

XVII CONGRESSO NAZIONALE SIMIT

Torino, 2-5 dicembre 2018

WWW.PHARMASTAR.IT

PDF INTERATTIVO



**106 PAGINE
17 INTERVISTE
21 ARTICOLI**



Introduzione

L'ambito clinico in cui per definizione tutto cambia e tutto torna, o può tornare. Queste sono le malattie infettive. Nell'arco di una vita professionale può capitare – e a molti di noi è capitato – di cominciare occupandosi prevalentemente di epatiti e fegato, per poi dover affrontare l'emergenza di HIV e quindi trovarsi le infezioni da microrganismi multi resistenti come parte centrale della propria attività assistenziale. Il tutto affrontando malattie che possono riguardare ogni organo ed apparato, da contestualizzare in problematiche sociali e comportamentali talvolta del tutto peculiari.

Nella continua necessità di conciliare competenze cliniche generaliste ad alta specializzazione, l'uso aggiornato del laboratorio diagnostico alle decisioni al letto del paziente. Essere rete di protezione civile e servizio d'accoglienza per fragilità sociali.

Il congresso della Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali tenutosi in Torino ha dato una importante dimostrazione della vivacità del movimento e della grande complessità che contraddistingue le malattie infettive nel quadro epidemiologico ed assistenziale attuale.

In un tentativo di semplificazione, abbiamo definito 'big five'-come i cinque grandi animali della fauna africana- i cinque grandi capitoli di cui siamo chiamati ad occuparci. L'infezione da HIV, per la quale siamo chiamati a continuare a far ricerca per trovare soluzioni per tutti gli aspetti irrisolti, ancora numerosi e sostanziali. E sul piano assistenziale e di prevenzione, ottenere l'applicazione del Piano Nazionale AIDS. L'HCV, per cui si è aperta la straordinaria opportunità di eliminare l'infezione una volta per tutte nella stragrande maggioranza delle



persone trattate. Una malattia per cui l'obiettivo non è più trovare nuove cure, ma fare emergere il sommerso, conoscerne l'entità, individuare il modo di raggiungere le persone inconsapevoli di essere infettate e avviarle al trattamento.

Le infezioni batteriche difficili ospedaliere e di comunità, le resistenze microbiche e la necessità di un approccio di salute globale a questo tema, che include il vasto uso di antimicrobici a scopo auxologico negli allevamenti, riempiono il terzo vasto capitolo. Che pone l'accento sul necessario impiego diffuso della *antimicrobial stewardship* gestita da specialisti. E che offre continue sorprese, come le infezioni da *Mycobacterium chimaera*, sul quale i Colleghi che hanno osservato i primi casi, ricostruendone la genesi, sono stati chiamati a dare informazione, con una aggiunta dell'ultimo minuto al programma, ai partecipanti al congresso.

La quarta tematica vasta è rappresentata dalle malattie della globalizzazione, dalle infezioni da vettori, di cui abbiamo avuto importanti esempi anche in Italia- si pensi ai 42 morti di encefalite da virus West Nile dell'estate 2018 e all'epidemia di Chikungunya del 2017- ma anche da malattie sempre rimaste presenti come la tubercolosi o le meningiti batteriche.

Quest'ultima porta al quinto grande capitolo, quello dei vaccini, a favore dei quali e della loro diffusione SIMIT si è fermamente schierata nel corso del suo congresso. Con un'ulteriore sottolineatura delle attuali carenze, in particolare per quanto riguarda la copertura vaccinale degli adulti portatori di patologie croniche, attualmente del tutto insufficiente. SIMIT Torino 2018 è stato tutto questo e molto altro.

Prof. Massimo Galli,
presidente SIMIT



 **GUARDA IL VIDEO**

AIDS, attuazione del piano nazionale e novità in terapia

- Piano Nazionale AIDS: il punto della situazione un anno dopo la sua approvazione
- Attuazione del Piano Nazionale AIDS a livello regionale
- HIV, i recenti sviluppi in terapia
- L'utilizzo della duplice terapia nelle linee avanzate di trattamento

Piano Nazionale AIDS: il punto della situazione un anno dopo la sua approvazione

Da alcuni mesi sono stati formati dei gruppi di lavoro nell'ambito del Ministero della Salute con l'obiettivo di arrivare all'applicazione del Piano, ma l'attuazione procede a rilento, in contrasto con la forte necessità di attivarlo.

A che punto siamo con il Piano Nazionale AIDS? È stato ufficialmente approvato nel corso della seduta della Conferenza Stato-Regioni il 26 ottobre 2017, ormai più di un anno fa, e il 29 agosto 2018 il Ministero della Salute ha inviato alle Regioni la richiesta per la formazione delle Commissioni Regionali AIDS. Da alcuni mesi sono stati formati dei gruppi di lavoro nell'ambito del Ministero della Salute con l'obiettivo di arrivare alla sua applicazione, ma l'attuazione procede a rilento, in contrasto con la forte necessità di attivarlo.

Al congresso nazionale della SIMIT è stato fatto il punto della situazione dal presidente della Società, il **Professor Massimo Galli** dell'Ospedale Sacco di Milano.

Il piano contiene una serie di indicazioni che servono ad adeguare la gestione dell'epidemia di AIDS nel nostro paese alla condizione reale e attuale. La legge che regolamenta gli interventi sulla patologia risale infatti al 1990, al tempo preziosa per gestire una situazione di emergenza, che è però completamente diversa da quella di oggi. Come sono diversi i pazienti e gran parte degli interventi necessari per la prevenzione.

Una volta approvato, un Piano Nazionale dovrebbe entrare nei Livelli Essenziali di Assistenza (LEA), ma il primo grosso problema dei piani nazionali, e di questo in particolare – fa notare Galli - è la mancanza di un finanziamento ad-hoc, quindi bisogna trovare un modo per sostenerli nell'ambito del finanziamento destinato alle regioni, un elemento in conflitto con la reale possibilità di renderlo esecutivo.

In Italia abbiamo una popolazione di pazienti con HIV composta in gran parte da “colletti bianche e colletti blu”, molto diversi dallo stereotipo dell'emarginato o di chi ha comportamenti particolari.

CONGRESSO

“ Gli infettivologi sanno molto bene che la maggior parte dei loro assistiti è composta da persone che hanno un inquadramento familiare e sociale che li rende assolutamente comparabili alla popolazione generale. ”

Obiettivi generali del Piano Nazionale AIDS

Il piano mira a:

- conseguire gli obiettivi definiti come priorità da parte delle agenzie internazionali (ECDC, UNADS, OMS), rendendoli praticabili in Italia
- lottare contro lo stigma
- promuovere l'impiego di strategie di prevenzione dirette alle modifiche dei comportamenti e all'utilizzo di strumenti di prevenzione come TasP e Prep,
- coinvolgere attivamente le associazioni di volontariato e realizzare programmi di prevenzione e assistenza specificamente rivolti alle popolazioni chiave
- estendere al massimo possibile l'accesso al test.

Nell'ambito dell'obiettivo 90-90-90 lanciato da UNAIDS nel 2014 per la copertura del trattamento HIV entro il 2020, con il proposito di arrivare a

- diagnosticare il 90% delle infezioni da HIV,
- far entrare in terapia il 90% delle persone con diagnosi di HIV,
- ottenere l'abbattimento della carica virale nel 90% delle persone in terapia, l'OMS si aspetta di arrivare a un 73% delle persone viventi con HIV trattate e in condizione di soppressione virale per il 2020, un numero che si avvicina alla possibilità di avere una condizione che limiti in maniera molto significativa la possibilità di ulteriore diffusione del virus.



 **GUARDA IL VIDEO**

Regioni ancora poco allineate

Già diversi mesi orsono sono stati formati dei gruppi di lavoro nell'ambito del Ministero della Salute con l'obiettivo di arrivare all'applicazione del Piano, ma con una partecipazione variabile delle diverse regioni. Un atteggiamento libertario che non favorisce il progresso dei lavori e non aiuta a garantire l'equità del trattamento sanitario delle persone – ha fatto presente Galli – che, a titolo di esempio, ha ricordato che quando vennero istituiti i LEA, inizialmente solo 8 regioni su 21 li applicarono in modo completo.

Considerato che molte regioni non hanno ripristinato o non hanno mai avuto commissioni AIDS e dato che il Piano ne prevede la costituzione, è necessario che la SIMIT e gli infettivologi italiani si alleino con le associazioni di volontariato attive in questo campo e operino insieme in modo che, ove le commissioni non siano presenti, vengano create o ricostituite perché possano sovrintendere all'applicazione del Piano nelle singole regioni.

Dove non si riuscisse, SIMIT deve farsi promotrice, insieme alle associazioni, della costituzione di “commissioni ombra”,

dei gruppi di lavoro permanenti che continuino a premere perché il Piano venga realizzato.

Gli attuali gruppi di lavoro del Piano Nazionale AIDS sono:

- Piattaforma unificata di sorveglianza HIV, in modo da non avere 21 schede diverse, una per ciascuna delle 21 regioni
- Prevenzione, con intervento diretto sulle popolazioni chiave
- Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) e il relativo Retention in Care (il legame alle cure delle persone con infezione da HIV garantendo il mantenimento nel programma di cura)
- Formazione degli operatori sanitari, ma non solo: occorre formare anche chi insegna e forma nelle scuole, facendo collaborare i Ministeri della Salute e dell'Istruzione, impresa non facile nell'attuale contesto politico

“Così come abbiamo una linea guida nazionale e stiamo preparando quella del 2018 in conformità alla legge Gelli” ha chiarito Galli “io sono per un PDTA che contenga anche le procedure di accesso e di gestione generale, e non solo l’indicazione terapeutica, e soprattutto che ci sia un solo PDTA nazionale, perché i margini di ineguaglianza legati all’uso di PDTA regionali diversi sono elevatissimi e assai pericolosi”.

Come sono cambiati i sieropositivi

In Italia abbiamo una popolazione di pazienti che per la gran parte è fatta da “colletti bianche e colletti blu”, molto diversi dall’idea, peraltro stigmatizzante e da abbandonare, che le persone con HIV rappresentano lo stereotipo dell’emarginato o di chi ha comportamenti particolari. Gli infettivologi sanno molto bene – ha affermato Galli - che la maggior parte dei loro assistiti è composta da persone che hanno un inquadramento familiare e sociale che li rende assolutamente comparabili alla popolazione generale.

La categoria delle persone veramente fragili e svantaggiate si è ridotta negli anni, attestandosi intorno al 25-30% dei malati. Mentre nei maschi che fanno sesso con maschi l’Europa occidentale ha già raggiunto il 63% di malati in trattamento e in condizione di soppressione virale, ed è quindi abbastanza vicina all’obiettivo del 73%, ben diversa è la situazione relativa ai tossicodipendenti da eroina in vena e agli immigrati, problematiche più accentuate nei paesi dell’Europa orientale.

In sostanza:

- Si sono accentuate le differenze tra una maggioranza di “occupati e inseriti” e una minoranza di “precari e marginali”, che rimane comunque robusta, forte dei 105.000 pazienti in trattamento allo stato attuale.
- Lo stigma sulla sieropositività è ancora fortemente sentito, recepito ed esercitato, con riflessi importanti sulla vita lavorativa
- L’efficacia del trattamento fa sì che i malati invecchino e aumenti la concomitanza di comorbidità e di politerapie, fattori che insieme a un’età più avanzata incidono e incideranno maggiormente sulla vita lavorativa, in misura maggiore alla difficoltà dell’assunzione dei farmaci antiretrovirali.

Alcuni numeri italiani aggiornati

Meno diagnosi recenti - I dati dell’ultimo bollettino del Centro Operativo AIDS (COA) del 2018 per il periodo 2010-2017 evidenziano una percentuale nettamente inferiore di persone arrivate alla diagnosi di AIDS con una infezione recente rispetto a una diagnosi non recente, differenziata a seconda della modalità di trasmissione: in testa il sesso tra maschi con il 25%, il 17% di tossicodipendenti, 14% di eterosessuali maschi e 11% di eterosessuali femmine (sugli ultimi due dati pesano i casi di persone provenienti da altri paesi).

Troppo tempo per la diagnosi - Secondo uno studio del 2016 (Mammone et al. ICAR 2016) il tempo medio dall'infezione presunta alla diagnosi in Italia è un tempo ancora molto lungo, nell'ordine di anni, tanto più lungo quanto più si tratta di eterosessuali maschi o femmine.

Test non effettuati - Uno studio in corso mostra che molte delle infezioni diagnosticate tardivamente potevano essere individuate prima. Il motivo è dovuto al fatto che, al paziente che ha ricevuto diagnosi indicatrice di HIV, non è stato proposto il test. Analizzando l'errore nei vari contesti clinici, la mancanza è risultata decisamente più alta nel contesto della medicina di base. A ulteriore conferma, ha commentato Galli, che forse è giunto il momento di mettere in pratica quello che prevede il Piano, cioè affrontare la formazione o rinfrescarla in molti operatori sanitari.

Nuove diagnosi tra i giovani stranieri - Il dato del bollettino COA sulle caratteristiche delle persone con nuova diagnosi di HIV per fasce di età, sempre nel periodo 2010-2017, evidenzia una differenza di distribuzione tra le persone con meno di 50 anni rispetto alle fasce più alte di età, soprattutto nelle persone di nazionalità straniera, che tra i più giovani rappresentano quasi il 34% dei nuovi diagnosticati, mentre nelle fasce di età superiori sono meno della metà.

Di cosa abbiamo bisogno

A conclusione del suo intervento, Galli ha fatto il punto anche sulle ulteriori necessità per una migliore gestione della patologia.

Ha evidenziato la forte necessità di una migliore continuità di cura, soprattutto sul 25-30% di pazienti con maggiori difficoltà, quelli che mancano per raggiungere l'ultimo obiettivo dei "90" (ottenere l'abbattimento della carica virale nel 90% delle persone in terapia) e per fare questo, ha affermato, abbiamo



 **GUARDA IL VIDEO**

bisogno di organizzarci meglio per poterli seguire anche quando cambiano centro di cura.

Per fare questo è fondamentale l'adozione di sistemi di monitoraggio che consentano di essere costantemente a conoscenza:

- del numero di persone con HIV/AIDS non ancora in terapia antiretrovirale di combinazione (cART) e delle ragioni che non hanno consentito di avviare il trattamento
- del tasso di aderenza alle cure prescritte
- del tasso di presenza alle visite mediche programmate
- dei trasferimenti da un centro di cura a un altro

C'è la necessità di favorire, attraverso protocolli di intervento dedicati, la collaborazione strutturata tra centri clinici e associazioni di pazienti, reti territoriali e comunità colpite. Potrebbe infine essere utile portare avanti un progetto di cartella clinica informatizzata che, superando le difficoltà legate alle leggi sulla privacy, possa essere utilizzata su tutto il territorio nazionale e accompagnare in questo modo il paziente che si sposta da un centro all'altro.



- Il primo grosso problema dei piani nazionali, e del Piano Nazionale AIDS in particolare è la mancanza di un finanziamento ad-hoc, quindi bisogna trovare un modo per sostenerli nell'ambito del finanziamento destinato alle regioni, un elemento in conflitto con la reale possibilità di renderlo esecutivo
- Dato che molte regioni non hanno ripristinato o non hanno mai avuto commissioni AIDS e dato che il Piano ne prevede la costituzione, è necessario che la SIMIT e gli infettivologi italiani si alleino con le associazioni di volontariato attive in questo campo e operino insieme in modo che, ove le commissioni non siano presenti, vengano create o ricostituite perché possano sovrintendere all'applicazione del Piano nelle singole regioni.
- Per una migliore continuità di cura è fondamentale l'adozione di sistemi di monitoraggio che consentano di essere costantemente a conoscenza del numero di persone con HIV/AIDS non ancora in terapia antiretrovirale di combinazione (cART) e delle ragioni che non hanno consentito di avviare il trattamento, del tasso di aderenza alle cure prescritte, del tasso di presenza alle visite mediche programmate e dei trasferimenti da un centro di cura a un altro

Attuazione del Piano Nazionale AIDS a livello regionale

Il Piano Nazionale AIDS è stato ufficialmente approvato il 26 ottobre 2017, ma al momento non è ancora stato applicato e soprattutto non ha fondi dedicati. Nella sua relazione al congresso, **Giuliano Rizzardini**, dell'Ospedale Sacco di Milano, ha parlato delle necessità per svilupparlo a livello regionale.

Il primo passo è rendere omogenei i piani diagnostici terapeutici-assistenziali, i PDTA, partendo da un confronto tra i modelli regionali di Piani Assistenziali (PA) sull'HIV, ha detto Rizzardini in apertura. Ci sono attualmente solo 6 modelli regionali strutturati a livello nazionale, alcuni anche poco aggiornati, con aggiornamenti che per esempio in Calabria mancano dal 2012. Nessuno dei modelli è completo e comprende tutti i punti chiave previsti da un PDTA, quindi al momento nessuno è un vero PDTA. Naturalmente il desiderata a livello nazionale è che tutte le regioni abbiano un approccio più omogeneo.

Approccio persuasivo e costrittivo

I PDTA regionali disponibili hanno due tipi di approcci, persuasivo o costrittivo, che possono essere spiegati mettendo a con-

“ Il Piano Nazionale AIDS è stato ufficialmente approvato il 26 ottobre 2017, ma al momento non è ancora stato applicato e soprattutto non ha fondi dedicati. ”

fronto quello della Lombardia e quello del Lazio, ha spiegato il relatore. La Lombardia ha un approccio persuasivo, evidenziabile nelle raccomandazioni con la frase “è comunque opportuno che la scelta del regime terapeutico da parte del clinico venga guidata anche da criteri di costo-efficacia”, quindi non solo da essi. I PDTA sono partiti con l'idea di contenere i costi perché la terapia antiretrovirale stava raggiungendo dei livelli che non erano più controllabili.

L'altro elemento importante nel documento della regione Lombardia è relativo al prevedere per l'HIV il passaggio da patologia acuta, quella che gli infettivologi hanno gestito fino al 2009-2010, a cronica, come di fatto è diventata oggi.

Nelle raccomandazioni della regione Lazio l'approccio è invece più costrittivo, in parte giustificato dal piano di rientro regionale, dal momento che il principio che guida il trattamento è decisamente più economico, con una maggior spinta a utilizzare farmaci con brevetto scaduto. Nel paziente naive vengono inoltre date delle indicazioni stringenti ben precise, con richiesta di monitorare la percentuale di pazienti che fanno uso di un certo tipo di terapia.

Come si sta muovendo la regione Lombardia

In Lombardia si sta lavorando su una serie di delibere che prendono il via dal “Piano Nazionale della Cronicità”, all'interno del quale è stato inserito anche l'HIV come una delle 63 patologie croniche.

“ L’HIV in particolare è la terza patologia cronica per costo pro-capite, pari a circa 12.000 euro/persona all’anno, una spesa estremamente importante che ammonta a 411 milioni totali, di cui almeno 220 per terapie antiretrovirali destinate a soli 35mila pazienti. ”

I dati regionali del 2012, che in realtà peggiorano negli anni successivi, mostrano che il 32% degli assistiti in situazione di cronicità impegna l’80% delle risorse, oltre 8 miliardi di euro rispetto ai 10 miliardi di spesa totale.

L’HIV in particolare è la terza patologia cronica per costo pro-capite, pari a circa 12.000 euro/persona all’anno, una spesa estremamente importante che ammonta a 411 milioni totali, di cui almeno 220 per terapie antiretrovirali destinate a soli 35mila pazienti.

Quindi cambia il modello di gestione attiva delle malattie croniche.

Per i malati cronici il sistema è basato su:

- Integrazione dei database amministrativi
- Stratificazione e stadiazione dei pazienti (valutazione dell’estensione della malattia mediante esami clinici e strumentali)
- Medicina di iniziativa, un modello assistenziale di gestione delle malattie croniche che non aspetta il cittadino in ospedale (sanità di attesa), ma lo precede prima che le patologie insorgano o si aggravino, garantendo quindi al paziente in-

- terventi adeguati e differenziati in rapporto al livello di rischio, puntando anche sulla prevenzione e sull’educazione
- Lo sviluppo dei PAI (Piani Assistenziali Individuali), che prevedono la presenza di un Clinical Manager (il clinico che vede il paziente) e di un Case Manager (generalmente un’infermiera che deve gestire tutto quello che deve essere fatto nell’arco di un anno al paziente)
 - Controllo della compliance
 - Controllo degli esiti intermedi

Dal PDTA al PAI

L’idea di base per sviluppare i PAI per gestire le risorse per singolo paziente prevede una stratificazione della popolazione lombarda in due gruppi principali:

- i pazienti che di fatto stanno bene, sui quali promuovere la salute, quindi tutta la componente legata alla prevenzione
- i pazienti cronici, segmentati in pazienti con 1 patologia, 2 patologie o 3 o più patologie croniche. Per ognuna delle tipologie di paziente cronico viene assegnata al Clinical Manager una “dote”, cioè un importo annuale pro-capite per gestire il singolo paziente.



Il passaggio chiave è quello dai PDTA ai PAI: significa che per arrivare a gestire il singolo paziente il medico deve presentargli e fargli firmare un PAI, che alla fine permetterà di valutare la remunerazione del percorso di diagnosi e terapia. Una volta firmato il documento, la regione eroga l'importo previsto per la categoria di appartenenza del paziente, che servirà per gestire tutta la parte diagnostica (nel caso dell'HIV i costi della terapia antiretrovirale sono a parte).

Su queste basi è prevedibile che una buona parte di quanto viene attualmente offerto al paziente con HIV, sia in termini diagnostici che di terapia accessoria (trattamento delle dislipidemie, del diabete ecc...) non potrà essere mantenuto in futuro.

L'idea è quella di sviluppare per ogni paziente dei percorsi standard relativi alla gestione ambulatoriale nel rispetto delle linee guida, che possano essere comuni e condivisi con i vari centri, e che attualmente differiscono anche in funzione dei costi diagnostici.





- Il Piano Nazionale AIDS è stato ufficialmente approvato il 26 ottobre 2017, ma al momento non è ancora stato applicato e non ha fondi dedicati
- Nessuno dei modelli regionali è completo e comprende tutti i punti chiave previsti da un PDTA, mentre l'obiettivo a livello nazionale è che tutte le regioni abbiano un approccio più omogeneo.
- In Lombardia il modello di gestione attiva delle malattie croniche prevede lo sviluppo dei PAI (Piani Assistenziali Individuali), che prevedono la presenza di un Clinical Manager (il clinico che vede il paziente) e di un Case Manager (generalmente un'infermiera che deve gestire tutto quello che deve essere fatto nell'arco di un anno al paziente)

HIV, i recenti sviluppi in terapia

Nei documenti sul trattamento dell'HIV è presente una dominanza abbastanza evidente di regimi contenenti gli inibitori delle integrasi, che da analisi, studi, metanalisi e revisioni sistematiche, hanno dimostrato un'efficacia dell'85%. È stata pubblicata da poco la nuova revisione del gruppo Andrew Carr Sidney, che propone un ulteriore aggiornamento sull'efficacia della classe degli inibitori delle integrasi. Questi farmaci non sono assolutamente tramontati e anzi continuano a essere presenti anche nelle linee guida statunitensi, con il recente ingresso della doravirina. 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 2018.

Lo scenario del trattamento dell'HIV è in continua evoluzione e di conseguenza anche i documenti che lo riguardano, come linee guida e raccomandazioni. Anche la metodologia di stesura degli stessi viene modificata in fretta.

La SIMIT, come ha precisato durante il congresso il professor Massimo Galli, adotterà il GRADE come nuova metodologia per la stesura delle linee guida, come dicono i riferimenti normativi in Italia e come ormai è impostata la maggior parte dell'orientamento metodologico a livello internazionale.

I regimi contenenti inibitori delle integrasi ci hanno ormai abituato a un'efficacia minima dell'85%, che spesso supera il 90%, valore che è da considerare la soglia di eccellenza della risposta antiretrovirale (1).



Prof. Giovanni Di Perri

Infezione da HIV, come funziona la doravirina?

 **GUARDA IL VIDEO**

Novità sui singoli farmaci

Raltegravir, il primo inibitore delle integrasi, approvato e utilizzato in clinica, ha da poco una nuova formulazione, il cui studio di riferimento (2) ha confrontato i dati a 48 settimane del nuovo dosaggio da 1200 mg once daily (600 BID) rispetto al precedente dosaggio da 400 mg BID.

Il nuovo raltegravir ha un dosaggio di 600 mg e si somministra a una posologia di due compresse prese insieme una volta al giorno (1200 QD). Ha una risposta virologica sovrapponibile alla precedente formulazione (400 mg due volte al giorno), con una differenza dello 0,5% a 48 settimane. Nell'analisi a lungo termine (3), la differenza è ancora meno marcata (+/- 1-4%) con un minimo di vantaggio per la formulazione 1200QD e una tasso di fallimenti virologici bilanciato tra i due regimi

“Ormai negli studi registrativi chi interrompe il trattamento lo fa per motivi che sono indipendenti dalla tollerabilità alla terapia, ma lo fa per motivi amministrativi, motivi di consenso etc”

posologici e una proporzione paritetica tra eventi virologici ed eventi non virologici.

Le interruzioni del trattamento a causa di eventi avversi sono state molto poche, perlopiù legate ad altre motivazioni.

“Ormai negli studi registrativi chi interrompe il trattamento lo fa per motivi che sono indipendenti dalla tollerabilità della terapia, sono spesso motivi amministrativi, di consenso etc” ha precisato Antinori.

Ottimi i risultati per quanto riguarda i 1200 mg QD di raltegravir, anche per i pazienti più difficili come quelli con più di 100.000 copie e meno di 200 CD4+ che erano ben rappresentati in questo trial. Le differenze aggiustate tra QD e BID sono praticamente inesistenti, sia dal punto di vista dei pazienti con meno di 100.000 copie che pazienti con meno di 200 CD4+.

Un'altra riflessione che deve essere fatta è sulla quota di resistenza. Questo studio, come tutti nelle fasi III, prevede uno studio di resistenza al fallimento, che viene fatta sulla quota di fallimenti, definiti “fallimenti da protocollo”.

In questo studio è stata riscontrata poca resistenza a raltegravir, sono solo 4 i pazienti che hanno mostrato resistenza, su un

“Doravirina è un nuovo farmaco che da fine novembre ha ottenuto l'autorizzazione al commercio sia da solo in monosomministrazione giornaliera che combinato con lamivudina (3TC) e tenofovir disoproxil fumarato (TDF), combinazione a dose fissa in una singola compressa a monosomministrazione giornaliera.”

totale di 17 pazienti sequenziati, ma prevalenze sicuramente più basse rispetto a quelle riportate da studi storici, a dimostrazione che come la terapia antiretrovirale va avanti, anche la questione della barriera genetica in qualche modo è modulata dalla tipologia dei regimi e dalla conduzione dello studio stesso. Ogni tanto compaiono alcune mutazioni che possono dare resistenza ma comunque rimangono al di sotto del dato atteso.

Doravirina, l'ultimo arrivato

È un nuovo farmaco che da fine novembre ha ottenuto l'autorizzazione al commercio sia da solo in monosomministrazione giornaliera che combinato con lamivudina (3TC) e tenofovir disoproxil fumarato (TDF), combinazione a dose fissa in una singola compressa a monosomministrazione giornaliera.

“La formulazione combinata è una novità storica in assoluto, importante in questa classe che inizia a metà degli anni '90 con gli studi fondamentali di nevirapina, che fu uno dei grandi modelli su cui si capì come la triplice combinazione poteva funzionare in termini di ricaduta complessiva sulla malattia, e si arriva appunto all'ultima generazione con una serie di farmaci che hanno fatto un pezzo di storia della terapia antiretrovirale” ha sottolineato Antinori.

Un lavoro appena uscito su JAC (4) sottolinea come la prevalenza di mutazioni associate alla resistenza alla doravirina è molto bassa nei pazienti naive agli antiretrovirali. Questi risultati sono molto rassicuranti per l'uso di doravirina in pazienti naive.

Tra le caratteristiche della doravirina c'è quella di generare molti meno mutanti resistenti, rispetto agli inibitori non-nucleosidici, che sono stati sempre considerati farmaci non ad alta barriera genetica.

La doravirina ha la capacità di generare tipologie di mutazioni con resistenza diversa rispetto agli NNRTI ma meno frequenti. È quindi un farmaco che si posiziona in maniera particolare rispetto allo scenario attuale.

Un lavoro appena uscito su JAC (4) sottolinea come la prevalenza di mutazioni associate alla resistenza alla doravirina è molto bassa nei pazienti naive agli antiretrovirali.

La doravirina ha caratteristiche farmacocinetiche interessanti, come riassunto nel box 1.

Lo sviluppo della doravirina è stato basato su tre trial di fase III, di cui ci sono risultati di osservazioni anche per tempi prolungati.

1) DRIVE-AHEAD

Il primo studio è basato sul confronto con la vecchia tripla terapia; è uno studio in doppio cieco, in cui è stato utilizzato anche il placebo (cosa rara negli studi open-label).

Box 1.

Caratteristiche farmacocinetiche della doravirina

- Profilo farmacocinetico favorevole in studi preclinici che suggerisce il potenziale uso in monosomministrazione giornaliera nell'uomo.
- Nessuna necessità di adiuvanti o altro per il tipo di emivita e profilo cinetico e può essere somministrato a basse dosi, quindi facilmente co-formulabile (quest'ultima non è una banalità per i farmaci di ultima generazione, infatti viene coformulato in singola compressa con TDF e 3TC).
- È un substrato per il CYP3A4, ma non impatta sull'espressione del CYP, quindi risente meno rispetto agli altri NNR-TI delle inferenze di tipo metabolico e farmacocinetico.
- Poche interferenze farmacologiche con alcune classi fondamentali di farmaci di accompagnamento come le statine, contraccettivi orali o gli inibitori di pompa protonica.
- Non ha interferenze con il cibo (aspetto molto importante).
- L'impairment renale ha un minimo impatto sulla farmacocinetica, quindi è un farmaco che si propone per un utilizzo anche in pazienti con problemi renali.

L'analisi ha avuto la durata di 48 settimane, poi estese a 96. La prima parte dello studio è stato pubblicato su "Clinical infection disease" (4) i dati parlano di un 84% dei pazienti del gruppo doravirina e l'81% della triplice con efavirenz che hanno raggiunto un valore sotto le 50 HIV-1 RNA copie/mL, una differenza a vantaggio della combinazione contenete doravirina del 3.5%.

La doravirina in questo trial è stata valutata rispetto alla combinazione con 3TC e TDF con limiti di confidenza abbastanza stretti. Nel prolungamento a 96 settimane si è arrivati a una differenza del 3.8% a vantaggio della doravirina con limiti di confidenza non particolarmente differenti, quindi il farmaco mostra una stabilità di azione.



“ Doravirina ha un impatto benefico sulla colesterolemia totale e sui trigliceridi, ancora più netto in pazienti naive ”

in pazienti naive. È un dato di safety particolare e rappresenta uno dei potenziali requisiti del farmaco.

