



CONGRESSO NAZIONALE SIMIT

Baveno, 16-19 ottobre 2016

WWW.PHARMASTAR.IT

PDF INTERATTIVO



**74 PAGINE
14 INTERVISTE
15 ARTICOLI**



INDICE

→ XV Congresso Nazionale della Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali (SIMIT)	3
→ Malattie infettive, l'eradicabilità è un traguardo raggiungibile?	4
→ HIV - 5 articoli	10
→ HCV - 2 articoli	31
→ HBV - 1 articoli	43
→ ALTRE INFEZIONI - 5 articoli	49



XV CONGRESSO NAZIONALE DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI MALATTIE INFETTIVE E TROPICALI (SIMIT)

Si è aperto il 16 ottobre presso l'Università degli Studi di Pavia, il 15° Congresso Nazionale SIMIT, Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali. L'evento, che è proseguito a Baveno, nella stupenda cornice del Lago Maggiore, ha coinvolto più di 800 specialisti, con argomenti di grande attualità in campo infettivologico.

Le tematiche congressuali sviluppate con un "format" innovativo sono state quelle classiche della specialità quali: antibiotico resistenza, infezioni da HIV, malattie da virus epatici, infezioni batteriche e fungine, malattie tropicali e parassitarie, infezioni nel paziente immuno-compromesso, infezioni nel paziente fragile e infezioni correlate all'assistenza.

Oltre a questi temi, si è parlato di infezioni da virus respiratori, infezioni in gravidanza, malattie infettive emergenti e riemergenti, malattie infettive e migrazioni, e molto interessante e partecipata è stata la sessione dedicata alle "pipeline" dei nuovi farmaci antivirali e antiretrovirali e dei nuovi antibiotici e antifungini.

"Al congresso è stato dato ampio spazio alle nuove leve dell'infettivologia italiana – ha affermato il Prof. **Antonio Chirianni**, presidente SIMIT – dando la possibilità di esposizione orale dei contributi scientifici e attribuendo premi speciali ai lavori migliori. Diverse relazioni sono state inserite in sessioni congiunte con altre Società Scientifiche al fine di rafforzare il concetto che



 **GUARDA IL VIDEO**

l'infettivologo moderno deve sviluppare la professione nell'ambito di un contesto multidisciplinare".

Abbiamo pensato di raccogliere in un quaderno le principali novità annunciate nel corso del congresso, per renderle disponibili a tutti gli specialisti ed esperti del settore, ma anche a chiunque fosse interessato alle malattie infettive in generale.

MALATTIE INFETTIVE, L'ERADICABILITÀ È UN TRAGUARDO RAGGIUNGIBILE?

Ci sono delle caratteristiche cliniche che contraddistinguono le malattie infettive? Secondo quanto riportato dal prof. **Massimo Andreoni**, cattedra di malattie infettive Università di Roma Tor Vergata, durante il congresso nazionale della SIMIT a Baveno, per mettere in atto delle strategie di eradicazione delle malattie infettive bisogna partire proprio da alcuni fattori che le identificano come tali e che le differenziano dalle altre malattie che colpiscono l'uomo.

Questo è riportato già in una datata review "The perpetual challenge of infectious disease" del prof. Anthony S Fauci, il quale descrivendo quali fossero le caratteristiche delle malattie infettive e cosa le differenzia dalle altre, fa notare che le malattie infettive hanno la potenzialità per essere eradicate. "Questo ha spiegato il prof. Andreoni- se ci si ferma un attimo a pensare, è un elemento che le caratterizza".

Duecento anni prima di Fauci, anche Louis Pasteur sottolineava come l'essere umano ha le capacità per sconfiggere le infezioni e di eradicarle.

L'eradicazione eliminerebbe ben 15 milioni di decessi a livello mondiale ascrivibili a queste patologie, cioè il 25% del totale dei decessi annui pari a 58.8 milioni.

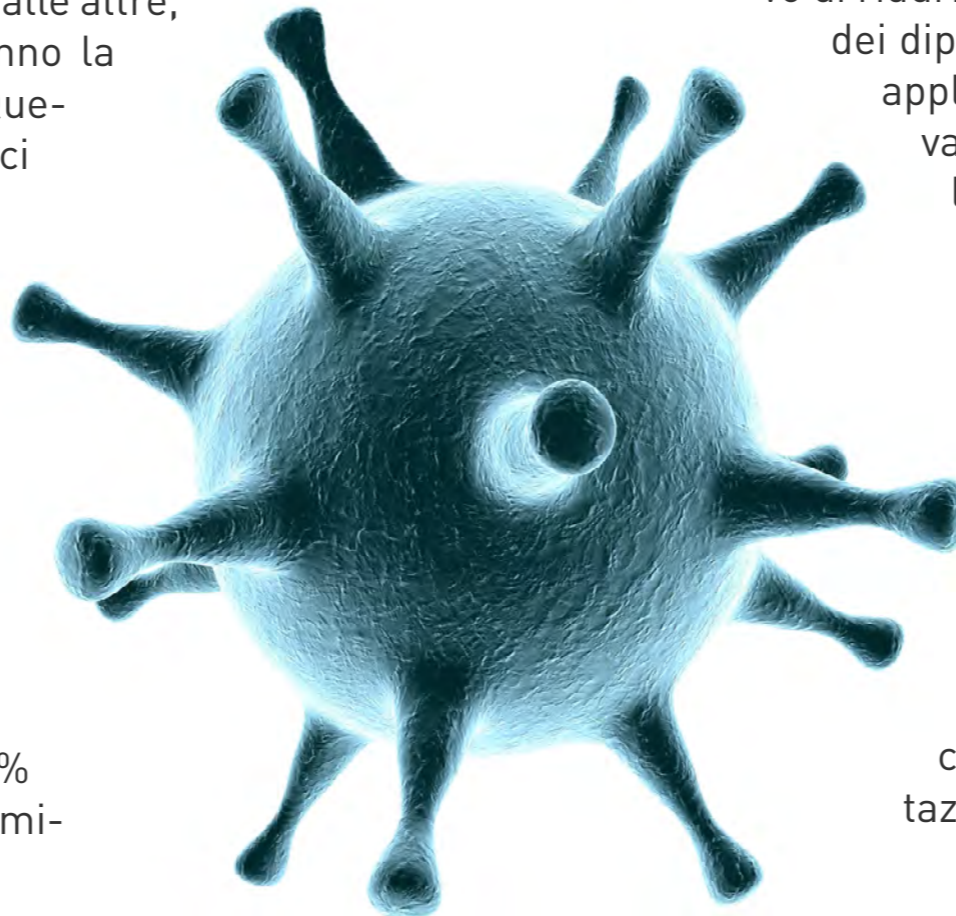
"Nel dettaglio ha precisato il prof. Andreoni- muoiono circa 4.3 milioni di individui per infezioni respiratorie, 2.5 per malattie collegate alla diarrea, 1.8 milioni per HIV/AIDS, 1.3 per tubercolosi, 0.8 per malaria, 0.3 per meningite, 0.2 per pertosse, 0.2 per morbillo, 0.1 per epatite B e 1.2 per altre malattie infettive".

Cosa è cambiato negli anni con l'introduzione di vaccini e altre misure contenitive?

Nel dicembre 1969 il generale William H. Steward parlando alle Nazioni Unite mostrava dei dati su quanto accaduto negli US in circa 70 anni; tra le misure messe in atto con l'obiettivo di ridurre le malattie infettive, sono stati creati dei dipartimenti di Sanità, depurate le acque, applicata la vaccinazione antipolio e anti vaiolo, utilizzata la penicillina. "In quella sede ha sottolineato il prof. Andreoni-Steward era quasi pronto a dire: "chiudiamo il libro delle malattie infettive".

Effettivamente, negli US le grandi malattie infettive erano sparite e questa faceva pensare che sarebbe stato così anche per le altre.

Anche se poi in realtà per alcune malattie erano finiti i casi endemici ma continuavano ad esserci casi di importazione, come per la malaria.



“Questo è il grande problema dell’eradicazione delle malattie infettive-ha aggiunto il prof. Andreoni- perché in un mondo globalizzato in cui 1 miliardo di persone si spostano ogni anno con motivazioni diverse , certamente deve lasciare intendere che l’intervento non può essere altro che globale.

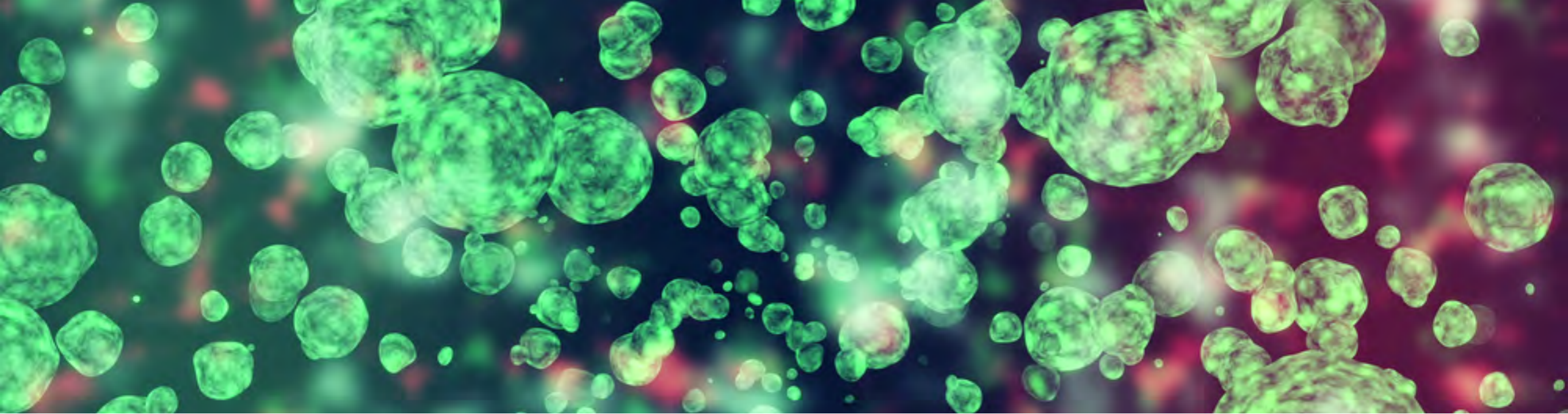
Renè Jules Dubos, microbiologo e filosofo francese, vincitore anche del premio Lasker per la ricerca medica di base, nel libro “Mirage of Health” precisava come non saremo mai in grado di intervenire secondo un concetto di salute globale e, quindi, non potremo arrivare all’eradicazione delle malattie infettive”.

Affrontando il tema in maniera più sistematica, quali interventi vanno messi in atto al fine dell’eradicazione?

Il prof. Andreoni ha illustrato dei criteri per valutare la fattibilità dell’eradicazione di una malattia infettiva. Innanzitutto devono essere considerati degli interventi mirati alle caratteristiche microbiologiche e cliniche dell’agente eziologico che stiamo considerando:

- Adeguate conoscenze microbiologiche e cliniche (agente, vie di trasmissione, vettori, etc)
- Infrastrutture sanitarie preparate a sostenere le azioni
- Supporto economico sufficiente a realizzare la progettualità
- Volontà politica e sociale determinata a perseguire l’obiettivo





Quali sono i parametri necessari per valutare l'eradicabilità di una malattia?

È sicuramente di rilievo il concetto di “diffusione” della malattia come anche quello della “trasmissibilità” e di alta variabilità antigenica. (vedi tutti i fattori nel box di seguito)

Parametri necessari per valutare l'eradicabilità di una malattia:

- Alta diffusione della malattia
- Alta trasmissibilità
- Alta variabilità antigenica
- Stato di latenza nell'ospite
- Risposta immunologica efficace
- Disponibilità di vaccino
- Terapia altamente efficace
- Manifestazioni cliniche precoci
- Disponibilità di tecniche diagnostiche sensibili e specifiche
- Presenza di reservoir animale
- Trasmissione attraverso un vettore.

Quali sono le malattie ad oggi eradicate?

“Sono solo due- ha fatto notare il prof. Andreoni- il vaiolo, eradicato nel 1979 e il rinderpest virus, che sarebbe la peste bovina, eradicato nel 2011.

I virus sono degli ospiti intracellulari complicati, quindi, hanno una simbiosi con l'essere vivente che è sostanziale e in qualche modo rende più facile la loro eliminazione perché sono maggiormente contenuti anche se alcune caratteristiche come il concetto di latenza (come nei virus erpetici. HBV e HIV) e l'alta variabilità genetica (come per il virus dell'influenza) rendono più complesso il problema”.

Infezioni batteriche, quali problematiche aggiungono?

Certamente il discorso è diverso per i batteri, che non sono degli ospiti obbligati ma sono spesso degli opportunisti in grado di sopravvivere nell'ambiente (B. anthracis, P.aeruginosa); il batterio dell'antrace sopravvive anche in luoghi ostili attraverso la formazione di spore. Altri possono convivere all'interno di alcuni animali, quindi, hanno dei serbatoi animali che sono un ottimo rifornimento per loro stessi (es. Escherichia coli 0157 nel retto terminale dei bovini; Yersinia pestis nei roditori).

Pensando a un batterio più facilmente eradicabile si può pensare alla Chlamydia Trachomatis che è microrganismo intracellulare obbligato e non ha un reservoir animale.

Cosa si è fatto finora?

Come sottolinea l'OMS, i vaccini insieme alla purificazione dell'acqua, sono l'intervento maggiormente efficace, che ha il maggior impatto in termini di salute pubblica. La Banca mondiale dice che i vaccini sono l'intervento maggiormente cost-effective in termini di sanità generale.

“Analizzando il caso del vaiolo ha riportato il prof. Andreoni secondo i parametri dell'eradicabilità precedentemente elencati, si evince che al di là di tre parametri sfavorevoli (alta diffusibilità e trasmissibilità e carenza di terapia) per il resto tutto gli altri parametri risultano favorevoli.

Nel 1967 partì una grossa campagna per invogliare alla vaccinazione contro il vaiolo che poi portò in pochissimi anni all'eradicazione della malattia (1980)”.

Anche la poliomelite ha le stesse identiche caratteristiche del vaiolo (parametri), quindi, è una malattia assolutamente eradicabile nello stesso identico modo, con un intervento globalmente efficace, come è stato fatto per il vaiolo. Anche in questo caso, infatti, i vaccini funzionano molto bene.

L'OMS ha rilasciato quest'anno dei dati che sono molto incoraggianti, nel 2015 ci sono stati solo 74 casi di polio in Afghanistan e 1 in Pakistan; il polio 2 è stato decretato ufficialmente eradicato e non ci sono stati casi di polio 3.

Anche in India questa malattia è stata eradicata, con l'ultimo caso che risale al 2011, mentre tutto il sud est asiatico può essere considerato Polio-free dal 2014.



“La polio può essere eradicata perché nessuno dei 3 ceppi virali sopravvive al di fuori dell’uomo- ha precisato il prof. Andreoni. In pochissimi casi può esserci riattivazione del ceppo virale da vaccino a virus vivo attenuato e a volte sono presenti dei quadri subclinici che possono rendere più difficile l’intervento.

“È stata data la raccomandazione, dal gruppo consultivo di esperti sulle vaccinazioni,-ha aggiunto il prof. Andreoni- di ritirare i vaccini orali contenenti poliovirus 2 e individuare siti dedicati dove stoccare il poliovirus 2. Pertanto, è in corso la sostituzione dei vaccini orali trivalenti con vaccini orali bivalenti”.

Concetto fondamentale che emerge da tutti i dati è che le nazioni dove la presa vaccinale è modesta sono a maggior rischio di infezione.

Anche il morbillo presenta parametri e caratteristiche simile al vaiolo; a fine settembre 2016 è stato dichiarato eradicato dalle

Americhe e quindi grazie al vaccino saranno evitati 16.000 decessi tra il 2000 e il 2020, prevenendo 3.2 milioni di casi di morbillo.

“Un altro esempio di eradicazione-ha evidenziato il prof. Andreoni- che stiamo per raggiungere è la Dracunculiasis che prevede la presenza delle larve nelle acque dolci; se queste passano in brocche per l’acqua possono vivere fino a 4 mesi.

Le modalità per eradicarla potrebbero consistere nel migliorare l’accesso ad acque depurate, filtrate e trattate. Nel 1986 le nazioni affette da questo problema erano 20 (3 milioni e 500 mila casi), oggi dopo aver messo in atto varie misure per avere acque pulite, i Paesi ancora endemici sono 4 (22 casi nel 2015, 16 casi ad oggi per il 2016)”.

Parlando di terapia efficace tutti pensiamo all’HCV anche se nell’algoritmo considerato per le varie patologie, se viene analizzata l’epatite C aumentano gli aspetti sfavorevoli, come anche per l’AIDS in cui però i nuovi farmaci fanno pensare ad un’era AIDS-free.





Controllo del reservoir animale

Un articolo del 1976 sull'eradicazione della schistosomiasi mostrava come una lumaca di acqua dolce fa da ospite intermedio per lo sviluppo dello schistosoma.

Come si fa ad eliminare questi molluschi dall'acqua?

Gli studiosi hanno pensato a dei pesci predatori che mangiano queste lumache. Il progetto ha funzionato discretamente ma non è riuscito nell'eradicazione.

Un altro progetto che prevedeva la vaccinazione di carni bovine e ovine per la brucellosi ha funzionato meglio.

Quando si parla di controllo del vettore non si può non pensare a quanto è stato fatto in Italia nei confronti della malaria con interventi come il Chinino di Stato, le bonifiche, l'uso del DDT che hanno consentito un crollo dei decessi tra il 1887 e il 1950.

Nei confronti della *A. Aegypti* (zanzara della febbre gialla) sono stati fatti due tentativi molto sofisticati per tentare l'eradicazione; nel primo caso si è tentato con l'infezione da *Wolbachia* (batterio Gram-negativi, non sporigeni, parassiti intracellulari obbligato che infetta diverse specie di artropodi).

Quando questo batterio viene iniettato nella zanzara maschio, le uova che verranno prodotte danno origine a larve non attive. Il secondo tentativo è un po' più articolato perché prevede la modifica del gene della zanzara maschio (gene represso con tetraciclina); il maschio modificato quando si accoppia genera delle larve che non sono in grado di progredire.

“Questo sistema funziona-ha spiegato il prof. Andreoni- e ci sono già due postazioni attive, di cui una in Brasile dove sono state immesse nell'ambiente milioni di queste zanzare e dopo pochi mesi l'80% delle zanzare erano geneticamente modificate”.

Dunque, come ha concluso il prof. Andreoni: “prevedere quale infezione possa essere eradicata, non è un mero esercizio intellettuale. Se la previsione è basata su una seria impostazione scientifica, le organizzazioni mondiali possono allocare le risorse umane e finanziarie necessarie con ottime probabilità di duplice successo, umano per la scomparsa della malattia e delle sue complicanze ed economico, perché un evento del genere oltre ad abbattere i costi per le cure, potenzia il trasferimento di denaro nella ricerca e nelle strutture sanitarie in genere.

Emilia Vaccaro

HIV

- Pipeline della terapia anti-HIV 11
- Eradicazione vs. cura funzionale nell'infezione da HIV. Quali strategie praticare 16
- HIV, le nuove terapie rispettano reni e ossa 24
- HIV al femminile. Dai risultati dello studio ARIA nuove prospettive per una terapia "a misura di donna" 26
- HIV, in Italia il 15% dei portatori dell'infezione non è consapevole. Una diagnosi su due è tardiva 29

PIPELINE DELLA TERAPIA ANTI-HIV

Sono qui presentate alcune novità nel settore dei nuovi farmaci anti-HIV ovvero lo sviluppo iniziale di opzioni che probabilmente saranno disponibili nel prossimo futuro. «Quest'anno ricorrono i primi vent'anni della terapia antiretrovirale basata sulla combinazione (cART): una rivoluzione che ha cambiato la vita prima ai nostri pazienti poi a noi medici» ricorda il dott. **Stefano Rusconi**, della Divisione Clinicizzata di Malattie Infettive DIBIC "Luigi Sacco", Università degli Studi di Milano «e senz'altro non saranno gli unici vent'anni della nostra storia terapeutica» aggiunge.

La pipeline dei farmaci antiretrovirali di quest'anno si compone di diversi elementi: vi sono nuovi inibitori nucleosidici, non nucleosidici, inibitori dell'integrasi, dell'attachment, dell'entry e della maturazione. Senz'altro le ultime tre classi farmacologiche sono quelle che dispongono di un po' meno dati ma che però sono più accreditate sotto il profilo del meccanismo di blocco del ciclo vitale di HIV (**tabella 1**).

NRTI	NNRTI	INSTI	Attachment	Entry	Maturation
TAF	Doravirine	RAL od	Fostemsavir	BMS-986187	BMS-955176
MK-8591	RIL-LA	CAB		Ibalizumab	
		BTG			

Tabella 1. Pipeline dei farmaci antivirali del 2016. Le sei colonne riportano, da sinistra a destra, inibitori nucleosidici, non nucleosidici, dell'integrasi, dell'attachment, dell'entry e della maturazione.

In fase avanzata di sperimentazione molte combinazioni a compressa singola

Le aziende sono molto attive nelle pipeline dei farmaci che sono in combinazione. «Abbiamo una serie di composti basati sul TAF (Tenofovir Alafenamide Fumarato), che abbiamo già iniziato a usare negli studi clinici e anche nei programmi per uso compassionevole della SIMIT» specifica il dott. Rusconi. «Vi sono inoltre combinazioni terapeutiche basate sugli inibitori della proteasi e altre basate sugli inibitori dell'integrasi. Poi c'è la soluzione "a ponte" dove sia TAF, sia Cobicistat (C), sia Emtricitabina (F o FTC) che Darunavir (D) vengono utilizzate in terapia di combinazione a compressa singola» (**tabella 2**).

Il TAF è un farmaco che viene utilizzato in molteplici combinazioni. Si tratta di un profarmaco del tenofovir che è stato ampiamente sperimentato in Italia in fase III. Tra le varie combinazioni vi è una quadruplica formulazione comprendente il C in corso di sperimentazione. È noto inoltre che l'inibitore dell'integrasi Bictegravir (BIC), sviluppato da Gilead e in fase III, non ha bisogno di un boost e verrà coformulato insieme al TAF.

TAF-based	PI-based	INSTI-based
E/C/F/TAF	ATV/Cobicistat	RAL/3TC
R/F/TAF	DRV/Cobicistat	DTG/RIL
F/TAF		
	D/C/F/TAF	

Tabella 2. Le pipeline dei farmaci anti-HIV in combinazione. Da sinistra a destra: combinazioni basate su TAF, su inibitori della proteasi e su inibitori dell'integrasi.

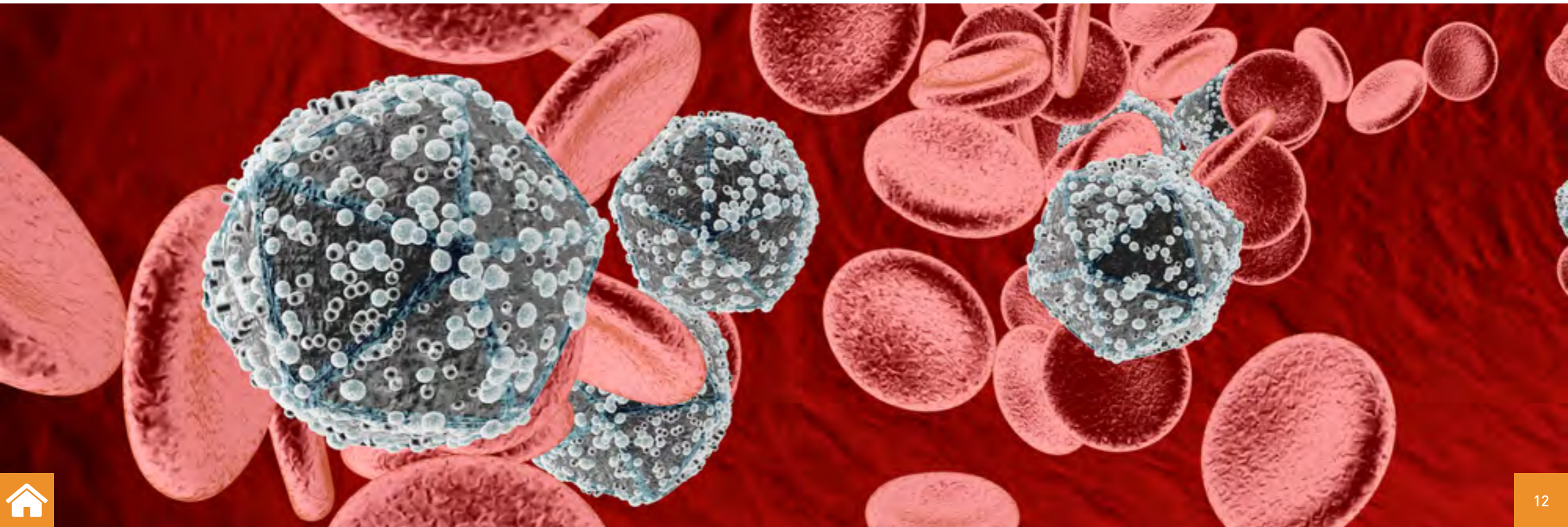
Vi è poi un'altra quadruplica combinazione costituita da E (elvitegravir)/C/FTC/TAF (il nome commerciale del prodotto è Genvoya) che è stato approvato alla fine dell'anno scorso dalla Commissione europea del quale vi sono i risultati di 3 studi. Negli studi 104 e 111 su pazienti naïve il prodotto ha dimostrato non solo evidenza di efficacia e di non inferiorità rispetto a E/C/FTC/TDF (tenofovir disoproxil fumarato) ma ha offerto una magnifica dimostrazione di sicurezza a livello sia renale sia osseo che, come noto, costituisce un punto debole di TDF (1). Anche nello studio 109 la nuova quadruplica combinazione ha dimostrato una non inferiorità nei confronti dello switch rispetto a quella con TDF al posto di TAF.

Anche la combinazione contenente TAF/FTC/Rilpivirina (RPV) si è sviluppata a partire da studi di bioequivalenza (2) in soggetti HIV negativi. Sono stati successivamente svolti 3 studi in doppio cieco che hanno preso in considerazione lo switch in pazienti in soppressione virologica trattati con la combinazione contenente EFV (EFV/TDF/FTC) oppure RPV (RPV/TDF/FTC).

Esiste poi la combinazione contenente solamente TAF e FTC che è stata valutata sia per la sicurezza sia per l'efficacia nei pazienti con lo switch da FTC/TAF a FTC/TDF e poi anche in pazienti con switch da TDF/FTC a TAF/FTC: anche in questo caso l'efficacia biologica è stata mantenuta nel tempo (3).

La combinazione D-C-FTC-TAF a un regime di una somministrazione al giorno è testata in termini di efficacia e tollerabilità nello studio denominato "Amber", a 4 bracci e ancora in corso, condotto su soggetti naïve. Si tratta di un trial di fase III, quindi con un'elevata numerosità del campione, che sta dimostrando un'ottima tollerabilità della combinazione. L'endpoint primario dello studio è fissato a 40 settimane, ma lo studio verrà poi protratto a 96 settimane.

Cambiando completamente "registro", si passa ora dalle combinazioni "compatte" alla descrizione dei nuovi composti antiretrovirali.



