PHARMASTAR
il Giornale online sui Farmaci

SIMIT

18° CONGRESSO NAZIONALE

Palermo, 24 - 27 novembre 2019

WWW.PHARMASTAR.IT

PDF INTERATTIVO

128 PAGINE
26 INTERVISTE
29 ARTICOLI

Introduzione

Infezioni ospedaliere multiresistenti, farmaci per l'HIV sempre più efficaci e che garantiscono una carica virale azzerata tale da non trasmettere l'infezione, antivirali contro l'epatite C che agiscono attivamente anche in pazienti difficili da trattare e comorbidi, infezioni sessualmente trasmissibili che tornano alla ribalta, nuovi virus e vecchie conoscenze destinate a cambiare il panorama internazionale dell'infettivologia. Sono stati questi i principali argomenti del XVIII congresso della SIMIT (Società Italiana di Infettivologia e Malattie Sessualmente Trasmissibili) che si è tenuto a Palermo dal 25 al 27 novembre 2019 e che ha visto alternarsi opinion leader nazionali in presentazioni, tavole rotonde e letture.

Dott. Marcello Tavio

Malattie infettive, i progetti della nuova presidenza della SIMIT

GUARDA IL VIDEO

L'Italia è prima in Europa per numero di morti legate ad infezioni causate da batteri resistenti agli antibiotici: dei 33mila decessi che avvengono ogni anno, infatti, oltre 10mila si registrano nel nostro Paese. Lo dice l'Istituto Superiore di Sanità sottolineando che, pur in presenza di un "trend in leggero calo, i valori restano oltre la media europea".

Gli antibiotici diventano una vera e propria arma, una risorsa per la nostra salute che va utilizzata bene. Abbiamo a disposizione nuovi antibiotici, delle combinazioni che grazie a precise caratteristiche farmacologiche sono altamente efficaci, come discusso in una specifica sessione congressuale.

"Abbiamo lavorato molto su vari fronti"- ha commentato il **prof. Massimo Galli** presidente uscente della SIMIT intervenuto in videoconferenza durante l'inaugurazione del congresso - "la nostra società scientifica negli ultimi anni si è trovata a essere rappresentata in ben 5 commissioni o gruppi di lavoro ministeriali spesso con un ruolo di coordinamento. Questo è un elemento di novità importante e coerente con i programmi che avevamo delineato e che vanno sicuramente continuati e che ci vedono impegnati su 5 fronti principali: HCV, HIV, vaccini, resistenze antimicrobiche e infezioni in ospedale e per finire malattie vettoriali e della globalizzazione in senso più lato della ripresentazione".

Altro argomento di grande interesse rimane l'HIV. Nel 2018, sono state riportate (entro il 31 maggio 2019) 2.847 nuove diagnosi di infezione da HIV pari a 4,7 nuovi casi per 100mila residenti. Lo affermano i dati diffusi dall'Istituto Superiore di Sanità, che confermano anche l'aumento di diagnosi tardive. La maggioranza di queste è attribuibile a rapporti sessuali non protetti, che costituiscono l'80,2% di tutte le segnalazioni. Per l'esattezza eterosessuali nel 41,2% dei casi, maschi che fanno sesso con maschi nel 39,0%. L'età mediana è di 39 anni per i maschi e di 38 anni per le femmine.

L'incidenza più alta è stata osservata tra le persone di 25-29 anni (11,8 nuovi casi ogni 100mila residenti di età 25-29 anni) e 30-39 (10,9 nuovi casi ogni 100mila residenti di età 30-39 anni). Tra le regioni con un numero superiore a un milione e mezzo di abitanti, le incidenze più alte sono state registrate in Lazio, Toscana e Liguria.

"Abbiamo attivato diversi gruppi di studio produttivi con altre società scientifiche e su diverse tematiche di grande rilevanza, siamo riusciti a ricominciare la storia delle lineeguida, non soltanto nell'HIV; di recente siamo riusciti ad avere un prezioso ruolo di stimolo e gestione di un importante documento sul messaggio U=U in ambito di HIV" ha proseguito Galli.

In ambito epatite C, la campagna SIMIT sull'emersione del sommerso è stata molto apprezzata. Inoltre, tanto lavoro sul tema è stato svolto grazie a una forte alleanza con le altre componenti come AISF (associazione italiana studio fegato) ed EpaC onlus che si battono su questo versante.

"Su questo tema abbiamo anche avuto un'audizione parlamentare e siamo coordinatori del tavolo di lavoro che si sta occupando del Piano Nazionale Epatite" ha precisato Galli.

Prof. Antonio Cascio

Storia dell'infettivologia palermitana

GUARDA IL VIDEO

Ad oggi sono stati trattati con le nuove terapie per l'HCV circa 196mila malati, con benefici sia sotto il profilo clinico che socioeconomico. Le nuove terapie sono in grado di eradicare il virus in poche settimane, sono efficaci nel 98% dei casi e senza effetti collaterali. Tuttavia vi sono circa 300mila soggetti stimati ancora da diagnosticare, con un'età tra 30-60 anni, circa 10 anni in meno rispetto all'età media dei pazienti già diagno-

Dr. Luigi Guarneri

I temi caldi della XVIII edizione del congresso SIMIT

GUARDA IL VIDEO

sticati e curati. I fattori di rischio prevalenti per gli individui con infezione non diagnosticata sono la pregressa o attuale tossicodipendenza (stimate circa 150mila persone) e tatuaggi o piercing (circa 80mila) fatti prima della scoperta del virus nel 1989.

I vaccini sono un altro caposaldo degli infettivologi italiani. Bisogna partire da campagne vaccinali diffuse a tutta la popolazione e soprattutto negli ospedali per i pazienti a rischio.

"Sui vaccini abbiamo partecipato a un'audizione parlamentare e ci stiamo battendo per portare i vaccini in ospedale per avvantaggiare le persone con fragilità, patologia cronica, anziani ambulatoriali, per sopperire a quella che è una evidente carenza della copertura vaccinale e quindi della capacità di evitare malattie evitabili soprattutto in queste fasce di popolazione" ha evidenziato Galli.

Patto Trasversale per la Scienza:

1. Tutte le forze politiche italiane si impegnano a sostenere la Scienza come valore universale di progresso dell'umanità, che non ha alcun colore politico, e che ha lo scopo di aumentare la conoscenza umana e migliorare la qualità di vita dei nostri simili.
2. Nessuna forza politica italiana si presta a sostenere o tollerare in alcun modo forme di pseudoscienza e/o di pseudomedicina che mettono a repentaglio la salute pubblica come il negazionismo dell'AIDS, l'anti-vaccinismo, le terapie non basate sulle prove scientifiche, ecc…
3. Tutte le forze politiche italiane si impegnano a governare e legiferare in modo tale da fermare l'operato di quegli pseudoscienziati, che, con affermazioni non-dimostrate e allarmiste, creano paure ingiustificate tra la popolazione nei confronti di presidi terapeutici validati dall'evidenza scientifica e medica.
4. Tutte le forze politiche italiane si impegnano a implementare programmi capillari d'informazione sulla Scienza per la popolazione, a partire dalla scuola dell'obbligo, e coinvolgendo media, divulgatori, comunicatori, e ogni categoria di professionisti della ricerca e della sanità.
5. Tutte le forze politiche italiane si impegnano affinché si assicurino alla Scienza adeguati finanziamenti pubblici, a partire da un immediato raddoppio dei fondi ministeriali per la ricerca biomedica di base".

“Continuerò il percorso come impostato dal prof. Galli e dalle gestioni precedenti perché il nostro scopo è quello di trasformare SIMIT in un brand di assoluta qualità; cercheremo pertanto di trasferire tutto quello che possiamo della nostra expertise e del nostro valore su SIMIT, perché questa società scientifica è veramente la nostra casa comune.

Penso che SIMIT abbia in questi anni l’occasione di utilizzare le patologie di competenza per mantenere un alto livello di visibilità e avere più presenza anche in campo scientifico. Alla base della SIMIT ci sono gli specializzandi su cui investiremo sempre di più in quanto è il segmento SIMIT dotato del maggior entusiasmo e della maggior forza e freschezza” ha sottolineato **Dott. Marcello Tavio**, Direttore dell’Unità Operativa di Malattie Infettive degli Ospedali Riuniti di Ancona ; Vice-Presidente Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali (SIMIT).

Il neo presidente ha anche evidenziato l’importanza di dotare sempre più di risorse le sessioni regionali che sono fondamentali per ottenere risultati concreti e di continuare a coinvolgere le Istituzioni, che restano un interlocutore privilegiato.

Il congresso si è svolto a Palermo che ha una lunga storia di studi ed esperienza sulle malattie infettive, sia universitaria che ospedaliera, come ha sottolineato il **prof. Antonio Cascio** presidente del congresso insieme al **dr. Luigi Guarneri**.

“Nel Congresso –ha precisato Guarneri– insieme al Ministero della Salute ed esponenti dell’Oms si è affrontato in maniera costruttiva quello che può essere definito il “Tuberculosis Italian gap”. Tantissimi gli altri temi trattati: dalla malattia da Clostridioides difficile alle malattie infettive correlate, alla globalizzazione e al riscaldamento globale, fino al trattamento delle infezioni causate da microorganismi MDR”.

Durante il congresso si è tenuto anche un importante appuntamento interamente dedicato al Patto Trasversale per la Scienza.

“Si tratta di un’associazione che nasce per promuovere la diffusione della scienza e del metodo scientifico sperimentale in Italia –ha spiegato Cascio- ai fini di superare gli ostacoli della disinformazione su temi scientifici e a tutela della salute del cittadino, così da difenderlo dalle fake news. Durante il congresso, sulla questione del Patto e sulle vaccinazioni nel paziente fragile, si è tenuta una sessione con referenti di diverse società scientifiche e discipline. Questi, assieme ad autorità ed istituzioni, hanno sottoscritto i cinque punti del Patto”.

In questo speciale abbiamo cercato di raccogliere le principali novità presentate durante la tre giorni e di raccontarle attraverso articoli e videointerviste agli esperti.

Le malattie infettive: ieri, oggi e domani

Lo scenario delle malattie infettive è profondamente cambiato negli anni. Ne ha parlato il **prof Massimo Andreoni**, direttore scientifico della SIMIT durante la sessione inaugurale del congresso illustrando i progressi diagnostici e terapeutici in ambito infettivologico e i microrganismi sia già sconfitti che emergenti.

"Quando ero un giovane infettivologo, le malattie infettive erano considerate un problema superato e questa disciplina in via di estinzione. Nel 1960 Macfarlane Burnet vinse il premio Nobel per i suoi studi sull'immunità naturale e nel 1962 affermò che la metà degli anni 50 rappresentava uno dei momenti più rivoluzionari della nostra storia sociale, grazie alla virtuale eliminazione delle malattie infettive" ha evidenziato Andreoni.

Secondo gli esperti del tempo la ricerca aveva portato all'estinzione delle malattie infettive allora presenti. Pochi anni dopo, un importante personaggio della medicina americana, William Steward, parlando alle Nazioni Unite riguardo alla futura ricerca americana, evidenziava che era giunto il tempo di chiudere un libro perché ormai gli antibiotici e i vaccini avevano modificato lo scenario della medicina e bisognava dedicarsi alle malattie degenerative.

La mortalità per malattie infettive negli USA era oggettivamente cambiata grazie a interventi sanitari banali come la clorazione delle acque, i primi vaccini e la lotta ai roditori che aveva sconfitto la peste.

Anthony Fauci, direttore per tanti anni dell'NHI, in una review pubblicata su Nature nel 2004 (1) descriveva quanto detto finora, ma sottolineava che negli anni successivi il mondo avrebbe dimostrato come tutto ciò fosse assolutamente falso e che le malattie infettive non sarebbero assolutamente sparite.

Nel giro di 20 anni, infatti, sono emerse numerose malattie infettive, come mostrato in **figura 1**.

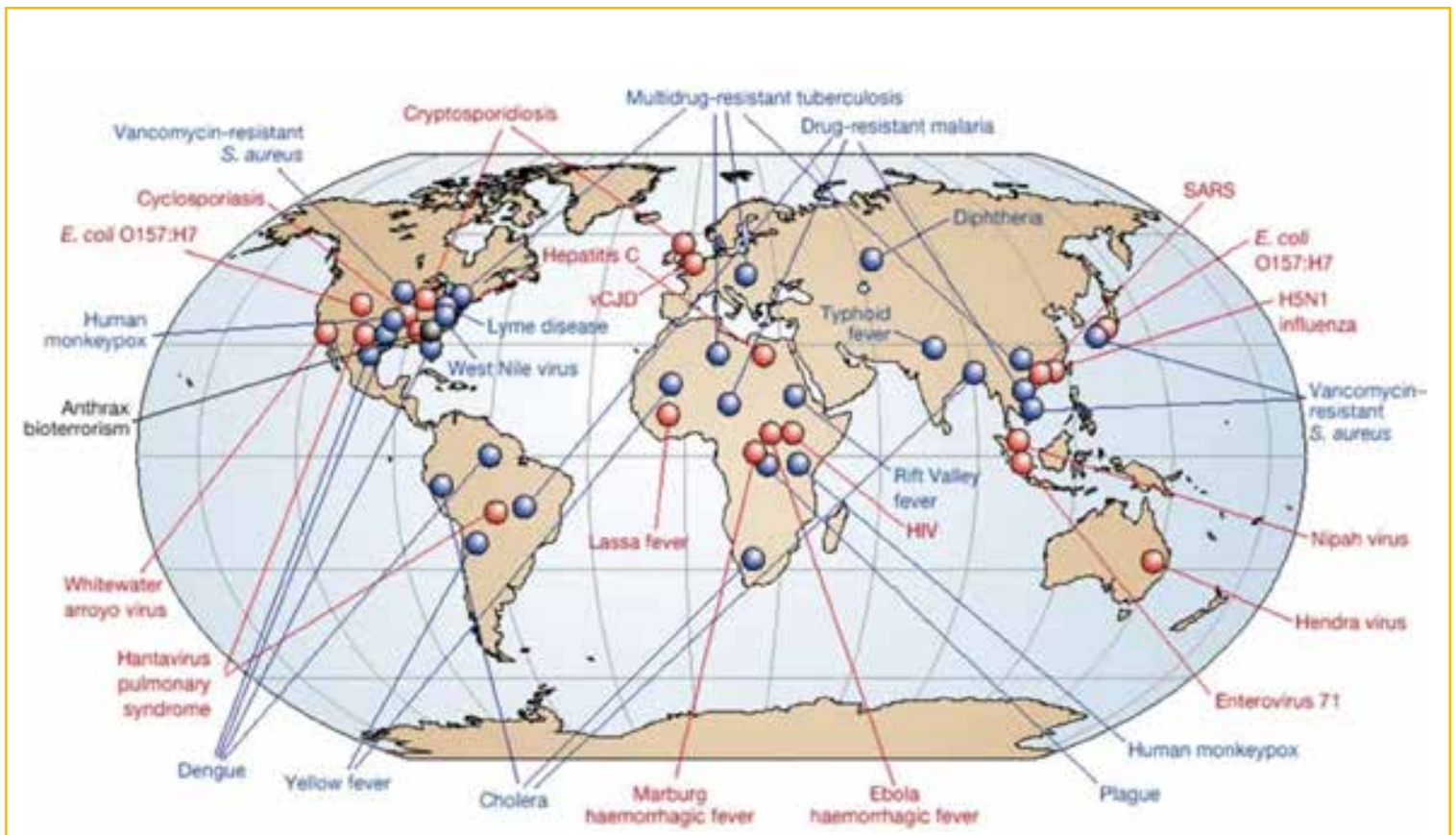


Figura 1

Oggi, come riporta l'OMS, almeno 1/4 delle morti (15 milioni circa) a livello globale sono dovute proprio alle malattie infettive.

Modifiche del paziente

Oggi in Italia il Servizio Sanitario Nazionale garantisce un'ottima assistenza e vengono trattati pazienti che fino a poco tempo fa venivano ritenuti incurabili. Si tratta di pazienti fragili in quanto sono in trattamento per malattie più o meno gravi e spesso usano farmaci biologici, che creano uno stato di fragilità e una elevata immunodepressione.

Uno studio apparso su Jama nel 2016 (2) su 35mila nordamericani, evidenzia come il 4% è stato almeno una volta immunodepresso nella vita e per il 3% lo è tutt'oggi.

Questa percentuale rappresenta un elevato numero di persone estremamente fragili (oggi includono anche i soggetti in trattamento con cortisone), e pertanto pone diverse domande e ripensamenti riguardo le misure di controllo degli alimenti, i cibi, i programmi di controlli su malattie e vaccini, le malattie da viaggi.

"I singoli interventi che facciamo possono incidere di volta in volta sui diversi compartimenti dell'immunità e possono di volta in volta far emergere alcuni microrganismi. Perciò bisogna intervenire in maniera saggia per anticipare ciò che potrebbe avvenire in futuro nel nostro paziente" ha evidenziato Andreoni.

"Questo era prevedibile, dal momento che il nostro organismo è costituito prevalentemente da microrganismi e una certa quantità di virus; potevamo aspettarci che la fragilità della persona portasse al risveglio di tutto ciò che trasportiamo" ha aggiunto Andreoni.

Se non si interverrà sull'antibiotico resistenza con una spesa pubblica di 13 miliardi di dollari in tutta Europa, i recenti cambiamenti avvenuti nei microrganismi causeranno 33mila decessi all'anno.

Era da attendersi anche la resistenza che molti microrganismi hanno sviluppato nei confronti dell'ospite e dei farmaci, smentendo quello che era stato definito il "miracolo della terapia antibiotica" che aveva modificato le curve di mortalità.

Già nel 1960 i ricercatori evidenziarono come la colonizzazione dello stafilococco aureo nel naso stesse diventando tetraciclina resistente per via dell'eccessivo uso ospedaliero della molecola. (3).

"Da quel momento si cominciò a parlare di superbatteri. Forse avremmo dovuto attuare delle iniziative già allora, per non trovarci oggi di fronte a problematiche difficilmente risolvibili come la tubercolosi multiresistente. Gli antibiotici rimangono un'arma meravigliosa, ma vanno usati nel modo opportuno" ha precisato Andreoni.

Iscriviti alla newsletter settimanale di PharmaStar

Modiche ambientali

Negli ultimi anni stanno avvenendo grosse modiche nell'ambiente in cui viviamo e questo complica ulteriormente la gestione delle malattie, senza considerare che oggi le epidemie si diffondono molto più rapidamente che nel passato.

Per esempio nel caso della peste del 1347, l'infezione si è diffusa in un arco di tempo di alcuni anni attraverso la via della seta, portando alla morte di oltre 1/4 della popolazione allora presente (20 milioni di persone, in Italia il 40% della popolazione). Quell'epidemia si diffuse in molti Stati e, probabilmente, con le armi che abbiamo a disposizione oggi si sarebbe potuta fermare.

Un'epidemia negli anni 2000 viaggia a velocità molto più elevate. La SARS del 2003 arrivò in tutto il mondo rapidamente attraverso un volo aereo, ad indicare quanto le distanze si siano accorciate.

Lo Spillover

Lo spillover è il passaggio dall'infezione dall'animale all'uomo. Alcuni virus, passando da un'animale all'altro come nel caso dell'influenza aviaria passata dagli uccelli ad altri animali, vanno incontro a riassortimenti virali che generano virus nuovi e diversi, capaci di infettare l'uomo e di dare origine a epidemie.

"Ricordiamo l'epidemia dell'H5N1, con 844 casi e 449 morti nei primi anni 2000 e un tasso di mortalità del 51%. Anche l'H7N9 è un'influenza molto frequente, considerando il numero dei mercati aviari che ci sono nelle diverse città; questo virus così pericoloso ha imparato a passare dall'animale all'uomo ma ancora non è in grado di trasmettersi da un essere umano all'altro. Se avvenisse la letalità riguarderebbe milioni di casi" ha spiegato Andreoni.

Le malattie vettoriali

I vettori hanno modificato la patologia umana costruendo un elenco di malattie che non è mai esaustivo.

Il numero di malattie trasmesse da vettori all'uomo è infatti copioso ed è preoccupante come si stiano diffondendo in tutto il mondo, parallelamente al processo di tropicalizzazione della terra.

Ad esempio, Ae. Aegypti è un vettore che trasporta molte malattie come il virus Zika, Febbre Gialla, Dengue, Chikungunya etc e, considerati i cambiamenti delle condizioni climatiche, nel 2050 potrebbe raggiungere una diffusione molto ampia.

Altro esempio è la zanzara tigre che ormai si è diffusa ed è abitualmente presente nel nostro paese.

Sviluppi nella diagnostica

La diagnostica ha subito profonde modifiche; la diagnostica microbiologica ha avuto un impulso incredibile grazie soprattutto a Kary Banks Mullis premio Nobel per la chimica nel 1993 per la scoperta della PCR, deceduto pochi anni fa.

Questa metodica ha rivoluzionato le nostre tecniche di diagnostica e oggi viene usata abitualmente nei laboratori con importanti vantaggi anche in termini di rapidità degli esiti.

"Basti pensare che agli inizi degli anni 70 i ricercatori erano impegnati a capire quale fosse l'agente eziologico dell'epatite non-A e non-B (quella che oggi chiamiamo epatite C); ci sono voluti 15 anni e un lavoro certosino di un ricercatore giapponese per isolare e poi sequenziare il DNA estratto dal plasma di persone malate. All'inizio degli anni '80, per isolare il virus dell'HIV, ci sono voluti 2 anni mentre quando è arrivata la SARS, negli anni 2000, sono bastate 4 settimane" ha sottolineato Andreoni.

In tema di diagnostica rapida i progressi hanno coinvolto anche l'antibiotico resistenza, grazie all'introduzione della spettrometria di massa con tecnologia MALDI-TOF per l'identificazione rapida di batteri e funghi e per l'ottenimento di un antibiogramma rapido grazie all'introduzione del "single cell automated time-lapse microscopy". Anche la biologia molecolare contribuisce in misura importante all'identificazione delle specie batteriche, garantendo un antibiogramma rapido in poche ore o minuti.

Sviluppi terapeutici

A livello di trattamento, si è modificato l'approccio concettuale all'intervento terapeutico sul paziente. La tecnologia è entrata direttamente nell'armamentario della medicina con farmaci non solo attivi contro un microrganismo, ma anche in grado di modificare le nostre capacità di risposta nei confronti del microrganismo stesso, con meccanismi che vanno dai super anticorpi a molecole in grado di modificare la reazione delle cellule del nostro organismo rispetto alle cellule infette.

Oggi, in un momento in cui abbiamo bisogno di nuove armi, vengono anche riconsiderate strategie antiche come la terapia antimicrobica con fagi che si conosce dal 1900.

Su questo tema l'FDA ha avviato un protocollo di ricerca per controllarne l'efficacia e anche l'Italia ne ha avuto dimostrazione in singoli casi.

Nuove tecnologie, guardando al futuro

L'infectogenomica, termine coniato da Robin Weiss, studia il confronto tra microrganismo e ospite attraverso le loro caratteristiche genetiche che questa disciplina ritiene fondamentali per l'evoluzione della malattia.

"Queste conoscenze ci devono aiutare a sviluppare strategie di terapia genica; Weiss è stato un precursore di quanto conosciamo oggi, ovvero la possibilità di modificare la cellula e i recettori

cellulari per rendere le cellule umane non più aggredibili da un virus, come avvenuto nel caso dell'HIV" ha aggiunto Andreoni.

"Molto interessanti sono anche le tecniche biomolecolari, come la CRISPR, che riconoscono un virus o un microrganismo una volta che è entrato in una cellula e si è integrato nel nostro genoma.".

In pratica all'interno di cellule si riescono a sequenziare, frammenti genici virali, come mostra uno studio pubblicato sulla rivista Molecular Cell lo scorso dicembre (4); lo studio evidenzia come si possano ottenere dei costrutti in grado di evidenziare il virus dell'influenza A, della coriomeningite linfocitaria e della stomatite vescicolare.

Una volta individuati i frammenti genici virali, grazie alla ricerca è ora possibile eliminarli sia in cellule isolate del paziente (in vitro) come anche nell'animale di laboratorio e nell'uomo (5).

Queste strategie terapeutiche sono spesso mediate dalla terapia oncologica e quindi da ricerche finalizzate all'eliminazione delle cellule neoplastiche con diverse modalità, tra cui la chimeric antigen receptor (CAR) therapy che ha permesso di ottenere successi fino a poco fa impensabili.

Alle cellule viene insegnato ad aggredire le cellule neoplastiche e, nel caso delle malattie infettive, ad attaccare le cellule infette.

"Vorrei ricordare il Libro Bianco delle Malattie Infettive, che è stato un grande sforzo compiuto qualche anno fa in cui abbiamo cercato di raccogliere tutti i casi presenti nei nostri ospedali. Abbiamo raccolto molti dati interessanti, come il concetto del case-mix che abbiamo commentato diverse volte, ossia, la complessità dei pazienti con malattie infettive che è risulta molto più elevata di quanto ci aspettavamo. Questo è il modo migliore di rappresentare oggi le malattie infettive, il paziente in tutta la sua complessità e fragilità" ha concluso Andreoni.

Bibliografia

Andreoni M. Lettura Inaugurale "Storia dell'Infettivologia". SIMIT 2019, Palermo 25-27 novembre.

1. Morens DM et al., The challenge of emerging and re-emerging infectious diseases. Nature. 2004 Jul 8;430(6996):242-9. Leggi
2. Harpaz R. et al., Prevalence of Immunosuppression Among US Adults, 2013. JAMA. 2016 Dec 20;316(23):2547-2548. doi: 10.1001/jama.2016.16477. Leggi
3. Berntsen CA., et al. Increased transmissibility of staphylococci to patients receiving an antimicrobial drug. N Engl J Med. 1960 Mar 31;262:637-42. DOI: 10.1056/NEJM196003312621301 Leggi
4. Freije CA et al., Programmable Inhibition and Detection of RNA Viruses Using Cas13. Mol Cell. 2019 Dec 5;76(5):826-837.e11. doi: 10.1016/j.molcel.2019.09.013. Leggi
5. June CH. Et at., Emerging Use of CRISPR Technology - Chasing the Elusive HIV Cure. N Engl J Med. 2019 Sep 26;381(13):1281-1283. doi: 10.1056/NEJMe1910754. Epub 2019 Sep 11.DOI: 10.1056/NEJMe1910754 Leggi

HIV

Combattere le nuove infezioni di HIV: Palermo terza Fast Track City in Italia.

L'evoluzione dei bisogni dei pazienti HIV positivi: quale regime antiretrovirale per un "buon" invecchiamento?

Le nuove terapie antiretrovirali incontrano le esigenze di salute delle persone con HIV?

HIV e comorbidità: una sfida ancora aperta

Quando la terapia diventa driver di prevenzione

Regimi Dual Therapy in HIV: un'idea o una soluzione pratica?

Long-Term Therapy, una nuova era nel trattamento dell'HIV?

Trattamento dell'HIV, quali sono le attuali strategie?

HIV e comorbidità: aggiornamenti dal gruppo di lavoro CISAI

Iscriviti alla newsletter settimanale di PharmaStar

Pillole video

Prof. Cristina Mussini

HIV, novità nel trattamento per i pazienti multiresistenti

GUARDA IL VIDEO

Combattere le nuove infezioni di HIV: Palermo terza Fast Track City in Italia.

A Palazzo delle Aquile, in contemporanea con il XVIII Congresso Simit, che si è tenuto nel capoluogo siciliano, ha avuto luogo un importante atto simbolico formale e sostanziale per la città e per il network di volontari e specialisti al centro di un impegno di solidarietà. Il Sindaco di Palermo **Leoluca Orlando** ha infatti firmato la "Paris Declaration", nata nel 2014, con cui la municipalità della città siciliana, terza città in Italia dopo Milano e Bergamo e prima nel Centro-Sud, si impegna a diventare una Fast Track City. Gli obiettivi conseguenti a tale firma sono due: azzerare i nuovi casi di infezione da HIV entro il 2030 e ridurre del 90-95% le nuove infezioni sino al 2022.

Secondo l'indagine realizzata sul campo a Milano, città apripista di questo progetto su un campione mirato di circa 1000 persone in fase di screening, una persona su 100 è risultata infetta dal virus dell'HIV.

"Il canale di contagio più ricorrente è quello sessuale: nel 54% dell'intero campione interessato si tratta di maschi che fanno sesso con maschi, nel 28% di uomini eterosessuali, nel 17% di donne eterosessuali, nell'1% di transgender. Il 15%, infine, è di nazionalità non italiana", sottolinea la **prof.ssa Antonella D'Arminio Monforte**, direttore Malattie infettive dell'Ospedale San Paolo di Milano, rappresentante clinica delle Fast Track Cities per la Città di Milano.

"Siamo orgogliosi di essere la prima città del Sud e del Mediterraneo ad aderire, per un progetto che vuole sfidare l'egoismo individuale e mettere al centro la persona. La nostra missione è che singolarmente siamo persone e che insieme siamo una comunità - ha dichiarato il Sindaco Orlando, membro del Global Parliament Major - Noi chiediamo che il progetto delle Fast Track Cities serva a rendere visibili coloro che hanno l'HIV.

A Palermo vogliamo rendere visibili tutti, perché chi è invisibile non ha diritti, e cerchiamo di mettere a disposizione risorse e strutture, competenze con piani di prevenzione e screening. Bisogna avere cura, del diverso e della malattia, e non averne paura. Palermo, quindi, sottoscrive con convinzione questa conferma di un cammino. Mi farò latore di poter allargare questa firma a tutti i 390 comuni dell'Isola di cui Palermo è capofila".

"Domenica 1 dicembre, in occasione della Giornata Mondiale contro l'AIDS, aderiranno a tale progetto internazionale, grazie all'ausilio di importanti aziende internazionali, anche i sindaci di Firenze e Brescia - aggiunge la prof.ssa - Ci sono in sospeso anche le firme delle municipalità di Bologna e Roma, auspichiamo che riescano ad aderire entro fine anno".

La storica firma è avvenuta durante la tavola rotonda "Come accelerare i target ambiziosi della terapia dell'HIV: "Fast Track Cities" in Italia", organizzata con il supporto non condizionato di Gilead. La firma è stata posta dal Sindaco Orlando e da Rosaria Iardino, in luogo di Betrand Audoin Vice Presidente IAPAC, con l'ausilio della Fondazione The Bridge, che ha avviato un accordo di partenariato per ridurre il rischio HIV nelle popolazioni a rischio.

L'appuntamento ha coinciso con l'apertura del XVIII Congresso Nazionale SIMIT, Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali. Durante il congresso, presieduto dai professori **Antonio Cascio** e **Luigi Guarneri**, è stato fatto il punto sull'attuazione del piano nazionale AIDS e sul piano nazionale di contrasto all'antibiotico-resistenza e sul sempre attuale problema delle vaccinazioni, soprattutto nel paziente a diverso titolo non immunocompetente.

"Sarebbe necessario e urgente una maggiore collaborazione tra noi specialisti con i medici di medicina generale - sottolinea **Marcello Tavio** nuovo Presidente della SIMIT - poiché i medici di base potrebbero con poche domande mirate sul comportamento sessuale del singolo, dinanzi a evidenze sullo stato di salute di quest'ultimo, favorire delle diagnosi precoci e individuare il virus con un semplice test".

"Nel Congresso saranno discussi in maniera dinamica e concreta - spiega il dott. Luigi Guarneri, Direttore UOC Malattie Infettive Osp. Umberto I (ASP Enna) - i principali aggiornamenti sulle più importati tematiche infettivologiche e chemioterapiche anche in collaborazione con altre branche specialistiche in considerazione della trasversalità della disciplina.

Si parlerà, inoltre, di sepsi e shock settico in collaborazione con i colleghi intensivisti. Inoltre, insieme ai radiologi, si discuterà delle più importanti novità dell'imaging in campo infettivologico, insieme col Ministero della Salute ed esponenti del WHO si affronterà in maniera costruttiva quello che può essere definito il "Tuberculosis Italian gap". Tantissimi gli altri temi trattati: dalla malattia da Clostridioides difficile alle malattie infettive correlate alla globalizzazione e al riscaldamento globale e al trattamento delle infezioni causate da microorganismi MDR".

Secondo l' indagine, emersa dalle statistiche sul campo a Milano, effettuata su un campione mirato di circa 1000 persone in fase di screening, in una persona su 100 è stato riscontrato il virus dell'HIV. L'età mediana delle persone che hanno chiesto lo screening per HIV è 28 anni, ma è particolarmente interessata tutta la fascia anagrafica tra i 24 e i 38 anni.

Dei possessori del virus, inoltre, l'82% sono uomini, il 17% donne e l'1% transgender. "Il canale di contagio più ricorrente - spiega la prof.ssa D'Arminio Monforte - è quello sessuale: nel 54% dell'intero campione interessato si tratta di maschi che fanno sesso con maschi, nel 28% di uomini eterosessuali, nel 17% di donne eterosessuali, nell'1% di transgender. Il 15%, infine, è di nazionalità non italiana".

Il 1° dicembre 2018 il Sindaco di Milano **Giuseppe Sala** ha firmato la "Paris Declaration", con cui la municipalità di Milano, prima in Italia, si è impegnata a ridurre al massimo, fino a zero, i nuovi casi di infezione nel 2030, puntando a diventare una Fast Track City, attraverso una serie di azioni che il Comune, con l'ausilio della Fondazione The Bridge, vorrà intraprendere per ridurre i casi di nuove infezioni, soprattutto nelle popolazioni a rischio.

Pochi mesi dopo Milano, anche il comune di Bergamo ha firmato il protocollo internazionale di Parigi, rendendo la Lombardia capofila in questa sfida. Ora è il turno di Palermo, prima città del Centro Sud Italia ad intraprendere questo percorso. I risultati di Bergamo, seconda città ad aver aderito, sono stati illustrati nell'esperienza diretta del dott. Marco Rizzi.

Il primo obiettivo, per il raggiungimento di tale risultato, è quello di uno screening più precoce, che consenta di individuare i nuovi infetti il prima possibile, così da metterli in terapia. "Recenti studi scientifici - spiega la prof.ssa Antonella D'Arminio Monforte - hanno ormai confermato che i soggetti hiv positivi in terapia e con carica virale non determinabile nel sangue non trasmettono il virus.

Urge quindi individuare quel 15-20% dei possessori del virus che ancora non è consapevole di averlo. Il secondo obiettivo di una città "fast", invece, è quello di rendere disponibile la profilassi pre-esposizione, la PrEP, per i gruppi maggiormente a rischio, sotto controllo medico.

Il terzo obiettivo è quello di divulgare e informare la popolazione, soprattutto i più giovani. Urgono anche programmi di intervento e di informazione per le fasce più fragili della popolazione, come i migranti provenienti dal Sud Africa, dove la malattia è ancora endemica, e per le donne e gli uomini eterosessuali che non si percepiscono a rischio. I maschi che fanno sesso con maschi, invece, hanno dimostrato recentemente una maggiore attenzione e consapevolezza nei confronti di questa problematica".

Iscriviti alla newsletter settimanale di PharmaStar

L'evoluzione dei bisogni dei pazienti HIV positivi: quale regime antiretrovirale per un "buon" invecchiamento?

Come è cambiata l'aspettativa di vita dei pazienti con infezione da HIV dai primi anni della grande epidemia ad oggi? Quali sono le loro richieste/bisogni? E come cambia la terapia antiretrovirale per far fronte a queste nuove sfide? Queste sono le domande a cui ha cercate di dare delle risposte l'intervento del **professor Giovanni Di Perri**, professore ordinario presso il Dipartimento di Discipline Medico Chirurgiche – Divisione Universitaria di Malattie Infettive – Ospedale Amedeo di Savoia – Università degli Studi di Torino.

Prof. Giovanni Di Perri

HIV, le moderne triplici terapie incontrano le esigenze dei pazienti

GUARDA IL VIDEO

Nel corso degli anni si è assistito a un radicale cambiamento della prognosi dei soggetti con infezione da HIV, con un allungamento dell'aspettativa di vita che quasi eguaglia quella della popolazione generale.

L'aumentata aspettativa si traduce in nuove richieste e nuovi bisogni, dettati dal fatto che la popolazione HIV invecchia, manifestando quindi patologie tipiche dell'invecchiamento, che prima erano ad appannaggio della popolazione generale. Ecco dunque che i pazienti non vengono più seguiti solo per la patologia di natura infettiva, ma anche per tutta una serie di comorbidità, nonché per la complicata gestione della politerapia.

Tuttavia, non va dimenticato che l'HIV di per sé provoca un invecchiamento precoce e quindi nei soggetti HIV-positivi si riscontrano più frequentemente: alterata funzionalità renale, maggiore rischio di fratture, maggiore rischio metabolico, maggior rischio diabetico e insulti cardiovascolari.

A conferma di ciò, uno studio pubblicato nel 2016 (1) ha evidenziato che, mentre nella popolazione generale gli interventi mirati a ridurre il rischio cardiovascolare si sono tradotti in una diminuzione del rischio stesso, nel sottogruppo di soggetti con infezione da HIV il rischio è addirittura aumentato (**Fig. 1**).

L'esigenza principale dei pazienti HIV-positivi oggi è quella di invecchiare bene, cercando di prevenire o comunque limitare, laddove possibile, comorbidità e tossicità, anche legata alla terapia antiretrovirale stessa.

Le nuove linee guida di EACS (European Aids Clinical Society; versione 10.0 di novembre 2019) tengono conto di tutti questi elementi e danno una sorta di panorama generale delle varie possibilità in funzione in particolare del terzo farmaco, lasciando comunque come opzione preferita la triplice terapia con inibitori dell'integrasi.

Tra le diverse opzioni vengono elencate anche le terapie a due farmaci e la doravirina, che se da un lato rappresenta un po' un ritorno al passato, dall'altro indica il recupero di una categoria con caratteristiche nuove e molto diverse.

Le linee guida DHHS (US Department of Health and Human Service) sono invece più restrittive. Le tabelle sono separate e si identificano i regimi a tre farmaci a base di inibitori dell'integrasi come prima scelta, mentre gli altri regimi, compresa la terapia duplice, vengono lasciati di riserva.

Le linee guida IAS-USA (International Antiviral Society -USA)del 2018 tolgono raltegravir e tenofovir disoproxil fumarato (TDF) dalle prime scelte, specificando che TDF non è raccomandato in chi è a rischio di sofferenza renale e/o ossea. Per quanto concerne l'impiego del regime a due farmaci, l'uso viene ristretto a chi non può assumere un certo tipo di nucleoside o nucleotide.

La principale novità introdotta da queste linee guida è rappresentata da bictegravir che essendo un inibitore dell'integrasi di ultima generazione ha un coefficiente di variazione più ristretto rispetto a raltegravir, risultando quindi più affidabile.

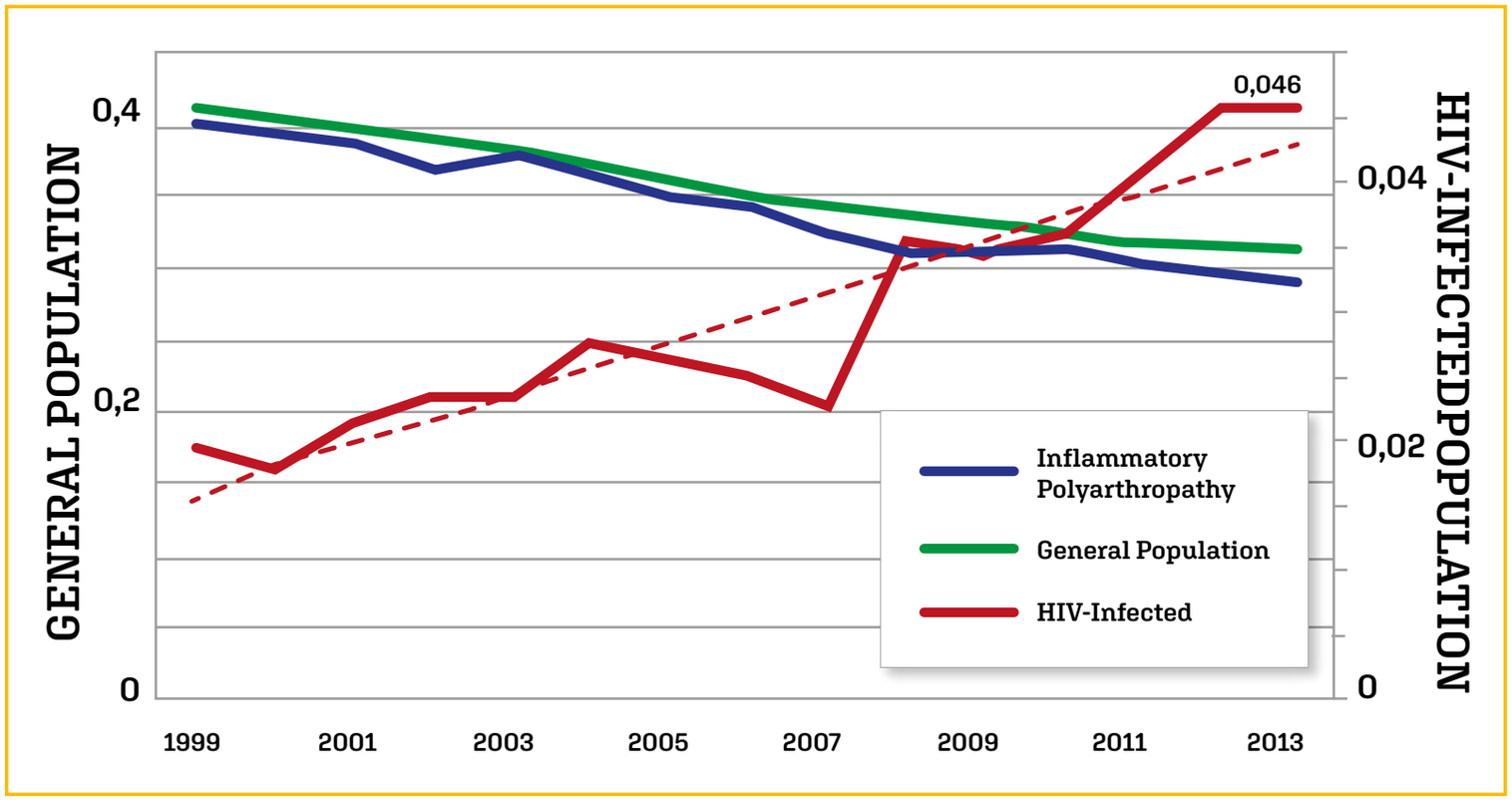


Figura 1. Mortalità per rischio cardiovascolare (CVD) (1).

Due trial clinici di fase III (GS-US-380-1489, GS-US-380-1490) hanno valutato la non inferiorità di bictegravir rispetto a dolutegravir, poiché quest'ultimo aveva già dimostrato la propria superiorità sia rispetto agli inibitori delle proteasi (PI) sia rispetto agli inibitori non nucleosidici della retrotrascrittasi (NNRTI).

Nel trial 1489 bictegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamide (B/F/TAF) in un'unica compressa è risultato non inferiore ad abacavir/lamivudina/dolutegravir (ABC/3TC/DTG) e in caso di fallimento virologico non sono state evidenziate resistenze (2).

Nel trial 1490, B/F/TAF è risultato non inferiore a dolutegravir/lamivudina/tenofovir alafenamide (DTG/3TC/TAF) e anche in questo caso non sono state selezionate mutazioni codificanti le resistenze (3), confermando l'eccellenza di questa categoria di inibitori dell'integrasi.

Entrambi i regimi di quest'ultimo trial clinico contengono TAF al posto di TDF, che non viene secreto facilmente nelle urine e tende ad accumularsi nelle cellule tubulari dando tossicità mitocondriale. Le cellule tubulari a lungo andare rilasciano fosfati che determinano una riduzione di matrice strutturale ossea. Gli studi di confronto tra TAF e TDF indicano, infatti, che in presenza di TAF ci sia una minore riduzione delle densità minerale ossea, raccomandando l'impiego di questa molecola in situazioni di sofferenza renale e ossea.

In seguito all'impiego su larga scala di TAF e degli inibitori dell'integrasi, recentemente sono stati pubblicati dati relativi all'aumento del peso che sembrerebbe essere legato all'uso di queste molecole (4). Tuttavia, data la natura multifattoriale dell'aumento di peso, che deve tenere conto di fattori demografici, fattori HIV-correlati e composizione dei regimi terapeutici, il meccanismo esatto per cui certe molecole antiretrovirali possano contribuire all'aumento di peso è a tutt'oggi sconosciuto.

Sempre all'interno dell'ottica di "far invecchiare bene i pazienti con infezione da HIV" si inserisce il grande dibattito sull'impiego della terapia antiretrovirale a due farmaci.

I due studi in doppio cieco di fase III (GEMINI 1 e GEMINI 2) hanno dimostrato la non inferiorità di un regime a due farmaci con dolutegravir/lamivudina rispetto ad un regime a 3 farmaci con dolutegravir/ tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina in soggetti naïve con HIV-RNA fino a 500.000 copie/ml (5, 6). Sia a 48 sia a 96 settimane la proporzione di soggetti che ha raggiunto l'endpoint di HIV-RNA < 50cp/ml è risultata simile tra i due bracci, senza insorgenza di resistenze.

Un minor rendimento è stato osservato in un piccolo sottogruppo di soggetti con CD4<200/mmc all'inizio della terapia. Da questi studi emerge l'indicazione di chi può fare una duplice terapia: soggetti con più di 200/mmc CD4 e meno di 500.000 copie/ml di HIV-RNA. La raccomandazione a non iniziare una duplice terapia in soggetti con CD4<200/mmc è presente nelle linee guida di EACS, ma non in quelle DHHS che, al contrario, non pongono alcun limite alla conta dei CD4.

La duplice terapia, invece, non è raccomandata in tutti quei casi per i quali l'attività dei due farmaci non può essere assicurata,

cioè in soggetti con una pregressa storia di fallimenti e un profilo di resistenze a più classi, in soggetti con scarsa aderenza, o qualora vi siano dubbi sull'esposizione farmacocinetica.

"Il dibattito c'è, rimarrà e sarà sempre più vivace il dato che si può aggiungere rispetto a tre/quattro anni fa è che effettivamente il nucleoside non è più quella variabile limitante che era stata e che aveva suggerito e stimolato studi con un numero minore di farmaci." Così conclude il proprio intervento il prof. Di Perri.

Bibliografia

Di Perri G., L'evoluzione dei bisogni del paziente. SIMIT 2019, Palermo 25-27 novembre.

1. Feinstein MJ et al. Patterns of Cardiovascular Mortality for HIV-Infected Adults in the United States: 1999 to 2013. Am J Cardiol. 2016 Jan 15;117(2):214-20. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.10.030. Epub 2015 Nov 6.
2. Gallant J et al. Bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir, abacavir, and lamivudine for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380-1489): a double-blind, multicentre, phase 3, randomised controlled non-inferiority trial. Lancet. 2017 Nov 4;390(10107):2063-2072. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32299-7. Epub 2017 Aug 31.
3. Sax PE et al. Coformulated bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide, for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380-1490): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trial. Lancet. 2017 Nov 4;390(10107):2073-2082. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32340-1. Epub 2017 Aug 31.
4. Sax PE et al. Weight Gain Following Initiation of Antiretroviral Therapy: Risk Factors in Randomized Comparative Clinical Trials. Clin Infect Dis. 2019 Oct 14. pii: ciz999. doi: 10.1093/cid/ciz999. (Epub ahead of print)
5. Cahn P et al. Dolutegravir plus lamivudine versus dolutegravir plus tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (GEMINI-1 and GEMINI-2): week 48 results from two multicentre, double-blind, randomised, non-inferiority, phase 3 trials. Lancet. 2019 Jan 12;393(10167):143-155. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32462-0. Epub 2018 Nov 9. Erratum in: Lancet. 2018 Nov 28.
6. Cahn P et al. Durable Efficacy of Dolutegravir Plus Lamivudine in Antiretroviral Treatment-Naïve Adults With HIV-1 Infection: 96-Week Results From the GEMINI-1 and GEMINI-2 Randomized Clinical Trials. J Acquir Immune Defic Syndr. 2019 Dec 10. doi: 10.1097/QAI.0000000000002275. (Epub ahead of print)

Le nuove terapie antiretrovirali incontrano le esigenze di salute delle persone con HIV?

I bisogni dei pazienti con HIV sono principalmente i deficit di salute, legati alla malattia ma anche correlati al suo stato di condizione cronica. Le aree da prendere in considerazione sono quella medica, a livello sia individuale (fisica e psicologica) che di interazione con il sistema sanitario, e quella sociale, ha spiegato nella sua relazione al congresso **Simone Marcotullio**, consulente socio sanitario.

Quali vantaggi con le prossime terapie antiretrovirali?

Il razionale di sviluppo dei futuri farmaci long-acting a somministrazione iniettiva si basa sulla possibilità di fornire ai pazienti con HIV un beneficio in termini di maggiore libertà dallo stigma e di superamento della scomoda necessità della somministrazione giornaliera.

I dati di una survey prospettica europea sui pazienti e sui loro familiari hanno infatti evidenziato le loro preoccupazioni in merito al fardello dell'assunzione giornaliera della terapia, sulla sua interferenza con la vita quotidiana e sulla possibilità di dimenticarsene (in totale il 38% degli intervistati). Come anche il fatto che l'assunzione giornaliera rappresenti un ricordo costante della condizione di sieropositività (66%).