2) DRIVE-FORWARD

Il secondo studio è stato condotto contro darunavir con backbone in aperto. Si tratta di un trial in doppio cieco, ancora più complesso per maggiore numero di pillole e considerando anche la presenza del placebo. È stato seguito lo stesso disegno di 48 e poi 96 settimane.

Il dato a 48 settimane, già pubblicato sul Lancet HIV da Modina[6], riporta una risposta dell'84% (gruppo doravirina) e dell'80% (gruppo duranavir) a vantaggio di doravirina (pazienti che hanno raggiunto un valore sotto le 50 HIV-1 RNA copie/mL), e anche in questo caso vi è stato un beneficio eccellente nei confronti del profilo lipidico, con un impatto su colesterolo e trigliceridi molto evidente.

I dati prolungati a 96 settimane mostrano una percentuale di pazienti che hanno raggiunto l'endpoint primario un po' basso (73%), una delle performance meno brillanti di entrambi i bracci in un trial registrativo di fase III in prima linea. In ogni caso è evidente una differenza consistente del 7% a vantaggio della combinazione contenente doravirina, che ha performato molto bene, soprattutto nelle altissime quote virali, sopra le 500.000 (copie di carica virale) dove vi è una differenza del 6% tra i due bracci a vantaggio della doravirina, ma con una

I risultati sono un po' più bassi rispetto a quelli riportati dai trial con inibitori delle integrasi come raltegravir, ma è da tenere in considerazione che lo studio è controllato con placebo, quindi uno studio complesso.

Interessante il dato sulle resistenze e si nota come queste siano 39 "protocol defined virological failure" e sono di meno i pazienti che sono stati genotipizzati e la frequenza di persistenza alla doravirina è stata del 1-6 % sul totale di randomizzati, ma del 18% sui pazienti genotipizzati in corso di protocol defined virological failure, che è più bassa rispetto a tutti gli studi di ultima generazione che mostrano dati superiori al 18% (come nel caso di efavirenz, 39%). Quindi, i dati confermano la migliore barriera genetica associata a doravirina.

Doravirina è associata a meno effetti neuropsichiatrici, ma questo era largamente atteso per molti NNRTI, e soprattutto ha uno straordinario profilo di safety lipidica, che è solo in parte legato alla presenza di TDF, ma è dovuto a qualcosa di intrinseco al suo stesso profilo. che addirittura ha un impatto benefico sulla colesterolemia totale e sui trigliceridi, ancora più netto

differenza non significativa. Simile comportamento è stato registrato in un sottogruppo con meno di 50 copie.

Questi studi sono stati eseguiti su pochi pazienti ma sono comunque rassicuranti.

Per quanto riguarda il profilo lipidico l'impatto è stato molto diverso rispetto a darunavir, e la resistenza anche in questo caso molto bassa (0-5%) tra tutti i pazienti randomizzati e su tutti quelli che sono stati genotipizzati al fallimento (13%).

3)DRIVE-SHIFT

Il terzo studio è quello di shift; drive-shift ha considerato pazienti in trattamento prevalentemente con PIs (protease inhibitors) ma non solo, con una valutazione primaria a 24 settimane dopo lo switch e una seconda valutazione a 48 settimane.

L'end-point primario era meno di 50 copie/mL di RNA dell'HIV allo snapshot.

I dati efficaci a 24 settimane mostrano differenze minime e percentuali molto alte sia allo snapshot sia considerando più di 50 copie, e sono non inferiori sia per uno che per l'altro endpoint.

Stesso concetto nel confronto tra 48 settimana di doravirina e 24 settimane nel braccio di controllo, dove è stato fatto lo switch verso doravirina, quindi non era possibile fare il confronto diretto a 48 settimane per tutti.

La resistenza è risultata assente e l'impatto sul profilo lipidico è stato favorevole.

In conclusione, oggi per il trattamento dell'HIV sono disponibili buone scelte a singola compressa di tutte le classi per poter garantire successo alle terapie antiretrovirali.

Bibliografia

1. Carr A. et al., Success and failure of initial antiretroviral therapy in adults: an updated systematic review of 77,999 subjects from 1994 to 2017. *AIDS*. 2018 Nov 19. doi: 10.1097/QAD.0000000000002077. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30475265>
2. Cahn P et al., Raltegravir 1200 mg once daily versus raltegravir 400 mg twice daily, with tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine, for previously untreated HIV-1 infection: a randomised, double-blind, parallel-group, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet HIV*. 2017 Nov;4(11):e486-e494. doi: 10.1016/S2352-3018(17)30128-5. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28918877>
3. Cahn P et al., Raltegravir 1200 mg Once Daily vs 400 mg Twice Daily, With Emtricitabine and Tenofovir Disoproxil Fumarate, for Previously Untreated HIV-1 Infection: Week 96 Results From ONCEMRK, a Randomized, Double-Blind, Non-inferiority Trial. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2018 Aug 15;78(5):589-598. doi: 10.1097/QAI.0000000000001723. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29771789>
4. Soulie C et al., Rare occurrence of doravirine resistance-associated mutations in HIV-1-infected treatment-naive patients. *J Antimicrob Chemother*. 2018 Nov 23. doi: 10.1093/jac/dky464. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=soulie+C+doravirina>
5. Orkin C 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. *Clin Infect Dis*. 2018 Aug 31. doi: 10.1093/cid/ciy540. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30184165>
6. Molina JM 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. *Lancet HIV*. 2018 May;5(5):e211-e220. doi: 10.1016/S2352-3018(18)30021-3. Epub 2018 Mar 25.



- I regimi contenenti inibitori delle integrasi consentono un'efficacia minima dell'85%, che spesso supera il 90%, valore che è da considerare la soglia di eccellenza della risposta antiretrovirale
- Doravirina è un nuovo farmaco che da fine novembre ha ottenuto l'autorizzazione al commercio sia da solo in monosomministrazione giornaliera che combinato con lamivudina (3TC) e tenofovir disoproxil fumarato (TDF), combinazione a dose fissa in una singola compressa a monosomministrazione giornaliera
- Doravirina ha tra le sue caratteristiche la minore capacità di generare mutanti resistenti rispetto agli altri inibitori non-nucleosidici, che sono stati sempre considerati farmaci non ad alta barriera genetica
- Doravirina è associata a meno effetti neuropsichiatrici, ma questo era largamente atteso per molti NNRTI, e soprattutto ha uno straordinario profilo di safety lipidica, che è solo in parte legato alla presenza di TDF, ma è dovuto a qualcosa di intrinseco al suo stesso profilo.
- Oggi per il trattamento dell'HIV sono disponibili buone scelte a singola compressa di tutte le classi per poter garantire successo alle terapie antiretrovirali.

L'utilizzo della duplice terapia nelle linee avanzate di trattamento

Secondo i dati della Fondazione Icona, nella pratica clinica la maggior parte dei pazienti, circa il 43%, non proviene da una prima linea perfetta ma è già alla terza linea di terapia o oltre, per motivi non necessariamente da ascrivere al fallimento virologico, ma anche come conseguenza di una semplificazione o di una modernizzazione della terapia antiretrovirale.

«Osserviamo una simile proporzione anche nella pratica clinica ambulatoriale del dipartimento di malattie infettive del San Raffaele», afferma la relatrice **Silvia Nozza** dell'Ospedale san Raffaele di Milano nel suo intervento al congresso. «Dei 4600 pazienti in terapia antiretrovirale che seguiamo, più del 50% hanno alle spalle almeno 12 anni di terapia. Per quelli in trattamento da almeno 15 anni, sappiamo che verosimilmente avranno fatto delle terapie sub-ottimali, magari una terapia duplice o addirittura una duplice con NRTI [Nucleoside reverse transcriptase inhibitors]».

“ Il problema delle resistenze al fallimento sta ricomparendo anche nei pazienti dei paesi in via di sviluppo, che adesso falliscono anche con le terapie più moderne contenenti anche inibitori dell'integrasi in prima linea. ”



 **GUARDA IL VIDEO**

Resistenze, un problema ancora non risolto

Del resto il problema della resistenza è ancora molto presente nel mondo: se si osserva il totale dei 21 milioni di persone trattate con terapia antiretrovirale (ART), emerge come il 9% dei casi fallisca senza NRTI attivi, in particolare senza lamivudina (3TC) o tenofovir (TDF) attivi che, soprattutto nei paesi in via di sviluppo, rappresentano la terapia utilizzata in prima linea, quindi ci si deve aspettare di avere a che fare con soggetti che presentano delle mutazioni per gli NRTI e per la lamivudina, il farmaco più frequentemente usato in combinazione.

Il problema delle resistenze al fallimento sta ricomparendo anche nei pazienti dei paesi in via di sviluppo, che adesso falliscono anche con le terapie più moderne contenenti anche inibitori dell'integrasi in prima linea.

Per quanto riguarda l'Italia, la situazione delle resistenze dal 2011 al 2016 è migliorata, ma non ancora risolta (*Armenia et al. Oral presentation at EACS 2017 & IDRW 2017*).

Nella pratica clinica la duplice terapia dolutegravir/lamivudina può salvare il paziente da un fallimento virologico anche in presenza di mutazioni, come confermato dallo studio DOLULAM

Duplice terapia in pazienti con comorbidità

Nella pratica clinica dobbiamo spesso fare fronte al problema dei pazienti con una lunga storia di terapia, continua Nozza, a cui si aggiungono problemi clinici evidenti come le comorbidità o come il trattamento concomitante con farmaci che non consentono di utilizzare la classica terapia efficace ad alta barriera.

Lo conferma un'esperienza italiana su 94 pazienti come quelli che vediamo nella pratica ambulatoriale, con una mediana di 10 anni di terapia e di almeno tre trattamenti (*Maggiolo F et al. BMC Infect Dis. 2017; 17: 215*) e un bisogno clinico legato alla presenza di una comorbidità per la maggior parte di loro - le più rappresentate erano quelle cardiovascolari e ossea - tant'è vero che il farmaco più utilizzato era il tenofovir e il terzo era il bPI (boosted protease inhibitor).

Questi pazienti sono stati trattati con duplice terapia semplice e dopo 24 settimane avevano ancora viremia negativa e hanno migliorato il loro profilo lipidico, forse il parametro più evidente soprattutto per quanto riguarda la tossicità cardiovascolare.



Prof. Giovanni Di Perri

Duplice terapia per l'HIV, come funziona il dolutegravir?

 **GUARDA IL VIDEO**

Duplice terapia nei pazienti con mutazione 184V

Il gran numero di studi su pazienti con una lunga storia di terapia e magari con una mutazione 184V testimonia che si tratta di un problema molto sentito, sia dal punto di vista clinico che a livello dei trial, anche se si tratta spesso di studi non randomizzati che coinvolgono pochi pazienti.

Nella pratica clinica la duplice terapia dolutegravir/lamivudina può salvare il paziente da un fallimento virologico anche in presenza di mutazioni, come confermato dallo studio DOLULAM che ha coinvolto 27 soggetti, nel 63% dei quali era presente la mutazione 184V, e in cui non sono stati riportati fallimenti virologici (*Charpentier C et al. J Antimicrob Chemother. 2017 Oct 1;72(10):2831-2836*).

In un trial italiano appena pubblicato (*Gagliardini R et al. Open Forum Infect Dis. 2018 May 15;5(6):ofy113*) è stata valutata l'efficacia clinica, quindi il fallimento virologico, in 436 pazienti che semplificavano alla duplice terapia, trattati con duplice

3TC/bPI o duplice 3TC/DTG, con e senza la mutazione 184V. Anche in questo caso è stato dimostrato come la mutazione non fosse un predittore di fallimento virologico della duplice terapia, pur su un numero limitato di pazienti, ossia 21 nel braccio DTG/3TC con mutazione.

Duplice terapia con bPI

Quindi forse nei pazienti che hanno una così lunga storia terapeutica vale la pena riconsiderare il ruolo del bPI, come evidenziato nel trial PROBE del 2016 (*Maggiolo F et al. J Acquir Immune Defic Syndr. 2016 May 1;72(1):46-51*) che non ha considerato gli inibitori dell'integrasi ma ha ottenuto un successo con la terapia a base del bPI darunavir + rilpivirina.

I risultati di una combinazione con un bPI con alta barriera genetica come darunavir con un inibitore ad alta barriera genetica come il dolutegravir sono riportati in uno studio italiano del 2017 (*Capetti AF et al. BMC Infect Dis. 2017 Sep 30;17(1):658*) su 130 pazienti, di cui il 30% aveva un fallimento virologico in corso – un approccio non proprio da linee guida – e hanno evidenziato che la maggior parte dei pazienti, il 94%, aveva una viremia negativa, quindi ha risposto al trattamento.

Questa terapia è considerata un candidato in uno studio clinico importante randomizzato chiamato D2EFT nei paesi in via di sviluppo su soggetti al primo fallimento e randomizzati a ricevere una duplice terapia dolutegravir/darunavir o una classica triplice terapia con due NRTI + dolutegravir.

Duplice terapia dolutegravir/atazanavir

Dal nostro punto di vista, spiega Nozza, al San Raffaele abbiamo accoppiato dolutegravir in pazienti multiexperieced con un altro inibitore delle proteasi, atazanavir perché abbiamo voluto sfruttare il buon connubio della farmacocinetica dei due farmaci, dato che atazanavir aumenta le concentrazioni di dolutegravir, quindi abbiamo pensato di dare una terapia

che avesse un'alta barriera genetica, un basso rischio cardiovascolare perché utilizziamo atazanavir senza booster e che quindi, sfruttando anche l'iperbilirubinemia, abbia un rischio cardiovascolare minore, che è la comorbidità importante nei nostri pazienti.

I 116 pazienti valutati avevano una mediana di 18 anni di infezione da HIV e 15,4 anni di esposizione alla terapia antiretrovirale, quindi erano sicuramente soggetti che presentavano una serie di mutazioni. Il risultato è che questa duplice terapia NRTI-sparing (senza farmaci antiretrovirali NRTI) può essere un'opzione terapeutica sempre in soggetti in soppressione virologica ma con una precedente alta esposizione ai farmaci antiretrovirali e ad alto rischio cardiovascolare.

La combinazione dolutegravir/rilpivirina in pazienti con mutazioni

Lo studio SWORD ci ha mostrato come l'associazione dolutegravir/rilpivirina funzioni su soggetti che non hanno mai fallito alla terapia antiretrovirale.

Per capire se questa combinazione può funzionare anche su pazienti che hanno già delle mutazioni, si valuteranno gli esiti del trial WISARD, uno studio in aperto, multicentrico e randomizzato e di switch che confronta l'efficacia virologica nel corso di 96 settimane di trattamento di una duplice terapia dolutegravir/rilpivirina rispetto braccio di controllo sottoposto alla terapia antiretrovirale corrente.

Il trial si propone di valutare se anche i soggetti infetti da HIV-1 con precedente trattamento antiretrovirale e soppressione virologica, con mutazione K103N resistente ai NNRTI (Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors) possono fare ricorso a una terapia più semplice con una sola pillola al giorno.



- Le resistenze ai farmaci per l'HIV sono un problema ancora non risolto, a causa della presenza di mutazioni per gli NRTI e per la lamivudina, il farmaco più frequentemente usato in combinazione.
- Nei pazienti con comorbidità la duplice terapia può consentire un trattamento efficace limitando le problematiche cardiovascolari
- Anche i soggetti con mutazione 184V possono fare ricorso alla duplice terapia dolutegravir/lamivudina senza rischi di fallimento virologico
- In uno studio del San Raffaele la combinazione dolutegravir/atazanavir sfrutta la sinergia farmacocinetica delle due molecole nei soggetti in soppressione virologica ma con una precedente alta esposizione ai farmaci antiretrovirali e ad alto rischio cardiovascolare
- La duplice terapia dolutegravir/rilpivirina è in valutazione come trattamento più semplice con una sola pillola al giorno per i pazienti con mutazione K103N resistente ai NNRTI (Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors).

Epatiti, terapie sempre più mirate e per la C più brevi

- Short therapy (8 settimane) nei pazienti con infezione cronica da HCV
- Infezione da HCV, importanza delle caratteristiche del paziente e del genotipo virale
- Il Quoziente Inibitorio nell'utilizzo degli antivirali
- Terapia breve dell'epatite C in popolazioni speciali (tossicodipendenti e carceri)
- Pazienti coinfecti HCV-HIV, come eliminare l'epatite C?
- Medico di medicina generale, qual è il suo ruolo nella gestione dei pazienti con epatite C?
- Epatite C, la popolazione più colpita è quella dei tossicodipendenti
- Curare l'infezione da virus dell'Epatite C prima della malattia, il ruolo del test and treat nel paziente migrante
- Epatite B, quali i farmaci del prossimo futuro?

Short therapy (8 settimane) nei pazienti con infezione cronica da HCV

La terapia breve dell'epatite C si inserisce nel contesto più ampio di una progressiva riduzione della durata del trattamento antivirale che si sta sempre più affermando. "Dopo 4 anni dall'immissione in commercio dei farmaci ad azione antivirale diretta (DAAs), i clinici hanno man mano imparato a usare regimi privi di interferone e di ribavirina, a maneggiare le combinazioni a dose fissa e a utilizzare farmaci pangenotipici per una durata del trattamento che si è progressivamente ridotta fino alle attuali 8 settimane" ha spiegato la **dott.ssa Roberta D'Ambrosio** della Fondazione IRCCS Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano durante il congresso SIMIT di Torino.

I primi tentativi per un breve regime terapeutico risalgono al 2014 quando è stata valutata la combinazione sofosbuvir/ledipasvir in uno studio registrativo di fase III in pazienti con infezione da genotipo 1. La terapia ridotta e senza ribavirina non era risultata inferiore in termini di efficacia a quella della durata di 12 settimane. Risultati confermati in un successivo trial real life.

Anche la combinazione ombitasvir/paritaprevir/ritonavir/dasabuvir nello studio di fase IIIb GARNET su pazienti con infezione da genotipo 1b non cirrotici e naïve al trattamento aveva raggiunto tassi di guarigione estremamente alti con la terapia a 8 settimane.

Questi farmaci mantengono ancora in scheda tecnica l'indicazione originaria per l'utilizzo 12 settimane, non modificata in virtù di un impiego ancora limitato (inferiore al 2%) in regimi brevi.

Combinazioni per la terapia breve

Per due dei tre farmaci pangenotipici, ossia le combinazioni glecaprevir/pibrentasvir (G/P) e elbasvir/grazoprevir (EBR/GRZ), le attuali raccomandazioni internazionali hanno incluso i regimi a 8 settimane per il trattamento dei pazienti non cirrotici, mentre nei cirrotici la terapia continua a essere di 12 settimane.

Per la combinazione G/P le raccomandazioni internazionali si sono basate sui numerosi risultati degli studi di fase II e di quelli registrativi di fase III che hanno permesso di dimostrare la non inferiorità della terapia a 8 settimane rispetto a 12 e hanno evidenziato una efficacia genotipo-indipendente, con eccezione del genotipo 3 e indipendentemente dalla storia di trattamento.

Attualmente il regime G/P prevede la possibilità di utilizzo del regime breve a 8 settimane in maniera pangenotipica, quindi indipendentemente dal genotipo utilizzato e dalla pregressa storia di trattamento, con la sola eccezione dei pazienti genotipo 3 treatment-experienced. Si tratta di pazienti non cirrotici che possono beneficiare di un trattamento breve arrivando a dei tassi di guarigione molto vicini al 100%.

“Attualmente il regime G/P prevede la possibilità di utilizzo del regime breve a 8 settimane in maniera pangenotipica, quindi indipendentemente dal genotipo utilizzato e dalla pregressa storia di trattamento, con la sola eccezione dei pazienti genotipo 3 treatment-experienced. Si tratta di pazienti non cirrotici che possono beneficiare di un trattamento breve arrivando a dei tassi di guarigione molto vicini al 100%”, ha riportato D’Ambrosio.

Per via dei dati clinici ancora limitati provenienti dal recente studio di fase III STREAGER, per EBR/GRZ lo spazio a 8 settimane è per ora riservato a una nicchia di pazienti con infezione da genotipo 1b, malattia lieve e mai sottoposti a terapia antivirale.

Invece non ci sono ancora dati a supporto del trattamento breve con la combinazione sofosbuvir/velpatasvir (SOF/VEL). Ci sono i risultati di un recente studio real life su una piccola realtà scozzese, 90 pazienti tutti con infezione da genotipo 3 e naïve al trattamento.



Dott.ssa Roberta D’Ambrosio

Epatite C nella real life, ottimi risultati con glecaprevir/pibrentasvir

GUARDA IL VIDEO

Ciclo breve per la combinazione G/P

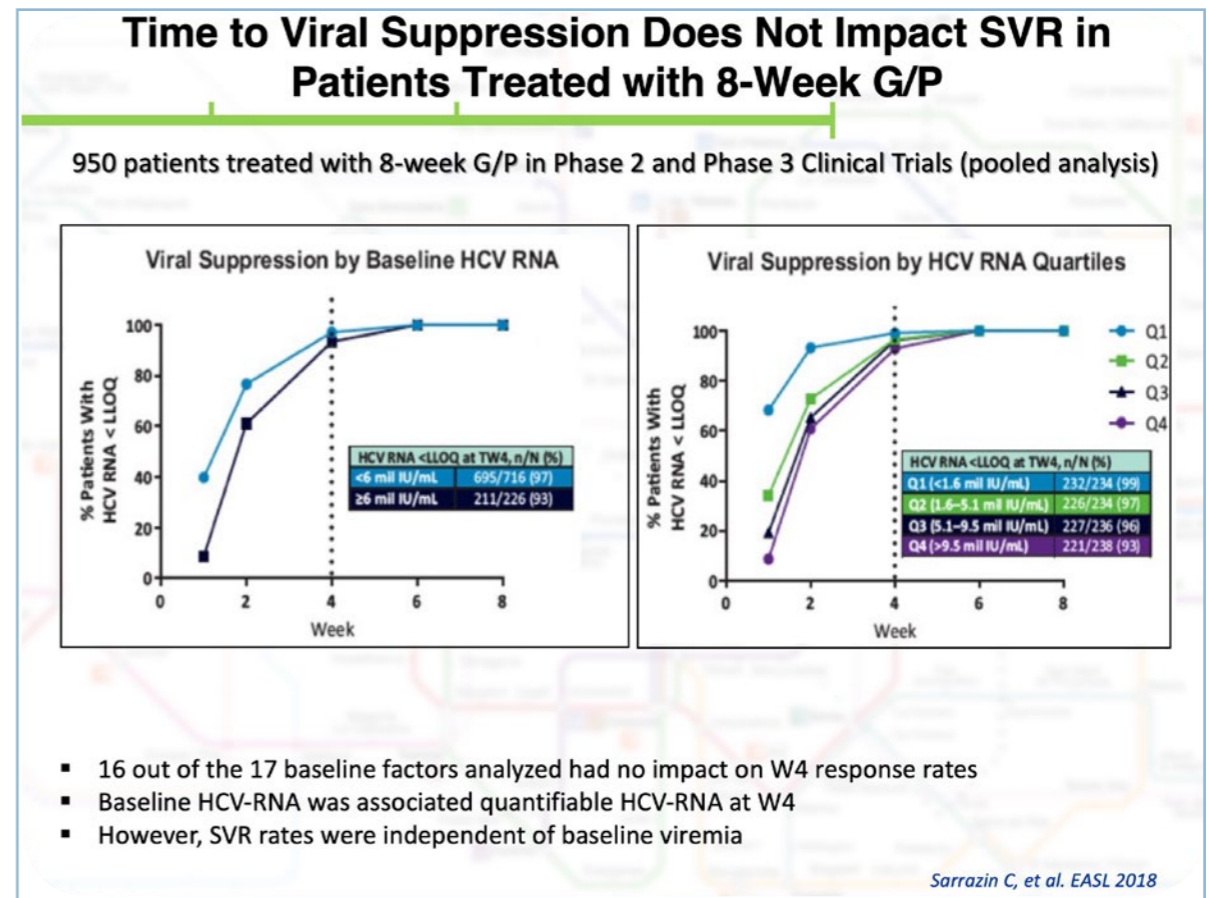
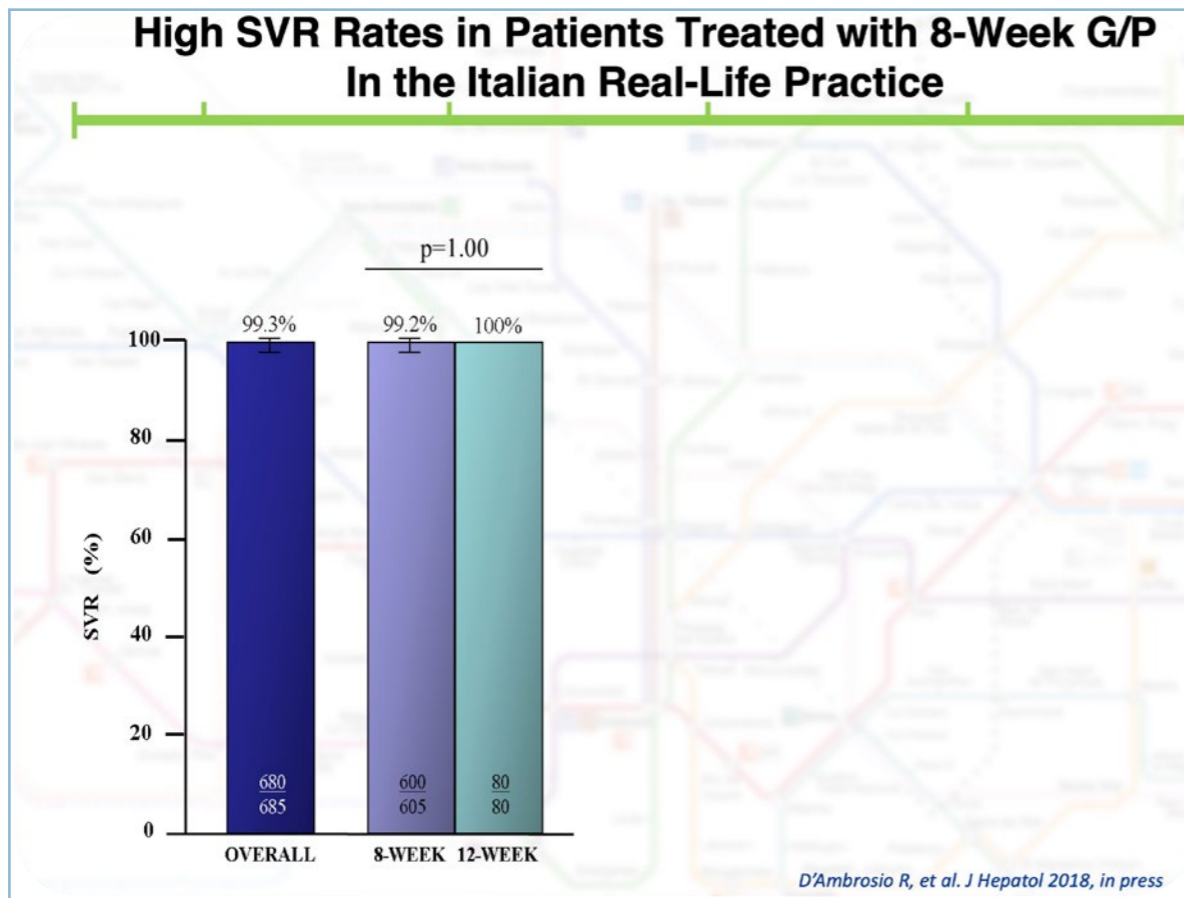
A fronte dei numerosi tentativi di abbreviare la terapia a sole 8 settimane, l’unica combinazione con un forte supporto di dati clinici è glecaprevir/pibrentasvir. I risultati real life provengono da un grosso studio italiano condotto in Lombardia, due studi tedeschi e un più recente studio americano condotto sulla coorte TRIO.

“Ad oggi ci basiamo sui dati provenienti da 4 studi real life, un grosso studio italiano che è peraltro l’unico in pubblicazione, condotto in Lombardia, che ha arruolato 32 centri nell’ambi-

“ Dei 605 pazienti trattati nello studio italiano per 8 settimane hanno risposto in 600, con un SVR superiore al 99% ”

Patients	Prior treatment experience	SOF/VEL	GLE/PIB	SOF/VEL/VOX	SOF/LDV	GZR/EBR	OBV/PTV/r + DSV
Genotype 1a	Treatment-naïve	12 wk	8 wk	No	8-12 wk	12 wk (HCV RNA ≤800,000 IU/ml)	No
	Treatment-experienced	12 wk	8 wk	No	No	12 wk (HCV RNA ≤800,000 IU/ml)	No
Genotype 1b	Treatment-naïve	12 wk	8 wk	No	8-12 wk	8 wk (F0-F2) 12 wk (F3)	8 wk (F0-F2) 12 wk (F3)
	Treatment-experienced	12 wk	8 wk	No	12 wk	12 wk	12 wk
Genotype 2	Treatment-naïve	12 wk	8 wk	No	No	No	No
	Treatment-experienced	12 wk	8 wk	No	No	No	No
Genotype 3	Treatment-naïve	12 wk	8 wk	No	No	No	No
	Treatment-experienced	12 wk	8 wk	No	No	No	No
Genotype 4	Treatment-naïve	12 wk	8 wk	No	12 wk	12 wk (HCV RNA ≤800,000 IU/ml)	No
	Treatment-experienced	12 wk	8 wk	No	No	No	No
Genotype 5	Treatment-naïve	12 wk	8 wk	No	12 wk	No	No
	Treatment-experienced	12 wk	8 wk	No	No	No	No
Genotype 6	Treatment-naïve	12 wk	8 wk	No	12 wk	No	No
	Treatment-experienced	12 wk	8 wk	No	No	No	No

EASL CPG, J Hepatol 2018



to del network lombardo Navigatore e gli studi presentati sotto forma di abstract al congresso europeo di aprile e all'ultimo congresso americano", ha precisato D'Ambrosio. "Tutti i trial sono concordi nell'indicare il regime a 8 settimane come estremamente pratico. Quasi il 90% dei pazienti trattati con glecaprevir/pibrentasvir è stato trattato per 8 settimane in maniera pangenotipica, quindi tutti i genotipi sono ben rappresentati, arrivando a raggiungere dei tassi di guarigione estremamente elevati anche in pratica clinica, sovrapponibili a quelli degli studi registrativi e prossimi al 100%".

Dei 605 pazienti trattati nello studio italiano per 8 settimane hanno risposto in 600, con un SVR superiore al 99%. Chi non è guarito è andato incontro a recidiva e si è verificato un solo caso di resistenza al trattamento. Gli studi tedeschi hanno confermato i dati di efficacia della combinazione.

Terapia breve e eradicazione

Riguardo alla questione della cinetica virale, continua D'Ambrosio, nei pazienti trattati con la combinazione G/P il tempo necessario alla soppressione virale non impatta sulla SVR.