I nuovi composti antiretrovirali

MK-8591

Un primo esempio di nuovo composto antiretrovirale è MK-8591 (4), che è stato valutato negli studi di fase I che hanno riguardato sia la farmacocinetica che l'efficacia biologica (i dati sono stati presentati al CROI [Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections]). L'aspetto molto interessante di questo prodotto è che ha un'emivita di 108 ore e potrebbe quindi essere somministrato nel corso di cicli di settimane. Data la sua concentrazione elevata è molto efficace verso molti tipi di HIV-1 oltre che HIV-2 e ceppi isolati resistenti.

Doravirina

La Doravirina è un nuovo inibitore non nucleosidico della trascrittasi inversa. È stato valutato in studi di fase III (5) che includevano TDF e 3TC (lamivudina). Non risente in alcun modo dell'assunzione di cibo, ha minori interazioni farmacologiche rispetto ai precedenti inibitori nucleosidici e non interagisce con il citocromo CYP3A4. La Doravirina si caratterizza per il fatto di essere efficace nei confronti di ceppi di HIV-1 nei pazienti resistenti pretrattati con inibitori della trascrittasi inversa, quali appunto EFV e Metirapina.

Bictegravir

Tra gli inibitori dell'integrasi vi è BIC (6), proposto in 2 trial di fase III, 1 volta al giorno, paragonati con regimi terapeutici contenenti dolutegravir (DTG). Anche questo è un farmaco che non richiede alcun tipo di booster e verrà coformulato con TAF e FTC. Certamente l'aspetto che più interessa, a parte l'efficacia, è verificare se il farmaco sia suscettibile o meno allo sviluppo di resistenza all'interno del regime degli inibitori dell'integrasi. A tale proposito vi sono solo esperimenti in vitro appena pubblicati dai quali emerge che, seppure con un profilo leggermente diverso, lo sviluppo delle resistenze con BIC è ritardato, quasi paragonabile a quello di DTG. «Le mutazioni, che sempre emergono in un 'chal-



lenge' in vitro, sono diverse» rileva il dott. Rusconi «in quanto, osservando il profilo dei due farmaci, si nota che BIC perde una certa efficacia fenotipica solo quando le mutazioni sono presenti in duplice, triplice o quadruplica entità, fatto completamente diverso rispetto agli inibitori dell'integrasi di prima generazione dove si ha una perdita di efficacia anche per combinazioni 'mono/dual' di resistenze piuttosto che per combinazioni di resistenze più presenti nella pratica clinica».

Dolutegravir + Rilpavirina per os

Vi è ancora da ricordare una terapia duplice per os composta da DTG + RPV che verrà testata nei trial di fase III Sword 1 e Sword 2 e che potrebbe risolvere molti problemi sia di tossicità sia di praticità.

Lo sviluppo di formulazioni a lungo rilascio

Raltegravir once-a-day

Sono inoltre in sviluppo formulazioni a lungo rilascio. Tra gli inibitori dell'integrasi il primo a essere stato provato in questo ambito è stato Raltegravir (RAL). L'obiettivo era quello di fare un 'salto di qualità' dalla consueta formulazione somministrata 2 volte al giorno a una posologia once-a-day costituita da 2 compresse da 600 mg ciascuna. Il regime è stato testato nel trial onceMRK: i soggetti sono ancora seguiti (l'endpoint primario è a 48 settimane mentre l'endpoint trial è a 96 settimane). Dai risultati disponibili emerge un'equivalenza di efficacia in termini di soppressione virologica tra la formulazione classica e quella once-a-day. «Questo è un farmaco che verrà naturalmente continuamente utilizzato» afferma il dott. Rusconi.

Rilpivirina long-acting combinata a Cabotegravir: lo studio LATTE-2

La RPV-LA (long acting) è stata testata nello studio LATTE-2 (4) presentato al CROI dell'anno scorso e al 21st International AIDS Conference di Durban (Sudafrica) in combinazione con Cabotegravir (CAB), nuovo inibitore dell'integrasi con struttura chimica molto simile a quella di Dolutegravir (DTG). La combinazione è stata sperimentata in due differenti posologie (ogni 4 settimane oppure ogni 8 settimane) con una fase di induzione in cui CAB era somministrato per via intramuscolare e RPV per os come abitualmente al fine di escludere eventuali fenomeni di intolleranza da parte del paziente. Il disegno dello studio LATTE-2 prevedeva 3 bracci; in quelli attivi di confronto le formulazioni long-acting erano somministrate ogni 4 settimane oppure ogni 8 settimane. Il successo biologico è risultato maggiore nei soggetti trattati per 4 settimane la combinazione long-acting rispetto al gruppo trattato per 8 settimane. Inoltre la non risposta virologica era più frequente nella formulazione per 8 settimane: ciò ha fatto sì che questo braccio non venisse selezionato per un ulteriore sviluppo di fase III. Dunque queste formulazioni long-acting verranno

proposte nelle formulazioni con somministrazione ogni 4 settimane. «Il tutto» sottolinea il dott. Rusconi «è correlato anche con una maggiore soddisfazione da parte dei pazienti nei confronti di un prodotto che senz'altro non li obbliga più a somministrazioni giornaliere e quindi li rende anche più indipendenti».

La frontiera: inibitori dell'attachment, dell'entry, della maturazione e anticorpi monoclonali

Gli inibitori dell'attachment: Fostemsavir

«Per quanto riguarda le frontiere più avanzate, tra gli inibitori dell'attachment c'è il Fostemsavir (BMS-663068) per il quale vi sono studi di fase III in corso di esecuzione e di cui pertanto non abbiamo risultati definitivi, anche se però sono già stati presentati dati a diversi CROI» afferma il dott. Rusconi (8), secondo il quale l'aspetto rilevante è il fatto che questa monoterapia funzionale dopo 8 giorni di somministrazione determina un'efficacia che si protrae fino all'11° giorno, evidenziando quindi una caratteristica farmacocinetica molto interessante. In questi studi, rispetto al termine di confronto - BMS-663068/TDF/RAL vs ATV (Atazanavir)/TDF/RAL - si ha una superiore efficacia virologica con un cut-off di 50 copie

Gli inibitori dell'entrata: BMS-9686197

Di un altro inibitore dell'entrata, BMS-9686197, si hanno solo dati preliminari, ovvero preclinici e di fase I. È però un farmaco comunque interessante perché ha diversi target, agendo contro i CD4 come l'EFV, su due domini diversi del CD41. Il farmaco mantiene un'attività in vitro rispetto a diversi costrutti che hanno mutazioni e anche a livello di sottotipi virali si rileva una buona efficacia lungo un ampio spettro.

Gli inibitori della maturazione: Beviramat e BMS-955176

Con gli inibitori della maturazione si giunge alla fine del ciclo della replicazione di HIV, quando si ha una gemmazione operata dalla proteasi, il virus è stato dunque clivato ma vi è un enzima che dev'essere assemblato affinché venga rilasciato un virione maturo.

In questa classe vi è un prototipo (Beviramat) che però non ha dimostrato molta efficacia in quanto ci sono stati casi isolati in vivo che sono risultati resistenti.

Attualmente sono in corso trial di fase IIb e III in pazienti “drug experienced” e in fase III con pazienti naïve con BMS-955176, un inibitore della maturazione di seconda generazione che ha come target lo stadio finale del processamento del GAG (gene fondamentale per la sintesi delle proteine strutturali del Core), con la risultante di una produzione di virioni immaturi e non infettanti. Rispetto al Beviramat, il BMS-955176 mantiene una buona suscettibilità fenotipica anche in ceppi che erano stati trattati in vitro con lo stesso farmaco; è stata inoltre evidenziata una significativa risposta di riduzione di HIV-1/RNA che poi viene persa chiaramente quando la somministrazione del farmaco viene interrotto. Quest’anno, inoltre, sono stati presentati i risultati di trial che mostrano come, nonostante alcune posizioni mutate in GAG, il farmaco mantiene una certa attività [9].

Anticorpi monoclonali ad azione extracellulare: TNX-355 e PRO 140

Da ultimo abbiamo due anticorpi monoclonali che agiscono al di fuori della cellula. Uno, precedentemente noto come TNX-355 della ditta Tanox, che adesso si chiama Ibalizumab. Si tratta di un IgG4 che si lega al recettore di CD4. Sono in corso trial di fase III. Abbiamo infine il PRO 140 che è un anticorpo monoclonale umanizzato mirato direttamente verso il recettore CCR5.

Cosa ci sarà dopo questi primi vent’anni di cART?

Oltre a questo, cosa ci sarà? Innanzitutto non dobbiamo dimenticare la nostra storia, sostiene il dott. Rusconi, rispetto a un’era

che vede nel paziente-tipo una prevalenza di prescrizioni di inibitori dell’integrasi, spesso in combinazione con composti long acting e, in futuro, con quanto sarà sviluppato anche in termini di terapie combinate biologiche e immunologiche in vista di una eradicazione. «Ricordiamoci infine che abbiamo parlato di quello che accade nei Paesi più fortunati, cioè più industrializzati, ma non dobbiamo dimenticare che c’è una vasta parte del mondo che non ha ancora accesso a questo tipo di farmaci e quindi è chiaro che dobbiamo impegnarci perché questo invece si verifichi» conclude il dott. Rusconi.

Giorgio Ottone

Bibliografia

- [1] Sax PE, Wohl D, Yin MT, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate, coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine, for initial treatment of HIV-1 infection: two randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trials. *Lancet*, 2015;385(9987):2606-15. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60616-X.
- [2] Zack J, Chuck S, Chu H, et al. Bioequivalence of the Rilpivirine/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Single-Tablet Regimen *J Bioequiv Availab*, 2016;8:49-54. doi: 10.4172/jbb.1000266
- [3] Gallant JE, Daar ES, Raffi F, et al. Efficacy and safety of tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate given as fixed-dose combinations containing emtricitabine as backbones for treatment of HIV-1 infection in virologically suppressed adults: a randomised, double-blind, active-controlled phase 3 trial. *Lancet HIV*, 2016;3(4):e158-65. doi: 10.1016/S2352-3018(16)00024-2.
- [4] Friedman E, Shermann D, Rudd DJ, et al. A single monotherapy dose of MK-8591, a novel NRTI, suppresses HIV for 10 days. *CROI*, 2016. Abstract: 437LB.
- [5] Gatell JM, Raffi F, Piettenberg A, et al. Doravirine 100 mg QD vs efavirenz + TDF/FTC in ART-naive HIV+ patients: week 48 results. *CROI*, 2016. Abstract: 470.
- [6] ASM, Boston June 2016. Poster: 413, 415, 416, 417.
- [7] Margolis DA, et al. Cabotegravir + Rilpivirine as long-acting maintenance therapy: LAT-TE-2 week 32 results. *CROI*, 2016. Abstract: 31LB.
- [8] DeJesus E, et al. *CROI*, 2016. Abstract: 472.
- [9] Ray G, *CROI*, 2016. Abstract: 464.

ERADICAZIONE VS. CURA FUNZIONALE NELL'INFEZIONE DA HIV. QUALI STRATEGIE PRATICARE

«Le malattie infettive sono tante ma quelle eradicabili sono molto poche. Quindi è un obiettivo ambizioso ma ragionevole pensare di eradicare una delle poche infezioni virali che oggi – sembra un paradosso ma è la realtà – hanno una cura». Lo ha affermato il prof. **Adriano Lazzarin**, del Dipartimento di Malattie Infettive dell'Ospedale San Raffaele di Milano. «Esistono 587 pubblicazioni nella letteratura internazionale dal 2010 in avanti su interruzione del trattamento, eradicazione e cura funzionale. Il fatto che questo argomento sia intrigante è dunque assolutamente vero e, in particolare, sono in corso esperimenti che possono portare alla fine di questo processo: spesso però è difficile raggiungere l'obiettivo che ci si propone» ha aggiunto.

La distinzione tra cura funzionale ed eradicazione

Come premessa, occorre definire la differenza tra cura funzionale ed eradicazione. La prima, ha spiegato il prof. Lazzarin, è una terapia che consente di mantenere in buona salute l'individuo sotto trattamento antiretrovirale. È possibile che questo soggetto a un certo punto – in base alla sua storia e ad alcune garanzie quali il basso numero di cellule infettate nel reservoir – sospenda il trattamento. La cura funzionale, rispetto ai migliori soggetti trattati, rimane ancora l'ultimo avanzamento molto interessante sul piano mediatico (si ricordi lo "scoop" del caso inglese dell'anno scorso) ma molto meno percorribile come sostanza di progettualità nella realtà clinica. Soprattutto non c'è ancora alcuna prova di un soggetto eradicato e si sta ancora aspettando che qualcuno possa dimostrare di avere completamente eliminato il virus.



Prof. Adriano Lazzarin

HIV, oggi è possibile parlare di guarigione?

GUARDA IL VIDEO

Si stima che nel 2020 ci saranno circa 20 milioni di soggetti trattati. In uno schema a piramide si nota come ci si troverà di fronte probabilmente a 1 decina di milioni di soggetti che hanno ridotto il loro rischio di progressione di malattia mentre si continuano a contare sulla punta delle dita quelli che potrebbero avere raggiunto la cura funzionale. Forse nel 2020, fra 3 anni, non ci sarà soggetto che avrà ottenuto l'eradicazione della malattia. «Si tratta di una sproporzione assolutamente enorme» ha sottolineato il prof. Lazzarin.

Il fatto che questo "sogno" diventi realtà è limitato da una considerazione molto semplice; una volta che il virus si è integrato

nel patrimonio genetico (ossia nel DNA) della cellula ospite, è difficile espellerlo con i farmaci antiretrovirali (1). Inoltre, per sapere se la cura funzionale è una realtà efficace e sicura occorre interrompere il trattamento. Ciò apre un altro serio quesito: è etico smettere il trattamento sulla base del successo raggiunto date e le evidenze oggi disponibili sul fatto che una volta cessata la replicazione del virus questa non ricominci? La risposta è molto critica.

Esistono comunque alcuni modelli di trattamento.

Modello 1: Infezione primaria da HIV (PHI)

«Questo modello è quello più praticato» ha spiegato il prof. Lazzarin. «Un primo lavoro al quale avevamo partecipato nel 1985 dice che il trattamento dell'infezione acuta deve essere fatta e dopo 6 mesi si smette. Dunque l'interruzione del trattamento è oggi praticabile sul piano etico principalmente nell'infezione primaria da HIV (PHI)».

La coorte VISCONTI

Ha avuto anche un esempio fortunato la coorte VISCONTI – molto in evidenza 3 o 4 anni fa – perché 14 soggetti (che avevano iniziato il trattamento tempestivamente con terapia antiretrovirale non particolarmente 'avanzata' negli anni precedenti) avevano ottenuto il risultato di arrivare a un'interruzione del trattamento senza una ripresa della terapia per un certo periodo di tempo (2).

Il modello SPARTAC

Spartac è l'altro modello praticabile. Il relativo comitato scientifico sostiene che l'interruzione terapeutica per i soggetti con infezione si può fare. Dopo 48 settimane di trattamento (e senza cura, perché in quel periodo c'era il dubbio se l'infezione acuta dovesse essere trattata o meno) i risultati sono molto chiari ma purtroppo non danno spazio a speranze in quanto dopo 104 settimane sono ben 6 i soggetti (dopo 48 settimane di trattamento) che interrompendo il trattamento non hanno una ripresa di malattia a

GRAND HOTEL
Baveno



A. Lazzarin

01:00



XV

CONGRESSO
NAZIONALE

Simit

CARLO 1

09:25

2 anni (non pochi) però fra trattati e non trattati il risultato è praticamente lo stesso. Quindi Spartac ha probabilmente segnato il tramonto del ruolo che la terapia antiretrovirale possiede rispetto agli altri fattori che sono: la predisposizione genetica e il tipo di risposta immunitaria che si genera dopo l'infezione.

Dopo lo Spartac c'è un'altra definizione nosologica: occorre rassegnarsi probabilmente alla remissione transitoria (consistente nel trovare soggetti che possano andare in vacanza di trattamento per un periodo di tempo ragionevole riducendo tossicità, costi e migliorando la qualità di vita del paziente mentre i 'post-treatment controlled', che sono l'obiettivo di quei 20 milioni di pazienti che saranno trattati nel 2020 senza segni di rebound sono ancora dei modelli VISCONTI fortunati e gli altri assolutamente non riproducibili. I VISCONTI sono passati da 14 a 10 quindi non è una garanzia per la vitalità quella di avere una cura funzionale che segua un trattamento antiretrovirale. Quindi, in qualche modo, "le mani bastano" per contare quelli che hanno ottenuto cura funzionale dopo il trattamento dell'infezione acuta, qualsiasi essa sia, probabilmente avvantaggiati da fattori genetici di protezione nei confronti dell'infezione.

Il reservoir nell'infezione acuta e nell'infezione cronica

Un piccolo passaggio è stato però ereditato da queste esperienze: è stato quello di provare a pensare se ci sono modelli in cui

la metodologia può essere introdotta in modo meno approssimativo nel controllo dell'infezione rispetto all'HIV-RNA V50. Chun al SIMIT di Milano 3 anni fa aveva applicato, come fa solitamente l'NIH, un modello classico di intervento perfetto che faceva vedere come mettendo a confronto i pazienti con infezione acuta o simil-acuta rispetto ai pazienti cronici per vedere se era eticamente ragionevole pensare di sospendere il trattamento antiretrovirale anche nel corso dell'infezione cronica (3). Tra gli endpoint: CD 4 alti e un basso livello di HIV DNA legato alle cellule. I cronici che erano sopravvissuti nel corso delle osservazioni avevano un basso livello di HIV RNA nei reservoir e avevano un numero di virus circa uguale, comunque capaci di replicare l'infezione. Avevano però una differenza molto evidente: il reservoir gastrointestinale, che nei cronici era 89 e nel caso degli acuti era di 56. Chun e coll. avevano alla fine sospeso il trattamento soltanto nei soggetti con ampio reservoir. Quindi, un risultato insoddisfacente: da 40 pazienti, che erano diventati 8 sulla base della reservoir extension, ne è stato poi selezionato 1 e quest'unico ha ripreso il trattamento dopo 140 giorni (circa 6 mesi), trattamento che poi ha funzionato e ha avuto successo. Quindi il primo modello di selezione che passa per la fase acuta induce a pensare che la sospensione possa avere qualche successo nel tempo e si possa avere un'interruzione del trattamento prima di riprenderlo.



Modello 2: Pazienti con infezione cronica da HIV e carica virale non rilevabile long term

Il modello 2 è molto più complesso e pone problemi etici molto rilevanti. «Bisogna capire quanto di quel che è stato seminato nell'infezione acuta può essere oggi raccolto per i numerosi pazienti che visitiamo tutti i giorni e che ci chiedono anch'essi se l'eradicazione può essere possibile» evidenzia il prof. Lazzarin. «Ma non faremo progressi se continuiamo a guardare il reservoir in modo superficiale ed è quello che si non si sta facendo più in alcuni Centri di ricerca. Tutto quello che si deve capire, nel rapporto del virus con l'ospite, è ancora un mistero, almeno nella pratica clinica se non nella letteratura in cui si trovano più di 500 lavori sull'argomento».

La filosofia delle strategie in sperimentazione

Le strategie sono mirate a capire meglio qual è il reservoir profondo (**figura 1**) e se una volta stabilita la dimensione le strategie di "Kick/Shock and Kill" (vedi sotto, modello 3, ndr) comportano un wash-out, del virus e anche dopo questo trattamento, quanto virus rimane capace di replicarsi, per poi pensare sulla base di questa filiera di eventi qual è la risposta immunitaria che può continuare nel virus (perché qualcosa comunque rimane, anche nei soggetti che hanno una cura funzionale come nei Visconti) e quale deve essere lo strumento terapeutico, non farmacologico probabilmente: infatti il tramonto della chemioterapia non si è ancora accompagnato all'alba della gene therapy o delle terapie biologiche come ci saremmo aspettati. Il passaggio tecnico è quello di capire qual è l'entità del virus che rimane nell'organismo prima di fare progetti di trattamento diversi rispetto a quello di stare a guardare quello che succede nei pazienti che sono stati trattati e avere il coraggio di scegliere di smettere il trattamento. Il problema è allora capire quanto è ragionevole farlo. Secondo molti lavori, quanto minore è il virus integrato tanto migliore sarà la risposta o più lungo il tempo prima che arrivi il rebound nel soggetto trattato (4).

Il rapporto tra velocità di integrazione nel genoma e consistenza del decay

Un altro passaggio tecnicamente importante è che comunque la rapida integrazione del virus nell'infezione acuta all'interno delle cellule che lo albergano si accompagna a un più consistente decay quando si sospende il trattamento. Nell'infezione cronica le cose non stanno così perché più lentamente si instaura il rapporto tra il virus e la sua integrazione nel reservoir e più lenta sarà la riduzione della risposta. Vi è il crollo matematico della prima ipotesi, ossia che dopo sessant'anni il virus non ci sarebbe più stato. Questo forse è vero dopo l'infezione acuta (probabilmente per una serie di ragioni biologiche legate ad altre cellule implicate) ma non sarà mai vero in coloro che hanno un'infezione cronica. Quindi il decay è importante per disegnare un modello ma la cronicità non è l'elemento su cui si può basa-

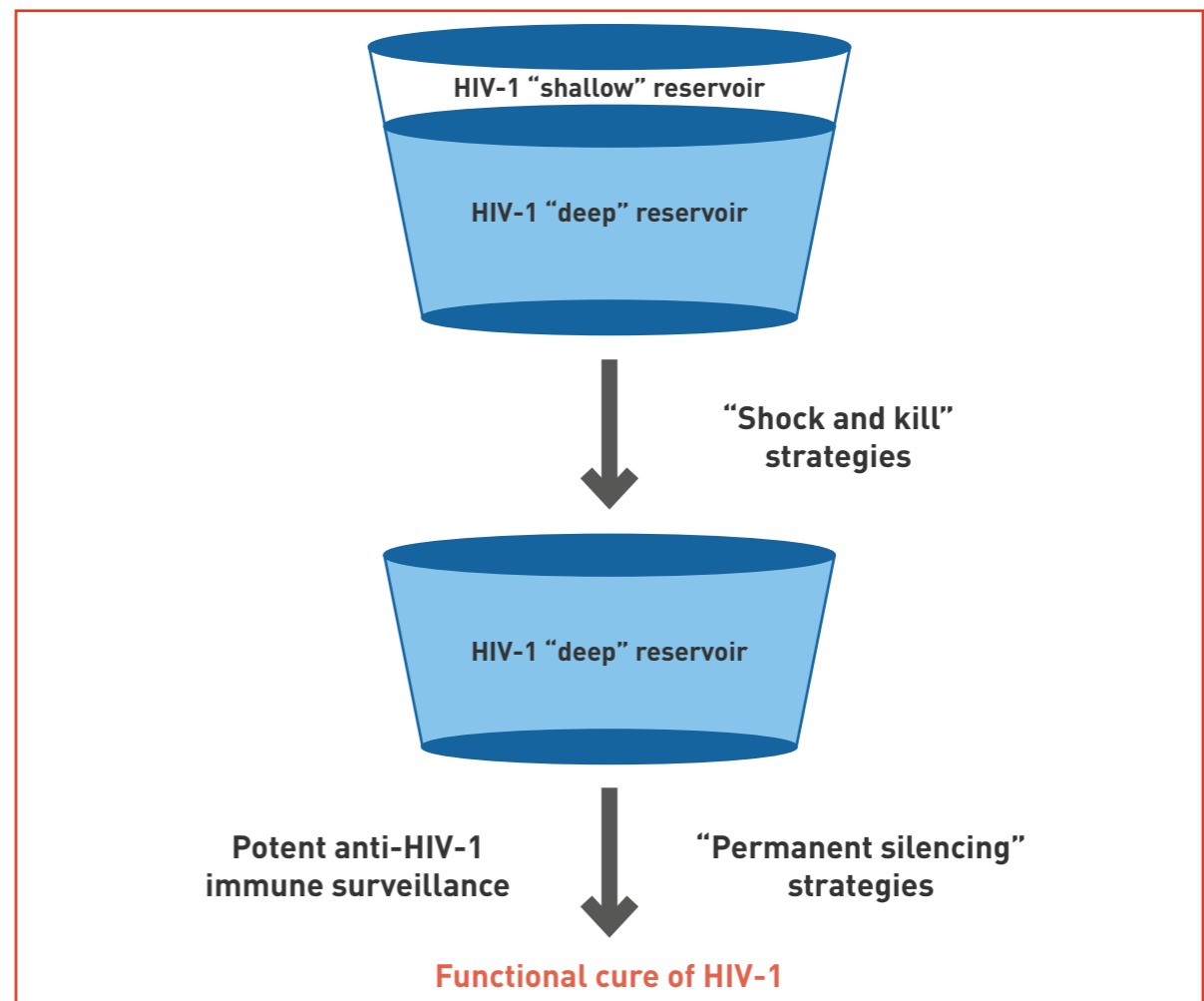


Figura 1 – Criterio generale delle sperimentazioni per la cura di pazienti infetti da HIV con carica virale non rilevabile a lungo termine.

re prospettiva di un modello matematico che porti poi alla fine dell'infezione in un soggetto che l'ha avuta e poi è stato trattato.

La misurazione del reservoir

«Un bellissimo lavoro del gruppo di Susanne Eriksson dei CDC sostiene che bisogna cominciare a misurare il reservoir (5)» osserva il prof. Lazzarin. «Ne parliamo da 5 anni, ci sono migliaia di lavori ma non facciamo quasi nulla nella pratica clinica quotidiana in centri che anche in Italia hanno raggiunto livelli di eccellenza». L'esperienza di Eriksson e coll. non è però del tutto soddisfacente. Al di là del disegno e del modello eziopatogenetico, in realtà non si riscontra una grande differenza (e quindi la speranza che accadono cose diverse) nell'infezione acuta rispetto a quella cronica. Quindi la stocastica (ossia il caso) è ancora quella che probabilmente regola oggi la decisione sul fare la cosa più importante come l'interruzione del trattamento antiretrovirale. Determinati esami occorre però cominciare a praticarli per capire quant'è il reservoir, quale cellula è, qual è la capacità replicativa una volta che il virus viene tolto dal reservoir, quanto si replica. «Tutto questo va fatto prima del 2020: ciascuno deve applicare nella sua clinica procedure diagnostiche di questo genere, se non in modo standardizzato, almeno su gruppi selezionati» ha rimarcato il prof. Lazzarin.

Lo studio ULTRASTOP

Una conferma che in fondo l'infezione acuta non sia così migliore rispetto alla cronica (ci sono troppe variabili per rendere il tempo la variabile più determinante) viene dallo studio ULTRASTOP, condotto su pazienti di qualsiasi genere (6). «La scelta dei pazienti dell'ULTRASTOP è assolutamente generica, non è cioè finalizzata all'obiettivo. Anche in questo caso il 10% di soggetti ha avuto una remissione temporanea dell'infezione in modo abbastanza soddisfacente» rileva il prof. Lazzarin. «Questo a mio avviso è un elemento che ci consente di andare avanti sul piano etico nella rincorsa al best performer che avrà il late rebound. Però quello che abbiamo seminato è principalmente orientato

alla conoscenza, anche se c'è molto da rivedere sul rapporto virus-ospite, mentre quasi nulla è stato fatto su un altro quesito: quante risposte immunitarie si modificavano nel corso di un'infezione virale, vedendo in vitro cosa cambia nei CD 4 rispetto a quello che accade in vivo nel soggetto che ha acquisito l'infezione e sia abituato a quest'ultima, ovvero in una condizione completamente diversa. Quindi la diagnostica immunologica, dopo aver praticato quella abbastanza semplice sul piano metodologico (anche se con qualche controversia) della conoscenza delle caratteristiche del virus nell'ospite nella real life, verterà su quali sono le innumerevoli risposte immunitarie diverse che ciascun organismo può avere nei confronti di questa noxa.