Secondo i dati italiani emersi da un'altra indagine (1), i pazienti con HIV hanno bisogno di "normalità" e questi farmaci possono soddisfare questa esigenza, dato che per il 29% dei soggetti l'assunzione giornaliera interferisce con la loro vita affettiva. Come prevedibile, un'alta percentuale dei partecipanti (83%) ha dichiarato di gradire molto o moltissimo la possibilità di diradare le somministrazioni.

Simone Marcotullio, consulente socio sanitario

Esigenze dei pazienti con HIV, quali sono e quanto sono soddisfatte dai nuovi farmaci

GUARDA IL VIDEO

Lo stesso per il bisogno di "libertà", infatti il non dover ricordare di assumere ogni giorno la terapia è stato ritenuto un peso in meno dal 69% dei soggetti. Come anche il bisogno di "nuovi modelli di salute", che non richiedano una troppo frequente necessità di recarsi in ospedale o di rivolgersi alla farmacia per reperire i farmaci.

«Oggi abbiamo un farmaco eccezionale, dolutegravir, che ci permette anche terapie con l'impiego di soli due farmaci. Questo comporta il grosso vantaggio di avere meno interazioni farmacologiche, ma soprattutto una minore tossicità» ha detto il **prof. Massimo Andreoni**, Direttore UOC di Malattie infettive e Day Hospital, Dipartimento di Medicina, Policlinico Tor Vergata, Roma, intervistato da Pharmastar. «Credo che le strategie a

due farmaci abbiano un grande avvenire, perché in presenza di un trattamento a lungo termine ridurre la tossicità e i costi diventa indispensabile, tanto per la qualità della vita dei pazienti quanto per la sanità pubblica».

«Ci sono anche importanti prospettive perché se oggi abbiamo due duplici terapie, dolutegravir/amivudina e dolutegravir/rilpivirina, prossimamente avremo a disposizione sempre due farmaci, ma in versione long-acting, che ci daranno la possibilità di fare somministrazioni non più giornaliere ma addirittura una volta ogni 2 mesi, con un grande vantaggio per i nostri pazienti» ha aggiunto.

I regimi giornalieri con 1 sola compressa al giorno, che combinano anche 2-3 farmaci per i pazienti sia naïve che sottoposti a switch terapeutico, possono invece rappresentare una potenziale risposta alla necessità di un minor carico di effetti collaterali e di tossicità a lungo termine.

Conoscere bisogni ed esperienze dei pazienti per un salto di qualità

È molto importante saper intercettare i bisogni dei pazienti utilizzando le metodologie giuste e soprattutto, una volta che ricaviamo dei dati in merito, è importante capire a chi farli conoscere, ha sottolineato Marcotullio. Informazioni che possiamo ottenere grazie ai dati di esperienza del paziente attraverso i PROMs (Patient Reported Outcome Measures), che ci danno una visione dell'impatto di un intervento o di una terapia, e in misura minore con i PREMs (Patient Reported Experience Measures) che forniscono invece informazioni sulla qualità delle cure.

Come abbiamo bisogno di conoscere il vissuto del paziente sul farmaco e poter monitorare il suo percorso di cura: un eccesso di visite, di esami e di presenza in ospedale possono influire sulla qualità della vita e sull'esito del trattamento (**fig. 1**).

Prof Massimo Andreoni, Direttore UOC

HIV, semplificazione e vantaggi della duplice terapia

GUARDA IL VIDEO

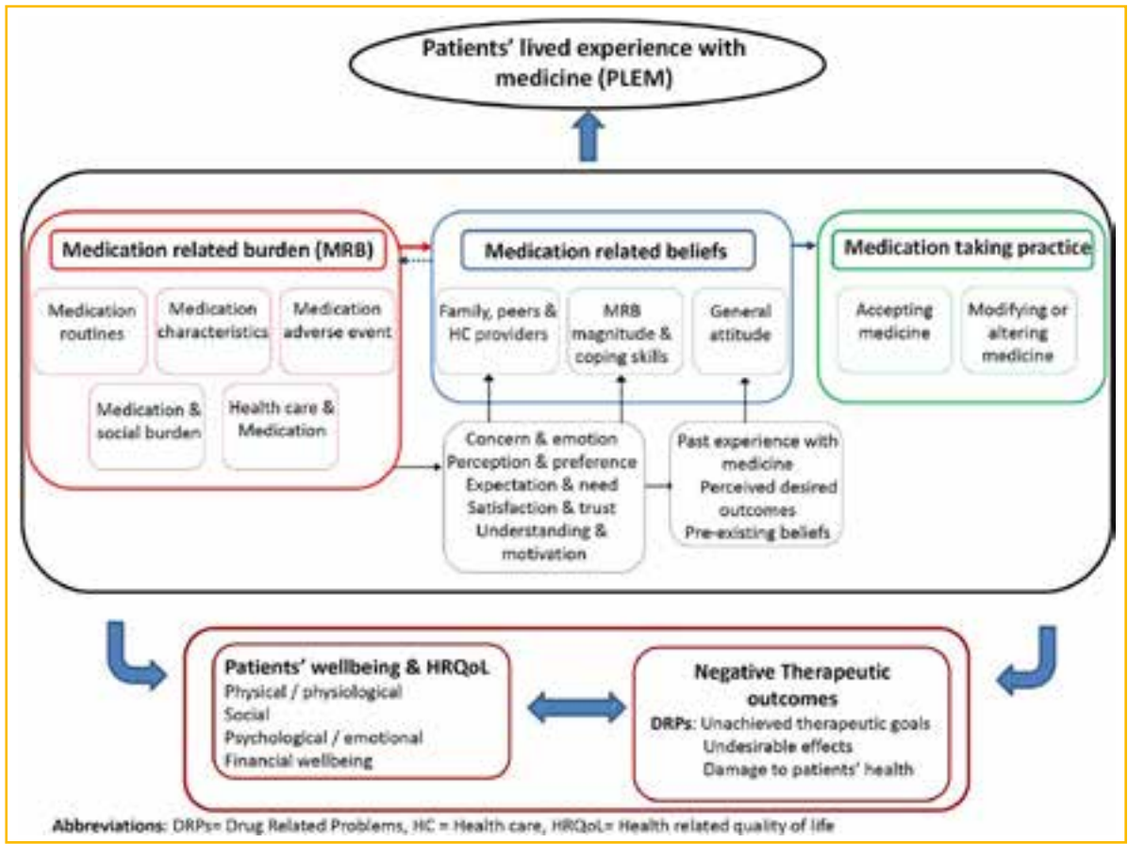


Figura 1 - Modello concettuale dell'esperienza vissuta dai pazienti con i medicinali (2)

«Per concludere possiamo affermare che le nuove terapie antiretrovirali incontrano in linea di massima le esigenze di salute, occorre però spostare l'attenzione anche sull'esperienza del paziente riguardo alla malattia, alla terapia e all'interazione con il sistema sanitario, una necessità condivisa da tutti i player, non solo a livello clinico ma anche istituzionale, in modo che ne consegua un beneficio concreto per i pazienti» ha concluso Marcotullio.

Bibliografia

Marcotullio S. Le nuove terapie antiretrovirali incontrano le esigenze di salute delle persone con HIV? SIMIT 2019, Palermo 25-27 novembre.

1. Rusconi S et al. Long-acting agents for HIV infection: biological aspects, role in treatment and prevention, and patient's perspective. New Microbiol. 2017 Apr;40(2):75-79. Leggi
2. Mohammed MA et al. Medication-related burden and patients' lived experience with medicine: a systematic review and metasynthesis of qualitative studies. BMJ Open. 2016 Feb 2;6(2):e010035. Leggi

HIV e comorbidità: una sfida ancora aperta

Le comorbidità correlate all'HIV sono diventate la quota clinica preponderante dei pazienti HIV positivi. Se si escludono i pazienti che hanno sviluppato l'AIDS e i pochi pazienti con infezione primaria, la maggior parte della clinica correlata all'HIV oggi, è legata alla concomitanza di altre problematiche. Ne ha parlato il **dott. Andrea Antinori**, Direttore UOC Immunodeficienze Virali, Istituto Nazionale Malattie Infettive Lazzaro Spallanzani I.R.C.C.S. nella sua relazione al congresso.

I dati sulle comorbidità provengono da studi osservazionali e non da trial clinici: è dai database osservazionali che vengono registrate le prevalenze di queste manifestazioni, le caratteristiche, la gravità, la prognosi e i fattori associati.

"Oggi per fortuna possiamo dire che i pazienti HIV invecchiano e l'HIV è diventata una malattia cronica. Osserviamo infatti un crescente aumento di queste comorbidità, ovvero patologie concomitanti, cioè altre malattie perlopiù non infettive. Parliamo di diabete, ipertensione, malattia cardiovascolare, malattia cerebro vascolare, malattia renale cronica, osteoporosi, disturbi neuro cognitivi, tumori, anche tumori non correlati all'HIV. Tutte queste manifestazioni tipiche dell'invecchiamento sono legate a meccanismi di tipo immunologico e propri dell'immunodeficienza data da HIV. Ci sono studi che fanno vedere, per esempio quelli fatti nella coorte ICONA dal 2004 al 2014, un sostanziale aumento di queste manifestazioni. Questo ci deve trovare preparati con un approccio multidisciplinare perché il miglioramento delle condizioni di vita e di salute di questi pazienti passa anche attraverso il controllo di tutte le malattie concomitanti" ha commentato ai microfoni di Pharmastar Antinori

Prof. Andrea Antinori

HIV e comorbidità, una sfida ancora aperta

GUARDA IL VIDEO

Le fotografie mostrate da due studi di coorte: Eurosida (database osservazionale europeo) ed ICONA (coorte italiana pazienti HIV positivi) mostrano entrambe un aumento di malattia renale cronica e un incremento dei soggetti con alto rischio secondo Framingham (score per stimare il rischio cardiovascolare) in confronto alla decade precedente. (1,2)

Lo studio POPPY ha evidenziato, invece, come nei pazienti over 50, alcune manifestazioni siano legate a una severità maggiore nel caso di più lunghi intervalli di tempo di trattamento e durata della malattia. (3)

"Le comorbilità non sono degli eventi isolati ma sono eventi tra loro correlati e possono rispondere a determinati pattern. Un pattern è legato per esempio a tutta l'area delle infezioni

sessualmente trasmissibili che sono prevalentemente correlate a fattori che riguardano il comportamento. Un altro pattern può essere legato a tutte le implicazioni di tipo neuro psichiatrico e poi c'è un gruppo molto nutrito di comorbidità che interessano soprattutto i due grandi rischi, quello di malattia renale cronica e soprattutto l'area cardiovascolare a partire dall'infarto del miocardio" afferma Antinori (4). (**Fig 1**) Le comorbidità dei pazienti over 50 e over 60 sono specifiche e tendono a correlare tra di loro (5).

I farmaci antiretrovirali sono coinvolti nell'insorgenza di comorbidità non HIV -correlate?

Gli aspetti da tenere in considerazione sono sicuramente i seguenti:

- scelta dei farmaci più idonei in presenza di determinate comorbilità in termini di profilo di sicurezza
- effetti collaterali a lungo termine dei farmaci antiretrovirali

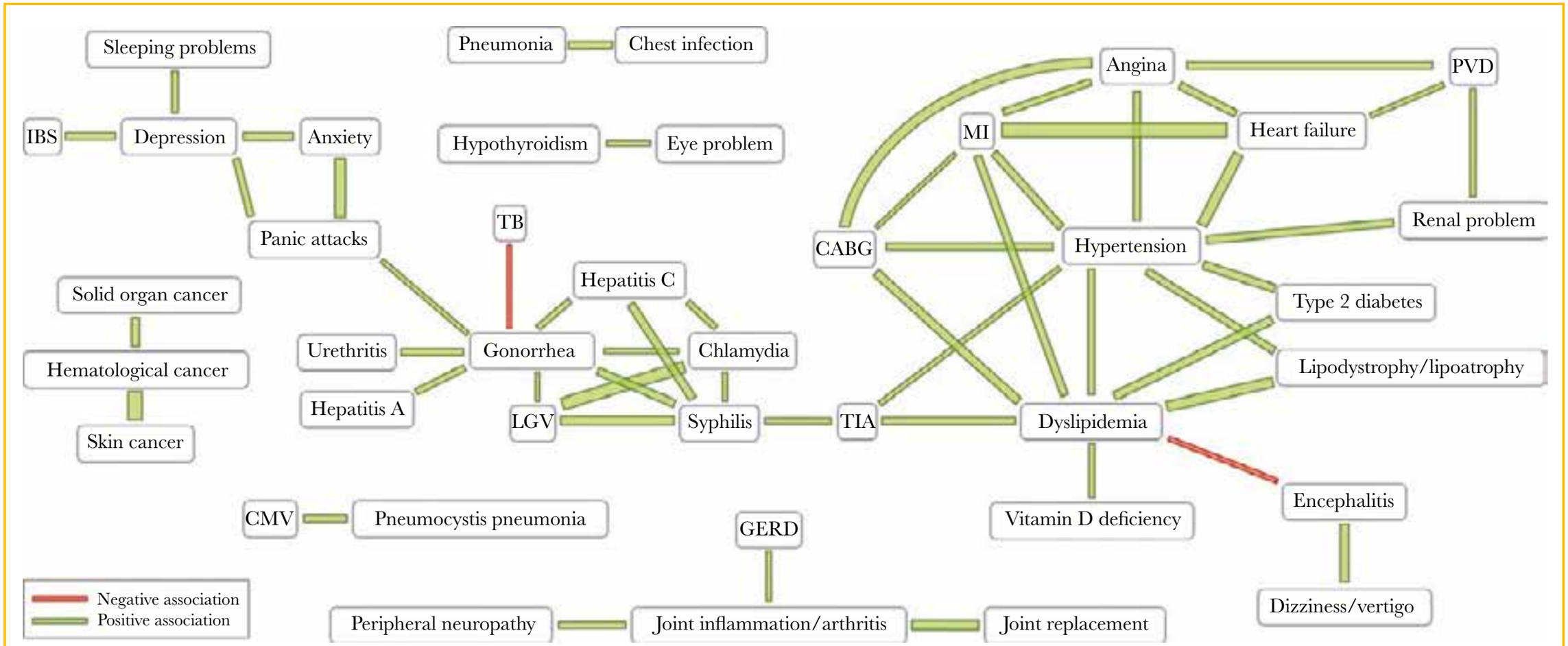


Figura 1.- Associazioni significative tra comorbidità.

Il rischio cardiovascolare è raddoppiato nei pazienti con HIV anche se i determinanti di tale rischio sono gli stessi delle malattie croniche e dell'invecchiamento della popolazione generale, come: fumo, aumento dell'età, sesso maschile e dislipidemia. (5-6).

È noto che i farmaci antiretrovirali influiscano sull'assetto lipidico dei pazienti HIV; infatti il profilo lipidico è uno dei marcatori di sicurezza della terapia antiretrovirale che ad oggi viene tenuto più in considerazione. Pertanto, i farmaci di nuova generazione si sono evoluti ed hanno un impatto migliore sui lipidi, rispetto a farmaci di vecchia generazione (i.e. analoghi timidinici e inibitori delle proteasi).

Tenendo conto dell'invecchiamento della popolazione HIV, le case farmaceutiche tendono a inserire sul mercato farmaci con un sempre minore impatto sull'assetto lipidico per non peggiorare l'aumentato rischio cardiovascolare.

"A dimostrazione del minor impatto dei nuovi farmaci sul profilo lipidico, ci sono i dati degli studi sui naïve di doravirina appena pubblicati (5). Doravirina è un inibitore non nucleosidico della trascrittasi inversa, l'ultimo della generazione, che sta per arrivare. Sono dati molto interessanti ed alcuni sostengono che possa avere quasi un effetto statin-like visto che nei naïve si osserva una riduzione del colesterolo totale e del colesterolo LDL "commenta Antinori.

Tenofovir alafenamide (TAF) può rappresentare un problema per alcune comorbidità, in quanto si è dimostrato molto vantaggioso sul profilo osseo e renale, ma un po' meno sul profilo lipidico.

Sappiamo che molti farmaci (i.e. efavirenz, dolutegravir) (6) possono avere un impatto sul profilo neuropsichiatrico (depressione, ansia e altri disturbi del tono dell'umore oltre che disturbi del comportamento). La doravirina si propone come un farmaco molto interessante sulla safety perché ci sono dati che vengono dagli studi comparativi che mostrano che il tasso di interruzione è sicuramente migliore di quello di altri farmaci (7).

Altro tema affrontato da Antinori è stato quello della polifarmacia, ovvero l'associazione tra più agenti terapeutici per il trattamento di una patologia. Sicuramente esistono molte interazioni farmacologiche nel trattamento dell'HIV e riguardano molte categorie di farmaci, dagli psicofarmaci alle statine. Anche gli antiretrovirali stessi possono interagire tra di loro, quindi è materia molto complessa regolata da numerosi dati, ed è certamente un argomento a cui il clinico esperto di HIV presta molta attenzione.

Farmaci antiretrovirali e aumento di peso

L'associazione tra regime antiretrovirale ed aumento di peso/obesità, sta diventando un argomento di grande interesse scientifico. I dati osservazionali hanno registrano, in rapporto agli inibitori delle integrasi di seconda generazione, un tendenziale aumento del peso (8). Ad oggi il tema è controverso in quanto non è chiaro il meccanismo patogenetico che sta alla base. Nella comunità scientifica non tutti sono concordi, in quanto i risultati non sono univoci, i risultati ottenuti nelle coorti europee, ad esempio, non portano alle stesse evidenze e l'aumento di peso può essere multifattoriale: fattori genetici (9), recupero fisiologico del peso nel paziente naïve. Il dibattito è aperto e certamente gli studi che verranno presentati nei prossimi congressi internazionali saranno utili per chiarire tutte le domande aperte in merito a questo tema.

Bibliografia

Antinori A. HIV e comorbidità: una sfida ancora aperta. SIMIT 2019, Palermo 25-27 novembre.

1. Pelchen-Matthews, Annegret, et al. “Aging and the evolution of comorbidities among HIV-positive individuals in a European cohort.” Aids 32.16 (2018): 2405-2416.
2. d’Arminio Monforte, A., et al. “Evolution of major non-HIV-related comorbidities in HIV-infected patients in the Italian Cohort of Individuals, Naïve for Antiretrovirals (ICONA) Foundation Study cohort in the period 2004–2014.” HIV medicine 20.2 (2019): 99-109.
3. De Francesco, Davide, et al. “Do people living with HIV experience greater age advancement than their HIV-negative counterparts?.” AIDS (London, England) 33.2 (2019): 259.
4. De Francesco, Davide, et al. “Patterns of co-occurring comorbidities in people living with HIV.” Open forum infectious diseases. Vol. 5. No. 11. US: Oxford University Press, 2018.
5. Althoff, Keri N., et al. “Contributions of traditional and HIV-related risk factors on non-AIDS-defining cancer, myocardial infarction, and end-stage liver and renal diseases in adults with HIV in the USA and Canada: a collaboration of cohort studies.” The Lancet HIV 6.2 (2019): e93-e104.
6. Comparative neuropsychiatric toxicity profile of dolutegravir (DTG) versus efavirenz (EFV) versus other antiretroviral third drugs used either in first-line or switch antiretroviral therapies (ART): data from Icona Foundation Study Cohort. EACS 2019 PE32/10
7. Thompson, Melanie, et al. “Once-daily Doravirine for Initial Treatment of Adults Living With Human Immunodeficiency Virus–1: An Integrated Safety Analysis.” Clinical Infectious Diseases (2019).
8. Sax, Paul E., et al. “Weight gain following initiation of antiretroviral therapy: risk factors in randomized comparative clinical trials.” Clinical Infectious Diseases (2019).
9. Dolutegravir (DTG) in combination with tenofovir alafenamide (TAF) is linked to increases in weight and clinical obesity – ADVANCE trial presented PS3/3 EACS 2019.

Quando la terapia diventa driver di prevenzione

Se fino a ieri si guardava alla terapia antiretrovirale come a un mero strumento atto a tenere sotto controllo la progressione della malattia, considerarla oggi come ad un intervento terapeutico a appannaggio delle persone sieropositive è riduttivo e incompleto. Quando si parla di terapia antiretrovirale oggi anche di prevenzione, di riduzione del rischio di trasmissione a ZERO, sieropositive e si parla di persone sieronegative.

Concetti nuovi come Treatment as Prevention (TasP), Pre-Exposure Prophylaxis (PrEP) e Undetectable=Untransmittable (U=U) cominciano a circolare anche tra i non addetti ai lavori, la città di Basilea in occasione della 17a Edizione del *European AIDS Conference*, tenutasi a novembre 2019, è stata ricoperta di slogan e striscioni.

Come si è arrivati a questi importantissimi risultati e in che direzione sta andando la comunità scientifica sono gli argomenti affrontati dal **dott. Andrea Antinori**, direttore della U.O.C. Immunodeficienze Virali, presso INMI Lazzaro Spallanzani di Roma, nel suo intervento congresso SIMIT.

Prof. Andrea Antinori

HIV, importanza del raggiungimento dell'U=U (non rilevabile=non trasmissibile)

GUARDA IL VIDEO

TasP e U=U: concetti nuovi che affondano le loro radici nel passato

L'utilizzo della terapia antiretrovirale come strumento per ridurre il rischio di trasmissione di HIV viene definito TasP, ossia Trattamento come Prevenzione. Il principio su cui si basa la TasP è il "controllo della viremia/carica virale" (quantità di virus nel sangue della persona HIV-infetta) come fattore determinante anche per il controllo dell'infettività. Legato a questo concetto, si sta facendo piano piano largo il concetto di "non rilevabile=non trasmissibile" (U=U), cioè il principio secondo cui il rischio di contagio è inesistente/insignificante, a patto che la carica virale non sia rilevabile da almeno sei mesi.

Il primo dato a sostegno di questa tesi risale al 2000, con uno studio americano condotto in Uganda che è la prima dimostrazione pratica che l'infezione non si trasmette quando il numero di copie virali è basso (1). Questo è però un modello di storia naturale, in cui i pazienti non assumono terapia e tuttavia dimostra che in soggetti con viremie basse (HIV-RNA < 400 copie/ml) di fatto non c'è incidenza di trasmissione (**fig. 1**).

Il secondo punto cruciale di questa questione risale al 2008, in particolare al 30 gennaio 2008, quando il dr. Pietro Vernazza, a capo di una cordata di esperti della Commissione federale svizzera per l'AIDS, dichiara per la prima volta che una persona sieropositiva con carica soppressa non può trasmettere

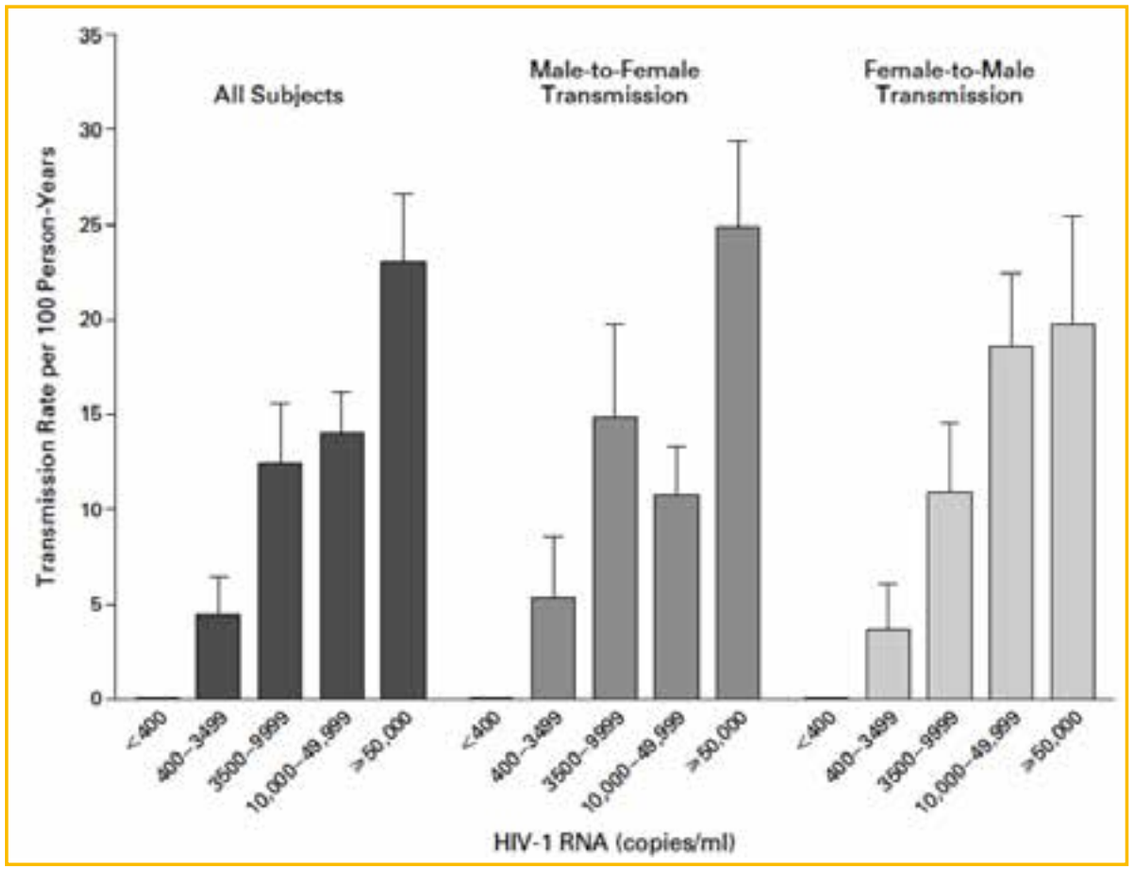


Figura 1. Media (+ Errore standard SE) Tasso di trasmissione eterosessuale di HIV-1 tra 415 coppie in base al sesso e ai livelli di HIV-RNA nel plasma dei partner HIV-positivi.
Immagine tratta da Quinn TC et al. N Engl J Med. 2000

l'infezione. Statement importassimo, di grande valore storico che però non convince subito tutti gli esperti del settore.

La prima vera evidenza viene presentata al congresso IAS di Roma del 2011, durante il quale vengono mostrati i risultati di uno studio di M. Cohen pubblicato sul *New England Journal of Medicine* (2), in cui l'inizio precoce della terapia antiretrovirale (*early therapy*) si associa ad una riduzione del 93% del rischio di trasmettere l'infezione al partner sieronegativo rispetto ad un inizio tardivo della terapia (*delayed therapy*).

Successivamente, sono stati pubblicati i risultati dello studio PARTNER (Partners of People on ART-A New Evaluation of the Risks). I primi dati, pubblicati su Jama (Journal of American Medical Association) nel 2016 (3), hanno dimostrato che in coppie sierodiscordanti, per lo più eterosessuali e omosessuali in cui il partner HIV-positivo assumeva la terapia antiretrovirale e che riferivano rapporti sessuali non protetti, non ci sono stati casi di trasmissione dell'infezione in un arco di tempo mediano di 1.3 anni per coppia.

La seconda fase dello studio PARTNER (4), in cui sono stati riportati fino a 76.000 rapporti non protetti in coppie sierodiscordanti omosessuali, ha permesso di concludere in modo definitivo che il rischio di trasmissione è zero (**fig. 2**).

Infine, il terzo grande studio "*Opposite Attract*" ha dimostrato anch'esso che il rischio di trasmissione in coppie sierodiscordanti omosessuali è zero (5)

"Questo ha lanciato questa grande parola d'ordine che ormai è diventato uno slogan, un acronimo, un modello culturale, uno stile di vita un sistema di comunicazione" continua Antinori.

Molti organismi internazionali che si occupano di salute hanno recepito questa idea straordinaria di U=U, cercando di dare delle regole, come quelle proposte da A. Fauci (6) qui di seguito riportate:

Il 12 novembre 2019 è stata costruita una importante consensus relativa a U=U presso il Ministero della Salute, da cui è emerso che il rischio di trasmettere l'infezione attraverso rapporti sessuali non protetti da un partner sieropositivo in terapia antiretrovirale con viremia stabilmente soppressa è uguale a zero. Tale rischio è pari a zero per tutte le modalità di rapporto sessuale. È però necessaria l'aderenza per il mantenimento di questa condizione, che viene meno nel momento in cui la terapia antiretrovirale si interrompe.

Profilassi pre-esposizione, cosa si intende e come si applica

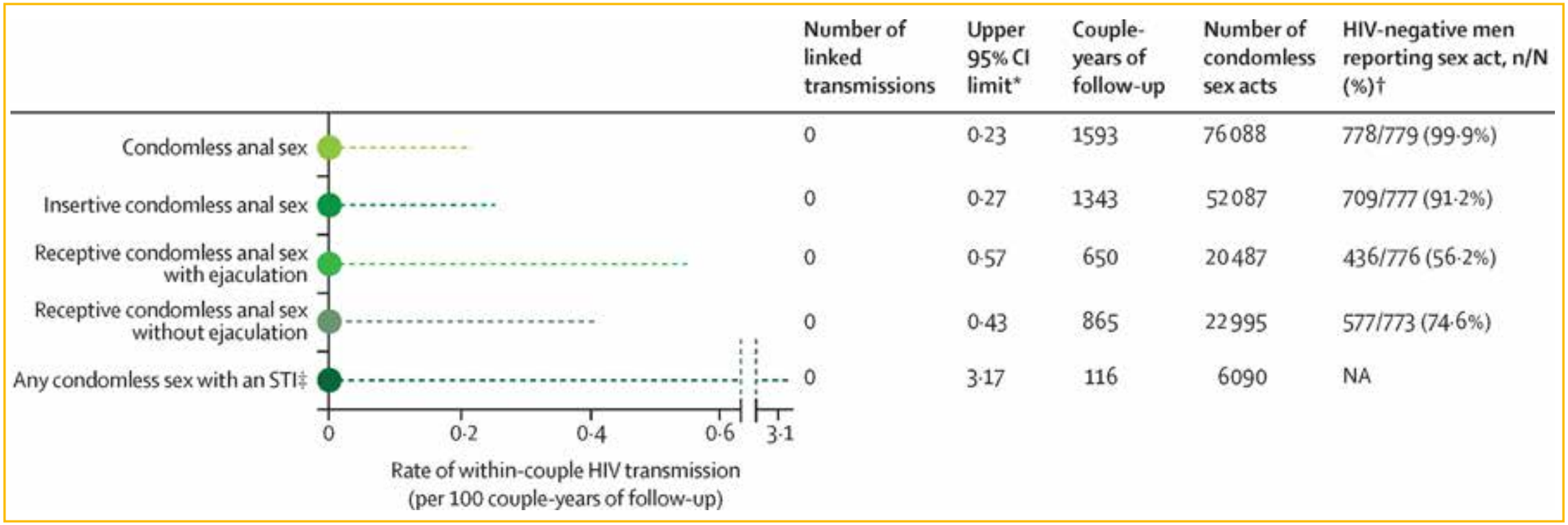
Concetto diverso da TasP, ma che è un altro principio in cui si applica la terapia come prevenzione, è il concetto di PrEP. In questo caso non si parla di trattare il soggetto fonte HIV positivo, ma ci si concentra sul trattare il partner sieronegativo a rischio.

A giugno 2019 è stato pubblicato su Jama il report della US Preventive Services Task Force (7) in cui viene chiaramente indicato di offrire la PrEP a tutti soggetti ad alto rischio di acquisizione di HIV, attribuendo a questa indicazione una raccomandazione di tipo A, cioè di grado elevato.

Queste indicazioni derivano dai numerosi studi pubblicati (iPrEX, IPERGAY, Partners PrEP, TDF2, BTS), che dimostrano una notevole efficacia delle PrEP in termini di prevenzione della trasmissione. La combinazione ad oggi raccomandata è tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina (TDF/FTC) e sembra funzionare meglio in regime on demand e negli omosessuali, sempre a patto che i soggetti siano aderenti.

Ad oggi non ci sono dati certi, si stima che le persone in PrEP alla fine del 2018 fossero circa 300 mila, in buona parte negli Stati Uniti, che è attualmente il paese che assorbe più di due terzi delle PrEP in uso. In Europa la situazione è un po' diversa, ci sono 15 paesi in cui la PrEP è rimborsabile.

"Non c'è l'Italia tra questi paesi, ma si sta facendo già qualcosa come una grande campagna di advocacy epressione sulle auto-



	Number of linked transmissions	Upper 95% CI limit*	Couple-years of follow-up	Number of condomless sex acts	HIV-negative men reporting sex act, n/N (%)†
Condomless anal sex	0	0·23	1593	76088	778/779 (99·9%)
Insertive condomless anal sex	0	0·27	1343	52087	709/777 (91·2%)
Receptive condomless anal sex with ejaculation	0	0·57	650	20487	436/776 (56·2%)
Receptive condomless anal sex without ejaculation	0	0·43	865	22995	577/773 (74·6%)
Any condomless sex with an STI‡	0	3·17	116	6090	NA

Figura 2. Tasso di trasmissione intra-coppia legata a rapporti sessuali non protetti in base al comportamento sessuale riportato dal partner HIV negativo. STI=-malattie a trasmissione sessuale, NA= non applicabile; *Stimato con il metodo esatto di Poisson. Il numeratore è il numero di uomini HIV-negativi delle coppie eleggibili che hanno riportato l'atto sessuale specifico e il denominatore è il numero gruppo-specifico dei partecipanti HIV negativi che contribuiscono al follow-up coppie eleggibili-anni. Si riferisce alle malattie a trasmissione sessuale (escluso HIV) auto-dichiarate dai partner HIV-negativi
Immagine tratta da Rodger AJ et al. Lancet. 2019

rità regolatorie e sul Ministero, perché noi abbiamo bisogno di un programma PrEP rimborsabile in modo da garantire la congrua diffusione" commenta il dr. Antinori. In Italia è disponibile il generico e si stima che ci possano essere non più di 700/800 persone in questo momento in PrEP, numeri molto più bassi rispetto ad altri paesi europei, come la Norvegia, la Svizzera, la Francia e l'Inghilterra. Vi è una netta discrepanza tra chi ha necessità di prendere la PrEP e chi effettivamente la prende.

"Dagli Stati Uniti arrivano dati impressionanti: su una stima di 1.200.000 persone candidate alla PrEP, solamente 250.000 ne fanno un uso effettivo, sebbene sia necessario sottolineare che, almeno per il paese che fa maggior uso di PrEP al mondo, questa discrepanza è legata anche a profonde disparità di tipo sociale" precisa Antinori.

Uno dei più grandi problemi della diffusione della PrEP è la questione femminile. I grandi studi PrEP sono stati condotti prevalentemente in Africa, molte volte su sex workers di grandi realtà metropolitane e non sono andati bene, creando questo falso mito che la PrEP funzioni solo negli uomini omosessuali e non nelle donne. In realtà, non esistono motivi biologici per cui la PrEP non debba funzionare nella popolazione femminile, si tratta al contrario di studi non adeguatamente disegnati. Per tale motivo, nel territorio londinese stanno nascendo movimenti di advocacy promossi da personalità quali Nneka Nwokolo, Marta Boffito ed altre donne britanniche impegnate in questo ambito, non solo al fine di aumentare il grado di motivazione e di infor-

Principi per ottenere e mantenere la carica virale non rilevabile

1) affinché la terapia sia efficace è necessario assumerla sempre;
2) la soppressione della carica virale può essere raggiunta fino a 6 mesi dall'inizio del trattamento, a patto che ci sia una costante aderenza alla terapia;
3) la carica virale dovrebbe essere misurata ogni 3/4 mesi, dopo che è stato raggiunto il livello di non rilevazione (HIV-RNA<200 cp/ml). Se la soppressione virale e lo stato immunologico sono stabili da almeno 2 anni, la carica virale può essere misurata ogni 6 mesi;
4) l'interruzione della terapia vanifica il concetto di U=U.

mazione su quanto la PrEP possa funzionare nelle donne, ma anche per eliminare certe differenze di genere che ancora oggi sono largamente presenti nei trial clinici.

La PrEP funziona molto bene negli studi di popolazione. I dati dello studio Ipergay presentati da JM Molinà mostrano il 97 % di riduzione della trasmissione rispetto al placebo, mentre i dati del Prevenir evidenziano pochissime trasmissioni, soprattutto legate ad aderenze incomplete. Interessante è che nel Prevenir vengono identificati fattori quali l'età giovanile e alcune caratteristiche anche di tipo sociale, come il basso livello di educazione, che identificano una popolazione poco persistente in PrEP.

La PrEP serve per ridurre l'incidenza di nuove diagnosi. Tuttavia, senza un programma serio e avanzato di PrEP l'incidenza di nuove infezioni nella popolazione non si modifica molto. Non sono sufficienti le campagne informative, l'uso del preservativo, l'accesso al test. È necessario un approccio integrato e globale, come quello adottato dall'Australia, che oltre ad essere il primo paese ad aver raggiunto il target 95 95 95, è anche il primo paese ad aver invertito la tendenza delle nuove diagnosi. Tendenze analoghe sono riportate nell'ultimo report del 2018 in Inghilterra, da cui si evince che la prevenzione che funziona è quella combinata che deve comprendere vari strumenti, non solo il condom, non solo la PrEP, ma anche l'espansione dell'accesso al test e la terapia precoce immediata per tutte le persone coinvolte.

Bibliografia:

Antinori A. Quando la prevenzione diventa driver di terapia. SIMIT 2019, Palermo 25-27 novembre.

1. Quinn TC et al. Viral load and heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. Rakai Project Study Group.N Engl J Med. 2000 Mar 30;342(13):921-9.
2. Cohen MS et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. N Engl J Med. 2011 Aug 11;365(6):493-505. doi: 10.1056/NEJMoa1105243. Epub 2011 Jul 18.
3. Rodger AJ et al. Sexual Activity Without Condoms and Risk of HIV Transmission in Serodifferent Couples When the HIV-Positive Partner Is Using Suppressive Antiretroviral Therapy. JAMA. 2016 Jul 12;316(2):171-81. doi: 10.1001/jama.2016.5148. Erratum in: JAMA. 2016 Aug 9;316(6):667. JAMA. 2016 Nov 15;316(19):2048.
4. Rodger AJ et al. Risk of HIV transmission through condomless sex in serodifferent gay couples with the HIV-positive partner taking suppressive antiretroviral therapy (PARTNER): final results of a multicentre, prospective, observational study. Lancet. 2019 Jun 15;393(10189):2428-2438. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30418-0. Epub 2019 May 2.
5. Bavinton BR et al. Viral suppression and HIV transmission in serodiscordant male couples: an international, prospective, observational, cohort study. Lancet HIV. 2018 Aug;5(8):e438-e447. doi: 10.1016/S2352-3018(18)30132-2. Epub 2018 Jul 17. Erratum in: Lancet HIV. 2018 Oct;5(10):e545.
6. Eisinger RW et al. JAMA. 2019 Feb 5;321(5):451-452. doi: 10.1001/jama.2018.21167.
7. US Preventive Services Task Force. Preexposure Prophylaxis for the Prevention of HIV Infection: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. JAMA. 2019 Jun 11;321(22):2203-2213. doi: 10.1001/jama.2019.6390.

Regimi Dual Therapy in HIV: un'idea o una soluzione pratica?

Una delle novità emerse nel trattamento dell'infezione da HIV è la possibilità di utilizzare un regime con soli due farmaci (noto con la sigla internazionale 2DR), anziché un regime standard a tre farmaci.

Quali sono le evidenze scientifiche per cui oggi si parla di un regime terapeutico con soli due farmaci (2DR), utilizzati sia in prima linea che nello switch di pazienti virologicamente soppressi?

Le principali sono sicuramente le seguenti:

- la 2DR rispetta il target di duplice inibizione del meccanismo di replicazione virale, condizione necessaria per una soppressione virale efficace; non si deve dimenticare, infatti, che quando si parla di triplice terapia con due analoghi nucleosidici, due farmaci agiscono sullo stesso sito di attacco.
- la 2DR rappresenta una soluzione pratica e non un'idea per una drastica riduzione dell'esposizione ai farmaci dei pazienti HIV positivi.

Molti studi hanno, infatti, dimostrato un dimezzamento dell'esposizione alle dosi farmacologiche, se si passa da un regime a tre farmaci ad un regime a due farmaci (1). Argomento molto importante per i pazienti HIV positivi che assumono la terapia life-time.

Ne ha parlato il **dott. Andrea Antinori**, Direttore UOC Immunodeficienze Virali, Istituto Nazionale Malattie Infettive Lazzaro Spallanzani I.R.C.C.S. durante il congresso SIMIT 2019.

1) Efficacia nel paziente naïve

Negli ultimi anni sono stati effettuati molti studi sull'efficacia della dual therapy nel paziente naïve, tuttavia le evidenze sono poche, in quanto non hanno raggiunto la non inferiorità rispetto alla triplice combinazione.

Lo studio NEAT 001, ad esempio, ha dimostrato una non inferiorità della dual therapy valida solo per i pazienti a miglior prognosi, ovvero quelli con carica virale sotto le 100.000 copie e con CD4 superiori a 200 cellule/µl (2).

L'insuccesso è sostanzialmente legato alle caratteristiche della combinazione dei regimi utilizzati nella 2DR. "Perché non tutte le molecole che esistono sul mercato sono combinabili in dual therapy senza i dovuti accorgimenti "ha precisato Antinori.

Due grandi studi registrativi, Gemini 1&2 (3), conclusi di recente, hanno invece dimostrato la netta non inferiorità della dual therapy (DTG+3TC) rispetto a una triplice combinazione (DTG+TDF/FTC) (**fig. 1**).

I dati a 48 settimane hanno dimostrato una chiara non inferiorità su un ampio dataset di 1.400 pazienti randomizzati, se consideriamo i due studi cumulati.

"A 48 settimane è stata dimostrata una differenza di meno del 2%, secondo una analisi intention to treat, con una quota di fallimenti virologici estremamente bassa sia nel braccio in dual

che nel braccio in triplice combinazione che conteneva tenofovir/emtricitabina come back bone nucleosidico, ma dati confermati soprattutto a 96 settimane. Ancora più importante, nonostante l'endpoint primario fosse a 48 settimane, i dati sono stati confermati anche a 96 settimane" ha affermato Antinori.

Lo studio Gemini dimostra una non inferiorità della 2DR rispetto a una triplice terapia a 96 settimane (4) : solo 11 fallimenti virologici su 700 pazienti randomizzati. Una quota estremamente bassa, e soprattutto, nessuno dei fallimenti virologici confermati ha sviluppato una resistenza né a lamivudina, né agli inibitori delle integrasi. "Ricordo che i pazienti che sono stati inseriti in Gemini non dovevano avere una pregressa resistenza e questo è stato importante, perché oggi noi dovremo utilizzare questo regime nei pazienti naïve solo a patto che non ci sia resistenza a nessuna delle classi farmacologiche utilizzate" ha precisato Antinori.

I dati a 96 settimane mostrano che i due bracci sono comparabili anche negli arruolamenti legati alle deviazioni di protocollo dello studio (pazienti con carica virale maggiore di 500.000 copie); infatti, seppur con pochissimi casi arruolati, non sono emerse differenze sostanziali dal punto di vista della frequenza di fallimenti virologici (4).

La stratificazione dei pazienti in base ai CD4, ha invece mostrato che il gruppo di pazienti arruolati con meno di 200 cellule/µl CD4 (circa 60 per braccio di randomizzazione) ha una differenza apparentemente rilevante tra 2DR e triplice terapia (circa il 20% in meno) (4). "La maggior parte dei fallimenti sono stati

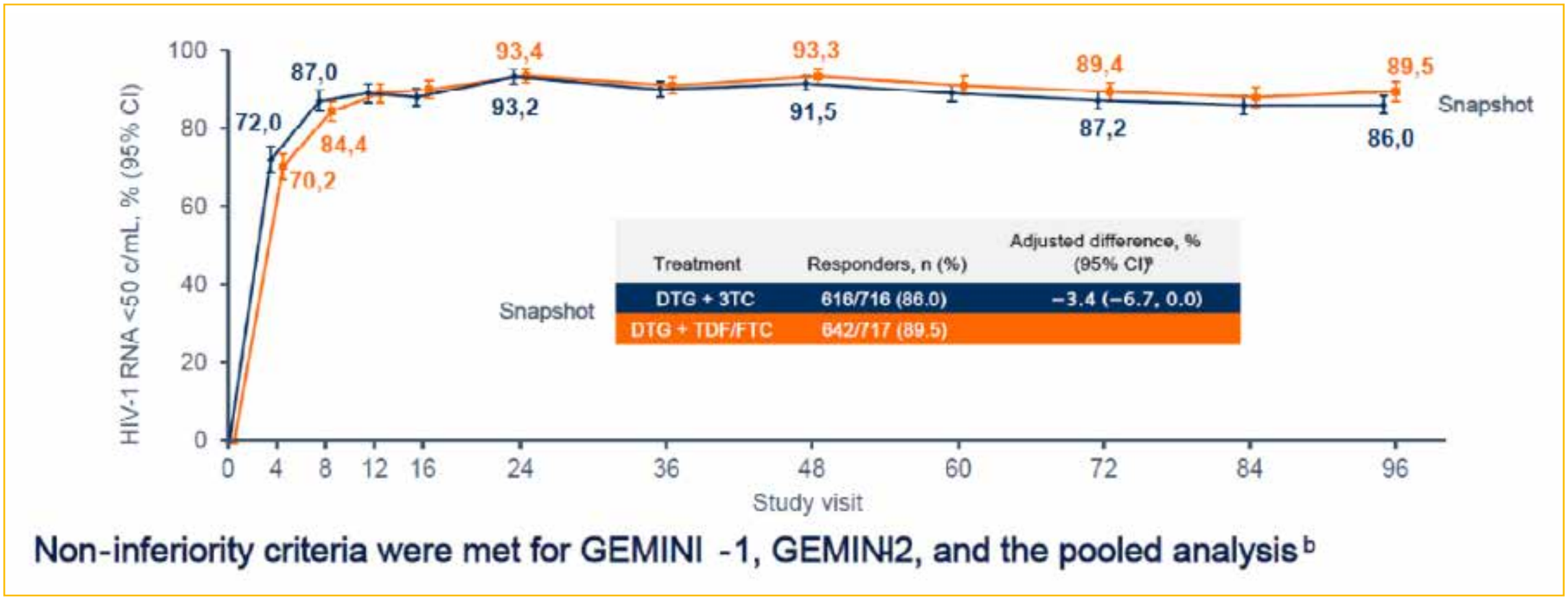


Figura 1 - DTG+ 3TC è risultato non-inferiore rispetto a DTG+TDF/FTC (4).

però attribuibili non a veri e propri fallimenti virologici, ma a questioni indipendenti dal farmaco" ha commentato Antinori.

Le linee guida EACS propongono infatti la 2DR con lamivudina + inibitore delle integrasi (INSTI) (DTG+3TC) come regime raccomandato nel trattamento dei pazienti naïve, pur con dei distinguo che sono ovviamente l'HbsAg negativo, HIV-RNA minore di 500mila copie/ml e CD4 > 200 cellule/µl.

2) Efficacia nel mantenimento della soppressione virologica

Nelle condizioni di minor rischio di fallimento virologico, come quello del rebound del paziente con viremia soppressa, i regimi a due farmaci si muovono in maniera più agevole.

Gli studi SWORD 1&2 (5), che hanno arruolato 1024 persone con HIV che assumevano una terapia standard a tre farmaci e che hanno cambiato la terapia in dolutegravir + rilpivirina (DTG+RPV) rappresentano gli apripista di una nuova generazione di farmaci, detti farmaci long acting (6).

I dati degli studi SWORD definitivi a cento settimane hanno dimostrato un tasso molto basso di fallimento rispetto al braccio di controllo che assumeva terapia standard a tre farmaci.

Al congresso mondiale dell'AIDS a Città del Messico (IAS 2019) sono stati resi noti i dati a 48 settimane dello studio TANGO (7), un trial di fase III condotto negli adulti con HIV-1 virologicamente soppressi. Lo studio ha mostrato che il regime a 2 farmaci (2DR) costituito da dolutegravir/lamivudina (DTG+3TC) ha un'efficacia simile a un regime contenente tenofovir alafenamide fumarato (TAF).

Lo studio Tango, con l'assenza di fallimenti virologici rispetto al braccio di controllo in triplice, conferma nel paziente in switch quello che gli studi Gemini 1&2 hanno dimostrato nel paziente naïve, ovvero la non inferiorità di un regime con soli due farmaci rispetto a uno con tre farmaci.

3) Efficacia della 2DR negli endopoint secondari

Gli studi Gemini 1&2 hanno raggiunto gli obiettivi primari, ma i risultati sono stati positivi anche negli obiettivi secondari?

Per quel che riguarda la rapidità di discesa della viremia (rapid decay), target di viremia non rilevabile e percentuale di blip positivi, il braccio 2DR è risultato assolutamente comparabile al braccio di controllo.

"Non è stato riscontrato nessun segnale virologico che ci faccia pensare a una possibile perdita di efficacia, almeno al tempo di follow up di cui abbiamo i dati disponibili." ha affermato Antinori.

4) Efficacia nei pregressi fallimenti virologi

Lo studio Gemini non prevedeva l'arruolamento di pazienti con pregressa resistenza; i medici sono infatti vincolati al test di resistenza prima di iniziare una terapia 2DR in un paziente naïve.