"Anche in merito all'eradicazione dell'HCV i dati della letteratura disponibili sono assolutamente tranquillizzanti", ha affermato D'Ambrosio. "Nello studio real life il 3% dei pazienti trattati per 8 settimane risultava essere ancora positivo alla fine del trattamento, nonostante questo i tassi di guarigione a 12 settimane dalla fine del trattamento si sono confermati estremamente elevati. A supporto di questo una analisi cumulativa dei dati provenienti dagli studi registrativi indica chiaramente come né la viremia al basale né la cinetica virale in corso di trattamento siano predittori di guarigione o di fallimento al regime con 8 settimane".



Prof. Massimo Andreoni

HCV: efficacia, sicurezza e vantaggi delle “short therapy”

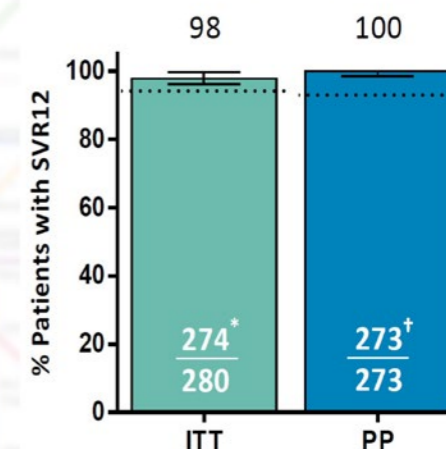
GUARDA IL VIDEO

L'analisi cumulativa degli outcome dei 950 pazienti arruolati nei trial di fase II e III ha dimostrato che i soggetti con più elevata carica virale al basale effettivamente facevano più fatica a eliminare l'infezione 4 settimane dopo l'inizio del trattamento, ma questo di fatto non si associava a una ridotta possibilità di guarire. Situazione che si è verificata anche nello studio real life italiano. Il 15% dei 605 pazienti risultava essere ancora positivo dopo 4 settimane di terapia, ma nonostante questo i tassi di guarigione a 8 settimane sono stati molto positivi.

In merito alla sicurezza e la tollerabilità della terapia combinata G/P, come già evidenziato con gli altri nuovi antivirali, i tre studi europei real life hanno confermato una buona compliance da parte del paziente, a maggior ragione con un regime

Preliminary Efficacy of 8-Week G/P in HCV 1-6 Infection and Compensated Cirrhosis: the EXPEDITION-8 Trial

Features	Patients (n=280)
HCV Genotype, n (%)	
1a	95 (34%)
1b	136 (49%)
2	26 (9%)
4	13 (5%)
5-6	10 (3%)
HCV-RNA, median (range), log ₁₀ IU/ml	6.3 (3.4-7.5)
LSM, mean (SD), kPa	23.7 (11.1)
CPT score	252 (90%)
5	25 (9%)
6	



Brown RS, et al. AASLD 2018

di sole 8 settimane, con un dato estremamente basso di eventi avversi correlati al trattamento, e comunque di grado lieve. Molto ridotto o quasi nullo il rischio di discontinuazione del trattamento per effetti legati al farmaco e irrilevante il tasso di alterazioni biochimiche.

Nei pazienti nei pazienti con malattia avanzata e cirrosi compensata stanno cominciando a essere disponibili i primi risultati della terapia breve, e i dati preliminari del trial EXPEDITION-8 con G/P sono promettenti.



- Il trattamento breve a 8 settimane rappresenta uno strumento importante per migliorare la gestione terapeutica del paziente con infezione del virus dell'epatite C, attualmente entrata a pieno regime nelle raccomandazioni EASL.
- La combinazione G/P ha dimostrato eccellenti efficacia pangenotipica e sicurezza in pazienti non cirrotici in 4 studi real life, confermando i risultati dei trial registrati.
- Se la combinazione G/P per 8 settimane possa essere ugualmente efficace anche nei pazienti con malattia severa deve ancora essere dimostrato, anche se i dati preliminari sono incoraggianti.

Infezione da HCV, importanza delle caratteristiche del paziente e del genotipo virale

Oggi abbiamo a disposizione combinazioni di farmaci per la terapia dell'HCV che consentono la guarigione dell'infezione. C'è ancora una percentuale di pazienti che non risponde alle nuove terapie. A cosa sono dovuti questi fallimenti? Ne ha parlato il prof. Carlo Federico Perno, Ordinario di Virologia all'Università di Roma Tor Vergata e Primario dell'Unità Complessa di Virologia Molecolare, Policlinico di Tor Vergata di Roma durante la sua relazione al congresso di Torino.

Oggi è disponibile una terapia HCV che garantisce circa il 95% di successi, in alcuni aeree si arriva anche a 97%, quindi risultati decisamente buoni.

Negli ultimi mesi c'è stata una flessione sulle percentuali che riguardano i trattamenti dei pazienti con HCV. Ciò indica che sta cambiando qualcosa, probabilmente potremmo ridare un'accelerata alle tempistiche del trattamento facendo emergere il sommerso.

“ Dunque bisogna porre attenzione e guardare non solo quello che è stato ottenuto ma anche quello che i farmaci sono in grado di fare. ”



Prof. Massimo Galli

Trattamento dell'epatite C, importanza delle caratteristiche del paziente e del genotipo virale

 **GUARDA IL VIDEO**

“Oggi è cambiata la storia di questa malattia ed è innegabile, ma questi sono farmaci, che per le loro caratteristiche, sono stati pensati per il 100% di successo, fatto salvo per la quota di trattamenti persa per ragioni non necessariamente legate al fallimento virologico. Sono farmaci talmente buoni ed efficaci e ben combinati, tali per cui è difficile pensare che possano fallire nel contesto di un approccio terapeutico perfetto, dunque se si ha il 95% di successo, che è un risultato oggettivamente straordinario, ma con farmaci pensati per il 100%, in realtà si sta lasciando per strada una quota di pazienti non piccola, perché trasformando le percentuali in numeri reali sono 160.000 pazienti” ha commentato il prof. Perno.

Dunque bisogna porre attenzione e guardare non solo quello che è stato ottenuto ma anche quello che i farmaci sono in grado di fare.

I farmaci attuali sono pensati per il 100% perché HCV non ha reservoir, a differenza di HIV. Una volta bloccato il ciclo replicativo in HIV il virus rimane dormiente, mentre in HCV il virus viene eradicato definitivamente.

Diventa necessario anche eseguire la caratterizzazione del genotipo virale perché gli antivirali ad azione diretta non hanno un'efficacia uguale su tutti i genotipi ma straordinaria su specifici genotipi.

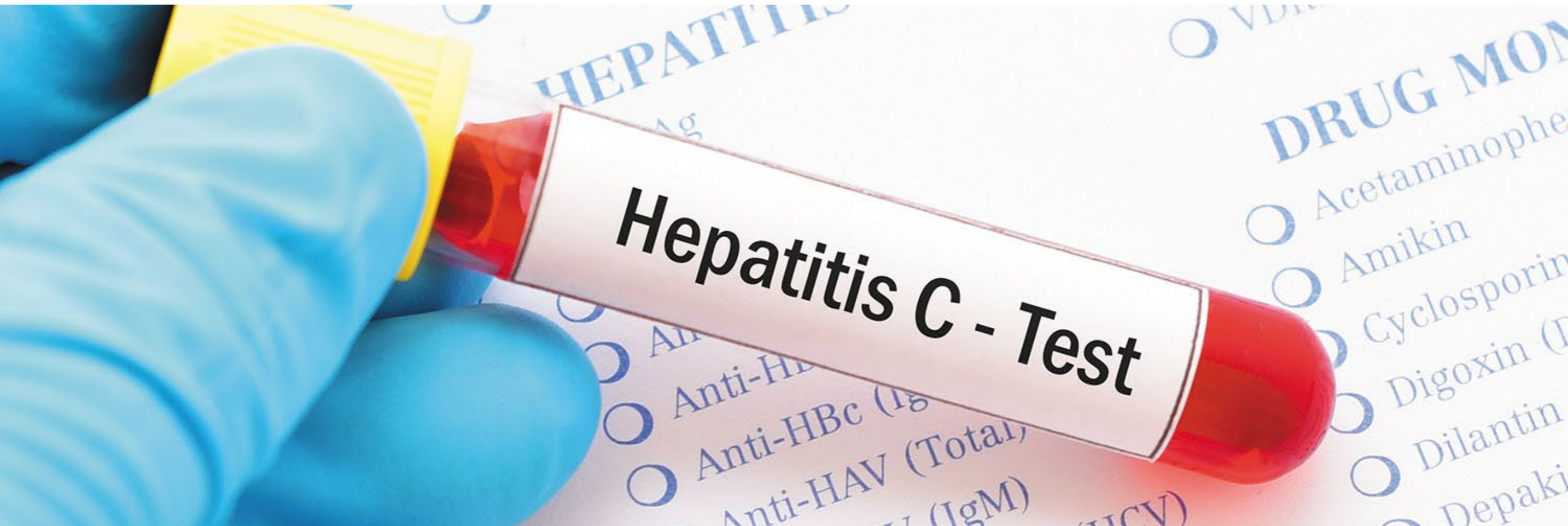
È dunque necessario fare il genotipo?

Se fossero disponibili farmaci totalmente pangentipici, con un'efficacia uguale per tutti i genotipi, si potrebbe anche evitare la caratterizzazione del genotipo ma non siamo in questa

situazione ed inoltre una serie di caratteristiche dei pazienti, modulano in maniera sottile ma sostanziale l'efficacia della terapia, al punto da produrre un tasso di fallimenti che non è alto ma significativo. L'ipotesi di "una pillola per tutti", soprattutto in infettivologia, dove si lavora contro germi che sono per definizione capaci di scappare, non funziona e fa sì che si perdano di vista gli elementi e le caratteristiche del virus.

Il virus dell'epatite C è naturalmente mimetico, si organizza perfettamente a seconda del suo fabbisogno, al punto che ha sviluppato genotipi talmente diversi tra loro, tali per cui è stato necessario impostare per anni un trattamento che fosse rigorosamente diverso a seconda della tipologia di virus.

"Oggi sono disponibili 3 combinazioni di farmaci eccellenti ed è inutile andare a cercarne altre, non a caso le aziende farmaceutiche hanno chiuso la ricerca terapeutica nei confronti dell'HCV" ha aggiunto Perno.



“ Non è necessario fare cose complicate, però non bisogna rinunciare alla ricerca del genotipo, tant'è vero che tutte le linee guida ancora oggi lo suggeriscono. ”

Quindi, l'obiettivo deve essere, sfruttando la mancanza di un reservoir, di andare a colpire il virus nella maniera migliore possibile perché in quel 5% di pazienti senza successo terapeutico il virus rimane vivo ed è in continuo cambiamento.

Se al mondo ci sono circa 1 milione e mezzo di persone che si continuano ad infettare di HCV e se il virus, che continua a infettare, non è più quello di prima ma è nuovo, si sta generando una specie di Super-virus contro cui potrebbero non esserci grandi armi per combattere, perché potrebbe essere resistente a tutto.

Ecco perché i farmaci pensati per il 100% devono essere utilizzati per la totalità dei pazienti.

Non è necessario fare cose complicate, però non bisogna rinunciare alla ricerca del genotipo, tant'è vero che tutte le linee guida ancora oggi lo suggeriscono.

Sono disponibili farmaci multigenotipici, non pangenotipici, e questo vuol dire che si tratta di opzioni per tutti i virus, una volta noto il genotipo. Il trattamento di pazienti con genotipi classici (1,2 e 4) è facile, il genotipo 3 rimane oggi un argomento da trattare con delicatezza perché ha una prevalenza notevole. In Italia la prevalenza è alta nei pazienti tossicodipendenti, ma anche nelle altre sottopopolazioni. All'interno del genotipo 3

c'è una logica che differenzia dei sottogruppi e spiega perché ci siano delle differenze in termini di efficacia dei farmaci anti-HCV: il genotipo 3 è portatore naturale di alcune mutazioni che non sono sempre le stesse. Non è presente solo la mutazione Y93H, che è sicuramente la più frequente, inoltre, al contrario di HIV, HCV porta naturalmente mutazioni di resistenza anche se non acquisite.

Inoltre il genotipo 3 di HCV è caratterizzato da un sub-genotipo, a cui non viene posta molta attenzione ma che a volte può essere alla base del mancato funzionamento delle terapie.

Quando sono presenti le mutazioni A30K e L31M, principalmente nel genotipo 3, si può arrivare a una perdita di efficacia dei farmaci fino a 100 volte rispetto al wild type.

“A volte i fallimenti si pensa siano inspiegabili, magari perché il paziente non prende la terapia o perché era già cirrotico o perché la viremia è troppo alta ecc... però successivamente, studiando con più attenzione il genotipo, si scoprono delle varianti che possono ridurre fino a 1000 volte l'efficacia di un determinato farmaco” ha precisato Perno.

Bisogna dunque sequenziare tutti i pazienti?

È importante conoscere il genotipo per la scelta della migliore opzione terapeutica. Ad esempio per il genotipo 1 sono disponibili tre opzioni terapeutiche di ottima qualità (elbasvir/gr-

“ Ecco perché i farmaci pensati per il 100% debbano essere utilizzati per questa globalità. ”

“ Non bisogna rinunciare alla ricerca del genotipo, tutte le linee guida ancora oggi lo suggeriscono. ”

zoprevir), sofosbuvir/velpatasvir e glecaprevir/pibrentasvir), anche per il genotipo 4 sono tre, .

Se noi non sappiamo cosa stiamo trattando e qualcuno fallisce può dipendere dalle caratteristiche di questi virus che può portare a un successo virologico non adeguato agli altri.

Il virus sta cambiando anche a causa dell'immigrazione.

La versione modificata del genotipo 4 sta aumentando, perché anche il genotipo 4 ha tutta una serie di sottotipi diversi. Questo è un genotipo che sta arrivando anche in Italia, perché entra attraverso i fenomeni immigratori.

Bisogna quindi essere preparati al fatto che questi genotipi cominciano a circolare.

In Italia è conosciuto molto bene il genotipo 1, sia i sottogenotipi 1a e 1b che le varianti c,d,g ecc.

Mediamente i farmaci sul genotipo 1 sono efficaci e le associazioni disponibili sono tutte di ottima qualità (elbasvir/grazoprevir, sofosbuvir/velpatasvir e glecaprevir/pibrentasvir).

Le linee guida indicano la ricerca genotipica indispensabile, sia come consensus generato insieme al prof. Craxi ma anche in un contesto più ampio (linee guida AISF ed EASL), nell'ottica di aiutare ad utilizzare al meglio i farmaci a disposizione. Le linee guida sono sempre mirate al miglioramento del trattamento e non scotomizzano mai il genotipo, che permette, rimandando l'inizio del trattamento di 7 giorni, di impostare una terapia migliore e permette di reinserire all'interno del programma terapeutico un'associazione di farmaci che senza il genotipo dobbiamo eliminare, elbasvir/grazoprevir che in real life ci ha dato dei risultati assolutamente straordinari. In conclusione, grazie alla varietà di opzioni terapeutiche a disposizione, eseguire l'identificazione del genotipo e tenere conto delle caratteristiche del paziente permette di scegliere la migliore terapia da applicare.

“ Caratterizzare il genotipo aiuta ad impostare il miglior trattamento. ”



- Oggi abbiamo a disposizione combinazioni di farmaci per la terapia dell'HCV che consentono la guarigione dell'infezione
- Diventa necessario eseguire la caratterizzazione del genotipo virale perché gli antivirali ad azione diretta non hanno un'efficacia uguale su tutti i genotipi ma straordinaria su specifici genotipi.
- Sono disponibili farmaci multigenotipici, non pangenotipici, e questo vuol che si tratta di opzioni per tutti i virus, una volta noto il genotipo.
- Il genotipo 3 è portatore naturale di alcune mutazioni che non sono sempre le stesse.
- Le linee guida indicano la ricerca genotipica indispensabile.

Il Quoziente Inibitorio nell'utilizzo degli antivirali

Il Quoziente Inibitorio (IQ) è un parametro introdotto nel 1982 in campo microbiologico, ed è calcolato come il rapporto tra il livello medio di picco della concentrazione del farmaco nel sito target (tessuto o fluido) e la minima concentrazione inibente (MIC) dei patogeni per quel farmaco.

La relazione della dr.ssa Valentina Zuccaro della Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia, durante il congresso ne ha presentato la potenziale utilità nell'utilizzo degli antivirali ad azione diretta (DAAs – direct acting antivirals) per il trattamento del virus dell'epatite C (HCV).

Quoziente Inibitorio nella terapia antiretrovirale

Il quoziente inibitorio ha trovato un'ampia applicazione clinica anche nell'ambito della terapia antiretrovirale e permette di porre in relazione un parametro *in vivo* (concentrazione nel sito target) con uno *in vitro* (MIC), combinando una misura di esposizione e di suscettibilità a un dato farmaco.

“ L'applicabilità clinica del quoziente inibitorio consiste nel rappresentare una misura surrogata della capacità di un farmaco di sopprimere la replicazione del virus HCV. ”



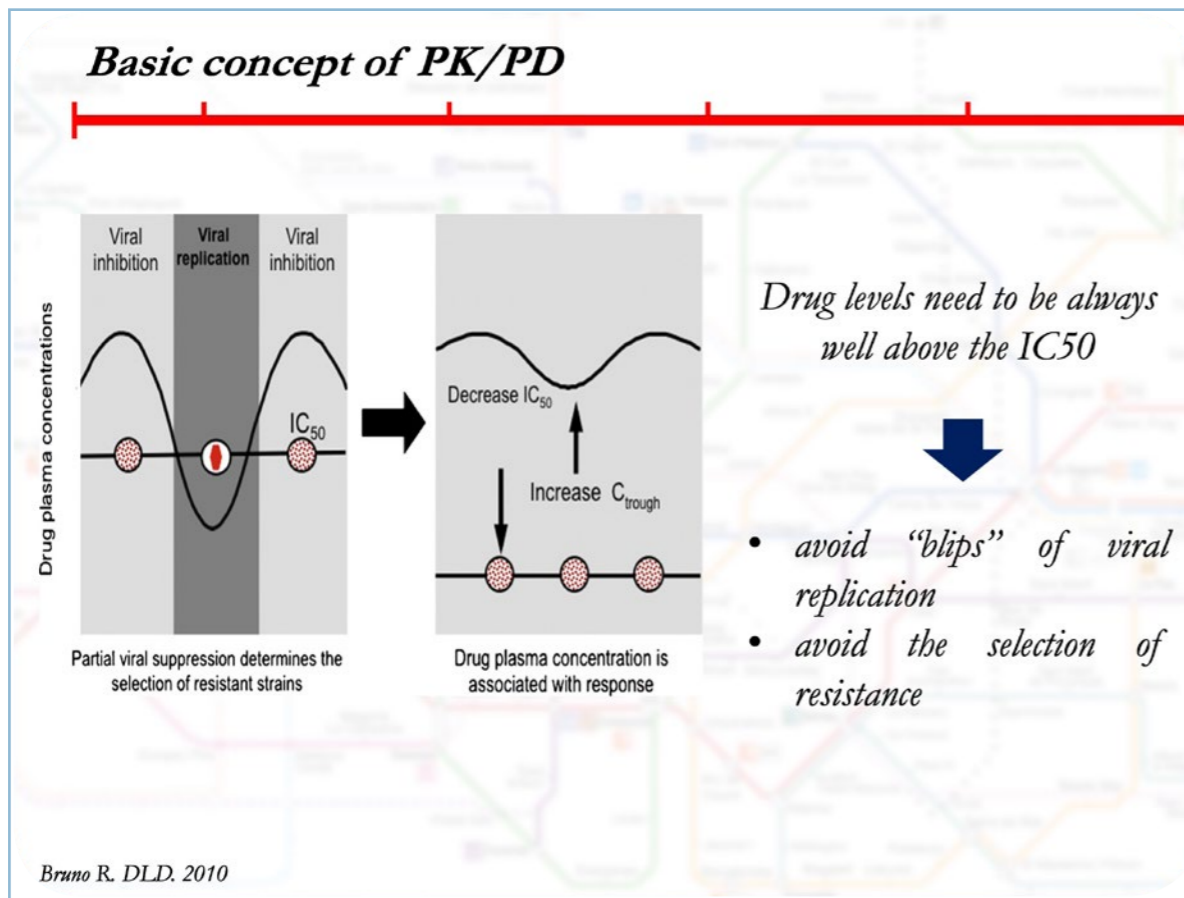
Dott.ssa Valentina Zuccaro

Antivirali ad azione diretta, come si valuta l'efficacia delle terapie

GUARDA IL VIDEO

Per la terapia antivirale viene considerato come il rapporto tra la C_{trough} (concentrazione a valle, la concentrazione immediatamente antecedente la successiva somministrazione del farmaco) e la IC_{50} (la concentrazione di un dato farmaco tale da produrre il 50% dell'effetto massimale, in sostanza la concentrazione *in vitro* richiesta per inibire del 50% la replicazione virale).

“ Un farmaco ideale dovrebbe avere un IQ elevato, che significa avere una elevata “forgiveness” ”



- l’impatto di una aderenza alla terapia non ottimale
- l’eterogeneità della popolazione virale, così da garantire l’efficacia del farmaco anche su popolazioni diverse (importante nell’HCV in quanto virus a elevata replicazione)
- un assorbimento variabile del farmaco, quindi a mantenere una potenza farmacologica anche al di là dell’assunzione del farmaco

La forgiveness è una caratteristica importante, ma a volte difficile da quantificare. Viene definita come la differenza tra la durata postdosaggio dell’azione benefica del farmaco e l’intervallo di dosaggio prescritto. In parole semplici, si riferisce direttamente al numero di dosi che possono essere saltate senza causare recidive di malattia rilevabili. Deriva da due meccanismi principali: effetto inibitorio prolungato del farmaco sul suo bersaglio (proprietà farmacodinamica) e/o prolungata emivita del farmaco nel sito di azione (proprietà farmacocinetica).

Rilevanza clinica dell’IQ

L’applicabilità clinica del quoziente inibitorio consiste nel rappresentare una misura surrogata della capacità di un farmaco di sopprimere la replicazione del virus HCV.

«Per l’utilizzo nella HCV siamo ancora a un livello concettuale - spiega Zuccaro - si tratta del rapporto tra la C_{trough} e il valore della IC₅₀, che rappresenta la soglia da superare per potere ottenere una azione farmacologica costante di inibizione della replicazione virale. È un concetto teorico, abbiamo valutato i valori di IC₅₀ per tutti i farmaci antivirali a oggi disponibili, considerando tutte le combinazioni che sono suggerite dall’EASL».

Un farmaco ideale dovrebbe avere un IQ elevato, che significa avere una elevata “forgiveness” (la capacità di mantenere la potenza farmacologica anche in caso di mancata assunzione del farmaco), una caratteristica che minimizza:

Perché il farmaco ideale abbia un IQ elevato, si deve puntare a una bassa IC₅₀. Poiché le pipeline dei composti antivirali non fanno prevedere nuove molecole disponibili nel breve termine, ai clinici è stato chiesto di ottimizzare l’utilizzo dei farmaci disponibili, sfruttandone al massimo le potenzialità. Per questo motivo si sta valutando una analisi delle attuali terapie tramite i valori del quoziente inibitorio, in modo da favorire la scelta del trattamento migliore.

Perché il farmaco ideale abbia un IQ elevato, si deve puntare a una bassa IC₅₀.

NS5A Antiviral Activity Across HCV GT1-6 In Vitro

Compound	Replicon cell line EC ₅₀ (pM)							
	1a	1b	2a	2b	3a	4a	5a	6a
Pibrentasvir	1.8	4.3	2.3	1.9	2.1	1.9	1.4	2.8
Ombitasvir	0.7	1	12	4.3	19	1.7	3.2	366
Elbasvir	4	3	3	3,000	20	0.3		
Daclatasvir	22	3	13,000		530	13	5	74
Ledipasvir	31	4	21,000	16,000	168,000	390	150	1,100
Velpatasvir	14	16	5	2	4	9	2,1	6
NS5B NUC Inhibitors								
Sofosbuvir	40,000	110,000	50,000	15,000	50,000	33,000	15,000	14,000

*The in vitro activity was also studied in a biochemical assay, with similarly IC₅₀ values across genotypes.

Ema.europa.eu/documents/product-information

NS3/4A Antiviral Activity Across HCV GT1-6 In Vitro

Compound	Replicon cell line EC ₅₀ (nM)							
	1a	1b	2a	3a	4a	5a	6a	
Glecaprevir	0.85	0.94	2.2	1.9	2.8	NA	0.86	
Paritaprevir	1.0	0.21	5.3	19	0.09	NA	0.68	
Grazoprevir	0.4	0.5	1.2	35	0.3	0.9	0.89	
Voxilaprevir	3.9	3.3	3.7	1.8	2.9	1.9	3	

*The in vitro activity was also studied in a biochemical assay, with similarly IC₅₀ values across genotypes.

Ema.europa.eu/documents/product-information

IQ elevato per la combinazione glecaprevir/pibrentasvir

In una situazione ideale, con in virus con genotipo che non presenta mutazioni, tra gli inibitori NS5A (Nonstructural protein 5), pibrentasvir è il farmaco che a livello multigenotipico mantiene la IC₅₀ più bassa, mentre tra gli inibitori NS3/4A è glecaprevir.

In una situazione reale, dato che la presenza di mutazioni può indurre un aumento della IC₅₀ rispetto al virus wildtype, l'impatto minore delle mutazioni sul sito target della terapia sembra verificarsi con pibrentasvir.

«Dall'analisi degli antivirali emerge che la combinazione glecaprevir/pibrentasvir risulta essere quella sulla carta più efficace, cioè quella che presenta una concentrazione minima inibente più bassa a livello pangenetipico» ha detto Zuccaro. «Questa concentrazione rimane bassa anche di fronte a eventuali sostituzioni nell'ambito del dominio target di terapia».

Quindi il quoziente inibitorio può essere un parametro utile in clinica per migliorare la scelta terapeutica. La combinazione glecaprevir/pibrentasvir (G/P) sembra essere quella con un IQ maggiore, grazie al quale ci si aspetta di ottenere:

- una più elevata barriera alla resistenza, confermata dai dati dalla seconda parte dello studio MAGELLAN-1 in cui, nel trattamento per 16 settimane su pazienti con HCV cronica con genotipo 1 o 4, la presenza di mutazioni al basale non ha impattato sulla risposta virologica sostenuta (SVR)
- una minor durata del trattamento, legata a una maggiore potenza farmacologica. I dati sulla terapia g/p per 12 settimane in una popolazione non cirrotica dimostrano che non è più efficace di quella per 8 settimane. Inoltre nello studio EXPEDITION-8 in corso su pazienti cirrotici il trattamento g/p per 8 settimane si è ottenuta la SVR in tutti i pazienti PP (per protocol)
- minimizzare l'impatto di una scarsa aderenza alla terapia. L'analisi integrata del programma di studi clinici di fase II/

III sulla combinazione G/P ha evidenziato che la popolazione non aderente non ha avuto un impatto negativo sull'ottenimento della SVR. Secondo la curva di predizione, con questa terapia dovremmo avere una riduzione dell'aderenza almeno del 50% per avere valori di SVR a 12 settimane inferiori al 90%

- minimizzare l'impatto legato alla interazioni tra farmaci (DDI – drug drug interactions)

“ Quindi il quoziente inibitorio può essere un parametro utile in clinica per migliorare la scelta terapeutica. ”





- Per gli antivirali il Quoziente Inibitorio è calcolato come il rapporto tra la C_{trough} e la IC_{50} di un farmaco. La sua applicabilità clinica consiste nel rappresentare una misura surrogata della capacità di un farmaco di sopprimere la replicazione del virus HCV. La terapia ideale dovrebbe avere un IQ elevato.
- L'ottimizzazione dell'uso dei farmaci antivirali disponibili comporta di sfruttarne al massimo le potenzialità. L'analisi dei valori del quoziente inibitorio delle attuali terapie favorisce la scelta del trattamento migliore.
- Dai dati disponibili la combinazione glecaprevir/pibrentasvir sembra essere quella con una minore IC_{50} e quindi un IQ maggiore.

Terapia breve dell'epatite C in popolazioni speciali (tossicodipendenti e carceri)

Le persone che consumano sostanze per via iniettiva (PWID, People who Inject Drugs) rappresentano una popolazione che in passato è stata la principale da curare per HIV e epatite C (HCV), ma anche per infezioni da ferite o polmoniti con endocarditi da *S. aureus*.

Nei PWID l'HCV ha una prevalenza del 60% e una incidenza dell'80%, che varia a macchia di leopardo in funzione della misura del serbatoio a cui un comportamento incauto di scambio di siringa ancora può attingere.