Biomarker Panel	
Biomarker "Class"	Biomarker
Clinical	CD4 Cell Count
	Plasma Viral Load
	CD4/CD8 Ratio
Viral nucleic acid	HIV-1 DNA (Total)
	HIV-1 DNA (Integrated)
	Cell-Associated Unspliced HIV-1 RNA
HIV-1 T cell immunity	CD8 ELISpot
	CD4 ELISpot
T cell activation	HLA-DR
	CD38
	CD25
T cell exhaustion/ "immune checkpoint"	CD69
	PD-1
	LAG-3
Soluble markers	TIM-3
	IL-6
	D-dimer

Figura 2 – Panel di biomarker proposto per l'identificazione di soggetti infetti cronicamente da HIV-1 candidati alla sospensione della terapia.

Un recente panel di biomarker proposto (figura 2) è assolutamente insoddisfacente: non si può oggi pensare che, con espressioni indirette di quello che succede in un organismo di 80 chili, si possa capire quello che succede tra un macrofago infettato e la risposta immunitaria che esso genera. È l'unica conclusione a cui Spartac può arrivare: capire se ci sono degli indicatori, e non delle dimostrazioni, ossia verificare che ci siano alcuni elementi di risposta immune che permettano di capire qual è la persona più indicata per il trattamento antiretrovirale. Su "Science" il gruppo di Fauci dice che, in realtà, il campo sia così fortemente articolato da rendere l'operazione, anche sul piano della diagnostica della selezione del paziente, davvero molto complicata. «Quindi» afferma il prof. Lazzarin «non c'è da essere ottimisti sulla praticabilità e soprattutto sulla riproducibilità e sull'omologia di test fatti su individui diversi. Occorre lavorare molto su questo punto».

La filiera di eventi proposta da Chun

Chun ha dimostrato che cosa si potrebbe fare in clinica nel 2010: non è stato mai fatto ma probabilmente si tratta di un imperativo categorico. Ciò che afferma di fare è schematizzabile in una filiera di eventi (figura 3): studiare il reservoir, valutare l'immunità specifica, trovare criteri per selezionare coloro che si sottopongono alla trattamento, capire che cosa succede quando riprende l'infezione in un soggetto che è stato trattato con terapia antiretrovirale (un campo, quest'ultimo, che oggi è assolutamente ignoto, mentre è importante capire quali sono gli indicatori che portano a una precoce diagnosi di ripresa dell'infezione). Chun inoltre introduce il criterio che senza un'immunità specifica nei confronti del virus non si possano ottenere risultati.

Modello 3: La strategia "kick/shock and kill"

Il terzo modello è quello che riassume le varie soluzioni, ovvero consiste nel capire l'intero ciclo: se con la terapia antiretrovirale il controllo immunitario dopo tanto tempo comincia a perdere la sua capacità e la sua efficacia, allora si stimola e si condiziona

il virus a riprendersi e a diventare visibile, per poi distruggere le cellule che lo contengono (sono poco più di 1.000.000). Questa strategia ("Kick and Kill Project Program") prevede come garanzia il controllo dell'infezione con i farmaci antiretrovirali che sono efficaci nel 100% dei casi. Non si sono però ottenuti grandi risultati, nel senso che, afferma il prof. Lazzarin, «quasi tutti gli studi fatti con questo sistema non hanno dato soddisfazione e non hanno dimostrato di essere quell'elemento che cambia radicalmente le prospettive di successo» (7). Però, aggiunge, hanno dato inizio a un nuovo principio, cioè al secondo progetto finanziato. «Se vogliamo capire quanto tempo il virus rimane nell'organismo misuriamo tale tempo sulla base dell'estensione del reservoir» spiega il prof. Lazzarin. «Sono stati presi in esame 5 casi. C'è un minimo di correlazione riguardo l'estensione del reservoir, ma 3 casi su 5 sono fuori dalla mediana e, anche questa misura del reservoir che non sarebbe "impossibile", diventa un elemento che non ci consente la selezione del paziente candidato».

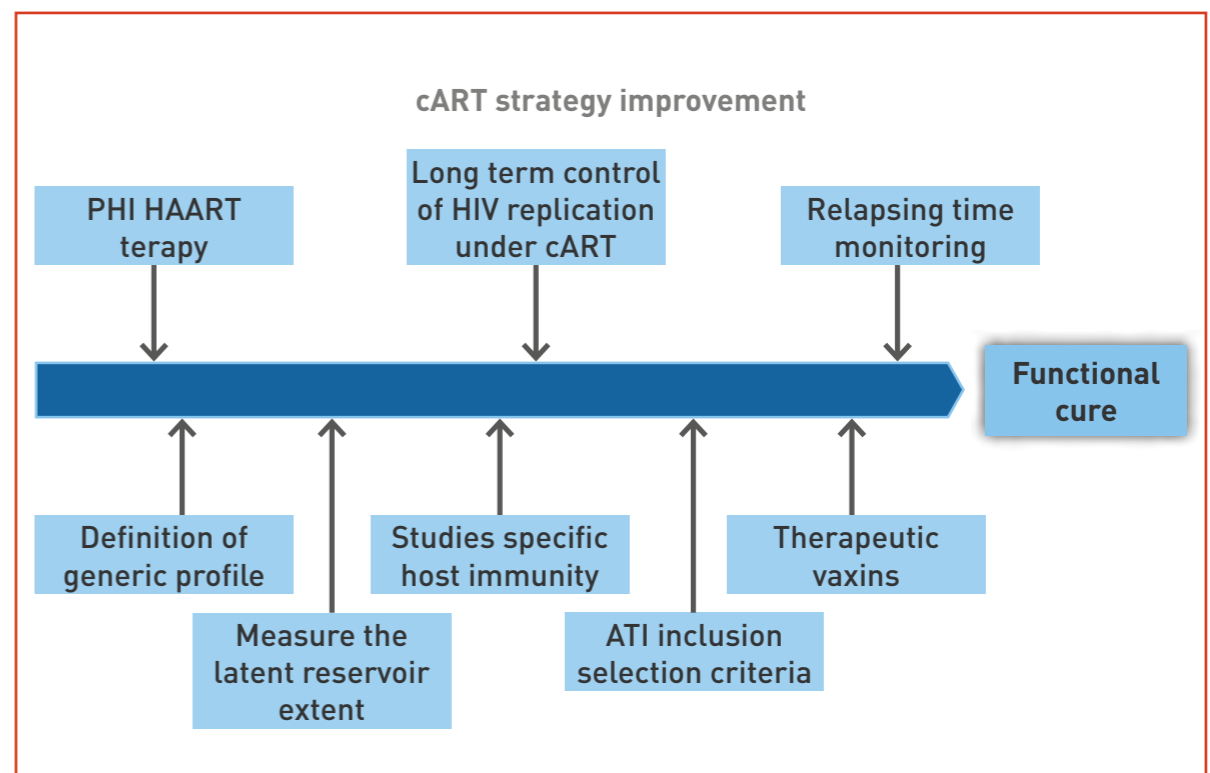


Figura 3 – Filiera di eventi proposti da Chun come exit strategy in pazienti con HIV completamente soppresso.

Uno schema basato su elementi biologici privi di tossicità

I protagonisti di un altro schema prevedono un'applicazione un po' più complessa, sulla base di elementi che sono biologici e tutti prodotti privi di tossicità (come l'Il-2 e l'Il-7). Il virus esce e viene ucciso dai farmaci antiretrovirali dopo una terapia iniziale che era stata intensificata. Alla fine, e ormai su questo concetto c'è un consenso di quasi il 100% della comunità scientifica, bisogna rivaccinare e ristimolare le difese immunitarie nel soggetto che, dopo un po' che non "vede" il virus, ha bisogno che gli si ricordi come questo vada combattuto. Questa metodica è diventata sostanzialmente parte dei programmi della filiera degli interventi da eseguire per poter pensare a una cura funzionale e non all'eradicazione. Purtroppo l'Il-7 non riduce - nel tempo di osservazione degli studi eseguiti - la dimensione del reservoir come ci si aspettava e come in qualche caso avevano dimostrato gli studi paralleli (8).

Romidepsina e Vacc-4x

Un lavoro uscito di recente su Lancet (9) interpreta in modo molto pratico lo schema sopra esposto, basato su pazienti ben selezionati, somministrazione di romidepsina e stimolazione vaccinale con Vacc-4x, che forse oggi è quello che dà maggiori garanzie. Risultato: c'è stata una modestissima riduzione della componente integrata del virus DNA nelle cellule e invece c'è una promettente riduzione delle unità di virus che sono in grado di ridare l'infezione: ciò delinea una differenza molto stimolante anche se con delle variabili soggettive piuttosto importanti rispetto a questo rischio di ripresa. «Ma anche qui» rileva il prof. Lazzarin «i risultati evidenziano che 45 giorni dopo il 100% dei pazienti aveva ripreso l'infezione. Quindi anche facendo quello che oggi si può considerare il meglio sulla base della praticabilità i risultati sul piano della replicazione virale ma anche della cura funzionale sono deludenti».

Modello 4: La rivoluzione del DNA

L'ultimo modello, il numero 4, farà capire che cosa daranno le gene therapies con la "DNA Revolution".

Interferenza nella trascrizione mediante attacco al DNA e blocco dell'RNA

La filiera degli eventi è la stessa tranne il fatto che, oltre alla de-repression ovvero alla ricostruzione immunitaria per il controllo dell'HIV, probabilmente si può lavorare (in termini di progetto, non in pratica) sull'interferenza nella trascrizione con l'attacco al DNA e il blocco dell'RNA una volta che il DNA dà origine alla replicazione virale del virus integrale (figura 4). Interessante un TLR7 agonista presentato al CROI che sembra efficace nel ridare infettività alle unità di virus.

Le "cell and gene therapies" e le rotture della doppia elica indotte dalla nucleasi

Paradossalmente le "cell and gene therapies" sono state quelle che hanno dato i risultati più convincenti (10) perché, al di là dei particolari, gli unici 2 casi (relativi a pazienti bostoniani) sono per così dire scesi dal podio rispetto al recente caso di un paziente di Berlino. L'unica cosa introdotta dai ricercatori è stata quella

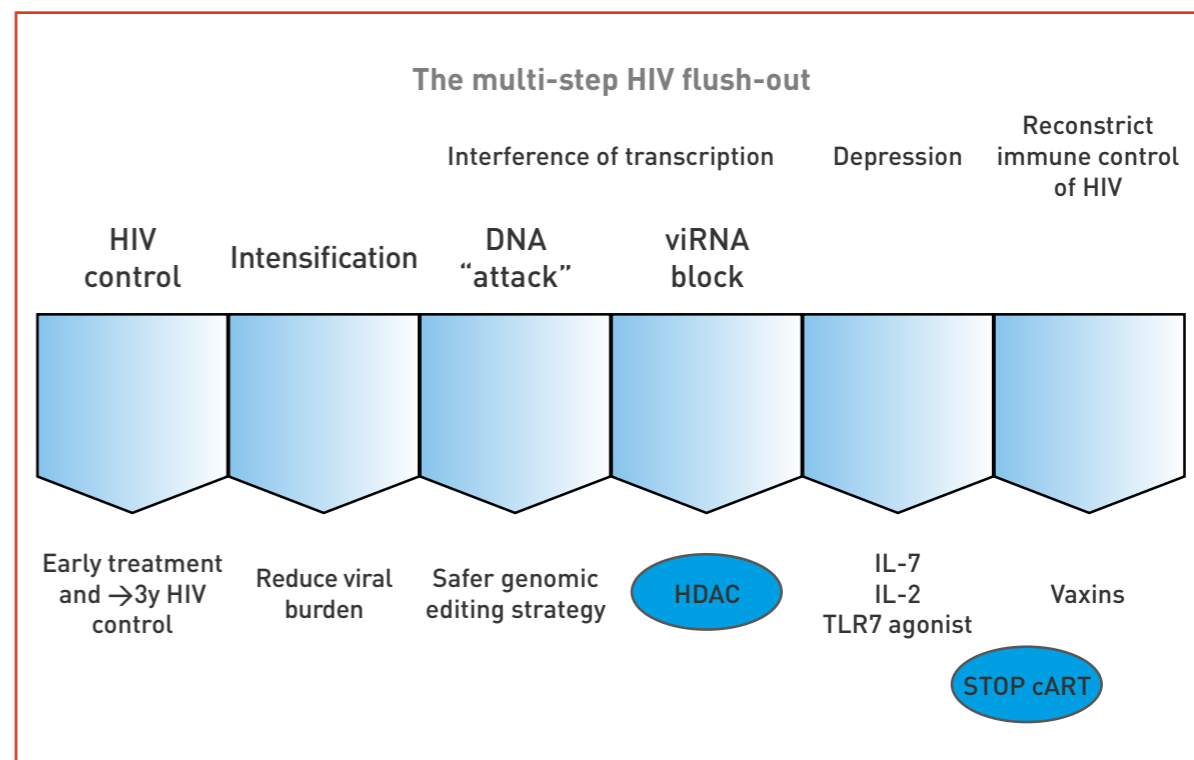


Figura 4 - Sequenza di passaggi prevista dalla gene therapy per il flush-out dell'HIV.

di cambiare il recettore della cellula, agendo esclusivamente come processo di intervento sul target della cellula che ospita il virus. Gli unici dati convincenti sono, sul piano biologico dei modelli realizzati, 3 casi negli ultimi 5 anni. Però è indubbio che, dell'ampia letteratura che è uscita sulla genomica strategy, viene generata qualche curiosità e, probabilmente, anche qualche speranza in più. Questo perché se viene introdotta nella pratica il DSBs (nuclease-induced double strand breaks, rotture della doppia elica indotte dalla nucleasi) – in cui si prende il pezzo di gene umano dedicato a prendere il pezzo di genoma del virus replicato – si può escindere e si può modificare il genoma. Il problema di questo modello è che può portare a mutagenesi e a rendere il soggetto non più recettore. In generale, il problema oggi di queste metodiche è quanto siano praticabili in vitro e quanto tali alterazioni genetiche possano influenzare sulla vita e la salute di un soggetto normale.

Obiettivi da perseguire

La replicazione del virus è inevitabile. Anche sul piano dell'intervento antiretrovirale si può pensare di cambiare il target e pensare di cambiare gli interventi, lavorare molto di più sulla modificazione della risposta immune del virus da parte del soggetto ospite e capire soprattutto quali sono le caratteristiche di immunità di un soggetto sulla base della sua eredità genetica, cambiando gli strumenti di intervento (anticorpi neutralizzanti), pensando anche alla clearance del virus e non al controllo della sua replicazione se si vuole arrivare a una sustained virological remission dopo la distruzione delle terapie antivirali, sperando di arrivare al termine alla fine dell'HIV.

Giorgio Ottone

Bibliografia

- 1] Liu C, Ma X, Liu B, et al. HIV-1 functional cure: will the dream come true? *BMC Med*, 2015;13:284.
- 2] Sáez-Cirión A, Bacchus C, Hocqueloux L, et al. Post-treatment HIV-1 controllers with a long-term virological remission after the interruption of early initiated antiretroviral therapy ANRS VISCONTI Study. *PLoS Pathog*, 2013;9(3):e1003211.
- 3] Chun TW, Justement JS, Murray D, et al. Rebound of plasma viremia following cessation of antiretroviral therapy despite profoundly low levels of HIV reservoir: implications for eradication. *AIDS*, 2010;24(18):2803-8.
- 4] Li JZ, Etemad B, Ahmed H, et al. The size of the expressed HIV reservoir predicts timing of viral rebound after treatment interruption. *AIDS*, 2016;30(3):343-53.
- 5] Eriksson S, Graf H, Dahl V, et al. Comparative analysis of measures of viral reservoirs in HIV-1 eradication studies. *PLoS Pathog*, 2013;9(2):e1003174.
- 6] Calin R, Hamimi C, Lambert-Niclot S, et al. Treatment interruption in chronically HIV-infected patients with an ultralow HIV reservoir. *AIDS*, 2016;30(5):761-9.
- 7] Rasmussen TA, Lewin SR. Shocking HIV out of hiding: where are we with clinical trials of latency reversing agents? *Curr Opin HIV AIDS*, 2016;11(4):394-401.
- 8] Katlama C, Lambert-Niclot S, Assoumou L, et al. *AIDS*, 2016;30(2):221-30.
- 9] Leth S, Schleimann MH, Nissen SK, et al. Combined effect of Vacc-4x, recombinant human granulocyte macrophage colony-stimulating factor vaccination, and romidepsin on the HIV-1 reservoir (REDUC): a single-arm, phase 1B/2A trial. *Lancet HIV*, 2016;3(10):e463-72.
- 10] Spragg C, De Silva Feelixge H, Jerome KR, et al. Cell and gene therapy strategies to eradicate HIV reservoirs. *Curr Opin HIV AIDS*, 2016;11(4):442-9.

HIV, LE NUOVE TERAPIE RISPETTANO RENI E OSSA

Alla SIMIT sono stati presentati i dati preliminari di un'esperienza italiana che ha previsto l'utilizzo per uso compassionevole di un regime terapeutico anti HIV contenente tenofovir alafenamide fumarato (TAF), il nuovo precursore di tenofovir disoproxil fumarato (TDF). L'esperienza, ancora in corso, è resa possibile grazie alla disponibilità dell'azienda Gilead a fornire gratuitamente il farmaco e grazie alla collaborazione con SIMIT e Aifa.

Il nuovo regime terapeutico è stato somministrato grazie a un programma di accesso allargato al farmaco in pazienti con infezione da HIV in terapia HAART (Highly active antiretroviral therapy) e con danno renale e/o osseo documentato, per cui non erano disponibili altre opzioni terapeutiche. I dati sono stati presentati dal Dott. **Gaetano Maffongelli** della UOC di Malattie Infettive del Policlinico Tor Vergata di Roma.

“Tenofovir disoproxil fumarato o TDF è un farmaco potente e ben tollerato, generalmente utilizzato nella maggior parte degli schemi di terapia antiretrovirale, tuttavia è ormai noto che il suo uso prolungato può essere associato a tossicità renale e ossea”, spiega Maffongelli. “In diversi studi registrativi, tenofovir alafenamide, un pro farmaco di TDF, ha mostrato minore tossicità, mantenendo le stesse capacità antivirali. TAF viene somministrato a una dose circa dieci volte inferiore rispetto a TDF e per questo motivo ha meno effetti negativi sull'osso e sul rene. I pazienti che abbiamo valutato in questa esperienza avevano già un danno renale o un danno osseo e per questo motivo sono stati trattati con TAF che risulta più sicuro”.

L'obiettivo dell'esperienza presentata alla SIMIT è quello di valutare l'efficacia e la tollerabilità di TAF in associazione con emtricitabina/elvitegravir/cobicistat in una popolazione di pazienti con



Dott. Gaetano Maffongelli

HIV, nuovo tenofovir nella pratica clinica conferma efficacia e sicurezza renale e ossea

 **GUARDA IL VIDEO**

documentato danno renale e/o osseo. Lo studio, che ha attualmente coinvolto 30 Unità di Malattie Infettive italiane, prevede 12 mesi di osservazione e al Congresso di Baveno sono stati presentati i dati a tre mesi e i primissimi risultati dopo sei mesi di terapia. Gli endpoint valutati sono la risposta immunovirologica, gli indici di funzionalità renale e i marcatori di turn over osseo.

A oggi sono stati arruolati 97 pazienti: 76 (78%) maschi con età media di 56 anni (range da 25 a 75), 28 (29%) con classificazione CDC di classe C, con una mediana di CD4 di 603 mmc (range 118- 2496) e 11 (11,3%) con una viremia > 50 copie/ml. Il 75% dei pazienti presentava un filtrato glomerulare (eGFR) inferiore a 90ml/min; in 25 dei 51 (49%) pazienti sottoposti a densitometria ossea era presente un quadro di osteopenia/osteoporosi, con ipovitaminosi D nel 30% dei casi. Nei 46 pazienti, di cui sono disponibili i dati di follow up a 3 mesi, non è stato documentato alcun fallimento virologico. È interessante notare come nei 9 pazienti con un eGFR inferiore a 50 ml/min prima dell'uso di TAF,

si è registrato un miglioramento del valore, con un incremento di eGFR uguale o superiore a 5 ml/min in 8 pazienti (88%). Nei 37 pazienti con un eGFR superiore a 50 ml/min al basale, si è assistito al medesimo risultato in 22 pazienti (60%). Globalmente, 30 di 46 (65%) pazienti hanno presentato un miglioramento della funzionalità renale dopo 3 mesi di switch da TDF a TAF.

“Questi primi dati sull’utilizzo del regime contenete TAF in pratica clinica in Italia suggeriscono che in pazienti con una riduzione del filtrato glomerulare TAF sembra mantenere stabile e in alcuni casi migliorare la funzionalità renale, mantenendo la stessa efficacia virologica. I risultati dei primi pazienti valutati a 6 mesi confermano i primi dati, dimostrando la capacità del farmaco di influire favorevolmente sul filtrato glomerulare. Il proseguo dell’osservazione ci permetterà di ottenere informazioni più dettagliate”, conclude Maffongelli.

Elisa Spelta

Informazioni su TAF

Tenofovir alafenamide fumarato (TAF) è un inibitore nucleosidico della trascrittasi inversa e rappresenta un nuovo precursore chimico (profarmaco) del tenofovir (tenofovir disoproxil fumarato, TDF). Entrambi (TAF e TDF), una volta entrati nel nostro corpo si trasformano in tenofovir, però il TAF è molto più efficiente.

TAF è stato disegnato specificatamente per rilasciare tenofovir all’interno delle cellule infettate da HIV, inclusi i linfociti, all’interno dei quali viene metabolizzato per formare il tenofovir, che è il vero principio attivo. In questo modo i livelli ematici del tenofovir sono generalmente bassi.

Uno studio di confronto diretto tra i due precursori del tenofovir (TAF e TDF) ha dimostrato che i pazienti trattati con TAF hanno un valore di tenofovir circolante inferiore del 91%. Poiché sono proprio i livelli di farmaco circolante a determinare la eventuale tossicità a livello del rene e la perdita di massa ossea, queste ultime risultano estremamente ridotte con il nuovo farmaco. Cioè TAF è molto meglio tollerato di TDF.

L’effetto del TAF sui reni è stato valutato misurando proteiuria ed albuminuria nonché il marker della disfunzione del

tubulo renale prossimale, RBP e microglobulina. Questi biomarker sono risultati significativamente migliorati nel gruppo trattato con TAF il che induce a pensare che anche l’effetto sulla funzione renale sarà anch’esso migliorato.

I pazienti con HIV hanno una densità minerale ossea più ridotta rispetto ai controlli non infetti da HIV di pari età, e sperimentano anche tassi di frattura più elevati. Inoltre, diversi studi hanno dimostrato che i regimi terapeutici contenenti TDF portano a una maggiore diminuzione della densità ossea rispetto a farmaci di confronto. Nello studio di confronto diretto fra TAF e TDF, i pazienti che hanno ricevuto TAF avevano diminuzioni più ridotte della BMD (densità minerale ossea) a 48 settimane rispetto a quelli trattati con TDF.

Un altro vantaggio del TAF è che servendo meno farmaco (15 mg anziché 150) consente di realizzare compresse più piccole e facili da ingerire.

In conclusione, TAF rappresenta un significativo passo in avanti rispetto all’attuale TDF, sotto il profilo della farmacocinetica, tollerabilità, sicurezza e della compliance alla terapia.

HIV AL FEMMINILE. DAI RISULTATI DELLO STUDIO ARIA NUOVE PROSPETTIVE PER UNA TERAPIA “A MISURA DI DONNA”



Prof.ssa Antonella D'Arminio Monforte

HIV, dallo studio ARIA nuove prospettive per una terapia “a misura di donna”



Prof. Cristina Mussini

HIV, dolutegravir/abacavir/lamivudina tripletta “women friendly”

GUARDA IL VIDEO

Si aggiunge un nuovo tassello alle conoscenze dell'infezione da HIV nella donna, con i risultati dello studio ARIA, che fornisce nuove informazioni per un approccio di genere al trattamento dell'infezione. La ricerca, multicentrica, randomizzata, in aperto, ha messo a confronto una terapia con dolutegravir/abacavir/lamivudina in un'unica compressa quotidiana e l'associazione terapeutica attualmente considerata particolarmente valida per le donne atazanavir/ritonavir+tenofovir/emtricitabina (3 compresse/die).

L'obiettivo primario dello studio è stato valutare l'efficacia dei due regimi dopo 48 settimane di trattamento, misurata attraverso la proporzione di donne che hanno raggiunto una carica virale plasmatica non rilevabile (HIV-1 RNA <50 c/mL). Lo studio

GUARDA IL VIDEO

ha preso in esame 495 donne naive al trattamento, provenienti da 12 Paesi negli Stati Uniti e in Sud Africa. L'età media delle donne arruolate era 37 anni. Il 46% era di razza caucasica, il 41% africana e il 13% asiatica. La conta media di cellule CD4+ all'inizio dello studio era pari a 350 c/mm³ e più di un quarto delle pazienti aveva una carica virale superiore a 100mila copie di HIV RNA/mL. Le partecipanti sono state randomizzate a ricevere uno dei due trattamenti antiretrovirali.

I risultati hanno mostrato, dopo 48 settimane di terapia, una soppressione virale statisticamente superiore con il trattamento con dolutegravir/abacavir/lamivudina, rispetto alla terapia di confronto: 82% versus 71% (differenza “aggiustata” 10,5%, 95%



Rosaria Iardino

HIV, le aspettative delle pazienti per una terapia “a misura di donna”

GUARDA IL VIDEO

CI: 3,1%-17,8%, $p=0,005$). Nello studio ARIA si è osservato inoltre un minor tasso di fallimenti virologici (6% vs 14%) e abbandoni della cura per eventi avversi nel gruppo trattato con dolutegravir/abacavir/lamivudina (4% vs 7%). Sul fronte degli eventi avversi legati al trattamento nel gruppo trattato con dolutegravir/abacavir/lamivudina si è osservato un tasso più basso rispetto al gruppo di controllo (33% vs 49%).

I risultati stratificati per la razza di appartenenza hanno mostrato che le donne di razza caucasica avevano una maggior risposta ai due regimi terapeutici (86% con dolutegravir/abacavir/lamivudina e 80% con atazanavir/ritonavir+tenofovir/emtricitabina), rispetto alle donne africane (74% vs 67%, rispettivamente). La differenza tra i due regimi era simile per entrambi i gruppi. Inoltre, il tasso di risposta nelle donne di razza africana con entrambi i regimi era sovrapponibile a quello delle donne provenienti dagli Stati Uniti.

Gli eventi avversi più frequenti con dolutegravir/abacavir/lamivudina erano nausea, diarrea, emicrania e dispepsia. Nel gruppo trattato con atazanavir/ritonavir+tenofovir/emtricitabina erano nausea, diarrea, ittero oculare, dispepsia, emicrania e itterizia.

Il valore dello studio ARIA per la ricerca

Negli studi clinici condotti per valutare l'efficacia dei regimi antiretrovirali gli uomini di razza caucasica sono sempre stati sovra rappresentati rispetto alle donne e alle minoranze etniche. Le donne rappresentano però la metà dei pazienti con infezione da HIV a livello mondiale e le persone di origine africana (inclusi gli afroamericani) sono quelli a maggior rischio di infezione. Per questo motivo è importante che le nuove terapie vengano valutate in tutti i sottogruppi di pazienti con HIV. Inoltre, circa il 28% delle donne oggi in cura è over-50 e questo significa che, anche sul fronte della terapia, è necessario identificare trattamenti “friendly”, che non abbiano impatto sull'osso e che ci consentano di evitare interazioni con i farmaci impiegati per la cura di altre patologie eventualmente presenti, come l'osteoporosi.