Uno studio con primo nome Gagliardini Roberta (8-9), ha dimostrato che la resistenza 184 in switch non sembra disturbare l'efficacia di un regime 2DR, quando viene somministrato un inibitore delle proteasi booster.

"Questi risultati aprono la possibilità all'utilizzo di questi regimi anche su pazienti con pregressi fallimenti virologici. La ricerca produrrà risultati in tale senso" ha evidenziato Antinori.

Bibliografia

Antinori A. , The 2 drug regimens as a complete regimen: the latest data for a validated choice. SIMIT 2019, Palermo 25-27 novembre.

1. Nakagawa, Fumiyo, et al. “Projected life expectancy of people with HIV according to timing of diagnosis.” Aids 26.3 (2012): 335-343.

2. Raffi, François, et al. “Ritonavir-boosted darunavir combined with raltegravir or tenofovir–emtricitabine in antiretroviral-naïve adults infected with HIV-1: 96 week results from the NEAT001/ANRS143 randomised non-inferiority trial.” The Lancet 384.9958 (2014): 1942-1951.

3. Cahn, Pedro, et al. “Dolutegravir plus lamivudine versus dolutegravir plus tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (GEMINI-1 and GEMINI-2): week 48 results from two multicentre, double-blind, randomised, non-inferiority, phase 3 trials.” The Lancet 393.10167 (2019): 143-155.

4. Cahn, P., et al. “Durable efficacy of dolutegravir (DTG) plus lamivudine (3TC) in antiretroviral treatment–naïve adults with HIV-1 infection: 96-Week results from the GEMINI studies.” Abstract presented at: 10th IAS Conference on HIV Science. 2019.

5. Llibre, Josep M., et al. “Efficacy, safety, and tolerability of dolutegravir-rilpivirine for the maintenance of virological suppression in adults with HIV-1: phase 3, randomised, non-inferiority SWORD-1 and SWORD-2 studies.” The Lancet 391.10123 (2018): 839-849.

6. Aboud, Michael, et al. “Efficacy and safety of dolutegravir–rilpivirine for maintenance of virological suppression in adults with HIV-1: 100-week data from the randomised, open-label, phase 3 SWORD-1 and SWORD-2 studies.” The Lancet HIV 6.9 (2019): e576-e587.

7. Van Wyk et al. IAS 2019 Mexico City slides WEAB0403LB

8. Gagliardini, Roberta, et al. “Impact of the M184V resistance mutation on virological efficacy and durability of lamivudine-based dual antiretroviral regimens as maintenance therapy in individuals with suppressed HIV-1 RNA: a cohort study.” Open forum infectious diseases. Vol. 5. No. 6. US: Oxford University Press, 2018.

9. De Miguel Buckley, R., et al. “Dolutegravir and lamivudine for maintenance of HIV viral suppression in adults with and without historical resistance to lamivudine: 48-week results of a pilot clinical trial (ART-PRO).” HIV MEDICINE. Vol. 20. 111 RIVER ST, HOBOKEN 07030-5774, NJ USA: WILEY, 2019.

Long-Term Therapy, una nuova era nel trattamento dell'HIV?

Le nuove linee guida EACS (Euopean AIDS Clinical Society, novembre 2019) (1) indicano come prima linea di terapia per i pazienti HIV naive l'utilizzo delle terapie triplici a base di inibitori delle integrasi. Sono state però introdotte come possibile terapia antiretrovirale anche la duplice terapia e la doravirina. Ne ha parlato durante il XVIII congresso SIMIT **Gianni Di Perri**, professore ordinario presso il Dipartimento di Discipline Medico Chirurgiche – Divisione Universitaria di Malattie Infettive – Ospedale Amedeo di Savoia – Università degli Studi di Torino.

"Nella gestione dell'HIV siamo passati dall'assunzione di molte compresse al giorno ad una sola e in monosomministrazione. Si arriva, oggi, a concepire e sviluppare un antiretrovirale iniettabile come potenziale formulazione che consentirà di coprire periodi molto lunghi" ha commentato Di Perri ai microfoni di Pharmastar.

La doravirina, grazie ai risultati di due trial da poco pubblicati (2,3), è stata inserita all'interno delle linee guida europee dopo aver dimostrato la non inferiorità rispetto a farmaci ritenuti un tempo *standard of care* come efavirenz, darunavir e ritonavir.

La doravirina è una molecola di nuova generazione appartenente alla classe degli inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI). È stata introdotta sul mercato come farmaco convenzionale, ma la prospettiva più interessante è l'utilizzo come parte di una duplice terapia iniettabile in combinazione con islatravir, la molecola attualmente più innovativa.

Prof. Giovanni Di Perri

Long term therapy, le novità in terapia contro l'HIV

GUARDA IL VIDEO

Le sei caratteristiche che rendono la doravirina un farmaco diverso:

1. Emivita più breve
2. Potenza più elevata della rilpivirina
3. Eccellente profilo lipidico
4. Metabolismo semplice
5. Profilo di resistenza unico
6. Nessun segno di tossicità

Islatravir è un nuovo tipo di inibitore della trascrittasi inversa che non solo blocca la trascrizione dell'RNA virale dell'HIV dopo essere stato integrato nelle cellule per agire come una 'falsa' base genetica, come fanno gli altri NRTI, ma blocca anche la trascrittasi inversa del virus in una conformazione più facilmente degradabile dai processi cellulari.

Riguardo invece la triplice terapia, in Italia è da poco stato introdotto bictegravir (4) che rappresenta il punto di arrivo degli inibitori delle integrasi in compressa unica e senza booster.

Nella scelta del regime antiretrovirale da utilizzare nel trattamento dell'HIV, la comunità scientifica si dividerà certamente tra quelli a favore della triplice terapia e i sostenitori di quella duplice, a parità di condizioni. "A mio avviso, ogni regime avrà la sua fetta di mercato legata sostanzialmente ai parametri di cautela e affidabilità "commenta Di Perri.

L'utilizzo della duplice terapia richiederà una particolare attenzione per via del possibile aumento del peso corporeo, come descritto in un trial clinico effettuato in Sud Africa in cui è stata evidenziata un'associazione tra l'utilizzo di questo trattamento e l'aumento del peso nelle donne. Lo studio ha anche messo in luce una correlazione tra la terapia e sovrappeso, bassa conta CD4 ed elevata carica virale (5).

Un recente studio di Sax et al. (6), in cui sono stati arruolati 119 pazienti HIV positivi che hanno cambiato la terapia introducendo gli inibitori delle integrasi, 238 pazienti HIV positivi che continuavano la terapia con NRTI (Nucleoside Reverse Transcriptase T-Inhibitor) e PI (Protease Inhibitor) e 238 controlli HIV negativi, ha dimostrato che l'aumento di peso era comparabile in tutti i gruppi di pazienti arruolati ed era antecedente allo switch. Gli autori hanno quindi concluso che l'aumento di peso è fisiologico e non legato agli inibitori delle integrasi.

Duplice terapia: nuova prospettiva

"Considerando i risultati degli studi Gemini (7,8) ritengo che sia necessaria una maggiore aderenza se si assumono due farmaci rispetto a tre, anche se i dati clinici al momento non ci consentono di stabilire una soglia in questo senso" ha affermato Di Perri.

In seguito agli studi Gemini e Sword (9) sembra infatti essersi consolidata la possibilità di utilizzare la duplice terapia per trattare i pazienti naive e quelli con con viremia già soppressa.

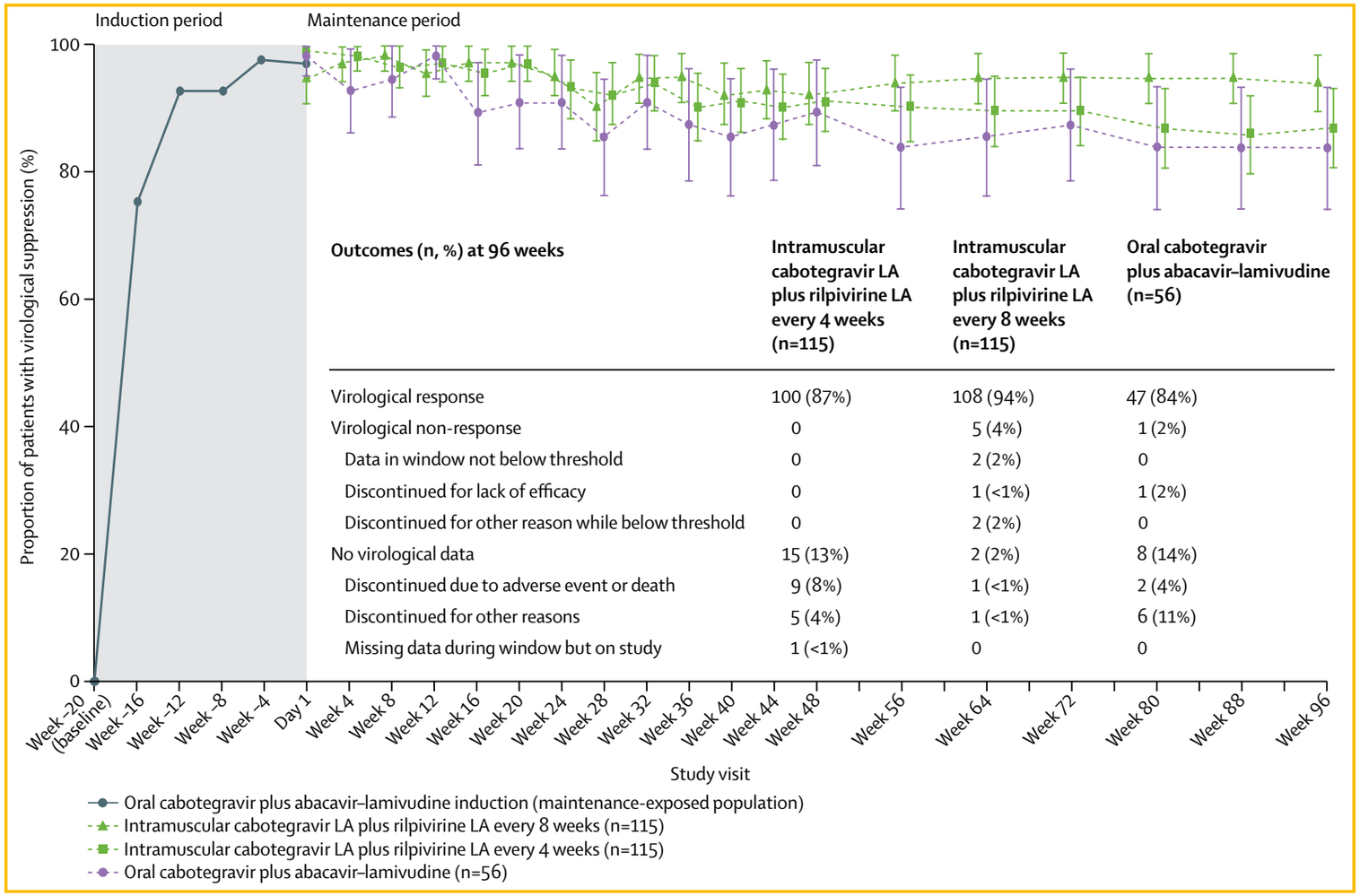
Farmaci Long Acting, prossimi in commercio

Morgolis et al, descrivono la prima esperienza nel trattamento dell'HIV con i farmaci long acting (10).

"Questo studio ha una caratteristica che nessun altro trial sull'HIV ha mai avuto, è supervised, cioè gli sperimentatori sapevano esattamente quando e quanto farmaco il paziente aveva assunto perché lo avevano iniettato loro e ne avevano registrato le quantità. In questo modo viene eliminata la variante della non aderenza" ha commentato Di Perri.

Uno dei principali vantaggi dell'utilizzo dei farmaci long acting è certamente il controllo diretto da parte del medico dell'aderenza al trattamento. Esistono infatti delle finestre e degli intervalli entro i quali i pazienti che assumono i farmaci long acting devono recarsi presso i centri di riferimento. Questa modalità di somministrazione permette all'equipe clinica di avere una certezza sull'aderenza del paziente all'assunzione della terapia antiretrovirale.

I primi studi che hanno arruolato pazienti trattati con farmaci long acting (10) hanno mostrato come all'inizio sia stato necessario calibrare la dose di farmaco necessaria per mantenere la viremia (quantità di copie di virus circolante nel sangue



Outcomes (n, %) at 96 weeks	Intramuscular cabotegravir LA plus rilpivirine LA every 4 weeks (n=115)	Intramuscular cabotegravir LA plus rilpivirine LA every 8 weeks (n=115)	Oral cabotegravir plus abacavir–lamivudine (n=56)
Virological response	100 (87%)	108 (94%)	47 (84%)
Virological non-response	0	5 (4%)	1 (2%)
Data in window not below threshold	0	2 (2%)	0
Discontinued for lack of efficacy	0	1 (<1%)	1 (2%)
Discontinued for other reason while below threshold	0	2 (2%)	0
No virological data	15 (13%)	2 (2%)	8 (14%)
Discontinued due to adverse event or death	9 (8%)	1 (<1%)	2 (4%)
Discontinued for other reasons	5 (4%)	1 (<1%)	6 (11%)
Missing data during window but on study	1 (<1%)	0	0

Figura 1. Proporzione di pazienti con HIV -RNA < di 50 copie/ml (10).

per millilitro (cp/ml) di plasma) soppressa. Infatti, nello studio di Morgolis otto pazienti hanno avuto dei rialzi viremici (rebound) e quattro di questi si sono trasformati in fallimenti virologici, ossia con una viremia circolante non soppressa dopo 6 mesi dall'inizio della terapia (**Fig.1**). Gli studi più recenti sui farmaci long acting hanno però di gran lunga superato questo aspetto e non sembrano presentare problemi di dosaggio.

Bibliografia

Di Perri Giovanni, Verso una Long-Term Therapy: una nuova era in HIV, SIMIT 2019, Palermo 25-27 novembre.

1. https://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacs-guidelines.html
2. Molina, Jean-Michel, et al. "Doravirine versus ritonavir-boosted darunavir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 (DRIVE-FORWARD): 48-week results of a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial." The lancet HIV 5.5 (2018): e211-e220.
3. Orkin, Chloe, et al. "Doravirine/Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate is Non-inferior to Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate in Treatment-naive Adults With Human Immunodeficiency Virus–1 Infection: Week 48 Results of the DRIVE-AHEAD Trial." Clinical Infectious Diseases 68.4 (2019): 535-544.
4. Mascolini M., et al "Efficacy and safety of bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide vs comparators in cis-women and girls (living with HIV): an analysis of 5 clinical trials, 17th European AIDS Conference, November 6-9, 2019, Basel
5. McCann K et al. The ADVANCE clinical trial: changes from baseline to week 96 in DXA-assessed body composition in TAF/FTC +DTG compared to TDF/FTC+DTG, and TDF/FTC/EFV. 17th European AIDS Conference, Basel, abstract PS3/3, 2019
6. Sax, Paul E., et al. "Weight gain following initiation of antiretroviral therapy: risk factors in randomized comparative clinical trials." Clinical Infectious Diseases (2019).
7. Cahn, Pedro, et al. "Dolutegravir plus lamivudine versus dolutegravir plus tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (GEMINI-1 and GEMINI-2): week 48 results from two multicentre, double-blind, randomised, non-inferiority, phase 3 trials." The Lancet 393.10167 (2019): 143-155.
8. Cahn, P., et al. "Durable efficacy of dolutegravir (DTG) plus lamivudine (3TC) in antiretroviral treatment–naive adults with HIV-1 infection: 96-Week results from the GEMINI studies." Abstract presented at: 10th IAS Conference on HIV Science. 2019.
9. Aboud, Michael, et al. "Efficacy and safety of dolutegravir–rilpivirine for maintenance of virological suppression in adults with HIV-1: 100-week data from the randomised, open-label, phase 3 SWORD-1 and SWORD-2 studies." The Lancet HIV 6.9 (2019): e576-e587.
10. Margolis, David A., et al. "Long-acting intramuscular cabotegravir and rilpivirine in adults with HIV-1 infection (LATTE-2): 96-week results of a randomised, open-label, phase 2b, non-inferiority trial." The Lancet 390.10101 (2017): 1499-1510.

Trattamento dell'HIV, quali sono le attuali strategie?

Oggi stiamo assistendo a una rivoluzione del trattamento dell'infezione da HIV. Ne ha parlato **prof. Carlo Federico Perno**, professore ordinario di Microbiologia e Virologia presso l'Università degli Studi di Milano, durante la sua relazione al congresso.

Gli inibitori della trascrittasi inversa e delle proteasi nell'ultima decade hanno già raggiunto risultati ottimali. Il futuro della terapia antiretrovirale vede in arrivo farmaci con nuovi target. Alla base di questo cambio di rotta troviamo dati di virologia di base che hanno avuto un fortissimo riscontro clinico.

"Quando andiamo a guardare il ciclo replicativo del virus all'interno della cellula, ci accorgiamo che non tutte le componenti virali sono presenti in egual misura: all'interno della particella virale c'è molta più trascrittasi inversa e meno integrasi. Questa quantità, anche se ridotta, è più che sufficiente per svolgere la sua funzione. A parità di attività enzimatica, le molecole di integrasi sono numericamente inferiori alle molecole di trascrittasi inversa e pertanto avrò bisogno di meno inibitori, stechiometricamente parlando, per bloccarne il meccanismo. Al contrario, le proteasi vengono prodotte, in centinaia di copie. Pertanto, servirà una grande quantità di inibitore all'interno della cellula per bloccarle tutte." spiega Perno.

La potenza farmacologica, ovvero la concentrazione di farmaco in grado di occupare il 50% dei siti di riconoscimento, dipende dalla capacità del farmaco di bloccare tutte le molecole del virus che sono presenti in quel momento all'interno della cellula. Pertanto, meno molecole di virus sono presenti nella cellula, meno inibitori saranno necessari.

Prof. Carlo Federico Perno

HIV, le ultime evidenze sul regime a due farmaci

GUARDA IL VIDEO

Dalla virologia di base alla clinica

I nuovi inibitori delle integrasi sono le molecole più potenti presenti in commercio attualmente, regimi che garantiscono un rapido abbattimento della carica virale circolante nei pazienti HIV. Come terapia di prima linea, combinazioni di antiretrovirali a base di un inibitore dell'integrasi sono superiori ad altri regimi di trattamento anti-HIV. (1)

"La base biochimica e biologica della straordinaria potenza degli inibitori delle integrasi, consiste nel minor numero di molecole di integrasi presenti nelle cellule. Tale condizione conduce ad un riconoscimento ottimale dei target da parte del farmaco" commenta Perno.

L'utilizzo di farmaci di vecchia generazione porta ad una aumentata probabilità di rebound. Come descritto in un recente articolo di Armenia et al (2), i pazienti con più di 1.000.000 di carica virale hanno un tasso di rebound virologico nettamente superiore. L'avvento di questi nuovi regimi antiretrovirali nella pratica clinica ha infatti contribuito ad un miglioramento nel trattamento del paziente HIV.

In passato, il dogma farmacologico prevedeva l'attacco al virus dell'HIV con tre farmaci. Adesso è noto che se un farmaco ha un doppio meccanismo di attacco ed è adeguatamente potente, può garantire la stessa efficacia di una terapia tripla e migliorare le condizioni dei pazienti che ne possono fare uso.

Subito dopo l'avvento dell'highly active antiretroviral therapy (HAART), con una significativa riduzione di nuovi casi di AIDS, di infezioni opportunistiche e di decessi che l'utilizzo su vasta scala della triplice combinazione ha determinato nei paesi dove è stato possibile accedervi, in uno studio di ormai 21 anni fa, pubblicato sul New England Journal of Medicine (3), si tentò di diminuire il numero di farmaci da tre a due. Il risultato fu una immediata diminuzione delle persone in soppressione virale (**Fig.2**). Da questa evidenza nacque il dogma dell'utilizzo di almeno tre farmaci in pratica clinica per il trattamento dell'HIV.

Con l'arrivo in commercio degli inibitori della proteasi boosterati (con profilo farmacocinetico potenziato), la comunità scientifica ha tentato nuovamente di trattare i pazienti con la monoterapia, tentativo che ha condotto a risultati negativi (4). Quello che emerge dagli studi di semplificazione terapeutica è l'intenzione dei clinici infettivologi di diminuire il più possibile il numero di farmaci nel trattamento dell'HIV, facendo molta attenzione a non scendere al di sotto della soglia di pressione farmacologica necessaria per la soppressione virale.

Nessuna molecola ad oggi disponibile nella terapia antiretrovirale per l'HIV garantisce da sola una potenza sufficiente per abbattere in modo pertinente la carica virale; inoltre, alcuni farmaci, pur dotati di elevata potenza, presentano una barriera genetica molto bassa; è il caso dell'inibitore dell'integrasi raltegravir, per cui è sufficiente una mutazione perché possa perdere gran parte della sua efficacia.

Cosa accade con un regime di dual therapy?

"Dipende dai farmaci utilizzati, perché alcuni farmaci/combinazioni di farmaci, potrebbero non riuscire a contrastare il virus" spiega Perno.

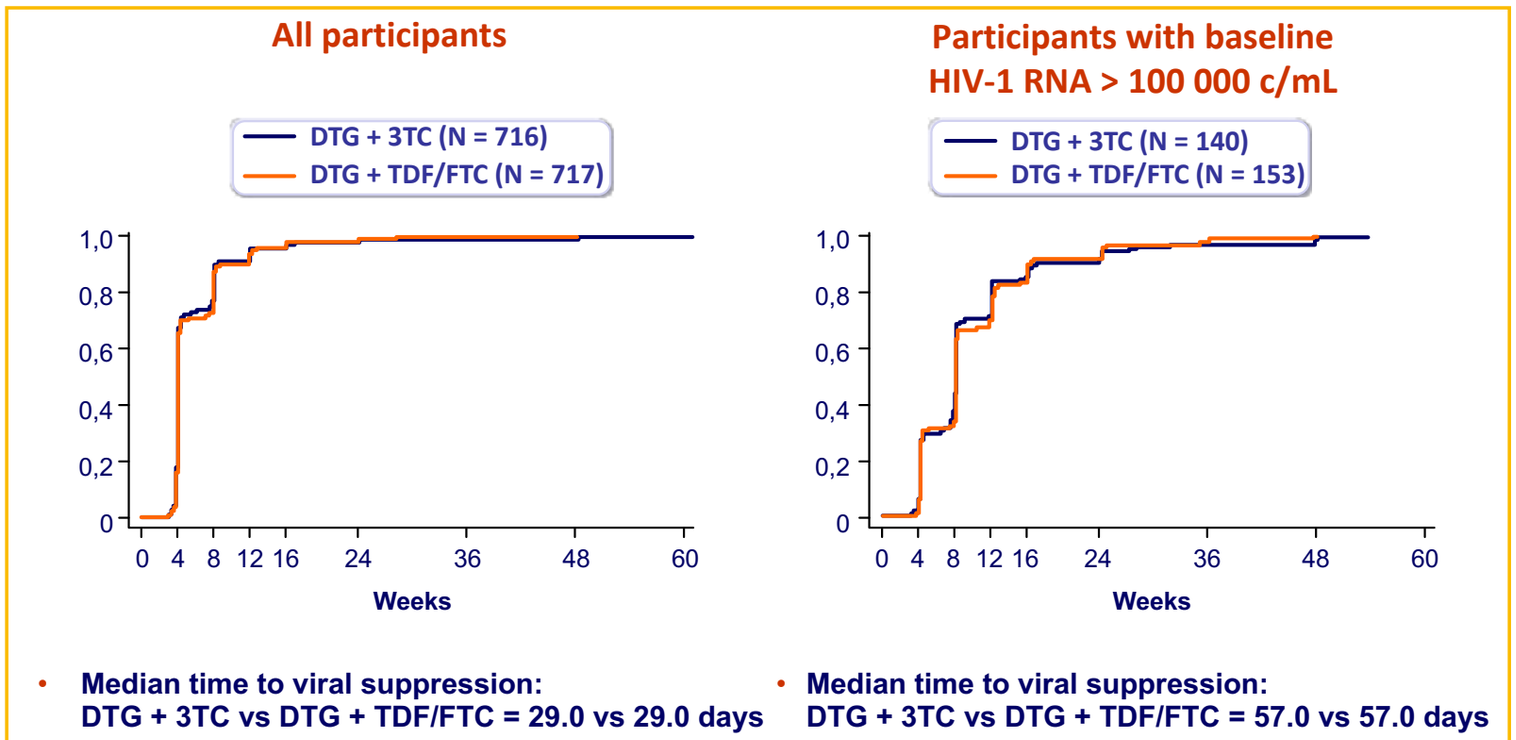


Figura 2. Gemini1-2: tempo di soppressione virale.

"I dati NEAT 001 (5) dimostrano che il regime dual darunavir/raltegravir, in condizioni di stress, cioè carica virale alta e/o CD4 bassi, non è sufficiente al contenimento del virus. Questi dati evidenziano, però, che la combinazione dual dei farmaci di nuova generazione, in una popolazione selezionata di pazienti, potrebbe essere efficace. Con questo studio, infatti, viene introdotta la possibilità di un cambio di paradigma nella terapia antiretrovirale "commenta Perno.

Gli studi Gemini 1&2 (6-7) hanno dimostrato, nella pratica clinica, la non inferiorità della dual therapy rispetto alla triplice terapia. Cosa è cambiato rispetto agli studi precedenti? È cambiato l'approccio alla barriera genetica da parte dei nuovi farmaci. Se si vuole che la terapia abbia successo è necessario assicurare potenza, elevata barriera genetica, efficacia e tollerabilità a lungo termine.

La potenza garantisce il rapido abbattimento della carica virale, e quindi riduce il rischio di sviluppo di resistenze, limitative dell'efficacia dei farmaci; analogamente, la "barriera genetica" rappresenta l'ostacolo al numero di mutazioni necessarie al virus per diventare resistente al farmaco. Perciò, l'utilizzo di farmaci a elevata potenza e alta barriera genetica mette al riparo dall'insorgenza di resistenze virali. Il concetto di barriera genetica rappresenta la discriminante tra successo o fallimento terapeutico, e si basa sulla conoscenza delle modalità replicative del virus HIV: l'elevata variabilità intrinseca del virus determina la frequente e naturale emergenza di mutazioni eventualmente capaci di indurre resistenza ai farmaci antiretrovirali.

La dual therapy può quindi essere considerata una innovativa terapia di prima linea, che potrà essere utilizzata sia nelle persone con carica virale elevata sia in quelle con carica virale inferiore, come dimostrato dal campione di pazienti arruolato negli studi Gemini (6-7).

Negli ultimi decenni, i regimi terapeutici a tre farmaci hanno rappresentato il gold standard per l'HIV. Poter semplificare a due soli farmaci, grazie alla messa a punto di molecole più potenti e ad alta barriera genetica dolutegravir (DTG) e lamivudina (3TC), che impediscono quindi al virus di sviluppare resistenze e con un tempo di soppressione virale identico ad una triplice terapia (**Fig.2**), rappresenta una rivoluzione che consentirà ai pazienti di utilizzare il minor numero possibile di farmaci.

"I dati clinici sono inequivocabili, andranno sicuramente riconfermati in tempi lunghi, ma sono molto forti e nelle nostre cliniche è presente una grossa fetta di pazienti che possiamo trattare con DTG+3TC ottenendo gli stessi risultati virologici di una triplice e riducendo i fenomeni di tossicità. È una evidenza nuova che ci interroga e che probabilmente dovremmo utilizzare molto di più nella pratica clinica "conclude Perno.

Bibliografia

Perno C.F, The durable high barrier to resistance: the value of unprecedented data. SIMIT 2019, Palermo 25-27 novembre.

1. Rahangdale, Lisa, et al. "Integrase inhibitors in late pregnancy and rapid HIV viral load reduction." American journal of obstetrics and gynecology 214.3 (2016): 385-e1.
2. Armenia, Daniele, et al. "Very high pre-therapy viral load is a predictor of virological rebound in HIV-1-infected patients starting a modern first-line regimen." Antiviral therapy (2019).
3. Havlir, Diane V., et al. "Maintenance antiretroviral therapies in HIV-infected subjects with undetectable plasma HIV RNA after triple-drug therapy." New England Journal of Medicine 339.18 (1998): 1261-1268.
4. Paton, Nicholas I., et al. "Protease inhibitor monotherapy for long-term management of HIV infection: a randomised, controlled, open-label, non-inferiority trial." The lancet HIV 2.10 (2015): e417-e426.
5. Raffi, François, et al. "Ritonavir-boosted darunavir combined with raltegravir or tenofovir–emtricitabine in antiretroviral-naïve adults infected with HIV-1: 96 week results from the NEAT001/ANRS143 randomised non-inferiority trial." The Lancet 384.9958 (2014): 1942-1951.
6. Cahn, Pedro, et al. "Dolutegravir plus lamivudine versus dolutegravir plus tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (GEMINI-1 and GEMINI-2): week 48 results from two multicentre, double-blind, randomised, non-inferiority, phase 3 trials." The Lancet 393.10167 (2019): 143-155.
7. Cahn, P., et al. "Durable efficacy of dolutegravir (DTG) plus lamivudine (3TC) in antiretroviral treatment–naïve adults with HIV-1 infection: 96-Week results from the GEMINI studies." Abstract presented at: 10th IAS Conference on HIV Science. 2019.

HIV e comorbidità: aggiornamenti dal gruppo di lavoro CISAI

Progetto Vaccini-CISAI

Da qualche anno il **dottor Giancarlo Orofino**, infettivologo dell'Ospedale Amedeo di Savoia di Torino, è il responsabile all'interno del gruppo C.I.S.A.I. (Coordinamento Italiano Studio Allergie e Infezioni da HIV) che si occupa di promuovere la prevenzione delle comorbidità attraverso i vaccini.

Il Gruppo C.I.S.A.I. nasce nel 1995 con l'intento di studiare le manifestazioni cliniche e la patogenesi delle reazioni allergiche, in particolare a farmaci, che nei soggetti con infezione da HIV, si manifestano con frequenza superiore alla popolazione generale.

L'indicazione del piano nazionale delle vaccinazioni 2017-2019 (1) (PNPV 2017-2019) e le linee guida della Società Italiana Malattie Infettive e Tropicali (2) (SIMIT HIV 2017) sono alla base del progetto CISAI che ha come obiettivo la fotografia del gruppo CISAI in merito allo stato attuale delle vaccinazioni nei pazienti HIV positivi.

Vaccinazioni nelle persone con HIV

Le raccomandazioni relative alle vaccinazioni nelle persone che vivono con infezione da HIV non si discostano in generale da quelle riservate ad altre categorie di pazienti. Va tuttavia ben pesato sia il possibile rischio dovuto alla condizione di immunodepressione insito nelle persone considerate, sia la risposta vaccinale che potrebbe essere alterata e dunque rivelarsi meno protettiva rispetto a quanto accade nella popolazione generale, al punto da rendere necessaria la somministrazione di dosi aggiuntive di vaccino o richiedere tempi più ravvicinati per le rivaccinazioni o i richiami.

Per quanto concerne la sicurezza, due sono gli aspetti principali. Il primo riguarda l'effetto generale della stimolazione del sistema immunitario. Il secondo aspetto è relativo ai problemi connessi all'uso di vaccini vivi o attenuati in soggetti con bassa conta di linfociti CD4+: una conta di CD4+ < 200 cellule/µl ne proscrive in modo assoluto l'impiego, riservandone la somministrazione in un secondo tempo quando si sia raggiunto un livello almeno al di sopra di tale soglia o, preferibilmente, tra 400 e 500 cellule/µl.

Di seguito le vaccinazioni raccomandate dalle linee guida SIMIT

VACCINO	INDICAZIONE	RAZIONALE	RACCOMANDAZIONE
Pneumococco	Tutti	Più alta frequenza e severità della malattia invasiva	La vaccinazione antipneumococcica è raccomandata in tutti i soggetti con infezione da HIV con ≥200 CD4+ cellule/µL . Al di sotto del livello di 200 CD4+ cellule/µL è comunque verosimile un effetto protettivo . Anche se non è ben chiaro il rapporto tra livello anticorpale e protezione da eventi clinici significativi, una rivaccinazione dovrebbe essere considerata trascorsi almeno 5 anni . Quest'ultima indicazione si riferisce al solo vaccino polisaccaridico (PPV 23) non essendo noto, al momento, se PCV necessita di dosi aggiuntive o di richiami in quanto gli studi sono ancora in corso.
Influenza	Tutti	Maggior durata e severità clinica	La vaccinazione si è dimostrata efficace nel prevenire i casi di influenza con conferma di laboratorio, in particolare nei pazienti HIV con conta linfocitaria di CD4+ ≥ 100 cellule/µL. Inoltre, altri studi evidenziano una riduzione degli eventi clinici associati a questa infezione . La vaccinazione antinfluenzale stagionale è raccomandata in tutti i pazienti con infezione da HIV.
Epatite B (HBV)	Tutti	Modalità di trasmissione condivisa con l'HIV; accelerazione della malattia epatica; maggior tendenza alla cronicizzazione.	La vaccinazione anti-HBV è raccomandata a tutte le persone HIV positive suscettibili all'infezione da questo agente virale . Il ciclo a 3 dosi con dosaggi aumentati (doppia dose) così come la schedula di somministrazione a 4 dosi (0, 1, 2, 6 mesi) sempre con dosaggi doppi si sono dimostrati più immunogeni rispetto al ciclo standard. In caso di risposta anticorpale insoddisfacente è possibile rivaccinare (ciclo completo se HBsAb <10 IU/L; una dose di rinforzo se HBsAb ≥10 < 100 IU/L). I pazienti HBcAb+ e HBV DNA negativi, che non presentano risposta anamnestica ad una dose di vaccino (HBsAb <10 IU/L), devono essere completamente vaccinati . È da considerare l'uso del vaccino combinato anti HBV e anti HAV per ragioni di praticità, costo e migliorata risposta immunitaria .
Epatite A (HAV)	Per le persone con infezione da HIV suscettibili in presenza di fattori di rischio quali: viaggi in aree endemiche, MSM, utilizzatori di sostanze per via iniettiva, epatopatici cronici, emofilici, infetti da HBV e/o HCV, ecc.		La vaccinazione contro HAV è raccomandata in tutti i pazienti HIV positivi con fattori di rischio per questa infezione [AII]. La British HIV Association (BHIVA)raccomanda la somministrazione di una dose di richiamo ogni 10 anni, se il fattore di rischio permane.
Papilloma virus umano (HPV)	Tutti, come previsto dalle schede tecniche, tenendo conto che la somministrazione in età precoce è più efficace.	Rischio condiviso con l'HIV di contrarre l'infezione e più alta percentuale, in presenza di HIV, dei relativi tumori.	Non sono ancora disponibili studi clinici sull'efficacia di questa vaccinazione nel prevenire le neoplasie HPV associate in soggetti con HIV/AIDS; tuttavia la vaccinazione è raccomandata, in base agli studi e per le implicazioni epidemiologiche precedentemente prospettate nelle persone con infezione da HIV fino a 26 anni, preferibilmente con i vaccini 4valente o 9valente [AIII] e può essere presa in considerazione anche in persone di età superiore valutando attentamente i rischi e i potenziali benefici
Meningococco	Tutti	Rischio aumentato di contrarre l'infezione e sviluppare la malattia, documentato per le persone in AIDS. Studi recenti indicano che anche le persone con infezione da HIV hanno un rischio aumentato di malattia invasiva.	A tutte le persone HIV+ è raccomandata la vaccinazione con vaccino quadrivalente coniugato antimeningococco A, C, Y, W135 (MenACWY) [AII] e la vaccinazione con vaccino ricombinante antimeningococco B (4CMenB) . Possono essere considerati richiami ogni 5 anni con MenACWY in persone HIV+ per mantenere adeguato il titolo anticorpale nel tempo .
Tubercolosi (BCG)	Non raccomandato	Problemi di sicurezza e mancanza di dati di efficacia.	Sia per ragioni di sicurezza sia per una sostanziale mancanza di dati sull'efficacia la vaccinazione con BCG non è raccomandata nell'adulto HIV positivo
Emofilo b	Tutti	È documentato un rischio aumentato di infezione e di malattia invasiva da Haemophilus influenzae.	È disponibile un vaccino solo nei confronti del H. influenzae di tipo b. Nell'adulto con infezione da HIV, senza altri fattori di rischio, è indicata una singola dose di questo vaccino. Come per altri vaccini, l'immunogenicità varia con lo stadio dell'infezione e il numero di cellule T CD4+ per µL. Non ci sono dati sull'efficacia clinica della vaccinazione in questa popolazione

Tetano, difterite, pertosse	Le indicazioni sull'uso di T (tetano), dT (difterite-tetano adulti), dTap (difterite-tetano e pertosse acellulare adulti) sono le stesse della popolazione adulta HIV negativa	Non si conosce se HIV modifica la storia naturale del tetano e della difterite; non vi è evidenza di un rischio aumentato di pertosse nelle persone con infezione da HIV.	È dimostrata l'immunogenicità del tossoide tetanico anche se la risposta anticorpale è ridotta rispetto alle persone HIV negative; i dati sono limitati per il tossoide difterico. Per il vaccino della pertosse non ci sono dati conclusivi di efficacia negli adulti HIV+.
Morbillo ,Parotite, Rosolia, Varicella		Rischio aumentato di quadri clinici più impegnativi e un aumentato rischio di complicanze (polmonite, encefalite). Non ci sono evidenze che rosolia e parotite epidemica abbiamo un'evoluzione più grave nelle persone con infezione da HIV	.Vaccino combinato anti morbillo, parotite e rosolia: raccomandate due dosi a distanza di almeno 1 mese in soggetti adulti con infezione da HIV suscettibili a queste malattie, con T CD4+ ≥ 200 cellule/µL, preferibilmente in terapia antiretrovirale . Vaccinazione antivaricella: raccomandate due dosi a distanza di almeno un mese l'una dall'altra (SHIVA consigliaun intervallo fra la prima e la seconda dose di 13 settimane), in soggetti adulti con infezione da HIV suscettibili a questa malattia, con T CD4+ ≥ 200 cellule/µL, preferibilmente in terapia antiretrovirale . È controindicato l'utilizzo del vaccino quadrivalente combinato (morbillo, parotite, rosolia, varicella-MPRV) in persone con deficit grave del sistema immunitario. Il Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) dell'EMA nel riesame del 2013 sull'uso dei vaccini monovalenti e multivalenti antimorbillo, parotite, rosolia e/o varicella durante la gravidanza e in pazienti con deficit del sistema immunitario conclude che la vaccinazione MPRV può essere presa in considerazione in pazienti con deficit meno gravi del sistema immunitario, se i benefici superano i rischi
Herpes Zoster		maggior frequenza di episodi. L'incidenza è aumentata nelle persone HIV+, anche se in terapia antiretrovirale.	Uno studio ha evidenziato che il vaccino vivo attenuato è sicuro e immunogeno in pazienti con infezione da HIV+ con conta dei CD4+ > 200 cellule/µL, tuttavia le indicazioni delle diverse LG internazionali non sono concordi nell'indicarne l'uso nelle persone HIV+ . Recentemente il Canada e gli Stati Uniti hanno approvato l'uso di un vaccino inattivato, ricombinante adiuvato, per la prevenzione dell'Herpes Zoster nelle persone di ≥ 50 anni. I dati al momento disponibili non consentono di valutarne l'uso nelle persone con infezione da HIV [31]. Tale vaccino è di prossima autorizzazione anche in Italia

Le linee guida SIMIT HIV 2017 illustrano in modo chiaro quale siano le vaccinazioni consigliate a cui sottoporre i pazienti HIV positivi. Tuttavia, rimangono aperte alcune domande.

Le principali sono sicuramente le seguenti:

- Bisogna vaccinare i pazienti che hanno semplicemente un Hepatitis B core (HBc) positivo?
- È meglio proporre la vaccinazione per Haemofilus b a tutti i pazienti indistintamente? In Piemonte, ad esempio, è proposta solo a chi ha una diagnosi di AIDS conclamato, quindi con una severa immunodepressione;
- Bisogna continuare a vaccinare per l'HPV, come da linee guida con vaccino quadrivalente, oppure si può utilizzare il nuovo vaccino nona-valente?
- Iniziare o meno a vaccinare per Herpes Zoster? I medici restano in attesa del vaccino inattivato, in quanto attualmente le indicazioni consigliano di non utilizzarlo in pazienti immunocompromessi, o di valutare rischi- benefici.

La prima fase del progetto CISAI sulla prevenzione delle comorbidità attraverso i vaccini, ha previsto la creazione di un database di raccolta dati, più un questionario di management delle vaccinazioni nel singolo centro.

I risultati (3) sono stati presentati al congresso ICAR 2019 (Italian Conference on AIDS and Antiviral Research) e sono riferiti a 13 centri che per primi hanno dato la loro disponibilità.

I dati più rilevanti mostravano una forte concordanza tra i centri nell'offerta della vaccinazione per l'epatite B e per l'epatite A, con circa il 30% dei centri che predilige l'invio dei pazienti ai centri vaccinali territoriali.

"Modalità che personalmente preferisco, perché si dà la possibilità ai centri vaccinali di conoscere e di capire che cos'è l'infezione da HIV, altrimenti i nostri colleghi sul territorio non conoscono la popolazione sieropositiva che oggi afferisce ai centri specialistici di Malattie Infettive. Questo, a mio avviso, ha una ricaduta importante anche in termini di diminuzione dello stigma. "afferma Orofino.

La seconda parte del progetto CISAI in corso, prevede uno studio multicentrico che ha come obiettivo l'analisi, attraverso la somministrazione di un questionario, delle conoscenze in possesso dei soggetti HIV-positivi in materia vaccinale, delle fonti utilizzate per reperirle, delle difficoltà e delle paure emerse nel processo di approfondimento. Lo studio vuole inol-

tre analizzare il comportamento di questa fetta specifica di popolazione, cercando di approfondire quali siano i fattori determinanti le attitudini sul tema dei vaccini.

In questo quadro complesso, si inserisce il fenomeno della "Vaccine Hesitancy", fenomeno ampliamente diffuso in Europa e definito dall'OMS come un ritardo nell'adesione o come rifiuto della vaccinazione, nonostante la disponibilità dei servizi vaccinali. A questo fenomeno concorrono diversi determinanti, riassunti nel modello delle tre C:

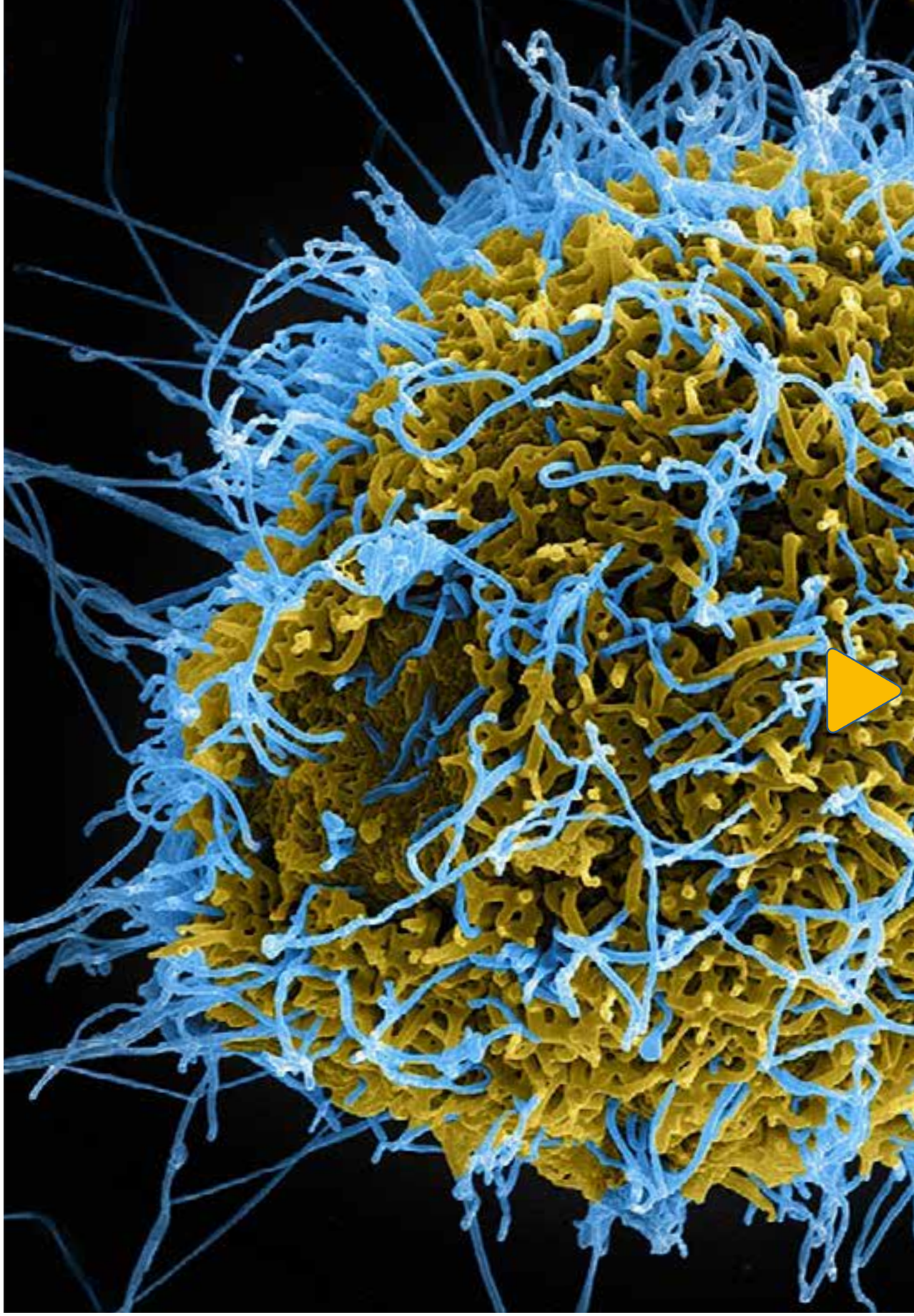
1. **Confidence**: intesa come fiducia, non solo in termini di sicurezza ed efficacia del vaccino, ma anche l'affidabilità dei professionisti che erogano il servizio o le motivazioni che spingono i decisori politici a proporre un determinato vaccino.
2. **Complacency**: intesa come quel fenomeno per cui la malattia, che può essere prevenuta con il vaccino, viene percepita come meno rischiosa del vaccino stesso.
3. **Convenience**: intesa come convenienza, racchiude al suo interno non solo l'aspetto economico, ma anche l'accessibilità culturale e geografica dei servizi vaccinali.

Il questionario che verrà somministrato ai pazienti, elaborato dai medici infettivologi e dall'istituto di Igiene, prevede domande sugli aspetti epidemiologici, clinici e sulle problematiche affrontate dalle tre C.

Bibliografia

Orofino G., I dati più significativi di CISAI, SIMIT 2019, Palermo 25-27 novembre.

1. Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale PNPV 2017-2019. Leggi
2. Linee Guida Italiane sull'utilizzo della Terapia Antiretrovirale e la gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1. Edizione 2017. Leggi
3. Orofino G. How are organized HIV clinical centers for vaccinations in their patients? Results from a survey in the CISAI network. ICAR 2019 P50



HCV

Efficacia e potenza delle terapie brevi in HCV

Epatite C, valutare e trattare i pazienti in maniera veloce e personalizzata. L'approccio Test&Treat

Microeliminazione dell'HCV in ambito penitenziario

HCV, modelli epidemiologici per la definizione dei programmi di screening

Iscriviti alla newsletter settimanale di PharmaStar

Efficacia e potenza delle terapie brevi in HCV

"Il concetto di potenza di un farmaco viene comunemente associato all'efficacia della risposta clinica indotta dal farmaco stesso, ma nella terapia dell'epatite C (HCV) potrebbe essere declinato ancora meglio, per esempio valutando anche l'impatto sulla sanità pubblica, sulla riduzione dei casi di epatocarcinoma, sulla riduzione dei trapianti di fegato, sulla mortalità generale della popolazione (Figura 1)", ha esordito il **prof. Massimo Andreoni**, Direttore UOC di Malattie infettive e Day Hospital, Dipartimento di Medicina, Policlinico Tor Vergata, Roma, durante la sua presentazione alla SIMIT.

"L'impatto delle nuove terapie per l'epatite C in termini di sanità pubblica, di patologie gravi o di aspettativa di vita può essere definito stravolgente. Oggi ancora si discute sui fondi da mettere a disposizione per il trattamento dell'HCV, se riconoscere ancora oppure no l'innovatività a questi farmaci: non riconoscerla a fronte degli attuali risultati e non riconoscere che in questo momento lo Stato non sta più spendendo ma sta invece guadagnando da quanto fatto sinora, lo ritengo inaccettabile", ha fatto presente Andreoni.