“Alla fine dell'ultima decade del 2000 avevamo fra il 75 e l'80% di nuovi casi acquisiti di HIV per scambio di siringa nei tossico-



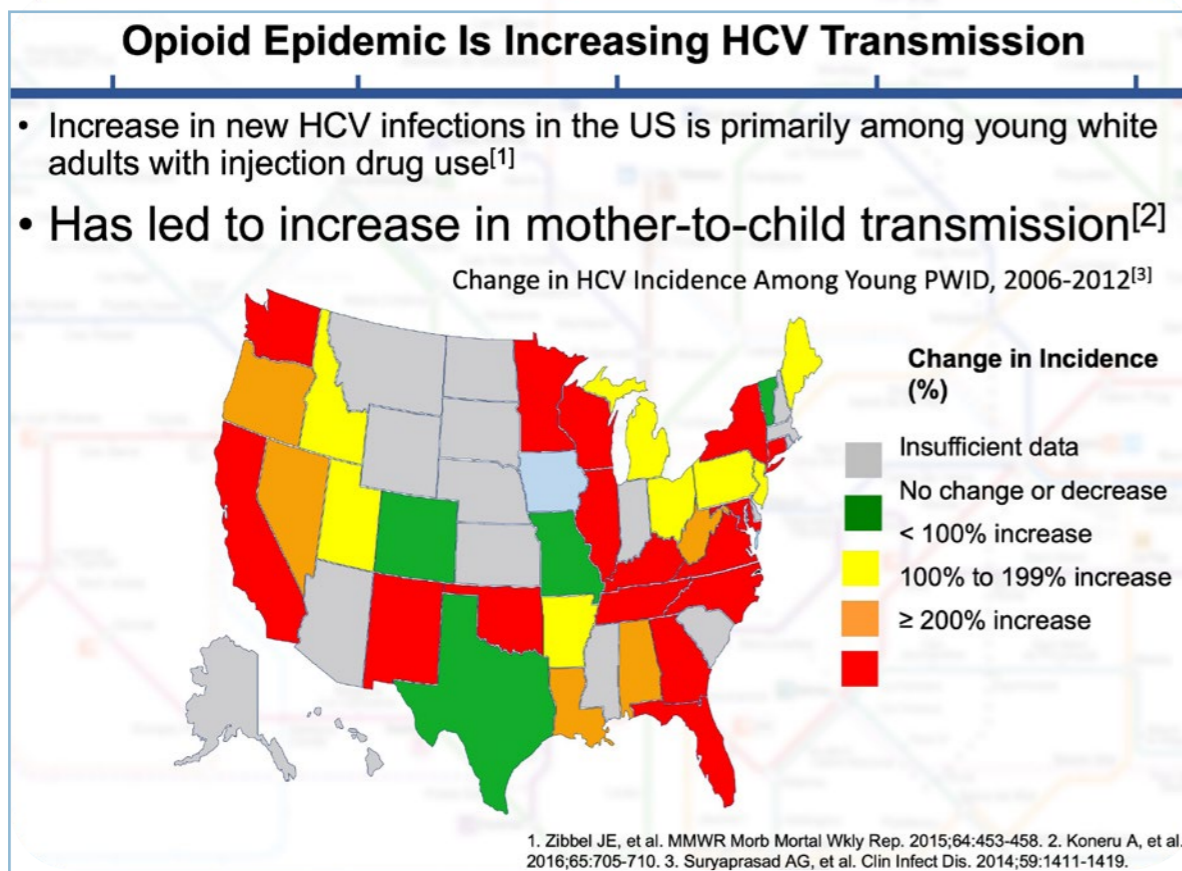
Prof. Giovanni Di Perri

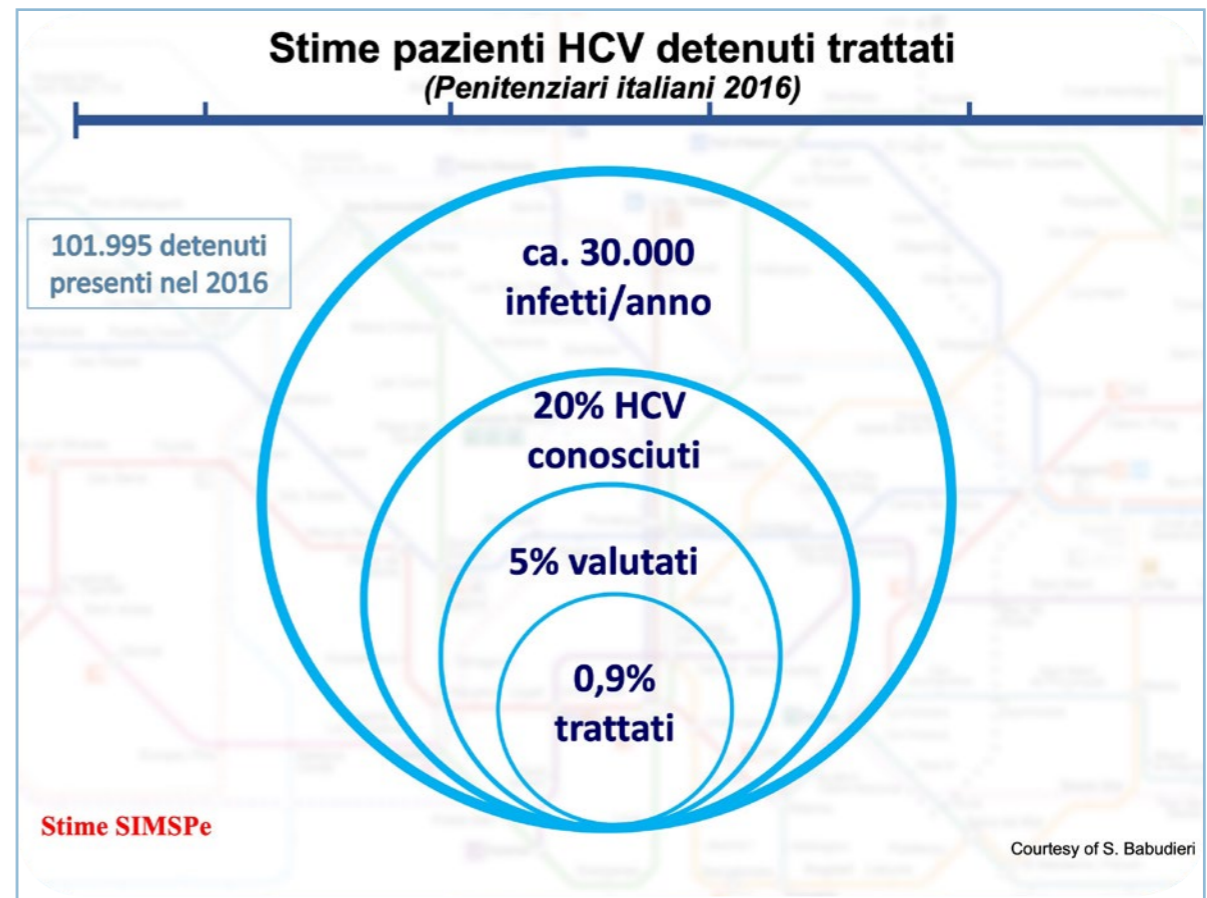
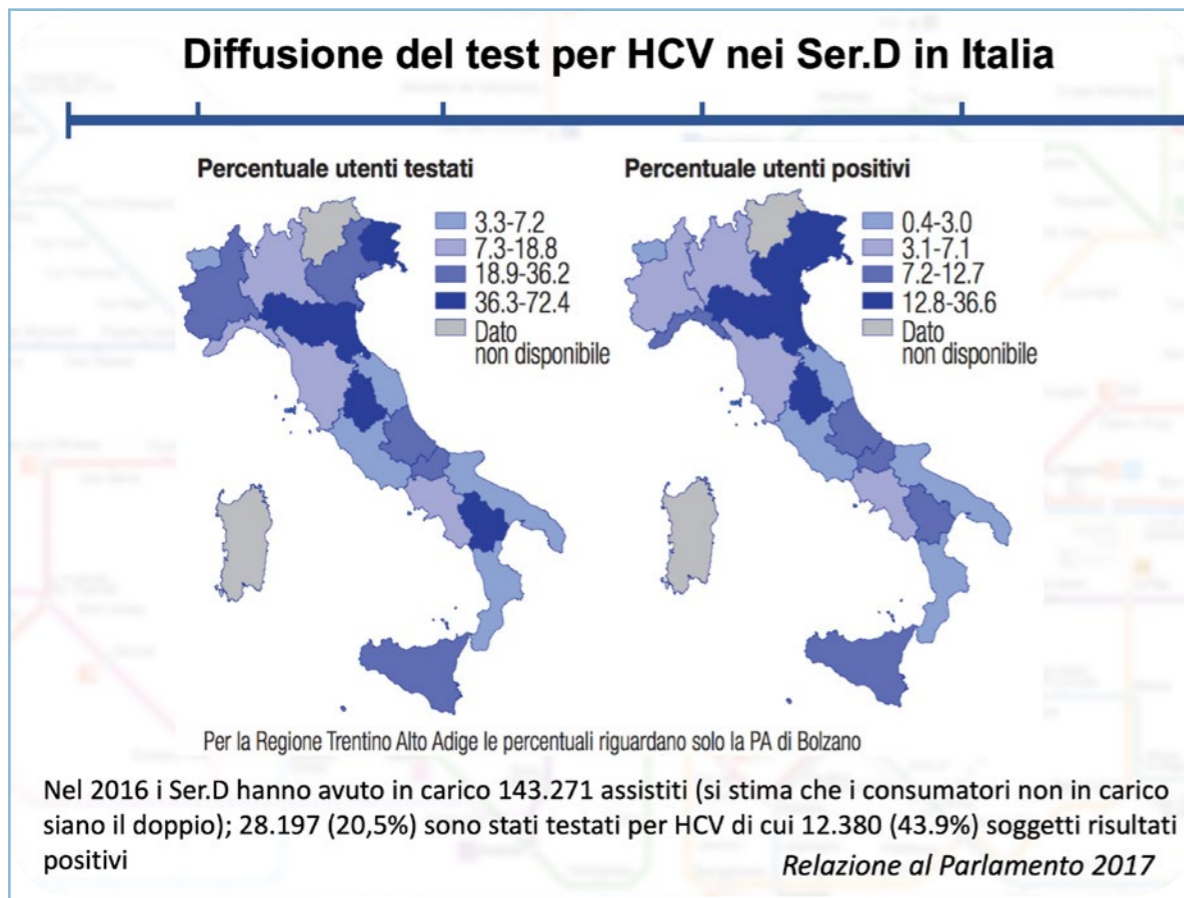
Le short therapy per l'HCV, per quali pazienti?

 **GUARDA IL VIDEO**

dipendenti con una prevalenza di HCV del 96%. I cambiamenti nel mercato delle droghe hanno favorito nel 2012 un'epidemia di HIV che ha portato al 92% di nuovi casi tra gli eroinomani. Oggi l'eroina è di facile reperibilità e viene venduta a pochi euro a dose e questa combinazione, in un periodo di crisi, ha fatto sì che l'infezione riprendesse piede.” spiega il **prof. Giovanni Di Perri** dell'Ospedale Amedeo di Savoia di Torino.

A dispetto del passato, negli Stati Uniti è in aumento la tossicodipendenza per via venosa, uno scenario che ricorda la condizione italiana di 40 anni fa, e con essa aumentano anche i casi di nuove infezioni da HCV, principalmente nei giovani di razza bianca che fanno uso di droghe per via iniettiva.





SerD, una struttura con un ruolo da recuperare

A livello globale oggi si parla del 67% di prevalenza complessiva di HCV tra i tossicodipendenti, in Italia tra il 54 e il 71%.

“Per intervenire in modo finalmente efficace sarebbe fondamentale recuperare il pieno ruolo dei SerD, i Servizi per le Dipendenze patologiche, che sarebbero di nuovo molto importanti dato che ora abbiamo i farmaci, abbiamo terapie brevi e abbiamo buone probabilità di eradicare l’infezione, se solo potessimo intervenire sui pazienti” afferma Di Perri.

I SerD al momento non fanno neanche lo screening: nel 2016 hanno avuto in carico circa 143mila assistiti (si stima che i consumatori non in carico siano il doppio); solo il 20,5% (28.197 soggetti) è stato testato per l’HCV e di questi ne sono risultati positivi il 44% (12.380 soggetti) (Fonte: relazione al Parlamento 2017).

Popolazioni nelle carceri

Dei 600mila detenuti in Europa il 20-30% potrebbe essere HCV positivo (tra 120mila e 180mila soggetti) (Fonte: SPACE 2016, Council of Europe) e si stima che lo sia il 38% dei carcerati in Italia.

Sono davvero molti, ma la disponibilità delle nuove terapie rappresenta un’opportunità per dare una svolta alla diffusione dell’infezione, fermo restando la possibilità di associare il trattamento a un servizio che sia immediatamente accessibile fuori dal carcere per creare una rete di continuità.

Uno studio del 2017 ha calcolato che l’incarcerazione è associata a un aumento del rischio di contrarre HIV (81%) e HCV (62%) nei soggetti che fanno uso venoso di droghe. Le stime del 2016 della SIMSPe, la Società Italiana di Medicina e Sanità Penitenziaria, sui soggetti detenuti nei penitenziari italiani riferivano un totale di 102mila persone, con circa 30mila infetti da HCV ogni anno, dei quali sono noti il 20%, valutati il 5% e solo lo 0,9% trattati.

Le stime del 2016 della SIMSPE, la Società Italiana di Medicina e Sanità Penitenziaria, sui soggetti detenuti nei penitenziari italiani riferivano un totale di 102mila persone, con circa 30mila infetti da HCV ogni anno, dei quali sono noti il 20%, valutati il 5% e solo lo 0,9% trattati.

Oggi in Italia si stima circa un 38% di persone presenti in carcere con infezione da HCV. È chiaro che una terapia breve, in particolare in questi ambiti, semplifica molto il processo di controllo della circolazione dell'infezione proprio nei gruppi dove circola più facilmente.

“A parte la popolazione generalmente trattata, la terapia breve o “short therapy” per la HCV assume una notevole importanza in popolazioni particolari e difficili come i tossicodipendenti, un ambito che rimane a rischio per diversi motivi”, osserva Di Perri. “Prima di tutto perché storicamente si tratta di eroinomani, quindi una tossicodipendenza con condivisione di siringhe e, quindi, una via di trasmissione piuttosto efficace, purtroppo. Un fenomeno in crescita in vari paesi, in particolare la costa est degli Stati Uniti in questo periodo. In secondo luogo per via del fatto che l’abuso di droghe comunque si associa a comportamenti sessuali più disinibiti, meno controllati e controllabili. Infine tutto questo viene amplificato nel contesto della medicina carceraria: per esempio, oggi in Italia si stima circa un 38% di persone presenti in carcere con infezione da HCV. È chiaro che una terapia breve, in particolare in questi ambiti, semplifica molto il processo di controllo della circolazione dell’infezione proprio nei gruppi dove circola più facilmente”.

La terapia dell’HCV nel 2018

“Gli ultimi tre anni hanno portato grosse novità per il trattamento della HCV sia in termini di disponibilità di terapie, della loro efficacia e di riduzione della durata del trattamento. In pochissimo tempo è accaduto quello che per l’HIV ha richiesto 20 anni” ha commentato Di Perri.

Con le attuali tre terapie disponibili, le combinazioni glecaprevir/pibrentasvir (G/P), elbasvir/grazoprevir (EBR/GRZ) e sofosbuvir/velpatasvir (SOF/VEL), il trattamento ha una durata compresa tra le 8 e le 16 settimane a seconda del farmaco utilizzato, con una efficacia media del 92-100%. In virtù degli studi specifici condotti sui farmaci, abbiamo anche la possi-

	ELBASVIR / GRAZOPREVIR	SOFOBUVIR / VELPATASVIR	GLECAPREVIR / PIBRENTASVIR
Genotipo	1 & 4	1 - 6	1 - 6
Dosaggio	1 cp 50/100 mg QD	1 cp 400/100 mg QD	3 cp 100/40 mg QD
Durata	12 – 16 settimane	12 settimane	8 – 16 settimane
Efficacia	92 – 100 %	96 – 100 %	96 – 100 %
Cirrosi comp.	++	++	++
Cirrosi scomp.	-	++/-	-
Insuff. renale	++	+/-	++
Ribavirina	+	+	-
HCV-RNA BL	+	-	-
Polimorfismi al BL	+	-	-



bilità di adattarli ai pazienti in base a parametri individuali legati alla gravità o alla comorbidità, come pazienti con insufficienza renale, cirrosi compensata o, nel caso di SOF/VEL, anche in soggetti con cirrosi scompensata.

Sono farmaci molto potenti rispetto a quelli della precedente generazione, in grado di ridurre decisamente la durata della terapia, tanto efficaci da comportare il successo clinico anche in caso di non perfetta aderenza alla terapia.

Un esempio su tutti l'attività antivirale di glecaprevir, il migliore tra gli inibitori NS3/4A su una linea di cellule di epatoma umano o, tra gli inibitori NS5A il risultato di pibrentasvir, che sul replicone ha evidenziato una potenza almeno 250 volte più alta di daclatasvir, un farmaco che già garantiva un tasso di successo del 92%.

“La terapia per l'epatite C si è decisamente ridotta in termini di durata e si arriva addirittura a due mesi, ossia 8 settimane” continua Di Perri. «C'è da dire che è implicito in questa ultima favolissima evoluzione della farmacopea antiepatitica riferita al virus C, il fatto che sono terapie estremamente efficaci oltre che brevi, il che vuol dire che l'attesa di successo è oltre il 95%. Considerando che la trasmissibilità dell'epatite C a livello interumano è inferiore rispetto a quella di altre infezioni come l'epatite B o l'HIV, sulla base dell'efficacia e della praticità terapeutica si sta pensando a un vero e proprio programma di eradicazione».

“ Considerando che la trasmissibilità dell'epatite C a livello interumano è inferiore rispetto a quella di altre infezioni come l'epatite B o l'HIV, sulla base dell'efficacia e della praticità terapeutica si sta pensando a un vero e proprio programma di eradicazione. ”



- L'aumento della tossicodipendenza per via iniettiva sta favorendo nuovi casi di infezione da epatite C a causa della condivisione delle siringhe.
- Si stima che nelle carceri italiane il 38% dei detenuti sia positivo al virus HCV, ma pochi sono riconosciuti come infetti e solo una percentuale irrisoria risulta essere trattata (0,9%).
- Per queste popolazioni le nuove terapie per la HCV rappresentano un'opportunità unica, dato che sono efficaci al punto di consentire una minor durata del trattamento (8 settimane nei pazienti non cirrotici) e in grado di avere successo anche in caso di non piena aderenza alla terapia da parte del paziente

Pazienti coinfecti HCV-HIV, come eliminare l'epatite C?

L'infezione da HCV ha una netta prevalenza in Italia con un gradiente nord-sud nella popolazione generale ed è responsabile di più della metà dei morti per epatite virale. Le persone principalmente a rischio sono quelle anche maggiormente esposte all'infezione da HIV quindi i tossicodipendenti in primis, i carcerati, gli MSM (uomini che fanno sesso con altri uomini), nei quali emerge il problema del sommerso, legato alla discriminazione e stigmatizzazione, all'abuso di sostanze, alla mancanza di servizi che possano svelare la coinfezione e anche alla mancanza di consapevolezza da parte del personale sanitario. È quanto emerso dalla presentazione al congresso della **prof.ssa Antonella D'Arminio Monforte**, ordinario di Malattie Infettive presso l'Università degli Studi di Milano.

Qual è la strategia del WHO Global Health Sector HCV?

La strategia della Oms è molto ambiziosa, ancora più di quella per l'infezione da HIV, data la quantità di persone positive all'HCV nel mondo. Gli obiettivi sono:

- 90% di pazienti diagnosticati entro il 2030
- 90% di pazienti trattati
- 90% di risposta alla terapia ed eradicazione del virus
- 50% dei tossicodipendenti (che si iniettano droghe) curati all'interno dei servizi entro il 2020

Questo dovrebbe portare ad una riduzione delle nuove infezioni:

- 70% di riduzione dell'incidenza di nuovi casi, di cui il 50% entro il 2020
- azzeramento delle nuove infezioni da trasfusioni

“ L'infezione da HCV ha una netta prevalenza in Italia con un gradiente nord-sud nella popolazione generale ed è responsabile di più della metà dei morti per epatite virale. ”

- 75% di riduzione delle nuove infezioni da pratiche mediche scorrette

L'applicazione di questa strategia dovrebbe portare ad un 60% di riduzione delle morti da HCV.

Coinfezione vs mono infezione

La popolazione coinfecta HIV-HCV rispetto alla popolazione mono infecta HCV ha una progressione di malattia più rapida, soprattutto se ha una infezione da HIV non controllata con un sistema immune deficitario.

Anche in caso di infezione da HIV controllata la popolazione coinfecta ha una progressione maggiore e più rapida verso lo scompenso e la morte rispetto alla popolazione mono infecta.

Il paziente coinfecto presenta una serie di patologie extra epatiche in netta maggioranza rispetto al paziente mono infecto: primi tra tutti per frequenza sono gli eventi cardiovascolari, poi quelli renali e il diabete.

“ La popolazione coinfecta HIV-HCV rispetto alla popolazione monoinfecta HCV ha una progressione di malattia più rapida, soprattutto se ha una infezione da HIV non controllata con un sistema immune deficitario. ”

Inoltre, si è notato che i decessi per scompenso epatico non diminuiscono neanche durante i periodi in cui la terapia anti-retrovirale è efficace.

Dati da Icona

I dati della coorte Icona (report 2018) riguardanti la situazione italiana riportano un 25% di pazienti coinfecto con HCV e il 7% coinfecto con HBV con un 2,3% infetto da entrambi i virus.

La coinfezione si verifica principalmente nei tossicodipendenti per via endovenosa, il 93% di questi risulta positivo, mentre si riscontrano percentuali minori nelle altre popolazioni a rischio.

Il report riporta anche che nei nuovi arruolati, quindi le persone infette da HIV di recente diagnosi, la proporzione di coinfecti con HCV è ridotta e costante negli ultimi anni e questo è determinato dal fatto che la popolazione a rischio di coinfezione non è più quella dei tossicodipendenti.

Altri dati, pubblicati sempre sulla coorte Icona, mettono in evidenza la riduzione statisticamente significativa della prevalenza di HCV a seconda del periodo e come ci sia una variazione nell'espressione dei genotipi con un aumento della prevalenza del genotipo di tipo 1 rispetto al genotipo di tipo 3.

“ La popolazione prevalente in cui si verifica maggiormente un quadro di coinfezione è la popolazione dei tossicodipendenti per via endovenosa, il 93% di questi risulta positivo, mentre si riscontrano percentuali minori nelle altre popolazioni a rischio. ”

La maggior prevalenza di un determinato genotipo coincide con quella del fattore predittivo associato al genotipo; ad esempio per GT1, il fattore predittivo è l'MSM, in contrapposizione alla minor prevalenza della tossicodipendenza, associata al genotipo 3.

DAA nei coinfecti

La terapia antiretrovirale nei pazienti coinfecti ha un'efficacia simile a quella dei monoinfecti, con una percentuale di SVR identica. Nei diversi trial nei soggetti coinfecti si è prestata una maggior attenzione all'osservazione della progressione della malattia epatica e all'urgenza del trattamento rispetto alla popolazione monoinfecta, nella quale la malattia ha una progressione più lenta.

Nei dati pubblicati nel 2017, in cui vigevano ancora delle linee guida che privilegiavano il trattamento negli stadi avanzati di fibrosi, un trattamento dunque limitato e non consentito negli stadi iniziali di fibrosi, si è posta l'attenzione sulla possibilità di accesso alla terapia, per i soggetti eleggibili in stadio di fibrosi F4, sulla risposta ai DAA e sui predittori di raggiungimento o meno della SVR12.

“ La terapia antiretrovirale nei pazienti coinfetti ha un'efficacia simile a quella dei monoinfetti, con una percentuale di SVR identica. ”

Sono stati reclutati 2607 pazienti coinfetti, di cui 1090 eleggibili alla terapia; di questi ultimi, 920 sono stati trattati e seguiti durante un follow-up di 8 mesi; 61 hanno avuto un fallimento della terapia. Questo è stato dovuto a una viremia non azzerata per l'HCV alla 12° settimana dopo la fine del trattamento o perché hanno avuto importanti effetti collaterali durante il trattamento.

Il rate di risposta virologica a una settimana dopo la fine del trattamento è stato del 92% e il rate di successo del 90%, ovvero la percentuale di soggetti che hanno completato e risposto alla terapia.

Sempre nel Report del 2018, rispetto ai dati del 2017, è possibile notare come attualmente è sempre maggiore il numero di soggetti che viene trattato in stadi iniziali di fibrosi (F0-F2), anche se è ancora presente circa un 20% di pazienti in F3-F4 che non è ancora stato trattato.

Per quanto riguarda l'outcome della terapia anti-HCV, facendo una "cascata di cura" della popolazione in Icona si può notare che dei 3316 pazienti HCV positivi solo il 46% ha iniziato il trattamento, quindi 1529 pazienti e di questi il 78% lo ha terminato, circa 1203 pazienti. Inoltre, tra i pazienti che hanno terminato il trattamento, l'88% ha raggiunto la 12° settimana dopo la fine del trattamento e di questi il 91% ha avuto una risposta virologica completa. Questo quadro comporta però l'eradicazione del virus solo nel 28% dei casi nella coorte, dunque la strada è ancora lunga.

Un dato relativo alla percentuale di modifica del regime terapeutico antiretrovirale 6 mesi prima dell'inizio della DAA ri-

porta che nel 40% dei casi il medico ha avuto la necessità di cambiare il regime di terapia in atto. Confrontando i diversi regimi terapeutici 6 mesi prima e al momento di inizio della terapia antivirale si può notare come la popolazione trattata con 2NRTIs (INIBITORI NUCLEOSIDICI DELLA TRASCRIPTASI INVERSA) più Inibitore dell'integrasi sia passata da una percentuale pari al 17% sei mesi prima dell'inizio del DAA al 35% all'inizio del trattamento (con ovvia diminuzione della percentuale di popolazione trattata con altri regimi antiretrovirali) e come 6 mesi dopo aver terminato la terapia antivirale per l'HCV, i pazienti rimangano nello stesso regime terapeutico.

Per quanto riguarda l'outcome nei pazienti con un quadro di cirrosi scompensata, che nella coorte Icona sono 237 e che erano stati già precedentemente trattati con DAA, la terapia è riuscita a eradicare il virus nel 38% dei pazienti, nonostante il quadro di cirrosi scompensata, e l'85% ha raggiunto l'SVR alla 12° settimana, quindi un dato positivo, anche se minore rispetto alla popolazione senza cirrosi scompensata.

Post DAA nei coinfetti

I soggetti che hanno eradicato l'infezione migliorano non solo dal punto di vista epatico ma anche extraepatico (effetto positivo soprattutto sugli outcome cardiovascolari e renali).

“ Dopo il raggiungimento della SVR è importante comunque continuare a monitorare i pazienti, soprattutto se di base presentano uno stadio di cirrosi F3-F4, con controlli ecografici per il rischio di evoluzione in HCC, epatocarcinoma HCV correlato. ”

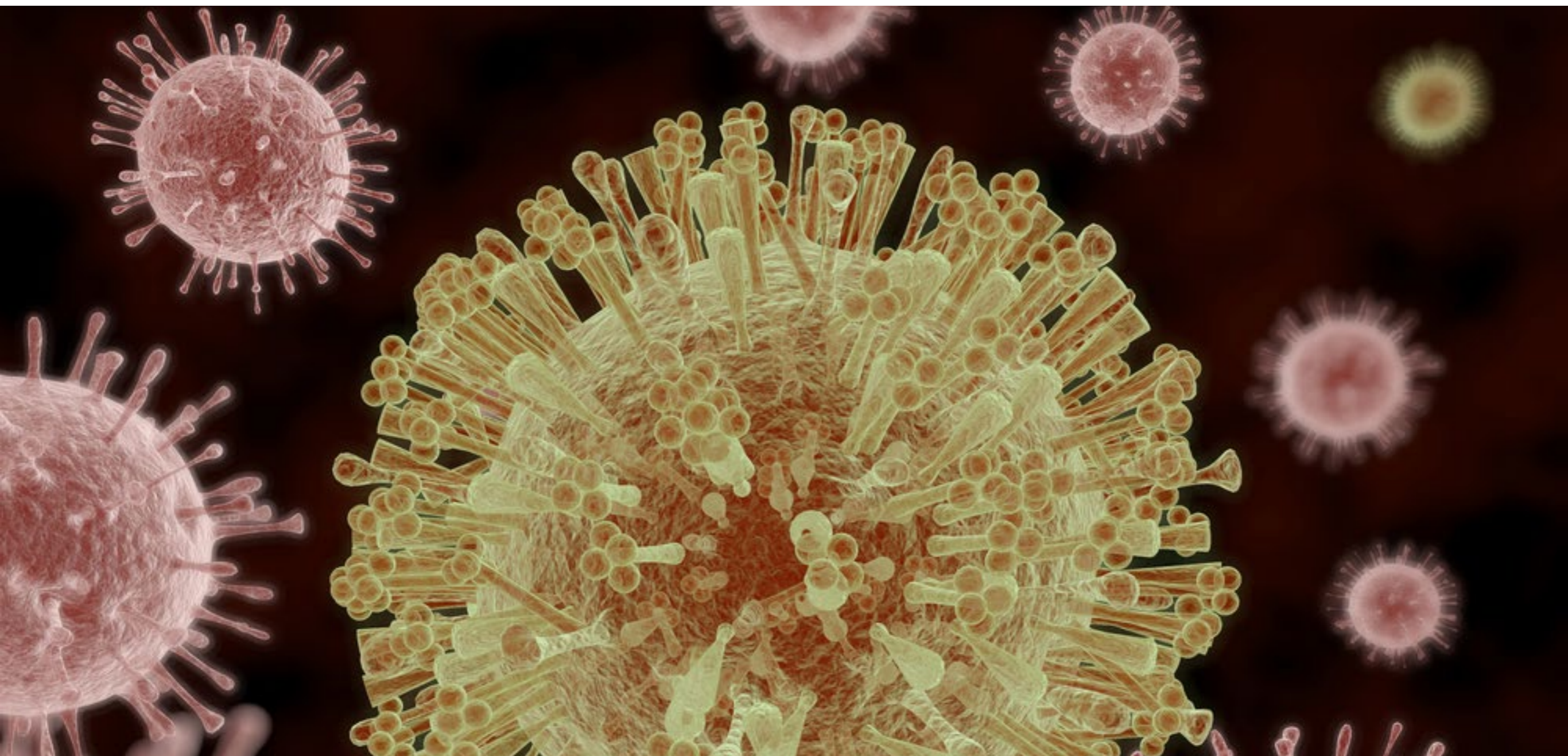
Dopo il raggiungimento della SVR è importante comunque continuare a monitorare i pazienti, soprattutto se di base presentano uno stadio di cirrosi F3-F4, con controlli ecografici per il rischio di evoluzione in HCC, epatocarcinoma HCV correlato.

Rispetto ai monoinfetti HCV, questi controlli sono più facilmente gestibili per i pazienti con coinfezione da HIV, in quanto soggetti periodicamente a controlli per l'HIV e a indagini più accurate.

Lo studio NoCo

Si tratta di un trial molto ambizioso che ha lo scopo di valutare la possibilità di ottenere l'eliminazione dell'HCV nella popolazione coinfetta HIV-HCV in Italia in un periodo di 3 anni, come risultato di uno screening esteso per HCV e dell'accesso universale ai farmaci antivirali ad azione diretta (DAA).

Lo studio sta procedendo un po' a rilento per via della lentezza dei comitati etici nell'approvare gli studi, procedura che richiede in media 7-8 mesi.



L'idea è quella di dividere i pazienti HIV positivi afferenti ai centri clinici della rete Icona in due categorie: i pazienti già nel database e già seguiti e poi tutti gli altri pazienti afferenti al centro che non rientrano nel database di Icona perché già in terapia antiretrovirale, questo perché Icona prevede solo l'arruolamento dei soggetti naive.

In tutti questi pazienti viene fatto uno screening per HCV e nei pazienti HCV positivi viene eseguito anche uno screening per l'RNA dell'HCV, perché potrebbe verificarsi un'infezione in atto o una re-infezione in soggetti anche già trattati.

Questo protocollo deve essere ripetuto annualmente in tutta la popolazione, un grosso impegno dal momento che la popolazione in carico ad alcuni centri raggiunge 2000-3000 persone.

La popolazione arruolata è di 4000-5000 soggetti con un'età media di 49 anni e si può notare come gli HCV negativi siano più giovani degli HCV positivi che per il 21% sono donne. La popolazione femminile infatti risulta essere maggiormente coinfecta e più a rischio di HCV rispetto a quella maschile.

La nazionalità maggiormente rappresentata è quella italiana, dal momento che il virus HCV è molto meno diffuso nei paesi del sud del mondo rispetto all'Italia. La via di trasmissione nella popolazione HCV positiva è nel 63% dei casi dovuta alla tossicodipendenza, mentre nella popolazione HCV negativa è correlata al MSM.

Qual è la percentuale di positività?

Il 34% di pazienti testati sono HCV positivi, ma il dato nuovo è che di questi soggetti solo il 35% è HCV-RNA positivo, quindi virémico. Questo dimostra che più della metà dei pazienti sono stati curati e sono guariti.