“Lo studio ARIA rappresenta un passo avanti di grande importanza rispetto ai trial precedenti, perché non offre informazioni solamente sulla tollerabilità dei farmaci ma indica una precisa differenza in termini di superiorità virologica per la combinazione dolutegravir/abacavir/lamivudina – commenta **Cristina Mussini**, Direttore della struttura complessa di malattie infettive dell'azienda ospedaliero-universitaria di Modena. Questo dato è particolarmente significativo considerando che sono state studiate solamente donne, che soprattutto negli Usa possono avere un decorso dell'infezione meno controllato. I risultati confermano la maggior potenza del regime rispetto a quello di confronto, con sostanziale parità in termini di effetti collaterali, e risultano estremamente utili per il clinico, considerando che sempre più spesso ci troviamo di fronte a pazienti che giungono a nuove diagnosi già in stato avanzato di infezione, con un numero di linfociti CD4 significativamente ridotto”.

“Lo studio ARIA assume un valore enorme perché ci siamo a lungo basati su un'estrapolazione dei dati dell'uomo per la donna, quando la popolazione femminile si comporta in maniera diversa di fronte all'infezione da HIV e anche sotto l'aspetto far-

macologico presenta assorbimento ed effetti collaterali diversi – precisa **Antonella D’Arminio Monforte**, Direttore Clinica Malattie Infettive e Tropicali Dipartimento di Scienze della Salute dell’Università di Milano. La donna oggi tende a percepirsi meno a rischio e spesso, in base ai dati della coorte Icona (che fotografa l’andamento dell’infezione in Italia) viene infettata da un partner fisso. Queste osservazioni, oltre al fatto che la donna tende a percepire di più eventuali cambiamenti del corpo e la presenza di sintomi cui l’uomo fa poco caso, dimostrano come ci fosse bisogno e ce ne sia ancora di studi di questo tipo, mirati sulla popolazione femminile”.

“Lo studio evidenzia che bisogna prestare attenzione ad offrire una terapia su misura per ogni persona – commenta **Rosaria Iardino**, Presidente Donne in Rete e presidente onorario di Network Persone Sieropositive (NPS) Italia Onlus. In un momento in cui si riduce l’attenzione su questa patologia e si diffonde l’impiego di medicinali generici, lo studio conferma che i medici e le associazioni debbono informare le donne sulla possibilità di essere trattate al meglio in base alla loro situazione. È importante che l’industria del farmaco continui su questa strada per mettere sempre al centro ogni donna, considerando che tutte le pazienti non sono uguali”.

HIV nella donna

Le donne arrivano sempre più tardi alla diagnosi di sieropositività. Oggi l’infezione viene spesso scoperta al momento della gravidanza e anche per questo il tasso massimo di infezioni si concentra tra i 30 e i 39 anni.

Per motivi di ordine biologico, culturale e sociale le donne sono soggette a maggiori rischi di contagio da HIV rispetto agli uomini.

Secondo gli studi del Ministero della Salute, in Italia la proporzione di donne malate di AIDS è andata progressivamente aumentando dal 1985 al 1999, passando dal 16% al 25%. Negli

ultimi dieci anni la percentuale è aumentata ulteriormente, arrivando a circa un terzo dei casi totali.

Uno studio comportamentale realizzato in Italia su un campione di 2500 persone sieropositive ha indicato che circa il 60% delle donne ha contratto l’infezione da HIV tramite rapporti sessuali non protetti con uomini sieropositivi e più del 70% di loro ha avuto nella vita meno di 5 partner sessuali.

Lo studio ha individuato inoltre che l’80% delle donne sieropositive ha dichiarato di aver acquisito l’infezione da HIV dal partner stabile. Di queste, solo il 30% era a conoscenza della sieropositività del partner al momento del contagio.

Perché le donne rischiano di più

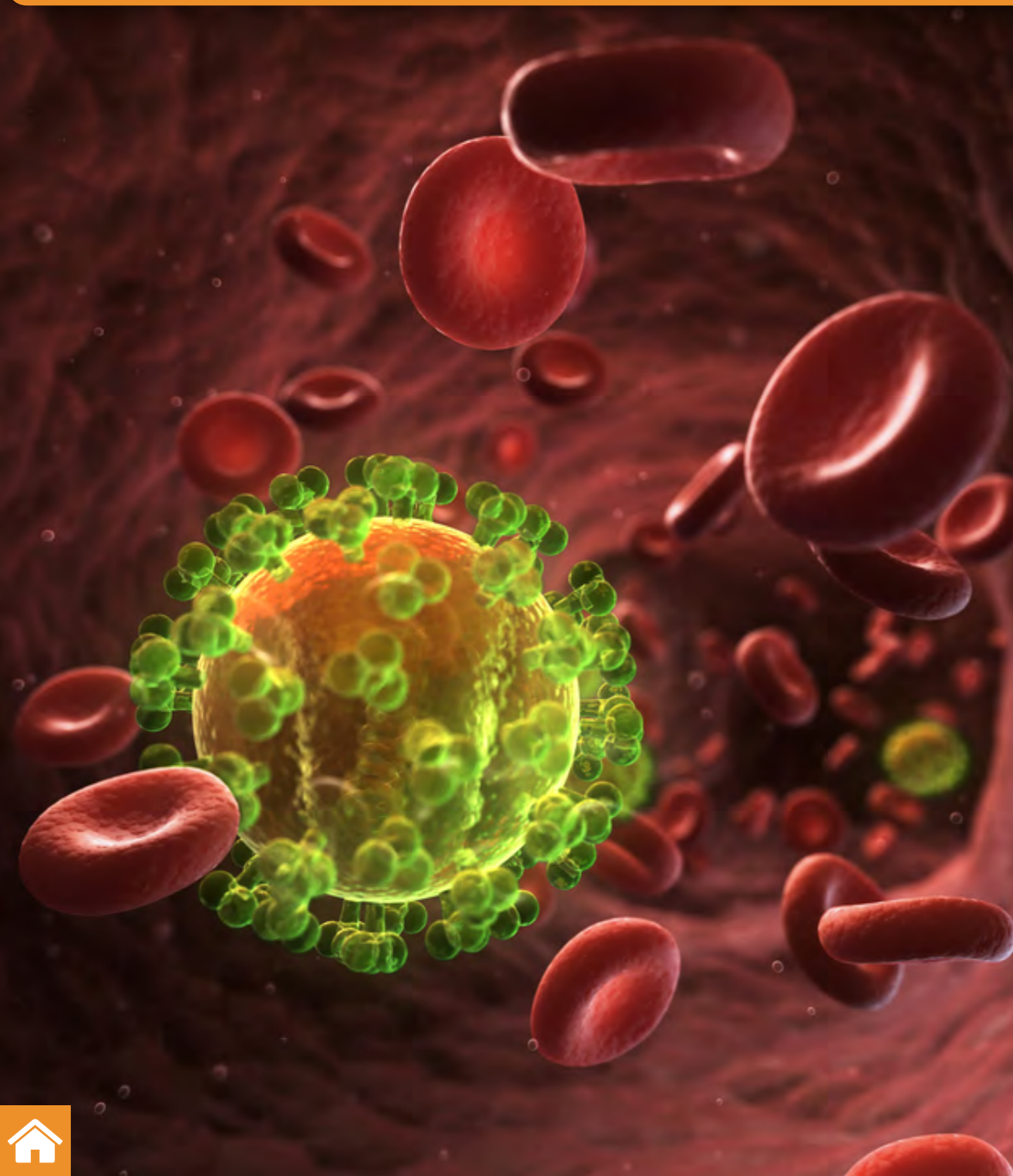
Per motivi di ordine biologico:

- la conformazione della vagina determina un contatto più prolungato con lo sperma;
- lo sperma contiene una concentrazione maggiore di virus rispetto alle secrezioni vaginali;
- nella mucosa vaginale e nell’ano spesso sono presenti microlesioni che possono facilitare l’ingresso del virus.

Per motivi di ordine culturale e sociale:

- spesso i partner ritengono il rapporto non protetto una forma di fedeltà e di fiducia;
- le differenze tra grandi metropoli e piccoli centri, le diverse tradizioni culturali, pesano molto sui comportamenti femminili;
- come donne non è sempre facile chiedere nei rapporti sessuali l’uso del profilattico;
- può essere difficile anche acquistarli o tenerli con sé, perché ci crea imbarazzo.

HIV, IN ITALIA IL 15% DEI PORTATORI DELL'INFEZIONE NON È CONSAPEVOLE. UNA DIAGNOSI SU DUE È TARDIVA

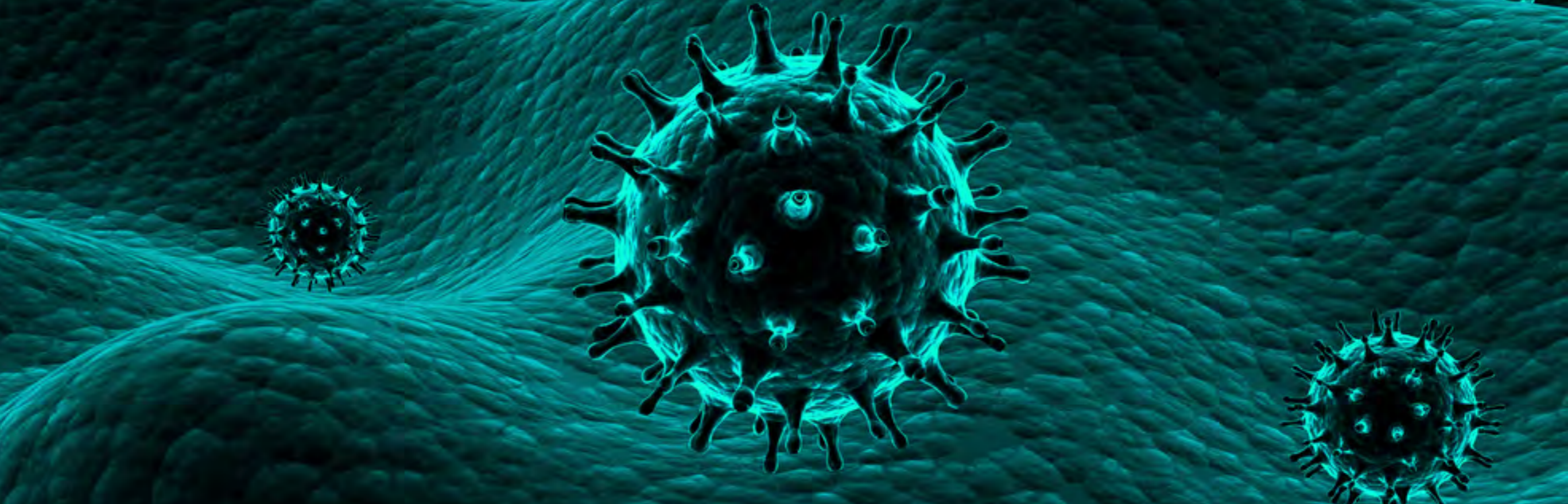


Tra i nuovi malati con HIV, un italiano su due lo scopre troppo tardi. È per questo che la SIMIT, in collaborazione con il Ministero della Sanità, è impegnata nella redazione delle linee guida, per una più corretta informazione e prevenzione.

Hiv e terapie

Oltre 90.000 persone sono attualmente o in terapia o in contatto con i centri specializzati. Si stima che ce ne siano altre 20.000/30.000 che non sono consapevoli dell'infezione o non sono in contatto con i centri. Delle circa 4.000 nuove diagnosi di infezione registrate ogni anno, oltre la metà è diagnosticata quando l'infezione è già in uno stadio avanzato. I giovani maschi che fanno sesso con maschi hanno un rischio di infettarsi, se non si proteggono adeguatamente, rischiano, secondo l'OMS, circa 20 volte di più rispetto agli eterosessuali.

“Le persone che hanno una infezione sia da HIV che da HCV - spiega il Prof. **Massimo Galli**, vicepresidente SIMIT - presentano un andamento della malattia epatica più rapido. Uno dei temi caldi del momento è il poter estendere al massimo possibile delle persone con coinfezione HIV-HCV, le terapie con farmaci anti HCV ad azione diretta (DAA). Superando le barriere di ordine economico fino ad ora imposte, che hanno limitato le possibilità di terapia solo a coloro che presentavano una malattia epatica già avanzata. Le regioni italiane con il numero più alto di persone che vivono con HIV/AIDS sono Lombardia, Lazio e Liguria. Per merito della terapia la mortalità per HIV/AIDS è crollata,



la qualità di vita per le persone colpite è molto migliorata, così come la loro aspettativa di vita. Tuttavia la malattia non è sconfitta e alla sospensione della terapia segue di regola la ripresa della replicazione del virus e della progressione della malattia, che resta se non trattata inesorabilmente fatale”.

I dati in dettaglio

In Italia i nuovi casi ogni anno sono 4mila, e riguardano soprattutto i giovani. Di questi il 60% avviene in una fase tardiva di infezione. La Lombardia, con circa 20mila persone sieropositive, è tra le regioni italiane più colpite, insieme a Lazio, Emilia Romagna e Liguria. In Italia sono 120.000 le persone che convivono con l’HIV: a fronte di un importante calo della mortalità grazie alle terapie, si segnala una drastica riduzione dell’informazione in merito. I nuovi casi, circa uno ogni 2 ore, negli ultimi due anni riguardano soprattutto giovani tra i 25 e i 29 anni.

Secondo il Bollettino del Centro Operativo AIDS dell’Istituto Superiore di Sanità, la maggioranza delle nuove diagnosi di infezione da HIV è attribuibile, in Italia, a rapporti sessuali non pro-

tetti, che costituiscono l’84.1% di tutte le segnalazioni (poco più della metà delle quali in eterosessuali, maschi e femmine, il resto in maschi che fanno sesso con maschi). Negli ultimi anni circa una persona su quattro tra quelle a cui viene per la prima volta diagnosticata l’infezione da HIV è di nazionalità straniera. Va però ricordato che questi vengono avviati al test più frequentemente degli italiani, soprattutto se provengono da Paesi ad alta endemia. Il 37% degli italiani non si è mai sottoposto al test HIV e il 5% delle persone che vivono con HIV non lo avrebbero mai detto al proprio partner. Il 40% non rivela ai familiari di aver contratto il virus e il 74% non lo dichiara nel contesto lavorativo.

“L’HIV non è una patologia in fase di riduzione - spiega il Prof. **Antonio Chirianni**, presidente SIMIT - ogni anno il numero di persone che noi assistiamo aumenta. Si è ridotto il numero di morti per la malattia e il numero dei ricoveri, ma i nuovi casi si aggiungono ogni anno. Per questo motivo il nostro impegno non deve diminuire perché il numero di persone che dobbiamo seguire ogni giorno è in aumento”.

HCV

- Il 2020 sarà l'anno dell'eradicazione globale dell'epatite C? Ecco le super combinazioni di farmaci che arriveranno 32
- Eradicazione dell'HCV e controllo dell'infezione dell'HIV, conferme e nuovi dati dagli studi real life sul regime 3D 39

IL 2020 SARÀ L'ANNO DELL'ERADICAZIONE GLOBALE DELL'EPATITE C? ECCO LE SUPER COMBINAZIONI DI FARMACI CHE ARRIVERANNO

La conoscenza del ciclo replicativo dell'HCV è stata fondamentale per sviluppare strategie terapeutiche sempre più efficaci con l'obiettivo di eliminare il virus dell'epatite C. Quali saranno i nuovi farmaci contro l'infezione da HCV che entreranno in scena entro il 2020?

Se ne è parlato al congresso nazionale della SIMIT a Baveno grazie a una relazione dettagliata sul tema tenuta dal prof. **Raffaele Bruno** del dipartimento di Scienze cliniche, chirurgiche, diagnostiche e pediatriche dell'Università degli studi di Pavia e dell'UO malattie infettive e tropicali Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia

Gli ultimi anni hanno visto l'avvento di farmaci nuovi e il soccombere dell'interferone in conseguenza della scarsa responsabilità alle terapie in cui questo farmaco è associato alla ribavirina e alla ancora meno buona tollerabilità.

«Analizzando i risultati relativi ai trial di fase III sui farmaci che abbiamo a disposizione, notiamo che la risposta virologica sostenuta (SVR) è molto vicina al 100%. Per molti farmaci innovativi, i dati che emergono dagli studi registrativi sono poco riscontrabili nella pratica clinica; questo non è vero nel campo dell'HCV in cui si osservano quotidianamente risposte virologiche sostenute molto alte» ha sottolineato il prof. Bruno durante la sua relazione.



 **GUARDA IL VIDEO**

Allora perché c'è necessità di nuovi antivirali per l'infezione da epatite C?

«Attualmente abbiamo ancora delle situazioni in cui l'infezione da HCV non è completamente guaribile con i farmaci che abbiamo a disposizione»-ha dichiarato il prof. Bruno ai microfoni di Pharmastar. «Pensiamo a soggetti con malattia molto avanzata e, quindi, in stadio Child B e C, di cirrosi e con punteggio MELD oltre 18. Un altro caso di sotto trattamento è il genotipo 3; quest'ultimo durante l'epoca dell'interferone era considerato un genotipo facile da trattare, adesso è diventato uno dei pro-



blemi nel trattamento, non consentendo risposte superiori al 90% nella pratica clinica. Col perfezionamento dei trattamenti, si sta anche spingendo all'eliminazione della ribavirina e all'accorciamento della durata della terapia».

Nei prossimi anni, 2016-2020, saranno disponibili alcune nuove combinazioni.

I regimi “nuke sparing”: inibitori NS5A/inibitori NS3

Si tratta di combinazioni di inibitori dell' NS5A insieme a inibitori della proteasi NS3. Il primo farmaco che sarà disponibile a breve anche nel nostro Paese, già approvato dall'Ema, è la combinazione di grazoprevir/elbasvir.

Negli studi registrativi queste due molecole sono state combinate con la ribavirina che è un farmaco che in alcuni casi bisogna continuare ad utilizzare, con pro e contro.

In uno studio pubblicato su Annals of Internal Medicine nel 2015 (1), condotto su grazoprevir/elbasvir, è stato considerato un pool di dati che mostra il 95% di risposta virologica sostenuta fino a scendere all'80% nel genotipo 6 con, in questo caso, un range molto ampio di risposta. In questo studio i pazienti erano affetti da epatite C di genotipo (GT) 1, 4 o 6.

Le risposte per gli altri genotipi sono state del 92% per il genotipo 1a (CI, 86%-96%), 99% per il genotipo 1b (CI, 95%-100%) e del 100% per il genotipo 4 (CI, 82%-100%). Nei pazienti con cirrosi sono state evidenziate SVR del 97% (CI, 90% -100%) e senza cirrosi del 94% (CI, 90%-97%).

Un altro studio, sempre su grazoprevir ed elbasvir, presentato da Jacobson al congresso americano AASLD nel 2013, ha mostrato come allungando la terapia si raggiunge il 100% di risposta indipendentemente dal fatto di avere o no la resistenza al basale.

L'altra caratteristica di questa combinazione di farmaci è l'utilizzo in pazienti con malattia avanzata cronica renale in stadio 4 e 5 con il raggiungimento di SVR del 98%-99% come mostrato dai risultati dello studio C-Surfer.

GRAZOPRE VIR-ELBASVIR

MECCANISMO D'AZIONE DEL FARMACO:

grazoprevir è un inibitore dell'NS3/4A e viene somministrato oralmente alla dose di 100 mg una volta al giorno, elbasvir è invece inibitore dell'NS5A, somministrato anch'esso una volta al giorno, oralmente, al dosaggio di 50 mg.

STUDI CONDOTTI:

l'efficacia e la sicurezza di elbasvir/grazoprevir sono state valutate in otto studi clinici con epatite C cronica.

NUMERO DI PAZIENTI RECLUTATI:

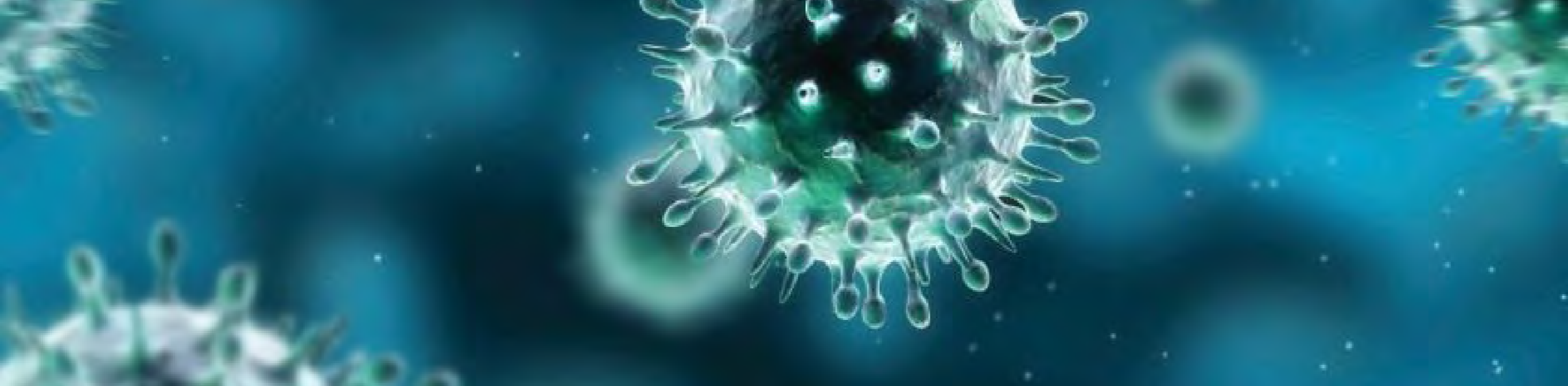
circa 2.000

A CHE PUNTO È DELLO SVILUPPO CLINICO:

a luglio 2016 la combinazione grazoprevir/elbasvir per il trattamento dell'HCV negli adulti di gt 1 e 4 è stata approvata dall'EMA

DETTAGLI:

negli studi sono stati reclutati anche pazienti in terapia con agonisti oppioidi, con insufficienza renale cronica o con co-infezione HCV/HIV-1.



Antivirali ad azione diretta next-generation

Sempre nel prossimo futuro, nella prima metà del 2017, è attesa una combinazione a base di glecaprevir (ABT-493) e pibrentasvir (ABT-530).

«Vorrei sottolineare alcuni dati riguardo la potenza di questi farmaci»-ha sottolineato il prof. Bruno- «Queste molecole mostrano un'azione inibitoria sul replicone a dosaggi molto bassi che corrispondono a 2 picomoli circolanti per il genotipo 1a con pibrentasvir, rispetto ad esempio alle 12 picomoli del velpatasvir o alle 31 picomoli del ledipasvir. Risulta più vicino come potenza l'elbasvir con 4 picomoli. Stesso comportamento per glecaprevir, di cui bastano 0.85 nanomoli circolanti per avere un potente effetto inibitorio sul genotipo 1a rispetto, ad esempio, alle 13 nanomoli del simeprevir (il grazoprevir mostra anch'esso una buona potenza essendo necessarie 0.4 nanomoli circolanti per ottenere inibizione).

Sul genotipo 3, che adesso è diventato difficile da trattare, l'inibizione sul replicone avviene già con 1,6 nanomoli di glecaprevir rispetto ad esempio alle 35 nanomoli di grazoprevir o alle 472 nanomoli di simeprevir e per pibrentasvir bastano 2 picomoli, rispetto alle 140 di elbasvir e alle 530 di daclatasvir».

Lo studio Magellan-1 (2), un trial di dose-finding, ha mostrato percentuali di risposta virologica sostenuta verso il genotipo 1a in pazienti non cirrotici compresa tra l'86% e il 100%, con scarsi eventi avversi che fanno pensare a un potenziale uso nella primary care.

Negli studi Serveyor I e II, i ricercatori hanno provato ad accorciare i tempi di trattamento. Con solo 8 settimane per il GT1 e 2, e 12 settimane per i GT4, 5 e 6 sono state evidenziate SVR12 superiori al 95% (studi presentati da Gane et al al congresso EASL 2016).

Altro dato interessante deriva dagli studi di Mur et al e Kwo presentati sempre al congresso EASL 2016 in cui si evidenzia che, per il GT3, bastano 8 settimane per i pazienti non cirrotici e 12 settimane per i cirrotici per ottenere la guarigione dall'infezione (SVR tra il 97% e il 100%).

Nello studio di Mur (3) sono stati arruolati 29 pazienti, senza cirrosi, con HCV di genotipo 3: 52% maschi, 90% bianchi, 86% GT3a e il 62% non-CC IL28B. La mediana (range) HCV RNA log₁₀ IU / mL era 6,3 (5,0-7,5) e il 24% dei pazienti aveva RNA per l'HCV ≥ 6 M IU/mL al basale. L'SVR4 è stata raggiunta dal 97% (28/29) dei pazienti.

Nello studio di Kwo (4), in particolare, sono stati arruolati 48 pazienti, con cirrosi compensata, (65% con genotipo non CC IL28B, il 65% di sesso maschile, età media 55 anni, con carica virale media 6.3 log₁₀ IU/mL). I risultati di sequenziamento al basale erano disponibili per i campioni di 46 pazienti: 7 (15%) avevano varianti solo in NS3, 7 (15%) aveva varianti solo dell'NS5A, e 3 (7%) avevano varianti in entrambi gli obiettivi.

L'SVR4 è stata raggiunta da 24/24 pazienti (100%) trattati con l'aggiunta di ribavirina e in 24/24 (100%) senza ribavirina, dopo 12 settimane di trattamento.

In entrambi gli studi i due farmaci sono stati ben tollerati. «Questa doppietta di farmaci funziona particolarmente bene nel genotipo 3»-ha precisato il prof. Bruno- «perché questi farmaci

sono caratterizzati da una forte potenza antivirale, che è stata studiata in vitro ma anche in studi clinici, che consentirà una risposta in un'altissima percentuale di pazienti, vicina al 100%».

L'FDA ha concesso la Breakthrough Therapy Designation sulla base degli studi di fase 2, per i pazienti con genotipo 1 che hanno fallito una precedente terapia con antivirali ad azione diretta. Nei prossimi anni si aspetta anche l'entrata in scena delle combinazioni di inibitori dell'NS5A insieme agli inibitori della polimerasi NS5B; la prima combinazione attesa è quella formata da sofosbuvir e velpatasvir che è stata già approvata dall'EMA.

Anche in questo caso un'analisi presentata all'EASL su un pool di dati ha evidenziato elevatissime SVR con percentuali più basse sempre per il GT3 (95%).

Sono state raggiunte elevate SVR anche nei pazienti co-infetti, dal 92% al 100% in dipendenza dal genotipo dell'HCV presente.

GLECAPREVIR E PIBRENTASVIR

MECCANISMO D'AZIONE DEL FARMACO:

glecaprevir (ABT-493), molecola pangenotipica inibitore dell'NS3/4A e pibrentasvir (ABT-530), anch'esso pangenotipico ma inibitore dell'NS5A

ULTIMI STUDI CONDOTTI:

questa combinazione è stata studiata in diversi studi tra cui gli studi Endurance, Magellan, Expedition, Surveyor senza ribavirina.

NUMERO DI PAZIENTI RECLUTATI:

più di 2000 pazienti compresi quelli difficili da trattare.