Prof. Massimo Andreoni

Epatite C, potenza ed efficacia del regime che elimina l'HCV in 8 settimane

GUARDA IL VIDEO

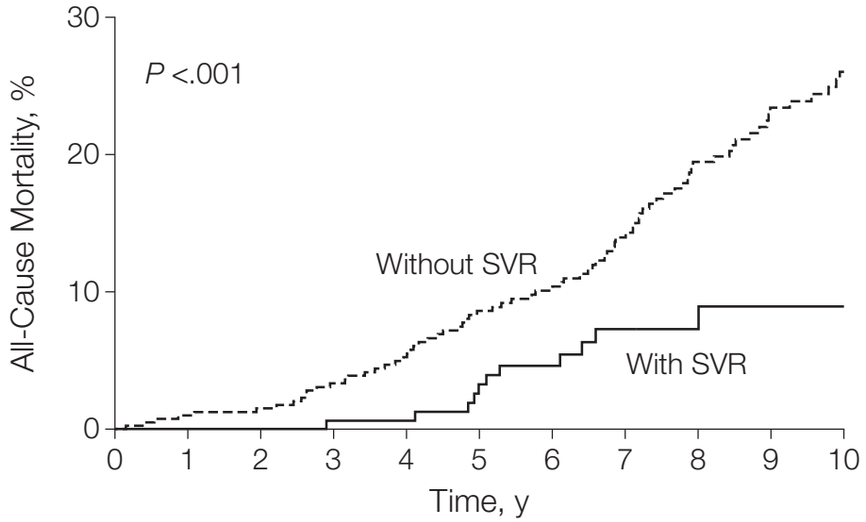
Potenza intrinseca

Più interessante è valutare la potenza intrinseca del farmaco: la potenza di due diversi farmaci può essere confrontata dalle curve dose-risposta, dalle quali si possono ottenere anche le EC50 (median effective concentration, la concentrazione di un dato farmaco tale da produrre il 50% dell'effetto massimale). Quanto più è bassa la concentrazione di una molecola necessaria ad ottenere un determinato effetto, tanto maggiore è la sua potenza.

Un parametro fondamentale della curva farmacocinetica è la concentrazione C_{trough} (la concentrazione a livello plasmatico quando andiamo a dare la dose successiva di un farmaco) perché in microbiologia influenza il quoziente inibitorio (QI=C_{trough}/IC_{50}), ossia la capacità di stare al disopra delle concentrazioni minime inibenti in vitro (IC_{50}). "Nel caso dei virus in realtà si utilizza più frequentemente la EC90, dal momento che non è sufficiente accontentarsi della EC_{50}", ha specificato Andreoni.

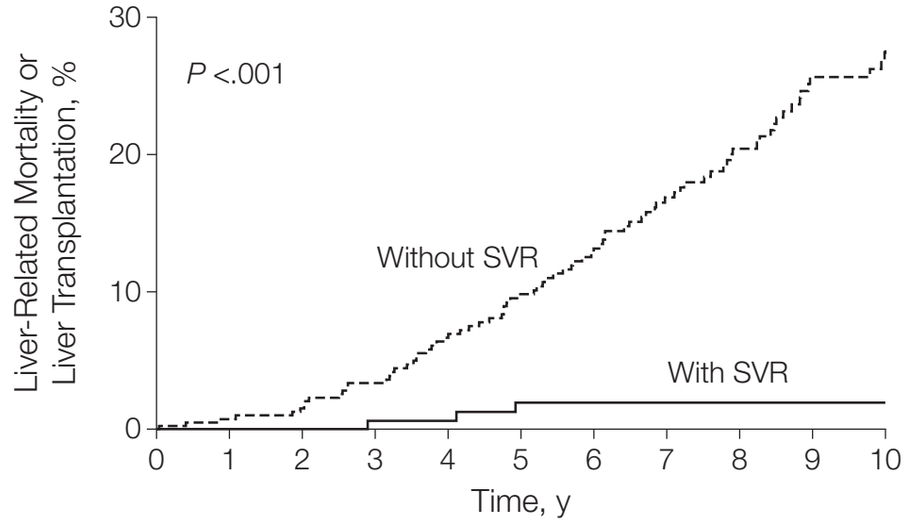
All'interno di una specie virale esistono particelle virali a diversa sensibilità ai farmaci. Quando andiamo a genotipizzare un virus come quello dell'HCV, al di là di identificare il genotipo, se lo andiamo a vedere in termini di presenza di mutazioni di resistenza possiamo avere particelle virali con diversi quadri mutazionali che corrispondono a diversi gradi di sensibilità ai farmaci.

All-cause mortality



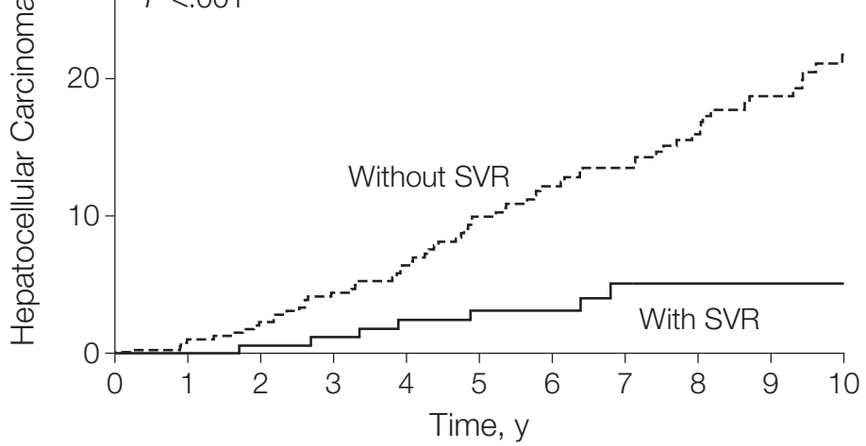
No. at risk											
Without SVR	405	393	382	363	344	317	295	250	207	164	135
With SVR	192	181	168	162	155	144	125	88	56	40	28

Liver-related mortality or liver transplantation



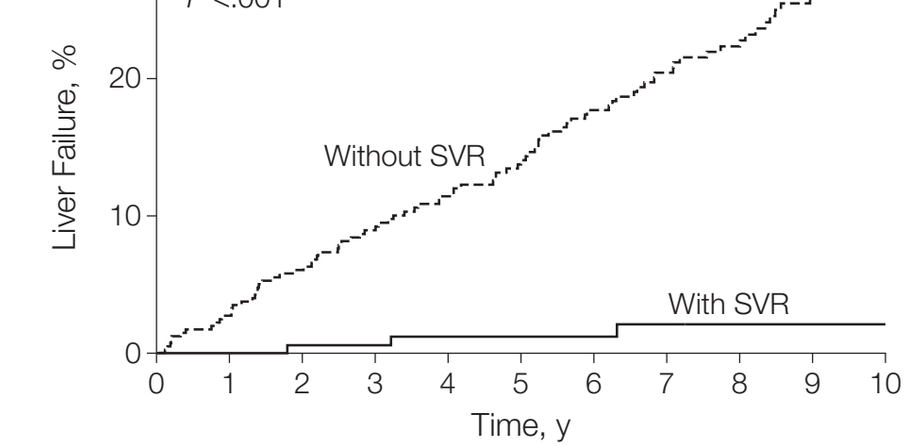
No. at risk											
Without SVR	405	392	380	358	334	305	277	229	187	146	119
With SVR	192	181	168	162	155	144	125	88	56	40	28

Hepatocellular carcinoma



No. at risk											
Without SVR	405	390	375	349	326	294	269	229	191	151	122
With SVR	192	181	167	161	152	142	124	86	54	39	27

Liver failure



No. at risk											
Without SVR	405	384	361	337	314	288	259	216	184	143	113
With SVR	192	180	166	160	152	141	123	88	56	40	28

Figura 1.- Risultati di sopravvivenza per mortalità per tutte le cause, mortalità correlata al fegato o trapianto di fegato, carcinoma epatocellulare e insufficienza epatica in pazienti con epatite cronica C e fibrosi epatica avanzata con e senza risposta virologica sostenuta (SVR) (1).

La potenza intrinseca di un antivirale può permettere una riduzione dell'esposizione complessiva ai farmaci in termini di:

- Numero di farmaci necessari per raggiungere il livello desiderato di efficacia, dal momento che un farmaco molto potente può non richiedere la concomitante somministrazione di una o più ulteriori terapie.
- Durata del trattamento richiesta per raggiungere il livello desiderato di efficacia, poiché un farmaco più potente può verosimilmente ridurre la durata della terapia (nei pazienti HCV+ naïve la combinazione glecaprevir/pibrentasvir (GLE/PIB) consente di raggiungere il successo terapeutico in 8 settimane rispetto a sofosbuvir/velpatasvir (SOF/VEL), in virtù di una maggior potenza).

"La short therapy per l'HCV rappresenta uno dei progressi più sensazionali e più rapidi della terapia medica negli ultimi 20 anni" ha commentato il **prof. Giovanni Di Perri**, professore Ordinario di Malattie Infettive Università degli Studi di Torino, intervistato da Pharmastar. "In due mesi ci si libera di un'infezione cronica alla quale oggi attribuiamo non solo un'epatopatia ingravescente con rischio di cirrosi, di scompenso e di epatocarcinoma, ma tutta una serie di danni collaterali come un aumento dei rischi cardiovascolare e metabolico. Una terapia in presa unica giornaliera che in 8 settimane ha una probabilità di efficacia che rasenta il 100%, peraltro con un'ottima tollerabilità, è un progresso indiscutibile".

Farmacodinamica e farmacocinetica

"Quando ragioniamo in termini di potenza, dobbiamo considerare anche la farmacodinamica. Il virus dell'epatite C può infettare diversi organi ed apparati extraepatici, tra cui il sistema nervoso centrale. Poter dire che in un tempo inferiore è possibile assicurare la permeazione di un farmaco a livello di tutti i tessuti e raggiungere l'SVR, può consentire di affermare che quel farmaco è potente", ha detto Andreoni. "Per raggiungere gli obiettivi dell'Oms dobbiamo rivolgerci anche ai pazienti fragili (tossicodipendenti e non solo), che hanno come sostanziale debolezza l'aderenza al trattamento. Riprendendo il concetto di quoziente inibitorio al momento della successiva somministrazione, è evidente che un farmaco più potente può più facilmente compensare un ritardo nell'assunzione della dose del farmaco".

Prof. Giovanni Di Perri

Epatite C, farmaci molto potenti e veloci per eliminare l'infezione

GUARDA IL VIDEO

Il successo terapeutico in funzione dell'aderenza dipende anche dalla durata della terapia: ancora una volta un farmaco più potente può consentire una riduzione della durata del trattamento, riducendo il rischio di una bassa aderenza e favorendo il successo terapeutico.

"I dati di real life mostrano un'efficacia della short therapy uguale o addirittura migliore di quella riportata dagli studi clinici. Questo significa che in situazioni non controllate, dove non c'è una particolare pressione per l'aderenza alla terapia, il farmaco comunque funziona, il che vuol dire che ha una riserva di potenza, un'attendibilità in termini di risultati senza precedenti, in questo e altri settori" ha aggiunto Di Perri.

Regole per la soppressione dell'HCV

- Paziente: utilizzo di farmaci tollerabili che consentano una facile assunzione della terapia e quindi buona aderenza
- Farmaco: da una parte la sua potenza, intesa come quoziente inibitorio all'esposizione al farmaco, e dall'altra la barriera genetica, ossia quante mutazioni servono per sconfiggere il farmaco
- Virus: il suo genotipo, quindi come influiscono le mutazioni eventualmente presenti a livello di viral fitness (definita come l'estensione dell'adattamento virale all'ambiente ospite. Deriva dal tropismo dei tessuti, dall'evasione del sistema immunitario, dalla resistenza ai farmaci e dalla capacità di replicazione virale).

Bibliografia

Andreoni M. Efficacia e potenza delle terapie brevi in HCV. SIMIT 2019, Palermo 25-27 novembre.

1. van der Meer AJ et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. JAMA. 2012 Dec 26;308(24):2584-93. Leggi

Epatite C, valutare e trattare i pazienti in maniera veloce e personalizzata. L'approccio Test&Treat

Declinare nella pratica clinica l'approccio personalizzato e il test & treat nell'HCV è al contempo accattivante e complicato. Questo modus operandi richiede di individuare i soggetti migliori da sottoporre a screening, scegliere i modelli organizzativi più semplici possibili per poter identificare e trattare i pazienti, avere a disposizione farmaci di facile somministrazione, con uno schema posologico semplificato e senza particolari problemi di interazioni tra di essi. È quanto ha dichiarato il **prof. Massimo Andreoni**, Cattedra di Malattie Infettive, Università Tor Vergata, Roma.

Prof. Massimo Andreoni

Approccio personalizzato al paziente con HCV, ruolo del test and treat

GUARDA IL VIDEO

Questo approccio rende necessario un accelerato processo di valutazione dei pazienti; in un solo contatto dovrebbe essere possibile identificarli, fornire loro una spiegazione del trattamento di facile comprensione e avere a disposizione farmaci che, a prescindere dal grado di fibrosi o del genotipo del paziente, permettano di sconfiggere la malattia.

Per rendere attuabile l'approccio test&treat è stato molto utile consentire l'accesso alle cure per i pazienti impossibilitati a eseguire la biopsia epatica e/o il fibroscan per motivi socioassistenziali, come previsto dal Criterio 12 di trattamento previsto dai Registri Aifa per i farmaci ad azione antivirale diretta. Infatti, un'indicazione di massima del grado di fibrosi può essere ottenuta ricorrendo ad altri parametri diagnostici comunemente impiegati nella pratica clinica, come avviene utilizzando i metodi APRI (che valuta le transaminasi AST e la conta piastrinica) o il calcolatore Fibrosis-4 (che valuta anche l'età del paziente) (1).

Quali pazienti sottoporre a screening

Punto di partenza imprescindibile è comprendere quali siano le persone da valutare ed eventualmente trattare.

Va innanzitutto definita la tipologia di pazienti.

Al congresso americano sulle malattie epatiche (AASDL 2019 di Boston) è stata presentata la stima di prevalenza dei casi di HCV non diagnosticati basata su dati di gennaio 2018 (2).

Per i pazienti italiani con epatite C, ancora da trattare, è stata ipotizzata la via di trasmissione della malattia e il danno epatico definito in base alla classificazione Metavir, da F0 (fegato normale) a F4 (cirrosi).

La maggior parte dei soggetti non diagnosticati (circa 330.000) sono stati classificati tra F0 e F3; sono quindi pazienti che stanno ancora mediamente bene e per tale motivo l'infezione è evoluta subdola senza che gli stessi se ne accorgessero.

I dati presentati hanno anche evidenziato che sono invece quasi 140.000 i pazienti non diagnosticati per HCV già in condizioni di cirrosi (F4).

"Per rendere operativo l'approccio test&treat occorre far emergere le categorie che non sanno ancora di avere l'infezione; la maggior parte di questi pazienti sono in stadio F0-F3 di malattia. – ha commentato Andreoni– Se nel periodo gennaio 2018 -ottobre 2019 sono state trattate circa 80.000 persone ed erano 470.000 i pazienti non diagnosticati a gennaio 2018, i soggetti ancora da trattare sono circa 390.000 mentre quelli ancora da diagnosticare sono circa 300.000."

I circa 300.000 soggetti affetti da HCV possono essere identificati tra: chi fa uso di sostanze d'abuso per via endovenosa, i senzatetto, i carcerati, i migranti ma anche tra i tossicodipendenti che non afferiscono alle unità Operative di Servizio alle Tossicodipendenze (SerT) e che sono circa il doppio degli afferenti ai SerT, cioè circa 280.000.

Per raggiungere queste persone non è possibile rivolgersi a un centro, ma è necessario un approccio diretto verso il singolo.

Il test&treat sarebbe però auspicabile anche in altri pazienti fragili, soprattutto dove c'è emarginazione, come nei pazienti psichiatrici in cui è nota una prevalenza di infezione da HCV.

Quello che è certo è che la maggiore prevalenza di infezione da HCV è nella popolazione tossicodipendente; un dubbio ricorrente nel trattare questa popolazione è il rischio di re-infezione, ma è stato dimostrato che la riduzione della viremia globale dell'HCV riduce il numero di nuove infezioni (3).

Come incrementare lo screening e il trattamento

Per incrementare screening e trattamento nei pazienti con HCV occorre pensare a interventi sul territorio che permettano di far emergere l'infezione "sommersa" e per poter applicare l'approccio test&treat.

Iscriviti alla newsletter settimanale di PharmaStar

I modelli applicabili sono molteplici e tutti ugualmente validi, dallo screening nelle carceri al coinvolgimento dei medici di medicina generale (MMG) fino al recarsi direttamente nei luoghi di aggregazione dei soggetti a rischio, come rappresentato in **figura 1** (4).

Ma la cosa fondamentale è ridurre al minimo il numero di passaggi necessari per arrivare all'inizio della terapia, che attualmente possono prevedere fino a 6 visite. L'approccio test&treat ideale prevede che nella stessa seduta si valuti il soggetto per arrivare alla diagnosi immediata e, in caso di infezione attiva, si dispensi la terapia.

"Su 276 persone valutate, afferenti a Piazza San Pietro, nella giornata mondiale del povero del 2018, abbiamo diagnosticato 30 soggetti (10,9%) HCV-positivi e fra questi 9 (30%) con RNA dell'HCV positivo. Queste persone sono state immediatamente trattate" ha commentato Andreoni. "Abbiamo anche trovato due persone con infezione da HIV non nota e 40 (38,8%) persone con infezione tubercolare latente attiva, riscontri che ci dovrebbero far pensare alla necessità di migliorare le nostre capacità in una politica di test&treat" (5).

La semplicità nel test&treat

Affinché il test&treat sia efficace è importante che l'approccio sia semplice, sia per i pazienti che devono assumere i farmaci con uno schema facile e con poche restrizioni alla dieta ma anche per il medico; quest'ultimo ha bisogno di schemi terapeutici semplificati, di breve durata e con interazioni di facile gestione in quanto non ha a disposizione tutto il tempo normalmente utilizzato nella fase di messa a punto della terapia.

Inoltre, come ha evidenziato uno studio su più figure sanitarie, l'efficacia delle terapie ha la stessa validità indipendentemente dalla figura sanitaria che somministra il trattamento, sia esso l'infermiere, piuttosto che l'MMG o lo specialista (6).

Quali opzioni terapeutiche per applicare la strategia test&treat

La semplicità, quando si parla di somministrazione di un farmaco, dipende anche dalle peculiarità del farmaco stesso, dalle sue caratteristiche cliniche, dalla sua efficacia in diverse tipologie di pazienti e dal regime posologico.

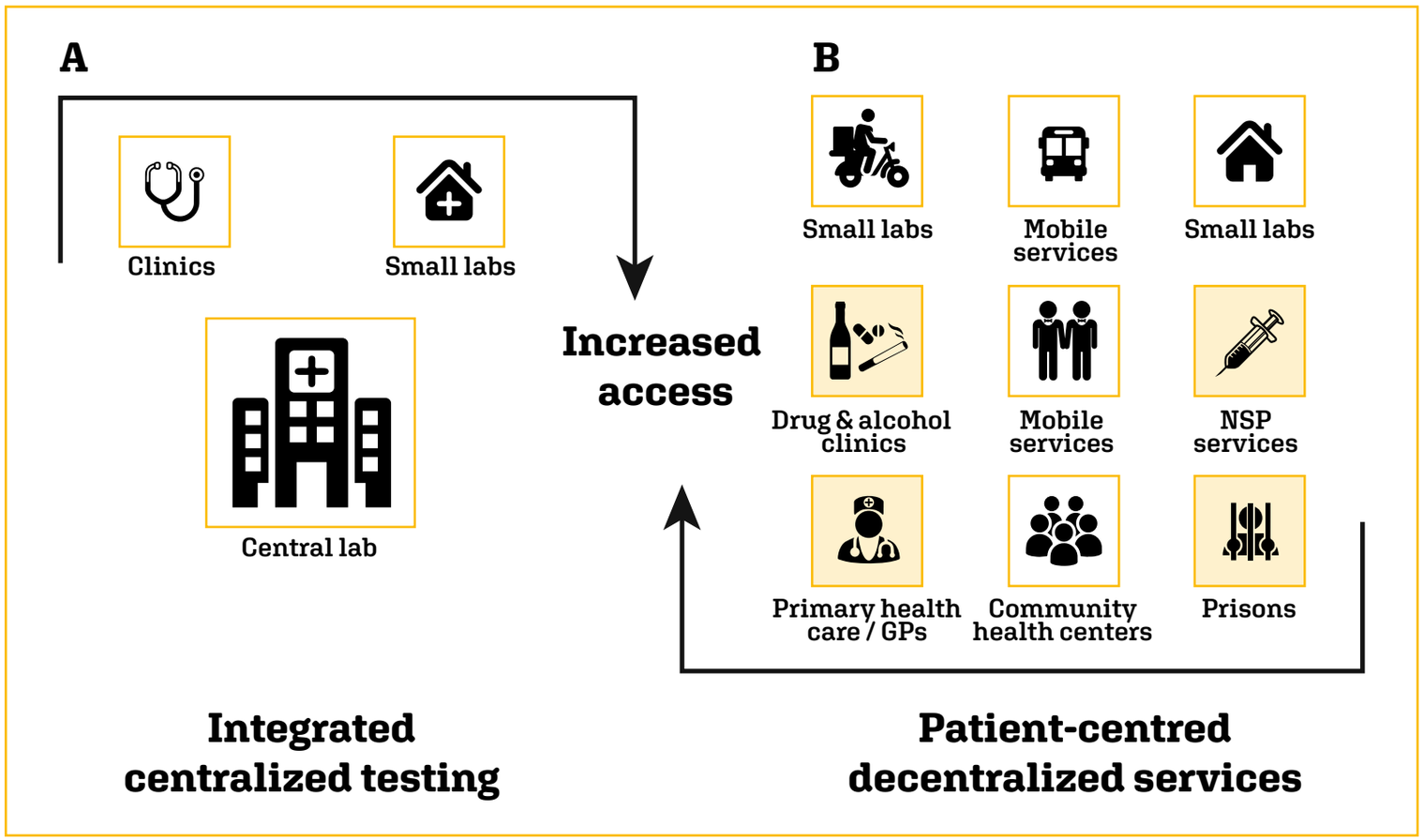


Figura 1. Approccio centralizzato e centrato sul paziente per aumentare la diagnosi e il trattamento dell'epatite C
Modificato da: Applegate et al. 2018

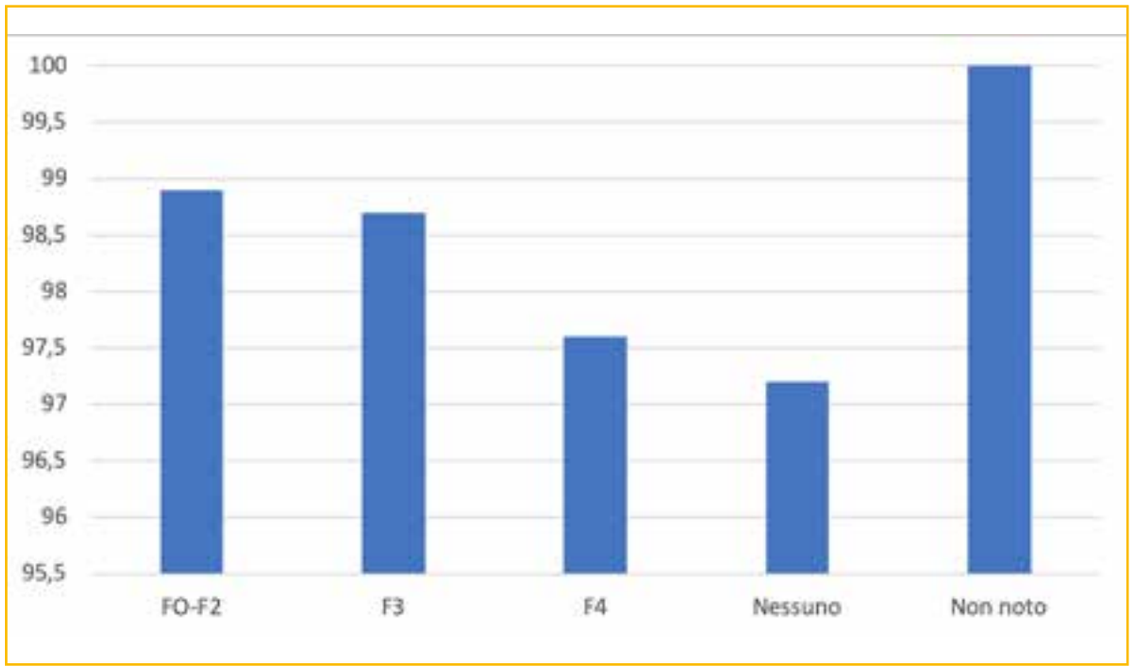


Figura 2. Risposta virologica dopo 12/24 settimane di terapia in relazione allo stato del paziente.

Fonte: Mangia A, et al. ILC 2019; GS-03

Nell'approccio test&treat, il medico non dovrebbe trovarsi a dover ragionare troppo su durata del trattamento, schedula terapeutica, fibrosi, genotipo per identificare la terapia migliore in quel singolo paziente.

L'approccio deve essere semplificato anche per il medico che in velocità, di fronte al paziente intercettato e positivo all'epatite C, è in grado di dispensare direttamente il farmaco con un regime posologico semplice da spiegare e ricordare.

In questo ambito il ruolo sofosbuvir/velpatasvir (SOF/VEL) è stato valutato in uno studio di coorte presentato dalla **prof.ssa Alessandra Mangia** e dal suo gruppo all'International Liver Congress 2019 (7).

SOF/VEL è risultato efficace indipendentemente dal grado di fibrosi e dal genotipo, con una durata di terapia di 12 settimane, anche in pazienti non perfettamente aderenti alla terapia (aderenza inferiore all'80% e omissione di 18 dosi del trattamento) (8).

Lo stesso farmaco è stato efficace anche nei pazienti tossicodipendenti (9). "Anche se i tossicodipendenti comunemente sono ritenuti non rispettosi delle terapie, di fatto i dati mostrano che il loro grado di adesione è adeguato per avere efficacia terapeutica, contenendo di conseguenza le possibilità di reinfezione soprattutto se si allarga il numero di soggetti trattati" ha commentato Andreoni.

Sempre nell'ambito del test&treat, è importante considerare il problema delle interazioni farmacologiche, non solo con riferimento alle terapie farmacologiche propriamente dette, ma anche in relazione alle sostanze di abuso, come avviene nei pazienti tossicodipendenti. La somministrazione di un farmaco che non richiede un'anamnesi approfondita di quali siano le sostanze d'abuso del singolo paziente è utile per semplificare l'approccio.

"SOF/VEL è efficace anche nei pazienti con genotipo complicato, come il genotipo 3; abbiamo già visto che funziona in 12 settimane in tutti i pazienti" ha aggiunto Andreoni.

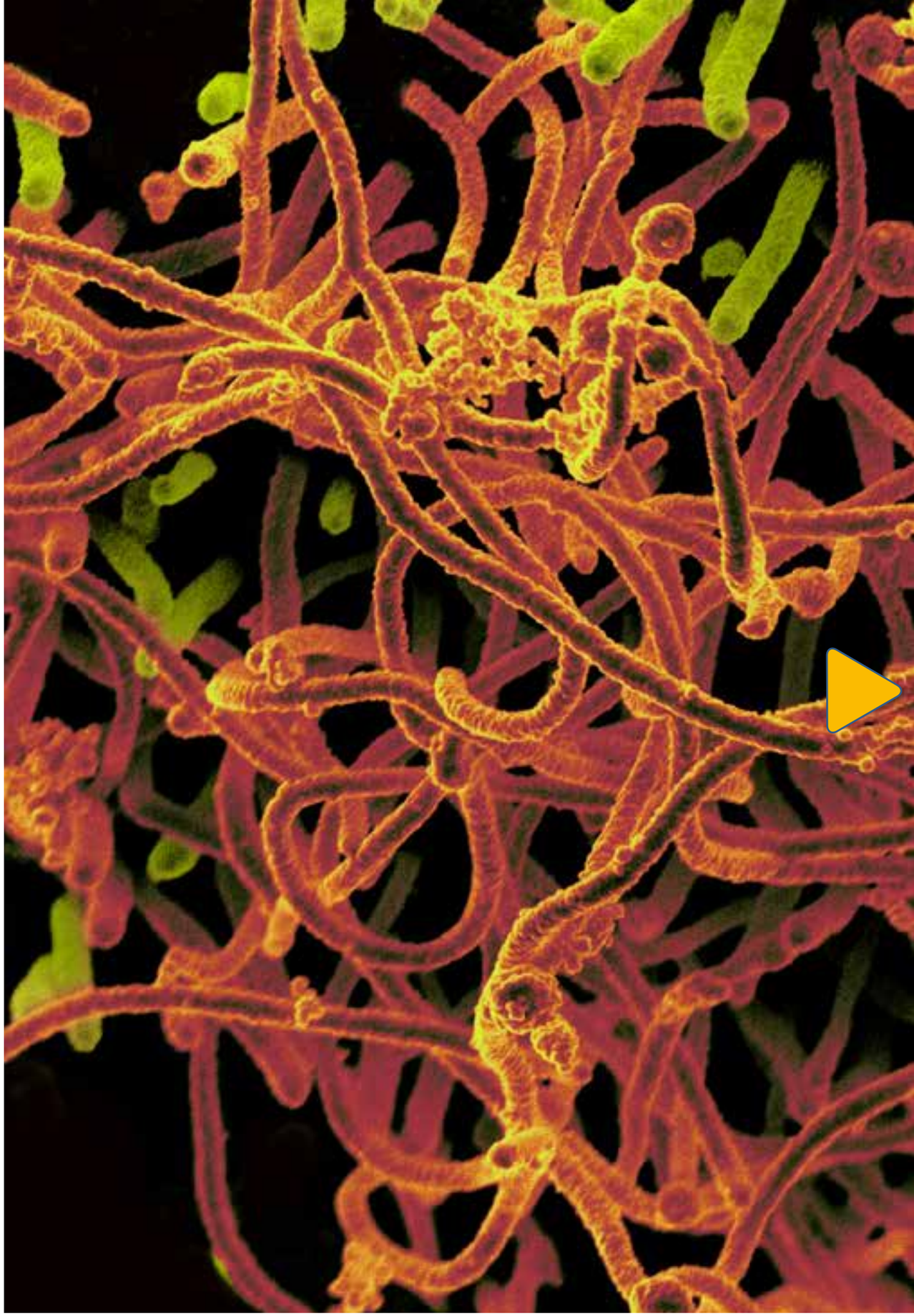
Infine, un punto molto interessante e importante è che questo farmaco ha un impatto ridotto sulla qualità della vita dei pazienti, aspetto di particolare rilevanza nei pazienti fragili e complicati. Per una persona senza fissa dimora, l'assunzione di un farmaco indipendentemente dal cibo, in monosomministrazione giornaliera può cambiare in modo significativo l'aderenza al trattamento e l'accesso alla terapia.

Come ha concluso Andreoni: "Allo stato attuale possiamo affermare che sofosbuvir/velpatasvir è un farmaco utilizzabile nella strategia test&treat".

Bibliografia

Andreoni M. Approccio personalizzato e Test&Treat nell'HCV. SIMIT 2019, Palermo 25-27 novembre.

1. Registri AIFA HCV - introduzione criterio 12 e modifica criterio 10 Registri AIFA HCV - introduzione criterio 12 e modifica criterio 10. Leggi
2. Kondili L.Poster 520. AASLD, Boston 8-12 Nov 2019. Leggi
3. Iversen J, et al. Association between rapid utilisation of direct hepatitis C antivirals and decline in the prevalence of viremia among people who inject drugs in Australia. J Hepatol. 2019 Jan;70(1):33-39. doi: 10.1016/j.jhep.2018.09.030. Leggi
4. Applegate TL, et al. Hepatitis C Virus Diagnosis and the Holy Grail. Infect Dis Clin North Am. 2018 Jun;32(2):425-445. doi: 10.1016/j.idc.2018.02.010. Leggi
5. Teti E. First Italian experience of the Xpert HCV Viral Load Finger-Stick: a useful street-tool for vulnerable population. ICAR 2019 MIlano, 5-7 giugno
6. Kattakuzhy S, et al. Expansion of Treatment for Hepatitis C Virus Infection by Task Shifting to Community-Based Nonspecialist Providers: A Nonrandomized Clinical Trial. Ann Intern Med. 2017 Sep 5;167(5):311-318. doi: 10.7326/M17-0118. Leggi
7. Mangia, EASL, 2019, GS-03. Leggi
8. Chunningam et al. INHSU 2018; oral #21 Sept 11.30. Leggi
9. Grebely J, et al. Sofosbuvir and velpatasvir for hepatitis C virus infection in people with recent injection drug use (SIMPLIFY): an open-label, single-arm, phase 4, multicentre trial. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2018 Mar;3(3):153-161. doi: 10.1016/S2468-1253(17)30404-1. Epub 2018 Jan 6. Leggi



Microeliminazione dell'HCV in ambito penitenziario

La Società Italiana di Medicina e Sanità Penitenziaria (SIMPSe-onlus) è impegnata a promuovere studi, ricerche e pubblicazioni relative alle patologie da carcerazione, alla loro prevenzione e alla terapia. La sua attività è rivolta a diffondere concetti e modelli organizzativo-assistenziali che possano garantire alle persone detenute una compiuta assistenza medica e contribuire a trasformare gli istituti di detenzione in istituzioni di reale riabilitazione.

Un importante progetto della società scientifica ha l'obiettivo di liberare le carceri italiane dal virus dell'epatite C grazie all'iniziativa "Microeliminazione di HCV in ambito penitenziario", della quale ne ha parlato al congresso SIMIT il **prof. Sergio Babudieri**, Direttore della UOC Malattie Infettive e Tropicali dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Sassari e Direttore Scientifico della SIMSPe.

Un obiettivo raggiungibile

Esempi virtuosi come quello di Opera, il primo carcere italiano HCV-free, fanno capire che l'obiettivo è raggiungibile. Nel carcere di Opera, l'istituto di pena più grande d'Italia, è stato infatti raggiunto l'importante risultato del 99% di eradicazione dell'HCV, anticipando di molto l'obiettivo dell'Oms di eliminazione del virus a livello mondiale entro il 2030. Un successo che può ispirare altre carceri a livello nazionale e che sta coinvolgendo altri istituti penitenziari, come le case circondariali di Cremona, Monza, Como, Bergamo, Brescia, La Spezia.

Prof. Sergio Babudieri

Eradicare l'HCV nelle carceri, il ruolo della SIMSPE

GUARDA IL VIDEO

Un insieme di interventi mirati a migliorare e velocizzare la diagnosi e la cura dell'HCV risulta in un'alta percentuale di detenuti sottoposti al test per il virus e in un'alta percentuale di pazienti che hanno eliminato l'infezione e sono guariti. I risultati sono incoraggianti in quanto suggeriscono che l'eliminazione dell'HCV può diventare una realtà, almeno in ambienti confinati come le carceri, ha commentato il dott. Roberto Ranieri, Direttore UO regionale di Sanità penitenziaria, Regione Lombardia.

Fasi del progetto nelle sezioni

Le fasi dell'intervento nelle sezioni prevedono:

1. incontro preliminare in teatro con i detenuti della sezione
   - educazione sanitaria su epatite C e terapie disponibili
   - spiegazione accurata del significato del risultato positivo
   - descrizione dettagliata delle modalità d'esecuzione del test rapido
   - appuntamento preciso in sezione
2. intervento in sezione con proposta del test salivare
3. restituzione dei risultati in sezione entro massimo un'ora dall'esecuzione del test
4. immediata presa in carico personale dei positivi con counseling dedicato
5. richiesta di HCV-Rna/genotipo e stadiazione dei pazienti anti-HCV+
6. inserimento nel registro Aifa e Piano Terapeutico per i pazienti HCV viremici
7. monitoraggio dei tempi di fornitura e di inizio della terapia
8. monitoraggio degli effetti collaterali e dell'efficacia alla fine del trattamento (EOT) e Svr 12

La svolta con i nuovi farmaci

Un grande passo in avanti è stato possibile grazie alla disponibilità degli antivirali di ultima generazione, molto efficaci, ben tollerati ed estremamente rapidi.

Eradicare l'infezione ha un effetto positivo sul singolo detenuto, ovviamente, libero dalla patologia e dalle sue temibili complicanze, ma anche su coloro che vivono vicino a lui all'interno delle mura carcerarie e, un domani, sulla società nella quale tornerà a vivere.

All'interno del sistema carcerario i vantaggi del trattamento comportano una diminuzione del rischio di trasmissione dell'HCV, un miglioramento della salute dei detenuti e una conseguente riduzione del rischio di contrarre la malattia per il personale di custodia.

A livello del singolo detenuto comporta la cura della malattia e un minor rischio di insufficienza epatica e cancro al fegato. Ma i benefici coinvolgono l'intera comunità, grazie alla riduzione del rischio di trasmissione dell'infezione e, nel lungo termine, a un risparmio economico.

HCV negli istituti penitenziari, una presenza importante

Le persone che transitano almeno una notte nei 190 istituti penitenziari italiani ogni anno sono 105mila. Un detenuto su 3 oggi in Italia lo è per reati contro il testo unico per la lotta agli stupefacenti ed è verosimile che, attivamente al momento o nel proprio passato, abbiano una storia di rischio per infezioni da virus trasmissibili per via ematica.

Una "fotografia" dell'ampiezza del problema negli Stati Uniti, e quindi verosimilmente in tutti i paesi europei, la fornisce un lavoro pubblicato su Jama nel 2012 (1) in cui si evidenzia

come oltre 7 milioni di persone passino nelle carceri USA ogni anno. Secondo le stime del CDC, il 16-41% dei detenuti hanno un'evidenza sierologica di precedente esposizione all'HCV, mentre il 12-35% ha un'infezione cronica. Solo il 25-35% delle persone infette sarebbe consapevole della propria condizione ed è possibile che circa un milione di persone con epatite C non diagnosticata possa venire in contatto con il sistema penitenziario USA ogni anno.

La consapevolezza è un fattore chiave

La consapevolezza è il cardine portante anche della lotta per l'emersione del sommerso. I dati parziali italiani parlano di casi inconsapevoli nell'ordine del 3,4% nel caso dell'HIV, 11,6% per HCV fino all'85,7% per la sifilide.

«Ad esempio i dati della letteratura sull'HIV dicono chiaramente che il tasso di trasmissione del paziente inconsapevole è circa 6 volte più elevato rispetto a uno consapevole» ha riferito al congresso Babudieri.

«Nel carcere dove lavoro, il Bancali di Sassari, abbiamo trovato ben il 18% di HCV positivi non consapevoli, a dimostrazione di come la malattia si possa diffondere in questo ambiente, tenendo presente che chi è detenuto oggi è cittadino libero di domani, quindi questo è un ambito in cui si può raggiungere, educare, diagnosticare e curare il paziente».

Nelle carceri, dal 2003 al 2018, la trasmissione dell'HIV si è drammaticamente ridotta, passando dall'8,4% all'1,8%, soprattutto grazie alla consapevolezza dei trasmettitori che accedono alle cure e trasmettono meno il virus, nonostante i comportamenti a rischio non siano diminuiti negli anni.

Con i farmaci che eradicano l'infezione, come quelli per l'HCV, la situazione è ancora migliore. L'ultima raccolta dati del 2018 (2) su 11 istituti penitenziari (9425 detenuti pari al 15,8% del totale in Italia), su 131 pazienti con epatite C trattati con la combinazione Gle/Pib per 8 settimane, quindi con una breve durata di somministrazione che riduce la possibilità di perdere il paziente, si è ottenuta un'alta efficacia con una Svr del 96,2%, nessun fallimento terapeutico e solo il 3,8% di pazienti persi al follow-up, ha fatto presente Babudieri.

Facendo un paragone con i dati del 2013 (3) sull'uso di interferone, allora la percentuale di pazienti persi al follow-up era del 22,9% e i fallimenti terapeutici del 34,3%.

Progetto di microeliminazione dell'HCV in ambito penitenziario

Secondo le stime della SIMPSe, su 25mila ipotetici pazienti sieropositivi per l'HCV ogni anno, solo il 4% sarebbe trattato per via di numeroso barriere, da qui la forte necessità di fare campagne di test and treat. «La Simpse progetta, elabora progetti da attuare in modo molto pratico negli istituti penitenziari, all'interno dei quali sono moltissime le barriere che impediscono di fare sanità» ha continuato.

Il progetto di microeliminazione, che è in approvazione all'Istituto Superiore di Sanità, prevede di operare per singola sezione detentiva, su gruppi ristretti di detenuti, previa un'educazione sanitaria specifica su come si intende procedere e quale messaggio veicolare.

«Solo conoscendo le situazioni locali si può attuare un programma di questo genere. Nel momento in cui è necessario fare uno screening di massa su tutti i detenuti, conoscere gli HCV positivi, sapere se la viremia è presente o meno, stadiarli e avviarli alla terapia, è chiaro che in istituti con 500-1000 detenuti e oltre come avviene nei grandi istituti metropolitani sembra un compito improbo» ha spiegato Babudieri.

«Nelle carceri stiamo utilizzando i test di screening salivare, che sono molto ben accettati, facendo prima educazione sanitaria per spiegare cosa andiamo a fare e supportando in maniera molto attenta le persone che risultano positive.

I detenuti sono entusiasti di fare i test e sapere che nell'ambiente in cui vivono si arrivi alla circolazione zero di virus come l'HCV, come anche di altri virus a trasmissione ematica e sessuale quali l'HIV o l'HBV. Quindi riscontriamo un'aderenza ai test del 100%» ha concluso il clinico.

In questo modo si monitora la prevalenza all'interno di una data sezione, si fa la stadiazione clinica dei soggetti positivi, si avviano le terapie e si eradica il virus. Sezione dopo sezione si arriva a tutto il carcere e a quel punto sarà sufficiente effettuare un'attività di screening per i nuovi entrati per avere il controllo totale nel tempo.

Bibliografia

Microeliminazione dell'HCV in ambito penitenziario. Sergio Babudieri. SIMIT 2019, Palermo 25-27 novembre.

1. Spaulding AC and Thomas DL. Screening for HCV Infection in Jails. JAMA. 2012 Mar 28; 307(12): 1259–1260. Leggi
2. Fiore M et al. Int J Environ Res Public Health. 2019. Submitted
3. Brandolini M et al. Prevalence and epidemiological correlates and treatment outcome of HCV infection in an Italian prison setting. BMC Public Health. 2013 Oct 20;13:981. Leggi

HCV, modelli epidemiologici per la definizione dei programmi di screening

Per eliminare il virus dell'epatite C (HCV) come minaccia di salute globale, il passo fondamentale è migliorare la capacità di screening della popolazione. In Italia abbiamo quasi esaurito il pool dei pazienti noti e per raggiungere l'obiettivo di eradicazione è necessario identificare ulteriori soggetti infetti e avviarli al trattamento.

«Qualunque definizione si voglia dare ai programmi globali e nazionali per l'eradicazione dell'HCV, lo screening è necessario sia che si voglia solo controllare la malattia, cioè ridurne la frequenza a livelli che la qualità dell'assistenza sanitaria, economia e situazione locale considerino accettabili per un determinato paese, sia che si abbia come obiettivo l'eliminazione del virus, ossia ridurne a zero l'incidenza in una specifica area geografica, sia che si punti all'eradicazione del virus a livello globale, un obiettivo che a oggi è impossibile" ha dichiarato il **prof. Antonio Craxì**, Università degli studi di Palermo, nella sua relazione.

Anche lo stato attuale del più avanzato dei vaccini per l'HCV, testato in uno studio di fase II su soggetti esposti per via parenterale al virus, mostra che tutto quello che si è ottenuto è una minima riduzione dei livelli di espressione della viremia, ma il numero delle infezioni totali tra vaccinati e non vaccinati è rimasto invariato, quindi al momento non vi sono prospettive concrete per un vaccino.

Prof. Antonio Craxì

Epatite C, un modello per stimare le persone da identificare e trattare

GUARDA IL VIDEO

Quanto è raggiungibile l'obiettivo di eradicazione a livello globale?

Una stima pubblicata nel 2019 (1) e realizzata sulla base dei dati rilevati fino al 2017 ha valutato lo stato dell'Italia nelle politiche di eradicazione: rientra nel 20% dei 45 paesi ad alto reddito (su 192 paesi al mondo) che si prevede possano raggiungere l'obiettivo di eradicazione fissato per il 2030 dall'Oms (solo il 33% dei paesi si stima che possano raggiungere il target entro il 2050) (**fig. 1**).

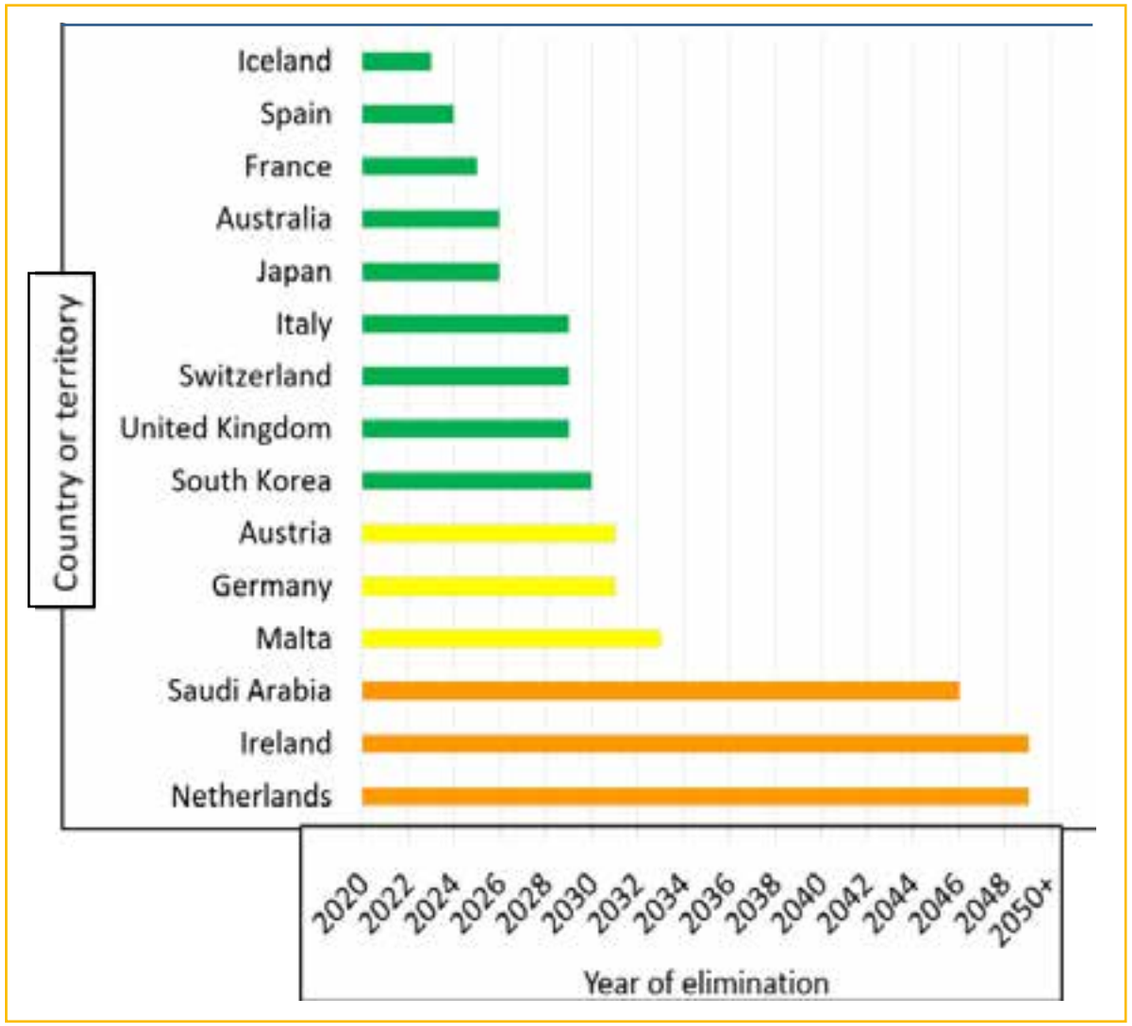


Figura 1 - Anno di eliminazione dell'HIV per paese/territorio (1).

«Il dato Aifa più aggiornato relativo ai trattamenti avviati in Italia mostra quasi 200mila persone trattate a oggi, ma la curva relativa all'ultimo anno è in progressiva discesa, a testimoniare che non vengono reclutati sufficienti nuovi casi» ha commentato Craxì. «Si tratta di un dato drammatico, se pensiamo che secondo una stima basata sui dati di real life dei registri PITER (Piattaforma Italiana per lo studio delle Terapie delle Epatiti viRali) e Aifa, meno recente ma comunque sempre attuale, sarebbe bastato trattare circa 35.000 pazienti l'anno per riuscire a esaurire persino due anni prima del 2030 il pool dei pazienti disponibili».

In aggiunta, per avvicinarci al target dell'Oms, è necessario che almeno l'80% dei pazienti infetti siano identificati attraverso lo screening e poi avviati al trattamento. Se il trend attuale dovesse mantenersi immodificato, nel 2030 saremo lontani dal raggiungere questo obiettivo.

Fondamentali i programmi di screening

«Nella complessa cascata di interventi che sono necessari a contenere ed eliminare l'HCV nel nostro paese, bisogna concentrarsi sulle frequenze di diagnosi e su come realizzare i programmi di screening, senza dimenticare che abbiamo quasi esaurito il pool di pazienti noti», ha sottolineato Craxì. «Resta un piccolo flusso di pazienti con vecchie infezioni non trattate e spesso con malattia in stadio avanzato. I soggetti oggi da coinvolgere con lo screening sono quelli che non sanno di avere l'infezione o che ne sono consapevoli ma non hanno ricevuto un'informazione appropriata e sufficiente per accedere ai centri per il trattamento».