Le nuove infezioni sono lo 0,5%, mentre i soggetti HCV positivi che non erano mai stati precedentemente testati sono il 7,6%.

Tutti i dati riportati da questo studio erano abbastanza prevedibili, salvo quello relativo alla riguardante la guarigione da HCV che supera il 50%.



- Le persone principalmente a rischio di infezione da HCV sono quelle anche maggiormente esposte all'infezione da HIV, soprattutto i tossicodipendenti
- Il paziente coinfecto presenta una serie di patologie extra epatiche in netta maggioranza rispetto al paziente monoinfecto: primi tra tutti per frequenza sono gli eventi cardiovascolari, poi quelli renali e il diabete.
- La prevalenza di un determinato genotipo coincide con la maggior prevalenza del fattore predittivo associato al genotipo; ad esempio per GT1, il fattore predittivo è l'MSM, in contrapposizione alla minor prevalenza della tossicodipendenza, associata al genotipo 3.
- Nel Report del 2018, rispetto ai dati del 2017, è possibile notare come attualmente è sempre maggiore il numero di soggetti che viene trattato in stadi iniziali di fibrosi (F0-F2)
- I soggetti che hanno eradicato l'infezione migliorano non solo dal punto di vista epatico ma anche extraepatico (effetto positivo soprattutto sugli outcome cardiovascolari e renali).

Medico di medicina generale, qual è il suo ruolo nella gestione dei pazienti con epatite C?

“Potenzialmente il ruolo terziario del medico di famiglia si può collocare nel processo di cura dell’epatite C a diversi livelli, in particolare nella fase di pre-terapia. La medicina territoriale è quella che può scovare questa infezione sommersa di cui tanto si parla e i cui numeri a volte sfuggono, per poi fare riferimento alla medicina specialistica. Questo è il percorso forse più semplice, immediato e realizzabile” ha evidenziato il **prof. Giovanni Battista Gaeta**, Ordinario di Malattie Infettive Università degli studi della Campania “Luigi Vanvitelli” di Napoli durante la sua relazione al congresso SIMIT.

I residenti in Italia sono iscritti alle liste dei medici di medicina generale (MMG), noti anche come medici di famiglia, e ciascun medico ha in media 1500 assistiti, assicurando una copertura su tutto il territorio nazionale.

Il medico di famiglia potrebbe avere un ruolo anche durante la terapia, sorvegliando e assicurando la compliance del paziente e curando la relazione con il centro prescrittore, mantenendo uno scambio di informazioni la cui mancanza è una nota do-



lente che dipende da entrambi gli interlocutori. Infine, l’MMG potrebbe avere anche un ruolo nella fase post-terapia, sorvegliando il paziente e seguendo le problematiche collegate al trattamento.

Uno studio europeo coordinato dal Dipartimento di Igiene di Firenze (Bechini et al., Prev. Med. Hyg 2016) è andato ad analizzare l’attitudine del medico di famiglia a valutare i pazienti (per l’infezione da HCV) considerando varie popolazioni come migranti, tossicodipendenti etc.

“ Il medico di famiglia potrebbe avere un ruolo anche durante la terapia, sorvegliando e assicurando la compliance del paziente e curando la relazione con il centro prescrittore. ”

“ L’MMG italiano non propone un test di screening per l’epatite C a un paziente immigrato. ”

Per quanto riguarda i migranti, solo in Paesi come Germania e Olanda, che da lungo tempo hanno una storia consolidata di immigrazione hanno l'attitudine a valutarli per l'HCV. Il medico generico italiano non propone di default un test di screening per l'epatite C a un paziente immigrato anche se questa popolazione è decisamente in aumento nel nostro Paese e oggi si attesta intorno ai 5-6 milioni.

Se invece ci si sposta sulla popolazione dei tossicodipendenti, l'Italia risulta sulla stessa linea di altri Paesi europei per quanto riguarda la proposta di screening. L'opera dei medici di famiglia potrebbe essere estremamente interessante per il numero di persone che afferrisce ai Sert (servizi per le tossicodipendenze), perché dovrebbero già conoscere le famiglie e quindi avere un dialogo migliore.

Dallo studio emerge che il 36% degli MMG italiani ha l'attitudine a proporre lo screening alla popolazione degli MSM (uomini che fanno sesso con altri uomini) e dei sex workers, in contrasto con percentuali molto più elevate di UK, Germania e Olanda.

In caso di test anormale della funzione epatica, il 64% degli MMG propone lo screening per l'HCV, se il test è anormale per due volte consecutive allora la percentuale dei medici che propongono lo screening sale al 79%.

“ L'80% dei pazienti viene inviato ai centri prescrittori dai medici di medicina generale specialmente nella prima fase del trattamento. ”



Prof. Massimo Andreoni

HIV: nuovi biomarcatori per valutare l'efficacia delle terapie

 **GUARDA IL VIDEO**

Per quanto riguarda l'attività dei medici di famiglia nel seguire gli effetti collaterali in corso di trattamento, il solito studio riporta che tra la fine dell'epoca dell'interferone e l'inizio dell'epoca dei DAA, in Italia questa era una prassi comune nel 64% degli MMG.

Secondo gli specialisti questa percentuale è nettamente inferiore, gli esperti infatti considerano che solo 1 MMG su 3 dà il giusto peso agli effetti collaterali di questi farmaci. Questi dati dimostrano che non vi è un buon feeling tra lo specialista e il medico di famiglia.

Nel determinare la carica virale, anche in questo caso, i medici di famiglia affermano di essere disponibili nel 36% dei casi, mentre lo specialista è sicuramente più pessimista su questa forma di collaborazione e riporta un 22%.

In uno studio italiano di Aliberti et al “Optimizing patient referral and center capacity in the management of chronic hepatitis C” del 2018 pubblicato su Clinic and Research in Hepatology and Gastroenterology è stato utilizzato il metodo Delphi, un metodo basato sul trovare un consenso attraverso l’invio di una prima ondata di questionari e poi un successivo invio dell’elaborato con una seconda serie di domande.

Questo studio si è concluso nel maggio 2017, subito dopo che in Italia è stato approvato l’uso dei DAA per l’epatite C. Hanno partecipato 167 centri e più di 500 prescrittori, il rapporto tra i centri prescrittori per regione e quelli che hanno effettivamente partecipato dimostra che c’è stata un’adesione importante e ben distribuita tra le varie aree italiane; gli infettivologi sono stati quasi la metà dei centri partecipanti, rispecchiando la situazione territoriale della prescrizione di questi farmaci, seguiti dai gastroenterologi e dagli internisti.

Cosa ci riguarda di più di questo studio?

In questo studio è stato sottolineato come l’80% dei pazienti venga inviato ai centri prescrittori dai medici di medicina generale specialmente nella prima fase del trattamento, quando il paziente è ammalato seriamente. Oggi tutti i centri sentono l’esigenza di migliorare questo rapporto con i medici di famiglia e anche con gli specialisti territoriali perché nei 2/3 dei casi i pazienti provengono dagli specialisti ambulatoriali.

Si sta dunque sviluppando buon accordo per migliorare il rapporto con i medici di famiglia e avere delle iniziative di comunicazione in senso bilaterale; solo una minoranza afferma che questa strada non sia appropriata per risolvere il problema.

In definitiva sussistono diverse barriere ai flussi di pazienti come mostrato nel box. 1.

In Italia, nel mese di novembre 2018, sono stati trattati 4019 pazienti ma vi è ancora un numero rilevante di pazienti con cirrosi. Un fatto singolare se si pensa che il piano nazionale epatiti ha permesso il trattamento in primis a pazienti cirrotici per poi rivolgersi alla restante popolazione con HCV. Probabilmente, una quota di questi pazienti più gravi non è stato identificato precocemente e di conseguenza indirizzato tardi ai centri prescrittori. Dall’altro lato è importante sottolineare che la maggior parte dei pazienti è trattabile con terapie semplificate anche in presenza di comorbidità.

Da quanto detto finora emerge che potrebbe essere interessante: 1) fornire ai medici di medicina generale una lista pre determinata di esami da eseguire sui pazienti positivi all’HCV; 2) utilizzare il punteggio APRI per identificare l’eventuale presenza di cirrosi.

Questi due suggerimenti importanti potrebbero essere inseriti in un algoritmo territoriale semplificato.

Box 1

- Sovraccarico dei centri
- Mancanza di personale medico e di tempo
- Mancanza di personale infermieristico
- Mancanza di risorse economiche
- Mancanza di personale amministrativo e tecnico
- Mancanza di relazioni strutturate con i medici del territorio

“ Vi è ancora un numero rilevante di pazienti con la cirrosi. ”

È possibile coinvolgere maggiormente i medici di famiglia anche nel processo di cura?

Per rispondere a questa domanda bisogna tenere conto anche del numero di pazienti affetti. Paesi come Irlanda, Francia e Germania in cui il numero di pazienti con tale problema è nettamente inferiore all'Italia è già previsto un coinvolgimento dei medici di famiglia.

Dallo studio di Aliberti et al emerge che nel nostro Paese, circa 1/3 delle regioni partecipanti dovrebbe aumentare il numero di centri prescrittori sul proprio territorio. Emerge anche una lamentela generalizzata riguardo alle carenze di personale, dal medico all'amministrativo, nei suddetti centri.

Un paese avanti in questo senso è l'Australia che, per necessità territoriale essendo molto estesa, ha decentralizzato il trattamento ai medici di famiglia.

Uno studio condotto in Australia su circa 700 pazienti trattati con DAA, riporta che il 25% è in terapia sotto controllo dell'MMG e con una risposta terapeutica sempre eccellente. Questo dato dimostra che il trattamento può essere di pertinenza anche di un medico di famiglia.

Perché i pazienti rifiutano il medico di medicina generale?

Il primo grande problema è relativo alla privacy; i pazienti sono timorosi di incontrare parenti e partner nella sala d'attesa. Per risolvere questo aspetto molti Paesi europei hanno implementato il test ad anonimato, anche per l'epatite C, oltre che per l'HIV. In Europa è raddoppiato in due anni il numero dei paesi che offre questo test in anonimato.

Altra preoccupazione deriva dalla scarsa fiducia nelle conoscenze e nelle capacità dell'MMG.

Due studi italiani, hanno selezionato random dal database dei medici di famiglia dei pazienti su cui hanno effettuato uno screening con test salivare. Sui casi positivi è stata calcolata la viremia. Il primo studio italiano (Andriulli et al 2018 Eur J Internal Med) su circa 5000 pazienti in 5 grosse città italiane, ha riportato che il 2,3% dei soggetti era anti-HCV positivi e il 74% HCV-RNA positivi ed il 20% non ne era a conoscenza.

Il secondo studio, analogo, è stato eseguito dal dott. Caporaso a Napoli in un quartiere disagiato e molto sovraffollato. Sono stati considerati 1300 screening, il 3% è risultato anti-HCV positivo, il 77% HCV-RNA positivo e il 22% non ne era consapevole.

“ Nel nostro Paese, circa 1/3 delle regioni dovrebbe aumentare il numero di centri prescrittori sul proprio territorio. ”

“ I pazienti sono timorosi di incontrare parenti e partner nella sala d'attesa. ”

Da questi due studi sembrerebbe che il sommerso, ovvero i pazienti non diagnosticati, non sia così esteso. In realtà guardando bene le cifre il problema non è limitato, se infatti calcoliamo il 20% di 400.000 pazienti HCV positivi otteniamo un valore pari a 60-80.000 persone.

Altro studio che ha valutato il sommerso è stato eseguito dal gruppo del prof. Raimondi di Messina; si è basato sulla selezione di persone tramite test di funzione epatica, transaminasi e gamma-Gt. Sono stati testati 5.800 pazienti, il 20% aveva qualche valore alterato di funzionalità epatica e di questi 5-8% erano anti-HCV positivi, mentre il 30% non era consapevole del proprio stato di infezione.

Un algoritmo di linkage to care dei pazienti identificati dal medico di medicina generale propone che lo stesso medico si debba preoccupare di fare un core di analisi per valutare se il paziente è piretico, lo stato degli enzimi epatici e calcolare lo score APRI. Successivamente riferire il paziente allo specialista il quale accerterà la presenza di cirrosi, comorbidità e comedicazioni e a questo punto il paziente semplice, F0 e F1, potrebbe essere seguito dal medico di medicina generale, mentre il paziente più complicato rimanere in carico ai centri. È un algoritmo provocatorio ma che fotografa una situazione su esperienza di altri paesi.



“ Sembrerebbe che il sommerso non sia così esteso. In realtà, in Italia il 20% dei pazienti HCV positivi non è stato ancora diagnosticato. ”

“ In Italia alcune regioni hanno implementato un registro dei pazienti individuati ma non ancora trattati e hanno cercato, sulla base di una piattaforma elettronica, di stabilire un rapporto di scambio di notizie con il centro prescrittore, informando il medico delle procedure diagnostiche e terapeutiche. ”

Che cosa si è fatto in Italia per stabilire il contatto con i medici di famiglia?

Alcune regioni hanno implementato un registro dei pazienti individuati ma non ancora trattati e hanno cercato, sulla base di una piattaforma elettronica, di stabilire un rapporto di scambio di notizie con il centro prescrittore, informando il medico delle procedure diagnostiche e terapeutiche. In Italia ci sono due registri funzionanti: la rete Sicilia che nel 2018 è arrivata a inserire nel proprio database fino a 500 pazienti e la piattaforma campana con 120 pazienti (dato riferito ad ottobre 2018).

In conclusione, in Italia il medico di medicina generale viene messo al centro del rapporto con la popolazione, anche quella con HCV e si configura come centro di smistamento importante verso i centri prescrittori. C'è ancora molto da fare considerando che oggi la grande maggioranza dei pazienti trattati in Italia sono FO-F2, cioè persone senza sintomi che vengono diagnosticate per caso, a volte in concomitanza di analisi per l'appendicite. Per tale motivo è molto importante che questi pazienti vengano recuperati nel processo di cura.



- Il ruolo terziario del medico di famiglia si può collocare nel processo di cura dell'epatite C a diversi livelli, in particolare nella fase pre-terapia ma anche nell'assicurare l'aderenza alle cure e nella fase post-trattamento.
- Si sta sviluppando un buon accordo per migliorare il rapporto tra centri prescrittori e medici di famiglia e avere delle iniziative di comunicazione in senso bilaterale.
- Vi è ancora un numero rilevante di pazienti con cirrosi probabilmente perché identificato troppo tardi e di conseguenza inviato in stadio avanzato ai centri prescrittori.
- Potrebbe essere interessante fornire agli MMG una lista pre-determinata di esami da fare se un paziente è identificato come positivo all'HCV e diffondere l'APRI score per cominciare a capire se un paziente ha o meno la cirrosi.
- In Italia ci sono due registri funzionanti: la rete Sicilia e la piattaforma campana.

Epatite C, la popolazione più colpita è quella dei tossicodipendenti

Nell'infezione da HCV, la popolazione in cui sono maggiormente rappresentati i pazienti non diagnosticati e non trattati sono i tossicodipendenti. Bisogna attuare programmi di riduzione del danno, verificando che nei SerD sia effettuato lo screening e attuando il trattamento con i nuovi farmaci. È quanto evidenziato dal **Prof. Massimo Andreoni**, Docente di Malattie Infettive all'Università Tor Vergata di Roma e Direttore Scientifico Simit, Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali durante il congresso di Torino.

L'epidemiologia dell'infezione da HCV si stima tramite due parametri: l'incidenza e la prevalenza all'interno della popolazione. Nei tossicodipendenti l'incidenza e la prevalenza risultano molto aumentate rispetto ad altre popolazioni a rischio, ad esempio si stima che siano 10 volte superiori all'incidenza e la prevalenza calcolate nella popolazione omosessuale.

L'incidenza nei tossicodipendenti risulta compresa tra i 5 e i 42 casi per 100 anni-persona e la prevalenza superiore al 60%, quindi è inevitabile che questa diventi la popolazione d'interesse per qualsiasi strategia di cura per il singolo o per l'eliminazione di un virus con un intervento di sanità pubblica. Evidentemente questa è la popolazione principale su cui agire

“ Un tossicodipendente su 2 presenta l'infezione da HCV. ”



Prof. Massimo Andreoni

HCV: come identificare e trattare i pazienti più difficili?

 **GUARDA IL VIDEO**

perché l'80% delle nuove infezioni si verificano tra tossicodipendenti.

Non è da trascurare anche il dato che un tossicodipendente con infezione da HCV in 3 anni è in grado di infettare altre 20 persone.

La prevalenza della tossicodipendenza nel mondo è stimata in più di 15 milioni di persone; questa cifra potrebbe anche essere sottostimata perché il concetto di tossicodipendenza è un argomento molto vario che andrebbe definito meglio per poter capire chi includere nel conteggio.

L'Italia ha certamente una prevalenza di tossicodipendenti che oscilla tra 0,5-1%, quindi tra le 300.000-600.000 persone e, per

quanto riguarda la prevalenza italiana di infezioni da HCV tra i tossicodipendenti, si stima sia tra il 40% e il 60%. Questo vuol dire che un tossicodipendente su 2 presenta l'infezione da HCV.

La diffusione a livello mondiale di eroina sta aumentando la trasmissione dell'HCV.

Negli USA alcuni Stati, in pochi anni, hanno avuto un incremento della prevalenza di infezione da HCV del 200% tra i tossicodipendenti. Evidentemente la trasmissione dell'HCV non è sotto controllo; si sta verificando una esplosione legata all'incremento dell'utilizzo di sostanze tossiche per via endovenosa.

Molto d'impatto e impressionante è come si sia modificata la situazione americana dal 2007 al 2015; confrontando l'epidemiologia dell'infezione da HCV secondo l'età anagrafica si evidenzia che nel 2007 si riscontrava un solo picco di infezione tra i 50 e i 70 anni, mentre nel 2015 è comparso un secondo picco in età più giovanile, tra i 20 e i 30 anni.

È necessario un trattamento finalizzato a eliminare l'infezione e a controllare la diffusione della malattia all'interno della popolazione.

Oggi ci poniamo l'obiettivo, considerando il modus operandi "test and treat", di attuare un progetto all'interno dei SerD.

È necessario un trattamento che diventi finalizzato ad eliminare l'infezione e a controllare la diffusione della malattia all'interno della popolazione.

Oggi abbiamo a disposizione terapie in singola compressa, efficaci e pangenotipiche, inoltre questi farmaci creano poche interazioni con le sostanze di cui queste persone abusano, quindi il sistema è certamente attuabile.

"Nella popolazione dei tossicodipendenti più che mai esiste il concetto di sommerso, ovvero una percentuale di soggetti che sono infetti ma che non sono diagnosticati; in questo contesto lo screening, evidenziato dal test and treat, diventa argomento rilevante" ha sottolineato Andreoni.

Quali sono i dati italiani?

Una relazione al Parlamento del 2016 riportava che su 143.000 assistiti all'interno dei SerD in Italia, solo il 20% era stato testato per l'HCV, e di questi il 43% erano positivi. Tale percentuale è elevata nonostante lo screening all'interno dei SerD era poco effettuato.

Recentemente, è stata eseguita un'indagine, con il contributo di GIVEA, su 638 SerD italiani che ha adottato la metodologia Delphi, utile per trovare una condivisione sulle diverse problematiche tra i diversi operatori.

È stato inviato un primo questionario a 900 sanitari che operavano all'interno dei SerD reclutati e successivamente un secondo questionario, per centrare il punto, a 193 SerD italiani.

Un primo dato, importante da sottolineare per comprendere la situazione attuale, che emerge da questa analisi è che solo

Solo nel 20% dei SerD è presente personale competente di infettivologia.

nel 20% dei SerD è presente personale competente di infettivologia. Quindi, a differenza dei centri per l'HIV, la competenza infettivologica oggi è diventata una rarità.

Delle 261 persone intervistate, l'80% erano persone che operavano in SerD medio-grandi con 200 utenti e l'87% aveva una lunga esperienza di sanità svolta nei SerD.

SerD oggi: la situazione italiana

Durante l'indagine è stato proposto un algoritmo finalizzato allo screening dei pazienti e sono emersi alcuni dati interessanti: l'89% degli operatori intervistati era in grado di inviare allo screening il 50% dei soggetti potenzialmente a rischio di infezione, ma nei SerD dovrebbe esserci la possibilità di valutare il 100% dei soggetti che necessitano dello screening.

Lo screening periodico è indispensabile nei soggetti tossicodipendenti a prescindere che siano stati trattati o meno. Il dato che emerge dall'indagine è drammatico perché solo il 17% dei SerD è in grado di garantire uno screening periodico ai propri pazienti.

Alla base di un numero di pazienti valutati inferiore al 50% c'è sostanzialmente una carenza di personale, soprattutto infermieristico.

Per quanto riguarda invece l'algoritmo proposto per il referral activity è emerso che il 72% dei SerD è in grado di dare un sufficiente referral, ovvero l'invio al centro di riferimento per il trat-

“ Solo il 17% dei SerD è in grado di garantire uno screening periodico ai propri pazienti. ”

tamento, e di dare un harm reduction, ovvero un intervento di riduzione del danno, che è fondamentale per questi pazienti.

Non è sempre facile per il SerD inviare un paziente in un centro di riferimento per il trattamento perché molto spesso è lontano e il personale è insufficiente.

Altri dati interessanti emersi dall'indagine sono i seguenti: solo l'81% dei SerD intervistati è in grado di permettere il trattamento di almeno il 50% dei soggetti (sempre per motivi di carenza di personale e di competenze); la riduzione del danno è applicata solo nel 50% dei SerD rispetto al 100% che è la percentuale auspicabile.

Il quadro mostrato è un'istantanea riferita ad aprile del 2018. I motivi alla base di questa situazione sono da ricercare sicuramente nelle difficoltà intrinseche ai tossicodipendenti che richiedono approcci specifici di salute pubblica, dovute a caratteristiche specifiche: alta incidenza e alta prevalenza, stigmatizzazione, discriminazione e difficoltà di accesso ai servizi.

È necessario cambiare il paradigma secondo il quale il paziente si reca alla struttura sanitaria; dovrebbe infatti essere quest'ultima a raggiungere il paziente e per questo bisogna creare un nuovo modello che è sviluppabile secondo quanto mostrato dallo schema del box 1.

“ È necessario cambiare il paradigma secondo il quale il paziente si reca alla struttura sanitaria; dovrebbe infatti essere la struttura sanitaria a raggiungere il paziente e per questo bisogna creare un nuovo modello. ”

Box 1

Gli approcci per promuovere il linkage to care comprendono:

- Test rapido on-site con risultati in giornata
- Esecuzione di test di biologia molecolare reflex sui campioni con sierologia positiva, che danno una risposta immediata
- Esecuzione immediata del fibroscan
- Utilizzo di marcatori diversi di malattia (Fib4)
- Trattamento immediato senza test genotipico
- Semplificare il referral soprattutto se il centro di trattamento è lontano dal SerD

Esperienze di efficacia del linkage to care

Una prova del test rapido e del successivo invio al SerD è stato fatto per una settimana in occasione della giornata mondiale della povertà. Nello specifico sono stati considerati i senza fissa dimora che venivano immediatamente testati e successivamente inviati al trattamento; in questo caso la mancanza di un domicilio era la causa principale del mancato trattamento.

Anche l'uso immediato del Fibroscan è stato valutato in un'esperienza in regioni periferiche del Canada ed è emerso che il suo utilizzo precoce riduce drasticamente, da 257 a 56, le giornate di attesa di inizio del trattamento.

Un'altra esperienza invece è quella italiana regionale di "una regione senza la C", in cui i volontari giravano di notte per proporre il test ai tossicodipendenti, non appartenenti ai SerD e che quindi si ritrovavano nei punti di Roma conosciuti per spaccio e utilizzo di droghe. Delle 4000 persone intervistate 829 hanno accettato di fare il test e di questi 178, il 21%, è risultato positivo.



Questa esperienza ha fatto emergere diversi aspetti positivi a partire dall'intervento che si è mostrato cost effective, perché 800 persone, raggiunte di notte, hanno accettato di fare un test che richiede un certo tempo per essere eseguito; inoltre si sono rese disponibili a riferirsi a un determinato centro che poteva non essere vicino alla loro zona di frequentazione.

Esperienze analoghe sono state eseguite anche in altri Paesi dimostrando che funzionano molto bene; ad esempio in Australia questa procedura ha ridotto la prevalenza dell'infezione dal 46 al 32% in un solo anno.

In Olanda trattare in maniera generalizzata ha portato a una riduzione dell'incidenza di HCV, da 93 infezioni durante 8.290 person-years di follow-up nel 2014 a 49 durante 8961 person-years di follow-up nel 2016, riducendo pertanto del 50% l'incidenza di nuove infezioni.

I comportamenti delle persone non si sono modificati in questo caso, quindi è un intervento che misura effettivamente la liberalizzazione del trattamento in maniera massificata.

Il problema però è la re-infezione, in particolare nella popolazione dei tossicodipendenti. Negli interventi di terapia su questa popolazione l'harm-reduction diventa l'elemento fondamentale, non possono essere scisse le due attività (trattamento e harm reduction) e la terapia sostitutiva con oppioidi deve essere fatta in maniera intelligente, con dosi adeguate e percepite dalla persona stessa come sufficienti.

Senza questo intervento combinato non sarà possibile raggiungere l'obiettivo.

L'entità dell'intervento di trattamento generalizzato, che nell'infezione da HCV si è visto deve raggiungere l'8-10% annuo di persone malate e infettate, e un harm-reduction fatto bene, consentono un'alta probabilità di eliminare l'infezione.

“L'intervento è sicuramente complicato, soprattutto perché esistono tanti modelli efficaci che devono essere personalizzati in funzione dei diversi SerD, della loro localizzazione, della loro possibilità e disponibilità, però tutto questo è fattibile” ha concluso Andreoni.



- • L'80% delle nuove infezioni si verificano tra tossicodipendenti.
- • Molti tossicodipendenti non sono consapevoli dell'infezione e pochi iniziano il trattamento, a causa dello stigma, della discriminazione e delle difficoltà nell'accesso ai servizi. Queste persone spesso hanno un atteggiamento negativo verso la terapia conoscendo solo la scarsa efficacia dei vecchi regimi terapeutici e non quella delle nuove terapie.
- • Il trattamento orale è altamente efficace e di breve durata. È un trattamento composto da una singola compressa e quindi con grande semplicità d'uso.
- • È necessario creare modelli semplificati di cure per l'HCV per migliorare il test, l'accesso ai servizi sanitari e il trattamento.
- • Sono urgenti programmi di riduzione del danno ad alta copertura per prevenire la trasmissione e la reinfezione dell'HCV (OST- terapia sostitutiva con oppioidi e NSP- programmi di scambio aghi e siringhe).

Curare l'infezione da virus dell'Epatite C prima della malattia, il ruolo del test and treat nel paziente migrante

I migranti rappresentano un serbatoio per l'infezione da virus dell'HCV come tante altre popolazioni speciali, es. tossicodipendenti, homeless, carcerati e i pazienti con co-infezione. È quanto evidenziato dalla presentazione del **Dott. Gianpiero D'Offizi**, Malattie Infettive Epatologia INMI L. Spallanzani durante il congresso SIMIT.

Oltre il 75% della popolazione con HCV non è consapevole di essere infetto, e all'interno della popolazione migrante questa percentuale è sicuramente più elevata perché i sistemi sanitari in partenza sono incapaci di potere gestire la sierologia di queste persone.

La migrazione è un movimento importante che raccoglie circa 232 milioni di migranti nel mondo, 3,2% della popolazione del pianeta, di cui circa 18 milioni rifugiati e richiedenti asilo, è dunque un problema globale.

La richiesta di aiuto da parte dei migranti all'Italia arriva direttamente dalla Libia e da una seconda linea che passa attraverso il Marocco, da cui però risulta più difficile partire.

Sicuramente il problema della migrazione, nonostante gli interventi legislativi anche drastici recenti, si sta ridimensionando dal punto di vista numerico: l'anno scorso è stato registrato il 34% in meno di presenze, ma quello che deve essere sottolineato è che a monte di questa riduzione esiste un'au-

“ Oltre il 75% della popolazione con HCV non è consapevole di essere infetto, e all'interno della popolazione migrante questa percentuale è sicuramente più elevata perché i sistemi sanitari in partenza sono incapaci di potere gestire la sierologia di queste persone. ”

tentica tomba nel mediterraneo che contiene migliaia di migranti.

I dati comparativi degli ultimi 3 anni, per quanto riguarda i migranti sbarcati in Italia, riportano che al 30 novembre del 2018 ci sono stati circa 23.000 migranti entrati nel paese.

La maggior parte dei migranti arrivano da Tunisia, Eritrea, Sudan, Nigeria e Costa d'avorio, ma anche da Pakistan e Iraq, quindi la zona serbatoio, da dove provengono i migranti che sbarcano poi in territorio italiano, è l'Africa, contenitore sia per l'HBV che per l'HCV.

Nel lavoro di Petruzzello (1) viene riportato che la prevalenza di infezione, misurata tramite gli anticorpi anti-HCV, è del 2,9%

“ La parte sub-sahariana dell’Africa rappresenta il vero serbatoio, la vera centrale operativa dell’infezione da HCV. ”

e questo significa un numero di pazienti infettati di circa 19 milioni, quindi una popolazione estremamente importante e numericamente significativa.

Scorporando e analizzando i dati di questa popolazione si realizza come effettivamente la parte sub-sahariana dell’Africa rappresenti il vero serbatoio, la vera centrale operativa dell’infezione da HCV.

Anche in un’altra metanalisi pubblicata su PLOSone (2), che raccoglieva 50 lavori per un totale di 39.000 soggetti, si vede come la sieroprevalenza arrivi all’1,9%, in questo caso i fattori determinanti erano l’età adulta dei pazienti e la regione di origine, in particolare la regione subsahariana; inoltre, i numeri aumentavano proprio quando la valutazione della sieroprevalenza veniva effettuata non calcolando la popolazione infantile.

In Italia i dati più interessanti vengono dalla regione Campania, nella zona del napoletano-casertano, dove è stato eseguito uno studio, dal gruppo del prof Sagnelli (3), che evidenzia come la positività dell’HCV oscilla tra 4,5% e 2,7% sia tra i rifugiati che tra i migranti irregolari.

Il gruppo del prof Sagnelli ha messo anche in evidenza altre caratteristiche, soprattutto tramite un linkage to care con un questionario che ha coinvolto circa 2032 migranti. L’intervento ha permesso di screenare persone in 5 centri allocati in 3

città diverse: Napoli, Caserta e Foggia, che possiedono una popolazione rappresentativa di migranti molto elevata. Ai 2032 soggetti coinvolti è stato proposto un questionario e, grazie alla presenza di mediatori culturali, 1727 hanno accettato, 70 dei quali sono poi risultati HCV positivi e di questi 31 sono risultati viremici.

Successivamente, in base alle caratteristiche della malattia, sono stati divisi in: pazienti con cirrosi, con epatite cronica e infine pazienti carriers-asintomatici; per quanto riguarda i primi due, ovvero cirrosi ed epatite cronica, è stata avviata una terapia secondo i criteri di prioritizzazione che prevedono il trattamento solo dei pazienti in stadio avanzato di malattia.