A CHE PUNTO È DELLO SVILUPPO CLINICO:

questa combinazione è attualmente in fase 3 di sperimentazione clinica

DETTAGLI:

in vitro questi farmaci mostrano un'elevata barriera genetica, hanno caratteristiche peculiari che li rendono farmaci di seconda/terza generazione con somministrazione una sola volta al giorno, scarso metabolismo ed escrezione prevalentemente biliare (sotto l'1% escrezione renale).

SOFOSBUVIR E VELPATASVIR

MECCANISMO D'AZIONE DEL FARMACO:

combinazione di un inibitore dell'NS5A (sofosbuvir) insieme a un inibitore della polimerasi NS5B (velpatasvir)

ULTIMI STUDI CONDOTTI:

la combinazione di sofosbuvir e velpatasvir è stata valutata in una serie di studi di fase III del programma ASTRAL

NUMERO DI PAZIENTI RECLUTATI:

più di 1400

A CHE PUNTO È DELLO SVILUPPO CLINICO:

approvato FDA ed EMA

DETTAGLI:

gli studi hanno compreso anche pazienti con cirrosi e cirrosi avanzata oltre che pazienti con co-infezione HCV-HIV.



Inibitori NS5A/inibitori NS5B/inibitori NS3

Arriveranno anche triplete di farmaci formate da inibitori NS5A, inibitori NS5B insieme a inibitori della proteasi NS3; le prime due combinazioni attese sono MK3682/MK8408 insieme a grazoprevir (approvazione attesa per il 2018) e sofosbuvir/ledipasvir insieme a voxilaprevir (approvazione attesa per il 2020).

Gli studi CREST 1 e 2 di fase II hanno valutato la combinazione MK3682/MK8408/grazoprevir in individui senza cirrosi con GT 1, 2 o 3 con un trattamento di breve durata, 8 settimane.

I dati, presentati da Gane al congresso EASL 2016 e poi pubblicati su Gastroenterology (5), parlano di una buona risposta per il GT1 (87%-100%), abbastanza buona sul GT3 (86%-95%), ma risposte non ottimali sul GT2 (60%-94%).

Due studi di fase II, multicentrici, in aperto che hanno considerato pazienti che avevano fallito precedenti trattamenti compresi antivirali ad azione diretta e pazienti con cirrosi compensata hanno mostrato una risposta molto interessante, con SVR pari al 99% dopo 12 settimane di trattamento, su tutti i genotipi (97% per il GT3).

MK3682/MK8408/GRAZOPREVIR

MECCANISMO D'AZIONE DEL FARMACO:

MK-3682 è un profarmaco orale analogo nucleotidico inibitore della polimerasi NS5B; MK-8408, è un inibitore del complesso di replicazione dell'NS5A

ULTIMI STUDI CONDOTTI:

gli studi di fase II C-CREST (I e II)

NUMERO DI PAZIENTI RECLUTATI:

240 soggetti che hanno completato le 8 settimane di trattamento e il follow up di 12 settimane

A CHE PUNTO È DELLO SVILUPPO CLINICO:

la combinazione è nella seconda fase (parte B) del programma di sviluppo clinico di fase II C-CREST

DETTAGLI:

C-CREST 1 ha considerato pazienti naive al trattamento (o che avevano fallito precedenti trattamenti), non cirrotici e con genotipo GT1 o 2 mentre C-CREST 2 ha arruolato pazienti con genotipo GT3. Sono stati inclusi in entrambi i casi anche pazienti con coinfezione HIV/HCV.

Sofosbuvir / velpatasvir / voxilaprevir

Voxilaprevir (GS9857) è un nuovo farmaco, inibitore delle proteasi NS3/4, che mostra una potente attività antivirale contro i genotipi dall'1 al 6 e ha un miglior profilo di resistenza rispetto agli altri inibitori di proteasi.

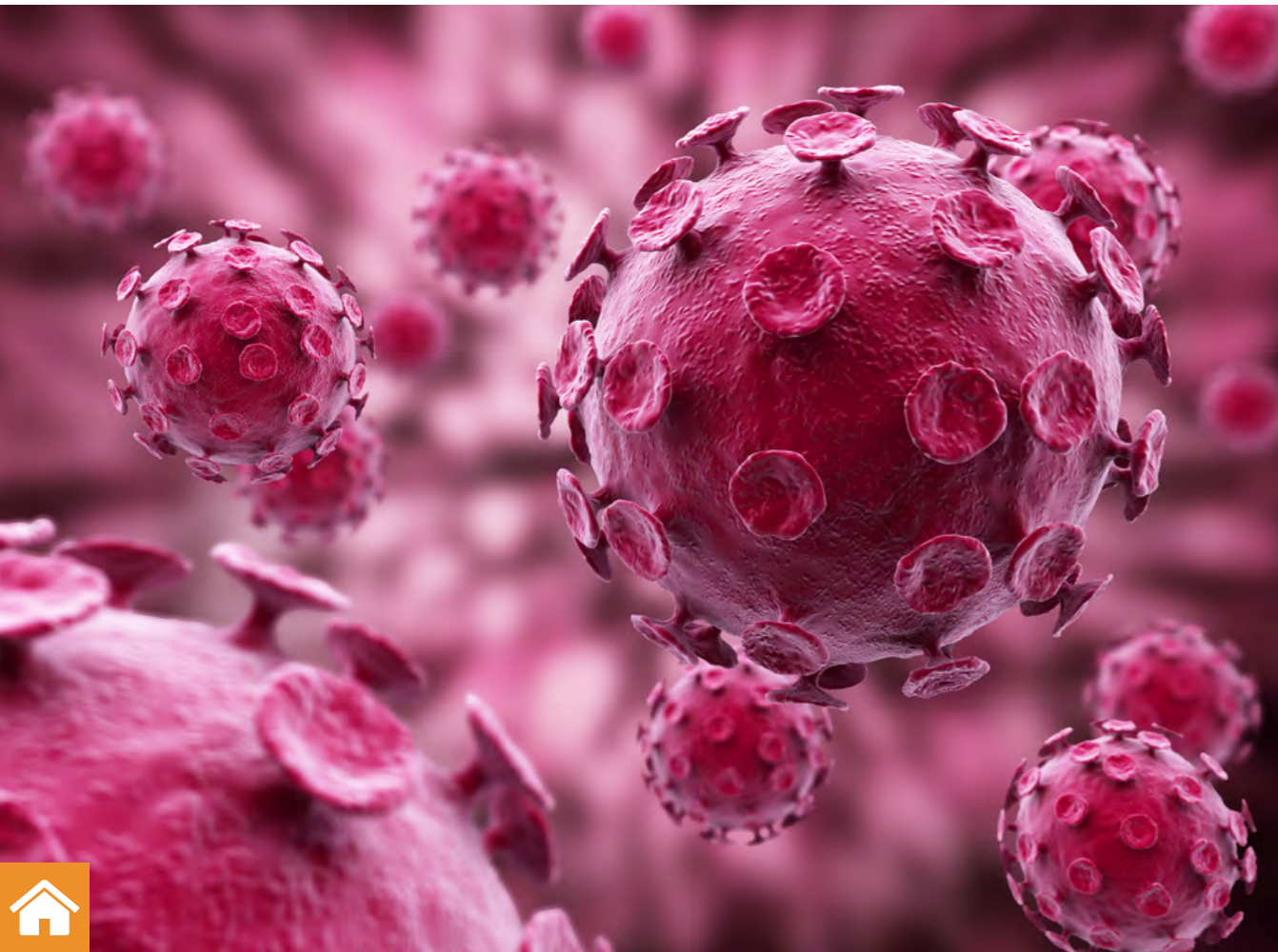
Questa nuova molecola è stata valutata in diversi studi tra cui due studi, multicentrici, di fase 2 (GS-US-367-1168 e GS-US-367-1169) in cui hanno lavorato insieme Stati Uniti e Nuova Zelanda e in cui voxilaprevir (VOX) è stato combinato insieme a sofosbuvir e velpatasvir. Il primo studio ha considerato pazienti di genotipo 1 (197 pazienti) e il secondo soggetti con HCV GT2-3-4-5-6 (128 pazienti) di cui il 50% aveva cirrosi compensata.

I risultati sono molto interessanti perché globalmente mostrano una risposta del 99%, sul GT1-4-6 del 100% mentre sul GT3 leggermente più bassa e pari al 97%.

Gli studi 1168 e 1169 hanno valutato questo regime per 6 e 8 settimane, con o senza ribavirina, tra i pazienti naïve al trattamento e 12 settimane di SOF/VEL/VOX per i pazienti che avevano fallito un precedente trattamento compresi quelli precedentemente esposti ad un regime antivirale ad azione diretta (DAA).

Nei pazienti naïve al trattamento sono state raggiunte SVR12 del 79% dopo sole 6 settimane di trattamento e del 96% dopo 8 settimane; nei pazienti già trattati in precedenza nel 99% dei casi è stata raggiunta l'SVR12, solo pazienti di genotipo 3 che avevano fallito un trattamento precedente con sofosbuvire interferone peghilato più ribavirina hanno avuto riattivazione virale.

Un altro studio condotto su questa tripletta, il trial Trilogy, ha confermato queste altissime percentuali di cura. Attualmente questa combinazione di antivirali è in fase 3 di studio nel programma Polaris.



SOFOSBUVIR / VELPATASVIR/VOXILAPREVIR

MECCANISMO D'AZIONE DEL FARMACO:

questa tripletta unisce all'azione del sofosbuvir (inibitore NS5A) e del velpatasvir (inibitore NS5B) anche un inibitore delle proteasi NS3/4A, il voxilaprevir

ULTIMI STUDI CONDOTTI:

GS-US-367-1168; GS-US-367-1169 e Trilogy

NUMERO DI PAZIENTI RECLUTATI:

negli studi di fase 2 sopra citati un numero totale di 374 pazienti

A CHE PUNTO È DELLO SVILUPPO CLINICO:

sono in corso gli studi Polaris di fase III

DETTAGLI:

pochi giorni dopo la chiusura della SIMIT sono attesi a giorni i dati degli studi Polaris, di ampie dimensioni

Guardando ancora avanti con lo sguardo, cosa potremmo immaginare?

Una molecola chiamata RG-101, un micro-RNA, utilizzata in monosomministrazione (una iniezione) ha mostrato di eliminare il virus in pazienti di genotipo 2.

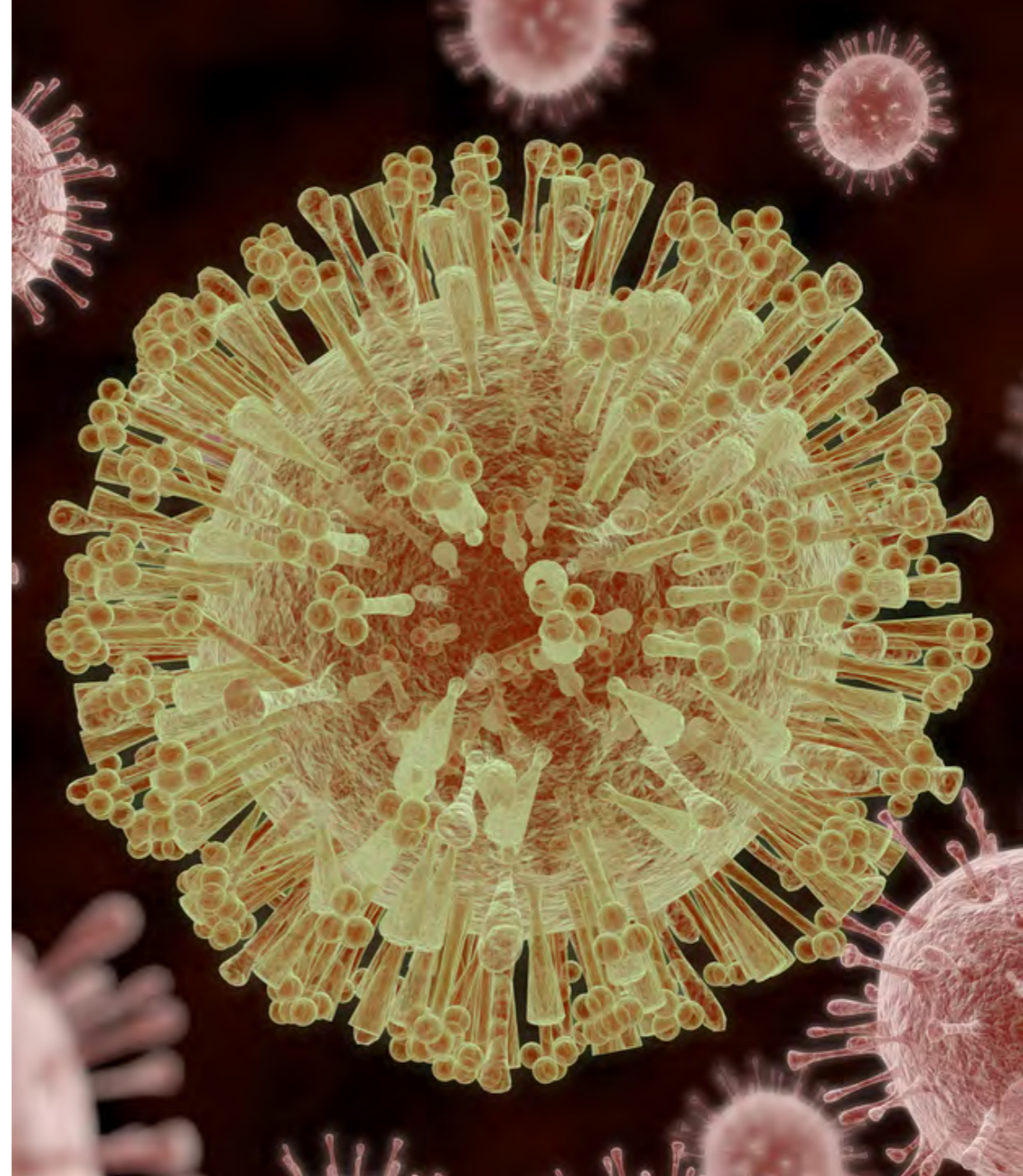
Quindi, in un prossimo futuro sarà questa la nuova frontiera della terapia. Si tratteranno sempre più pazienti anziani e le interazioni saranno il problema degli anni a venire anche se tutti i nuovi farmaci che arriveranno entro il 2020 avranno basse interazioni farmacologiche.

I dieci comandamenti (sui farmaci) per eradicare il virus a livello mondiale

1. Alta **E**fficacia
2. Bassa **R**esistenza (elevata barriera genetica)
3. Trattamento rivolto **A** tutti i genotipi
4. Breve **D**urata
5. Tollerabilità e regimi senza la ribavirina
6. Ottima farmacocinetica (poche compresse)
7. Solo regimi orali o un**A** sola iniezione (senza interferone)
8. Poche o nessuna interazione con altri farmaci
9. Utilizzo anche nei pazienti con cirrosi, con malattia renale cronica, con coinfezione HIV-HCV
10. Riduzione **E** dei costi (programmi di accesso)

Bibliografia

1. Zeuzem S. et al. Grazoprevir-Elbasvir Combination Therapy for Treatment-Naive Cirrhotic and Noncirrhotic Patients With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1, 4, or 6 Infection: A Randomized Trial. *Ann Intern Med.* 2015 Jul 7;163(1):1-13. doi: 10.7326/M15-0785. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=10.7326%2FM15-0785>
2. Poordad F. et al. High efficacy of ABT-493 and ABT-530 in HCV genotype 1 infected patients who have failed direct acting antiviral containing regimens: THE MAGELLAN-I STUDY. *EASL 2016 Londra*



3. Muir A.J. et al. High SVR rates with ABT-493 + ABT-530 co-administered for 8 weeks in non cirrhotic patients with HCV genotype 3 infection. *EASL 2016 Londra*
4. P.Y. Kwo et al. 100% SVR4 with ABT-493 and ABT-530 with or without ribavirin in treatment naive HCV genotype 3 infected patients with cirrhosis. *EASL 2016 Londra*
5. Gane E. et al. Efficacy of Sofosbuvir, Velpatasvir, and GS-9857 in Patients With Hepatitis C Virus Genotype 2, 3, 4, or 6 Infections in an Open-label, Phase 2 Trial. *Gastroenterology.* 2016 Jul 30. pii: S0016-5085(16)34834-X. doi: 10.1053/j.gastro.2016.07.038. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27486033>

ERADICAZIONE DELL'HCV E CONTROLLO DELL'INFEZIONE DELL'HIV, CONFERME E NUOVI DATI DAGLI STUDI REAL LIFE SUL REGIME 3D



Dott. Giuliano Rizzardini

Epatite C, dati italiani di vita reale confermano efficacia e sicurezza del regime 3d



Prof. Massimo Andreoni

Coinfezione HIV/HCV in Italia, esperienza di vita reale con regime 3d

GUARDA IL VIDEO

Come gestire i soggetti con coinfezione HCV/HIV? Gli antivirali contro l'epatite C possono interagire con i farmaci antiretrovirali impiegati per eliminare il virus dell'immunodeficienza acquisita e peggiorare il quadro clinico epatico. Nuovi dati emergenti da studi clinici e soprattutto confermati in analisi real life evidenziano che il regime 3D a base di ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con dasabuvir è efficace nel controllare l'HCV e nei pazienti trattati con terapia di successo per l'HIV. Se ne è parlato all'edizione 2016 del congresso SIMIT.

La coinfezione da HCV rappresenta la più frequente causa di danno del fegato nel paziente con infezione da HIV, insieme alla coinfezione da HBV, l'abuso di alcool e le rare forme di danno

GUARDA IL VIDEO

epatico grave da farmaci usati per la terapia dell'infezione da HIV, la profilassi e la terapia delle infezioni da opportunisti e la terapia dei tumori correlati all'infezione da HIV (principalmente sarcoma di Kaposi e linfoma non Hodgkin).

«Il problema della coinfezione HIV-HCV in Italia è particolarmente frequente perché è una questione legata alla tossicodipendenza. Si calcola che in Italia ci siano almeno 20 mila pazienti coinfezati HIV/HCV. Questi pazienti hanno uno stato di infiammazione che è ovviamente molto più marcato rispetto ai pazienti mono-infetti; questa maggiore infiammazione determina un più alto numero di comorbidità riguardanti sia l'apparato renale che osseo ma anche cardiovascolare. Tutto questo si traduce in un

aumento della mortalità; il paziente coinfecto ha un rischio di mortalità 35 volte superiore rispetto al paziente monoinfecto» è quanto a precisato il prof. **Massimo Andreoni** dell'Università Tor Vergata di Roma ai microfoni di Pharmastar.

Il paziente con co-infezione HIV-HCV presenta un più rapido decorso dell'epatopatia cronica e una maggior frequenza di patologie non AIDS correlate.

Un recente studio SIMIT ha evidenziato che, in pazienti co-infetti HIV-HCV, l'associazione ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con dasabuvir è efficace con una risposta virologica sostenuta a 12 settimane nel 96.7% di soggetti. Tali individui presentavano un diverso grado di fibrosi e genotipo di HCV prevalentemente di tipo 1a.

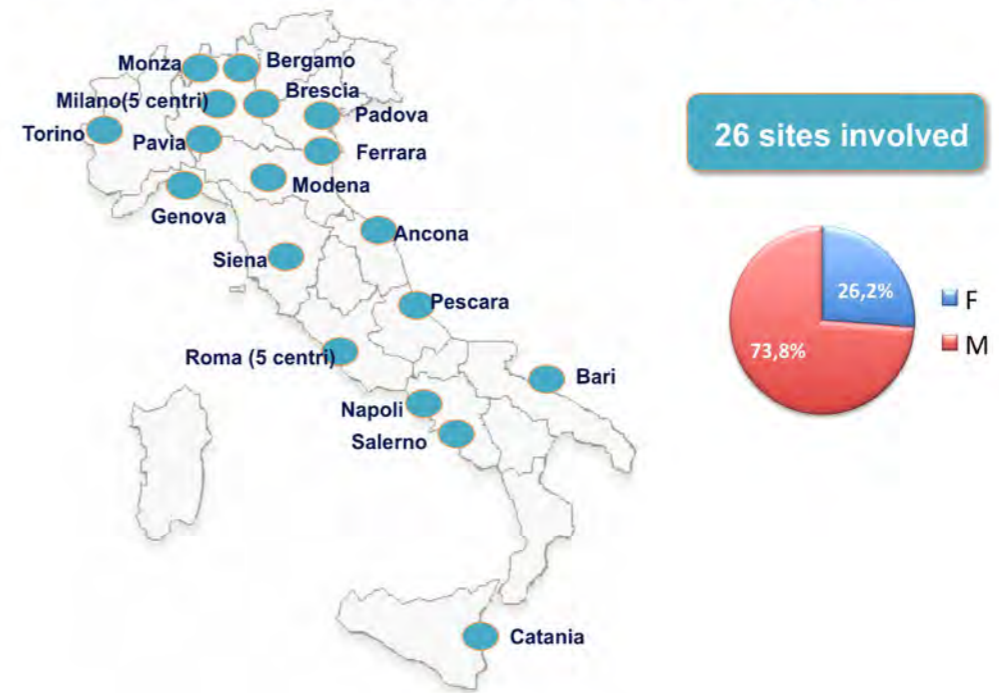
Un gap però rimane; non ci sono, infatti, attualmente dati in letteratura sull'effetto che la terapia per l'HCV determina sui livelli di viremia residua di HIV in pazienti in trattamento con farmaci antiretrovirali (ART).

A tal fine è stato effettuato un programma di uso compassionevole del regime terapeutico 3D in pazienti coinfecti i cui risultati sono stati presentati al congresso SIMIT.

Si tratta di uno studio "real life", fatto, cioè, su pazienti che arrivano in ambulatorio, non selezionati secondo le strette regole che governano le ricerche scientifiche (queste ultime hanno l'obiettivo di verificare l'efficacia dei farmaci e servono soprattutto come documenti per la loro registrazione).

In 212 pazienti partecipanti allo studio SIMIT sono stati valutati i livelli di viremia residuale di RNA per l'HIV plasmatico prima del trattamento per l'HCV (6 e 3 mesi prima e al tempo 0), alla sospensione della terapia e dopo 3 e 6 mesi. Sono stati considerati come pazienti stabilmente a viremia residua non rilevabile (NR) tutti coloro che avevano in tutte le determinazioni prima del trattamento livelli non rilevabili, mentre rilevabili (R) tutti

SIMIT Compassionate Use Program

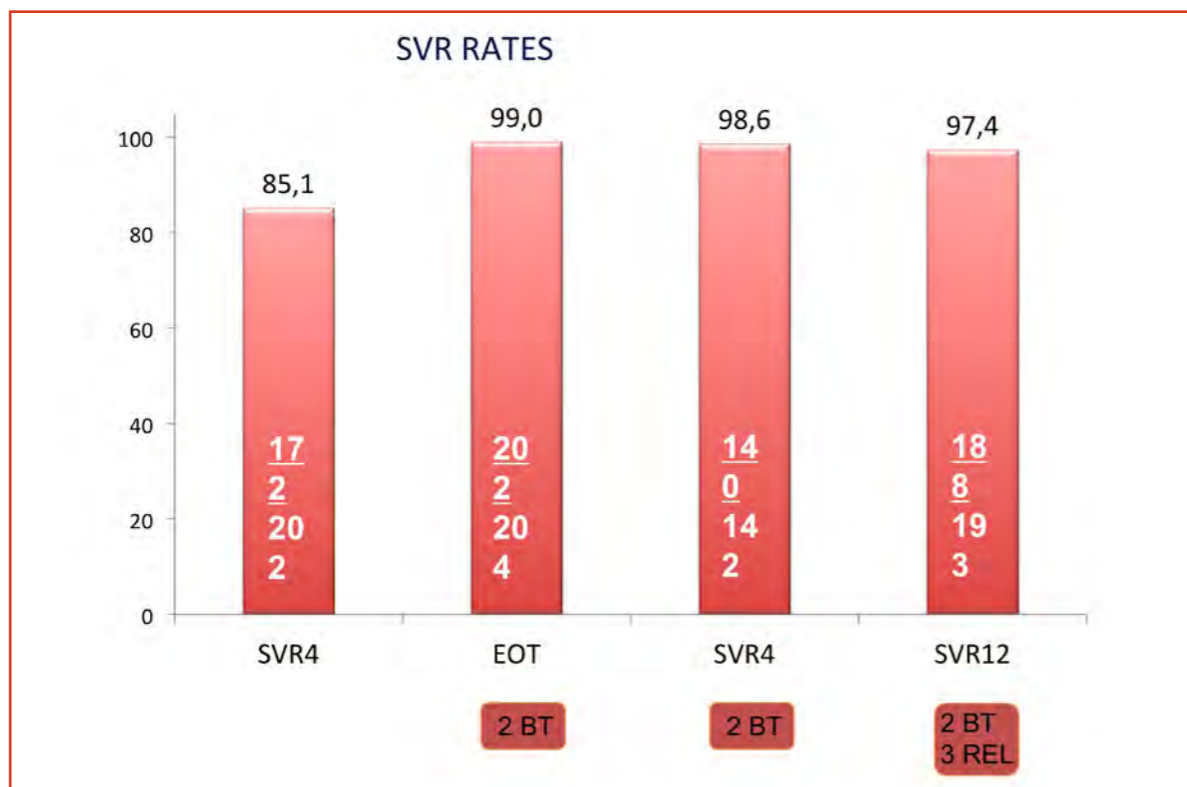


coloro che avevano livelli dimostrabili di viremia plasmatica in almeno un campione.

La stessa considerazione è stata fatta per i campioni raccolti dopo il trattamento per HCV.

I risultati hanno mostrato che all'inizio della terapia con i farmaci 3D, 87 pazienti (41%) presentavano livelli rilevabili di viremia residua (R) e 215 erano classificati NR. I pazienti NR erano più frequentemente trattati con inibitori dell'integrasi rispetto ai pazienti R ($p=0.013$).

Prima dell'inizio dei 3D, 51/87 (58%) dei pazienti R e 78/125 (62%) dei pazienti NR hanno cambiato la ART per il rischio di interazioni farmacologiche. Nella maggior parte dei casi il cambio della terapia ha portato all'utilizzo di raltegravir. Dopo il trattamento con 3D, 7 pazienti NR (5,6%) sono diventati R e 37 pazienti R (42,5%) sono diventati NR ($p=0.01$). In particolare lo switch da R a NR si è registrato in 14 pazienti che non hanno cambiato ART prima del trattamento con 3D.



«I 212 pazienti trattati ha aggiunto il prof. Andreoni- erano in uno stadio di fibrosi iniziale F1-F2 ed erano tutti in trattamento per l'HIV con una buona risposta alla terapia. Il 60% dei pazienti ha cambiato la terapia per l'HIV iniziando la terapia per l'HCV ma questo non ha determinato nessun tipo di fallimento anzi spesso, nella maggior parte dei pazienti, il cambiamento della terapia con HIV ha coinciso con una semplificazione della stessa e, quindi, in qualche modo il clinico ha utilizzato questo evento per migliorare il trattamento al paziente».

«Sono dei dati estremamente interessanti ha precisato il prof. Andreoni- da un lato si è confermata l'estrema efficacia di questa terapia, il 97% dei pazienti ha avuto una risposta virologica sostenuta (SVR) , quindi, un'eradicazione del virus dell'epatite C. L'altro dato estremamente nuovo ed interessante dimostrato è che eradicando il virus dell'epatite C si ha anche un miglior controllo del virus HIV. In questi pazienti, infatti, in cui la terapia riusciva a controllare solo parzialmente il virus, nei termini che il virus continuava a replicare anche a bassi livelli, l'eradicazio-

ne dell' HCV ha permesso di controllare questi bassi livelli di replicazione da HIV. Questo dato è fondamentale perché quello che si sa è che l'infiammazione da HIV dipende molto da questi bassi livelli di replicazione e fino ad oggi non si era riusciti con nessuna strategia a eliminare questa viremia residuale».