L'Oms definisce lo screening come "una procedura volta all'identificazione presuntiva di una malattia precedentemente non riconosciuta in una popolazione apparentemente sana e asintomatica, tramite test, esami e altre procedure che possono essere rapidamente e facilmente applicate in quel contesto di popolazione". E ancora "lo screening mira a un rilevamento precoce della malattia, dei suoi precursori e della suscettibilità alla stessa in pazienti che non mostrano alcun segno di malattia".

Per effettuarlo dobbiamo avere test affidabili, validi, semplici, disponibili, poco costosi, sicuri, accettabili dai pazienti e con un buon rapporto costo-efficacia.

Un elemento da non dimenticare riguardo allo screening è che bisogna dividere tra coloro che devono farlo una sola volta perché inseriti in un ambito dove sono venuti meno i fattori di

rischio, e persone ad alta frequenza di esposizione sessuale, coinfetti HIV, con dipendenze da sostanze per via iniettiva che invece necessitano di essere screenati annualmente. E i costi di questa operazione vanno calcolati di conseguenza.

Un lavoro francese del 2018 (2) mostra inequivocabilmente che per ottenere il massimo vantaggio tra casi identificati, casi trattati e anni di qualità di vita migliorati, la strategia di screening limitata ai soli soggetti esposti ai fattori di rischio identificabili è assolutamente perdente, mentre sono strategie più vincenti quelle che prevedono coorti sempre più ampie o addirittura uno screening universale su tutti i soggetti da 18 a 80 anni.

Una situazione ancora molto distante dalla realtà italiana. A titolo di esempio, analizzando le percentuali di utenti testati nei SerD (relazione del Parlamento, 2017), solo in alcune regioni almeno la metà dei pazienti hanno fatto il test anti-HCV, mentre in diverse regioni sono ampiamente sotto il 25%. Si tratta di una situazione inverosimile: da un lato si parla di programmi di outreach per chi ha problemi di tossicodipendenze e di esposizione al virus, dall'altro i posti dove queste persone afferiscono non effettuano lo screening, che in questo caso non sarebbe comunque universale ma basato sul rischio.

Con il termine "outreach" si intendono una serie di azioni e iniziative (divulgazione e education) da parte di enti e organizzazioni, soprattutto in ambito scientifico e tecnologico, volte a condividere le conoscenze e ad attivare forme di comunicazione verso un pubblico non specializzato.

La situazione in Italia

Per avere un'idea di quante sono le persone in Italia non diagnosticate e quante quelle diagnosticate ma non ricollegate a una cura specialistica volta a eradicare il virus, un lavoro molto recente (3) pubblicato dal gruppo di EpaC, formato essenzialmente da associazioni di pazienti e un farmacoeconomista, ha stimato che nel nostro paese vi siano quasi 440mila pazienti già curati e altri 240mila malati ancora da trattare.

Diverse invece le stime aggiornate al mese di ottobre 2019 e presentate al congresso dell'American Association for the Study of Liver Diseases AASLD (4) (abstract 520) da un gruppo appartenente all'Istituto Superiore di Sanità che, applicando un modello di analisi markoviana che ha come variabili il rischio di progressione di malattia e il tipo di acquisizione del rischio (tempo e modalità), ha stimato in 410mila il numero di pazienti ancora Rna-positivi, quindi ancora da trattare. Di questi oltre due terzi (280mila) sono pazienti da F0 a F3.

In sintesi lo studio ha evidenziato la presenza di un numero importante di pazienti asintomatici non diagnosticati e non ricollegati alle cure, infettati prevalentemente per via iniettiva e attraverso gli strumenti utilizzati nel realizzare i tatuaggi ma con una generale eterogeneità di vie di trasmissione.

Bibliografia

Craxì A. Modelli epidemiologici per la definizione dei programmi di screening in HCV. SIMIT 2019, Palermo 25-27 novembre.

1. Razavi H et al. Global timing of hepatitis C virus elimination: estimating the year countries will achieve the World Health Organization elimination targets. Poster SAT-260 Presented at The International Liver Congress 10–14 April 2019 Vienna, Austria. Leggi
2. Deuffic-Burban S et al. Assessing the cost-effectiveness of hepatitis C screening strategies in France. J Hepatol. 2018 Oct;69(4):785-792. Leggi
3. Gardini I et al. Estimation of the number of HCV-positive patients in Italy. PLoS One. 2019 Oct 31;14(10):e0223668. Leggi
4. Kondili LA et al. Estimated Prevalence Of Undiagnosed Hepatitis C Virus Infected Individuals In Italy: A Mathematical Model To Accurately Measure HCV Prevalence With A Route Of Transmission Granularity. Abstract 520 presented at AASLD 2019. Leggi

ALTRE EPATITI

Rispondere ai bisogni insoddisfatti dei pazienti con HBV: quali opzioni terapeutiche

Epatite delta, per la terapia si aprono nuovi spiragli

Epatite E, le ultime novità

Iscriviti alla newsletter settimanale di PharmaStar

Rispondere ai bisogni insoddisfatti dei pazienti con HBV: quali opzioni terapeutiche

“L’epatite B è ancora oggi un problema di salute pubblica a livello globale, nonostante da più di 30 anni sia disponibile un vaccino efficace e sicuro e delle terapie altrettanto potenti e senza evidenti problemi di sicurezza. L’Oms stima infatti che nel mondo ci siano oltre 257 milioni di persone portatori cronici di epatite B e la stessa sia responsabile di quasi 900.000 decessi ogni anno” ha dichiarato la **prof.ssa Teresa Antonia Santantonio**, UOC di Malattie Infettive, Università di Foggia, Az. Osp. Univ. Ospedali Riuniti di Foggia.

Per la cura dell’infezione da HBV la terapia standard al giorno d’oggi si basa sull’utilizzo di antivirali, cioè nucleosidi e nucleotidi inibitori della transcrittasi inversa, in particolare entecavir (ETV) e tenofovir disoproxil fumarato (TDF). Da poco tempo è disponibile anche tenofovir alafenamide (TAF), da settembre 2019 per il paziente italiano; tale farmaco può essere utilizzato in pazienti già trattati con TDF a rischio di sviluppare, o che già abbiano sviluppato, malattia renale o ossea.

Quelli appena nominati sono tutti trattamenti soppressivi, che permettono di controllare ma non di eliminare l’infezione e per questo non sono da considerare curativi. L’obiettivo delle terapie future è ottenere la guarigione dell’infezione e per tale motivo sono attualmente in sviluppo nuovi antivirali e farmaci immunomodulanti, oltre a nuove associazioni, valutate in trial clinici in corso.

L’epidemiologia dell’HBV

L’OMS stima in oltre 250 milioni i portatori cronici del virus B nel mondo e sono quasi 900.000 i decessi all’anno per le complicanze di questa infezione cronica. In Italia ci sono stati importanti cambiamenti nell’epidemiologia a partire dagli anni ’80. Questo è accaduto per vari fattori, come il miglioramento delle condizioni socio-economiche e sanitarie, l’attuazione di campagne di informazione e di prevenzione dell’infezione da HIV e, dal 1991, l’introduzione del vaccino obbligatorio per l’epatite B.

Tutto questo ha portato alla riduzione della prevalenza nella popolazione generale italiana dell’antigene di superficie dell’HBV, l’HBsAg, marcatore per eccellenza dell’infezione (1).

Tale prevalenza è oggi stimata in circa lo 0,6%, ovvero poco più di 300.000 portatori cronici del virus B, costituiti soprattutto

Prof.ssa Teresa Antonia Santantonio

HBV, i nuovi farmaci incontrano i bisogni insoddisfatti dei pazienti

GUARDA IL VIDEO

da italiani ma con un 25% di portatori cronici provenienti da paesi ad elevata endemia; questi ultimi hanno caratteristiche diverse in quanto popolazione mediamente più giovane (34 anni contro i 52), più frequentemente donne (57,5% rispetto al 31%), più spesso di prima osservazione (casi incidenti 34,2% rispetto al 13,3%).

La terapia dell'HBV e il ruolo di tenofovir alafenamide

Due sono attualmente le tipologie di farmaci per il trattamento dell'epatite B cronica: la monoterapia cronica con interferone pegilato oppure con un inibitore nucleosidico/nucleotidico della transcrittasi inversa. Tra questi, le terapie maggiormente utilizzate sono entecavir e TDF.

A questi due antivirali si è aggiunto da poco il TAF, per il quale solo recentemente in Italia è stato approvato il rimborso per l'indicazione dell'epatite cronica B.

Il TAF è un profarmaco del tenofovir che, rispetto al TDF, ha una maggiore emivita e maggiore stabilità nel plasma, con conseguente minore esposizione sistemica e minore tossicità rispetto al TDF ma concentrazioni intracellulari quasi 8 volte superiori.

L'efficacia analoga a TDF, associata a una maggiore sicurezza renale e ossea, è dimostrata da diversi studi di non inferiorità rispetto al TDF, condotti su diverse tipologie di pazienti e di durata variabile dalle 42 alle 144 settimane.

Gli studi registrativi GS-US-320-0108 ("Studio 108") e GS-US-320-0110 ("Studio 110"), durati 48 settimane e poi estesi a 96 settimane, hanno dimostrato la non inferiorità rispetto al TDF in pazienti non precedentemente trattati, sia HBeAg positivi che negativi, con una percentuale analoga di pazienti con HBV Dna < 29 UI/ml e un maggior tasso di normalizzazione delle ALT a ogni controllo dopo le 8 settimane (2).

Inoltre, la diminuzione percentuale media della densità minerale ossea (BMD) rispetto al basale a livello dell'anca e della colonna è stata significativamente minore rispetto alla riduzione osservata con TDF (-0,33 vs -2,15% a livello dell'anca e -0,75 vs -2,57% a livello della colonna). I pazienti in terapia con TAF hanno mostrato infine una diminuzione mediana di eGFR significativamente inferiore dei pazienti in trattamento con TDF (-1,2 vs -4,8 ml/min).

Risultati analoghi sono stati osservati anche nello studio 4018 dove è stata valutata l'efficacia e la sicurezza dello switch da TDF a TAF in confronto al trattamento continuato con TDF. TAF si è dimostrato non inferiore a TDF in relazione all'efficacia del trattamento (percentuale simile di pazienti con HBV DNA ≥ 20 UI/ml) con un miglioramento della sicurezza renale e ossea (3).

Gli effetti sul rene e sull'osso sono oggi particolarmente rilevanti se si considera l'invecchiamento della popolazione dei portatori cronici di virus B che presentano una riduzione fisiologica del filtrato glomerulare e un conseguente incremento del rischio di malattia renale e che presentano anche comorbilità come diabete, ipertensione e incremento dello sviluppo di osteoporosi.

Dai dati presentati da Janssen et al. al congresso AASLD 2019 (4), è emerso che lo switch da TDF a TAF in pazienti con funzione renale compromessa (suddivisi in eGFR compresa tra 15 e 60 ml/min, < 15 ml/min o pazienti in emodialisi) la soppressione virale è stata mantenuta dopo lo switch a TAF ma, in più, con un miglioramento della sicurezza renale e ossea dopo 24 settimane di trattamento.

I dati di una coorte canadese (5) hanno evidenziato che i pazienti che prima dello switch a TAF avevano una filtrazione glomerulare non compromessa, maggiore di 90 ml/min, non mostravano particolari vantaggi a livello della funzionalità renale con il passaggio al TAF. Il vantaggio è risultato più significativo in colore che avevano eGFR fra 89 e 60 al momento dello switch mentre per chi mostrava una funzionalità renale ancora più compromessa è stato riscontrato un trend al miglioramento (vedi **Fig. 1**).

"Ben venga questo nuovo farmaco che permette di fare un passo avanti nel trattamento di questa tipologia di pazienti" ha commentato la Santantonio.

Quando utilizzare TAF?

Le linee guida EASL 2017 forniscono indicazioni in relazione alla scelta di ETV o TAF rispetto a TDF (6).

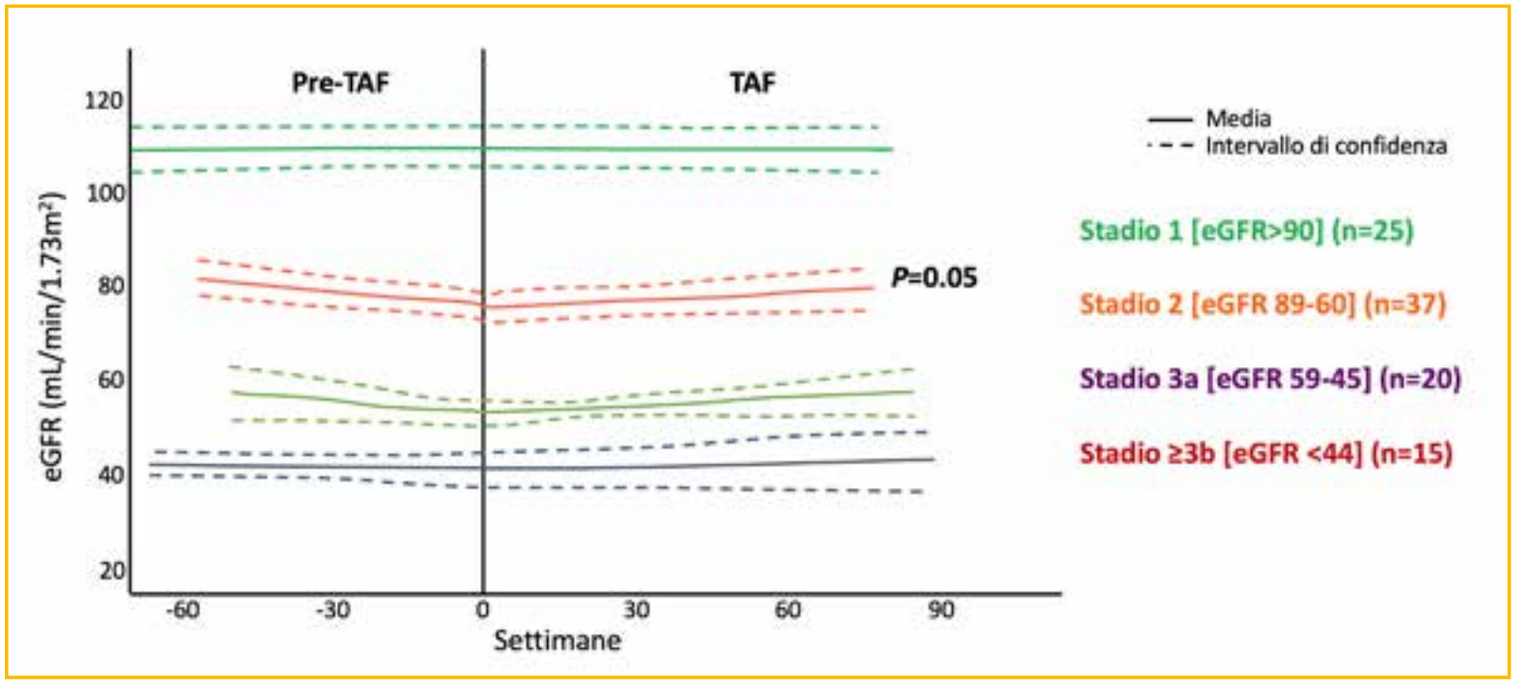


Figura 1. Esperienza real-world con TAF in pazienti con HBV cronica a diversi stadi di funzionalità renale
Fonte: modificato da Farag et al. 2019

ETV o TAF sono da impiegare nei pazienti con età superiore ai 60 anni o con patologia ossea, ovvero con utilizzo cronico di steroidi o altre condizioni associate al peggioramento della densità minerale ossea, con storia di fratture osteoporotiche o osteoporosi, o in pazienti con alterazioni renali, ovvero con eGFR < 60 ml/min o albuinuria > 30 mg o presenza di moderata proteinuria al dipstick o nei pazienti in emodialisi.

Ovviamente i pazienti già trattati con analogo nucleotidico e con esito negativo vanno trattati con TAF.

Importante è ricordare che i pazienti con insufficienza renale necessitano di un aggiustamento posologico di ETV; tale modifica della posologia non è necessaria nei pazienti trattati con TAF, neppure se in dialisi.

L'AIFA riconosce la rimborsabilità del TAF nei pazienti che sono in trattamento con TDF, precedentemente trattati con analoghi nucleosidici e che abbiano almeno una delle seguenti tre condizioni: età superiore a 60 anni, presenza di malattia ossea (connessa all'utilizzo cronico di steroidi o altre terapie associate a peggioramento della BMD, storia di fratture osteoporotiche o osteoporosi) o alterazioni renali (eGFR < 60 min/ml/1,73 m², albuminuria > 30 mg, ipofosfatemia o emodialisi).

"Il tenofovir alafenamide va incontro alle esigenze dei pazienti in quanto permette una minore esposizione sistemica al farmaco e una minore tossicità. È un farmaco con un profilo di sicurezza ottimizzato, che ci aiuta molto nella gestione dei

pazienti già in trattamento con TDF, a rischio di nefrotossicità o che hanno già sviluppato tossicità renale o ossea in seguito al trattamento con TDF" ha commentato la Santantonio.

Le prospettive per il futuro

"Tutte le terapie al momento a disposizione oltre ad essere efficaci, sono semplici perché lo schema terapeutico prevede una singola somministrazione giornaliera e sono anche poco costose (tenofovir ed entecavir sono generici); inoltre il TAF è anche più sicuro.

Cosa ci manca ancora?

Ci manca la possibilità di garantire una guarigione completa dall'infezione. Non abbiamo la cura dell'HBV, non è possibile ad oggi eliminare il virus; il cccDNA rimane all'interno del nucleo degli epatociti. - ha commentato la Santanonio - L'HbSAg clearance è importante perché ci permette di interrompere in modo sicuro la terapia antivirale. La cura funzionale è un endpoint importante perché riduciamo il rischio di epatocarcinoma".

Per ottenere una cura funzionale è possibile intervenire sul virus, riducendo la replicazione e la sintesi delle proteine virali e il cccDNA (7).

In **fig. 2** sono rappresentati i principali punti chiave su cui si stanno concentrando gli studi su nuove molecole. È inoltre possibile agire sul sistema immunitario dell'ospite andando a stimolare l'immunità adattativa e immediata (8).

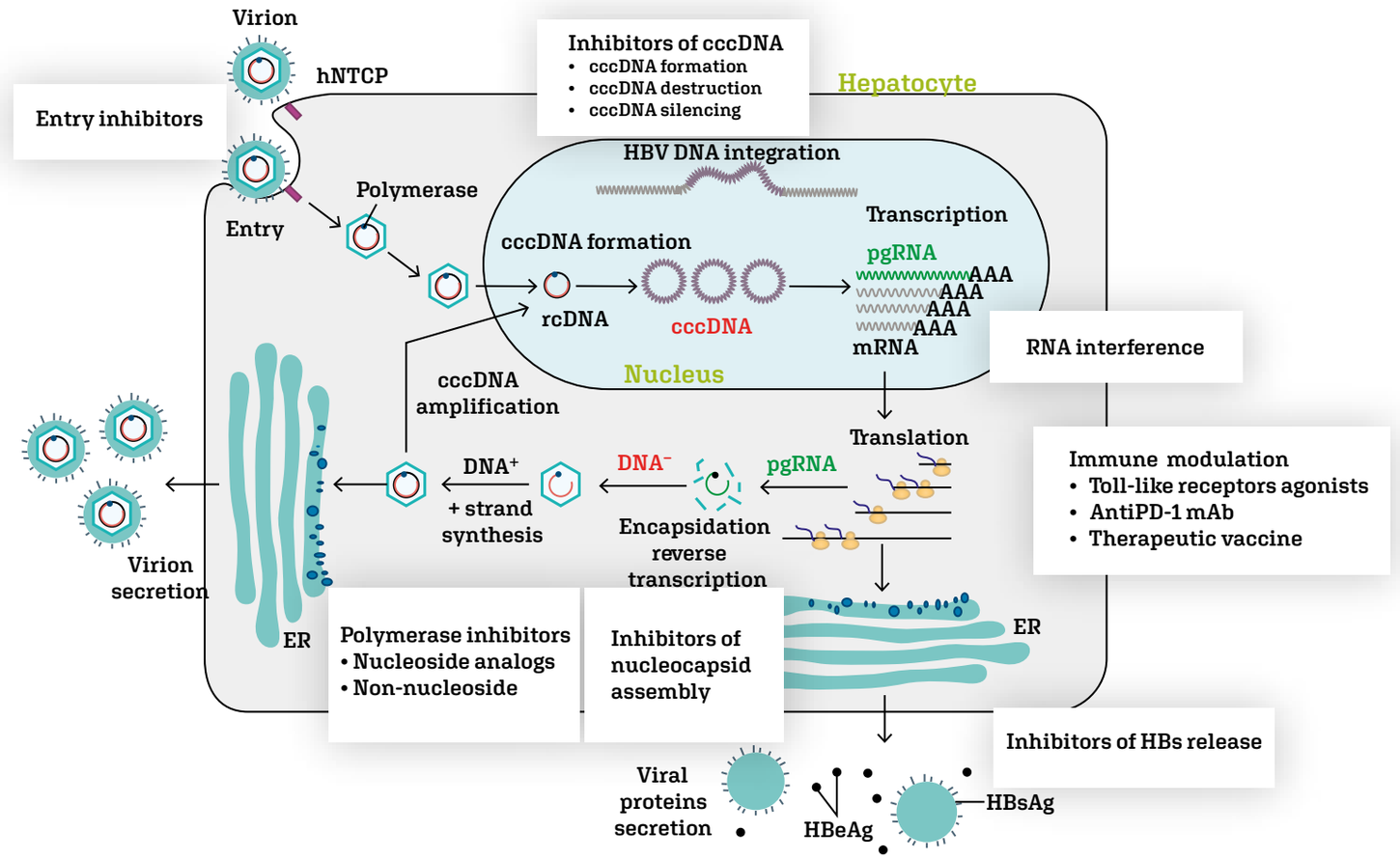


Figure 3. Schematic representation of various classes of anti-HBV molecules on the Hepatitis B virus (HBV) life cycle. Compounds in development for chronic hepatitis B can be seen at www.hepb.org/professionals/hbf_drug_watch.htm. cccDNA, covalently closed circular DNA; ER, endoplasmic reticulum; hNTCP, human sodium taurocholate cotransporting polypeptide; pgRNA, pregenomic RNA; rcDNA; relaxed circular DNA. Antiviral Therapies of Chronic HBV Infections

Cite this article as Cold Spring Harb Perspect Med 2015;5:a021501

Bibliografia

Santantonio TA. Rispondere ai bisogni insoddisfatti dei pazienti con HBV: quali opzioni terapeutiche. SIMIT 2019, Palermo 25-27 novembre.

1. Fasano M, et al. Hepatitis B and immigrants: a SIMIT multicenter cross-sectional study. Infection. 2013 Feb;41(1):53-9. doi: 10.1007/s15010-012-0384-9. Leggi
2. Agarwal K, et al. 96 weeks treatment of tenofovir alafenamide vs. tenofovir disoproxil fumarate for hepatitis B virus infection. J Hepatol. 2018 Apr;68(4):672-681. doi: 10.1016/j.jhep.2017.11.039. Leggi
3. Lampertico P et al. A phase 3 study comparing switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide with continued TDF treatment in virologically-suppressed patients with chronic hepatitis B (CHB): week 48 efficacy and safety results. The International Liver Congress, 2018, poster FRI-183, 2019.
4. Janssen et al. Efficacy and safety of switching to tenofovir alafenamide (TAF) in virally suppressed chronic hepatitis b (CHB) patients with renal impairment: week 24 results from a phase 2 open-label study. AASLD 2019 poster 483
5. Farag MS, et al. Real-World Effectiveness and Renal Safety of Tenofovir Alafenamide Fumarate among Chronic Hepatitis B patients in Canada. The International Liver Congress, 2019, Poster FRI-170
6. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. J Hepatol. 2017 Aug;67(2):370-398. doi: 10.1016/j.jhep.2017.03.021. Leggi
7. Chan HL, et al. Hepatitis B surface antigen quantification: why and how to use it in 2011 - a core group report. J Hepatol. 2011 Nov;55(5):1121-31. doi: 10.1016/j.jhep.2011.06.006. Leggi
8. Zoulim F, Durantel D. Antiviral therapies and prospects for a cure of chronic hepatitis B. Cold Spring Harb Perspect Med. 2015 Apr 1;5(4). doi: 10.1101/cshperspect.a021501. Leggi

Epatite delta, per la terapia si aprono nuovi spiragli

Nel mondo ci sono tra i 20 e i 40 milioni di individui infetti da epatite delta (HDV), anche se le stime sono molto approssimative a causa della mancanza di uno screening sistematico in soggetti positivi all'antigene di superficie dell'epatite B (HBsAg). A oggi l'unico trattamento a disposizione è l'interferone il cui utilizzo è accompagnato da diverse problematiche. Per tale motivo sono in studio nuove terapie, alcune molto promettenti, come ha spiegato il **prof. Giovanni Battista Gaeta**, Università della Campania "Luigi Vanvitelli" durante il congresso SIMIT.

Come riportato dall'Istituto Superiore di Sanità, il virus dell'epatite D (o delta) per infettare le cellule epatiche richiede che il soggetto sia già infettato dal virus dell'epatite B (HBV). L'HBV con superinfezione da HDV è considerata una delle forme più gravi di epatite virale cronica.

Uno studio pubblicato su Gut nel 2018 (1), col supporto dei database PubMed, Embase, Cochrane Library e China Knowledge Resource, ha analizzato i dati di un totale di 40 milioni di individui per stimare la prevalenza di HDV e la distribuzione dei genotipi virali.

I risultati hanno mostrato una prevalenza complessiva di HDV dello 0,98% (IC al 95% da 0,61 a 1,42). Nella popolazione HBsAg positiva, la prevalenza aggregata di HDV era del 14,57% (IC 95% da 12,93 a 16,27): la sieroprevalenza era del 10,6% (IC 95% da 9,14 a 12,11) nella popolazione mista senza fattori di rischio, come il consumo di droghe per via endovenosa (IVDU) e ad alto rischio sessuale (HRSB), ed era del 37,6% (IC 95% da 29,30 a 46,20) nella popolazione IVDU e del 17% (IC 95% da 10,69 a 24,34) in quella HRSB.

Prof. Giovanni Battista Gaeta

Epatite delta, quali le novità in terapia?

GUARDA IL VIDEO

Lo studio ha anche evidenziato che circa il 10,6% dei portatori di HBsAg (no IVDU e neanche HRSB) sono stati coinfettati con HDV.

I genotipi dell'HDV sono 8, quello maggiormente diffuso a livello globale è il genotipo 1. In America latina è maggiormente presente il 3, mentre in Cina sono maggiormente diffusi i genotipi 2 e 4.

Uno studio italiano condotto nel 2019 (2) in 73 centri ha evidenziato che in 2877 soggetti HBsAg positivi (età media 49,8 anni,

68% maschi), il 27% erano nativi non italiani (NIN), il 20% presentava infezione cronica, il 58,5% epatite cronica e il 21,5% cirrosi.

Le coinfezioni con HDV erano pari all'11,1% nei NIN vs il 7,3% nei nativi italiani (p=0,006). Anticorpi anti-HDV sono stati rilevati più frequentemente nei pazienti con cirrosi e il 50% dei NIN con cirrosi aveva un'età inferiore ai 45 anni.

Ciclo di replicazione dell'HDV

La superinfezione da HDV in un portatore cronico di virus dell'epatite B genera un'infezione cronica in più dell'80% dei casi, che può evolversi rapidamente verso la cirrosi e il carcinoma epatocellulare; l'infezione simultanea dai due virus provoca un'epatite acuta grave che progredisce verso l'infezione cronica in meno del 5% dei casi (3).

La replicazione dell'HBV è soppressa nella maggior parte dei pazienti cronicamente trattati in circa il 25% l'HBV risulta dominante o entrambi i virus possono fluttuare nel tempo.

L'HDV è un patogeno umano unico. Il suo piccolo RNA (1,7 kb) codifica per una sola proteina, l'antigene dell'epatite delta (HDAg) che può trovarsi in due forme, ovvero piccola (S-HDAg) e grande (L-HDAg), mentre manca di proteine funzionali che generalmente guidano la replicazione virale.

Pertanto, l'HDV per replicarsi e per generare il virione completo HBsAg, utilizza la polimerasi II umana e in alcuni casi la polimerasi I. Il virione utilizza il recettore delle cellule HBV per entrare negli epatociti.

Il virus dell'epatite D non codifica per le proteine dell'involucro per l'impacchettamento della sua ribonucleoproteina (RNP) e in genere sfrutta le glicoproteine di superficie (GP) del virus dell'epatite B (HBV) per l'assemblaggio del virione, inviluppo e trasmissione cellulare.

L'RNA dell'HDV può replicarsi efficacemente in diversi tessuti e specie, aumentando la possibilità di evolversi e di essere trasmesso, indipendentemente dall'HBV.

Uno studio del maggio 2019 (4) ha evidenziato che anche i virus correlati all'HBV possono fungere da virus di supporto per l'HDV. Le GP di diversi virus, inclusi vesiculovirus, flavivirus ed hepacivirus, possono impacchettare la riboproteina dell'HDV, permettendo l'uscita di particelle virali nell'ambiente extracellulare delle cellule coinfettate e il loro successivo ingresso nelle cellule che esprimono i relativi recettori.

Inoltre, l'HCV può propagare l'infezione da HDV nel fegato di topi umanizzati coinfetti.

Servono ulteriori studi per valutare se l'HDV è attualmente trasmesso agli esseri umani da virus non correlati all'HBV.

Terapia dell'HDV

I target della terapia per l'epatite delta non sono gli stessi della gran parte dei farmaci antivirali, ad es. polimerasi virale o altre proteine funzionali.

Ad oggi, l'unico farmaco registrato per l'infezione da HDV è l'interferone (IFN) o interferone pegilato (peg-IFN).

Approcci terapeutici innovativi mirano a passaggi non replicativi del ciclo del virus, come l'ingresso negli epatociti o il processo di prenilazione (o isoprenilazione è l'aggiunta post traduzionale di gruppi isoprenoidi idrofobi alle proteine, per esempio per ancorarle alle membrane cellulari). Inoltre, alcuni farmaci anti-HBV che bloccano il rilascio di HBsAg hanno il potenziale per prevenire la produzione dei virioni HDV.

Gli endpoint virologici del trattamento sono: eliminare l'HBsAg per bloccare la produzione dell'HDV; avere un RNA dell'HDV non rilevabile nel plasma nel tempo; normalizzare le ALT. Gli endpoint clinici sono in particolare il blocco della progressione della malattia epatica e la regressione della fibrosi o della cirrosi.

Alcuni trial hanno provato anche a utilizzare una terapia a base di analoghi nucleosidici (usati per l'HBV) per 6/12 mesi, ma si sono dimostrati inefficaci.

Nello studio di Brancaccio del 2019 è stata valutata per 50 mesi l'efficacia di entecavir e tenofovir (NUC, inibitori della trascrittasi inversa) in 56 pazienti con HDV e con replicazione persistente dell'HBV e malattia epatica avanzata, rispetto a 56 pazienti con monoinfezione da HBV. Anche in questo caso la prognosi clinica è stata negativa con aumento di epatocarcinoma, trapianti, decessi e scompenso epatico.

A oggi l'interferone è l'unico reale trattamento che ha mostrato efficacia, ma con SVR che vanno dal 13% al 47%e non le percentuali a cui siamo abituati per l'epatite B e C.

Lo studio HIDIT-1 mostra che con l'uso di IFN nei pazienti con questa infezione si verifica spesso una recidiva tardiva, anche oltre le 48 settimane post trattamento.

Oggi cosa possiamo fare di nuovo?

Possiamo prevenire l'ingresso della cellula inibendo il complesso HBV-HDV, oppure intervenire sul meccanismo di prenilazione e sulla produzione e secrezione dell'HBsAg.

Gli studi più avanzati sono quelli su bulevirtide (myrcludex), un piccolo peptide costituito da 48 amminoacidi che mima una regione dell'antigene HBsAg, quindi inganna il recettore sulla superficie cellulare, lo blocca e fa in modo che il virus non riesca ad agganciarsi e a entrare nella cellula.

Combinando questa molecola (2 e 5 mg) con l'interferone (5) si ottengono dei buoni risultati, superiori alla monoterapia.

Purtroppo, in diversi pazienti con HDV non è possibile somministrare interferone perché presentano comorbidità, oppure ne hanno già fatto uso in passato o hanno una malattia epatica molto avanzata.

Dallo stesso studio si evince che bulevirtide è più efficace alla dose di 2 mg rispetto a 5 mg, combinata con IFN.

Un interessante studio presentato al congresso AASLD 2019 (6) mostra come combinando bulevirtide con tenofovir, senza IFN, si ottiene un abbattimento della carica virale (interim analysis a 24 settimane) come mostrato dalla tabella 1.

	MYR203 extension	
Virological response at w24	**10mg BLV q.d. + PEG-IFNα (n=15)**	**10mg BLV (5mg b.i.d.) + TDF (n=15)**
Median HDV RNA log reduction (log_{10} IU/ml)	**-4.84**	**-2.80**
>2log decline or undetectable HDV RNA	**100%**	**73.3%**
Undetectable HDV RNA	**60%**	**26.7%**
ALT normalization	**20%**	**60%**
Combined endpoint*	**13.3%**	**13.3%**
HBsAg response**	**6.7%**	**6.7%**

Tabella 1 - MYR203 extension.

Tre casi pubblicati lo scorso ottobre (7), due studiati a Milano (Loglio, gruppo di Lampertico) e uno a Vienna, dopo 1 anno di terapia con tenofovir e bulevirtide 8-10 mg al giorno hanno ottenuto una normalizzazione della viremia delta e delle transaminasi, senza interferone. Già dopo 1 anno di terapia i test della funzionalità epatica sono migliorati in maniera rilevante.

Rimangono alcune questioni aperte: la dose ottimale in monoterapia, la durata del trattamento, continuare la terapia utilizzando lo stesso dosaggio o passare a dosi più basse.

I tre pazienti sopra menzionati stanno continuando il trattamento per il secondo anno consecutivo.

Nel trial di fase III che è in corso su questa molecola si stanno valutando efficacia e sicurezza nel lungo periodo, che corrisponde a tre anni di trattamento.

È in valutazione anche lonafarnib un inibitore della prenilazione che ha come target direttamente l'HDV . In uno studio di fase II, randomizzato e controllato con placebo, i pazienti sono stati trattati con lonafarnib alla dose di 100 mg o 200 mg per 28 giorni con follow-up fino a 6 mesi. Purtroppo hanno tutti mostrato sintomi gastrointestinali.

Si è quindi provato a coniugarlo con ritonavir utilizzato come booster, una combinazione che consente una notevole riduzione della viremia. Anche per questo farmaco è in corso uno studio di fase III in combinazione con ritonavir o con interferone.

Lo studio LIFT (8) presentato all'AASLD di Boston ha evidenziato che la tripla combinazione composta da lonafarnib, interferone lambda e ritonavir è sicura e tollerabile nei pazienti con epatite delta.

A 12 settimane, l'RNA mediano dell'HDV in 21 pazienti è diminuito rispetto al basale (3,36 vs. 4,74 log IU/mL; p<0.0001). Cinque pazienti hanno raggiunto una quota di RNA HDV non rilevabile e cinque un livello di RNA HDV al di sotto del limite inferiore di quantificazione (BLOQ).

Al termine di 24 settimane di terapia, il declino dell'RNA dell'HDV in 16 pazienti è ulteriormente aumentato (3,18; p<0,0001). Sette hanno raggiunto la non rilevabilità e tre hanno raggiunto il BLOQ. Complessivamente, 18 pazienti hanno raggiunto un declino di oltre 2 log durante 24 settimane di terapia.

Gli eventi avversi sono stati per lo più da lievi a moderati e hanno incluso effetti collaterali correlati al tratto gastrointestinale come perdita di peso, iperbilirubinemia e anemia.

Nuove strategie terapeutiche si stanno direzionando sull'HBV con l'obiettivo di indurre la clearance dell'HBsAg in modo da non produrre più titoli completi. Un esempio è RP2139, un polimero degli acidi nucleici che blocca il rilascio delle particelle di HBsAg sia che siano prodotte direttamente dal cccDNA, sia che derivino dai frammenti di DNA virale integrati.

A oggi, gli studi in cui il farmaco è somministrato per via endovenosa mostrano un crollo dell'HBsAg e dopo 1 anno post terapia la maggioranza dei pazienti mantiene la risposta. Si sta indagando sul drastico aumento delle transaminasi che si verifica durante il trattamento.

In conclusione, per quanto riguarda la terapia, gli studi si concentrano oggi sui due trial di fase III citati e soprattutto sui trattamenti senza interferone.

Bibliografia

Gaeta GB., Epatite Delta. SIMIT 2019, Palermo 25-27 novembre.

1. Chen HY. et al., Prevalence and burden of hepatitis D virus infection in the global population: a systematic review and meta-analysis. Gut. 2018 Sep 18. pii: gutjnl-2018-316601. doi: 10.1136/gutjnl-2018-316601. Leggi
2. Brancaccio G. et al., The present profile of chronic hepatitis B virus infection highlights future challenges: An analysis of the Multicenter Italian MASTER-B cohort. Dig Liver Dis. 2019 Mar;51(3):438-442. doi: 10.1016/j.dld.2018.09.008. Epub 2018 Sep 21. Leggi
3. Brancaccio G, Gaeta GB. Treatment of chronic hepatitis due to hepatitis B and hepatitis delta virus coinfection. Int J Antimicrob Agents. 2019 Dec;54(6):697-701. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2019.09.012. Epub 2019 Sep 18. Leggi
4. Perez-Vargas J et al., Enveloped viruses distinct from HBV induce dissemination of hepatitis D virus in vivo. Nat Commun. 2019 May 8;10(1):2098. doi: 10.1038/s41467-019-10117-z. Leggi
5. Wedemeyer The Liver Meeting; 7-12 novembre 2019; Boston
6. Wedemeyer The Liver Meeting; 7-12 novembre 2019; Boston (abs 85)
7. Loglio A. et al., Excellent safety and effectiveness of high-dose myrcludex-B monotherapy administered for 48 weeks in HDV-related compensated cirrhosis: A case report of 3 patients. J Hepatol. 2019 Oct;71(4):834-839. doi: 10.1016/j.jhep.2019.07.003. Epub 2019 Jul 11 Leggi
8. Koh C. Abstract LO8 The Liver Meeting; 7-12 novembre 2019; Boston.

Epatite E, le ultime novità

L'epatite E è un'infezione in incremento in tutto il mondo, eccetto Giappone e India; questo aumento è documentato anche in Europa da report di sorveglianza degli ultimi anni, non solo riguardo alle infezioni acquisite nei viaggi ma anche trasmesse in loco. Ci sono varie tipologie di infezione, dall'acuta alla fulminante fino alla cronica che sono state descritte dal **dott. Bruno Cacopardo**, direttore UOC Malattie Infettive Azienda Ospedaliera Garibaldi di Catania, durante il congresso SIMIT.

Il virus dell'epatite E (HEV) fa parte della famiglia delle Hepetiviridae; presenta un capside ecosaedrico e dovrebbe essere privo di involucro. In realtà, la maggior parte delle forme virali hanno un involucro che non appartiene alla struttura del virus in sé. È poco più grande del virus dell'epatite A (24-27 nm) ed ha un singolo filamento di RNA a polarità positiva di 7.2 kb.

La sua caratteristica è che in una singola molecola di RNA, nella quale non ci sono molti nucleotidi, si distinguono tre Open Reading Frame (ORF) separate: ORF 1 che codifica per una proteina di 1600 amminoacidi (aa) che è integralmente non strutturale e viene tagliata da proteasi della cellula infettata da HEV in una serie di molecole funzionali; ORF 2 che codifica per una proteina nucleocapsidica di 660 aa; ORF 3 che codifica per una piccolissima proteina chiamata "membrane protein" cioè una proteina di membrana che si aggancia alla proteina del nucleocapside apparentemente senza effetti replicativi o funzionali, ma con un effetto rilevante nel momento in cui il virus HEV fuoriesce dalla cellula infettata per esocitosi.

Considerando la struttura di questo virus, l'ORF 3 si sovrappone all'ORF 2, come mostra la **figura 1**.

Per questo motivo ORF 3 non viene espresso regolarmente ma solo ogni 10 cicli replicativi, codificando per la "membrane protein" che il virus utilizza per uscire dalla cellula infettata tramite gemmazione. Durante questo processo, il virus porta con sè anche frammenti di membrana o di endosoma della cellula che lo ospita.

Per questo si forma un involucro ad avvolgere il virus e, di conseguenza, il virus non è nudo. La forma nuda fuoriesce dal polo biliare e, quindi, non la troviamo quasi mai in circo-

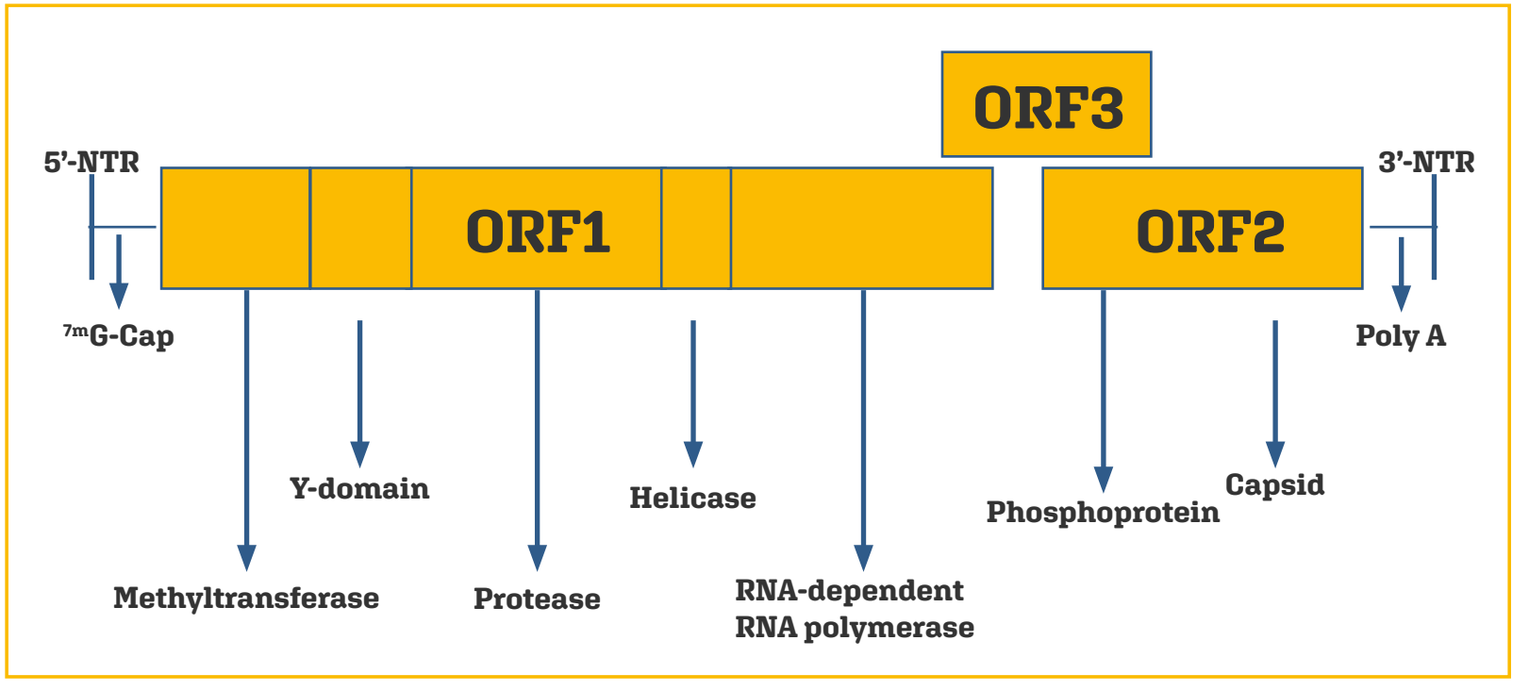


Figura 1

lo, mentre l'altra (ricoperta) va a finire in circolo uscendo dal polo vascolare per gemmazione.

Il virus entra nelle cellule epatiche attraverso un recettore e va subito in endocitosi attraverso vescicole endosomiali; quando l'endosoma matura, viene aggredito dagli enzimi lisosomiali. L'Uncoding dell'HEV è strano in quanto non è lo svolgimento del nucleocapside che avviene in tutti i virus ma è il prodotto dalla degradazione del nucleocapside attraverso gli enzimi lisosomiali. L'HEV si può replicare nel fegato, nell'epitelio del piccolo intestino, nei linfonodi, nell'endotelio vascolare, nelle cellule gliali e neuronali.

Dal punto di vista filogenetico, gli animali presentano genotipi specie-specifici: HEV 1 e HEV 2 sono uomo-specifici, mentre HEV 3 e HEV 4 sono condivisi con altri animali (soprattutto uomo e maiale). Questo delinea due modelli che descrivono le modalità di trasmissione e anche la distribuzione geografica del virione.

Nei paesi con bassi standard igienico-sanitari in genere la trasmissione è uomo-uomo e di tipo oro-fecale e ha determinato varie epidemie come quella attualmente presente in Namibia; i genotipi responsabili sono 1 e 2. Nelle aree più sviluppate invece è principalmente di tipo zoonotica (dall'animale all'uomo) soprattutto attraverso il consumo di carni non ben cotte oppure come contatto diretto (malattia professionali in caso di veterinari, allevatori).

Altre modalità di trasmissione, anche se ancora controverse, comprendono (genotipo 3 e 4): via sessuale, uso di droghe per via intravenosa, trapianto di organi, trasfusioni di sangue. Non va trascurata la modalità di trasmissione verticale, e quindi dalla madre al figlio, questo virus attraversa la placenta portando a mortalità intrauterina fetale, parto pretermine, epatite neonatale.

Per quanto riguarda la prevalenza della viremia, in UK si stima una positività per HEV RNA in 1/7000 soggetti, in Germania 1/3200, in Olanda 1/3100 e in Cina 1/1100.

Gli aspetti clinici di rilievo sono:

1. malattia acuta che può essere autolimitante nella maggior parte dei casi (nei paesi meno sviluppati) e che in alcune rare condizioni può trasformarsi in epatite fulminante. In letteratura sono descritti due modelli di epatite fulminante, quello più conosciuto avviene in gravidanza;
2. epatite cronica che si traduce in un danno epatico ed è maggiormente presente nei paesi industrializzati;
3. malattia extraepatica che fino al 2015/2016 veniva associata all'infezione cronica da HIV nei pazienti immunocompromessi. In realtà, l'infezione extraepatica da HEV è correlata alla capacità di infettare target cellulari che esprimono il recettore del proteoglicano.

Le manifestazioni extraepatiche neurologiche più importanti sono: Guillain Barrè, mononeuriti, miositi, neuropatie periferiche etc; le manifestazioni renali comprendono glomerulonefriti membrano proliferative e membranose; quelle ematologiche sono trombocitopenia, crioglobulinemia, anemia aplastica, anemia emolitica etc; infine possono verificarsi pancreatite acuta, artriti, miocarditi, tiroiditi autoimmuni.

Un importante lavoro ha documentato nei soggetti anziani con sclerosi multipla la presenza di viremia HEV nel 12% dei casi, un dato che apre possibili finestre su potenziali ruoli extra epatici dell'HEV.

L'epatite fulminante, nel report del Global Burder of disease del 2015, conta 3 milioni di casi acuti nel mondo e 180 mila casi in donne in gravidanza da HEV1 e HEV2. Questo consi-

stente numero di casi sembra sia dovuto ai cambiamenti immunologici e ormonali che avvengono soprattutto nelle donne in gravidanza.

Anche le forme combinate di epatite B ed E portano a conseguenze gravi come lo scompenso epatico.

Nell'infezione cronica la viremia persiste ma il danno epatico è poco evidente sia nel paziente immunocompromesso che nell'immunocompetente; quando la compromissione peggiora compaiono i segni di una malattia epatica che progredisce rapidamente. Ad esempio, l'infezione cronica da HIV nei soggetti con infezione cronica da HEV è strettamente correlata al numero di linfociti CD4, per cui con un numero di CD4 maggiore di 250 per mmc si ha una progressione verso la cirrosi pari al 2% ma se i CD4 scendono sotto i 250 allora la progressione sale al 13%.

Terapia

Esistono due modalità di approccio terapeutico nei pazienti con HEV che non vanno adottati in caso di epatite acuta, dal momento che molto spesso è auto-limitante. La terapia va destinata alle forme a rischio di epatite fulminante e alle infezioni croniche con un elevato rischio di progressione verso la cirrosi.

Un primo modello prevede la riduzione dell'immunosoppressione, così da rallentare la progressione della malattia, . mentre un secondo contempla l'utilizzo della ribavirina, che consente il raggiungimento di buoni tassi di risposta virologica sostenuta ma al contempo induce una pesante mutagenesi nel virus HEV con sostituzioni nucleotidiche.

Bibliografia

Cacopardo B. Epatite E. SIMIT 2019, Palermo 25-27 novembre.