Le interessanti conclusioni di questo studio sono che con un modello organizzato, in cui sono presenti dei mediatori culturali dedicati, medici ben formati, strutture dedicate sul territorio con un supporto economico anche modesto e con una vasta esperienza, che deriva dallo studio continuo di queste popolazioni in Campania, è possibile arrivare ad avere un impatto in termini di linkage to care.

Non c’è bisogno di complessità ma di semplificazione e innovazione, due elementi che possono portare a ragionare e soprattutto a dare delle risposte in termini di efficacia terapeutica in queste frazioni di modulazione di cui si è parlato fino ad ora.

Dal punto di vista del processo di semplificazione ci sono delle esperienze interessanti che partono da un progetto eseguito in India in aeree poco agevoli e molto disagiate, nelle quali, diminuendo le analisi svolte durante il follow up di controllo, si è comunque arrivati a determinare un gruppo di pazienti con un SVR a 12 settimane del 93% (pazienti trattati con la combinazione SOF/VEL).

In particolare, solo 5 pazienti sono stati persi durante il follow up: due relapsers, uno non-responder e uno che aveva ritirato il consenso; questo dato è molto importante e porta a riflettere sulla necessità di semplificare l'approccio diagnostico e interventistico nei confronti di questi pazienti.

Un esempio importante di facilitazione del percorso viene dai SerD (HepCATT study, UK), in cui un'infermiera "facilitatore" è stata inserita nel modello per identificare i pazienti che non erano stati diagnosticati oppure non erano stati mai riferiti alle cure. Questa figura ha lavorato specificamente su questo progetto e nei 3 siti ha riportato un incremento dell'engagement piuttosto significativo, con una referral alla terapia assolutamente significativo.

Questo è un esempio che può sembrare banale ma fa riflettere perché nei SerD italiani difficilmente si riescono ad avere referenti che possano controllare sistematicamente lo stato di sieroprevalenza dei pazienti.

Anche l'utilizzo mobile del fibroscan come mostrato dallo studio VALID presentato al congresso ILC2017, può essere una strategia di accesso, anche se con il test adesso con una semplice formula è più semplice valutare lo stato di malattia del fegato.

Nel Valid Study il lavoro è stato svolto all'interno di un ostello dedicato agli homeless; i pazienti compilano dei questionari per valutare l'abuso di sostanze, vengono sottoposti a test sul sangue e vengono individuati i pazienti da sottoporre a sierologia dell'HCV, a valutazione della malattia epatica e successivamente avviati al trattamento. Non è dato sapere in questo studio quanti pazienti sono stati avviati al trattamento e quanti hanno risposto, però il risultato preliminare è che è stata individuata una prevalenza del 43% per HCV.

Questo è un esempio che può sembrare banale ma fa riflettere perché nei SerD italiani difficilmente si riesce ad avere dei referenti che possano controllare sistematicamente lo stato di sieroprevalenza dei pazienti.

Un altro esempio è il modello di Mobile Health Unit (EARTH study), il quale, incentrato sullo screening dell'HCV per pazienti homeless e persone in situazioni svantaggiate, utilizzando il test OraQuick per la ricerca rapida degli anticorpi anti-HCV, mostra che il 17,9% delle persone sottoposte a test erano positive per l'HCV.

Un'altra esperienza, che può essere riconducibile ad una provocazione interessante e coerente diretta all'intervento del prof. Gaeta sull'utilizzo di altre figure professionali per il trattamento dell'epatite C, è quella dello studio del modello ECHO, nel quale si evidenzia come il trattamento svolto da specialisti sia esattamente uguale a quello svolto da non specialisti, sottolineando dunque il fatto che non bisogna per forza essere epatologi e specializzati per poter trattare l'epatite C.

L'innovazione nasce anche dai dispositivi quindi avere a disposizione ad esempio l'Oraquick, permette ulteriormente di accedere alla possibilità di identificare e di iniziare questo linkage to care per i pazienti.

Questo discorso non vale soltanto per la sierologia dei pazienti, ma anche per approfondire il livello diagnostico e arrivare

“ Non bisogna per forza essere epatologi e specializzati per poter trattare l'epatite C. ”

a verificare se il paziente è viremico o se, in alternativa anche in maniera più economica, il paziente è positivo agli antigeni HCV.

In conclusione è importante ricordare che va preservata la salute di tutte le persone considerando che norme specifiche sono anche sancite nella dichiarazione dei diritti dell'uomo che regola l'accesso delle persone dal proprio paese verso il mondo, datata 1948, dalla nostra Costituzione che tutela la salute dei cittadini e da un decreto sicurezza e immigrazione del 2018.

Bibliografia

1. Petruzzello A. et al., *Global epidemiology of hepatitis C virus infection: An update of the distribution and circulation of hepatitis C virus genotypes*. *World Journal of Gastroenterology*
2. Greenaway C. et al., *Correction: The Seroprevalence of Hepatitis C Antibodies in Immigrants and Refugees from Intermediate and High Endemic Countries: A Systematic Review and Meta-Analysis*. *PLoS One*. 2015 Dec 9;10(12):e0144567. doi: 10.1371/journal.pone.0144567. eCollection 2015. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26650678>
3. Coppola N. et al., *Hepatitis B virus, hepatitis C virus and human immunodeficiency virus infection in undocumented migrants and refugees in southern Italy, January 2012 to June 2013*. *Euro Surveill*. 2015;20(35):30009. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2015.20.35.30009. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26530499>





- I migranti costituiscono un serbatoio di infezione da HCV in particolare se provengono dall'Africa sub-sahariana, capace di comunicare con gli altri serbatoi.
- I rischi per la salute del migrante permangono anche dopo anni dall'arrivo in Europa
- È necessaria una mediazione culturale, per contrastare l'incomprensione e la diffidenza dei pazienti.
- È opportuno limitare ma soprattutto semplificare le barriere burocratiche per l'accesso alla diagnosi e alle cure
- Bisogna progettare ed applicare modelli di percorsi diagnostico-terapeutici semplificati, sostenibili e riproducibili.

Epatite B, quali i farmaci del prossimo futuro?

Diverse company farmaceutiche stanno lavorando con l'obiettivo di trovare nuove terapie efficaci per contrastare il virus dell'epatite B (HBV). Delle molecole più promettenti e dei nuovi meccanismi in fase di valutazione se ne è parlato al congresso SIMIT. In particolare a fare il punto sulle ricerche in corso è stato il dr. Giuseppe Foti, direttore UOC Malattie Infettive AO Bianchi-Melacrino-Morelli Reggio Calabria.

Le nuove tecnologie contro l'HBV

Farmaci costruiti con la tecnologia dell'RNA interference (RNAi) come l'ARO-HBV a somministrazione sottocutanea utilizzano una sequenza di DNA per spegnere o "silenziare" un determinato gene. Questo processo si è dimostrato promettente come terapia limitata per individui con infezione cronica da virus dell'epatite B poiché è in grado di silenziare l'RNA messaggero (mRNA), con conseguente riduzione dei prodotti virali, come l'antigene di superficie dell'epatite B cronica o attiva (HBsAg).

L'uso di RNAi nella pratica clinica è stato limitato da problemi di sicurezza e dal suo metodo di somministrazione endovenosa. ARO-HBV - che comprende 2 piccoli RNAi (siRNA), ciascuno direttamente coniugato con N-acetil galattosamina per guidare l'epatocita è progettato per silenziare tutto l'mRNA da DNA circolare covalentemente chiuso (cccDNA) e il DNA virale integrato dell'ospite.

Il DNA circolare covalentemente chiuso (cccDNA) dell'Hbv negli epatociti infetti rappresenta la principale causa di riattivazione virale all'atto della conclusione della terapia.

Anche la biotech statunitense Arbutus Biopharma punta su questo tipo di terapia, grazie al suo candidato ARB-1467 a som-

L'uso di RNAi nella pratica clinica è stato limitato da problemi di sicurezza e dal suo metodo di somministrazione endovenosa.

ministrazione parenterale. Anche in questo caso i risultati in termini di diminuzione dell'HBsAg sono favorevoli anche se sono ancora carenti dati sul lungo periodo.

Anche la classe dei CAMs (Capsid assembly modulators) viene particolarmente studiata dal momento che ci sono numerose molecole che agiscono come inibitori dell'RNA pre-genomico. Emergono soprattutto due composti, ABI-H0731 che ha mostrato risultati incoraggianti in uno studio di soli 28 giorni con declino dell'HBV-RNA con 4 differenti dosaggi e JNJ56136379 che, dopo 28 giorni di trattamento con diversi dosaggi, ha portato a declino dell'RNA.

Meno recente è il farmaco NVR 3-778, first in class della categoria "core inhibitor per l'HBV" che ha mostrato, sempre su 28 giorni, una buona risposta soprattutto quando associato al Peg-Interferone.

Un'altra possibilità che si svilupperà negli anni è l'impiego dei NAPs (Nucleic Acid Polymers), farmaci antivirali ad ampio spettro con il compito fondamentale di andare a bloccare le particelle subvirali e, di conseguenza, diminuire l'inondazione di proteine di provenienza virale.

“ Si può anche agire sulla fase di formazione del cccDNA, praticamente bloccando la conversione di rc-DNA a cccDNA oppure bloccando l'ingresso all'interno del nucleo. ”

Il REP 401- Study è uno studio presentato a Boston a settembre 2018, in cui il REP 401, un NAP, veniva utilizzato nell'arco di 48 settimane con l'aggiunta di tenofovir per 25 settimane, oppure con tenofovir per 25 settimane più 20 settimane di tenofovir + interferone peghilato. I risultati dei 40 pazienti arruolati, con disponibilità di un follow-up di 24 settimane solo su 34 pazienti, evidenziano un 41% di cura funzionale.

Si può anche agire sulla fase di formazione del cccDNA, praticamente bloccando la conversione di rc-DNA a cccDNA oppure bloccando l'ingresso all'interno del nucleo, il che avrebbe anche un effetto favorevole, perché l'accumulo di rc-DNA favorirebbe la stimolazione di citochine anti-virali.

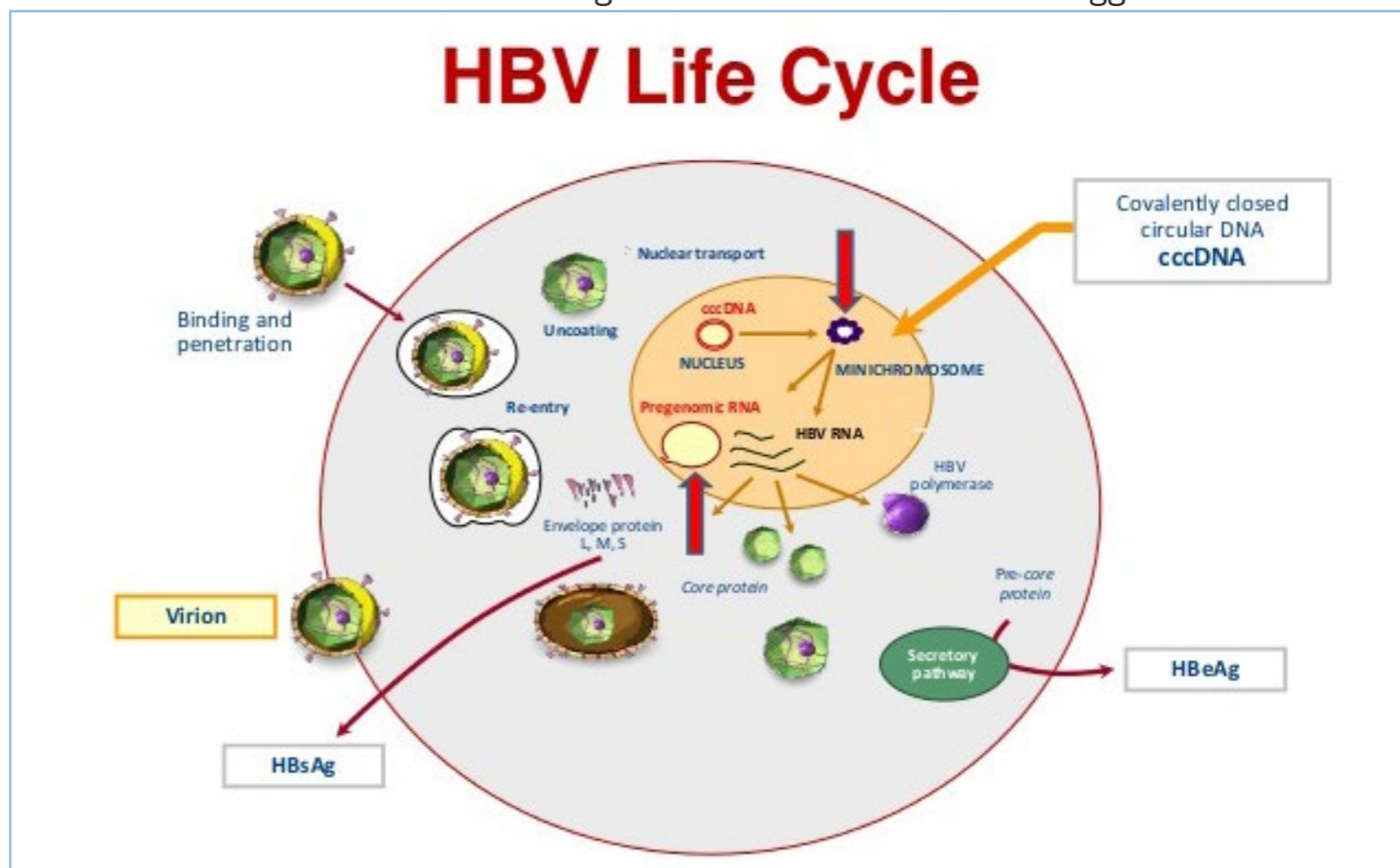
Un'altra possibilità è quella di agire sul controllo trascrizionale, in questo caso la proteina X può essere il target ottimale e infine puntare alla degradazione immuno-mediata o attraverso delle nucleasi ingegnerizzate che vanno ad alterare la struttura del DNA.

Riguardo alla terapia genica, è stata provata su molte linee cellulari e su modelli animali, però è una terapia ancora in evoluzione.

Un'altra classe sono gli immunomodulatori. La molecola che in questo ambito ha avuto un buon riscontro è SP9200 che ha un doppio meccanismo, in parte favorisce la risposta interferonica e in parte ha un'attività antivirale diretta, attraverso un blocco della polimerasi e della trascrizione e quindi della replicazione.

Nello studio ACHIEVE di fase II sono stati valutati diversi dosaggi per 12 settimane per poi passare alla terapia con tenofovir disoproxil fumarato.

All'ultimo congresso AASLD di San Francisco sono stati illustrati i dati della prima parte dello studio con il dosaggio più basso di 25 mg. Alla 12° settimana veniva aggiunto il tenofovir



che ha avuto un'azione contaminante sui risultati, che sono stati soddisfacenti dal punto di vista virologico ma non immunologico.

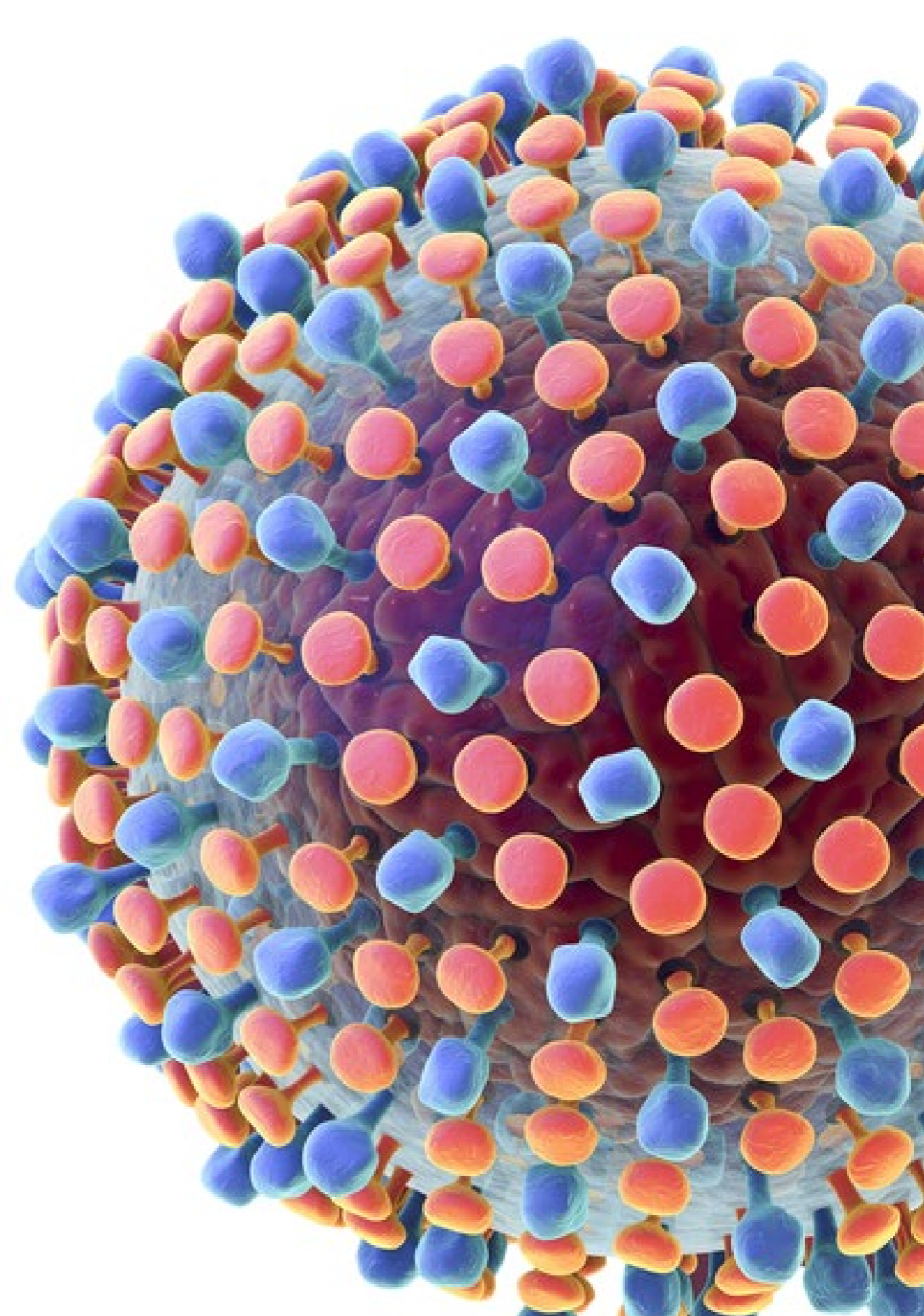
Uno studio di qualche anno fa in cui sono stati reclutati 178 pazienti ha valutato l'efficacia di un vaccino terapeutico, il GS-4774. In un braccio è stata somministrata solo la terapia orale, negli altri 3 sono stati utilizzati 3 diversi dosaggi di vaccino. In questo caso i risultati dal punto di vista virologico sono stati alquanto deludenti.

La strada che probabilmente bisognerà percorrere è cercare di capire meglio quali sono i meccanismi intrinseci cellulari ma anche altri aspetti che coinvolgono gli antagonisti dei TL receptor o anche il blocco di PD1/PD-L1 nel caso dell'infezione cronica. Gli anti PD1 verranno valutati sia da soli che insieme a GS-4774.

Molte compagnie sono impegnate nella lotta al virus dell'epatite B, con la tendenza ad adottare una politerapia comprendente un analogo nucleosidico, alcuni farmaci che agiscono sul ciclo di replicazione del virus B, un farmaco immunomodulante per avere una cura funzionale, oppure farmaci che silenziano il cccDNA.

È possibile la guarigione dall'HBV?

Una cura completa "sterilizzante" non è possibile, una cura funzionale è realisticamente possibile ma questa richiede più approcci terapeutici. In buona sostanza la strada è lunga e tortuosa.



Novità terapeutiche nel trattamento della Tuberculosis e della Micobatteriosi non tubercolari

- Il trattamento della tubercolosi latente nei pazienti candidati ai farmaci biologici
- Tuberculosis multiresistente, nuovi farmaci e strategie terapeutiche
- Micobatteriosi non tubercolari – Novità terapeutiche e Registro IRENE
- *Chimera*, il batterio killer va monitorato a livello nazionale

Il trattamento della tubercolosi latente nei pazienti candidati ai farmaci biologici

“Nei pazienti con malattie autoimmunitarie che necessitano di una terapia con farmaci biologici bisogna fare particolare attenzione al rischio di riattivazione della tubercolosi latente, in particolare se si usano inibitori del TNF- α . Le linee guida raccomandano di effettuare un test per identificare la presenza della forma latente dell’infezione e attuare una appropriata terapia preventiva”, ha spiegato **Delia Goletti** dell’Istituto Nazionale per le Malattie Infettive (INMI) L. Spallanzani, nella sua relazione al congresso SIMIT.

Con 10,4 milioni di nuovi casi di malattia attiva e 1,7 milioni di morti stimati nel 2016, la tubercolosi (TB), causata dal *Mycobacterium tuberculosis*, è ancora la malattia che genera più morti di qualsiasi altro singolo agente infettivo. Rappresenta un grave problema di salute pubblica, amplificato dall’emergere di ceppi resistenti ai farmaci antitubercolari più comunemente usati.

Una stima recente ha valutato in 1,7 miliardi i soggetti infetti dal batterio, quasi un quarto della popolazione mondiale. La gestione delle infezioni da tubercolosi latente (LTBI, latent tuberculosis infection) è importante perché può progredire fino alla forma attiva della malattia nel 5-10% dei soggetti, quando la risposta immunologica al batterio è inefficiente nel limitarne la crescita.

Tubercolosi latente e TNF- α

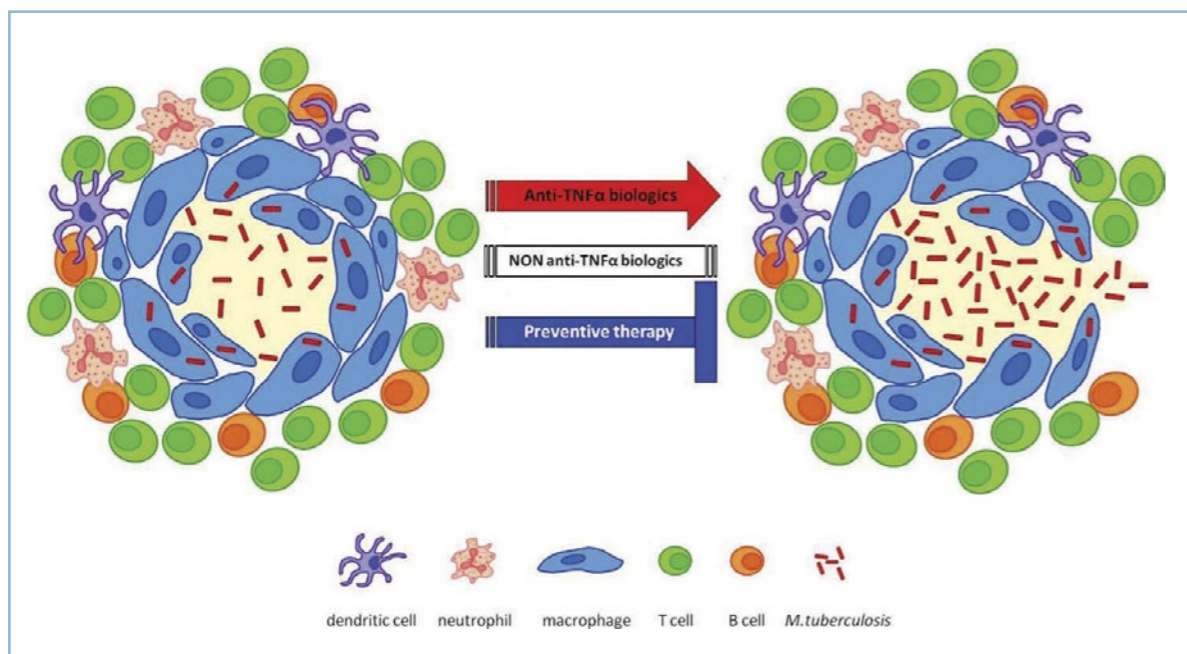
Tra le cellule e i fattori dell’infiammazione che costituiscono la difesa contro l’infezione tubercolare, il ruolo del TNF- α è cruciale nel mantenimento dell’integrità del granuloma, una struttura cellulare complessa e ben organizzata in cui il *M. tuberculo-*

sis è contenuto all’interno di una regione necrotica circondata da macrofagi epitelioidi e da uno strato di linfociti B e T.

Il TNF- α aumenta la capacità fagocitica dei macrofagi e aumenta il killing dei batteri intracellulari attraverso la formazione di intermedi reattivi del nitrogene e dell’ossigeno, che sinergizzano efficacemente con il TNF.

I cambiamenti nei livelli di TNF- α , come quelli indotti dai farmaci biologici anti-TNF, possono alterare l’integrità del granuloma con conseguente perdita del contenuto batterico, e possono comportare una ripresa della crescita dei micobatteri all’interno del granuloma durante un’infezione cronica latente. Al contrario, in base ai dati disponibili, i farmaci biologici non anti-TNF, che inibiscono CD20, CD28, IL-1, IL-6, IL-12, IL-23 o IL-17, hanno un effetto trascurabile o assente sull’integrità del granuloma tubercolare.

“ I cambiamenti nei livelli di TNF- α , come quelli indotti dai farmaci biologici anti-TNF, possono alterare l’integrità del granuloma con conseguente perdita del contenuto batterico, e possono comportare una ripresa della crescita dei micobatteri all’interno del granuloma durante un’infezione cronica latente. ”



Modulation of the granuloma integrity by preventive treatment for tuberculosis and biologic therapy [Goletti D et al. Expert Rev Anti Infect Ther. 2018 Jun;16(6):501-512]

Terapie biologiche nelle malattie immuno-mediate

Negli ambulatori che si occupano di malattie infettive vengono candidati alla terapia biologica pazienti affetti da patologie reumatiche, malattie infiammatorie intestinali o sclerosi multipla.

Esistono varie tipologie di farmaci biologici. Gli inibitori del TNF- α si differenziano per essere anticorpi monoclonali (infliximab, adalimumab, golimumab, certolizumab) o recettori solubili (etanercept) e per la loro capacità di legare più o meno tenacemente il TNF- α , un fattore importante da tenere in considerazione. Uno studio sperimentale ha evidenziato che la forza di legame influisce sulla crescita del micobatterio: rispetto a infliximab, etanercept ha un legame meno stabile e comporta una minore capacità di replicazione del micobatterio [Falahi-Sichani M et al. J Immunol. 2012 Apr 1;188(7):3169-78].

“ Due metanalisi, nel 2016 e nel 2018, hanno evidenziato che in pazienti con malattie reumatiche e in terapia con inibitori del TNF- α il rischio di tubercolosi era 4 volte superiore rispetto ai non trattati, ma era ben 17 volte superiore rispetto alla popolazione sana. ”

Due metanalisi, nel 2016 e nel 2018, hanno evidenziato che in pazienti con malattie reumatiche e in terapia con inibitori del TNF- α il rischio di tubercolosi era 4 volte superiore rispetto ai non trattati, ma era ben 17 volte superiore rispetto alla popolazione sana. Il rischio varia in funzione del farmaco biologico utilizzato e del paese in cui vengono effettuati gli studi, data la grande variabilità dell'endemia da regione a regione.

Da una ampia e importante metanalisi del 2018 [Winthrop KL et al. Clin Microbiol Infect. 2018 Jun;24 Suppl 2:S21-S40], che ha valutato il rischio di infezioni di varia natura legato all'uso di ogni singolo farmaco biologico a oggi disponibile, si evince che la riattivazione della tubercolosi in quanti fanno uso di biologici che non inibiscono il TNF- α è molto bassa, o addirittura assente.

“ La riattivazione della tubercolosi in quanti fanno uso di biologici che non inibiscono il TNF- α è molto bassa, o addirittura assente. ”

Screening per l'infezione tubercolare latente

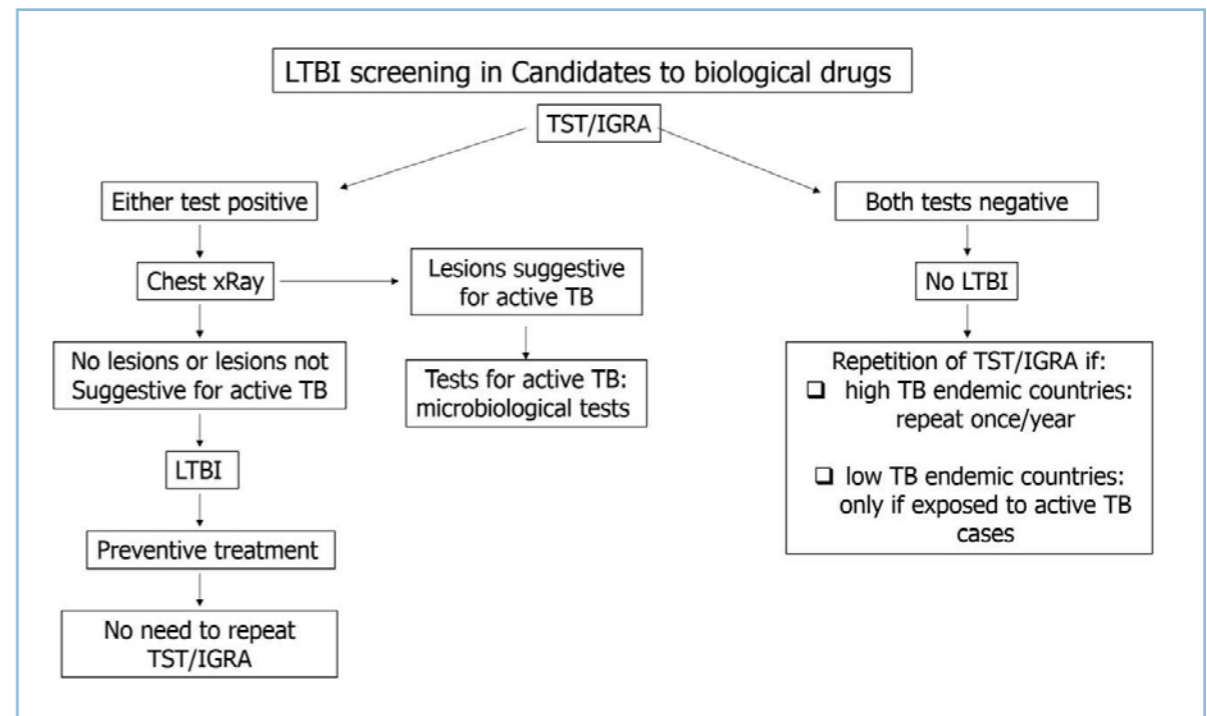
Secondo l'Oms viviamo in un'epoca in cui dobbiamo arrivare all'eliminazione della TB nel mondo, soprattutto nei paesi considerati a bassa endemia, ossia quelli che hanno meno di 10 casi per 100.000 abitanti, tra cui l'Italia, con raccomandazione di eseguire uno screening per LTBI e una terapia preventiva nei soggetti candidati a iniziare un trattamento con farmaci biologici, in particolare con gli inibitori del TNF- α .