Altre due esperienze italiane confermano questi dati e sono state presentate sempre al congresso SIMIT dal dr. Giuliano Rizzardini, Ospedale L- Sacco Milano. «Queste due esperienze italiane che comprendono un ampio numero di pazienti trattati col regime 3D in un programma di uso compassionevole sia su pazienti monoinfetti, in cui l'analisi è stata fatta su quasi 800 pazienti, sia su coinfetti, in cui l'analisi è stata fatta su circa 200 pazienti, sono tra le più ampie esperienze al mondo»- ha sottolineato il dr. Rizzardini. «I risultati hanno confermato quanto visto nei trial clinici registrativi che sono fatti su popolazione selezionata per cui ci si aspetta che le percentuali di risposta e il numero di effetti collaterali siano inferiori rispetto alla popolazione real life che è una popolazione generalmente più vecchia essendo meno selezionata, con più problematiche e comorbidità. In realtà queste due esperienze italiane hanno dimostrato che i dati di efficacia sono uguali e che la sicurezza del farmaco è estremamente confortevole in pazienti che hanno dovuto sospendere la terapia a causa di effetti collaterali gravi e sono stati in tutte e due le esperienze meno dell'1%».

Anche i registri regionali supportano questa efficacia, in particolare i dati relativi al registro Lombardia e all'ospedale Sacco. «Ad oggi il registro della Lombardia comprende 6000 pazienti. Un sottogruppo di questi pazienti, circa 250 che sono quelli trattati presso l'ospedale Sacco hanno presentato una SVR intorno al 96% confermando i trial registrativi».

In conclusione, il trattamento con ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir di pazienti coinfetti HIV-HCV si dimostra estremamente efficace e ben tollerato. In pazienti in terapia di

successo per l'HIV, la terapia per l'HCV è in grado di ridurre la replicazione residuale di HIV. HCV potrebbe svolgere un ruolo di immunoattivazione di cellule latentemente infette da HIV determinando una replicazione residuale del virus.

Emilia Vaccaro



Prof. Carlo Federico Perno

Resistenza alle terapie anti HCV, come superare il problema

 **GUARDA IL VIDEO**

HBV

→ Pipeline della terapia anti - HBV

44



PIPELINE DELLA TERAPIA ANTI-HBV

Considerando i nuovi antivirali in fase di sviluppo per il trattamento dell'epatite cronica B va ricordato che abbiamo attualmente a disposizione due opzioni terapeutiche, come spiegato dalla prof.ssa **Teresa A. Santantonio**, dell'UOC di Malattie Infettive dell'Università di Foggia e Azienda Ospedaliero-Universitaria – Ospedali Riuniti di Foggia. Più precisamente, «abbiamo da una parte l'interferone pegilato (Peg-IFN) e uno dei due analoghi di 3^a generazione, l'Entecavir (ETV) e il Tenofovir (TDF)».

Con questi approcci terapeutici l'obiettivo principale è di sopprimere in maniera duratura la replicazione virale e questo obiettivo viene raggiunto nel 20-30% dei casi fuori del trattamento utilizzando il Peg e nella maggior parte dei pazienti trattati con ETV o TDF in corso di terapia (**figura 1**). Nel paziente che ha una soppressione virologica stabile è possibile ottenere il controllo della malattia ossia si può avere una regressione della cirrosi iniziale, la prevenzione dello scompenso della cirrosi con miglioramento dell'ipertensione portale e della sopravvivenza mentre il rischio di epatocarcinoma (HCC) viene ridotto ma non eliminato.

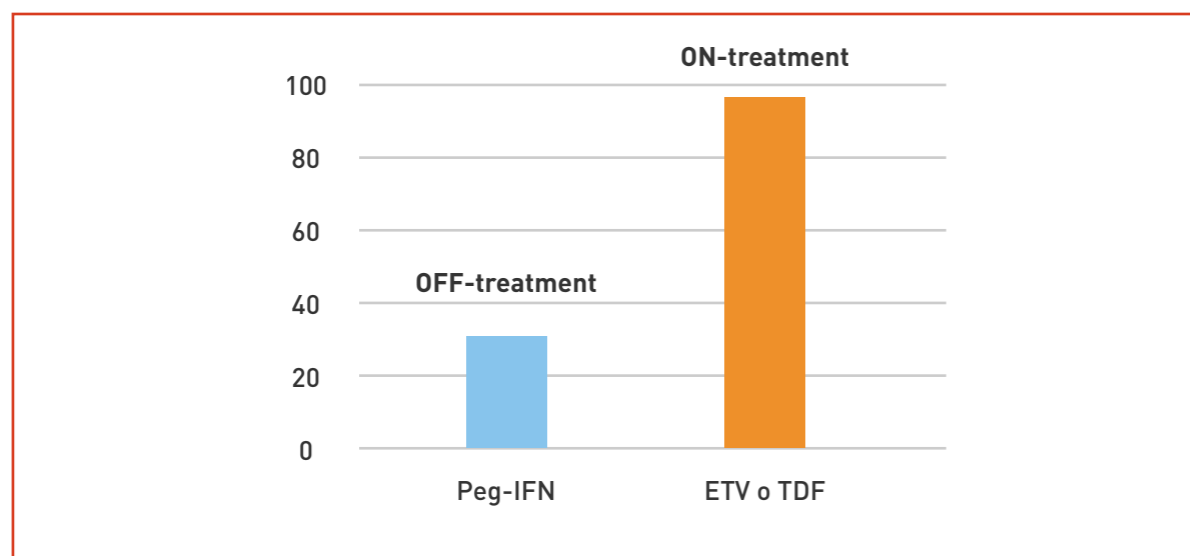


Figura 1 – Percentuale di pazienti nei quali si ottiene una soppressione duratura della replicazione virale mediante trattamento con Peg-IFN e con ETV o TDF.

Abbiamo ancora bisogno di nuovi farmaci per curare l'epatite B

Tenendo presente quindi questi successi terapeutici e l'ottimo profilo di tollerabilità di questi trattamenti antivirali la domanda è "abbiamo ancora bisogno di nuovi farmaci per curare l'epatite B?". La risposta è sì. «Nonostante il positivo impatto che si ha sulla storia naturale delle terapie correnti, queste ultime controllano ma non permettono di eradicare l'infezione» spiega la prof.ssa Santantonio. «Il cccDNA persiste nel nucleo degli epatociti e i tassi di clearance della HBsAg sono modesti (10% nei pazienti che hanno un follow-up di 5 anni)».

La clearance della HBsAg è l'endpoint ideale della terapia che permette di interrompere il trattamento: questo significa che nella maggior parte dei pazienti abbiamo bisogno di trattamenti di lunga durata con tutte le problematiche connesse in termini di aderenza, tossicità a lungo termine, sviluppo di farmacoresistenza e costi elevati.

«Inoltre» riprende la prof.ssa Santantonio «abbiamo visto che la soppressione stabile della replicazione virale non comporta una riduzione del rischio di HCC. Quindi abbiamo bisogno di nuove terapie antivirali che permettano di passare dal controllo dell'infezione alla cura e quindi non solo di ottenere la soppressione virologica stabile ma di arrivare a una cura funzionale cioè a una condizione analoga a quella di una persona che guarisce spontaneamente dall'infezione e che quindi ha "clearato" l'HBsAg ma continua ad avere cccDNA nel nucleo degli epatociti, cccDNA che però è una forma trascrizionalmente inattiva grazie al controllo immunologico. L'endpoint più ambizioso è portare a un'eradicazione completa dell'infezione con la scomparsa del cccDNA dal nucleo degli epatociti» (1).

Il cambiamento delle strategie terapeutiche

Per raggiungere questi nuovi endpoint si ha bisogno di nuove strategie terapeutiche basate sulla combinazione di nuovi antivirali che abbiano come target il cccDNA ma anche diversi siti di replicazione del virus in combinazione con nuovi immunomodulanti e la conoscenza sicuramente migliorata del ciclo di replicazione del virus ha permesso di sviluppare nuovi antivirali.

Vi sono ora diverse classi di antivirali che includono gli inibitori dell'ingresso, gli inibitori del cccDNA, gli RNA interferenti, gli inibitori del Core, i nuovi inibitori della polimerasi virale e della secrezione dell'HBsAg. Per tutte queste nuove classi di antivirali vi sono diverse molecole in fase di sviluppo, sia in vitro sia in modello animale, ma molte hanno raggiunto le sperimentazioni cliniche.

La nuova pipeline degli antivirali anti-HBV

Si hanno molecole in sviluppo in fase II e III: in particolare fino in fase 3 gli inibitori della polimerasi e in fase 2 gli inibitori dell'ingresso, del Core, gli RNA interferenti e gli inibitori della secrezione (**figura 2**).

Gli inibitori della polimerasi

Prendendo in considerazione i nuovi inibitori della polimerasi si ha il TAF che è in fase di registrazione per l'epatite cronica B. Il TAF (Tenofovir Alafenamide) è un profarmaco del Tenofovir Disoproxil Fumarato (TDF) rispetto al quale al vantaggio di avere una maggiore stabilità nel plasma e quindi di raggiungere concentrazioni maggiori nell'epatocita (2) a questo permette di utilizzare un basso dosaggio (25 mg), una minore esposizione sistemica cui consegue una minore tossicità per l'osso e per il rene. Sono da poco stati completati trial di fase III sia con pazienti con epatite cronica sia HBsAg positiva sia HBsAg negativa dove i pazienti sono stati randomizzati a TAF o TDF. L'endpoint primario consisteva nel verificare la soppressione virologica alla 48^a settimana in termini di non inferiorità per il TAF mentre l'endpoint secondario riguardava la sicurezza ossea e renale. I risultati di questi studi hanno confermato l'equivalenza in termini di soppressione virologica tra il TAF e il TDF e sicuramente il ridotto impatto sull'osso e sulla funzione renale nel TAF.

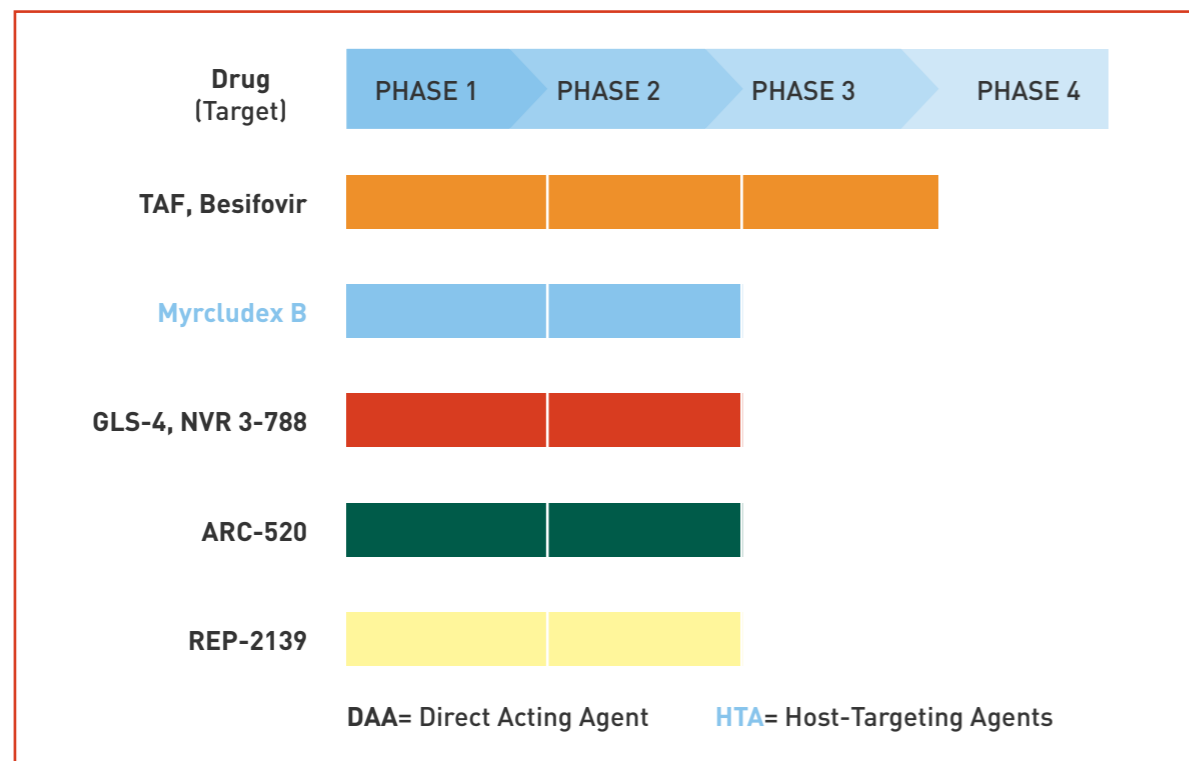


Figura 2 – Pipeline dei nuovi farmaci anti-HBV. Dall'alto in basso: inibitori della polimerasi, inibitori dell'ingresso, inibitori del Core, RNA interferenti e inibitori della secrezione.

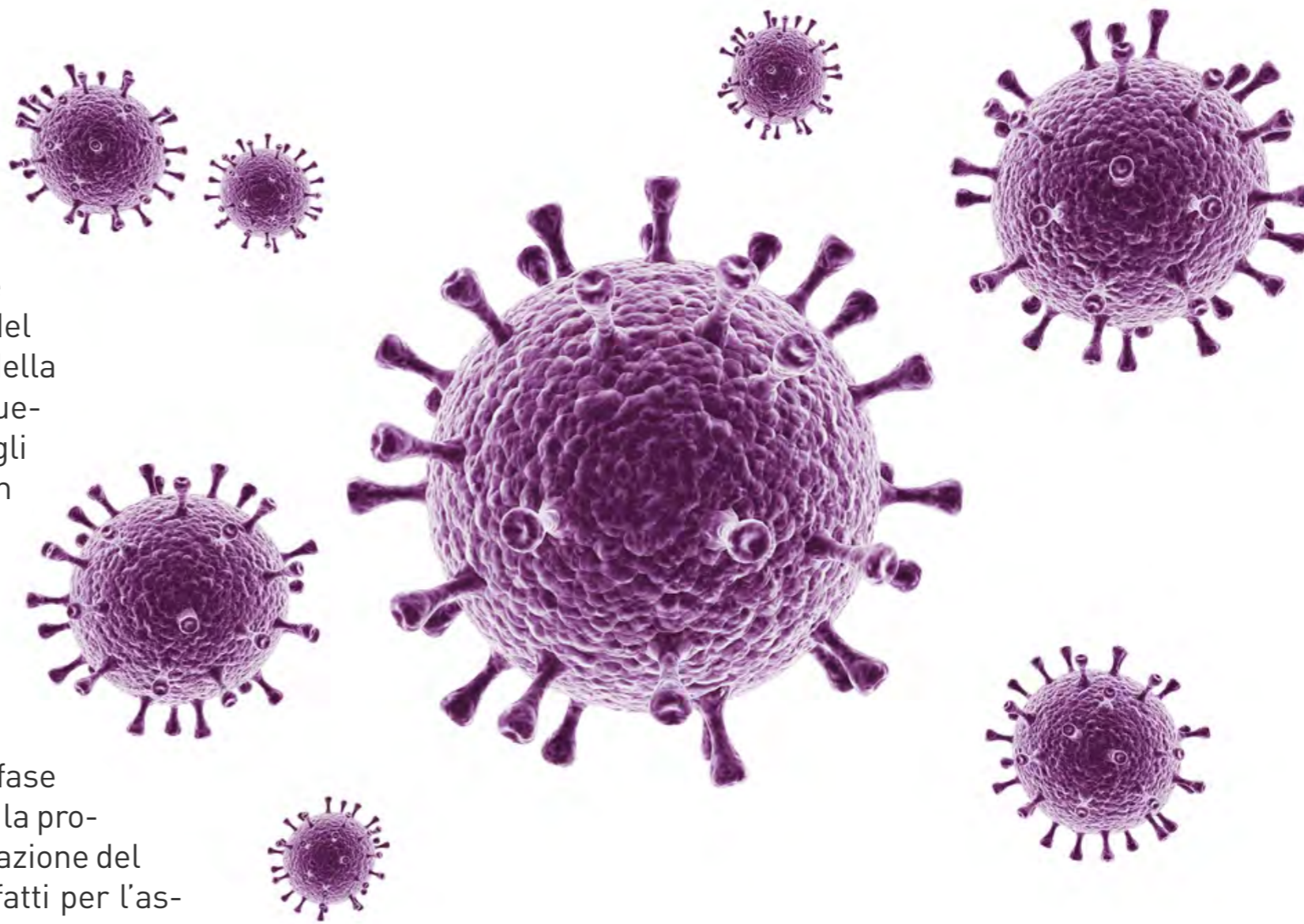
Gli inibitori dell'ingresso

Tra gli inibitori dell'ingresso in fase II troviamo il Myrcludex B. È un lipopolipeptide sintetico che deriva dal dominio pre-S1 della proteina Large dell'envelope. Questo farmaco blocca un polipeptide presente nella membrana degli epatociti. Tale polipeptide è importante per il trasporto degli acidi biliari ma è stato dimostrato essere anche un importante recettore per l'ingresso sia del virus dell'epatite B sia del virus delta all'interno della cellula epatica. Quindi il blocco del recettore di questo farmaco permette di impedire l'infezione degli epatociti che derivano dal turn-over epatico. In fase I si è dimostrato sicuro (3) e ora ci sono studi di fase II in pazienti con epatite cronica sia B che delta a dosaggi diversi somministrati sottocute giornalmente.

Gli inibitori del Core

Tra gli inibitori del Core ci sono due farmaci già in fase II con risultati molto promettenti. «Questo perché la proteina Core ha molteplici funzioni nel ciclo di replicazione del virus» ricorda la prof.ssa Santantonio. «Serve infatti per l'assemblaggio del capsido ma anche per amplificare il cccDNA nel nucleo degli epatociti, per inibire i geni stimolanti dell'interferone e serve per mantenere in uno stato trascrizionalmente attivo il cccDNA. Quindi» sottolinea «è chiaro che se utilizziamo degli inibitori di questa proteina riusciamo a inibire la replicazione virale, a ripristinare la risposta innata immune dell'ospite e a silenziare il cccDNA. Inoltre questa proteina è conservata da tutti i genotipi di HBV ed è ben distinta dalle proteine delle cellule umane. Quindi gli inibitori del Core sono potenzialmente farmaci molto efficaci, con un ampio spettro e soprattutto altamente selettivi».

L'interesse per questa classe di nuovi antivirali da parte dell'industria farmaceutica si evince dal numero stesso di nuove



molecole in corso di valutazione sia in vitro sia in modelli animali e alcuni in fase di sperimentazione clinica.

In particolare l'inibitore NVR 3-778 ha dimostrato come in vitro di avere un'attività antivirale simile a quella dell'ETV, una maggiore efficacia quando combinato con interferone (4) e, negli studi di fase I, alla dose di 600 mg 2 volte al giorno per os riesce a inibire la replicazione virale ma anche a ridurre i livelli di HBV/RNA, come a dire che questo inibitore del Core riduce sia la riproduzione dei virioni completi ma anche i nucleocapsidi che contengono l'RNA pregenomico.

Gli RNA interferenti

Un'altra classe molto promettente è quella degli RNA interferenti: sono delle piccole molecole di RNA sintetico che riconoscono delle sequenze complementari sull'RNA pregenomico e dell'RNA messaggero del virus e le distruggono, quindi interferiscono con la traduzione dei trascritti virali. Questo porta non solo a una riduzione della replicazione virale ma anche a una ridotta secrezione e produzione di proteine virali (5) e questo potrebbe favorire il ripristino della risposta immune virus-specifica.

I dati degli studi di fase 2 di Arc-520 evidenziano che una singola dose di 2 mg in vena di questo nuovo farmaco in soggetti e-negativi costantemente soppressi con HTV determina una riduzione dei livelli di HBsAg del 50% e che questo effetto dura fino a 57 giorni. In studi successivi è stato mostrato come tutti gli antigeni virali vengano ridotti (quindi l'HBs, il Core e l'antigene "e") e l'effetto di questi farmaci è maggiore nei soggetti non trattati e nei pazienti e-positivi dove verosimilmente la quantità di trascritti è maggiore rispetto ai pazienti pure trattati con analoghi o anti-e-positivi.

Gli inibitori della secrezione dell'HBsAg

L'ultimo degli antivirali in fase di sperimentazione fase II è un inibitore della secrezione dell'HBsAg, in particolare delle particelle

le subvirali. Queste particelle sono prodotte in grande quantità e vanno a bloccare la risposta immune dell'ospite. Utilizzando un nuovo farmaco, REP-2139, un polimero che blocca la polimerasi degli acidi nucleici, viene bloccata la secrezione di queste particelle e ciò può rimuovere l'immunosoppressione mediata dall'eccesso di HBsAg e portare quindi al controllo dell'infezione, soprattutto se il farmaco è somministrato insieme a interferone o a un inibitore della polimerasi.

I nuovi immunomodulanti

«Oltre agli antivirali abbiamo bisogno di nuovi immunomodulanti: la risposta immune dell'ospite cruciale per la clearance dell'infezione e anche qui gli studi di immunopatogenesi più recenti hanno permesso di portare allo sviluppo di nuovi immunomodulanti che hanno il compito di ripristinare la risposta immune adattativa innata dell'ospite» spiega la prof.ssa Santantonio. Due di questi immunomodulanti sono in fase II, l'agonista del TLR7 (Toll-Like Receptor 7) GS-9620 e due vaccini immunoterapeutici (figura 3).

Gli agonisti del TLR7

Il TLR7 – ricorda la docente di Malattie Infettive - è presente sulla superficie delle cellule dendritiche dei linfociti B, l'attivazione di questo recettore porta alla produzione di interferone-alfa e all'induzione dei geni stimolanti dell'interferone per cui si ha una stimolazione della immunità sia innata sia adattativa e produzione di nuove citochine antivirali».

Negli studi di fase I condotti con GS-9620 in pazienti sia naïve sia biologicamente soppressi con i farmaci NUC (analoghi nucleosidici/nucleotidici), con una o due/n dosi di farmaco a quantità crescenti si è visto che c'è un'induzione dei geni stimolanti l'interferone (6). Questo ha portato a studi di fase II dove la somministrazione orale di questo farmaco viene prolungata per 4, 8 o 12 settimane.

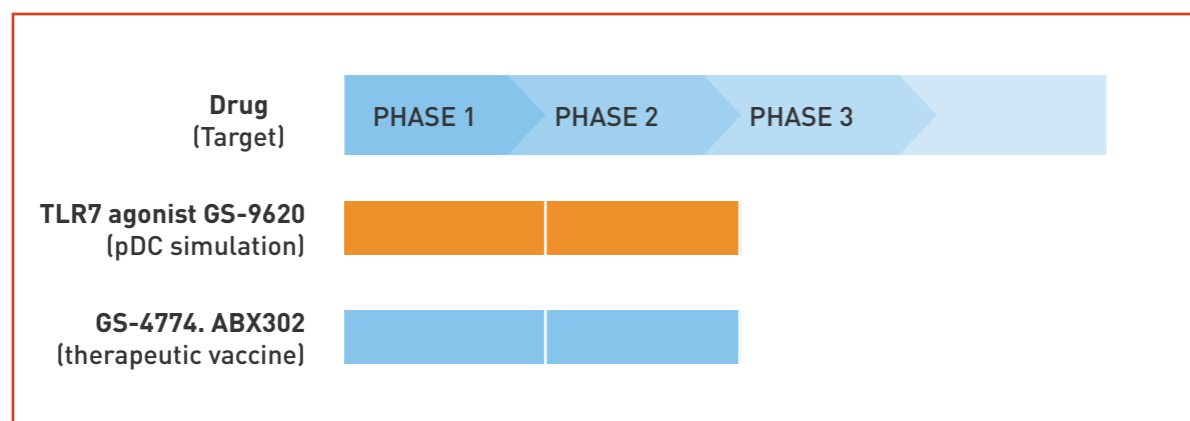


Figura 3 – La pipeline degli immunomodulatori anti-HBV. In alto un antagonista del TLR7, in basso due vaccini terapeutici.

I vaccini terapeutici

Infine vi sono i vaccini terapeutici: il Gs 4774 è un vaccino che utilizza degli antigeni ricombinanti della proteina X, della proteina Large e del Core. Il compito è quello di stimolare una risposta dell'ospite virus-specifica. È stato utilizzato in studi di fase II in soggetti già in trattamento con NUC da almeno un anno e l'endpoint consisteva nel verificare se c'era un declino dell'HBsAg a 24 settimane e un ripristino dell'immunità in questi soggetti. Purtroppo questi soggetti pretrattati con i NUC non hanno dimostrato un beneficio clinico e ora il vaccino terapeutico è in corso di valutazione in soggetti naïve.

Conclusioni

«Quindi» conclude la prof.ssa Santantonio «con le terapie correnti abbiamo la possibilità di controllare ma non di eradicare l'infezione, i tassi di clearance di HBsAg sono bassi e perciò vi è la necessità di nuove strategie terapeutiche con nuovi obiettivi che sono la cura funzionale o l'eradicazione dell'infezione. Ci sono diverse molecole, nuovi antivirali e nuovi immunomodulanti, attualmente in corso di valutazione già in trial clinici ed è verosimile che - dalla combinazione di questi nuovi farmaci che hanno come target diversi siti del ciclo di replicazione del virus ma anche l'immunità dell'ospite - in un prossimo futuro si ottenga la guarigione dall'epatite B».

Giorgio Ottone

Bibliografia

- [1] Durrant D, Zoulim F. New antiviral targets for innovative treatment concepts for hepatitis B virus and hepatitis delta virus. *J Hepatol*, 2016;64(1 Suppl):S117-31. doi: 10.1016/j.jhep.2016.02.016.
- [2] Murakami E, Wang T, Park Y, et al. Implications of efficient hepatic delivery by tenofovir alafenamide (GS-7340) for hepatitis B virus therapy. *Antimicrob Agents Chemother*, 2015;59(6):3563-9. doi: 10.1128/AAC.00128-15.
- [3] Blank A, Markert C, Hohmann N, et al. *J Hepatol*, 2016;65(3):483-9. doi: 10.1016/j.jhep.2016.04.013.



- [4] Lam A, Ren S, Vogel R, et al. Inhibition of Hepatitis B Virus Replication by the HBV Core Inhibitor NVR 3-778. AASLD, San Francisco, 2015. *Hepatology*, 2015;62(1-Suppl):223A.
- [5] Gish RG, Yuen MF, Chan HL, et al. Synthetic RNAi triggers and their use in chronic hepatitis B therapies with curative intent. *Antiviral Res*, 2015;121:97-108. doi: 10.1016/j.antiviral.2015.06.019.
- [6] Gane EJ, Lim YS, Gordon SC, et al. The oral toll-like receptor-7 agonist GS-9620 in patients with chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol*, 2015;63(2):320-8. doi: 10.1016/j.jhep.2015.02.037.