ANTIBIOTICI

Le polmoniti nosocomiali: un’emergenza sanitaria che possiamo trattare

Antimicrobici, quali caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche li rendono più efficaci?

Terapia antibiotica, possibili nuove indicazioni per tedizolid

Iscriviti alla newsletter settimanale di PharmaStar

Pillole video

Dott. Antonio Albanese

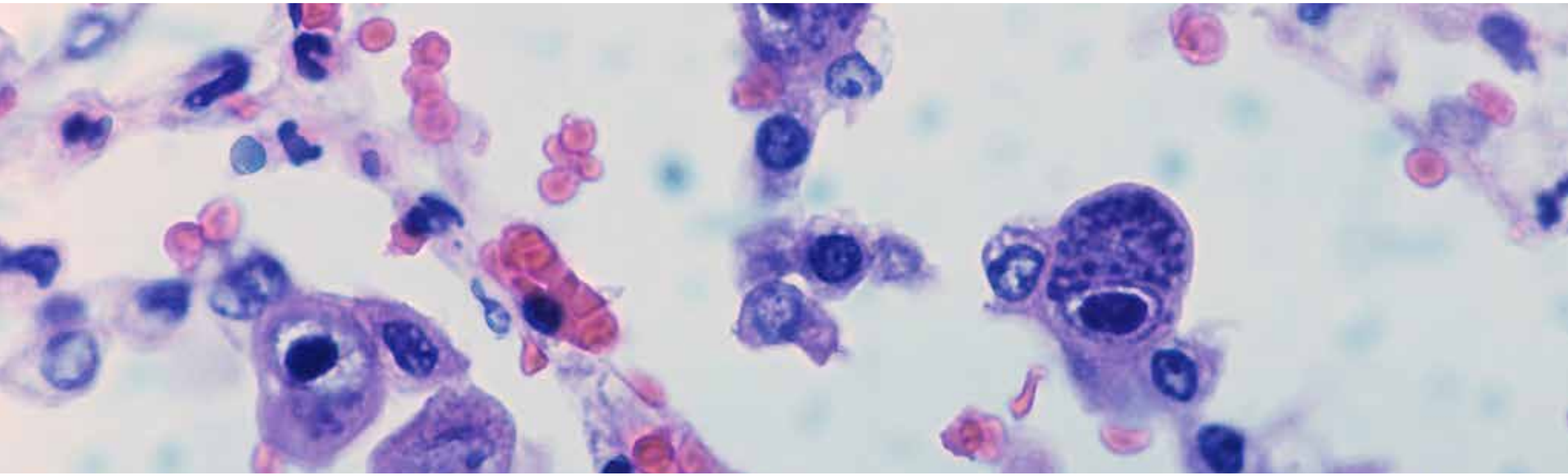
Batteremie da batteri produttori di carbapenemasi, come si curano oggi i casi difficili?

GUARDA IL VIDEO

Prof. Ivan Gentile

Infezioni multiresistenti, il ruolo delle cefalosporine di quinta generazione

GUARDA IL VIDEO



Le polmoniti nosocomiali: un'emergenza sanitaria che possiamo trattare

Le polmoniti sono le infezioni correlate all'assistenza sanitaria più frequenti nel mondo, con un'incidenza praticamente analoga alle infezioni da ferite chirurgiche e seguite dalle infezioni delle vie urinarie. "Lo scenario è cambiato rispetto a una quindicina di anni fa, quando le infezioni delle vie urinarie superavano di gran lunga tutte le altre. Le polmoniti sono al giorno d'oggi una delle più importanti infezioni contratte in ambito ospedaliero" ha commentato il **prof. Matteo Bassetti**, professore ordinario di Malattie infettive e Direttore della Clinica Malattie Infettive, Ospedale San Martino di Genova, Presidente della SITA.

Le polmoniti sono anche le responsabili della maggioranza delle infezioni nei reparti di terapia intensiva, come mostrato in **tabella 1** (1,2).

Sito d'infezione	No. (%)
Infezioni totali	**7087**
Vie respiratorie	4503 (63.5)
Addominali	1392 (19.6)
Apparato circolatorio	1071 (15.1)
Renali/vie urinarie	1011 (14.3)
Cute	467 (6.6)
Correlate a cateteri	332 (4.7)
Sistema nervoso centrale	208 (2.9)
Altre	540 (7.6)

Tabella 1. Numero di infezioni riscontrate nelle terapie intensive per localizzazione dell'infezione. Fonte: Vincent et al., 2009

Prof. Matteo Bassetti

Polmoniti nosocomiali, le novità in terapia

GUARDA IL VIDEO

Gli acronimi usati per definire le polmoniti

A tutti è nota la CAP, *community-acquired pneumonia*, ovvero la polmonite comunitaria, ma nel tempo sono state definite quattro diverse entità patologiche, genericamente definite polmoniti nosocomiali: la HCAP, *healthcare associated pneumonia*, cioè la polmonite associata alle pratiche assistenziali; la HAP, *hospital acquired pneumonia*, la vera e propria polmonite nosocomiale; la vHAP, *ventilated hospital acquired pneumonia*, nella quale la polmonite del paziente si aggrava fino alla necessità di intubarlo; infine la VAP, *ventilator associated pneumonia*, la polmonite associata alla ventilazione assistita, che non sempre è la peggiore da trattare in quanto la necessità di ventilazione può verificarsi precocemente, per esempio, nel giovane traumatizzato in incidente stradale.

La risk based assessed pneumonia

In seguito all'introduzione delle definizioni di HCAP si è creata una situazione equivoca per cui le polmoniti legate alle pratiche assistenziali ma non necessariamente polmoniti ospedaliere, spesso associate alla presenza del paziente in strutture riabilitative o in case di riposo, sono state da principio trattate come polmoniti ospedaliere, anche se di queste non ne avevano il quadro clinico.

Queste HCAP, in accordo alle linee guida del 2005, sono state infatti trattate con triplice terapia antibiotica in quanto definite a priori come causate da batteri multiresistenti o da Staphylococcus aureus resistente alla meticillina (MSRA); di conseguenza sono stati trattate con triplice terapia, talvolta quadruplice, e con antibiotici ad ampio spettro per poi riscontrare una mortalità maggiore per over-treatment (3).

Occorre quindi non farsi confondere dal concetto di HCAP e, soprattutto, definire l'approccio terapeutico riferendosi alla risk-based assessed pneumonia (4,5).

"Se siamo di fronte a un paziente che viene da una nursing home sarà probabilmente affetto, salvo eccezioni, da una polmonite comunitaria; se è un paziente che ha avuto una lunga ospedalizzazione precedente avrà probabilmente una polmonite ospedaliera, in quanto sarà entrato in contatto con germi resistenti; la polmonite nel paziente immunodepresso ha infine caratteristiche completamente diverse" ha commentato Bassetti.

I microorganismi responsabili

"I principali microorganismi responsabili delle polmoniti nosocomiali in Italia sono lo Pseudomonas aeruginosa, che rimane ancora oggi il più frequente, lo Stafilococco aureo (St. aureus) che in Italia è ancora molto presente, gli MRSA e gli enterobatteri, capitanati dalla Klesbiella" ha dichiarato Bassetti in un'intervista ai microfoni di Pharmastar.

Bisogna anche valutare quali sono i microorganismi che causano l'infezione in relazione al tempo di ospedalizzazione. Se la polmonite si instaura nei 2-3 primi giorni di ricovero è probabile che sia causata da batteri presenti in ambito extraospedaliero, come pneumococchi e Haemophilus influenzae.

Se l'infezione si instaura tra i 5 e 16 giorni dal ricovero è più probabile che in generale si tratti S. aureus e, in Italia, soprattutto da MRSA, Enterobacteriacee, Klesbiella, E. coli ma anche Pseudomonas aeruginosa; la possibilità che si tratti di infezione da Pseudomonas aeruginosa permane anche nelle infezioni che si verificano normalmente dopo almeno 10-15 giorni dal ricovero, insieme a quelle da Acinetobacter spp. e Stenotrophomonas.

Pseudomonas rimane indubbiamente il patogeno dominante in tutte le fasi di ospedalizzazione (6,7).

"Andrebbe sempre considerata l'epidemiologia locale, ma nel nostro paese, purtroppo, facciamo pochissima diagnostica nelle polmoniti, anche in quelle ospedaliere; solo nel 5% dei pazienti ricoverati in medicina effettuiamo una broncoscopia, quindi nel 95% dei casi il patogeno rimane ignoto e lo scopriamo solo in alcuni casi di polmoniti in rianimazione. - ha dichiarato Bassetti - A livello mondiale la prevalenza dello Pseudomonas come patogeno è fra il 25 e il 40%".

La terapia delle polmoniti nosocomiali

Uno studio retrospettivo ha evidenziato che l'80% delle polmoniti è dovuta a batteri gram-; la terapia iniziale è stata inappropriata nel 72% dei casi; la presenza di infezioni da batteri multiresistenti rispetto ad altre infezioni è risultata associata

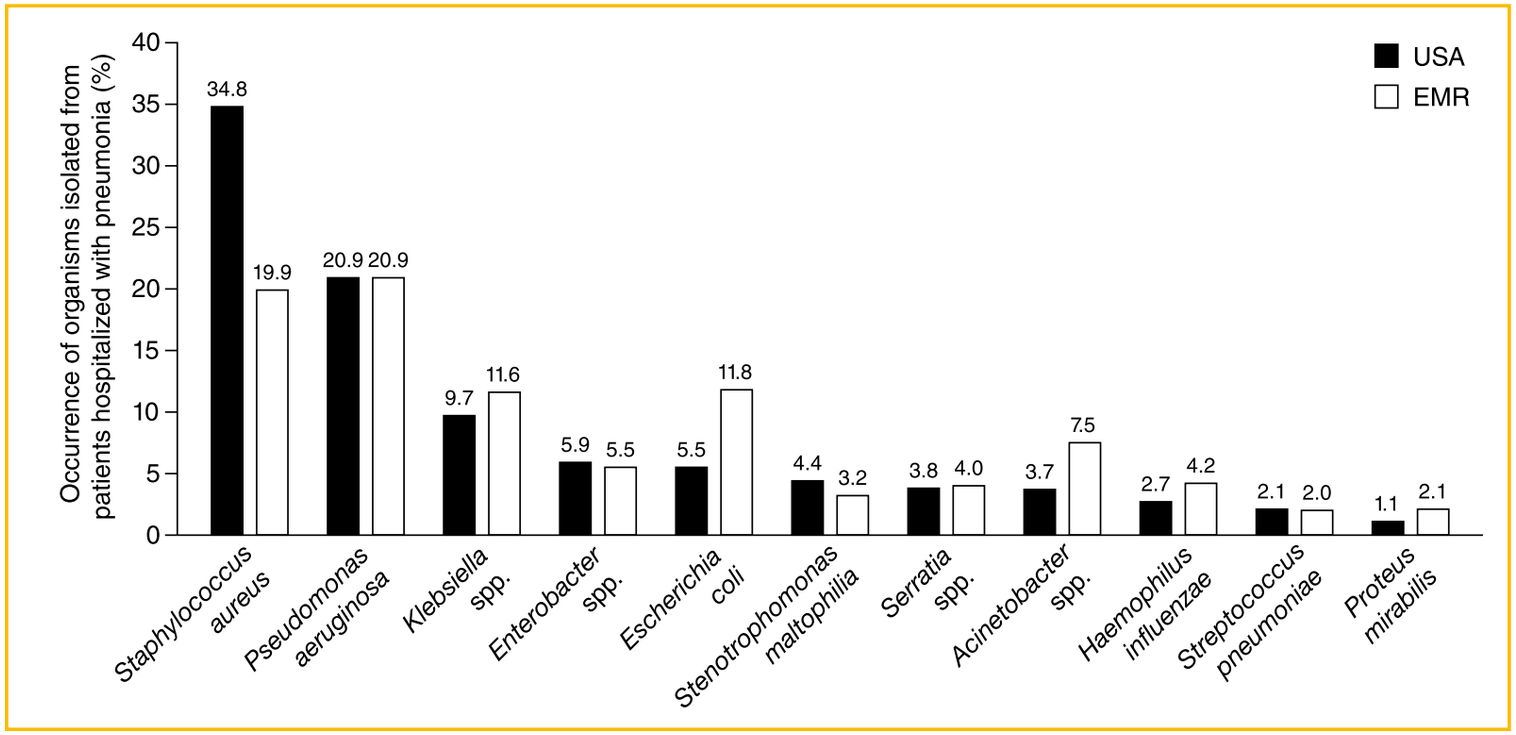


Figura 1. Eziologia delle polmoniti ospedaliere e in terapia intensive

Fonte: Bassetti et al, 2016

a una maggiore mortalità e a un maggior rischio di fallimento terapeutico (8).

"La terapia inappropriata aumenta la mortalità precoce, tardiva, durante e dopo la terapia intensiva; questo vale soprattutto nelle polmoniti. In queste ultime, infatti, la terapia antibiotica appropriata cambia la storia del paziente" ha dichiarato Bassetti.

È ormai consolidato che nelle polmoniti occorre somministrare una terapia di combinazione che garantisca una doppia copertura contro i batteri gram-, come indicato dalle attuali linee guida europee e USA (9,10).

Alto rischio o multifarmaco-resistenza e/o rischio di mortalità in terapia intensiva > 15%	Senza shock settico	Monoterapia verso batteri gram- (se attivi verso oltre il 90% dei patogeni probabili) ± trattamento MRSA
	Shock settico	Duplice terapia con copertura anti-Pseudomonas, gram- ± trattamento MRSA

Tabella 2. Trattamento antibiotico empirico per pazienti ad alto rischio
MSRA: Staphylococcus aureus resistente alla meticillina

Fonte: modificato da Torres et al

β-lattamici anti-Pseudomonas	Aminoglicosidi	Antibiotici anti-ESBL
Imipenem Meropenem Cefepime Piperacillina/Tazobactam Ceftazidima Ceftolozane–Tazobactam#	Amikacina (prima linea) Gentamicina Tobramicina	Carbapenemi (prima linea) Cefepime Piperacillina/Tazobactam Ceftazidime–Avibactam#

Tabella 3. Antibiotici per pazienti ad alto rischio
ESBL: produttori di β-lattamasi ad ampio spettro. #: antibiotici non ancora in commercio durante la revisione delle linee guida e di conseguenza non menzionati nelle linee giuda stesse

Fonte: modificato da Torres et al

Quale il ruolo dei nuovi antibiotici?

"Tra i nuovi antibiotici entrati in terapia c'è ceftolozane/tazobactam, dove viene combinata una nuova cefalosporina di terza generazione con un inibitore delle betalattamasi, che serve a inibire alcuni meccanismi di resistenza prodotti dai batteri. È un antibiotico che ha come caratteristica prioritaria la sua potenza microbiologica nei confronti di Pseudomonas aeruginosa ma anche di altri enterobatteri, tra cui sicuramente quelli produttori di betalattamasi ad ampio spettro, definiti come ESBL. È stato completato recentemente un trial nelle polmoniti, pubblicato da poco su Lancet Infection Disease (11), che ci dimostra come questo farmaco si sia rivelato non inferiore allo standard of care, rappresentato da meropenem e in alcuni sottopopolazioni di pazienti addirittura superiore" ha dichiarato Bassetti.

Per comprendere i benefici di questi nuovi farmaci, si possono analizzare i risultati di uno studio testa a testa su ceftolozane/tazobactam rispetto a meropenem nell'ambito delle polmoniti ospedaliere. Ceftolozane/tazobactam è risultata un'alternativa efficace e ben tollerata in pazienti critici, sottoposti a ventilazione meccanica e ad alto rischio; in particolare nei pazienti sottoposti a ventilazione meccanica, la mortalità a 28 giorni è passata dal 37% con meropenem a 24,2% con ceftolozane/tazobactam.

"Se osserviamo l'analisi microbiologica, lo studio dimostra che ceftolozane/tazobactam è più efficace rispetto a meropenem nel trattamento dello Pseudomonas ed è ugualmente efficace nei confronti di ESBL" ha commentato Bassetti.

Emerge dunque che:

- i nuovi antibiotici appaiono più potenti dei precedenti;
- trattamenti della durata di 7-8 giorni dovrebbero essere efficaci;

- è importante non ricorrere ad approcci empirici per la scelta della terapia;
- è prioritario migliorare la diagnostica rapida per comprendere l'origine dell'infezione e scegliere il trattamento più appropriato, senza ricorrere appunto ad approcci empirici.

"Negli ultimi venti anni sono entrati in commercio oltre venti nuovi antibiotici. Ora che li abbiamo a disposizione, dobbiamo anche utilizzarli in modo appropriato ed evitare di utilizzarli troppo tardivamente quando oramai purtroppo non funzionano più - ha concluso Bassetti".

Bibliografia

Bassetti M. Le polmoniti acquisite in ospedale nell'era dell'antimicrobico-resistenza. SIMIT 2019, Palermo 25-27 novembre.

1. Magill SS, et al. Multistate point-prevalence survey of health care-associated infections. N Engl J Med. 2014 Mar 27;370(13):1198-208. doi: 10.1056/NEJMoa1306801. Leggi
2. Vincent JL, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. JAMA. 2009 Dec 2;302(21):2323-9. doi: 10.1001/jama.2009.1754. Leggi
3. American Thoracic Society; Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med. 2005 Feb 15;171(4):388-416. Leggi
4. Wunderink RG. Community-acquired pneumonia versus healthcare-associated pneumonia. The returning pendulum. Am J Respir Crit Care Med. 2013 Oct 15;188(8):896-8. Leggi
5. Ewig S, et al. Rethinking the concepts of community-acquired and health-care-associated pneumonia. Lancet Infect Dis. 2010 Apr;10(4):279-87. doi: 10.1016/S1473-3099(10)70032-3. Leggi
6. Kollef MH, et al. Global prospective epidemiologic and surveillance study of ventilator-associated pneumonia due to Pseudomonas aeruginosa. Crit Care Med. 2014 Oct;42(10):2178-87. doi: 10.1097/CCM.0000000000000510. Leggi
7. Bassetti M, et al. Treatment of Gram-negative pneumonia in the critical care setting: is the beta-lactam antibiotic backbone broken beyond repair? Crit Care. 2016 Jan 29;20:19. doi: 10.1186/s13054-016-1197-5. Leggi
8. Ryan K, et al. The impact of initial antibiotic treatment failure: Real-world insights in healthcare-associated or nosocomial pneumonia. doi: 10.1016/j.jinf.2018.04.002. Leggi
9. Bassetti M, Righi E. New antibiotics and antimicrobial combination therapy for the treatment of gram-negative bacterial infections. Curr Opin Crit Care. 2015 Oct;21(5):402-11. doi: 10.1097/MCC.0000000000000235. Leggi
10. Torres A, et al. International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia (HAP)/ventilator-associated pneumonia (VAP) of the European Respiratory Society (ERS), European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT). Eur Respir J. 2017 Sep 10;50(3). pii: 1700582. doi: 10.1183/13993003.00582-2017. Leggi
11. Torres A, et al. Summary of the international clinical guidelines for the management of hospital-acquired and ventilator-acquired pneumonia. ERJ Open Res. 2018 Jun 26;4(2). doi: 10.1183/23120541.00028-2018. Leggi
12. Kollef MH, et al. Ceftolozane-tazobactam versus meropenem for treatment of nosocomial pneumonia (ASPECT-NP): a randomised, controlled, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. doi: 10.1016/S1473-3099(19)30403-7 Lancet Infect Dis. 2019 Dec;19(12):1299-1311. Leggi

Antimicrobici, quali caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche li rendono più efficaci?

“La farmacologia clinica oggi ha sicuramente un ruolo rilevante nell’ottimizzazione della terapia antibiotica perché, rispetto al passato, si cerca di correlare tra di loro i dati di clinica, i dati farmacologici e i dati microbiologici. Qualsiasi nuovo antibiotico è sottoposto a una serie di valutazioni per quanto riguarda le posologie e le modalità di somministrazione che ci aiutano a ottenere con alta probabilità un’efficacia terapeutica nella stragrande maggioranza della popolazione di pazienti che rappresenteranno il target di impiego di quegli stessi antibiotici.” È quanto ha dichiarato il **prof. Federico Pea**, professore Associato di Farmacologia, Dipartimento di Area Medica, Università degli Studi di Udine.

Prof. Federico Pea

Nuovi antibiotici, le caratteristiche farmacologiche che li rendono efficaci

GUARDA IL VIDEO

Per essere adeguata, una terapia antibiotica deve essere somministrata il più rapidamente possibile dopo l’inizio dell’infezione e avere uno spettro d’azione efficace per colpire il patogeno; ma è fondamentale anche l’appropriatezza della dose, adeguata per massimizzare l’attività antimicrobica, minimizzare lo sviluppo di fenomeni di multifarmacoresistenza ed evitare le reazioni avverse da farmaci.

Antimicrobici, i principali parametri farmacocinetici e farmacodinamici.

Sono ormai più che consolidati gli indici che correlano la farmacodinamica con l’efficacia di un antibiotico; alcuni antibiotici, come gli aminoglicosidi o i fluorochinoloni, sono concentrazione-dipendenti, per cui è fondamentale massimizzare l’esposizione al farmaco; in questo caso si preferisce utilizzare una singola dose giornaliera da somministrare nel minor tempo possibile (1).

I farmaci tempo-dipendenti forniscono il massimo del loro effetto in relazione alla durata di esposizione, per cui è fondamentale massimizzare il tempo sopra la MIC (concentrazione minima inibente). Inoltre, considerando che molti di questi farmaci hanno un’emivita breve, la dose viene spesso plurifrazionata (**tab. 1**).

	Concentrazione-dipendenti	Tempo-dipendenti
Obiettivo	Massimizzare le concentrazioni	Massimizzare la durata dell'esposizione
PK/PD index ottimale	Cmax/MIC	T > MIC
Antibatterici	Aminoglcosidi Daptomicina Fluorochinoloni Chetolidi Metronidazolo Quinupristina/dalfopristina	Carbapenemi Cefalosporine Eritromicina Linezolid Claritromicina Lincosamidi Penicilline

Tabella 1 - Proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche degli antibiotici.

Modificato da Blot e Pea

Utilizzare due diversi parametri potrebbe rendere difficile definire la sensibilità di un patogeno alla terapia, ma in questo ci vengono incontro le linee guida EUCAST (2) che permettono, utilizzando in modo congiunto modelli di cinetica di popolazione e di simulazione Monte Carlo, di stimare la probabilità di raggiungere il target di efficacia nel paziente in rapporto alla dose impiegata e alla sensibilità riscontrata in vitro per il patogeno. Queste simulazioni sono ormai richieste a livello regolatorio per registrare i nuovi antimicrobici e devono essere effettuate per diversi dosaggi e con diverse modalità di somministrazione.

Un caso esemplificativo

Nel caso di ceftolozane/tazobactam, e in generale per tutti i beta-lattamici, è stato stimato che il tempo sopra la MIC, necessario perché il farmaco sia efficace, deve essere almeno il 40%.

In fase di sviluppo del farmaco sono state fatte delle simulazioni relative a diversi dosaggi e modalità di somministrazione (1.500 mg ogni 8 h infusi in 60 o 180 minuti, oppure 3.000 mg infusi in 60 minuti, sempre ogni 8 ore). Queste tre diverse tempistiche di somministrazione sono state considerate equivalenti contro Pseudomonas aeruginosa, con un 100% di probabilità di appropriatezza (circa 1000 pazienti simulati).

In base a queste valutazioni, oggi la posologia autorizzata per ceftolozane/tazobactam è di 1,5 g somministrati per infusione in un'ora ogni 8 ore (infezioni urinarie) e 3 g, con le stesse modalità, per trattare la polmonite (3).

"Nei pazienti con insufficienza renale, la posologia di questo nuovo farmaco viene corretta in modo che la sua concentrazione si mantenga sempre al di sopra della MIC. In particolare, l'intervallo fra le dosi rimane costante (ogni 8 ore) mentre viene ridotta la singola dose; questo modo di adattare la posologia viene applicato per la prima volta in maniera sistematica ma dovrebbe essere considerato come esempio per tutti i nuovi farmaci che agiscono con questa modalità d'azione" ha commentato Pea.

La potenza antibiotica e la resistenza contro lo Pseudomonas

Mutuare l'esperienza clinica dai modelli sperimentali è fondamentale, ne è un esempio lo studio effettuato da Petraitis et al. (4) che ha analizzato l'efficacia di ceftolozane/tazobactam nella polmonite causata da diversi ceppi di Pseudomonas con meccanismi di resistenza definiti geneticamente.

Questo modello ha evidenziato che la concentrazione effettiva del farmaco rimaneva sempre sopra la MIC, indipendentemente dai ceppi, con una potenza intrinseca non presente negli altri farmaci utilizzati come riferimento. Si può quindi affermare che ceftolozane/tazobactam può essere efficace nella terapia della polmonite da Pseudomonas, comprese le infezioni da ceppi che presentano i più comuni meccanismi di resistenza (5).

Le modalità di somministrazione possono prevenire l'insorgere della resistenza?

"Quando introduciamo nuovi farmaci nel nostro armamentario terapeutico, è possibile che si sviluppino nuovi meccanismi di resistenza. - ha dichiarato Pea– Il 40% del tempo sopra la MIC ci garantisce l'efficacia nel paziente che stiamo trattando, ma soddisfare questa condizione non ci offre la garanzia che i successivi pazienti che entreranno nel nostro reparto potranno essere ancora trattati con lo stesso farmaco in quanto potrebbero subentrare fenomeni di resistenza".

Secondo il modello sviluppato da Tam et al (6), un rapporto tra la concentrazione minima e la MIC superiore a 3,8 è associato a una riduzione molto elevata della possibilità di ricrescita batterica causata da fenomeni di resistenza; vale a dire che una sopraesposizione al farmaco è in grado di limitare l'insorgenza della resistenza batterica.

La più recente review (7) afferma che per prevenire i fenomeni di antibiotico-resistenza nei confronti dei betalattamici è necessaria una concentrazione almeno 4 volte superiore alla MIC, mentre lo stesso rapporto deve essere maggiore di 20, per esempio, nel caso degli aminoglicosidi.

Questo approccio è dimostrato nei modelli sperimentali e nella pratica clinica; aumentare le concentrazioni del farmaco per diminuire il rischio di sviluppare resistenza pone però il problema della tossicità e questo approccio chiaramente non è proponibile con farmaci con alto profilo di tossicità, come ad esempio la colistina e gli aminoglicosidi, mentre lo è per farmaci di maneggevole impiego.

Nel caso dei betalattamici è possibile, invece di aumentare la dose, utilizzare l'infusione in tre ore o continua, come proposto dalle linee guida francesi di recente pubblicazione (**Fig. 1**). Questo garantisce sia l'efficacia sia la prevenzione delle resistenze, in particolare nei pazienti con shock settico e infezioni gravi come la polmonite (8).

Molte sono le evidenze che sottolineano come le modalità di somministrazione dei betalattamici non sono rilevanti per raggiungere l'efficacia antimicrobica (servono almeno due giorni) ma che sono invece rilevanti per prevenire l'instaurarsi della resistenza. È stato verificato che questo obiettivo è perseguibile prolungando la durata dell'infusione.

Gli studi di farmacologia clinica sono anche in grado di spiegare razionalmente come mai ceftolozane/tazobactam è impie-

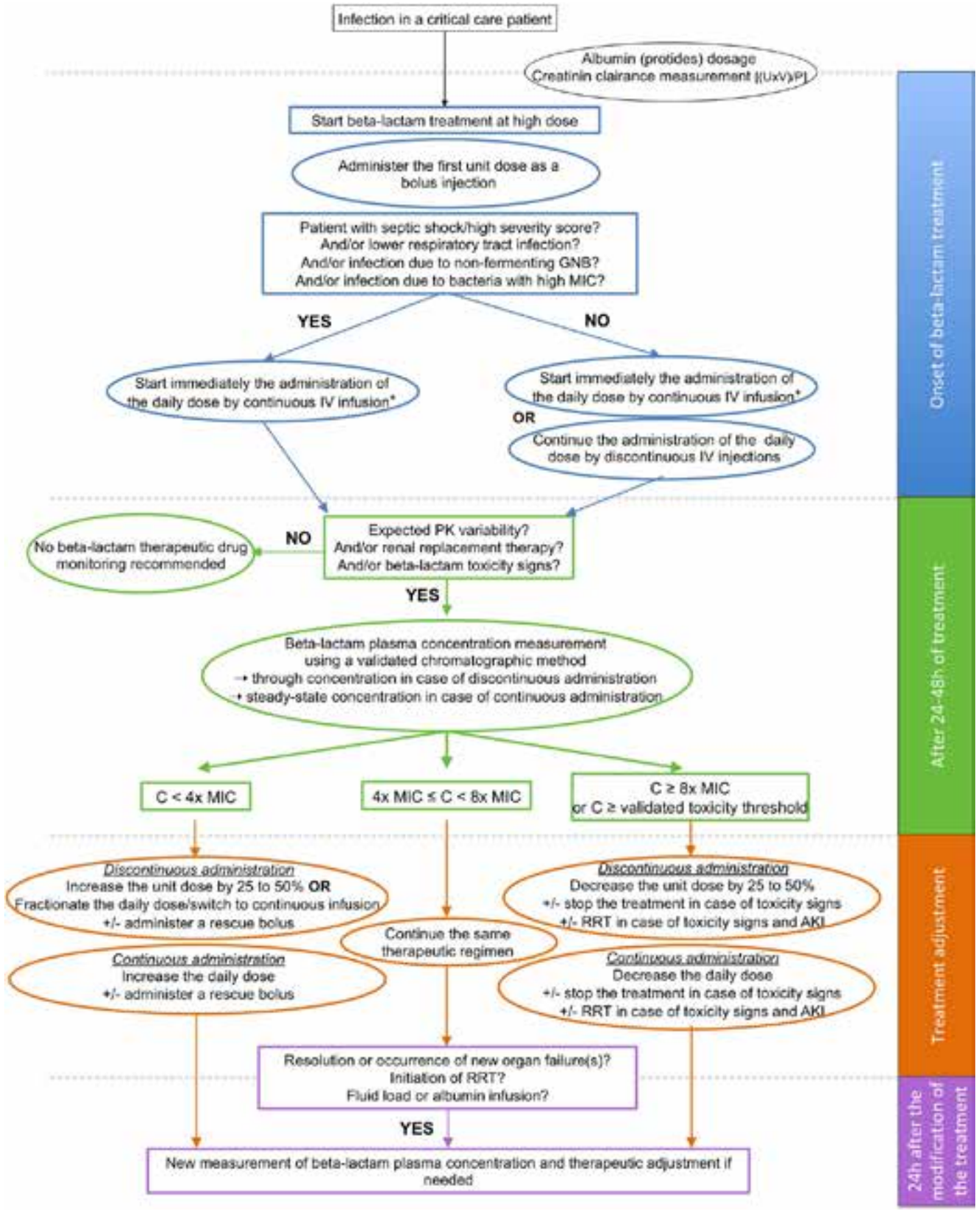


Figura 1 - Protocollo di cura suggerito dagli esperti. Da Guilhaumou et al, 2019

gato a dosi decisamente differenti a seconda del tipo di infezione. Ad esempio, viene somministrato alla dose di 1,5 g ogni 8 ore nel caso delle infezioni addominali e a una dose doppia per trattare la polmonite.

La concentrazione del farmaco, a livello dell'epitelio polmonare, è pari al 20-50% della sua concentrazione plasmatica e di conseguenza una dose doppia di farmaco è in grado di aumentare questa concentrazione e ottenere una percentuale di successi della terapia superiore al 90% nelle simulazioni di Monte Carlo.

Questo raddoppio della dose in caso di polmoniti in trattamento con ceftolozane/tazobactam viene effettuato mantenendo l'intervallo tra le terapie sempre di 8 ore, per tutte le tipologie di pazienti; anche i pazienti con insufficienza renale hanno un dosaggio doppio rispetto alle altre infezioni, ma l'intervallo terapeutico rimane costante (9,10).

I pazienti ARC

Sempre maggior attenzione viene dedicata ai pazienti ARC (aumented renal clearance), che finora non erano mai stati molto considerati in quanto rientravano in generale nella categoria "pazienti senza problemi renali".

L'ARC è infatti un fenomeno caratterizzato da un'aumentata clearance renale e di conseguenza da una maggior escrezione dei farmaci eliminati per via urinaria. I pazienti a rischio di ARC sono quelli con gravi danni neurologici, sepsi, trauma e ustioni (11).

Per dare una dimensione pratica al problema, lo studio di Morbitzer et al. (12) ha riportato nel 50% dei pazienti con emorragia cerebrale almeno un episodio di clearance renale aumentata durante il periodo di ricovero in terapia intensiva, anche se si tratta di pazienti che normalmente non sono considerati il prototipo di paziente ARC (età media di circa 70 anni, spesso ipertesi e frequentemente diabetici).

La presenza di ARC può portare a sottoesposizione a farmaci fondamentali, con conseguente fallimento terapeutico e altre complicanze mediche.

“Non tutti i pazienti con emorragia cerebrale hanno bisogno di terapia antibiotica. Nel caso in cui quest’ultima sia necessaria è fondamentale controllare la clearance e valutare l’eventuale presenza di ARC” ha concluso Pea.

Bibliografia

Pea F. Aspetti farmacologici dei nuovi antibiotici anti Gram negativi. SIMIT 2019, Palermo 25-27 novembre.

1. Blot SI, et al. The effect of pathophysiology on pharmacokinetics in the critically ill patient--concepts appraised by the example of antimicrobial agents. Adv Drug Deliv Rev. 2014 Nov 20;77:3-11. doi: 10.1016/j.addr.2014.07.006. Leggi
2. Mouton JW, et al. The role of pharmacokinetics/pharmacodynamics in setting clinical MIC breakpoints: the EUCAST approach. Clin Microbiol Infect. 2012 Mar;18(3):E37-45. doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03752.x. Leggi
3. Cho JC, et al. Ceftolozane/Tazobactam: A Novel Cephalosporin/β-Lactamase Inhibitor Combination. Pharmacotherapy. 2015 Jul;35(7):701-15. doi: 10.1002/phar.1609 Leggi
4. Petraitis V, et al. Ceftolozane-Tazobactam in the Treatment of Experimental Pseudomonas aeruginosa Pneumonia in Persistently Neutropenic Rabbits: Impact on Strains with Genetically Defined Mechanisms of Resistance. Antimicrob Agents Chemother. 2019 Aug 23;63(9). pii: e00344-19. doi: 10.1128/AAC.00344-19. Leggi
5. Papadimitriou-Olivgeris M, et al. Reversal of carbapenemase-producing Klebsiella pneumoniae epidemiology from blaKPC- to blaVIM-harbouring isolates in a Greek ICU after introduction of ceftazidime/avibactam. J Antimicrob Chemother. 2019 Jul 1;74(7):2051-2054. doi: 10.1093/jac/dkz125. Leggi
6. Tam VH, et al. Determining β-lactam exposure threshold to suppress resistance development in Gram-negative bacteria. J Antimicrob Chemother. 2017 May 1;72(5):1421-1428. doi: 10.1093/jac/dkx001. Leggi
7. Sumi CD, 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
8. Guilhaumou R, et al. Optimization of the treatment with beta-lactam antibiotics in critically ill patients-guidelines from the French Society of Pharmacology and Therapeutics (Société Française de Pharmacologie et Thérapeutique-SFPT) and the French Society of Anaesthesia and Intensive Care Medicine (Société Française d’Anesthésie et Réanimation-SFAR). Crit Care. 2019 Mar 29;23(1):104. doi: 10.1186/s13054-019-2378-9. Leggi
9. Chandorkar G, et al. Intrapulmonary penetration of ceftolozane/tazobactam and piperacillin/tazobactam in healthy adult subjects. J Antimicrob Chemother. 2012 Oct;67(10):2463-9. doi: 10.1093/jac/dks246. Leggi
10. Xiao AJ, 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. Leggi
11. Cook AM, Hatton-Kolpek J. Augmented Renal Clearance. Pharmacotherapy. 2019 Mar;39(3):346-354. doi: 10.1002/phar.2231. Leggi
12. Morbitzer KA, et al. Enhanced Renal Clearance in Patients With Hemorrhagic Stroke. Crit Care Med. 2019 Jun;47(6):800-808. doi: 10.1097/CCM.0000000000003716. Leggi

Terapia antibiotica, possibili nuove indicazioni per tedizolid

Tedizolid fosfato è un oxazolidinone di seconda generazione per il trattamento delle infezioni severe da batteri Gram positivi. Questa classe di antibiotici, a cui appartiene anche linezolid, ha un unico meccanismo di azione che si basa sul blocco della sintesi proteica, con conseguente attività batteriostatica verso la maggior parte dei patogeni per l'uomo, inclusi i ceppi di *Staphylococcus aureus* resistenti alla meticillina, gli enterococchi resistenti alla vancomicina e gli pneumococchi resistenti alle cefalosporine.

Della sua efficacia antibatterica e delle eventuali possibili nuove indicazioni ne ha parlato il **dott. Valerio Del Bono**, direttore della struttura complessa Malattie Infettive e Tropicali dell'azienda S. Croce e Carle di Cuneo.

Tedizolid (TDZ) ha un'alta attività contro i microrganismi Gram-positivi coinvolti principalmente in infezioni batteriche acute della pelle e della struttura cutanea, compresi quelli che hanno sviluppato qualche meccanismo di resistenza che limita l'uso di linezolid (LNZ).

È una evoluzione di LNZ, è stato infatti differenziato per consentire una facilità di legame della molecola con il ribosoma, prevenire l'inibizione delle MAO e quindi i problemi di tossicità che si riscontrano con linezolid, oltre che a garantire una migliore schermatura nei confronti della resistenza agli oxazolindinoni.

Dal punto di vista farmacocinetico TDZ ha un più ampio volume di distribuzione rispetto a LNZ e una più lunga emivita, caratteristiche che consentono un'unica somministrazione giornaliera.

Dal punto di vista microbiologico, con un cut-off di 0,5 mg/l per lo stafilococco, i ceppi testati risultano tutti sensibili, quindi il farmaco funziona perfettamente; questo si verifica anche contro l'enterococco.

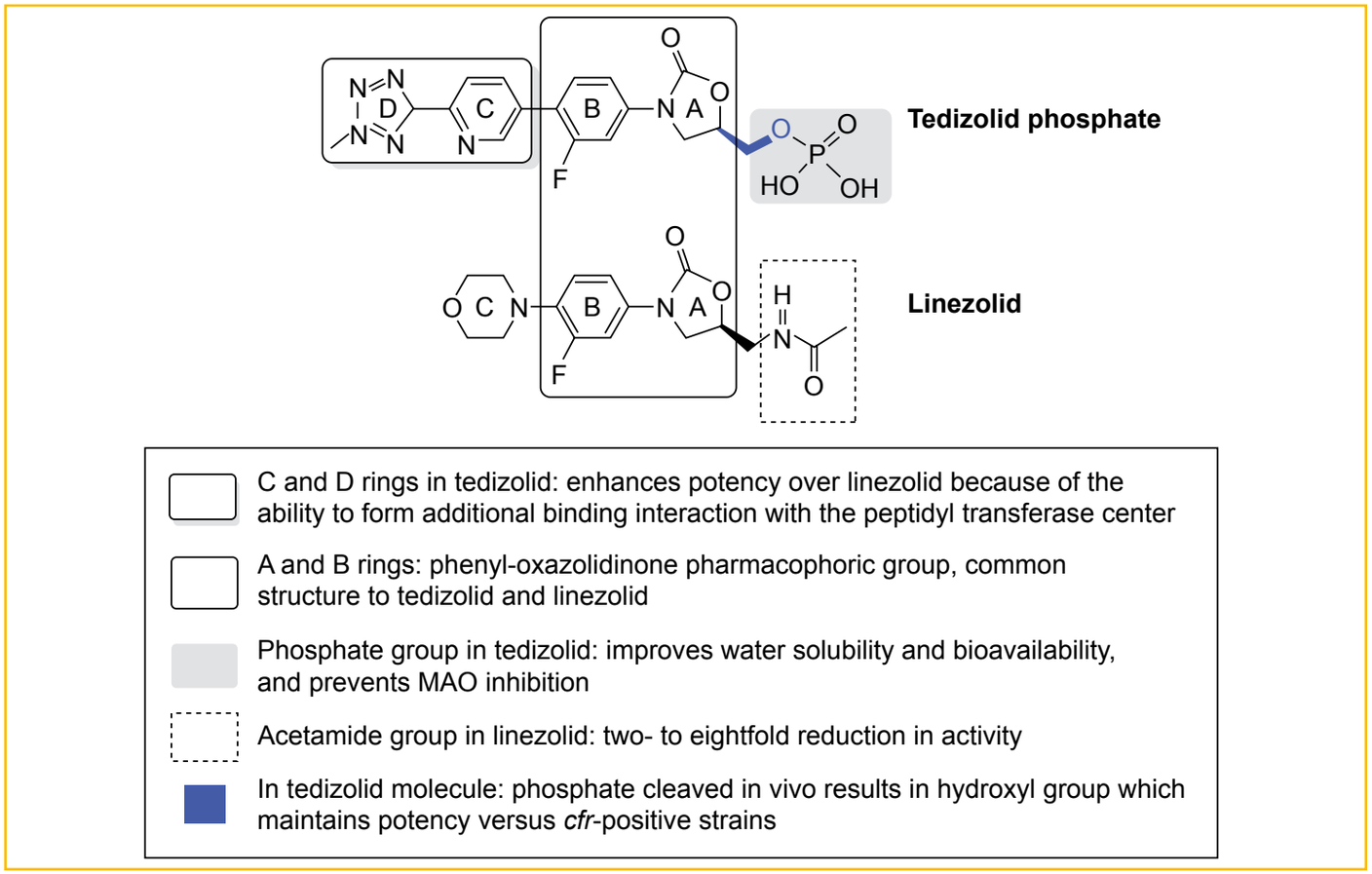


Figura 1 -Differenze di struttura e attività tra tedizolid e linezolid.

Dal punto di vista degli studi clinici e sperimentali, sono stati condotti diversi trial registrativi e sono in programma anche degli studi clinici. Nei trial che hanno considerato TDZ (200 mg) sottocute per 6 giorni contro le infezioni dei tessuti molli (ABSSSI, infezioni batteriche acute della cute e dei tessuti molli), è stato utilizzato lenizolid somministrato per 10 giorni come comparatore attivo. Tedizolid ha ottenuto la non inferiorità e si è dimostrato meno tossico.

Nello studio registrativo su HAP (polmonite nosocomiale acquisita in ospedale) e VAP (polmonite associata a ventilazione meccanica) sostenute da batteri Gram positivi, tedizolid è stato somministrato per 7 giorni e linezolid per 10. I risultati, come riportato sul sito clinicaltrial.gov (27 giugno 2019), evidenziano una non inferiorità solo per l'endpoint primario, ovvero la mortalità, mentre al momento di questa presentazione non era stata evidenziata la non inferiorità per gli endpoint secondari, per i quali bisognerà attendere la pubblicazione dei risultati.

Sono in corso altri tre studi su infezioni osteoarticolari, uno dei quali sulle infezioni che riguardano le protesi con rimozione dell'impianto, un potenziale impiego futuro del farmaco.

Nei trial ESTABLISH 1 e 2 (1,2) su cute e tessuti molli, tedizolid è stato somministrato sempre per 6 giorni alla dose di 200 mg e confrontato con linezolid 600 mg per 10 giorni. Gli studi hanno dimostrato la non inferiorità di TDZ, oltre che elevati risultati di efficacia per entrambe le molecole, con percentuali del 97.7% vs 94% per la risposta clinica, 88.8% vs 88.9% per la risposta microbiologica e 84.4% rispetto a 82.2% per la risposta verso MRSA (infezioni da S. aureus meticillino-resistente).

Uno studio italiano, di un gruppo di ricerca di Perugia (3), ha evidenziato una sinergia nel combinare tedizolid con rifampicina o con daptomicina contro lo S. aureus, aprendo a un altro potenziale utilizzo futuro del farmaco (ad esempio nelle infezioni periprotesiche). Rifampicina e tedizolid funzionano meglio anche di rifampicina e daptomicina.

I risultati delle sperimentazioni sulle polmoniti e sulle VAP sembrerebbero non essere del tutto soddisfacenti, ma uno studio condotto su topi neutropenici ha mostrato che tedizolid performa meglio, in termini di sopravvivenza, sia di linezolid che di vancomicina, tanto sui ceppi MRSA che MSSA.

In un modello di biofilm nell'osso (4), negli osteoblasti, gli oxazolindinoni linezolid e tedizolid non si sono rivelati particolarmente efficaci (nel biofilm maturo) quindi non dovrebbero essere usati come farmaci per le infezioni croniche dell'osso, ma le immagini del lavoro mostrano una preven-

zione della formazione di biofilm in cui il modello di TDZ è sicuramente più efficace rispetto a LNZ. Gli autori dello studio hanno concluso che linezolid e tedizolid non sono efficaci nelle forme croniche delle infezioni ossee perché non hanno attività sui batteri nel biofilm maturo ma entrambi, e in special modo tedizolid, sono in grado di prevenire la formazione del biofilm; pertanto questo potrebbe essere un impiego intelligente di questo farmaco.

Per quanto riguarda gli effetti avversi, i trial ESTABLISH 1 e 2 mostrano insorgenza di trombocitopenia, meno per tedizolid rispetto a lenizolid, anche se è difficile che si verifichi in 7-10 giorni di utilizzo.

In pazienti inizialmente trattati con linezolid e che hanno mostrato tossicità ematologica è stata evidenziata un'inversione di tali effetti collaterali subito dopo il passaggio al trattamento con tedizolid.

Un utilizzo importante di questa molecola potrebbe riguardare i micobatteri, data la sua spiccata attività contro questi microrganismi.

In uno studio del 2018 di Deshpande et al (5) tedizolid, nei confronti del micobatterio della tubercolosi, ha dimostrato una maggiore efficacia rispetto a linezolid senza provocare citotossicità mitocondriale. Un altro dato importante riguarda l'uso combinato di tedizolid e moxifloxacina, accompagnato da un alto tasso di eliminazione batterica come mostrato in **figura 2**.

Infine un lavoro di Deshpande del 2017 (6) ha messo in risalto l'efficacia di tedizolid nei confronti di *Mycobacterium avium complex* (MAC), in grado di raggiungere riduzioni della carica micobatterica così importanti da indurre gli autori a proporre il farmaco come backbone di una breve chemioterapia anti-MAC.

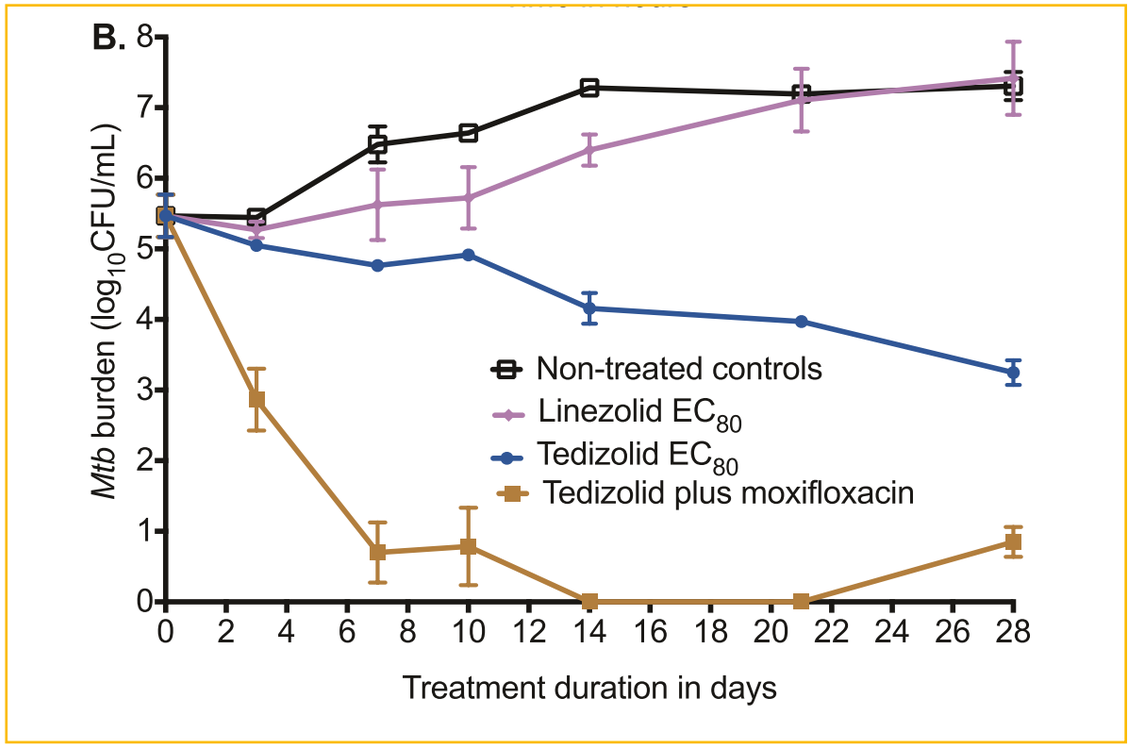


Figura 2 -andamento del trattamento della tubercolosi in pazienti trattati con linezolid, tedizolid e con la combinazione tedizolid/moxifloxacina.