Se non hanno ricevuto la vaccinazione antitubercolare BCG (*Bacillus Calmette-Guérin*) vengono sottoposti al test di Mantoux (o TST, Tuberculin skin test). In caso di positività si effettua una radiografia del torace ed eventualmente con una terapia preventiva. Nei pazienti BCG vaccinati si usa invece il test IGRA (Interferon Gamma Release Assay) e, se positivo, si procede con radiografia del torace ed eventuale terapia preventiva. Quando i soggetti hanno un deficit immunitario è preferibile utilizzare entrambi i test.

Terapia preventiva

Ci sono diversi regimi terapeutici raccomandati, con diverse combinazioni di farmaci e diversa durata, da usare in base alle condizioni di base del paziente, alla sua fretta di iniziare la terapia biologica e ai farmaci che già assume:

- isoniazide giornaliera per 6 mesi
- isoniazide giornaliera per 9 mesi
- isoniazide giornaliera per 3-4 mesi più rifampicina
- rifampicina giornaliera da sola per 3-4 mesi
- rifapentina più isoniazide settimanale per 3 mesi (non attuabile in Italia)
- rifapentina più isoniazide giornaliera per 1 mese (non attuabile in Italia)



Flow chart of the screening for latent tuberculosis infection of rheumatological patients candidates to biological therapy. Abbreviations: TB: tuberculosis; LTBI: latent tuberculosis infection; TST: tuberculin skin test; IGRA: Interferon- γ release assay. (Goletti D et al. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2018 Jun;16(6):501-512)

La terapia in generale è efficace e dipende dal trattamento: la prevenzione con isoniazide dà risultati nel 45-50% dei casi, mentre con la combinazione rifapentina/isoniazide si può raggiungere una efficacia dell'80%.

La tollerabilità nei soggetti con patologie reumatologiche è generalmente buona con accettabili livelli di tossicità epatica, simili ai soggetti senza malattia reumatologica.



- Nei pazienti con malattie autoimmunitarie che necessitano di una terapia con farmaci biologici bisogna fare particolare attenzione al rischio di riattivazione della tubercolosi latente, in particolare se si usano inibitori del TNF- α .
- I cambiamenti nei livelli di TNF- α , come quelli indotti dai farmaci biologici anti-TNF, possono alterare l'integrità del granuloma con conseguente perdita del contenuto batterico, e possono comportare una ripresa della crescita dei micobatteri all'interno del granuloma durante un'infezione cronica latente.
- Due metanalisi, nel 2016 e nel 2018, hanno evidenziato che in pazienti con malattie reumatiche e in terapia con inibitori del TNF- α il rischio di tubercolosi era 4 volte superiore rispetto ai non trattati, ma era ben 17 volte superiore rispetto alla popolazione sana, mentre la riattivazione della tubercolosi in quanti fanno uso di biologici che non inibiscono il TNF- α è molto bassa, o addirittura assente.
- Le linee guida raccomandano di effettuare un test per identificare la presenza di tubercolosi latente e attuare una terapia preventiva.
- La terapia preventiva in generale è efficace e dipende dal trattamento: la prevenzione con isoniazide dà risultati nel 45-50% dei casi, mentre con la combinazione rifapentina/isoniazide si può raggiungere una efficacia dell'80%.

Tubercolosi multiresistente, nuovi farmaci e strategie terapeutiche

La tubercolosi multiresistente, la cosiddetta forma MDR (MDR-TB, multidrug-resistant pulmonary tuberculosis), è un problema di sanità pubblica e un rischio per la sicurezza sanitaria globale con gravi conseguenze per le persone colpite. Nel 2014 hanno interessato 480.000 persone con 190.000 decessi.

“Il trattamento non è semplice da gestire” ha spiegato nella sua relazione al XVII congresso SIMIT, **Andrea Gori** della Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano durante il congresso, aggiungendo: “la MDR-TB non può essere trattata con il corso standard di 6 mesi con farmaci di prima linea che è efficace nella maggior parte dei pazienti con TB, vista la complessità della patologia e la difficoltà di adottare un ben definito schema terapeutico. I farmaci a disposizione sono molti, di efficacia e maneggevolezza variabili, e devono essere usati in combinazione, spesso anche 4-6 combinazioni per lunghi periodi di tempo.

Strategie terapeutiche

L'Oms cerca da sempre di fare ordine e di semplificare il più possibile le strategie terapeutiche, puntando soprattutto a rendere i trattamenti più omogenei, non solo in termini di associazioni ma soprattutto di durata del trattamento. L'ultimo schema terapeutico consigliato dall'Oms nel 2016 per la MDR-TB, ha ricordato Gori, prevede una durata estremamente breve rispetto agli standard per questa patologia, solo 9-12 mesi, ma con un approccio farmacologico molto aggressivo in termini di associazione tra più molecole.

Prevede infatti una prima fase intensiva di 4-6 mesi con somministrazione di 7 farmaci: kanamicina, moxifloxacina, prothionamide, clofazimina, pirazinamide, isoniazide ad alte dosi ed etambutolo, seguita da una seconda fase di 5 mesi con moxifloxacina, etambutolo, pirazinamide e clofazimina.

Nuove terapie

Tra i farmaci disponibili ci sono alcune novità e la possibilità di impiegare molecole usate per altre patologie. Tra questi linezolid, usato con successo per trattare la tubercolosi (TB) ma con dati clinici ancora molto limitati sulle forme MDR, lo stesso per i carbapenemi (meropenem, imipenem e ertapenem).

Bedaquilina – Va menzionata tra i farmaci più recenti, con una efficacia importante nel trattamento della MDR-TB (tassi di conversione superiori al 70% rispetto a circa il 40-5% con la

“ L'ultimo schema terapeutico consigliato dall'Oms nel 2016 per la MDR-TB prevede una durata estremamente breve rispetto agli standard per questa patologia, solo 9-12 mesi, ma con un approccio farmacologico molto aggressivo in termini di associazione tra più molecole. ”

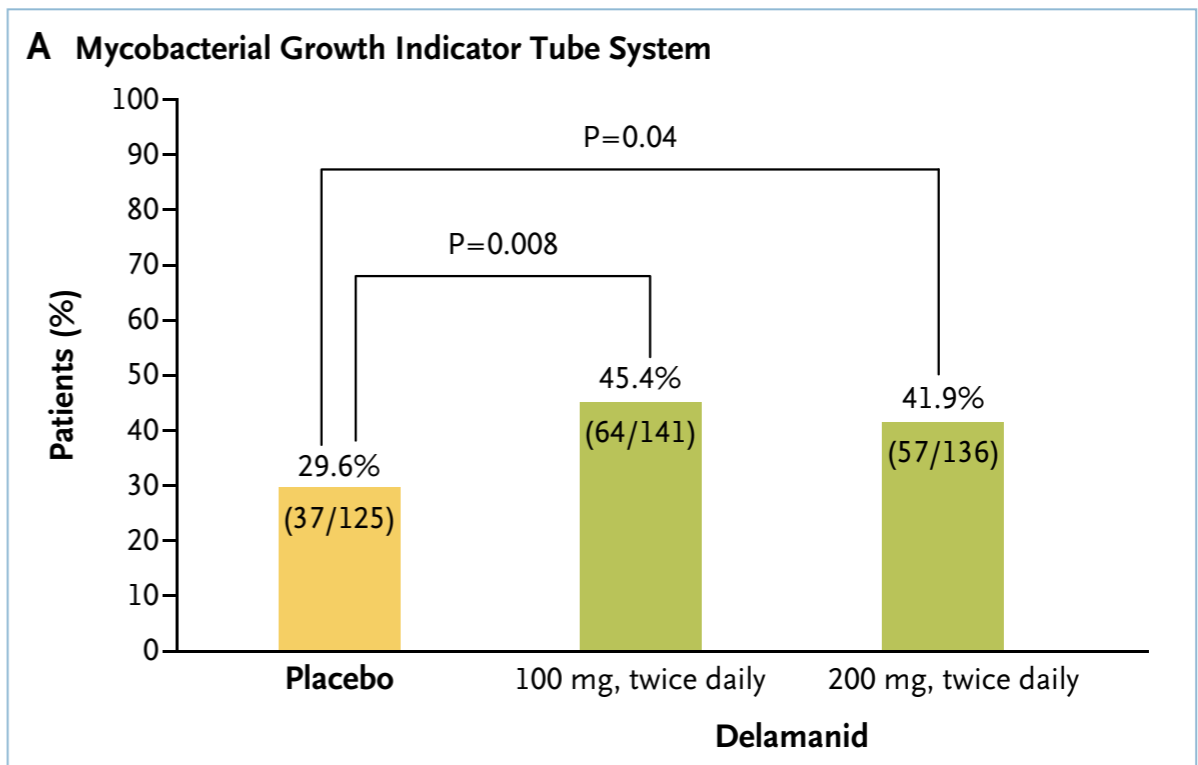
terapia ottimizzata dopo 24-72-120 settimane], anche grazie al fatto che per ora sono riportati pochi fallimenti e un numero molto basso di resistenze acquisite successivamente al trattamento.

È un antimicobatterico della classe delle diarilchinoline, indicato in aggiunta ad altri farmaci per il trattamento di pazienti adulti con tubercolosi polmonare multifarmaco-resistente. Classificato dall'EMA l'ha classificato come farmaco orfano, agisce inibendo la pompa della ATP sintetasi, enzima essenziale per la produzione di energia del *Mycobacterium tuberculosis*, e *in vitro* si è dimostrato altamente efficace contro i ceppi farmaco-resistenti. Non sono state rilevate resistenze crociate con altri farmaci impiegati nel trattamento della TB.

Non è però così maneggevole, è gravata da effetti collaterali di un certo peso, in particolare l'aumento di transaminasi e AST, e il suo impiego deve essere supervisionato. Da monitorare anche l'andamento del QT, un effetto collaterale che si associa a quello di altre molecole che vengono di solito usate in combinazione con il farmaco.

Delamanid - Altro nuovo farmaco che ha dimostrato una efficacia del 15-20% superiore rispetto alla terapia ottimizzata e una riduzione significativa del rischio di morte nelle terapie di durata superiore ai 6 mesi. Anche in questo caso gli effetti collaterali non sono di poco conto, tra cui il prolungamento del QT.

Ha un potente effetto antibatterico contro il *M. tuberculosis* ed è la prima molecola approvata nella classe dei nitro-dihydro-imidazooxazoles. È indicato per il trattamento in combinazione della MDR-TB nei pazienti adulti quando non è altrimenti possibile istituire un regime terapeutico efficace per ragioni di resistenza o di tollerabilità.



(Gler MT et al. *N Engl J Med.* 2012 Jun 7;366(23):2151-60)

Sono in corso gli studi su *pretomanid*, un derivato di delamanid, che può essere usato in combinazione con bedaquilina e linezolid (trial Nix-TB) o in altri regimi di combinazione (trial STREAM-2).

In conclusione, ha commentato Gori, al momento non ci sono comunque grosse novità, dobbiamo pertanto utilizzare in maniera più efficace le terapie che abbiamo a disposizione. Alcuni nuovi farmaci stanno arrivando e occorrerà verificare la loro reale disponibilità.

Regimi giornalieri e monitoraggio della terapia

A parte i farmaci, è importante monitorare e strutturare al meglio il trattamento. Prima di tutto le nuove linee guida ribadiscono l'importanza della terapia giornaliera. Per molti anni si sono cercate terapie alternative, 3 volte alla settimana, 2 volte alla settimana, a giorni alterni. Dal punto di vista dell'efficacia e dell'aderenza i regimi giornalieri sono sicuramente quelli associati a una aderenza maggiore.

“ Le nuove linee guida ribadiscono l'importanza della terapia giornaliera. Dal punto di vista dell'efficacia e dell'aderenza i regimi giornalieri sono sicuramente quelli associati a una aderenza maggiore. ”

Come monitorarne l'uso in maniera un po' più precisa? Il grafico dell'esposizione a rifampicina dal punto di vista farmacocinetico è estremamente interessante per verificare se stiamo usando i farmaci in modo corretto. Si è infatti visto, ha aggiunto Gori, che la rifampicina rispecchia più fedelmente gli indici farmacocinetici di tutto il cocktail di farmaci che viene utilizzato: in pratica si è osservato che nei pazienti con fallimento terapeutico i livelli di rifampicina erano sotto i dosaggi ottimali, quindi può rappresentare un buon marker farmacocinetico per valutare se stiamo procedendo in maniera corretta.

DOT e medicina personalizzata

Per evitare che si instauri una resistenza ai farmaci antitubercolari, l'Oms e le Associazioni scientifiche hanno studiato una strategia chiamata DOT, ossia Terapia Osservata Direttamente (Directly Observed Therapy). Rappresenta il regime di terapia in cui il medico si assicura che il paziente assuma ogni giorno la sua dose di farmaci. Introdotta negli anni '90, la DOT è oggi considerata uno dei metodi più efficaci per curare la TB e per evitare l'insorgenza della resistenza agli antibiotici. Con questo tipo di trattamento terapeutico, seguito diligentemente dal paziente, il periodo di cura della TB dura circa 6 mesi.

La DOT rimane la strategia raccomandata e gli aggiornamenti più recenti prevedono di utilizzare la tecnologia per effettuar-

“ La DOT rimane la strategia raccomandata e gli aggiornamenti più recenti prevedono di utilizzare la tecnologia per effettuarla a distanza (eDOT), una sorta di video-DOT che, secondo gli studi, comporta dei maggiori indici di successo associati a costi decisamente più bassi rispetto a quelli legati alla DOT classica. ”

la a distanza (eDOT), una sorta di video-DOT che, secondo gli studi, comporta dei maggiori indici di successo associati a costi decisamente più bassi rispetto a quelli legati alla DOT classica.

Meno semplice è invece adottare un approccio di medicina personalizzata – ha continuato Gori – tramite la rilevazione molecolare della resistenza ai farmaci mediata da mutazioni: abbiamo dati estremamente precisi che associano l'emergenza di mutazioni all'emergenza di resistenza, quindi è possibile realizzare una sorta di banca delle mutazioni (una molto grande è alla Mayo Clinic) che centralizzi le emergenze di mutazioni rispetto al dato fenotipico e ci consenta di correlare il dato genotipico a quello fenotipico.

Si tratta tuttavia di una metodica estremamente attuale e tecnologicamente alla portata dei nostri laboratori. I profili di resistenza genotipica possono essere utilizzati sui campioni biologici in tempi molto brevi, anticipando anche di molti giorni il profilo di sensibilità del micobattere ottenuto con metodiche standard, che necessitano di attendere, a volte anche per mesi, gli esiti della coltura e dell'antibiogramma.



- Le tubercolosi multiresistenti sono un problema di sanità pubblica e i farmaci disponibili devono essere usati in combinazione, spesso anche 4-6 combinazioni per lunghi periodi di tempo
- L'ultimo schema terapeutico consigliato dall'Oms nel 2016 per la MDR-TB prevede solo 9-12 mesi di terapia, ma con un approccio farmacologico molto aggressivo in termini di associazione tra più molecole: una prima fase intensiva di 4-6 mesi con somministrazione di 7 farmaci, seguita da una seconda fase di 5 mesi con 4 farmaci.
- Tra i nuovi farmaci vanno menzionati bedaquilina e delamanid che si sono dimostrati più efficaci della terapia ottimizzata ma richiedono monitoraggio per via degli effetti collaterali
- La terapia giornaliera si conferma la più efficace e la strategia DOT consente al medico di assicurarsi che il paziente assuma ogni giorno la sua dose di farmaci.
- Con un approccio di medicina personalizzata basato sulla rilevazione dei profili di resistenza genotipica si può ottenere in tempi brevi il profilo di sensibilità del micobattere

Micobatteriosi non tubercolari – Novità terapeutiche e Registro IRENE

La malattia polmonare da Micobatteri Non Tubercolari (NTM, Non-Tuberculous Mycobacteria) è una patologia rara che influisce molto sulla qualità di vita dei pazienti e gravata da una serie di problematiche di varia natura, tra cui la mancanza di dati epidemiologici e di terapie adeguate. Vengono in aiuto il registro nazionale IRENE e alcune novità in ambito terapeutico.

L'interesse nei riguardi di questa patologia è piuttosto recente, soprattutto per il grande pubblico. Se ne è parlato anche durante il congresso SIMIT nella presentazione del prof. Luigi Codecasa. Come riportano gli studi, è un fenomeno in crescita, con una prevalenza che varia molto a seconda dei paesi, da 1,4 a 40/100.000 abitanti e con un aumento annuale dell'incidenza del 2,9-8,2%, con un corrispettivo incremento del numero di ospedalizzazioni e dei costi di gestione.

L'osservatorio nazionale IRENE

Analizzando il numero di casi e di visite presso il centro di riferimento di Villa Marelli dal 2000 al 2015 per varie infezioni polmonari si evidenzia una decisa riduzione dei pazienti con TB-HIV, una diminuzione di circa il 30% delle forme di tubercolosi (TB) di vario tipo e un aumento delle TB resistenti (MDR-TB, multidrug-resistant pulmonary tuberculosis), mentre il numero di pazienti con malattie polmonari da NTM è aumentato enormemente, da 3 a 48, come anche quello delle visite, calcolabile in oltre 10 per ogni paziente.

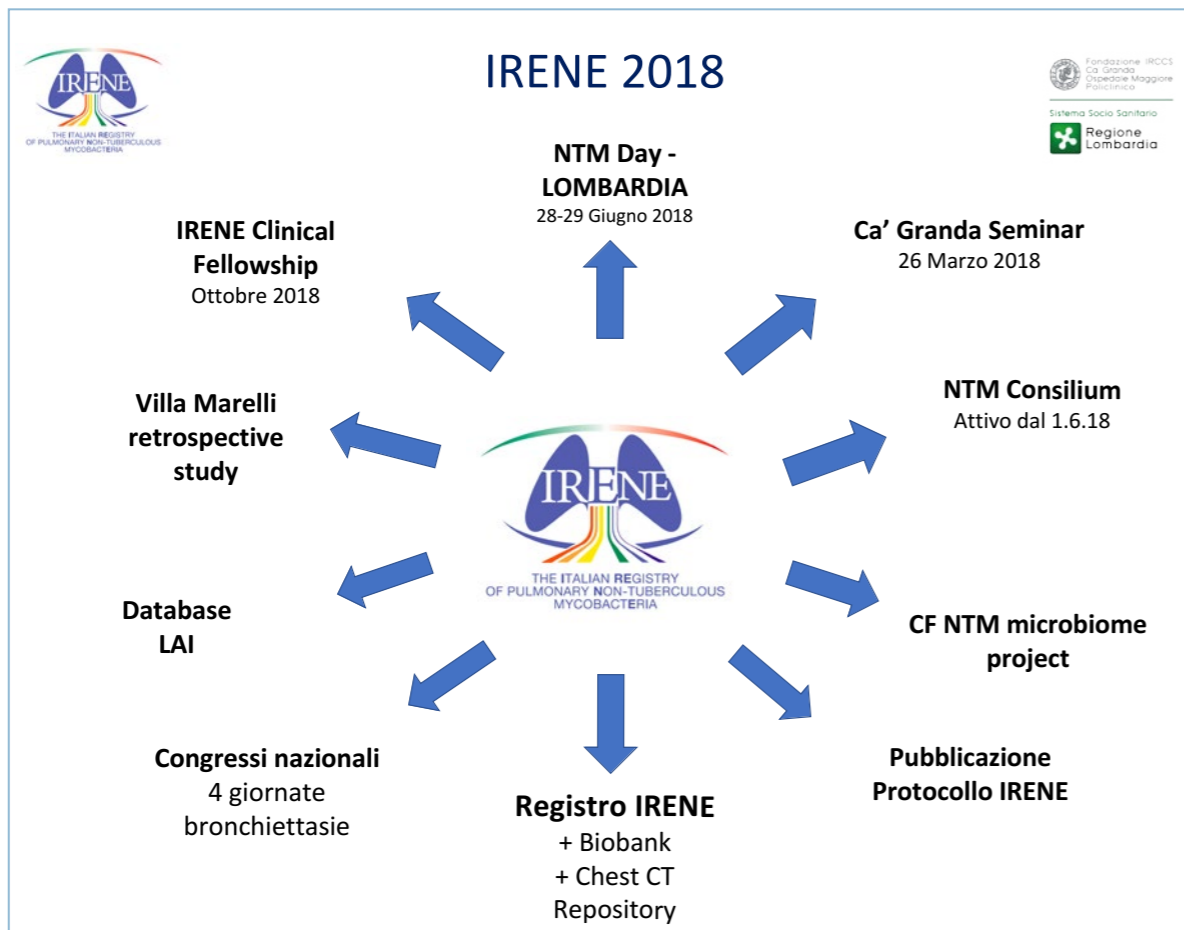
«Oggi le micobatteriosi rappresentano poco meno di un terzo della mia attività di day hospital», ha fatto presente il **prof. Luigi Codecasa**, pneumologo del Centro Regionale di Riferimen-

“ In IRENE sono state coinvolte tutte le diverse competenze che possono avere un ruolo nella gestione della malattia polmonare da NTM, compresi i pazienti, che hanno creato l'associazione AMANTUM, per promuovere anche tra i pazienti una maggior coscienza delle proprie problematiche e anche dei propri diritti nei riguardi della gestione della malattia.

”

to per la Tubercolosi, Istituto Villa Marelli - Niguarda Ca' Granda, Milano, durante il congresso SIMIT.

Per questo motivo, sulla scorta di diverse esperienze in ambito pneumologico sulle polmoniti acquisite in comunità e sulle bronchiectasie, che a livello europeo e nazionale avevano dato luogo al registro IRIDE, è nato IRENE (The Italian REgistry of pulmonary Non-tuberculous mycobactEria), un network italiano di operatori sanitari (pneumologi, infettivologi, microbiologi clinici, immunologi, radiologi, fisioterapisti, ecc.) e pazienti nato nel 2017 per promuovere progetti educazionali, di ricerca e di advocacy sulla malattia polmonare da micobatteri non-tubercolari.



IRENE è un osservatorio nazionale no-profit, non è un progetto di una società scientifica ma è promosso dalla Fondazione IRCCS Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano, con l'obiettivo primario di sviluppare un database prospettico di dati di pazienti adulti affetti da infezione polmonare da NTM e con una attenzione particolare a pazienti immunocompetenti/bronchiectasici, immunodepressi/HIV, con fibrosi cistica e sottoposti a trapianto di polmone.

Il sito è <https://www.registroirene.it>, contattabile alla mail irene@policlinico.mi.it per richiedere i documenti da presentare al Comitato Etico per partecipare all'osservatorio e il protocollo è consultabile all'indirizzo <https://mrmjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40248-018-0141-8>

Clinica e terapia

Valutare se e quale terapia effettuare su un paziente con malattia polmonare da NTM non è un processo scontato, data la mancanza di farmaci specifici, la lunga durata del trattamento e gli effetti collaterali dei farmaci. I passi necessari ad attuare una terapia prevedono:

- **Sospetto/anamnesi:** è fondamentale identificare prima tutta una serie di pazienti, che arrivano al centro di riferimento quando ormai la situazione è devastante, dato che un semplice esame dell'espettorato è sufficiente per avere un sospetto
- **Diagnosi** (secondo criteri clinici, microbiologici e radiografici) affidandosi a un sistema di diagnostica coordinato con un ottimo laboratorio e una buona radiologia, tenendo conto del fatto che anche il radiologo va aiutato, perché non sempre ha una esperienza sufficiente per individuare questo tipo di patologia

In IRENE sono state coinvolte tutte le diverse competenze che possono avere un ruolo nella gestione della malattia polmonare da NTM, compresi i pazienti, che hanno creato l'associazione AMANTUM, per promuovere anche tra i pazienti una maggior coscienza delle proprie problematiche e anche dei propri diritti nei riguardi della gestione della malattia.

Quasi tutte le società scientifiche coinvolte hanno dato il loro endorsement al registro. A oggi hanno aderito al progetto 62 centri di pneumologia, malattie infettive, fibrosi cistica ed ex-dispensari, distribuiti su quasi tutto il territorio nazionale, con una certa prevalenza al nord d'Italia. Di questi, 20 sono già aperti e arruolanti, 7 sono aperti ma non hanno ancora arruolato pazienti, 25 sono alla firma del contratto o stanno aspettando l'approvazione dal Comitato Etico, per un totale di 210 casi sottomessi e inseriti nel registro, di cui 180 già validati.

- **Valutazione multidisciplinare del paziente** (opportunità a trattarlo) resa necessaria dal fatto che il paziente ha spesso diverse problematiche ed è necessario l'insieme di più competenze per gestire al meglio una frequente politerapia
- **Condivisione della scelta con il paziente** una volta che lo specialista ha ritenuto opportuno avviare una terapia, un passo necessario dato che il paziente è già spossato dalla malattia e dal lungo iter di diagnosi, e che dovrà accettare di sottoporsi a un percorso di trattamento non semplice e con una probabilità non elevata di risolvere il problema in modo definitivo
- **Valutazione dell'outcome**, assolutamente necessario per monitorare man mano l'efficacia del trattamento

Difficoltà nel trattamento

Per trattare le NTM esistono molti farmaci, alcuni storici come le rifamicine, i macrolidi e gli aminoglicosidi, oltre alle molecole che stanno ritornando in auge come la clofazimina, molto usata per la TB. In alcuni casi è possibile usare l'isoniazide, mentre l'etambutolo è spesso impiegato come farmaco di sostegno per i macrolidi. Di frequente viene proposto l'uso di amikacina per via parenterale o per via nebulizzata, ma la grande parte di questi farmaci presenta una serie di effetti collaterali, che nei regimi combinati si vanno a sommare.

In generale si presuppone il trattamento debba continuare per almeno 12 mesi dopo la conversione della coltura. In realtà, ha continuato Codecasa - per gran parte del tempo questi pazienti smettono di produrre espettorato quindi ci fanno perdere il principale punto di riferimento. Un fatto sicuramente positivo, dato che l'assenza di secrezioni indica un miglioramento nelle condizioni del paziente, ma di contro rende più complicato misurare l'efficacia della terapia.

Fatta eccezione per l'infezione sostenuta dalla specie *Mycobacterium kansasii* quando viene gestita senza troppo ritardo (per esempio dopo diversi episodi di polmonite), data la sua somiglianza con la TB rispetto ad altri micobatteri NTM, in generale non ci sono infezioni semplici da trattare, per via del fatto che:

- i pazienti sono spesso complicati da altre condizioni, in particolare la depressione
- spesso risultano esausti dopo il lungo percorso diagnostico e i numerosi tentativi terapeutici
- i farmaci non sono molto efficaci e spesso non sono ben tollerati

Nuovi farmaci

Nel caso di infezioni refrattarie da MAC (*Mycobacterium avium complex*) vengono prese in considerazione le terapie con bedaquilina, delamanid o linezolid.

Bedaquilina è un diarilchinolone che inibisce la ATP sintetasi, ha mostrato una elevata suscettibilità *in vitro* a MAC e può essere usata nelle infezioni refrattarie. Essendo metabolizzata tramite citocromo p450 non dovrebbe essere usata in combinazione con rifampicina, sostituibile con rifabutina.

Delamanid ha evidenziato *in vitro* basse MIC per i ceppi MAC, anche se ancora non ci sono dati da studi clinici relativi al suo uso in queste infezioni.

Linezolid ha una efficacia variabile in differenti isolati di MAC. Sono stati sviluppati nuovi ossazolindoni con una maggiore efficacia e MIC inferiori nei confronti di MAC.

Sfortunatamente i pazienti in cui fallisce la terapia standard per MAC hanno generalmente scarsi risultati anche quando si aggiungono agenti di seconda linea, sia da soli che in combinazione.

“ L'utilizzo di liposomi a carica neutra consente la somministrazione di amikacina direttamente nei polmoni dove viene prelevata dai macrofagi, in cui risiede l'infezione, così da prolungarne il rilascio a livello polmonare e ridurre al minimo l'esposizione e gli effetti collaterali sistemici. ”

Amikacina liposomiale

Tra i farmaci per trattare le malattie da NTM è importante anche l'amikacina, gravata da rilevanti effetti collaterali sistemici, come quelli otovestibolari. Per ottimizzarne l'efficacia e ridurre gli eventi avversi ne è stata sintetizzata una forma liposomiale, che ha il vantaggio di concentrarsi nei macrofagi polmonari, dove risiede l'infezione.

Nelle infezioni polmonari da NTM i micobatteri invadono infatti i macrofagi e si moltiplicano al loro interno. Sulla base di studi, 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 si trovano i batteri.

L'utilizzo di liposomi a carica neutra consente la somministrazione di amikacina direttamente nei polmoni dove viene prelevata dai macrofagi, in cui risiede l'infezione, così da prolungarne il rilascio a livello polmonare e ridurre al minimo l'esposizione e gli effetti collaterali sistemici.

CONVERT Study 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..

Lo studio CONVERT

Nello studio di fase III randomizzato e controllato con placebo CONVERT 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.

Inoltre, nei pazienti a regime standard che hanno aderito a una seconda fase dello studio e sono stati sottoposti a terapia combinata c'è stata conversione della coltura nel 28,4% dei casi dopo 6 mesi di trattamento, con risultati che sono rimasti stabili per un tempo significativo dopo l'interruzione del trattamento.

“La mia raccomandazione – ha aggiunto Codecasa - viste le difficoltà riscontrabili nei vari passaggi per una corretta gestione diagnostica-terapeutica-riabilitativa dei pazienti con malattia polmonare da NTM, è che questa patologia sia conosciuta da tutti ma venga gestita dai centri di eccellenza”.

“ La mia raccomandazione – ha aggiunto Codecasa - viste le difficoltà riscontrabili nei vari passaggi per una corretta gestione diagnostica-terapeutica-riabilitativa dei pazienti con malattia polmonare da NTM, è che questa patologia sia conosciuta da tutti ma venga gestita dai centri di eccellenza. ”





- La malattia polmonare da micobatteri non tubercolari è un fenomeno in crescita, con un corrispettivo incremento del numero di ospedalizzazioni e dei costi di gestione
- IRENE è un network italiano di operatori sanitari (pneumologi, infettivologi, microbiologi clinici, immunologi, radiologi, fisioterapisti, ecc.) e pazienti nato nel 2017 per promuovere progetti educazionali, di ricerca e di advocacy sulla malattia polmonare da micobatteri non-tubercolari
- L'obiettivo primario di IRENE è sviluppare un database prospettico di dati di pazienti adulti affetti da infezione polmonare da NTM e con una attenzione particolare a pazienti immunocompetenti/bronchiettasici, immunodepressi/HIV, con fibrosi cistica e sottoposti a trapianto di polmone.
- Fatta eccezione per l'infezione sostenuta dalla specie *Mycobacterium kansasii* quando viene gestita senza troppo ritardo (per esempio dopo diversi episodi di polmonite), in generale non ci sono infezioni semplici da trattare
- L'amikacina liposomiale ha una efficacia ottimizzata e eventi avversi ridotti, dato che si concentra nei macrofagi polmonari, dove risiede l'infezione.