ALTRE INFEZIONI

- Pipeline della terapia anti-batterica e anti-fungina 50
- Le infezioni da micobatteri non tubercolari (NTM), una sfida per lo pneumologo 55
- La vaccinazione antimeningococcica in Italia 60
- Tubercolosi, malattia che colpisce non solo gli stranieri 64
- Attenzione e cura dei “pets”: dal cane ai rettili, le infezioni causate dagli animali 67

PIPELINE DELLA TERAPIA ANTI-BATTERICA E ANTI-FUNGINA

L'attuale pipeline degli antibatterici (**tabella 1**) non vede affacciarsi alcuna nuova classe: sostanzialmente si hanno rimodellamenti di vecchi antibiotici. «Facendo riferimento in particolare agli anti-Gram-negativi, si tratta di antibiotici già esistenti ai quali è stato unito un nuovo inibitore degli enzimi» spiega il prof. **Ercole Concia**, dell'Istituto e Unità Operativa di Malattie Infettive dell'Azienda Integrata *Università di Verona*. «Tra le tetracicline qualche novità si ha con l'eravaciclina e l'omadaciclina, che però saranno disponibili più avanti. Per quanto riguarda gli anti-Gram-positivi le principali innovazioni si hanno tra i lipoglicopeptidi e gli oxalidinoni».

TETRACICLINE Eravaciclina Omadaciclina	OXAZOLIDINONI Tedizolid Radezolid Posizolid	CARBAPENEMI Panipenem Biapenem Razupenem
KETOLIDI Cetromicina Solitromicina	INIBITORI ENZIMATICI COMBINAZIONI Ceflozane-Tazobactam Cefazime-Avibactam Ceflarolina-Avibactam Aztreonam-Avibactam Imipenem-MK-7655 Biapenem-RPX7009	LIPOGLICOPEPTIDI Telavancina Dalbavancina Oritavancina
CHINOLONI Nemonoxacina Delafloxacina Finafloxacina Zobofloxacina Chinafloxacina Ozenoxacina Avarofloxacina Garenoxacina KPI-10 GSK2140944 ACH-702	AMINOGLICOSIDI Plazomicina	AGENTI ATTIVI SULLE MEMBRANE Brilacidina POL7080 ACHN-975
MONOBATTAMI BAL30072	POLIMIXINE CB-182.804	COMPOSTI ANTI C. DIFFICILE Surotomicina Cadazolid MK3415A CDDiffemse LFF571 NVB302
	ANTIBIOTICI VARI Ramoplanina Lefamufina Delamanid	

Tabella 1 – Quadro attuale della pipeline degli antibatterici. Riquadrati in rosso gli anti-Gram-negativi, in blu gli anti-Gram-positivi.



GUARDA IL VIDEO

I farmaci in fase III o già approvati e le loro indicazioni
Rifacendosi a dati del 2016 (1) si ha una fotografia dell'attuale fase di studio delle varie molecole. Tra le combinazioni con inibitori enzimatici risultano già approvati Ceflozane-Avibactam e Ceftazidima-Avibactam. Tra gli aminoglicosidi la Plazomicina è in fase III così come è in fase III la Delafloxacina tra i chinoloni. Tra gli oxalidinoni Tedizolid e Radezolid sono già approvati mentre Posizolid è in fase III. Passando ai lipoglicopeptidi sia Oritavancina che Dalbavancina sono già approvati. Approvata è anche la Surotomicina, composto contro il Clostridium difficile. Per finire, in fase III, vi è un nuovo ketolide, la Soltromicina. Per quanto riguarda le indicazioni, la gran parte dei nuovi farmaci ne ha una sola o al massimo due. L'unica eccezione è costituita da Ceftazidima/Avibactam che l'EMA ha approvato non solo per infezioni delle vie urinarie o intraddominali ma anche

per le polmoniti acquisite in comunità (HAP), le polmoniti associate a ventilazione (VAP) e le infezioni severe da Gram-negativi. «Questa è stata veramente una scelta coraggiosa e apprezzata» commenta il prof. Concia.

I nuovi anti-Gram-positivi

Gli oxazolidinoni

Tra i nuovi anti-Gram-positivi il primo a essere sviluppato è stato il Tedizolid (2) che tra poco sarà disponibile e avrà inizialmente un'indicazione molto limitata ovvero le infezioni acute batteriche della cute e dei tessuti molli (ABSSSI). Tedizolid si caratterizza per avere un'attività migliore rispetto a Linezolid (MC90 di 0,2 verso 2) con una sola somministrazione al giorno; inoltre, non modifica quadri di insufficienza epatica o renale. Il vero grande vantaggio, però, sta nelle minori interazioni e nella minore tossicità. Linezolid, che rimane un farmaco assolutamente valido, ha il limite delle interazioni con le cellule ematiche e, in particolare, con le piastrine (con una differenza significativa di sicurezza rispetto a Tedizolid) (figura 1).

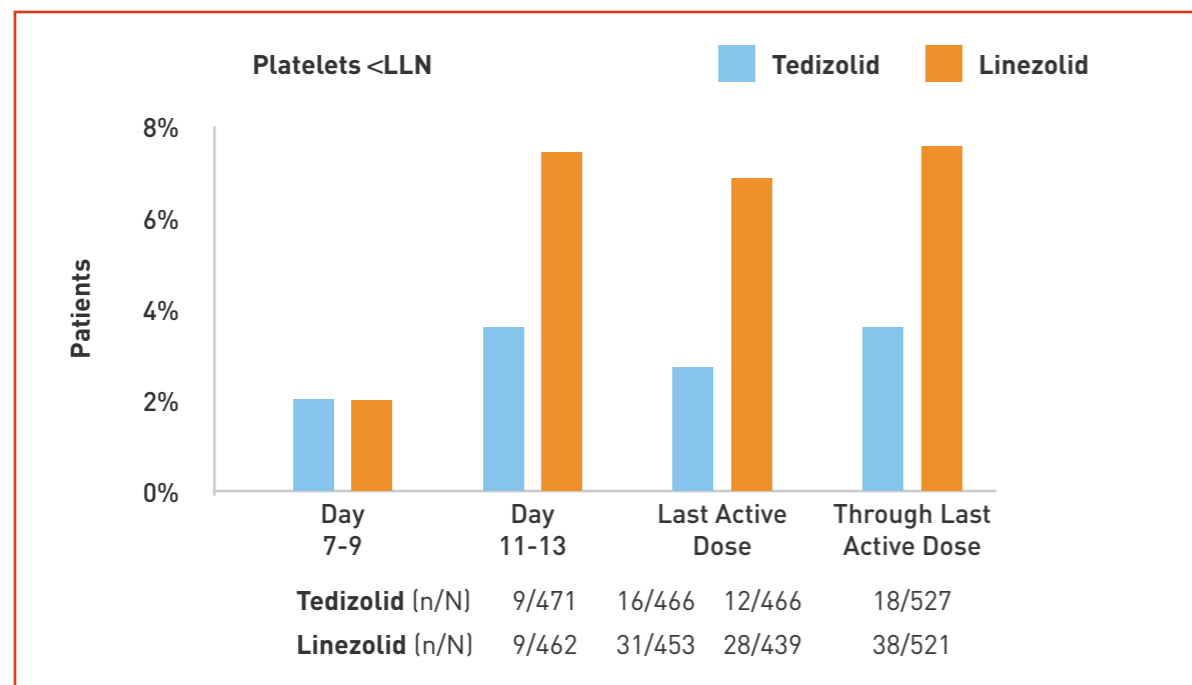


Figura 1 – Confronto di sicurezza ematologica tra Linezolid e Tedizolid nei trial ESTABLISH-1 ed ESTABLISH-2. Le barre indicano il superamento del limite inferiore dei valori normale delle piastrine. Si nota come tale limite è toccato in una percentuale superiore di pazienti trattati con Linezolid.

Oltre alla indicazione per cute e tessuti molli, per Tedizolid sono in fase di studio indicazioni terapeuticamente più rilevanti, quali le infezioni polmonari e le batteriemie. In sintesi, Tedizolid ha una maggiore attività e una migliore tollerabilità rispetto a Linezolid ma anche un costo elevato. «Pertanto» afferma il prof. Concia «almeno inizialmente andrà usato solo in casi particolari e non certo in modo ampio: per esempio in un malato piastrinopenico o in un paziente con insufficienza renale che è una condizione prodromica alla piastrinopenia».

I lipoglicopeptidi

I lipoglicopeptidi in sviluppo sono tre: la Telavancina, la Dalbavancina e l'Oritavancina. I primi due hanno attività più o meno simile: come MC90 sono a 0,006 rispetto a Vancomicina e Teicomicina che hanno 1 o 2, dunque possiedono un'attività molto più forte. La Dalbavancina, da poco disponibile, mostra attività battericida verso la maggior parte dei Gram-positivi e soprattutto ha un'emivita molto lunga che permette un regime di somministrazione assolutamente innovativa: 5-7 giorni. Il profilo con cui è stata presentata prevede la somministrazione di 1 g iniziale e una seconda dose da 0,5 g dopo una settimana. «Però» sostiene il prof. Concia «ritengo che l'aspetto più innovativo sia la monosomministrazione, ovvero una sola dose di 1,5 g per completare il ciclo di trattamento».

Il problema che rimane aperto è per quale tipo di infezioni la Dalbavancina vada usata. «Per ora le indicazioni sono limitate a patologie della cute e dei tessuti molli (erisipela, cellulite, ascessi, ulcere cutanee) ma ovviamente è entusiasmante l'ipotesi di un'azione su osteomieliti, endocarditi e altre malattie» sottolinea il prof. Concia «Ricapitolando» conclude «la Dalbavancina si caratterizza per una maggiore attività rispetto ai glicopeptidi, una lunga emivita e un'innovativa modalità di somministrazione, rendendo estremamente interessante il futuro di questo farmaco».



Aspetti farmacoeconomici

Il vero problema di questi nuovi farmaci è determinato dal differenziale di costo tra farmaci branded e generici, non di rado prodotti questi ultimi da aziende sconosciute senza garanzia di qualità del prodotto eppure spesso vincitori di gare regionali per l'approvvigionamento ospedaliero in virtù di frazioni di euro rispetto alla molecola equivalente di marca. Considerando che la Vancomicina costa 3 euro mentre la Dalbavancina costa 1.300 euro, risulta fondamentale che quest'ultima debba essere valutata in un'ottica non meramente economica ma farmacoeconomica, altrimenti risulterebbe svantaggiata. «Un nostro lavoro non ancora pubblicato» afferma il prof. Concia «dimostra che, mettendo a confronto la Dalbavancina e la Vancomicina - considerando ovviamente sia il costo/die (che, nel mio Istituto, è in media di 500 euro al giorno) sia il costo degli effetti collaterali - dimettendo il malato verso la terza-quarta giornata si è in pareggio con il farmaco di riferimento (cioè la Vancomicina).

I nuovi anti-Gram-negativi

I nuovi antibiotici anti-Gram-negativi sono tutti inibitori della beta-lattamasi, abbinati a vecchi farmaci (3). Il più potente è l'Avibactam, utilizzato con Ceftazidima e Ceftarolina.

Ceftolozane/Tazobactam

Ceftolozane/Tazobactam è uscito, non costa poco (70 euro x 3 = 210 euro al giorno). La sua principale attività è quella sugli *Pseudomonas*, anche multiresistenti (MDR), oltre a quella (forse meno rilevante) sugli enterobatteri che producono beta-lattamasi a spettro esteso (ESBL). Confrontato con farmaci di riferimento, l'attività di Ceftolozane/Tazobactam su tutti gli *Pseudomonas* è paragonabile, mentre è superiore sugli MDR e sugli XDR (ceppi estremamente farmacosistenti) abbiamo un'attività che si attesta ancora al 60%, sicuramente molto interessante, quindi.

Purtroppo, aggiunge il prof. Concia, le sperimentazioni sono focalizzate su infezioni complicate del tratto urinario dove però lo *Pseudomonas* non è molto coinvolto, tanto meno nelle infezioni intraddominali (4): potrebbero interessare molte altre indicazioni che per adesso non sono oggetto di studio. Da notare che il farmaco ha indicazioni terapeutiche per adesso limitate e non è attivo su ceppi produttori di carbapenemasi. Vi è qualche dubbio sulla proposta avanzata da alcuni ricercatori di utilizzarlo come risparmiatore di carbapenemi.

Ceftazidima/Avibactam

Ceftazidima/Avibactam fu studiato inizialmente per indicazioni non convincenti poi ha ricevuto dall'EMA l'indicazione sopraccitata che ha aperto prospettive estremamente interessanti. La MIC90 di Ceftazidima è in gran parte superiore a 32-64; aggiungendo l'Avibactam crolla a 0,5-1: quindi è un farmaco estremamente potente. Le sue caratteristiche, in sintesi, sono che è attivo sulle carbapenemasi KPC (che fino a oggi in Italia prevalgono) non VIM e OXA, e presenta estese indicazioni terapeutiche. «Si aprono poi una serie di interrogativi ai quali non so dare una risposta» dice il prof. Concia. «Questo farmaco estremamente interessante va utilizzato in monoterapia? Si rischia qualcosa se è usato in monoterapia? Se si usa in associazione (opzione forse preferibile), qual è quella giusta? Aminosidi, carbapenemi, fluorochinoloni, fosfomicina? Bisognerebbe disporre avere di qualche dato in più di farmacocinetica (per esempio nel polmone Ceftazidima agisce molto bene, un po' meno Avibactam). Da ricordare, infine che il farmaco è incluso nella classe dei CNM per l'impiego per uso compassionevole.

La fosfomicina per via endovenosa

La fosfomicina (5) è uscita in formulazione per somministrazione parenterale il 9 maggio 2016 con indicazioni estremamente ampie, per esempio meningiti da *Klebsiella pneumoniae*. Il composto ha un'attività conosciuta: battericida ad ampio spettro d'azione, un po' più debole su *Pseudomonas* e *Acinetobacter*, sicuramente potente – sempre in associazione – sugli enterobatteri. Questo farmaco inoltre può effettivamente essere un risparmiatore di carbapenemi (6). Anche l'attività sui batteri estremamente resistenti è molto buona. «Persiste il problema dell'uso tassativo in associazione: quale?» si domanda il prof. Concia «Gli studi in vitro ci direbbero che quella più interessante è con i carbapenemi piuttosto che con la colimicina o gli aminoglicosidi». È però necessario che i clinici sviluppino esperienza su questo punto, dichiara lo stesso specialista.



Gli antifungini

Riguardo agli antifungini, ne sono disponibili parecchi e hanno dato in generale ottime risposte.

L'ultimo nato è l'isavuconazolo che è un profarmaco (7). L'attività è molto ampia, simile a quella del ketoconazolo che però è disponibile solo per via orale, impiegato dagli ematologi a

scopo profilattico. La grande novità di questo farmaco risiede in un'attività non eccezionale ma buona sui Mucorales (prima, contro questi patogeni, non si aveva quasi nulla, salvo la 'vecchia' amfotericina). In uno studio condotto su modello animale di confronto con amfotericina, si rileva che con quest'ultima non sopravvivono tantissimi miceti ma comunque con isavuconazolo si ha un risultato leggermente superiore.

Da segnalare, inoltre, una caratteristica particolare: il farmaco non penetra benissimo nel liquor ma abbastanza bene nel cervello. «Di recente l'ho utilizzato in un caso piuttosto grave di mucormicosi cerebrale in un giovane» accenna il prof. Concia «in quanto la mia unica alternativa era il Voriconazolo che, se dato per lungo periodo, dà sempre effetti collaterali a livello epatico». Altri grandi vantaggi di Isavuconazolo, infine, sono costituiti da un grande volume di distribuzione, interazioni estremamente modeste, disturbi oculari molto inferiori e, soprattutto, grande riduzione dei disturbi epatici, quasi costanti invece con il Voriconazolo se impiegato su tempi medio-lunghi.

Giorgio Ottone



Prof. Marco Tinelli

Resistenze agli antibiotici: importanza del problema, cause e conseguenze

 **GUARDA IL VIDEO**

Bibliografia

- [1] Vincent JL, Bassetti M, François B, et al. Advances in antibiotic therapy in the critically ill. *Crit Care*, 2016;20(1):133 doi: 10.1186/s13054-016-1285-6.
- [2] Zhanell GG, Love R, Adam H, et al. Tedizolid: a novel oxazolidinone with potent activity against multidrug-resistant gram-positive pathogens. *Drugs*, 2015;75(3):253-70. doi: 10.1007/s40265-015-0352-7.
- [3] Toussaint KA, Gallagher JC. Beta-lactam/beta-lactamase inhibitor combinations: from then to now. *Ann Pharmacother*, 2015;49(1):86-98. doi: 10.1177/1060028014556652.
- [4] Liscio JL, Mahoney MV, Hirsch EB. Ceftolozane/tazobactam and ceftazidime/avibactam: two novel β -lactam/ β -lactamase inhibitor combination agents for the treatment of resistant Gram-negative bacterial infections. *Int J Antimicrob Agents*, 2015;46(3):266-71. doi:10.1016/j.ijantimicag.2015.05.003.
- [5] Roussos N, Karageorgopoulos DE, Samonis G, Falagas ME. Clinical significance of the pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of fosfomycin for the treatment of patients with systemic infections. *Int J Antimicrob Agents*, 2009;34(6):506-15. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2009.08.013.
- [6] Fournier D, Chirouze C, Leroy J, et al. Alternatives to carbapenems in ESBL-producing *Escherichia coli* infections. *Med Mal Infect*, 2013;43(2):62-6. doi: 10.1016/j.med-mal.2013.01.006.
- [7] Murrell D, Bossaer JB, Carico R, et al. Isavuconazonium sulfate: a triazole prodrug for invasive fungal infections. *Int J Pharm Pract*. 2016 Aug 29. doi: 10.1111/ijpp.12302.

LE INFEZIONI DA MICOBATTERI NON TUBERCOLARI (NTM), UNA SFIDA PER LO PNEUMOLOGO

Le malattie provocate da infezioni sostenute da micobatteri non tubercolari (NTM) rappresentano un problema emergente nei paesi industrializzati.

L'interesse per il numero crescente di patologie provocate da queste infezioni (prevalentemente di carattere polmonare) è stato rimarcato in più occasioni nel corso del XV congresso nazionale SIMIT (Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali), recentemente tenutosi a Baveno, che ha visto alcune sessioni dedicate a fare il punto sulle conoscenze relative, all'epidemiologia, alla diagnosi e alle terapie disponibili.

I NTM differiscono dal *M. tuberculosis complex* in base all'habitat, alla virulenza, alla contagiosità e alla sensibilità ai farmaci

Le differenze fra il *Mycobacterium tuberculosis complex* ed i NTM sono molto marcate per vari fattori: considerando, in primo luogo, quelle relative all'habitat, mentre l'agente eziologico della TBC è un parassita obbligato dell'uomo e/o degli animali, i NTM presentano una distribuzione ubiquitaria nell'ambiente, concentrandosi, soprattutto, nei terreni e nelle fonti d'acqua.

In ragione della loro elevata idrofobicità, tendono a diffondere prevalentemente mediante aerosol e molti di questi organismi sono resistenti sia alle temperature elevate che al pH acido.

Per queste ragioni, l'acqua potabile, gli impianti idraulici domestici, i suoli ricchi di torba, le paludi salmastre e l'acqua di irrigazione fungono da serbatoi di NTM. Non solo: è anche stato



Prof. Alberto Matteelli

Le infezioni da micobatterio non tubercolare, una sfida per lo pneumologo (e non solo)

 **GUARDA IL VIDEO**

dimostrato che i sistemi idraulici ospedalieri, i centri di emodialisi, e gli ambulatori odontoiatrici presentano tassi di colonizzazione da NTM particolarmente elevati (1).

Per quanto riguarda la virulenza, invece, mentre il *M. tuberculosis complex* è patogeno, i NTM sono opportunisti, dando luogo a malattia solo nei soggetti con condizioni predisponenti (ad esempio deficit di risposta immunitaria).

Considerando l'aspetto della contagiosità, il *M. tuberculosis* si diffonde per via aerea e il contagio è interumano (meno frequente è la trasmissione animale-uomo o per ingestione alimenti contaminati). Le infezioni sostenute da NTM, invece, sono tra-

smesse per via ambientale. Il contagio interumano è pressochè inesistente, come pure molto raro è il contagio animale-uomo.

Infine, la sensibilità ai comuni disinfettanti e agli antibiotici è ridotta nei NTM in quanto la loro presenza si associa alla formazione di biofilm che conferiscono loro resistenza.

Lo spettro di malattie sostenute da infezione da NTM è molto ampio

Come ha ricordato ai nostri microfoni il prof. **Alberto Matteelli** (Associato di Malattie Infettive, Università di Brescia) "...lo spettro di patologie sostenute da NTM è variegato come altrettanto ampio è il numero di NTM identificati. Nei bambini piccoli immunocompetenti vi è una prevalenza di forme a localizzazione linfonodale (linfadeniti), mentre negli adulti, soprattutto anziani, predominano le forme polmonari oppure, in generale, forme di malattia associate all'esecuzione di procedure ospedaliere chirurgiche (infezione catetere-correlate o legate a protesi impiantate, infezioni legate alla ferita chirurgica)".

I NTM vengono classificati in base al tasso di crescita

Vari sistemi di classificazione di NTM sono stati proposti nel corso degli anni, ma il sistema di classificazione attualmente più utilizzato distingue, questi microorganismi in base al loro tasso di crescita (crescita lenta o crescita rapida).

La specie più comune individuata, in grado di causare malattie polmonari, è rappresentata da *M. avium* complex (MAC - a crescita lenta). Altre specie patogene che possono determinare l'insorgenza di malattia polmonare sono *M. kansasii*, *M. xenopi*, *M. malmoense*, *M. szulgai* e *M. simiae* (a crescita lenta) e *M. abscessus*, *M. fortuitum* (a crescita rapida) (2).

L'epidemiologia delle malattie polmonari sostenute da NTM non è ancora ben definita

Focalizzando l'attenzione sulle forme polmonari di malattia sostenuta da NTM, il tasso è dato in crescita costante nel corso degli ultimi 30 anni. Ciò premesso, i dati epidemiologici esistenti mostrano un'elevata variabilità di incidenza e di prevalenza di malattia. È probabile che ciò dipenda, almeno in parte, dalle differenze di distribuzione geografica dei vari isolati di NTM nel mondo (3).

Molto difficile è fornire stime al riguardo relative al nostro Paese: "Ciò - chiarisce il prof. Matteelli - si giustifica con il fatto che queste patologie, a differenza della TBC, non si trasmettono per contagio interumano. Questi casi non sono soggetti a notifica e non sono, pertanto, correttamente computati nel nostro Paese".

Eppure i dati di mortalità ascrivibili a malattia polmonare da NTM non sono trascurabili: stando ad uno studio danese, la mortalità a 5 anni di questi pazienti si attesta intorno al 40,1%. Livelli elevati di comorbilità, età avanzata, appartenenza al sesso maschile e presenza di infezione sostenuta da *M. xenopi* rappresentano i fattori maggiormente associati alla prognosi infuusta di malattia (4).

La diagnosi di malattia polmonare sostenuta da NTM è resa difficile dalla compresenza di numerosi fattori in gioco

Le LG congiunte ATS (the American Thoracic Society) e IDSA (Infectious Disease Society of America) hanno delineato i criteri diagnostici (clinici, radiografici e microbiologici) per identificare un'infezione polmonare sostenuta da NTM (**tabella 1-3**) (5).

Ciò detto, la diagnosi di malattia polmonare da NTM è resa difficile dal fatto che i fattori di rischio e di suscettibilità a queste malattie sono molteplici (**tabella 4**). Tra questi degni di rilievo sono la colonizzazione di lunga data, i deficit della risposta immunitaria, le alterazioni predisponenti a livello dell'organo in-

Tabella 1 – Sintomi clinici compatibili con l'infezione da NTM

Tosse
Astenia
Calo ponderale
Dispnea
Emottisi
Febbricola

Tabella 2 – Documentazioni radiografiche compatibili con l'infezione da NTM

Infiltrati reticolonodulari
Noduli multipli
Bronchiectasie multifocali
Presenza di noduli e di bronchiectasie nello stesso lobo, spesso il lobo medio destro e la lingua
Presenza di cavità
Presenza di infiltrati alveolari

Tabella 3 – Valutazione microbiologica a conferma dell'infezione da NTM

Due colture separate di escreato o una coltura broncoscopica positiva di infezione da NTM
Documentazione, mediante biopsia polmonare, di infiammazione granulomatosa o staining AFB positivo e coltura positiva per NTM

teressato e la presenza di patologie concomitanti. “Per fare un esempio: la colonizzazione polmonare non è sufficiente a definire la patogenicità di questi ceppi (che, pertanto, potrebbero non necessitare di trattamento farmacologico) – spiega il prof. Matteelli. - Inoltre, anche laddove venga definito un corrispettivo di un danno anatomico-funzionale, per cui si accerta che i ceppi di NTM identificati sono effettivamente causa di malattia polmonare, l'indicazione al trattamento deve essere decisa caso per caso”.

“Le ragioni di questo modus operandi – aggiunge il prof. Matteelli - sono due: in primo luogo perché i benefici attesi dal trat-

Tabella 4 – Fattori di predisposizione ad infezione polmonare da NTM

Bronchiectasie (dal 2% al 10% in Europa [OR=187,5 (24,8-1417)] ¹⁻³ ; 30% in USA ⁴)
Fibrosi cistica (13%) ⁵
BPCO [OR=15,7 (11,4-21,5)] ³
Deficit recettore IFN-gamma ⁶
Autoanticorpi contro IFN-gamma ⁶
Deficit STAT1 e GATA2 ⁶
Sindrome Marfan ⁶
Sindrome iper-IgE ⁶
Aracnodattilia congenita contratturale ⁶
<small>1 Wickremasinghe M et al. Thorax. 2005 Dec;60(12):1045-51. 2 Fowler SJ et al. Eur Respir J. 2006 Dec;28(6):1204-10. 3 Andréjak C et al. Thorax. 2013 Mar;68(3):256-62. 4 Mirsaeidi M et al. Int J Infect Dis. 2013 Nov;17(11):e1000-4. 5 Olivier KN et al. Am J Respir Crit Care Med. 2003 Mar 15;167(6):828-34. 6 The National Organization for Rare Disorders. The Physicians' Guide to Non Tubercular Mycobacterial Lung Disease (NTM)</small>

tamento spesso sono limitati (si è di fronte ad individui per lo più anziani, con diverse patologie concomitanti, e il contributo di una malattia da MTN, spesso, non è preponderante rispetto alle comorbilità già presenti). In secondo luogo, perché i farmaci attualmente disponibili sono poco efficaci e devono essere somministrati per periodi superiori ad un anno (spesso in combinazione doppia o tripla e in concomitanza con trattamenti politerapici già utilizzati per la terapia di altre comorbilità). Ciò comporta l'insorgenza di problemi di mancata aderenza o tollerabilità al trattamento”.

Terapia delle malattie polmonari sostenute da NTM

Le opzioni disponibili attuali

Premettendo che, allo stato attuale, non esistono farmaci specificamente indicati per la gestione delle malattie polmonari sostenute da NTM, le opzioni terapeutiche in essere per il loro trattamento si basano sulle Linee Guida congiunte ATS-IDSA del 2007 (5). In base a



queste LG, le decisioni specifiche di trattamento variano in maniera considerevole a seconda dei fattori di rischio sopra menzionati. Il trattamento in linea generale, dovrebbe essere continuato per almeno 12 mesi dal riscontro di colture di escreato negative. Tra i farmaci utilizzati vi sono formulazioni antibiotiche orali e parenterali (trattamenti monoterapici o di combinazione) e, purtroppo nessuno degli antibiotici utilizzati è risultato esente da problemi di tossicità.

Il futuro della terapia

“Allo stato attuale, esistono evidenze limitate sui regimi terapeutici più efficaci – commenta il prof. Matteelli – e l’esperienza clinica mostra che si riesce ad ottenere l’eradicazione, o anche soltanto la clearance del micobatterio patogeno coinvolto, in quasi un caso su due”.