Bibliografia

Del Bono V. Tedizolid. SIMIT 2019, Palermo 25-27 novembre.

1. Prokocimer P et al. Tedizolid phosphate vs linezolid for treatment of acute bacterial skin and skin structure infections: the ESTABLISH-1 randomized trial. JAMA. 2013 Feb 13;309(6):559-69. Leggi
2. Moran GJ et al. Tedizolid for 6 days versus linezolid for 10 days for acute bacterial skin and skin-structure infections (ESTABLISH-2): a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. Lancet Infect Dis. 2014 Aug;14(8):696-705. Leggi
3. P0550 congresso ECCMID 2019, 13-16 aprile 2019 (Amsterdam)
4. Abad L et al. Evaluation of the ability of linezolid and tedizolid to eradicate intraosteoblastic and biofilm-embedded Staphylococcus aureus in the bone and joint infection setting. J Antimicrob Chemother. 2019 Mar 1;74(3):625-632. Leggi
5. Deshpande D et al. Multiparameter Responses to Tedizolid Monotherapy and Moxifloxacin Combination Therapy Models of Children With Intracellular Tuberculosis. Clin Infect Dis. 2018 Nov 28;67(suppl_3):S342-S348. Leggi
6. Deshpande D et al. Tedizolid is highly bactericidal in the treatment of pulmonary Mycobacterium avium complex disease. J Antimicrob Chemother. 2017 Sep 1;72(suppl_2):i30-i35. Leggi

NTM

Le micobatteriosi atipiche polmonari

Il trattamento della tubercolosi MDR e XDR

Iscriviti alla newsletter settimanale di PharmaStar

Le micobatteriosi atipiche polmonari

La malattia polmonare da Micobatteri Non Tubercolari (NTM) è una patologia rara che influisce molto sulla qualità di vita dei pazienti e che comporta una serie di problematiche di varia natura. Ne ha parlato al congresso SIMIT 2019 il **dr. Roberto Parrella**, UOC Malattie Infettive a indirizzo respiratorio, Ospedali dei Colli, Napoli, attraverso una rapida panoramica che ha ripercorso le caratteristiche della patologia, i fattori di rischio e la gestione terapeutica.

Quando si parla di micobatteriosi atipiche polmonari, tra le varie problematiche bisogna affrontare il fatto che si tratta di micobatteri ambientali a caratteristica di opportunista. Sono riscontrabili nei corsi d'acqua e nel terreno, ma anche in tutte le strutture dedicate al trasporto dell'acqua nelle abitazioni.

Hanno un'elevata persistenza ambientale e resistono a tutti i tentativi di sterilizzazione grazie alla capacità di proteggersi dagli agenti antimicrobici legata alle caratteristiche idrofobiche della membrana esterna. Negli Stati Uniti le zone ricche d'acqua sono state mappate e molte hanno avuto un elevato riscontro di NTM, così come le reti idriche di importanti città ad elevata densità abitativa presenti in quelle aree.

La modalità di trasmissione più diffusa è l'inalazione, seguita dall'ingestione da contaminazioni da terreno e acqua. Avviene attraverso l'albero bronchiale e i dotti alveolari.

Dr. Roberto Parrella

Le micobatteriosi atipiche, importanza della multidisciplinarietà e delle notifiche al Ministero

GUARDA IL VIDEO

Una malattia in aumento

"Dal punto di vista epidemiologico, in molti paesi gli NTM non sono contemplati nella legislazione ufficiale. Lo sono invece in Italia ma, dato che la diagnosi si deve avvalere contemporaneamente di riscontro clinico, microbiologico e radiologico, pur trattandosi di una prassi obbligatoria probabilmente i dati sono sottostimati e necessitano di essere aggiornati", ha spiegato Parrella.

Nel nostro Paese gli isolati batterici sono in costante aumento, anche grazie al continuo miglioramento delle capacità diagnostiche, ma è stata osservata una crescita della prevalenza anche in Nord America, Europa, Australia e Canada. I dati relativi al 2015 mostrano negli USA un incremento annuale medio della malattia polmonare da NTM dell'8,5%.

Riguardo alle segnalazioni di ospedalizzazione, mentre in precedenza erano prevalentemente legate a situazioni di immunodeficienza o presenza di tubercolosi, lo scenario sta cam-

Categorie di persone suscettibili alle infezioni da NTM:

1) Malattie polmonari strutturali o preesistenti (BPCO, fibrosi cistica, asma, bronchiettasie)

2) Pazienti con patologie autoimmuni trattatati con farmaci anti-TNF alfa

3) Soggetti HIV positivi e immunodepressi

4 Pazienti con sindromi genetiche che coinvolgono mutazioni della via dell'interleuchina 12 (IL12) o dell'interferone gamma

5) Donne anziane non fumatrici con fisico snello e caratteristiche come scoliosi o prolasso della valvola mitralica.

Parametri da soddisfare per la diagnosi:

- Dati clinici: sintomi polmonari evidenti e che escludono altri tipi di diagnosi
- Dati radiografici: presenza di cavitazioni o nodularità/bronchiettasie attraverso una TAC ad alta risoluzione
- Dati microbiologici: colture positive da almeno 2 campioni di espettorato, isolamento ed esame istologico con almeno una coltura positiva

Dott. Luigi Ruffo Codecasa

Team multidisciplinare, fondamentale nella gestione delle micobatteriosi non tubercolari

GUARDA IL VIDEO

biando ed evidenzia la presenza di molte più comorbidità, comprese le malattie respiratorie.

"Un dato preoccupante riguarda la mortalità. Quando viene messa in relazione con altre patologie strutturalmente presenti a livello polmonare, la presenza di comorbidità fa aumentare la mortalità dal 22,4% al 41,5%" ha aggiunto Parrella.

Fattori di rischio

Nonostante l'esposizione sia universale, nel complesso la malattia da micobatteri può considerarsi rara. Il paziente deve necessariamente avere una predisposizione sottostante all'insorgenza della patologia. Inoltre la frequenza di malattia varia in funzione della specie batterica responsabile dell'infezione, dal momento che differente specie presentano virulenze diverse.

Se nel paziente immunocompromesso l'infezione può coinvolgere l'intero organismo causando potenzialmente una malattia diffusiva, nel soggetto immunocompetente sono neces-

Amikacina liposomiale

Ha il vantaggio sia di concentrarsi elettivamente nel polmone e superare le MIC così elevate che non consentono l'attività battericida, sia di permeare il biofilm batterico concentrandosi nei macrofagi che rappresentano il target della terapia. Infatti nelle infezioni polmonari da NTM i micobatteri invadono i macrofagi e si moltiplicano al loro interno.

I materiali presenti nel muco di un paziente e nei biofilm protettivi dei batteri hanno cariche negative. Per effetto dell'attrazione tra cariche opposte, gli antibiotici con carica positiva come l'amikacina si legano ai composti caricati negativamente e questo ne impedisce l'effettiva penetrazione negli spazi in cui sono presenti i batteri.

Nella nuova forma liposomiale, l'impiego di liposomi a carica neutra consente la somministrazione di amikacina direttamente nei polmoni dove viene prelevata dai macrofagi, sede dell'infezione. In questo modo ne viene prolungato il rilascio a livello polmonare e vengono ridotte al minimo l'esposizione e la tossicità sistemiche.

sari alcuni prerequisiti perché si sviluppi la patologia, come l'associazione collegata all'ospite (età, ridotto peso corporeo, alcune alterazioni di tipo scheletrico), oppure danni strutturali come le bronchiettasie o una patologia polmonare preesistente come la BPCO.

Anche i polimorfismi genetici, come quello collegato alla fibrosi cistica, alla condizione ciliare e allo stato immunologico, predispongono alla patologia da NTM. Altri fattori di rischio sono rappresentati dall'uso di farmaci quali i corticosteroidi.

Trattamento

Non necessariamente all'isolamento e al riscontro del micobatterio segue un trattamento. Il clinico deve ponderare la decisione di trattare o meno il paziente tenendo in considerazione la malattia, l'età del soggetto e il fatto che la terapia prevede l'impiego di molti farmaci con la probabilità che compaiano effetti collaterali.

La malattia da NTM non trattata può diventare una patologia progressiva con una riduzione importante del FEV1 (volume massimo espiratorio forzato in 1 secondo, o volume d'aria espirato durante il primo secondo di un'espirazione forzata) rispetto al suo naturale declino legato all'avanzare dell'età, oltre che essere associata a una maggiore mortalità (per esempio se causata da MAC, *Mycobacterium avium complex*).

Riguardo alla terapia, i dati disponibili aggiornati al 2017 di fatto non arrivano a raccomandazioni di trattamento di grado A. Non esistono trattamenti standardizzati, di frequente non sono ben tollerati dai pazienti e hanno spesso una durata molto lunga. Il regime terapeutico può differire a seconda della gravità della malattia, della presenza di resistenze alla terapia specifica per ogni singola specie. In aggiunta i dati della letteratura, seppur molto scarsi, evidenziano frequenti basse percentuali di compliance al trattamento.

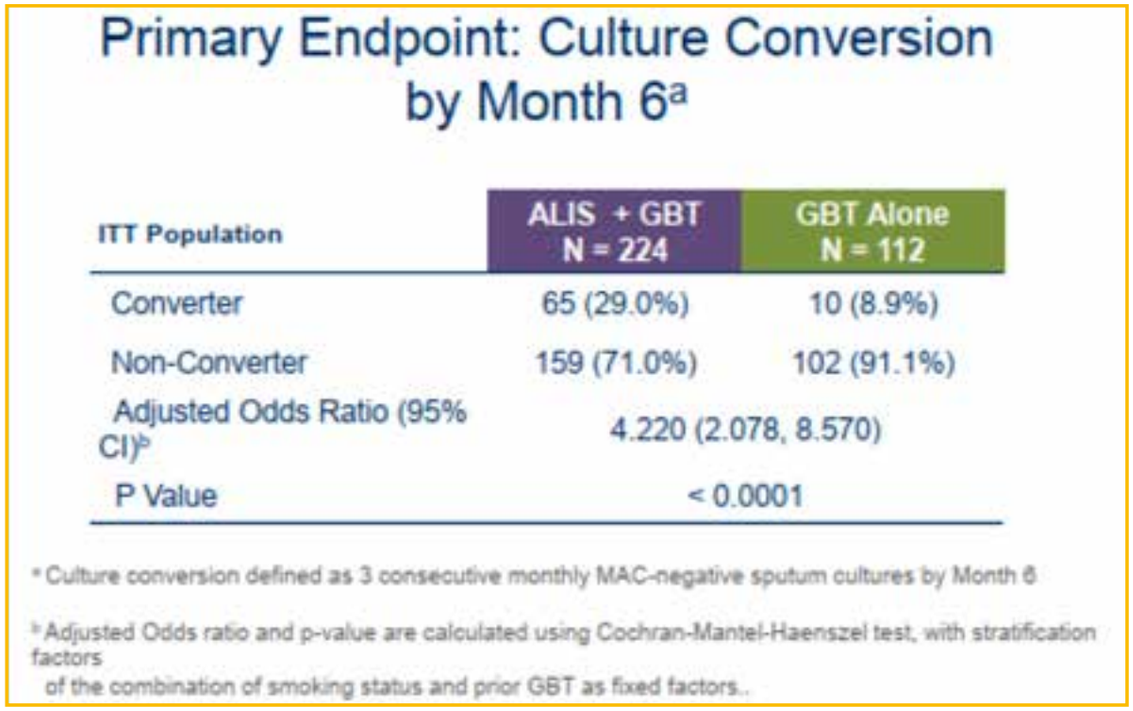
Qualche speranza deriva dalla recente disponibilità di forme diverse di molecole già utilizzate, come nel caso dell'amikacina liposomiale per via inalatoria in soggetti affetti da MAC (1), che ha consentito di migliorare gli esiti favorevoli tanto sui soggetti trattati fin da subito con il farmaco quanto su una percentuale importante di quelli trattati in seconda battuta dopo essere stati inizialmente sottoposti alla terapia classica.

Amikacina liposomiale nello studio CONVERT

Nello studio di fase III randomizzato e controllato con placebo CONVERT (1) per la registrazione dell'amikacina liposomiale in sospensione inalatoria (ALIS), sono stati arruolati soltanto i soggetti (circa 500 in tutto il mondo) con malattia polmonare da MAC refrattaria al trattamento, indipendentemente dal fatto che fossero episodi ripetuti da reinfezioni o da recidiva.

I due bracci di trattamento hanno ricevuto ALIS in aggiunta alla terapia standard (definibile come il miglior trattamento possibile per quel paziente sulla base delle linee guida) o solo quest'ultima. L'endpoint primario era il numero di pazienti con conversione della coltura dopo sei mesi di trattamento e l'endpoint di conferma era il mantenimento della conversione della coltura dopo tre mesi dall'interruzione del trattamento.

In base ai dati preliminari, nel 29% dei soggetti trattati con ALIS c'è stata conversione della coltura, il contro il 9% di quelli in terapia standard ($p<0,0001$). Trattandosi di una malattia refrattaria il risultato è da considerarsi un successo (**fig. 1**). Risultato che si è confermato quando una parte dei soggetti non trattati ha accettato di entrare nel braccio di trattamento dopo i sei mesi e si è ottenuta esattamente la stessa percentuale.



Primary Endpoint: Culture Conversion by Month 6[a]

ITT Population	ALIS + GBT N = 224	GBT Alone N = 112
Converter	65 (29.0%)	10 (8.9%)
Non-Converter	159 (71.0%)	102 (91.1%)
Adjusted Odds Ratio (95% CI)[b]	4.220 (2.078, 8.570)	
P Value	< 0.0001	

[a] Culture conversion defined as 3 consecutive monthly MAC-negative sputum cultures by Month 6

[b] Adjusted Odds ratio and p-value are calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test, with stratification factors of the combination of smoking status and prior GBT as fixed factors..

Figura 1. - Percentuali di conversione colturale con e senza amikacina liposomiale (1)

Bibliografia

Parrella R. Le micobatteriosi atipiche polmonari. SIMIT 2019, Palermo 25-27 novembre.

1. Griffith DE et al. Amikacin Liposome Inhalation Suspension for Treatment-Refractory Lung Disease Caused by Mycobacterium avium Complex (CONVERT). A Prospective, Open-Label, Randomized Study. Am J Respir Crit Care Med. 2018 Dec 15;198(12):1559-1569. Leggi

Il trattamento della tubercolosi MDR e XDR

"Negli ultimi 20 anni nell'ambito della tubercolosi (TB) ci sono state diverse novità, siamo passati da un repertorio tecnologico abbastanza povero come nel caso del test di Mantoux (tubercolina), della microscopia e delle colture tradizionali, a tutta una serie di avvenimenti che ci hanno dato quantomeno una maggiore quantità di informazioni, non necessariamente poi una migliore capacità di interpretarle" ha detto, aprendo la sua relazione al congresso, il **dr. Luigi Ruffo Codecasa**, Responsabile Centro riferimento tubercolosi Villa Marelli, Milano.

Una grossa facilitazione deriva dalla possibilità di disporre di tecniche rapide, che consentono di avere pre-informazioni in merito alla resistenza dei micobatteri nei riguardi degli antibiotici di prima e seconda linea. Le due metodiche più diffuse sono la LPA (Line Probe Assay) e il sistema Xpert.

Dott. Luigi Ruffo Codecasa

Tubercolosi, come gestire i casi difficili

GUARDA IL VIDEO

La metodica LPA in primo luogo rileva se siamo in presenza di un *Mycobacterium tuberculosis*, poi fornisce informazioni sulla resistenza ai farmaci sia di prima linea (rifampicina e isoniazide) che di seconda linea (chinolonici e iniettabili). Il ruolo di questo tipo di test andrà rivisto per quanto concerne gli antibiotici iniettabili: il loro ruolo nella terapia delle tubercolosi resistenti a rifampicina/isoniazide è in declino per via del fatto che la loro modalità di somministrazione rappresenta un grosso problema nella gestione dei pazienti mono/multi resistenti agli antibiotici di prima linea.

La seconda metodica, ancora più rapida, è Xpert, di cui ne esistono ormai più versioni. L'ultima, chiamata Ultra, essendo dotata di una cartuccia in grado di contenere una quantità maggiore di materiale biologico, rispetto alla versione precedente ha una più alta sensibilità e consente di rilevare non solo positività e negatività ma anche quantità di Dna molto modeste.

Una dei vantaggi di questo sistema è la possibilità di anticipare una resistenza a rifampicina; considerata un proxy della multiresistenza, è una condizione tale da richiedere un trattamento di combinazione con farmaci di prima e seconda linea. A breve dovrebbe essere disponibile un test, sempre dotato di cartuccia, in grado di rilevare anche la resistenza a isoniazide e che potrebbe consentire un ulteriore passo in avanti.

Dal punto di vista diagnostico vengono studiate e sviluppate nuove tecnologie per migliorare l'intervento sul paziente. Il meglio disponibile al momento è la piattaforma per il WGS (Whole Genome Sequencing, serve a determinare, median-

te una singola analisi del genoma, la sequenza completa del Dna), oggi considerata una tecnica di riferimento per avere informazioni sulla diversità genetica (filogenesi/epidemiologia) e indicazioni rapide dal punto di vista delle resistenze, con ricadute importanti dal punto di vista epidemiologico.

In UK ormai i test positivi vengono mandati in soli tre laboratori di riferimento e, se con l'analisi al WGS risulta che il germe è pansensibile, non viene effettuato l'esame microbiologico. Si prosegue con i test solo se vengono rilevate delle resistenze. La piattaforma identifica la specie micobatterica, fornisce informazioni di genotipizzazione filogenetica e su una lunga lista di antibiotici.

Mutazioni UNDISPUTED e DISPUTED

"Un tempo sapevamo che quando c'era una resistenza alla rifampicina eravamo quasi certi che si trattasse di un batterio MDR o comunque che la rifampicina non poteva essere utilizzata. Con le nuove tecniche molecolari non è infrequente ottenere risultati discordanti tra i test, con conseguente difficoltà di interpretazione" ha fatto presente Codecasa.

"In un caso -ha raccontato- avevamo per esempio un test microscopico negativo, Xpert positivo con resistenza a rifampicina, LPA che mostrava una resistenza anche a isoniazide e ai chinolonici, esame colturale positivo, ma un esame fenotipico che mostrava sensibilità a rifampicina e resistenza a isoniazide. Per dirimere la questione il passo successivo era un sequenziamento, e un risultato di resistenza alla rifampicina portava quindi a ipotizzare la possibile presenza di due ceppi, di errori di vario tipo, o che non si fosse atteso abbastanza nel caso di una mutazione che si sviluppa più lentamente".

Possono presentarsi anche altre situazioni: abbiamo avuto un caso con resistenza a rifampicina, sensibilità a isoniazide, esame fenotipico che indicava invece una totale sensibilità ai farmaci di prima linea e un sequenziamento che invece confermava la sensibilità alla rifampicina. Quindi LPA e Xpert che segnalano resistenza e fenotipico e sequenziamento con risultati concordi.

Simili risultati dei test molecolari, smentiti dal sequenziamento, indicano la presenza di mutazioni silenti, chiamate undisputed o disputed: le prime sono sicuramente associate a una resistenza, mentre le disputed potrebbero essere sia resistenti che sensibili. A questo punto dovremmo fidarci necessariamente del test più vecchio, ovvero quello fenotipico.

Terapia

"Abbiamo una situazione in cui la gran parte dei casi presenti in Italia sono sensibili alla terapia, ma sappiamo anche che progressivamente possiamo incontrare soggetti mono resistenti, multi resistenti o estremamente resistenti, con tutta una serie di complicazioni terapeutiche. Le grandi agenzie internazionali, soprattutto l'Oms, hanno prodotto in questi anni un gran quantità di manuali che ultimamente vengono aggiornati con una frequenza persino ossessiva" ha spiegato Codecasa. "Se in passato avevamo qualche certezza sulla rifampicina ora non l'abbiamo più. Non abbiamo quasi più nessuna certezza, nemmeno sulla terapia, perché ormai ogni anno ne viene proposta una nuova".

Sono stati enfatizzati alcuni regimi cosiddetti brevi, come il regime Bangladesh, che prevedeva uno schema terapeutico della durata di 9 mesi. È durato solo due anni perché ci si è accorti che l'utilizzo di isoniazide ad alte dosi era limitato ai soli casi con una specifica mutazione. Era quindi applicabile solo al 15% dei pazienti, percentuale che si riduceva ulteriormente per la frequente presenza di una resistenza a uno dei farmaci previsti nella fase di attacco o di mantenimento. Dopo una

gran battage iniziale, in breve tempo questo regime short è già diventato il passato.

È stata nuovamente aggiornata la classifica dei farmaci per la TB MDR e sono stati rivisti alcuni dosaggi. La moxifloxacina addirittura si prevede di impiegarla da 600 fino a 800 mg nei soggetti che pesano più di 50 chili.

Anche questa nuova classifica presenta delle problematiche. “Credo che cadrà a breve il grande endorsement su linezolid, farmaco che al momento dà ancora tanti problemi anche utilizzandolo a 600 mg. Un paio di mesi fa infatti è stato pubblicato lo studio NIX-TB che prevede l’impiego di uno bedaquilina, pretomanid e linezolid per 24 36 settimane, ma sembra già in difficoltà per via degli effetti collaterali di linezolid. Le cefalosporine hanno dato di buoni risultati, ma si tratterà di vedere come si comporteranno nel passaggio dal trial clinico alla real-life”, ha concluso Codecasa.

Bibliografia

Codecasa LR. Il trattamento della TBC MDR e XDR esperienze a confronto. SIMIT 2019, Palermo 25-27 novembre.

INFEZIONI SESSUALMENTE TRASMESSE

Infezioni sessualmente trasmesse, un ritorno di fiamma?

Malattie sessualmente trasmesse: novità nella diagnostica

Iscriviti alla newsletter settimanale di PharmaStar

Infezioni sessualmente trasmesse, un ritorno di fiamma?

Le infezioni sessualmente trasmesse (IST) sono tornate alla ribalta a causa di alcune modificazioni delle loro caratteristiche epidemiologiche e cliniche. Sono infatti emersi agenti nuovi e/o farmaco resistenti, è aumentata la trasmissione per via sessuale di HIV, HBV, HAV e HCV, si sono estese le sedi d'infezione rispetto alle tipiche localizzazioni genitali (orofaringe, anorettale ecc...) a seconda della modalità del rapporto sessuale, si sono instaurate nuove abitudini sessuali con aumento della promiscuità e di rapporti tra etnie diverse ed è aumentata la mobilità umana (viaggiatori, militari e lavoratori esportati, migranti e rifugiati).

"Fino alla metà del secolo scorso prevalevano le forme batteriche, quindi sifilide, gonorrea, linfogranuloma venereo e ulcera molle, mentre oggi stanno emergendo soprattutto le forme virali, ossia Trichomonas vaginalis, Chlamydia trachomatis, Mycoplasma, HIV, Herpes virus, Papilloma virus (HPV), HBV, HAV e HCV", ha affermato il **dr. Canio Martinelli**, dirigente Medico del reparto Malattie Infettive e Tropicali dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, aprendo il suo intervento al congresso.

Ci sono circa oltre 30 agenti patogeni diversi (batteri, virus, parassiti) dei quali 8 sono collegati alla maggiore incidenza delle infezioni sessualmente trasmesse. Quattro di questi, sifilide, gonorrea, clamidia e tricomoniasi, sono attualmente curabili, mentre le altre sono infezioni virali non curabili: HIV, HBV, Herpes simplex 1 e 2 (HSV1-2) e HPV. Le malattie e i sintomi dovuti a queste ultime possono essere ridotti o modificati attraverso il trattamento e per alcune è possibile effettuare una prevenzione tramite vaccini specifici. Sono una delle principali cause globali di malattia acuta, sterilità, disabilità a lungo termine e morte per milioni di uomini, donne e bambini.

Per lo sviluppo di adeguate strategie di prevenzione, trattamento e cura è necessario concentrarsi sulle dinamiche di trasmissione per interpretare i dati epidemiologici ed elaborare un programma di controllo perché, rispetto alle altre malattie infettive, oltre che dai fattori biologici sono influenzate dai comportamenti.

Dinamiche di trasmissione

Sono spesso infezioni asintomatiche e questo può favorirne l'ulteriore diffusione.

Le modalità e le dinamiche della trasmissione sessuale devono tenere conto di:

- una fase iniziale limitata a un piccolo gruppo di soggetti che hanno un alto tasso di relazioni sessuali simultanee e individui che fanno da "ponte" tra le popolazioni;
- infettività intrinseca del patogeno;
- tipo di rapporto sessuale;
- eventuale presenza di lesioni muco-cutanee o di ulcerazioni in sede genitale che possono favorire l'ingresso di altri agenti patogeni;
- presenza di sintomi (perdite uretrali, rash genitali, condilomatosi);
- uso di precauzioni (profilattico) ed eventuale sistema di prevenzione di precauzione come profilassi.

Caratteristiche epidemiologiche

Ogni giorno vengono acquisite circa un milione di infezioni sessualmente trasmesse in tutto il mondo. Annualmente sono stimate circa 357 milioni di nuove infezioni da clamidia, gonorrea, sifilide e tricomonas nelle fasce d'età tra i 15 e i 50 anni; 417 milioni hanno un infezione genitale HSV 2, più di 291 milioni donne hanno un'infezione da HPV e nel 2016 oltre 900mila donne in gravidanza sono state infettate dalla sifilide, con 661mila casi di sifilide congenita e 350mila esiti avversi relativi al parto, tra cui la morte preparto.

Dal 2013 al 2017 le infezioni sono cresciute del 31% passando da 1,8 a 2,3 milioni di casi, in particolare del 67% per la gonorrea e del 76% per la sifilide, con 1,7 milioni di casi di clamidia nel 2017, che l'hanno resa l'infezione più diffusa secondo i dati dei Centers for Disease Control and Prevention (CDC) statunitensi.

Il trend europeo mostra una forte crescita di gonorrea e clamidia. Nel 2017 la sifilide ha fatto registrare 33mila casi con una incidenza di 7,1 casi per 100mila abitanti (28 stati membri dell'UE/SEE), con tassi nove volte più alti negli uomini e con due terzi dei casi (67%) riportati tra uomini che hanno rapporti omosessuali (MSM).

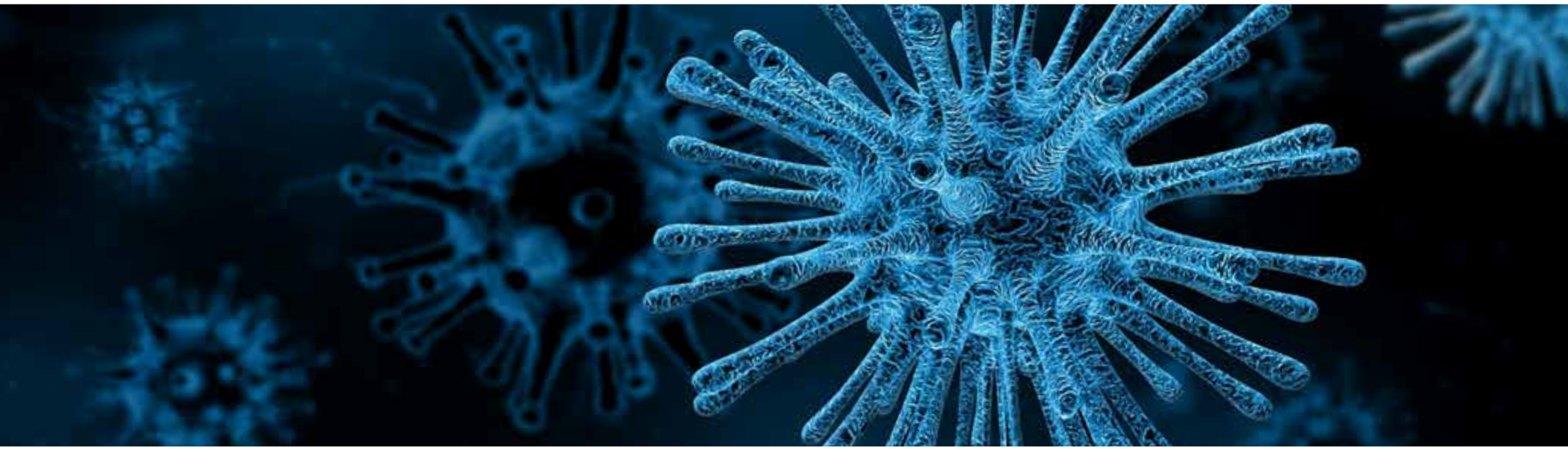
Per la gonorrea nel 2017 sono stati segnalati circa 89mila casi con un incremento del 17% rispetto al 2016, in una fascia d'età principalmente giovanile e una prevalenza di trasmissioni MSM ed eterosessuali.

Per quanto riguarda la clamidia sono quasi 410mila i casi relativi al 2017, con un trend in crescita come rilevato negli Usa, con maggiore prevalenza nella fascia d'età dai 15 ai 25 anni.

Il linfogranuloma venereo è una malattia sistemica causata dal batterio responsabile della clamidia, tipica dei paesi africani, "ma stiamo osservando alcuni casi nei nostri ambulatori, con circa 2000 casi nel 2017 in Europa" ha fatto presente Martinelli.

Prevenzione

La prevenzione primaria prevede la collaborazione tra le varie discipline, dove l'infettivologo può rappresentare la figura centrale che fa da coordinatore delle altre specialità (gineco-



logo, dermatologo, urologo, psicologo/sessuologo/SerD) per raccogliere dati, suggerire le terapie, gestire la casistica e collaborare con gli altri colleghi che si occupano di queste problematiche, cercando di fare una promozione dell'uso sicuro del profilattico per ridurre l'esposizione e attuando programmi di sensibilizzazione per le persone a rischio.

La profilassi secondaria prevede il trattamento tempestivo delle infezioni per prevenire complicanze e sequele e ridurre ulteriori trasmissioni. I servizi clinici devono quindi favorire la facilità di accesso, la diagnosi precoci e trattamenti efficaci. È inoltre importante la notifica del partner, che può essere fonte di ulteriore contagio e alimentare la catena di trasmissione dell'infezione. Inizialmente ci si può avvalere di brochure informative, ma è meglio contattare il partner direttamente in modo da inserirlo nella gestione della terapia.

La prevenzione terziaria è fondamentalmente legata ai vaccini o alla terapia antiretrovirale, se si tratta dell'infezione cronica da HIV. Per quanto riguarda le forme ricorrenti si trattano i singoli episodi, passando a un trattamento continuativo se diventano frequenti.

IST caratterizzate da ulcere genitali

Si manifestano con lesioni abrase o ulcerate che possono favorire l'instaurarsi di altre forme di malattie sessualmente trasmesse.

La sifilide venerea acquisita è trasmessa dal Treponema pallidum e si manifesta con lesioni cutaneo-mucose di intensità variabile e talvolta con una patologia d'organo legata alla localizzazione extra-cutanea del patogeno.

L'ulcera venerea causata dall'Haemophilus ducreyi, un batterio Gram negativo, è diffusa nei paesi in via di sviluppo e in alcune aree degli Stati Uniti, anche se pochi casi cominciamo a osservarsi nel nostro paese e negli ambulatori in Europa. Dopo 3-10 giorni di incubazione si manifesta con una lesione papulo-pustolosa di dimensioni variabili da 2 mm a 2 cm che si ulcera rapidamente.

Il granuloma inguinale (donovaniosi) è un'infezione rara in Europa e negli Usa, più frequente nei paesi a basso sviluppo ed è causata dal Calymmatobacterium granulomatosis. La malattia è caratterizzata da un'ulcerazione preceduta inizialmente da una piccola lesione non dolente con un fondo granulomatoso.

La diagnosi non è semplice e richiede la colorazione di Gram.

L'infezione da Chlamydia trachomatis comprende numerosi sierotipi (A-L) correlati a diversi quadri clinici. I sierotipi L1, L2 e L3 sono responsabili del linfogranuloma venereo, i sierotipi A, B e C del tracoma e quelli da D a K sono associati a infezioni genitali, congiuntiviti e polmonite del neonato. Può essere trasmessa attraverso rapporti vaginali, anali e orali. Se uno dei due partner è infetto la probabilità di trasmissione è del 20% e la durata media dell'infettività, se l'infezione non viene curata, può arrivare fino a un anno.

La gonorrea (blenorragia o scolo) è un'infezione acuta sessuale trasmessa dal batterio N. gonorrhoeae che vive prevalentemente nelle mucose genitali. Un uomo ha il 30% di probabilità di contrarla dopo un singolo rapporto con una donna infetta, che salgono all'80% quando è l'uomo a essere infetto. In Europa sono stati osservati ceppi che cominciano a essere resistenti sia a cefixima che a ceftriaxone, comparsi prima in Giappone, poi in Australia e infine in Europa, per ora con segnalazioni in Francia e Spagna, mentre in Italia ancora non sono riportati casi.

L'infezione causata dallo Human Papilloma Virus (HPV) negli Stati Uniti ha una prevalenza che supera i 20 milioni di casi, con 5,5 milioni di nuovi casi ogni anno. Ha uguale distribuzio-

ne tra maschi e femmine. Importanti sono anche le patologie HPV correlate: non si tratta solo di un infezione sessualmente trasmessa con una componente condilomatosa a livello dei genitali, ma i suoi sierotipi ad alto rischio sono estremamente importanti per l'insorgenza dei tumori.

Il ruolo dello screening

La complessità e la variabilità dell'infezione da HPV e le potenziali implicazioni relative all'insorgenza delle neoplasie HPV-correlate, unite alle caratteristiche dei pazienti spesso giovani e immunodepressi che necessitano di un approccio multidisciplinare "ci ha portato a creare all'interno delle nostra azienda ospedaliera universitaria (Careggi), nell'ambito dei nostri ambulatori di malattie infettive e tropicali, un percorso (PDTA) per la cura dell'infezione e del tumore che vede coinvolti un gruppo di specialisti che comprende otorino, proctologo, urologo, infettivologo, ginecologo, anatomo patologo e virologo", ha spiegato Martinelli.

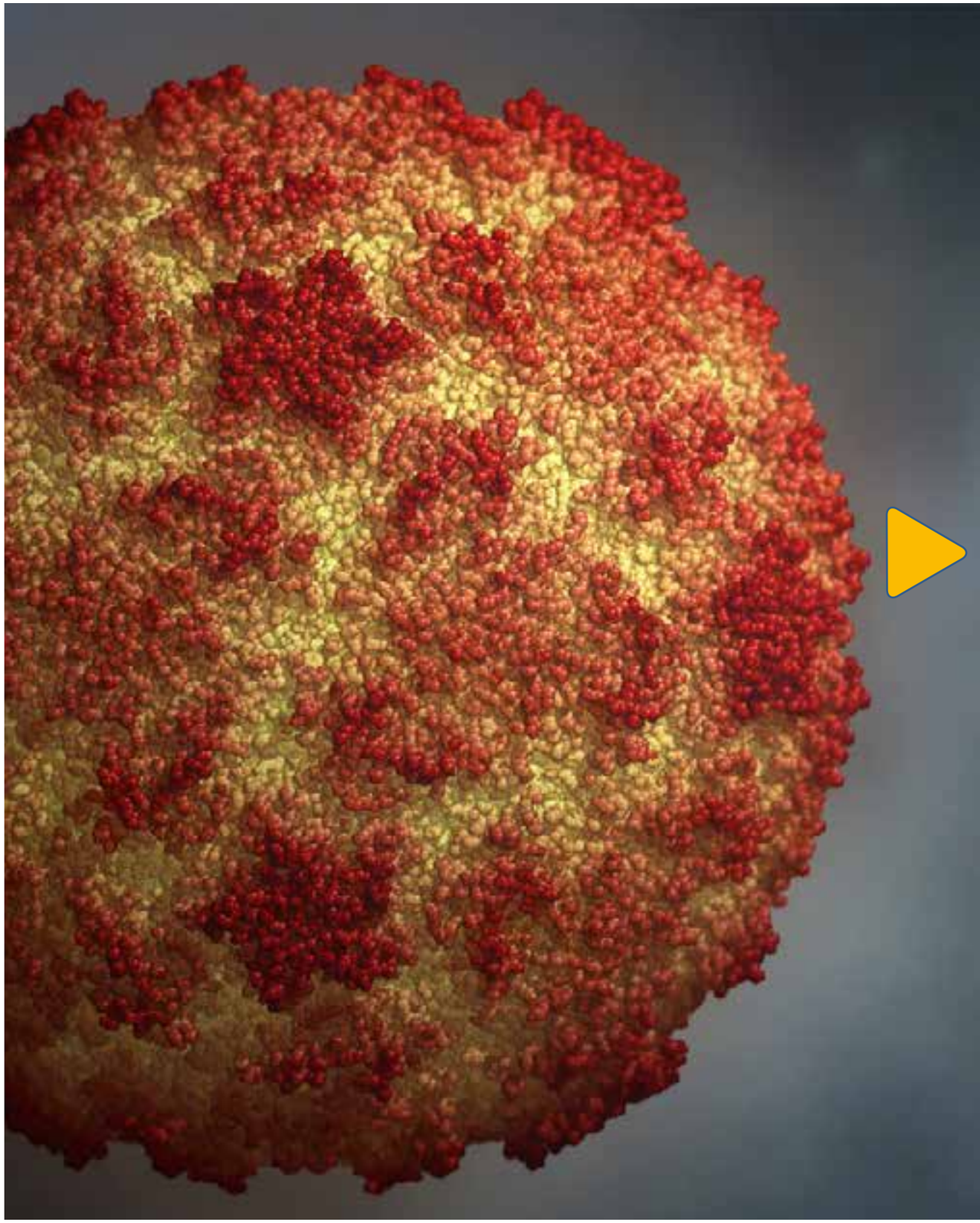
La prima visita multidisciplinare prevede un colloquio (counseling) iniziale seguito da un percorso che si presta anche per buona parte delle infezioni sessualmente trasmesse. Qualunque soggetto che arrivi con una infezione o con un tumore HPV-correlato viene testato anche per altre infezioni attraverso i campioni clinici e l'uso della PCR.

La maggioranza delle persone che hanno problemi HPV necessitano di un approccio multidisciplinare integrato che permette di:

- intervenire in tempi più rapidi
- prevenire evoluzione e disseminazione delle lesioni
- fare diagnosi precoce delle altre infezioni sessualmente trasmesse e il loro trattamento
- effettuare il counseling
- avere minori disagi e maggiore aderenza per il paziente
- garantire migliori possibilità di guarigione

Bibliografia

Martinelli C. Infezioni sessualmente trasmesse. SIMIT 2019, Palermo 25-27 novembre.



Malattie sessualmente trasmesse: novità nella diagnostica

Negli ultimi anni la diagnostica si è spostata dalla fase preanalitica e analitica a quella post-analitica e ha potuto avvalersi dei recenti test rapidi, dotati anch'essi di una elevata performance e con alti livelli di sensibilità e disponibilità. La diagnostica rapida è più vicina al paziente, effettuabile a livello ambulatoriale o anche in contesti diversi da quello assistenziale, fatto salvo l'esistenza di algoritmi che possano ricondurre il paziente in un percorso non solo di diagnosi ma anche di cura.

"La diagnosi rapida perfeziona sostanzialmente l'approccio sindromico, uno dei più importanti nell'ambulatorio per le infezioni sessualmente trasmesse (IST), e consente di effettuare una terapia precoce e mirata dal punto di vista eziologico, oltre che di usufruire di una diagnostica anche su pazienti asintomatici" ha affermato la relatrice **dr.ssa Valeria Ghisetti**, Direttore del Laboratorio di Microbiologia e Virologia dell'Ospedale Amedeo di Savoia, Torino durante il congresso SIMIT.

I metodi di diagnosi rapida per le IST comprendono:

- I **metodi immunometrici** (POCT, Point Of Care Testing) per la ricerca di antigeni/anticorpi. Sono test che si effettuano su siero, plasma, sangue intero e saliva e forniscono un risultato in soli 20-30 minuti. Possono essere effettuati sia nel contesto assistenziale che al di fuori di esso, a patto che sussistano delle connessioni con i centri di cura e terapia.
- I **metodi molecolari** all-in-one sono invece test combinati espressione della NAT (Nucleic Acid Test) basata sulla PCR, che da un prelievo possono rilevare diversi patogeni, il più classico è la famiglia della N. *gonorrhoeae*. Si basano su una tecnologia PCR multiplexing:
  - Una prima generazione di test singoli, soprattutto per clamidia e gonorrea, in grado di effettuare lo screening nei soggetti asintomatici
  - Nuove piattaforme automatiche ad alta produttività di nuova introduzione, particolarmente adatte per lo screening (es. HPV)
  - Pannelli sindromici che, a partire dalle sindromi, vanno a ricercare gli agenti eziologici all'interno dei prelievi
- **La spettrometria di massa mediante MALDI-Tof** che ormai rappresenta il riferimento per la diagnostica batteriologica e che, dalla coltura batterica, consente l'identificazione in tempi brevi. Ha un ruolo ancora importante per la diagnostica in coltura e per l'antibiogramma, considerato il problema delle resistenze batteriche

Tecnologia POCT

Nata a metà degli anni novanta, ha avuto un forte impulso a seguito dell'infezione da HIV e malaria, usufruendo di importanti finanziamenti da parte delle Gates e Clinton Foundations. Questo ha portato al disegno di test immunocromatografici il cui miglioramento è dovuto sostanzialmente all'utilizzo di anticorpi monoclonali molto sensibili e molto specifici e alla costruzione della fase solida su cui avviene la migrazione di antigeni e anticorpi, che è stata migliorata e ingegnerizzata in modo tale che ora consente di lavorare con dei sistemi costituiti da nanoparticelle.

Nel caso dell'HCV, il test su saliva, siero e plasma è stato considerato dalla Fda come uno strumento di screening con lo stes-

so valore dei test immunometrici o di chemiluminescenza che si utilizzano in laboratorio. Grazie a questo test l'obiettivo dell'Oms è coprire il gap tra quanti sanno di avere l'infezione e quindi possono essere curati e quanti ignorano l'esistenza dell'infezione, un gap importante anche in Europa, soprattutto quella meridionale.

Grazie anche all'endorsement dell'EASL, è molto probabile che l'utilizzo di questo test, anche in condizioni decontestualizzate dall'assistenza, possa incrementare il linkage to care dei pazienti che hanno l'infezione da HCV.

L'immunocromatografia sulla sifilide ha un livello di sensibilità e specificità decisamente buono sugli antigeni treponemico e non treponemico, con valore predittivo positivo/negativo elevato. C'è anche un test che identifica gli anticorpi contro HIV e sifilide, con valori di sensibilità e specificità molto alti.

Per tutti questi test esiste una correlazione tra la specificità e il conseguente numero di falsi positivi e la prevalenza di un'infezione, quindi il valore predittivo positivo dei test citati finora dipende sostanzialmente dalla prevalenza delle infezioni. In generale le indicazioni sono che il valore predittivo positivo di questi test è significativo quando la prevalenza della popolazione a rischio è superiore al 5%.

In condizioni di bassa prevalenza, anche se il test è molto specifico, si ottiene sempre un numero di falsi positivi che condiziona il valore predittivo positivo del test. "Quindi nell'utilizzo al di fuori dei contesti clinici assistenziali va sempre tenuta presente questa nozione importante sul valore predittivo per il tipo di test" ha specificato Ghisetti.

Test molecolari (combinati)

I test all-in-one sono stati studiati per identificare da due a più target all'interno dello stesso prelievo. Hanno una costruzione complessa che richiede l'identificazione di primers specifici per ogni target e la modulazione del sistema dal punto di vista della reazione chimica perché sia sostenibile. La prima generazione risale al 2012 ed è caratterizzata da test molto performanti, dotati di sistemi di controllo interni per l'estrazione, l'efficienza dell'amplificazione e l'idoneità del materiale biologico da analizzare.

L'introduzione della NAT ha spostato la diagnostica della clamidia dal case-finding alla possibilità di fare lo screening sui soggetti asintomatici. I livelli di sensibilità con la LAMP (Loop-mediated isothermal amplification) e la PCR sono da 100 a 1000 volte superiori ai test precedentemente disponibili, con soprattutto la possibilità di verificare i soggetti asintomatici.

"Nella nostra casistica, a partire dal 2016, abbiamo avuto un 30% di aumento ogni anno dei test di clamidia come conseguenza della possibilità di testare i soggetti asintomatici, dovuta all'introduzione dell'X-Pert, il test combinato per clamidia e nisseria" ha spiegato Ghisetti.

I maggiori vantaggi nel passaggio alle tecniche molecolari si sono avuti sulla nisseria: avendo come metodo di riferimento la coltura (1,1% di positività sui sintomatici) si è potuto ottenere un notevole miglioramento delle rilevazioni (6-7% di positività). Anche le tempistiche per avere un esito si sono molto velocizzate, passando da 48-72 ore con la coltura a 90 minuti con il test X-Pert.

Le piattaforme molecolari avanzate rappresentano la seconda generazione dei test, caratterizzate da un'elevata produttività e dall'adattabilità allo screening di diversi virus.

Bibliografia

Ghisetti V. Malattie sessualmente trasmesse: News nella diagnostica. SIMIT 2019, Palermo 25-27 novembre.

ALTRE NOVITÀ

Clostridioides difficile: come gestire al meglio il paziente infetto ed evitarne le recidive

La sindrome emofagocitica: quali le cause e quando sospettarla

Batteri resistenti, un aiuto dalla terapia fagica

Microbiota e comorbidità infettive o intestinali, un aiuto dai probiotici e da nuove opzioni terapeutiche.

Iscriviti alla newsletter settimanale di PharmaStar

Clostridioides difficile: come gestire al meglio il paziente infetto ed evitarne le recidive

Quando un paziente presenta un'infezione da Clostridoides difficile, il trattamento è a base di antibiotici quali vancomicina, metronidazolo o fidaxomicina; questi farmaci bloccano la fase acuta ma causano a loro volta una nuova disbiosi e la conseguente germinazione delle spore residue con conseguente recidiva. È quindi necessaria una particolare attenzione nella cura di questi pazienti, in quanto all'interno dell'intestino stesso sono presenti fattori in grado di prevenire o facilitare la germinazione delle spore e l'uso stesso degli antibiotici deve essere valutato attentamente.

Durante il congresso SIMIT il **prof. Nicola Petrosillo**, direttore del Dipartimento Clinico e di Ricerca in Malattie Infettive dell'Istituto Nazionale per le Malattie Infettive "L. Spallanzani" di Roma ha presentato un quadro completo e aggiornato su questa grave infezione e sulla gestione dei pazienti.

Nel 2015 il genere Clostridium è stato limitato solo al Clostridium butyricum e alle specie correlate. Di conseguenza tutte le altre specie di Clostridium sono state riclassificate e in particolare il Clostridium difficile è stato riclassificato come Clostridioides difficile. Questo batterio è una delle principali cause di diarrea e mortalità acquisite in ospedale (1).

È, inoltre, necessario fare chiarezza su alcune definizioni in quanto spesso i nomi mibrobiota e microbioma sono usati indifferentemente e non è sempre chiaro il significato di disbiosi e metaboloma.

Importanti definizioni

Il **microbiota** è l'insieme dei microorganismi che vivono in un determinato contesto, per cui si può parlare di microbiota intestinale, orale, vaginale o cutaneo; ognuno di questi ha una propria connotazione e specifiche caratteristiche.

Il **microbiota** intestinale è normalmente costituito da batteri, Archaea, funghi, virus e protozoi; questi presentano però diversi livelli gerarchici. Per esempio, tra i batteri predominano Bacteroidetes, Firmicutes, Actinobacteria e Proteobacteria.

Il **microbioma** è il materiale genetico combinato dei microorganismi che vivono in un microbiota.

La **disbiosi** è la modificazione della flora microbica presente in un microbiota, con variazioni della presenza di determinate specie, aumento di alcune e diminuzione di altre.

Il **metaboloma** riguarda le proprietà funzionali del microbiota intestinale.

Ciclo del Clostridioides difficile

La **figura 1** rappresenta il classico ciclo dell'infezione da Clostridoides difficile (C. diff), dalla trasmissione alla recidiva.

Il contatto con le spore di C. diff. avviene per via orofecale, per esempio, attraverso il contatto con le mani del personale sanitario o per contaminazione ambientale.

Una volta raggiunto l'intestino le spore germinano comportando l'alterazione della normale microflora intestinale; tale disbiosi favorisce la crescita di C. diff. a livello del colon e la produzione di tossine.

Le tossine prodotte, sia la A che la B, si legano ai recettori delle cellule ospite, vengono internalizzate, entrano negli endosomi e formano nuove spore, che vengono rilasciate nel citoplasma della cellula ospite con successiva glicosilazione.

Ciò porta a effetti citopatici con distruzione delle cellule epiteliali, ma anche a un effetto citotossico sistemico legato all'attivazione dell'inflammosoma. Le nuove spore sono emesse con le feci e possono contagiare nuovi pazienti (2,3).

"Quando trattiamo un paziente con infezione da C. diff., è importante valutare bene l'approccio utilizzato. In genere, per contrastare l'infezione e la produzione di tossine trattiamo con antibiotici, come vancomicina, metronidazolo e fidaxomicina che riescono a bloccare la fase acuta.