Chimera, il batterio killer va monitorato a livello nazionale

Il *Mycobacterium chimaera* continua a destare preoccupazione. Il caso è scoppiato a fine novembre, quando 16 persone hanno contratto l'infezione (di cui 14 in Veneto) e sei sono decedute, tra il Veneto e l'Emilia Romagna. La sua diffusione è legata all'utilizzo di un determinato macchinario, utilizzato a livello mondiale, non solo in Italia, tanto che casi simili si sono verificati anche all'estero. A questo tema la SIMIT ha inteso dedicare la sessione di apertura del suo XVII Congresso Nazionale in corso a Torino. Le infezioni nosocomiali e le resistenze batteriche ad esse correlate costituiscono uno dei totem del Piano Nazionale Simit, messo a punto dal Presidente Prof. Massimo Galli, che contiene anche il trattamento dei pazienti HIV-AIDS, l'eliminazione dell'epatite C grazie ai nuovi farmaci a partire da sole 8 settimane, il piano vaccini e la gestione delle malattie vettoriali frutto della globalizzazione.

“Il problema del batterio *chimera* è noto da qualche anno” spiega **Pier Giorgio Scotton**, Responsabile delle Malattie Infettive

Le infezioni nosocomiali e le resistenze batteriche ad esse correlate costituiscono uno dei totem del Piano Nazionale Simit, messo a punto dal Presidente Prof. Massimo Galli.

dell'Ospedale di Treviso e membro SIMIT. “Agli ospedali di Treviso e Vicenza lo abbiamo evidenziato già all'inizio del 2017. È associato all'utilizzo di una macchina per interventi in extracorporea, che durante l'intervento ha provocato un aerosol di particelle colonizzate dal germe e questo andava a contaminare il cavo dell'intervento”.

Questi microrganismi sono poco patogeni ed è raro che provochino la malattia; sono presenti nell'ambiente a noi circostante (nell'aria, nell'acqua) e non sono contagiosi. Tuttavia, questi stessi germi possono diventare pericolosi se sono presenti delle protesi cardiache o vascolari: quando si attaccano a del materiale protesico possono determinare delle infezioni importanti.

“Sappiamo che sono state contaminate delle macchine che sono state utilizzate in sala operatoria per interventi car-

Sappiamo che sono state contaminate delle macchine che sono state utilizzate in sala operatoria per interventi cardiocirurgici; tutti i pazienti che sono passati da quella sala operatoria e sono stati operati grazie al contributo di quelle macchine, sono a rischio di aver contratto il *Mycobacterium chimaera*.

diochirurgici; tutti i pazienti che sono passati da quella sala operatoria e sono stati operati grazie al contributo di quelle macchine, sono a rischio di aver contratto il *Mycobacterium chimaera*. Deve essere chiaro che non esiste alcun rischio per le persone che sono entrate in contatto con un paziente eventualmente infettato perché tale infezione non si trasmette da persona a persona, può essere soltanto la solita macchina utilizzata all'origine di una infezione” ha commentato ai microfoni di Pharmastar il **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).

“ La malattia è molto rara, interessa uno o due pazienti ogni mille operati con questa apparecchiatura. ”



La malattia è molto rara, interessa uno o due pazienti ogni mille operati con questa apparecchiatura. “Tuttavia” afferma il dott. Scotton “è difficile da diagnosticare, perché il tempo dell’incubazione è molto lungo e può emergere anche fino a 5 anni dopo l’intervento. Se un soggetto sta bene, non esistono test per stabilire se il paziente ha contratto l’infezione. Il test può essere fatto solo su pazienti sintomatici, ossia che stiano male da settimane o mesi con febbre, spossatezza, alterazioni importanti degli esami del sangue: in tal caso, si devono rivolgere a centri specializzati di malattie infettive. Il batterio deve essere cercato con la massima caparbia possibile”.

A seguito di questi casi, in Veneto e in Emilia-Romagna sono state prese delle precauzioni che permettono di mettere in sicurezza le sale operatorie: o lasciando fuori dalle sale operatorie le macchine incriminate o sigillandole.

I primi provvedimenti sono stati presi già dopo la scoperta nel gennaio 2017. È stato immediatamente attivato un gruppo di lavoro regionale che ha prodotto un documento in comune tra la regione Veneto e la regione Emilia-Romagna nella gestione del problema. È stato deciso di inviare ai pazienti operati dal 2010 in poi una scheda informativa, dove solo i pazienti con disturbi devono recarsi presso i reparti di malattie infettive. Adesso è necessario effettuare un accurato monitoraggio a livello nazionale anche degli altri centri in modo tale da fare una cernita precisa dell’impatto di questa malattia.

Adesso è necessario effettuare un accurato monitoraggio a livello nazionale anche degli altri centri in modo tale da fare una cernita precisa dell’impatto di questa malattia.

“Sul piano delle infezioni nosocomiali siamo in ritardo” – spiega il **Prof. Di Perri**. Professore Ordinario di Malattie Infettive, Università degli Studi di Torino “Ci sono dei progressi, ma oggettivamente resta ancora molto da fare. Bisogna innanzitutto utilizzare meglio i farmaci che abbiamo. È poi necessario utilizzare con molta cautela quelli che stanno arrivando, che hanno delle proprietà non particolarmente straordinarie rispetto ai problemi da affrontare, ma restano comunque delle risorse da sfruttare. Per la sanità dei Paesi occidentali questo è uno dei problemi di spicco”.



- Il *Mycobacterium chimaera* continua a destare preoccupazione.
- La classe a cui appartiene questo microrganismo sono in genere poco patogeni ed è raro che provochino la malattia;
- Questi germi possono diventare pericolosi quando si attaccano a del materiale protesico, in tal caso possono determinare delle infezioni importanti.
- Non esiste alcun rischio per le persone che sono entrate in contatto con un paziente eventualmente infettato perché tale infezione non si trasmette da persona a persona, può essere soltanto la solita macchina utilizzata all'origine di una infezione.
- È necessario effettuare un accurato monitoraggio a livello nazionale anche degli altri centri in modo tale da fare una cernita precisa dell'impatto di questa malattia.

Altre news dal congresso

- Infezione da *Clostridium difficile*, oggi abbiamo una nuova arma terapeutica
- Infezioni ospedaliere e antibiotico-resistenza: è allarme in Italia
- Meningite, qual è la situazione italiana?

Infezione da *Clostridium difficile*, oggi abbiamo una nuova arma terapeutica

L'infezione da *Clostridium difficile* (CDI) è una tipica infezione nosocomiale, nonché la principale causa di diarrea correlata all'assistenza sanitaria. Si tratta di un batterio GRAM+ sporigeno, che produce tossine in grado di danneggiare la mucosa intestinale causando diarrea, anche grave. È un'infezione particolarmente diffusa negli ospedali e nelle strutture a lunga degenza. Oggi oltre alla terapia antibiotica standard abbiamo a disposizione un nuovo anticorpo, bezlotoxumab, con un meccanismo d'azione del tutto innovativo e che può affiancare l'usuale terapia. Ha approfondito l'argomento il **prof. Francesco Giuseppe De Rosa**, Dipartimento di Scienze Mediche sez. Malattie infettive, Università degli studi di Torino, durante il congresso SIMIT 2018.

Per debellare il batterio si ricorre a un'appropriate terapia antibiotica ma le tossine possono persistere nell'organismo e, dopo qualche settimana dal termine della terapia, in un caso su 42, i batteri possono ricominciare a replicarsi provocando la ricomparsa dei sintomi: le cosiddette recidive.

Dopo la prima recidiva, fino al 45-65% dei pazienti è a rischio di nuovi episodi, con una conseguente, progressiva debilitazione dell'organismo che aumenta il rischio di morte del 41%.

Uno studio FADOI del 2016 che ha coinvolto 40 unità di Medicina Interna, il "FADOI-PRACTICE study" (1) conferma la gravità della CDI nei reparti medici, mostrando alta mortalità intra-ospedaliera, ospedalizzazione prolungata e frequenti recidive a breve termine.

Ci sono diversi fattori di rischio di recidiva di *Clostridium* come riassunto dal box 1.

I fattori di rischio sono correlati a una inadeguata risposta anticorpale anti-tossina e a una persistente alterazione della flora microbica del colon.

Infatti, quando sarà disponibile lo studio del microbioma intestinale avremo la possibilità di indagare quali sono i fattori mi-

Box 1.

Fattori di rischio conosciuti per recidiva di *Clostridium*

- età, maggiore di 65 anni (Oltre l'80% dei decessi dovuti alle recidive da CD si verifica in pazienti di età superiore ai 65 anni).
- un precedente episodio di infezione da CD, tant'è vero che in questo caso non si può parlare di profilassi primaria o secondaria, ma si tiene in considerazione principalmente la prima recidiva ma anche tutte quelle successive.
- stato di immunocompromissione
- stato di infezione grave
- ospedalizzazione prolungata,
- criterio microbiologico da infezione da ribotipo 027, più facilmente tossicogenico rispetto agli altri
- esposizione ad antibiotici e chemioterapici
- utilizzo di antiacidi, inibitori di pompa
- comorbidità (malattie renale cronica, diabete...)
- chirurgia del tratto gastro-intestinale
- nutrizione enterale

“ I fattori di rischio sono correlati ad una inadeguata risposta anticorpale anti-tossina e ad una persistente alterazione della flora microbica del colon. ”

crobiologici predisponenti sulle percentuali dei microrganismi che normalmente compongono la flora batterica intestinale.

Le stime di rischio per la recidiva da *Clostridium difficile* sono:

- Età (< 75 anni vs > 75 anni)
- Numero di scariche diarroiche con emissioni di feci non formate nelle precedenti 24 ore (<10 vs >10)
- Dosaggio e concentrazione della creatinina sierica (<1,2 mg/dl vs >1,2 mg/dl)
- Precedente episodio di CD (yes vs no)

Storicamente uno dei fattori che è sempre importante è l'ipoalbuminemia, da ricordare e tenere in considerazione indipendentemente dai 4 sopra elencati. L'ipoalbuminemia al momento del ricovero è indice di malnutrizione o di depauperamento organico più o meno evidente.

Per fornire un razionale per la gestione delle recidive è necessario considerare le proprietà microbiologiche del microrganismo.

Per quanto riguarda la patogenicità del *Clostridium difficile* si riconoscono, per importanza, due tossine con attività leggermente diverse:

- Tossina A: attività su permeabilità e secrezione di liquidi
- Tossina B: attività sulla citotossicità e sulla infiammazione del colon.



Prof. Francesco Giuseppe De Rosa

***Clostridium difficile*, nuova possibilità di cura da un anticorpo monoclonale**

 **GUARDA IL VIDEO**

L'anticorpo monoclonale bezlotoxumab

La gestione o la prevenzione delle recidive da infezioni da *Clostridium difficile* potrebbero cambiare con l'utilizzo di bezlotoxumab, un anticorpo monoclonale anti-tossina B.

Gli studi Modify I e Modify II, randomizzati, controllati con placebo e in doppio cieco, avevano come endpoint primario la riduzione della percentuale di recidiva dell'infezione da CD misurata fino a 12 settimane.

Solo in modify II è stato usato anche l'actoxumab, anticorpo monoclonale diretto invece contro la tossina A.

Nelle varie analisi, sono stati considerati pazienti con più di un fattore di rischio per recidiva da *Clostridium difficile* e nei quali i fattori di rischio erano ugualmente rappresentati nel gruppo bezlotoxumab in aggiunta alla terapia standard, ovvero vancomicina o metronidazolo, con una percentuale di pazienti trattati con fidaxomicina nell'ordine del 5-6%.

È emerso come la maggior parte dei pazienti, il 77%, presentava almeno un fattore di rischio per recidiva da CD e lo score ZAR con una scala di punteggio che va da 1 a 8, laddove un punteggio uguale o maggiore di 2 è associato a una maggiore gravità.

“L’epidemiologia dell’infezione da *Clostridium difficile* vede tanti pazienti affetti dall’alterazione del microbioma, poi secondariamente da CD; l’infezione è dunque possibile inquadrarla, dal punto di vista patogenetico, con altre sindromi che hanno tutt’altra rilevanza clinica” ha sottolineato De Rosa.

Nel contesto di una CDI e sua recidiva, nello studio Modify II l’aggiunta dell’anticorpo anti-tossina A a bezlotoxumab non ha migliorato l’attività di prevenzione delle recidive, nella globalità. L’analisi multivariata è servita anche a mettere in evidenza come particolari sottogruppi possano invece beneficiare di un’attività di prevenzione delle recidive.

Box 2.

Caratteristiche del bezlotoxumab

- anticorpo monoclonale di derivazione completamente umana
- tecnologia di DNA ricombinante che neutralizza la tossina B
- immunità passiva anti-B
- non ha attività antimicrobica diretta
- mostra attività antitossinica persistente per un periodo di tempo
- viene somministrato insieme alla terapia antibatterica con una singola somministrazione endovenosa di 10 mg/Kg come prevenzione delle recidive e questo può essere fatto in ogni momento durante la terapia quindi durante quei 10 -14 giorni che normalmente rappresentano la terapia dell’infezione da *Clostridium difficile*.

Se i fattori di rischio per le recidive erano l’età, l’immunosoppressione, la malattia grave, l’ipoalbuminemia ora vediamo che anche le pregresse infezioni, il numero di infezioni da CD nei precedenti 6 mesi, oppure il numero di episodi di immunocompromissione, il ribotipo 027 tendono sempre a manifestare e a mettere in evidenza un beneficio nell’utilizzo di bezlotoxumab rispetto alla standard of care.

Gli effetti collaterali clinici sono comparabili e sovrapponibili al placebo e bisogna notare che il meccanismo d’azione di bezlotoxumab è completamente nuovo.

“Ci sono poi altre considerazioni, perché laddove i numeri permettono di considerare le comobidità, durata della degenza, terapie antibiotiche, necessità di prolungare e continuare le terapie antibiotiche nei pazienti che hanno diagnosi di infezione da *Clostridium difficile*, allora anche il tasso di riammissione e riospedalizzazione nei 30 giorni successivi devono





essere considerati e qui viene messo in evidenza il beneficio dell'utilizzo dell'anticorpo monoclonale anti tossina B, con benefici dal punto di vista statistico nei pazienti con età superiore ai 65 anni e nei pazienti con CDI grave" ha precisato De Rosa.

"All'interno del dibattito dunque che avverrà nella comunità scientifica, anche all'interno dell'ospedale, laddove l'infettivologo decida di voler utilizzare il bezlotoxumab come prevenzione delle recidive, si discuterà e si terranno in conside-

“ Bezlotoxumab è indicata per la prevenzione delle recidive da CDI negli adulti ad alto rischio di recidiva. ”

razione i benefici e dall'altra parte i costi, anche il beneficio sui costi risparmiati su durata della degenza, prolungamento delle terapie e riospedalizzazione" ha aggiunto De Rosa.

La scheda cartacea AIFA per la prescrizione della specialità medicinale bezlotoxumab indica che:

- la molecola è indicata per la prevenzione delle recidive da CDI negli adulti ad alto rischio di recidiva.
- la rimborsabilità è limitata ai pazienti con diagnosi microbiologica di recidive di CDI già in trattamento con terapia antibiotica specifica, in presenza di almeno una tra le seguenti condizioni:
 - soggetti di età > 65 anni
 - forma severa di CDI (Zar-score > 2)
 - soggetti immunocompromessi
- la prescrivibilità è riservata allo specialista infettivologico o, in sua assenza, ad altro specialista con competenza infettivologica ad hoc.

In conclusione, bezlotoxumab è la prima molecola anti tossina B approvata nella prevenzione delle recidive di *Clostridium difficile* in pazienti ad alto rischio, in aggiunta agli antibiotici utilizzati per il trattamento dell'infezione, meglio se vancomicina o metronidazolo perché l'intervallo di confidenza tende a scavalcare lo zero in quei pochi pazienti trattati con fidaxomicina. Bezlotoxumab, riduce notevolmente le recidive anche in popolazioni speciali.

Bibliografia

1. Cioni G et al., *Epidemiology and outcome of Clostridium difficile infections in patients hospitalized in Internal Medicine: findings from the nationwide FA-DOI-PRACTICE study. BMC Infect Dis. 2016 Nov 8;16(1):656.*
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=fadoi+practice+study+Clostridium>

Box 3.

Altre considerazioni sull'utilizzo di bezlotoxumab:

- la somministrazione può essere fatta in qualsiasi momento durante la terapia delle infezioni da *Clostridium difficile*
- le novità riguardano i pazienti con insufficienza renale, in cui è stata vista efficacia anche riguardo alle recidive.
- prevenzione delle recidive in pazienti con neoplasie ematologiche. I dati parlano di efficacia sia nel miglioramento iniziale sia nel miglioramento clinico sostenuto con la somministrazione dell'anticorpo anti-tossina B.
- dati positivi sono stati presentati anche su pazienti con neoplasia solida, sebbene in questo caso non c'è la stessa tendenza statistica a vedere un miglioramento significativo nel miglioramento iniziale clinico, nelle recidive e nella stabilità clinica perché i pazienti con neoplasia solida presentano un alto grado di eterogeneità per quanto riguarda i fattori di rischio e le terapie rispetto ai pazienti con neoplasie ematologiche.



- L'infezione da *Clostridium difficile* è un'infezione particolarmente diffusa negli ospedali e nelle strutture a lunga degenza.
- Il management o la prevenzione delle recidive da infezioni da *Clostridium difficile* potrebbero cambiare con l'utilizzo di un anticorpo monoclonale anti-tossina B che si chiama bezlotoxumab.
- Con bezlotoxumab è stata ottenuta una riduzione fino al 40 % delle recidive di *Clostridium difficile* e della ri-ammissione ospedaliera.
- L'efficacia di questo anticorpo monoclonale è stata dimostrata in sottogruppi di pazienti a rischio (insufficienza renale, paziente ematologico, neoplasia solida, immunocompromessi, ribotipo 027).
- Il timing di infusione di bezlotoxumab non influenza l'efficacia, non è dunque una terapia da somministrare per forza nel primo giorno in cui vengono somministrati gli antibiotici standard perché può essere somministrata durante tutto l'arco terapeutico dell'infezione di base.

Infezioni ospedaliere e antibiotico-resistenza: è allarme in Italia

I recenti dati riferiti al 2017 dalle più importanti organizzazioni sanitarie a livello mondiale ed europeo (Organizzazione Mondiale della Sanità - OMS ed il Centro Europeo per il Controllo delle Malattie Infettive - ECDC) affermano che, a causa della resistenza dei batteri agli antibiotici, si verificano 671.689 casi di infezioni, a cui sono attribuibili 33.110 decessi e 874.541 condizioni di disabilità. Di queste infezioni il 63% risultano essere correlate all'assistenza sanitaria e sociosanitaria. In Italia, secondo l'Istituto Superiore di Sanità, le infezioni ospedaliere hanno un'importanza anche maggiore di tante altre malattie non infettive. Su 9 milioni di ricoveri in ospedale, ogni anno si riscontrano da 450.000 a 700.000 casi di infezioni ospedaliere (circa dal 5-8% di tutti i pazienti ricoverati).

“ In Italia, secondo l'Istituto Superiore di Sanità, le infezioni ospedaliere hanno un'importanza anche maggiore di tante altre malattie non infettive. ”

Se ne è parlato durante il XVII Congresso Nazionale SIMIT, Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali, che si è svolto dal 2 al 5 dicembre presso il Centro Congressi Lingotto di Torino.



“ Per quanto riguarda le sedi delle infezioni sia negli ospedali che nelle RSA, le principali patologie che si riscontrano nell’80% circa dei casi sono a livello urinario, delle vie aeree (a livello comunitario quelle del tratto respiratorio superiore mentre a livello ospedaliero del tratto inferiore), dei tessuti molli comprese le ferite post chirurgiche e le infezioni del sangue (sepsi), quest’ultime più gravi e pericolose per la vita.



 **GUARDA IL VIDEO**

LE INFEZIONI IN ITALIA - Se si va ad analizzare l’andamento complessivo delle infezioni negli ultimi 10 anni si riscontra che nei reparti medici sono salite a 12,4 casi ogni 100.000 dimissioni (erano 6,9 nel 2007) con un aumento del 79%, mentre per quelle nei reparti chirurgici da 144,59 casi ogni 100.000 dimissioni si è passati a 233,1 casi, con un incremento del 61,2%, ciò malgrado il numero totale dei ricoveri sia diminuito di circa 3 milioni.

“La valutazione del rischio di infezione - spiega il Prof. Marco Tinelli, Tesoriere della SIMIT, già Direttore dell’Unità Operativa Complessa di Malattie Infettive e Tropicali - Azienda Ospedaliera di Lodi - è un parametro fondamentale per la prevenzione delle infezioni. Esso è più alto, oltre che negli anziani sopra i 70 anni, in molte patologie come: neoplasie, diabete, bronchiti croniche, cardiopatie, insufficienza renale, traumi, ustioni, trapianti di organi, ecc. Per quanto riguarda le sedi delle infezioni sia negli ospedali che nelle RSA, le principali patologie che si

riscontrano nell’80% circa dei casi sono a livello urinario, delle vie aeree (a livello comunitario quelle del tratto respiratorio superiore mentre a livello ospedaliero del tratto inferiore), dei tessuti molli comprese le ferite post chirurgiche e le infezioni del sangue (sepsi), quest’ultime più gravi e pericolose per la vita. Tra le varie tipologie di infezioni citate, quelle urinarie contano circa il 35 % di tutte le infezioni ospedaliere anche se ultimamente si riscontra una tendenza alla riduzione, a differenza delle infezioni respiratorie che percentualmente hanno raggiunto i livelli delle urinarie”.

LE CAUSE - Una buona parte di questi aumenti, in percentuale, è dovuta all’uso eccessivo di antibiotici ed in particolar modo di alcune classi come i chinoloni (ciprofloxacina e levofloxacina) che sono molto usati per la comoda somministrazione orale, spesso in monodose giornaliera. Tali antibiotici, oltre a determinare effetti collaterali anche rilevanti, hanno raggiunto un tale livello di resistenza, pari al 50%-60%, tanto che l’EMA (Agenzia Europea del Farmaco) pochissimi giorni fa, ha

“ Secondo i dati forniti dall'ECDC nel 2018, abbiamo il triste primato di essere una delle nazioni europee a più alto consumo di antibiotici insieme a Regno Unito, Finlandia e Grecia a livello ospedaliero, e Grecia, Francia e Belgio a livello territoriale. ”

emanato un “alert” a tutte le istituzioni sanitarie europee per limitarne drasticamente l'uso. Del resto, secondo i dati forniti dall'ECDC nel 2018, abbiamo il triste primato di essere una delle nazioni europee a più alto consumo di antibiotici insieme a Regno Unito, Finlandia e Grecia a livello ospedaliero, e Grecia, Francia e Belgio a livello territoriale.

LE REGIONI DELL'EMERGENZA - Secondo i recentissimi dati ufficiali del rapporto OsMed 2017-2018 presentato da AIFA a luglio di quest'anno, si riscontra una notevole differenza Nord-Sud. “Prendendo in considerazione le dosi di farmaco consumate ogni 1000 abitanti - aggiunge il Prof. Tinelli - è la Campania la regione ad avere il maggior consumo di antibiotici (29,0 DDD), seguita da Puglia (26,8 DDD), Calabria (26,6 DDD) e Abruzzo (25,4 DDD). La Provincia Autonoma di Bolzano ha il consumo più basso (12,7 DDD), seguita dalla Liguria (15,9), dal Veneto (16,9 DDD) e dal Friuli Venezia Giulia (17,5 DDD). Molti

“ È la Campania la regione ad avere il maggior consumo di antibiotici e la Provincia Autonoma di Bolzano ha il consumo più basso. ”

sono i motivi dei consumi elevati: si va dalle differenti abitudini prescrittive spesso non appropriate nelle varie regioni, sia a livello ospedaliero che territoriale, al non sempre ottimale monitoraggio dei farmaci ed anche alla vendita di antibiotici senza prescrizione nelle farmacie (per fortuna in percentuale limitata)”.

L'APPELLO DELLA SIMIT AL GOVERNO - “La gestione dell'antibiotico-resistenza e le conseguenze ad essa correlate - conclude il Prof. Tinelli - rimangono uno i problemi principali, se non il principale, della salute pubblica nel nostro Paese, come del resto evidenziato più volte e in più occasioni da tutte le organizzazioni sanitarie internazionali. È evidente che se il Governo non metterà mano ai cordoni della borsa prevedendo che nel DEF 2019 una quota di investimenti venga dedicata e vincolata alla gestione del problema “antibiotico resistenza”, almeno per alcune priorità più urgenti e indilazionabili, il nostro Paese rimarrà il fanalino di coda dell'Europa a scapito di tutti i cittadini”.



- In Italia negli ultimi 10 anni nei reparti medici le infezioni sono salite a 12,4 casi ogni 100.000 dimissioni (erano 6,9 nel 2007) con un aumento del 79%.
- Tra le varie tipologie di infezioni, quelle urinarie contano circa il 35 % di tutte le infezioni ospedaliere anche se ultimamente si riscontra una tendenza alla riduzione, a differenza delle infezioni respiratorie che percentualmente hanno raggiunto i livelli delle urinarie”.
- Una buona parte di questi aumenti, in percentuale, è dovuta all’uso eccessivo di antibiotici ed in particolar modo di alcune classi come i chinoloni.
- Esiste una differenza Nord-Sud nel consumo di antibiotici con la Campania tra le regioni a più alto consumo e la provincia autonoma di Bolzano per il consumo più basso.
- La gestione dell’antibiotico-resistenza e le conseguenze ad essa correlate rimangono uno i problemi principali, se non il principale, della salute pubblica nel nostro Paese.

Meningite, qual è la situazione italiana?



Dott. Carlo Tascini

Meningite, cos'è e come si può gestire



Prof. Francesco Menichetti

Meningite, è ancora allarme in Italia e soprattutto in Toscana?

 **GUARDA IL VIDEO**

“La meningite è un’infezione del sistema nervoso centrale (SNC) che può essere virale oppure batterica o anche fungina. I casi epidemici sono batterici e in particolare provocati dalla *Neisseria meningitidis*. Altro germe comportante la meningite è l'*Haemophilus influenzae* che un tempo era anch'esso epidemico. La meningite da *Neisseria* si può trasmettere da paziente a paziente” ha sottolineato il **dott. Carlo Tascini**, Direttore della Prima Divisione di Malattie Infettive, Ospedale Cotugno, Napoli.

Il meningococco può dare sia la meningite pura ma anche una sepsi che spesso è più mortale della meningite. Sono infezioni molto violente che comportano ancora una mortalità pari al 10-20%. Per tale motivo, in chi è stato a contatto con questi pazienti va eseguita la profilassi vaccinale come difesa.

 **GUARDA IL VIDEO**

I casi di meningite meningococcica invasiva che vengono ogni anno segnalati in Italia sono circa 200, senza significative variazioni negli ultimi anni. L'incidenza annuale è quindi compresa tra gli 0,2 e gli 0,3 casi per 100.000 abitanti. L'incidenza è maggiore nei bambini al di sotto dell'anno di vita (oltre 4 casi per 100.000 in questa fascia d'età).

Più del 50% dei casi sono causati, soprattutto nei bambini piccoli, dal sierogruppo B. Il sierogruppo C è il secondo più frequentemente implicato. Dal 2015 si è osservato in Toscana un incremento inusuale di casi invasive dovuti a un ceppo appartenente al sierogruppo C e al complesso clonale 11 (cc11), che è caratterizzato da marcata invasività.

Il cluster “Toscana” ha dato origine a setticemie fulminanti e meningiti purulente; la regione Toscana ha risposto a questo

cluster epidemico con una grande campagna vaccinale che ha portato a 900 mila toscani vaccinati su 3 milioni e 700mila abitanti permettendo una riduzione di casi che sono ora sporadici e controllati.

I vaccini disponibili sono diversi, i principali sono il tetravalente adiuvato e il vaccino contro il meningococco B. È importante eseguire la vaccinazione per il tetravalente adiuvato per coprire più ceppi.

“È una patologia tempo dipendente che va riconosciuta precocemente per adottare subito misure antibiotiche adeguate. Bisogna continuare a tenere la guardia alta perché l’infezione meningococcica è grave e rapidamente evolutiva” ha sottolineato il **prof. Francesco Menichetti**, docente di Malattie infettive all’Università di Pisa, direttore clinica malattie infettive Cisanello Pisa; presidente Gisa.



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

People. Passion.
Possibilities.®

abbvie



In MSD
Inventiamo per la Vita!

Da oltre 125 anni, con la nostra Ricerca & Sviluppo, aiutiamo milioni di Persone con vaccini e farmaci innovativi.

Ogni giorno, ci impegniamo a prevenire e curare patologie importanti come i tumori, il diabete, l'epatite C e l'HIV/AIDS, generando Valore per il nostro Servizio Sanitario Nazionale.

MSD è innovazione, etica e sostenibilità, al servizio dei Pazienti, al fianco degli attori della Sanità.

MSD

INVENTING FOR LIFE

Per maggiori informazioni, visitare i siti www.msd-italia.it e www.msdsalute.it.



HIV

HCV

TUBERCOLOSI

ALTRE NEWS

PHARMASTAR

www.pharmastar.it
Registrazione al Tribunale di Milano
n° 516 del 6 settembre 2007

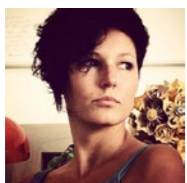
EDITORE

MedicalStar
Via San Gregorio, 12 - 20124 Milano
info@medicalstar.it - www.medicalstar.it



DIRETTORE RESPONSABILE

Danilo Magliano



PROGETTO E GRAFICA

Francesca Bezzan
www.franbe.it

AVVERTENZE PER I LETTORI

Nessuna parte di questa pubblicazione può essere copiata o riprodotta anche parzialmente senza l'autorizzazione dell'Editore.

L'Editore declina ogni responsabilità derivanti da errori od omissioni in merito a dosaggio o impiego di medicinali o dispositivi medici eventualmente citati negli articoli e invita il lettore a controllare personalmente l'esattezza delle informazioni, facendo riferimento alla bibliografia relativa.

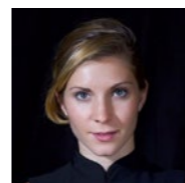
HANNO COLLABORATO ALLO SPECIALE



Emilia Vaccaro



Davide Cavaleri



Marta De Vecchi



Elisa Spelta

SEGUICI SU



ISCRIVITI ALLA NEWSLETTER



REDAZIONE@PHARMASTAR.IT

PHARMASTAR[★]
il Giornale on-line sui Farmaci
WWW.PHARMASTAR.IT