Gli antibiotici però alterano la composizione della flora intestinale, si genera disbiosi con una netta diminuzione della componente fisiologica e la successiva germinazione delle spore residue e una nuova produzione di tossine. Spesso sono gli stessi antibiotici a peggiorare la situazione, in quanto deprimono il microbiota intestinale" ha dichiarato Petrosillo.

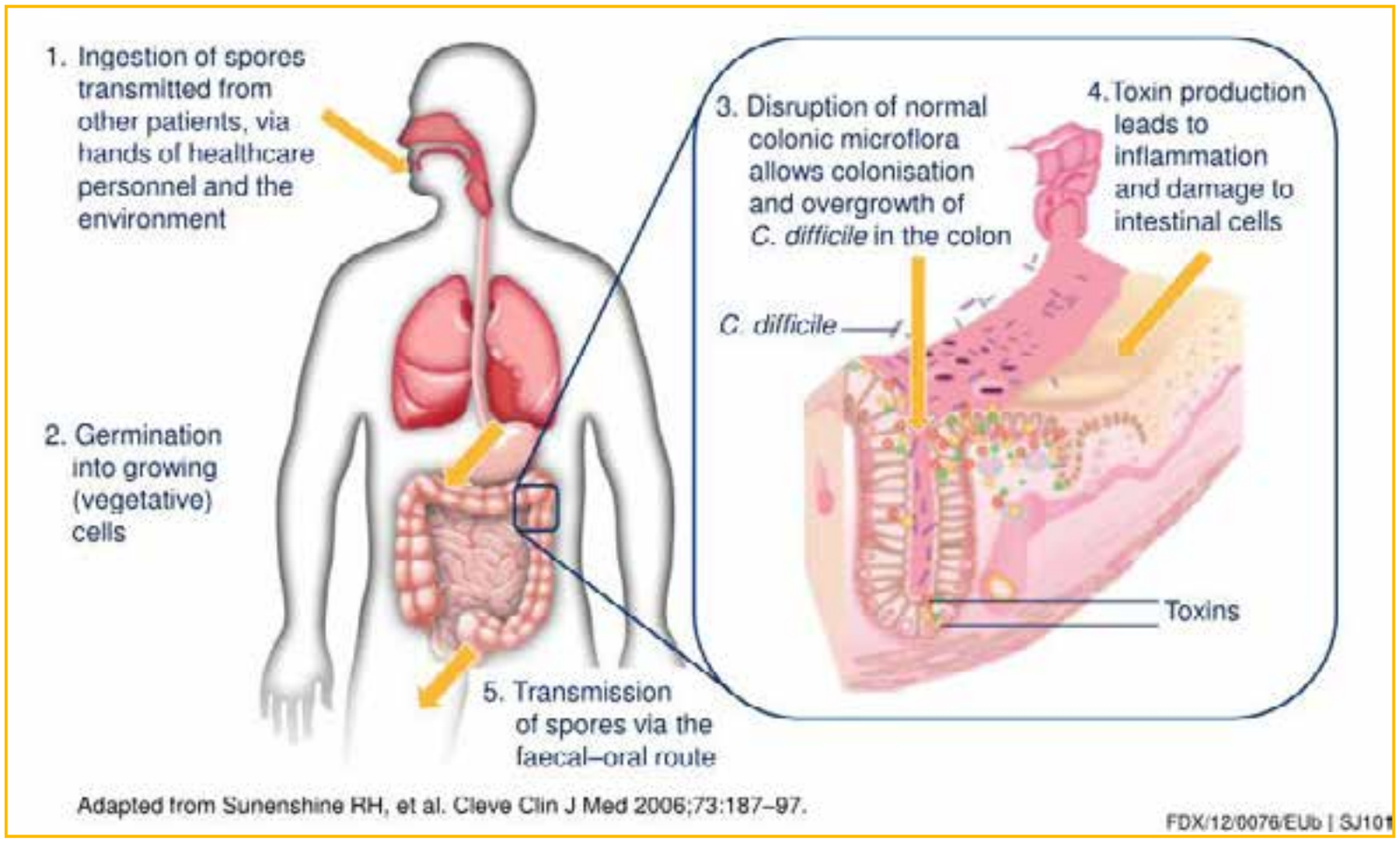


Figura 1. Il ciclo della trasmissione e ricorrenza dell'infezione da Clostridioides difficile.

Occorre, inoltre, ricordare che a livello intestinale diverse sostanze possono favorire o ostacolare la germinazione delle spore; gli acidi biliari primari, prodotti dal fegato, favoriscono la germinazione mentre quelli secondari, elaborati dalla flora intestinale, la ostacolano.

"Se modifichiamo la flora intestinale, riduciamo anche la concentrazione degli acidi biliari secondari e determiniamo

l'alterazione della flora, con una disbiosi che è alla base della ripresa della malattia" ha commentato Petrosillo (4).

L'approccio terapeutico con acidi biliari secondari è interessante sia dal punto di vista terapeutico, sia dal punto di vista prognostico. Un paziente non è più a rischio di recidiva quando ha riformato la sua flora normale e quando ha riformato un carico accettabile di acidi biliari secondari, in grado di bloccare la germinazione e la produzione di tossine (5).

La diagnosi dell'infezione

La diagnosi è complicata, in quanto gli strumenti a disposizione per la ricerca del microrganismo, sia in coltura, sia attraverso la ricerca delle proteine di membrana, sono molto sensibili e possono identificare anche i pazienti portatori di C. diff., che possono essere il 5-7% della popolazione.

La ricerca delle tossine è altrettanto fondamentale, un elemento diagnostico di grande specificità ma non molto sensibile.

Attualmente vengono ricercati, a livello di DNA, i geni produttori delle tossine; questa modalità ha sicuramente un'elevata sensibilità ma di cui non è nota la capacità di fornire supporto alla diagnosi di infezione da C. difficile. In sintesi, abbiamo a disposizione test a elevata sensibilità e bassa specificità, ma anche test a elevata specificità ma bassa sensibilità.

In base alle linee guida della società europea di malattie infettive e microbiologia (ESCMID) i test da utilizzare sono due: in primis un test ad elevata sensibilità come il test della glutammato-deidrogenasi (GDH) o il test di amplificazione degli acidi nucleici (NAAT), seguito dalla ricerca delle tossine. Il metodo diagnostico è importante nella gestione del paziente in quanto si correla con la gravità dell'infezione e quindi con la mortalità (6).

Una nota meritano i test NAAT: sono rapidi, semplici e sono in grado di rivelare solo i ceppi tossigenici. Non sono però in grado di riconoscere la "vera" infezione, in quanto non sono in grado di rilevare la tossina libera nel campione.

La Singulex Clarity C. diff toxins A/B assay è una tecnica messa a punto recentemente che dimostra una sensibilità del 97,7% e una specificità del 100% se confrontata con la PCR e altre tecniche di valutazione delle tossine (7).

L'utilizzo di soli test molecolari per la diagnosi di infezione da C. difficile può portare a una sovrastima del numero di infezioni, con il rischio di classificare alcune diarree come causate da C. difficile, mentre invece sono dovute ad altre cause. Tipico è l'esempio dei pazienti con malattia infiammatoria cronica intestinale. Classificare in modo errato il paziente comporta il rischio di sottoporlo a un trattamento non corretto o non appropriato (8).

I pazienti da sottoporre alla ricerca del C. diff. sono quelli che presentano diarrea non chiaramente attribuibile a condizioni sottostanti, come possono essere la malattia infiammatoria intestinale, la nutrizione enterale, la chemioterapia intensiva del cancro o l'utilizzo di lassativi. In alternativa, il test può essere indicato se i sintomi persistono dopo l'interruzione delle terapie a cui la diarrea può essere altrimenti attribuita (ad esempio lassativi).

Occorre comunque tenere conto che la malattia infiammatoria intestinale e la nutrizione enterale hanno dimostrato di essere correlati a un aumentato rischio di infezione. In pratica, è difficile escludere la possibilità di infezione da C. difficile solo per motivi clinici in un paziente con diarrea di nuova insorgenza o peggiorata.

La terapia della prima infezione e delle recidive

Da quanto detto appare chiaramente che la terapia possa essere diversa nel caso si tratti di una prima infezione o di recidive; in caso di prima infezione non grave la terapia standard è vancomicina (VAN) 125 mg 4 volte al giorno per 10 giorni o fidaxomicina (FDX) 200 mg per due volte al giorno sempre per 10 giorni.

Il trattamento è diverso in caso di infezione grave o addirittura di recidiva; in questo caso la terapia consigliata arriva a essere il trapianto di microbiota fecale (**Tab.1**) (9).

Stato clinico	Opzioni di trattamento raccomandato	Forza della raccomandazione/ qualità dell'evidenza
Episodio iniziale, non-grave	• VAN 125 mg orale 4 volte al giorno per 10 giorni	forte/elevata
	• FDX 200 mg 2 volte al giorno per 10 giorni	forte/elevata
	• in alternativa se gli altri trattamenti non sono disponibili, metronidazolo 500 mg per os 3 volte al giorno per 10 giorni	debole/elevata
Episodio iniziale, grave	• VAN, 125 mg orale 4 volte al giorno per 10 giorni	forte/elevata
	• FDX 200 mg 2 volte al giorno per 10 giorni	forte/elevata
Episodio iniziale, fulminante	• VAN 500 mg 4 volte al giorno per os o sondino nasogastrico. In caso di ileo, considerare se aggiungere VAN per istillazione rettale. Somministrare metronidazolo IV (500 mg ogni 8 ore) in associazione a VAN orale o rettale, in particolare in caso di ileo.	forte/moderata (VAN orale); forte/bassa (VAN rettale); forte/moderata (metronidazolo iv)
Prima ricorrenza	• VAN 125 mg 4 volte al giorno per 10 giorni se nel primo episodio è stato somministrato metronidazolo	debole/bassa
	• regime di VAN a scalare e pulsatile se nel primo episodio era stato utilizzato un regime standard (ad es., 125 mg 4 volte al giorno per 10–14 giorni, 2 volte al giorno per una settimana, una volta al giorno per una settimana, quindi ogni 2-3 giorni per 2–8 settimane)	debole/bassa
	• FDX 200 mg 2 volte al giorno se VAN è stata utilizzata nell'episodio iniziale	debole/moderata
Seconda ricorrenza o successiva	• regime di VAN a scalare e pulsatile	debole/bassa
	• VAN 125 mg 4 volte al giorno per 10 giorni seguiti da rifamixina 400 mg 3 volte al giorno per 20 giorni	debole/bassa
	• FDX 200 mg 2 volte al giorno per 10 giorni	debole/bassa
	• trapianto di microbioma fecale	forte/moderata

Tabella 1. Le opzioni terapeutiche.

Fonte: modificato da McDonald et al (9).

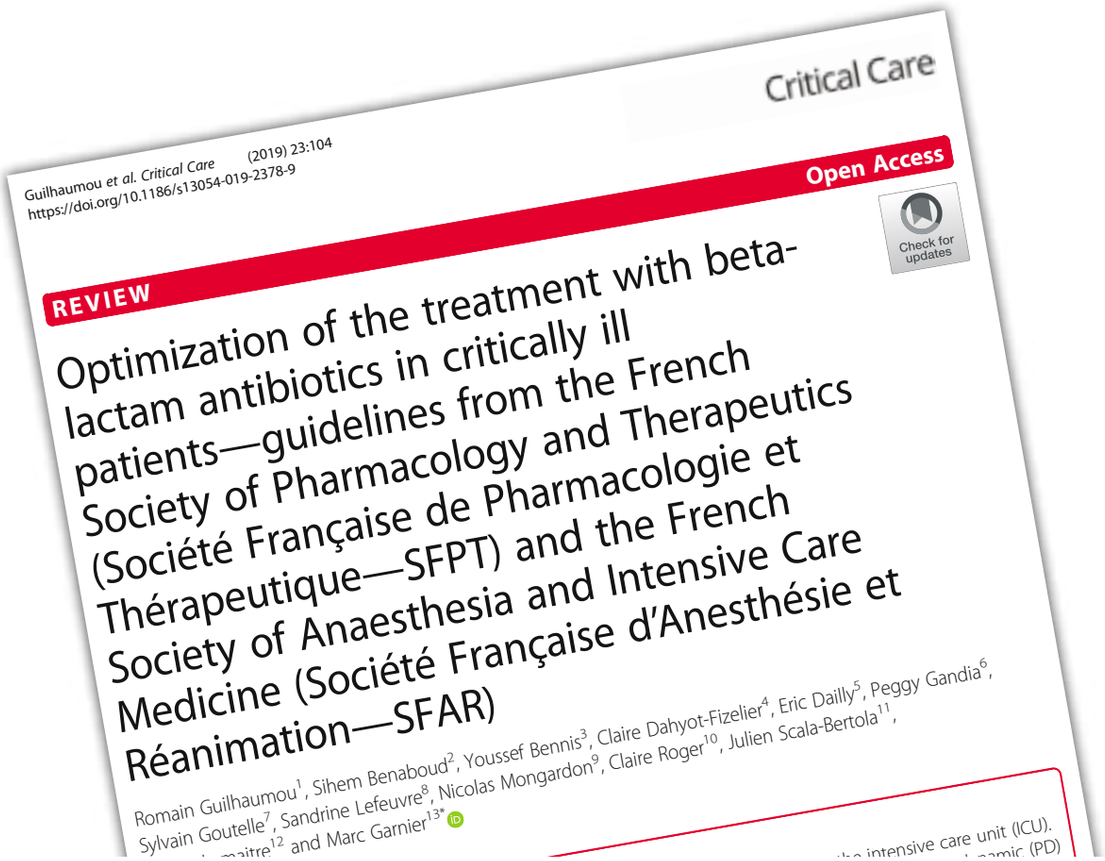
Bibliografia

Petrosillo N. Lettura Magistrale “La gestione del paziente con malattia da Clostridioides difficile”. SIMIT 2019, Palermo 25-27 novembre.

1. Lawson PA, et al. Reclassification of Clostridium difficile as Clostridioides difficile (Hall and O’Toole 1935) Prévot 1938. Anaerobe. 2016 Aug;40:95-9. doi: 10.1016/j.anaerobe.2016.06.008. Leggi
2. Sunenshine RH, McDonald LC. Clostridium difficile-associated disease: new challenges from an established pathogen. Cleve Clin J Med. 2006 Feb;73(2):187-97. Leggi
3. Di Bella S, et al. Clostridium difficile Toxins A and B: Insights into Pathogenic Properties and Extraintestinal Effects. Toxins (Basel). 2016 May 3;8(5). pii: E134. doi: 10.3390/toxins8050134. Leggi
4. Bagdasarian N, et al. Diagnosis and treatment of Clostridium difficile in adults: a systematic review. JAMA. 2015 Jan 27;313(4):398-408. doi: 10.1001/jama.2014.17103. Leggi
5. Shen A. A Gut Odyssey: The Impact of the Microbiota on Clostridium difficile Spore Formation and Germination. PLoS Pathog. 2015 Oct 15;11(10):e1005157. doi: 10.1371/journal.ppat.1005157. eCollection 2015 Oct. Leggi
6. Crobach MJ, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the diagnostic guidance document for Clostridium difficile infection. Clin Microbiol Infect. 2016 Aug;22 Suppl 4:S63-81. doi: 10.1016/j.cmi.2016.03.010. Leggi
7. Sandlund J, et al. Ultrasensitive Detection of Clostridioides difficile Toxins A and B by Use of Automated Single-Molecule Counting Technology. J Clin Microbiol. 2018 Oct 25;56(11). pii: e00908-18. doi: 10.1128/JCM.00908-18. Leggi
8. Sandlund J, Wilcox MH. Ultrasensitive Detection of Clostridium difficile Toxins Reveals Suboptimal Accuracy of Toxin Gene Cycle Thresholds for Toxin Predictions. J Clin Microbiol. 2019 May 24;57(6). pii: e01885-18. doi: 10.1128/JCM.01885-18. Leggi
9. McDonald LC, et al. Clinical Practice Guidelines for Clostridium difficile Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). Clin Infect Dis. 2018 Mar 19;66(7):e1-e48. doi: 10.1093/cid/cix1085. Leggi

La sindrome emofagocitica: quali le cause e quando sospettarla

La sindrome emofagocitica, o linfoistiocitosi emofagocitica (HLH), è una condizione poco conosciuta, nonostante sia la causa di numerosi decessi. Come dice lo stesso nome, si tratta di un disturbo infiammatorio multisistemico, caratterizzato da una iperattivazione non controllata di macrofagi/istiociti e linfociti T; in questa condizione, di fatto, i macrofagi fagocitano globuli rossi, bianchi e piastrine e nel 50-60% dei casi porta a morte. Durante il congresso SIMIT il **prof. Antonio Cascio**, UOC di Malattie Infettive e Centro Regionale di Riferimento AIDS - AOU Policlinico "P. Giaccone" di Palermo ha mostrato le ultime evidenze circa la patogenesi, la diagnosi e il trattamento.


Critical Care

Guilhaumou et al. Critical Care (2019) 23:104
https://doi.org/10.1186/s13054-019-2378-9

Open Access

REVIEW

Optimization of the treatment with beta-lactam antibiotics in critically ill patients—guidelines from the French Society of Pharmacology and Therapeutics (Société Française de Pharmacologie et Thérapeutique—SFPT) and the French Society of Anaesthesia and Intensive Care Medicine (Société Française d'Anesthésie et Réanimation—SFAR)

Check for updates

Romain Guilhaumou[1], Sihem Benaboud[2], Youssef Bennis[3], Claire Dahyot-Fizelier[4], Eric Dailly[5], Peggy Gandia[6], Sylvain Goutelle[7], Sandrine Lefeuvre[8], Nicolas Mongardon[9], Claire Roger[10], Julien Scala-Bertola[11], [illegible][12] and Marc Garnier[13*]

La presentazione

La malattia si presenta in una forma primitiva, come malattia genetica legata a mutazioni autosomiche recessive che incidono sulla funzione dei linfociti T citotossici e natural-killer (NK) e affligge soprattutto bambini.

La forma secondaria o acquisita, in genere scatenata da infezioni, tumori o malattie del sistema immunitario riguarda più frequentemente i maschi (**fig. 1**).

Il virus di Epstein-Barr è il principale responsabile dello scatenarsi di queste sindromi, essendo responsabile del 74% dei casi dovuti a cause infettive. Nei neonati, il virus dell'herpes simplex è spesso causa di sindrome emofagocitica anche se

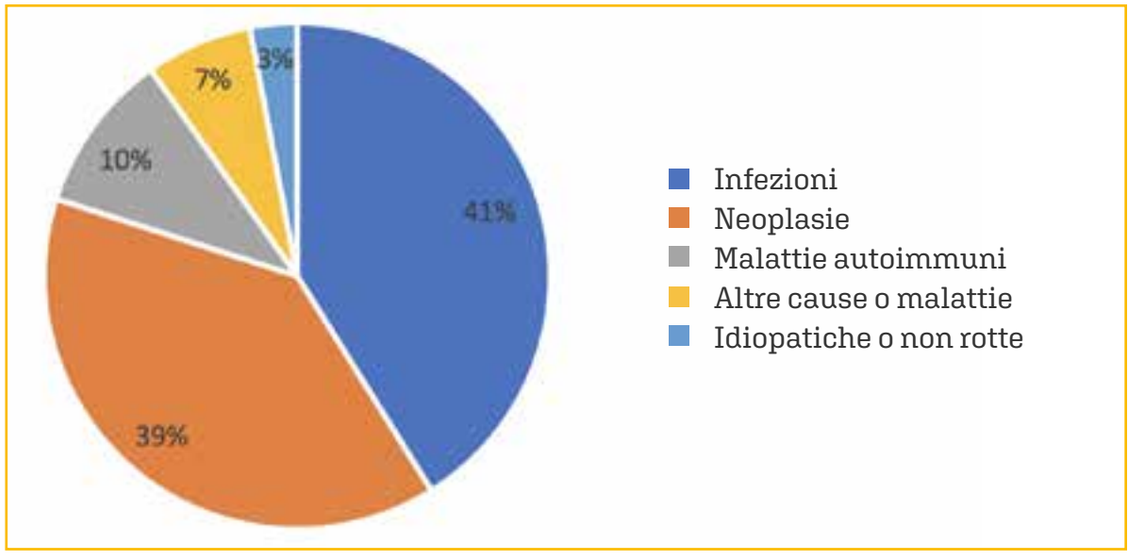


Figura 1 - Frequenza di sindrome ematofagocitica per presentazione. Modificata da Ramos-Casals M, et al. 2014

hanno un ruolo significativo anche gli altri herpes virus, i citomegalovirus, l'influenza virus A, il virus dengue, fino ad arrivare al virus Ebola (**fig. 2**).

I tumori (in particolare linfomi e leucemie nell'adulto e leucemia linfoblastica acuta di tipo B nel bambino) sono tra le principali cause non infettive predisponenti nell'adulto, meno nel bambino, così come le malattie reumatiche (1).

"Ho visto casi di sindrome emofagocitica in seguito a infezioni da Rickettsia, da Leishmaniosi e più recentemente ho visto dei casi associati a infezioni da Citomegalovirus in pazienti con malattia infiammatoria intestinale. Dobbiamo notare che negli studi registrativi dei farmaci biologici per il trattamento della malattia infiammatoria intestinale, ci sono casi di pazienti che muoiono ma non vengono classificati come decessi da infezione. Esiste la possibilità che questi decessi siano dovuti a una malattia come la sindrome emofagocitica, in quanto non essendo conosciuta a molti medici, non viene ricercata e non compare tra le cause di morte" ha commentato Cascio.

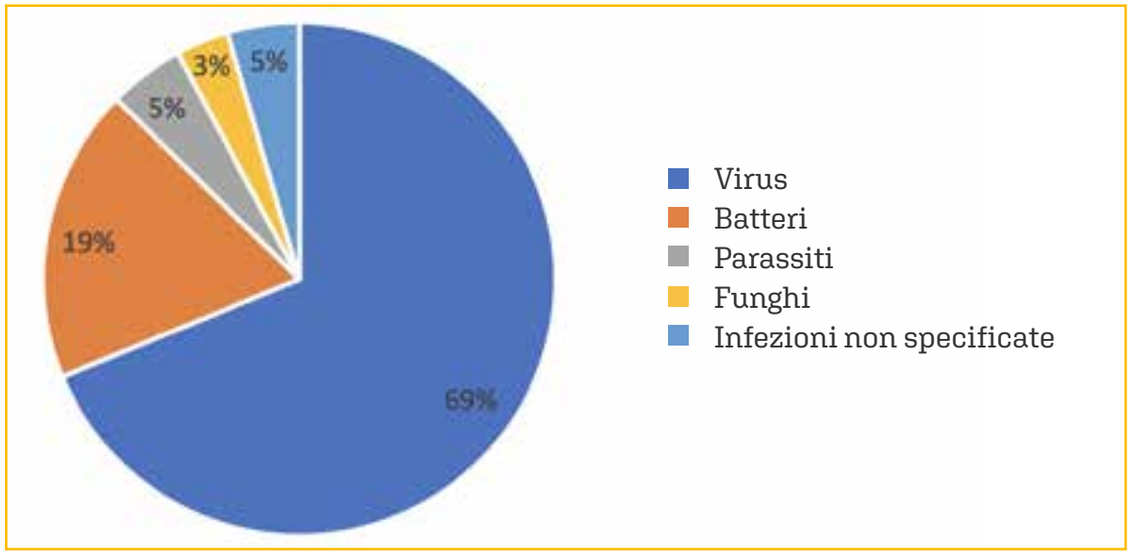


Figura 2 - Tipologia di cause infettive della sindrome ematofagocitica
Modificata da Ramos-Casals M, et al. 2014

La patogenesi

I linfociti T citotossici ed NK riconoscono e distruggono le cellule che presentano l'antigene attraverso una via citolitica che prevede il rilascio della proteina litica perforina; questa crea un poro che permette l'ingresso di proteine che portano all'apoptosi la cellula che presenta l'antigene. Essi giocano, in questo modo, un ruolo nella rimozione delle cellule che presentano l'antigene inducendone l'apoptosi e garantendo una sorta di feed-back negativo; la cellula che produce citochine e amplifica la riposta immunitaria viene in questo modo bloccata (2).

Quando questo non avviene, l'infiammazione non viene tenuta sotto controllo; succede nelle forme genetiche di sindrome emofagocitica, dove un difetto molecolare porta a una non efficace eliminazione delle cellule infette e delle cellule presentanti l'antigene.

Analogamente, le infezioni, i tumori o le malattie autoimmuni alterano l'equilibrio tra le cellule del sistema immunitario nelle forme secondarie.

Una esagerata risposta immunitaria porterà alla disfunzione di organi e mitocondri, all'aumentata permeabilità capillare e al catabolismo. In corso di sepsi, il decesso può avvenire per un'eccessiva risposta immunitaria che causa una disfunzione d'organo acuta per eccesso di citochine; solo più raramente il decesso avviene a causa della stessa infezione primaria o di eventuali infezioni secondarie (3).

La diagnosi di sindrome emofagocitica

La sindrome emofagocitica presenta alcuni sintomi classici, come febbre, pancitopenia ed epatomegalia/splenomegalia; questi sintomi suggeriscono con maggior chiarezza che si tratti di sindrome emofagocitica se si osserva contemporaneamente un forte aumento della ferritina.

“La raccomandazione è richiedere assolutamente il dosaggio della ferritina in pazienti che presentano febbre e pancitopenia” ha commentato Cascio.

La diagnosi viene posta a fronte di un’alterazione genetica riconosciuta o in presenza di sintomi quali febbre, splenomegalia, citopenia, aumento dei trigliceridi a digiuno o diminuzione del fibrinogeno, con ferritina pari o superiore ai 500 mcg o emofagocitosi nelle biopsie del midollo, linfonodi, fegato o milza (4).

“Si può fare una diagnosi anche senza vedere le immagini di emofagocitosi; al contrario, vedere immagini di emofagocitosi potrebbe non essere compatibile con una sindrome emofagocitica in assenza di tutti gli altri sintomi; ad esempio, anche in seguito a una trasfusione, è possibile osservare immagini di emofagocitosi” ha chiarito Cascio (**tab. 1**).

La diagnosi di sindrome emofagocitica può essere posta in presenza di due o più dei seguenti criteri

1) una diagnosi molecolare di sindrome emofagocitica

2) presenza di 5 o più dei seguenti riscontri:
- febbre
- splenomegalia
- citopenia
- ipertrigliceridemia e/o ipofibrinogenemia
- emofagocitosi a livello di midollo, milza o linfonodi
- assenza di neoplasie
- scarsa o assente attività delle cellule NK
- ferritina ≥ 500 mg/L
- Recettore interleukina-2 (CD25 solubile) ≥ 2,400 U/ml.

Tabella 1 - Criteri diagnostici per la sindrome ematofagocitica.

Modificata da Henter et al, 2007

Nell’algoritmo proposto da Allen et al. (5), viene sottolineata l’importanza della ferritina nella diagnosi di sindrome ematofagoticita; una ferritina altissima deve far pensare alla malattia, mentre una ferritina inferiore a 500 mcg la rende poco probabile.

La terapia della sindrome ematofagoticita

La terapia è normalmente a base di immunosoppressivi, principalmente etoposide; più recentemente sono entrati in commercio ruxolitinib, un inibitore selettivo delle Janus chinasi 1 e 2 (JAK1 e JAK2) che riduce le concentrazioni di IL-1α, MIP1β, TNF α e IL-6, e soprattutto emapalumab, anticorpo monoclonale diretto contro IFN-γ, autorizzato nel novembre 2018 per la terapia della sindrome ematofagoticita primaria di adulti e bambini che presentano forme refrattarie, ricorrenti o progressive.

“La terapia si basa sull’utilizzo di farmaci immunosoppressivi molto potenti, che sopprimono in maniera significativa le difese immunitarie del paziente. È chiaro che prima di somministrarli dobbiamo essere sicuri di aver escluso una qualsiasi causa infettiva.” ha concluso Cascio.

Quando sospettare la sindrome ematofagoticita

Tale patologia è potenzialmente letale, per tale motivo il paziente spesso transita per la terapia intensiva, provenendo spesso dai reparti di pediatria, ematologia, rianimazione, medicina interna o pazienti HIV positivi o con diagnosi di malattia infettiva.

Cascio ha evidenziato come la mortalità nei giovani, causata dall’influenza A H1N1, potrebbe essere correlata a questa sindrome, così come avviene per altre infezioni.

Un’analisi retrospettiva (6) ha peraltro evidenziato come il 77,8% dei pazienti con sindrome ematofagoticita afferenti a una terapia intensiva non erano stati diagnosticati. “Un valore di ferritina superiore a 3000 mcg ha una sensibilità del 100% e una specificità dell’82% per la diagnosi” ha concluso Cascio.

Bibliografia

Cascio A. Lettura Magistrale: “Sindrome ematofagocitica e malattie infettive”. SIMIT 2019, Palermo 25-27 novembre.

1. Ramos-Casals M, et al. Adult haemophagocytic syndrome. Lancet. 2014 Apr 26;383(9927): 1503-1516. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61048-X. Leggi
2. van der Poll T, Opal SM. Host-pathogen interactions in sepsis. Lancet Infect Dis. 2008 Jan;8(1):32-43. Leggi
3. Hotchkiss RS, Nicholson DW. Apoptosis and caspases regulate death and inflammation in sepsis. Nat Rev Immunol. 2006 Nov;6(11):813-22. Leggi
4. Henter JI, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. Pediatr Blood Cancer. 2007 Feb;48(2):124-31. Leggi
5. Allen CE, et al. Highly elevated ferritin levels and the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis. Pediatr Blood Cancer. 2008 Jun;50(6):1227-35. Leggi
6. Lachmann G, et al. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: Potentially Underdiagnosed in Intensive Care Units. Shock. 2018 Aug;50(2):149-155. Leggi

Batteri resistenti, un aiuto dalla terapia fagica

Uno studio italiano del “Fatebenefratelli - Sacco”spiega l’opportunità di utilizzare la terapia fagica come nuova possibilità terapeutica contro le resistenze batteriche, laddove gli antibiotici si rivelano inefficaci. I risultati dello studio sono stati presentati al XVIII Congresso Nazionale SIMIT, Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali, svoltosi a Palermo.

“È una situazione complessa perché in Europa sono presenti dei vincoli, dettati dalle regolamentazioni nazionali ed europee, che rendono difficili ad oggi l’impiego della fagoterapia”, spiega **Mario Corbellino**, Dipartimento Malattie Infettive Ospedale Fatebenefratelli - Sacco, Milano autore dello studio presentato a Palermo originato dai ricercatori di Tblisi.

Potrebbero essere, in un futuro prossimo, neanche tanto lontano, le nuove e potenti armi in grado di contrastare le principali minacce umane in fatto di infezioni batteriche. I fagi, infatti, sono virus capaci di infettare i batteri sino a distruggerli. E se in passato questi sono stati utili a combattere colera e, addirittura, la peste bubbonica, recenti studi sembrano sottolinearne l’importanza applicati a malattie quali infezioni osteoarticolari e dissenterie.

La batteriofago-terapia, o terapia fagica, è basata sull’utilizzo di virus (batteriofagi o fagi) specifici ed esclusivi dei batteri. I batteriofagi sono virus naturali dei batteri e risultano estremamente numerosi. Storicamente, tale terapia è stata adottata per la prima volta in Francia, in era pre-antibiotica, in seguito alla scoperta, avvenuta nel 1915, di virus in grado di infettare e distruggere le cellule batteriche; poi si è diffusa rapidamente in tutta Europa, Italia inclusa.

Prof. Massimo Andreoni

Batteri multiresistenti, un aiuto dalla terapia fagica

GUARDA IL VIDEO

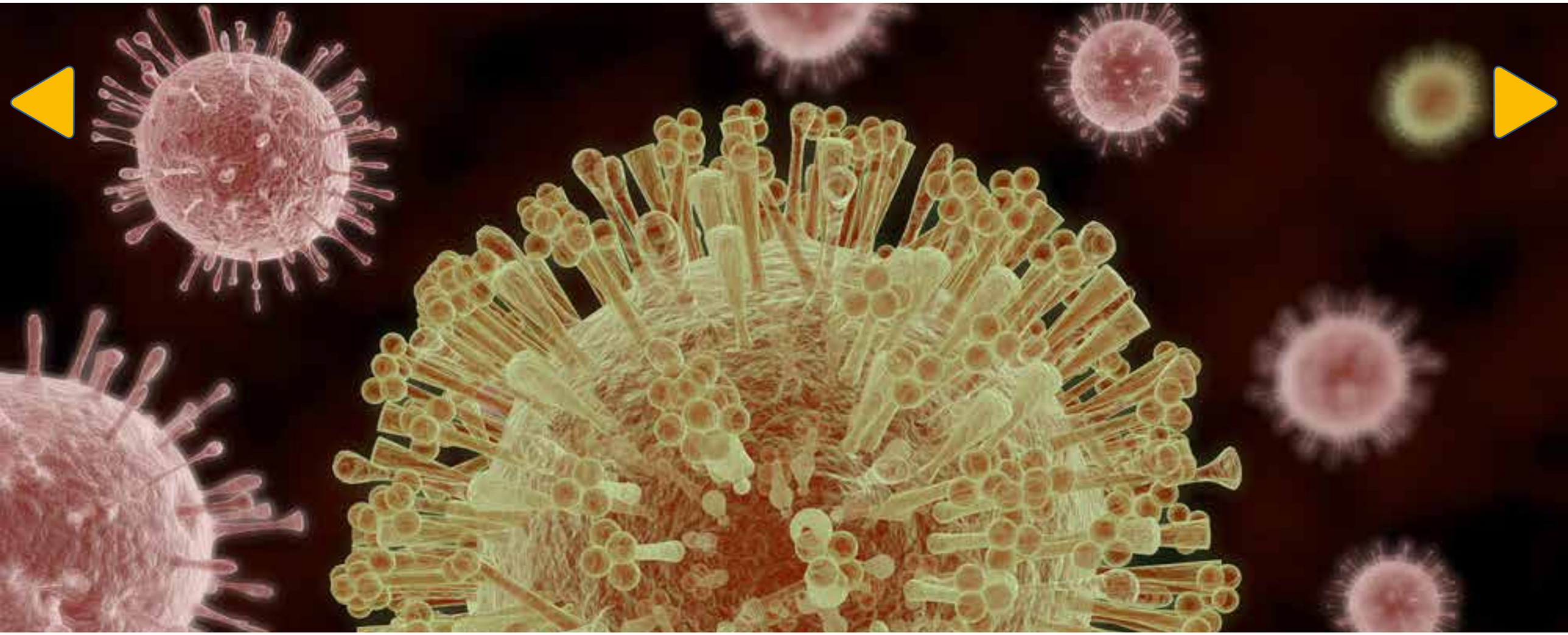
Successivamente, l’utilizzo dei fagi a scopo terapeutico è stato progressivamente abbandonato nei paesi occidentali, contestualmente all’avvento dei chemio-antibiotici mentre si è sviluppato nei paesi dell’Ex-Unione Sovietica, dove questo tipo di terapia è proseguita ed attualmente utilizzata.

“Per la terapia fagica - spiega il **prof. Massimo Andreoni**, Direttore Scientifico della Simit, Responsabile dell’Unità Operativa Complessa Malattie Infettive – Tor Vergata, Roma - si deve isolare prima il batterio causa di infezione e quindi vengono testati i fagi di cui, in alcuni centri nel mondo, se ne possiedono in grande numero. A questo punto si allestisce una preparazione che contiene i fagi più attivi nei confronti del batterio da eliminare e la preparazione viene somministrata al paziente per via orale o parenterale”.

È una terapia che può essere applicata a qualunque tipo di infezione, sia in ambito umano e veterinario, purché si conosca a priori il microorganismo responsabile della patologia che si vuole trattare. Questa è la prerogativa essenziale che distingue la fagoterapia dalle terapie antibiotiche: occorre avere l'isolato del microorganismo che causa questa infezione.

La fagoterapia ha visto, nel corso dei decenni, numerose applicazioni, dalle dissenterie al colera, dalla peste bubbonica alle infezioni osteoarticolari. In particolare, riguardo alle epidemie di colera é stato recentemente dimostrato che con l'espandersi della epidemia si osserva nelle acque reflue il concomitante aumento di fagi litici specifici nei confronti del vibrione. Tale fenomeno, superata una certa soglia, precede lo spontaneo recedere della epidemia. Numerose anche quelle in ambito militare, per trattare le ferite sporche cui sono soggetti i militari.

"È una situazione complessa - spiega Mario Corbellino, Dipartimento Malattie Infettive Ospedale Fatebenefratelli - Sacco, Milano - perché in Europa sono presenti dei vincoli, dettati dalle regolamentazioni nazionali ed europee, che rendono difficile ad oggi l'impiego della fagoterapia. Dovremo aspettare un periodo abbastanza lungo, perché c'è ancora molto da fare in tal senso. Quel che manca, ancora, sono degli studi clinici randomizzati che consentono in maniera chiara di dimostrare l'efficacia di questa forma di trattamento, associato o meno, alla terapia antibiotica".



Microbiota e comorbidità infettive o intestinali, un aiuto dai probiotici e da nuove opzioni terapeutiche.

La flora intestinale, che viene modificata da fattori ambientali ancora poco conosciuti, determina nel corso della vita diversi tipi di alterazioni e conseguenze: dalle malattie infettive ad altre di tipo intestinale. Specialisti infettivologi e ibidologi si sono confrontati su questo tema durante il XVIII Congresso Nazionale SIMIT, Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali.

Un esempio di approccio multidisciplinare tra infettivologi e gastroenterologi in favore della nostra salute. E l'imputato è il nostro intestino. Con il termine di microbiota intendiamo la flora intestinale, che può subire modificazioni causati da fattori ambientali ancora poco conosciuti, e può determinare nel corso della vita diversi tipi di alterazioni: dalla comparsa di alcune malattie infettive a quelle croniche intestinali MICI, ovvero malattia di Crohn e Colite ulcerosa..

È fondamentale, quindi, indirizzare la ricerca scientifica verso una maggiore conoscenza della flora microbica, al fine di ricostituirla e riordinarne l'assetto, ritenuto preziosissimo per la nostra salute.

"I risultati dei nostri studi, per quanto preliminari, sembrano evidenziare che la supplementazione con specifici probiotici abbia interessanti effetti positivi sulla mucosa intestinale, nei pazienti con infezione da HIV, rigenerandone alcune importanti caratteristiche anatomiche e funzionali", spiega la **dott. ssa Gabriella d'Ettorre**, Università La Sapienza di Roma

Il microbiota nelle malattie infettive

Tra le varie infezioni che impattano anche sul microbiota dei pazienti hanno particolare rilievo l'HIV, l'Epatite C e quella da Clostidrium difficile. Gli scienziati negli ultimi anni hanno mostrato come la flora microbica intestinale interagisca con il sistema immunitario, tramite un cross talk, ovvero una comunicazione tra i componenti della flora microbica intestinale e le cellule del sistema immunitario.

"Nell'ambito dell'infezione da HIV, l'alterazione della flora microbica intestinale viene ritenuta tra le possibili cause che contribuiscono al danno immunologico del paziente e allo stato di infiammazione persistente - spiega la prof.ssa Gabriella d'Ettorre, Università La Sapienza di Roma e Azienda Policlinico Umberto I - Roma – la terapia antiretrovirale, nonostante abbia raggiunto obiettivi fondamentali come ad esempio il controllo virologico, un significativo recupero immunologico, l'allungamento della sopravvivenza e l'abbattimento della trasmissione, non sembra in grado ad oggi di risolvere i danni legati all'immuno-attivazione e all'infiammazione cronica che caratterizzano la malattia. Il mancato controllo di tali danni contribuisce al processo di senescenza precoce e alla comparsa di significative comorbilità a carico ad esempio del cuore, del rene e del sistema nervoso centrale. Resta ancora molto da comprendere relativamente i meccanismi alla base del danno persistente, ma un ruolo chiave sembra essere svolto dall' intestino, dalla sua mucosa, dal sistema immunitario presente

a questo livello e dal microbioma intestinale, per tale ragione lo studio approfondito di questi aspetti e la ricerca di strategie terapeutiche che impattino a tale livello stanno assumendo un ruolo chiave nella ricerca scientifica sull'HIV".

Il ruolo dei prebiotici

Pertanto, in attesa di dati più precisi, attualmente la ricerca scientifica si sta spostando verso la comprensione del recupero dell'integrità della mucosa intestinale. Ma ancora non sono chiari né le modalità né gli strumenti. "I risultati dei nostri studi condotti all'Università La Sapienza - aggiunge Gabriella d'Ettorre – per quanto preliminari, sembrano evidenziare che la supplementazione con specifici probiotici abbia interessanti effetti positivi sulla mucosa intestinale, nei pazienti con infezione da HIV, rigenerandone alcune importanti caratteristiche anatomiche e funzionali".

Il microbiota e le malattie croniche intestinali

È emerso così anche uno stretto legame tra Malattie Croniche Intestinali (MICI) e microbiota: l'alterazione della flora intestinale, infatti, porta all'attivazione delle cellule del sistema immunitario, che sono poi i mediatori dell'infiammazione cronica nei pazienti con IBD (Infiammatory Bowel Disease). Nei pazienti con MICI la flora intestinale rimane alterata per molto tempo; il sistema immunitario la riconosce quindi come qualcosa di estraneo, e risponde attivandosi, generando i noti meccanismi patologici alla base di Crohn e colite ulcerosa.

"Lo studio del microbiota - chiarisce **Federica Facciotti**, Istituto Europeo di Oncologia Milano - si rivolge sia a pazienti affetti da malattia di Crohn sia con colite ulcerosa, poiché in entrambi i casi risulta alterato. Un ripristino delle condizioni di equilibrio della flora intestinale può essere un approccio terapeutico in entrambe le patologie. Cambiano le modalità operative, che possono essere l'utilizzo di prebiotici, probiotici, postbiotici o in alcuni casi il trapianto di microbiota fecale".

È opportuno ricordare che la dieta si può fare già in funzione preventiva, perché l'alimentazione influenza molto il microbiota. "Alcuni cibi predispongono all'infiammazione intestinale - aggiunge Federica Facciotti - Una dieta ricca di sale e di grassi, infatti, contribuisce all'infiammazione all'intestino. Chi ha una predisposizione genetica e consuma questo tipo di cibi potrebbe accrescere l'infiammazione e potrebbe propagarla ulteriormente. Durante le fasi successive alla scoperta della malattia, invece, è possibile fare uso di probiotici, postbiotici o in alcuni casi si può ricorrere al trapianto di microbiota fecale".

In arrivo nuovi strumenti

"L'innovazione più imminente è legata alla potenzialità della manipolazione della flora batterica e all'uso delle cellule staminali, che permettono di riparare i tessuti che sono lesionati dall'infiammazione e dalle ulcere - ha concluso il **prof. Maurizio Vecchi**, Direttore di Unità Operativa Complessa al Policlinico di Milano e della Scuola di Specializzazione in Malattie dell'Apparato Digerente dell'Università di Milano - Sono progetti ancora in fase sperimentale, ma alcune di queste cellule arriveranno in commercio a breve. Ciò significa che stiamo passando dalle terapie biologiche alla manipolazione di cellule batteriche, flora batterica o cellule umane per riequilibrare lo stato infiammatorio".

Bibliografia

Intestinal barrier dysfunction in HIV infection: causes, effect and potential intervention. XVIII Congresso Nazionale della Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali (SIMIT). 24-27 Novembre 2019. Palermo.

Vuoi consultare l'edizione 2018 dello speciale SIMIT?

Puoi scaricarlo da qui.

SIMIT 2018

SCARICA IL PDF

Le sfide più grandi. La scienza più avanzata.

Siamo impegnati nel rispondere alle sfide più grandi in tema di salute.

Mettiamo in campo innovazione e passione, dove il bisogno è maggiore.

Come azienda biofarmaceutica globale, il nostro obiettivo è avere un impatto significativo sulla vita delle persone.

È con il contributo di tutti che i progressi della scienza si traducono in farmaci per milioni di persone.
Per questo collaboriamo con università e centri di ricerca, organizzazioni governative, associazioni di pazienti e no profit.

Insieme, costruiamo la medicina del futuro.

abbvie.it

abbvie

People. Passion. Possibilities.®

IT/ABV/1018/1141

Soluzioni terapeutiche all'avanguardia per una migliore qualità di vita.

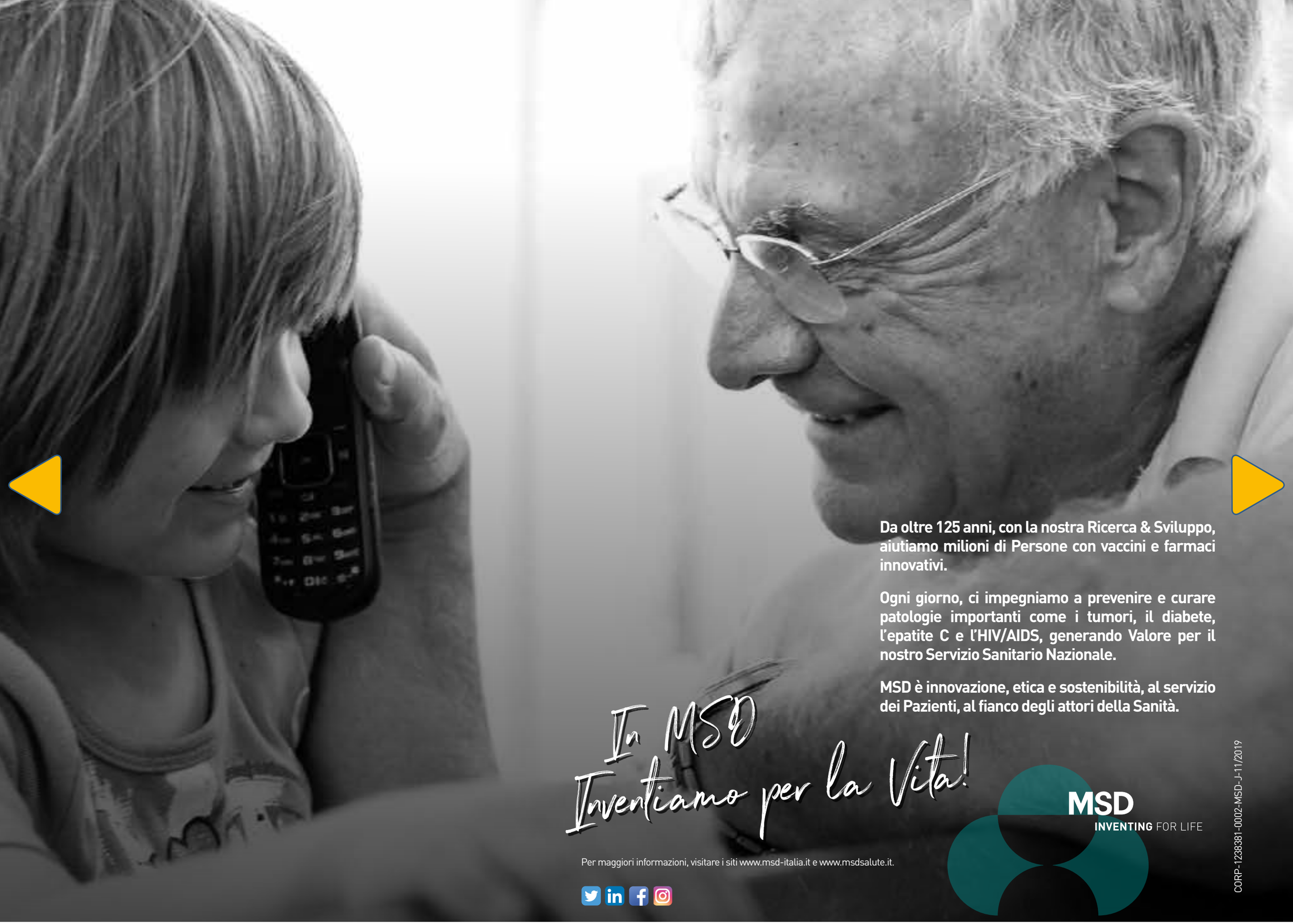
Quando i nostri ricercatori guardano una molecola vedono il suo futuro.

Da oltre 30 anni, i nostri farmaci migliorano la salute e la qualità di vita di milioni di pazienti in tutto il mondo.

HIV/AIDS, malattie epatiche, ematologia e oncologia, malattie infiammatorie e respiratorie sono in attesa della prossima generazione di farmaci innovativi.
Questo è il nostro obiettivo, questo il nostro impegno.

© 2019 Gilead Sciences, Inc.

GILEAD


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.
In MSD Inventiamo per la Vita!
Per maggiori informazioni, visitare i siti www.msd-italia.it e www.msdsalute.it.
MSD
INVENTING FOR LIFE
CORP-1238381-0002-MSD-J-11/2019

ViiV Healthcare

2009/2019

10 ANNi Di RiCERCA E iNNOVAZiONE iN HiV

viivhealthcare.com

NP-IT-HVU-ADVR-190001

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

HA REALIZZATO LO SPECIALE

Emilia Vaccaro
Medical writing, video e coordinamento editoriale

Stefania Cannizzo
Medical writing

Davide Cavaleri
Medical writing

Paola Liverani
Medical writing

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.

SEGUICI SU

REDAZIONE@PHARMASTAR.IT

Iscriviti alla newsletter
di PharmaStar

PHARMASTAR
il Giornale online sui Farmaci

WWW.PHARMASTAR.IT