“È auspicabile – aggiunge il prof. Matteelli – la prossima messa a punto di nuovi trial clinici che siano in grado di identificare nel modo più preciso possibile i pazienti candidabili al trattamento con ragionevoli speranze di successo terapeutico e le opzioni terapeutiche più valide”.

La ricerca di nuove opzioni terapeutiche, intanto, va avanti, e in letteratura cominciano ad apparire i primi studi: 1) sull’efficacia terapeutica di nuove molecole (rispetto a quelle già utilizzate), in grado di colpire bersagli terapeutici ben definiti (bedaquilina); 2) sull’ottimizzazione di antibiotici già esistenti, finalizzata a migliorarne la penetrazione a livello polmonare, come nel caso degli aminoglicosidi liposomiali somministrati per via inalatoria (es: amikacina liposomiale).

Riassumendo

- L’incidenza di malattie sostenute da NTM sta sorpassando quella delle infezioni tubercolari nei paesi sviluppati. Queste differiscono dalla malattia tubercolare, sostenuta dal *M. tuberculosis* in base all’habitat, alla virulenza, alla contagiosità e alla sensibilità ai farmaci attualmente disponibili.
- Le malattie a carico del polmone rappresentano le forme di malattia sostenute da NTM di più frequente riscontro. Tuttavia la loro identificazione è condizione necessaria ma non sufficiente per giustificare l’insorgenza di malattia polmonare, in quanto i fattori di rischio e di suscettibilità a queste ma-

lattie sono molteplici. Tra questi degni di rilievo sono la colonizzazione di lunga data, i deficit della risposta immunitaria, le alterazioni predisponenti a livello dell'organo interessato e la presenza di patologie concomitanti.

- Livelli elevati di comorbidità, età avanzata, appartenenza al sesso maschile e presenza di infezione sostenuta da M. xenopi rappresentano i fattori maggiormente associati alla prognosi infausta di malattia
- Il trattamento delle malattie sostenute da NTM si basa su consensus piuttosto che su forti evidenze scientifiche
- I farmaci attualmente disponibili per il trattamento delle malattie polmonari sostenute da NTM non sono specifici per questi microrganismi e risultano poco efficaci sia per la capacità degli NTM di creare biofilm che instaurano condizioni di farmaco-resistenza, sia per la loro concomitanza con trattamenti politerapici già utilizzati per la terapia di altre comorbidità, il che provoca l'insorgenza di problemi di mancata aderenza o tollerabilità al trattamento
- Sono in corso di sviluppo nuove opzioni di trattamento che si basano su nuove molecole o sull'ottimizzazione di quelle esistenti, finalizzata a migliorare la penetrazione nel tessuto polmonare

Nicola Casella

Bibliografia

1. Johnson MM et al. Nontuberculous mycobacterial pulmonary infections. *J Thorac Dis.* 2014 Mar;6(3):210-20. Leggi. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3949190/>
2. *NORD Physician Guide to Nontuberculous Mycobacterial Lung Disease (NTM)*. Leggi. <http://nordphysicianguides.org/nontuberculous-mycobacterial-lung-disease-ntm/>
3. Hoefsloot W et al. The geographic diversity of nontuberculous mycobacteria isolated from pulmonary samples: an NTM-NET collaborative study. *Eur Respir J.* 2013 Dec;42(6):1604-13. Leggi. <http://erj.ersjournals.com/content/42/6/1604.long>
4. Andréjak C et al. Nontuberculous pulmonary mycobacteriosis in Denmark: incidence and prognostic factors. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010 Mar 1;181(5):514-21. Leggi. http://www.atsjournals.org/doi/full/10.1164/rccm.200905-07780C#.V94_0a1ngjU
5. Griffith DE et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007 Feb 15;175(4):367-416. Leggi. <http://www.atsjournals.org/doi/full/10.1164/rccm.200604-571ST>

LA VACCINAZIONE ANTIMENINGOCOCCICA IN ITALIA

La vaccinazione è considerata, dopo la potabilizzazione dell'acqua, uno degli interventi più importanti messi a punto dall'uomo per proteggersi e per mantenersi in vita. È così che ha esordito nella sua presentazione la dr.ssa **Paola Stefanelli**, dell'Istituto Superiore di Sanità durante il congresso SIMIT di Baveno. I vaccini, infatti, possono essere considerati il più efficace intervento in campo medico mai scoperto dall'uomo; prevenendo più di 2,5 milioni di decessi all'anno

Programma di vaccinazione

Quando si valuta un programma di vaccinazione bisogna prendere in considerazione almeno 3 punti: quanto è frequente quella malattia, quindi, l'incidenza in un determinato Paese anche stratificata per fasce d'età; qual è la copertura vaccinale necessaria per sentirsi al sicuro rispetto a quella malattia ed eventualmente, gli eventi avversi.

“Questi punti, ha sottolineato la dr.ssa Stefanelli- ovviamente variano da malattia a malattia, se parliamo di una malattia altamente diffusibile come il morbillo abbiamo necessità di avere una copertura vaccinale molto elevata, superiore al 90%, per altre meno.

Esiste una variabilità per patologia che va considerata ma sempre stando su valori di protezione di gregge superiori all'85%, e se possibile anche al 90% (es. pertosse 92%-94%; rosolia 83%-85%)”.

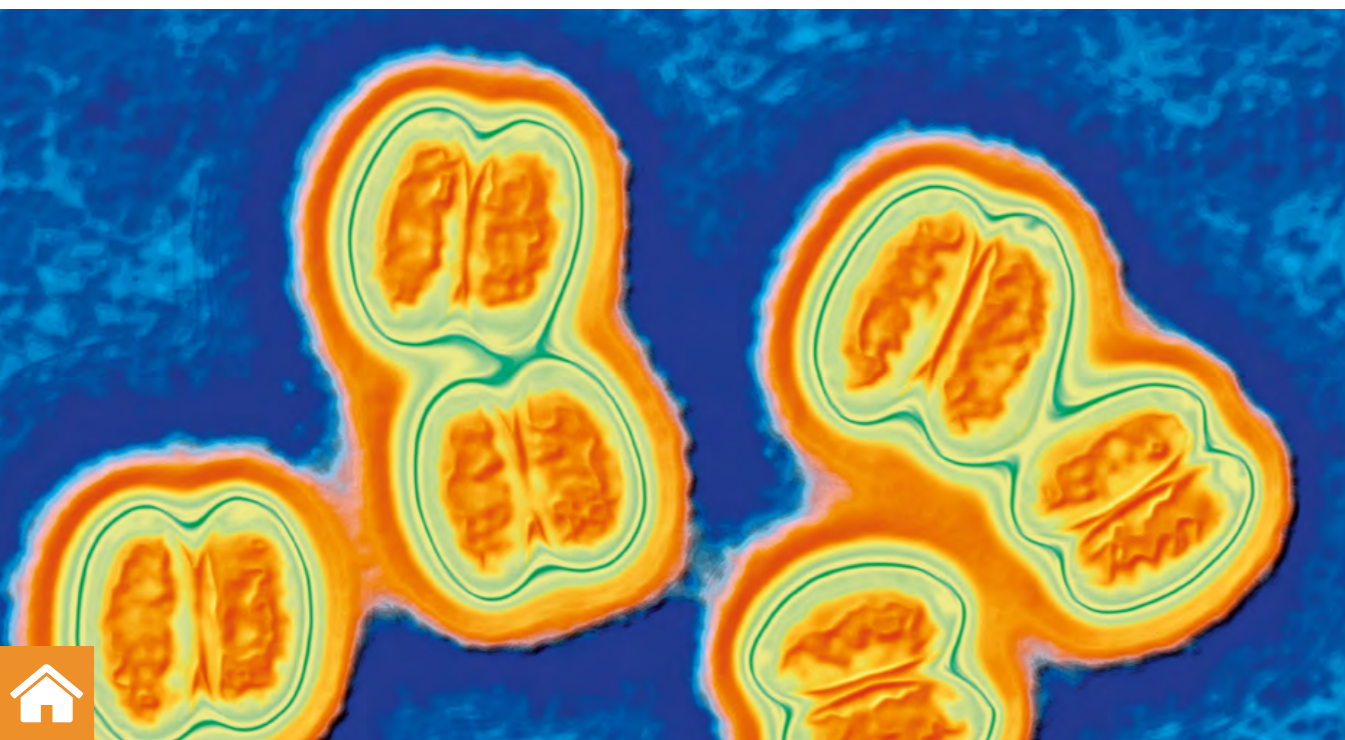
Malattia meningococcica

La malattia meningococcica è considerata una malattia rara, che si ottiene come risultato di un'infezione batterica invasiva causata dal batterio *Neisseria meningitidis*, conosciuto meglio come meningococco.

È una malattia grave, a insorgenza improvvisa. Non bisogna considerare solo i decessi ma anche le “sequele” che si sviluppano in un paziente su otto sopravvissuti. Queste vanno dalle mutazioni agli arti, al deficit cognitivo, uditivo etc.

Le principali presentazioni cliniche sono la meningite e la setticemia accompagnate da significativa morbilità e mortalità. Quindi, è una malattia con impatto sociale, economico ed emotivo elevato.

Spesso è mal diagnosticata o non diagnosticata affatto, perché ci si limita a una valutazione clinica o viene fatto solo il prelievo senza successive indagini di laboratorio più efficaci.





Ha una rapidità nel suo decorso, soprattutto se parliamo delle sepsi meningococciche, molto veloce. Quindi, l'unica possibilità di proteggerci che abbiamo è la vaccinazione.

Sierogruppi di meningococco

I vari meningococchi si distinguono per i vari sierogruppi capsulari, ne esistono 12 ma 5 sono quelli che danno malattia invasiva. “Nei Paesi sviluppati come il nostro ha precisato la dr.ssa Spinelli-, non abbiamo solo il sierogruppo B e il C come prevalenti, ma sono in aumento anche l'Y e il W che in UK sta dando molti problemi soprattutto tra gli adolescenti”.

Nel continente africano, oltre a questi sierogruppi, ci sono A e X che sono endemici.

Presso l'ISS c'è un gruppo che si occupa della sorveglianza delle malattie invasive da *Neisseria meningitidis* in particolare quelle da meningococco, pneumococco ed emofilo.

C'è un apposito sito dedicato a questa sorveglianza www.iss.it/mabi in cui è possibile trovare dei report quadrimestrali suddivisi per patogeno e per regione, i protocolli operativi e le schede di segnalazione.

Questo servizio serve per monitorare l'andamento temporale e geografico dei casi ; descrivere la frequenza dei casi per agente patogeno, regione e fascia d'età oltre che la frequenza dei sierotipi.

Viene anche stimata la quota di queste infezioni invasive prevenibili da vaccino.

Che è successo in Italia negli ultimi anni sul fronte meningite?

“Dopo l'introduzione della vaccinazione contro il meningococco C che è stata registrata in tempi un po' diversi da regione a regione, dal 2005-2006 in poi abbiamo notato una importante decremento dei casi di malattia da meningococco”.-ha evidenziato la dr.ssa Stefanelli. “Parliamo di casi confermati in laboratorio e quindi per i quali abbiamo avuto un campione al cui interno è stata confermata la presenza di meningococco. Adesso siamo a un'incidenza considerata medio-bassa che è intorno allo 0,3%. Come pubblicato lo scorso anno su *Vaccine*, è vero che l'incidenza ora è bassa ma se consideriamo i bambini sotto 1 anno di vita questa incidenza triplica”.

Le coperture vaccinali nelle coorti a 24 mesi evidenziano come in alcune regioni, come la Toscana, a partire da gennaio 2015 si è avuto un grosso aumento della copertura vaccinale.

Quando vacciniamo contro il meningococco C ci immunizziamo contro la malattia ma blocchiamo anche la circolazione del patogeno tramite reservoir naturale che è il portatore sano e, quindi, c'è la possibilità di bloccare completamente la malattia.

“La numerosità dei casi che ci sono stati in Toscana da gennaio a settembre 2016 con l'elevato numero di decessi sono indicativi di una situazione particolare che ha interessato delle fasce di età non protette dal vaccino; i bambini, infatti, non si sono ammalati” ha aggiunto la dr.ssa Spinelli.

Per quanto riguarda il meningococco B nel nostro Paese, così come la maggior parte dei Paesi europei ma anche del nord e del sud America si posiziona con un'incidenza medio-bassa; diversa è la situazione per i paesi anglosassoni, mentre per altri Paesi non abbiamo il dato.

L'ISS ha osservato che anche nel bambino sotto 1 anno, il meningococco B è il sierogruppo sicuramente più importante rispetto a tutti gli altri sierogruppi individuati nello stesso periodo di studio, con un picco a 5 mesi di età. Questo indica che è importante cominciare precocemente la vaccinazione contro il meningococco B.

Vaccino anti-meningococco B

Al momento l'unico vaccino registrato per l'Italia è formato da 4 componenti. È costituito da un'outer membrane vesicle, che era stata costruita ad hoc per un vaccino per la Nuova Zelanda, più tre proteine di superficie che sono state identificate con un approccio nuovo e che assicurano al vaccino proteico una molteplicità antigenica accompagnata da una buona copertura verso i meningococchi circolanti in un certo Paese.

“Per valutare questa copertura si è messo a punto un sistema che si chiama “Meningococcal Antigen Typing System” nel nostro laboratorio, che è stato il laboratorio di riferimento nazionale per questo test. Abbiamo partecipato, ed è stato pubblicato sul Lancet Infection Diseases, a uno studio multinazionale per la messa a punto di questo test e per stabilire che sui ceppi italiani il vaccino suddetto è in grado di proteggere da più del 60% dei ceppi circolanti.

Ovviamente gli studi continuano ma adesso il vaccino è stato introdotto in varie regioni italiane”.

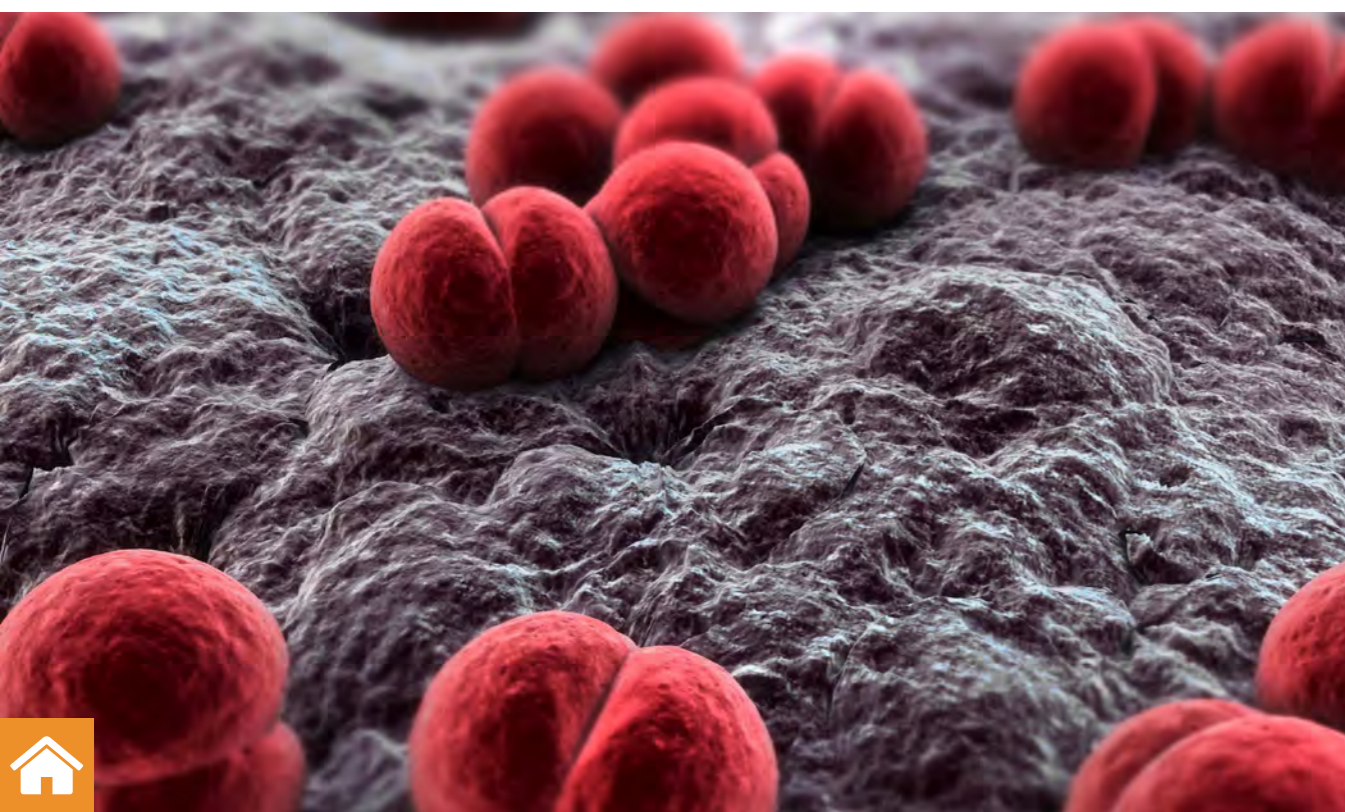
Nel bambino piccolo la malattia invasiva da meningococco crea una disabilità che è 8 volte più grande rispetto a quella che può dare ad esempio un morbillo.

Per valutare la cost effectiveness, un gruppo di ricercatori francesi hanno messo a punto un modello che tiene conto della vaccinazione anti-meningococco B considerando il numero dei decessi, i sopravvissuti e anche le sequele.

Qual è la situazione attuale in Italia?

Otto regioni più due province autonome hanno introdotto la vaccinazione per il meningococco B per i nuovi nati in maniera gratuita e seguendo la schedula vaccinale contenuta nel vaccino che consiglia le varie dosi a seconda del mese in cui si inizia la vaccinazione.

Il vaccino prevede 4 dosi, 3 sotto l'anno di età e una dose booster. Non avendo un calendario nazionale di vaccinazioni approvato, le regioni che hanno introdotto questa vaccinazione hanno dovuto valutare direttamente e indipendentemente come iniziare. Per esempio, la prima dose alcune regioni l'hanno iniziata al terzo mese, altre al quarto e altre addirittura al settimo e di conseguenza per la seconda e per la terza dose.



Per la dose booster, rispetto a un calendario vaccinale che nel bambino piccolo è già affollato di suo, le regioni hanno cercato di inserire questa dose dove era possibile inserirla.

Nel nostro Paese al momento vediamo una situazione piuttosto variegata sulla gestione dell'immunizzazione attiva contro il meningococco B.

Non dobbiamo dimenticare poi la vaccinazione con il vaccino quadrivalente che è particolarmente consigliato per gli adolescenti e che può essere un giusto compromesso anche per gli adulti che sono particolarmente esposti e che viaggiano molto verso zone endemiche.

“Quindi, quello che prevediamo - ha precisato la dr.ssa Stefanelli - per il prossimo piano di vaccinazione nazionale è uno schema con una dose di anti-meningococco C, dove è possibile anche una dose di quadrivalente, dal 13esimo al 15esimo mese di età e con una dose booster dal 12 anno di vita in poi. Soprattutto rispetto agli adolescenti, il problema della durata della protezione dopo la vaccinazione contro il meningococco C è un problema che ci siamo posti in Istituto per cui da qualche mese abbiamo iniziato un progetto e stiamo raccogliendo dei sieri da varie regioni italiane da diverse coorti di vaccinati per valutare dopo quanto tempo la risposta anticorpale decade dopo l'immunizzazione primaria”.

Mentre, per quanto riguarda il meningococco B, le tre dosi sono valutate ovviamente sotto l'anno di età con la dose booster sempre tra il 13esimo e il 15esimo mese di vita.

Un recente conferenza mondiale sulla Neisseria ha presentato una locandina che al momento circola nei college inglesi per sensibilizzare nei confronti della meningite e della setticemia, in questo caso soprattutto nei confronti del meningococco W che è un problema molto serio in UK ed ha causato già 5 decessi. Concludendo la dr.ssa Stefanelli ha precisato che: “siamo in un'era in cui abbiamo a disposizione diverse formulazioni vaccinali contro il meningococco, contro il sierogruppo A, diffuso soprattutto in Africa, contro il C più in Europa, abbiamo il quadrivalente, abbiamo almeno uno dei due vaccini contro il meningococco B. Ci sono però dei sierogruppi ancora orfani di vaccino, come il meningococco X che è endemico in Africa e verso il quale ancora non ci sono possibilità di profilassi”.

Emilia Vaccaro

TUBERCOLOSI, MALATTIA CHE COLPISCE NON SOLO GLI STRANIERI

La tubercolosi colpisce indistintamente uomini e donne e dall'analisi dei dati emerge che la metà dei nuovi casi interessa non solo cittadini stranieri che provengono da Paesi ad alta endemia: dall'Africa maghrebina ed equatoriale ai Paesi dell'Est quali Romania e Moldavia. In Italia si parla di sette nuovi casi ogni 100mila abitanti. Numeri molto più bassi rispetto a Bucarest, dove si registrano 223 casi per 100mila abitanti, o rispetto ad alcuni centri africani, dove se ne contano addirittura 400 su 100mila. Ma il problema rimane comunque allarmante per gli specialisti per le intrinseche difficoltà diagnostiche della malattia.

Tubercolosi e stranieri

Gli stranieri malati hanno in media un'età tra i 20 e i 40 anni; nella maggioranza degli italiani, invece, i casi riportati riguardano gli ultrasessantenni. La causa della differenza d'età è semplice: l'emigrato proveniente da Paesi ad alta endemia ha un

coefficiente di rischio molto più alto e tende ad ammalarsi prima, anche a causa di una qualità di vita inferiore. La malattia si trasmette in maniera aerogena, ossia per condivisione di spazi aerei con un malato.

“Nonostante i numeri non allarmanti, quello della tubercolosi è un problema considerato “strettamente attuale” - spiega il Prof. **Giovanni Di Perri**, infettivologo dell'Università degli Studi di Torino e membro del direttivo della SIMIT - per la natura stessa della malattia, in quanto molto difficile da riconoscere. I sintomi sono febbre e tosse, spossatezza e perdita di peso. Questi, in effetti, possono essere banalmente scambiati per episodi influenzali o parainflenzali. La mancanza di una sintomatologia specifica comporta spesso una lunga serie di visite prima di essere scoperta”.

“Un malato su tre - precisa il Prof. Di Perri - può anche guarire spontaneamente dopo mesi di alternato benessere, e si possono alternare periodi di remissione spontanea ad altri di peggioramento. Questo comporta una tardiva presa di coscienza di malattia e una probabilità di diffusione che può essere elevatissima in particolari condizioni, fra le quali occorre ricordare i soggetti gravati da forme di immunodepressione di varia natura e identità”.

Tubercolosi in Italia

Uno studio presentato alla SIMIT dal Dott. Pierluca Piselli dell'INMI “L. Spallanzani” IRCCS di Roma, ha identificato i fattori di rischio e l'influenza dei determinanti sociali sul rischio di tubercolosi in Italia.

“Agire sui determinanti sociali e sui fattori di rischio per la tubercolosi rappresentano un aspetto fondamentale nelle politiche dell'OMS e nella End Tuberculosis Strategy”, spiegano gli autori. “Ad oggi, non è chiaro come questi fattori influenzino l'epidemia di tubercolosi in Italia”.

L'obiettivo dello studio era quello di identificare la prevalenza di determinanti socio-economici nei casi di tubercolosi in Italia. Gli esperti hanno condotto un'indagine di prevalenza (2013-15) su pazienti adulti con la malattia diagnosticata in 12 centri clinici. Nello studio sono state comparate le caratteristiche cliniche, demografiche, socio-economiche e i fattori di rischio associati alla malattia tra persone italiane (con più di 65 anni e con meno di 65 anni) e straniere.

Sono stati inclusi nell'analisi 755 casi di tubercolosi (età media pari a 42 anni, 61% maschi) di cui 263 italiani (35%); tra questi 93 avevano un'età superiore a 65 anni, 170 avevano un'età inferiore ai 65 anni e 492 erano stranieri.

Dallo studio emerge che, considerando la situazione epidemiologica italiana, i casi di tubercolosi tra gli italiani più giovani e tra gli stranieri derivano da condizioni di vita socio-economiche

	Italiani		Stranieri	p		
	A 65+ aa (n=93)	B <65 aa (n=170)	C (n=492)	A vs B	A vs C	B vs C
Tipo TB						
Nuovi Casi	83.5%	92.7%	88.6%	*	NS	NS
TB polmonare	69.2%	87.3%	81.8%	***	**	§
Livello di istruzione, condizione lavorativa e reddito						
Livello istruzione elevato (10+ anni)	36.3%	60.1%	63.5%	***	***	NS
Disoccupato o senza contratto	29.7%	30.8%	43.0%	NS	*	**
Reddito familiare mensile </= 500 euro	2.6%	13.0%	26.7%	*	***	**
Condizioni di salute e dipendenza						
Comorbidità#	47.8%	27.1%	11.8%	**	***	***
Fumatore	12.0%	47.3%	35.7%	***	***	**
HIV+	1.1%	4.3%	3.8%	NS	NS	NS
Alcolismo	37.1%	48.2%	44.8%	§	NS	NS
Dipendenza da droghe	1.1%	12.0%	6.0%	**	§	*
Condizione abitativa						
Tenda, roulotte, baracca, senza tetto/senza fissa dimora	0%	1.2%	6.5%	NS	*	**
Superficie a disposizione per abitante (m ² /abitante) (mediana)	50	30	20	***	***	***
N. di abitanti in alloggio per numero di stanze (mediana)	0.67	0.75	1.33	**	***	***
Assenza di acqua corrente/riscaldamento/servizi igienici	3.2%	14.8%	22.0%	**	***	*
Indice di deprivazione EU-SILC (4+items)	4.7%	16.6%	48.1%	**	***	***

diabete, insufficienza renale cronica, patologie con mal-assorbimento, silicosi, neoplasia o che ricevono trattamento immunosoppressivo

§ p<0.10; * p<0.05; **p<0.01; ***p<0.001; NS: non significativo (p>0.10)

peggiori e da una maggiore prevalenza di dipendenze e infezioni da HIV, mentre negli italiani anziani le comorbidità hanno una maggiore rilevanza.

La tabella riassume la distribuzione dei fattori di rischio e dei determinanti sociali nei tre gruppi analizzati.

“La prevenzione dei fattori di rischio, concludono gli autori, e la consapevolezza del ruolo dei determinanti sociali potrebbero migliorare il controllo della malattia incoraggiando l'adozione di interventi di sostegno all'interno e al di fuori dell'ambito sanitario per raggiungere l'ambizioso obiettivo di eliminare la tubercolosi”.



ATTENZIONE E CURA DEI "PETS": DAL CANE AI RETTILI, LE INFEZIONI CAUSATE DAGLI ANIMALI

Tra le infezioni emergenti, quelle trasmesse da insetti vettori quali zecche e zanzare, destano preoccupazione tra gli specialisti. L'attenzione è alta anche in seguito all'allarme degli scorsi mesi sul virus Zika che, ad oggi, sembra però di non avere grandi probabilità di diffusione in Italia. Se ne è parlato al **15° Congresso Internazionale SIMIT, Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali** dove gli esperti hanno sottolineato che gli animali domestici e a maggior ragione quelli esotici, che sempre di più popolano le nostre case, possono essere sorgente di infezioni difficilmente arginabili.

«Gli animali da compagnia»-ha precisato il prof. **Massimo Galli**, Vicepresidente SIMIT, Professore Ordinario di Malattie Infettive all'Università di Milano, ai microfoni di Pharmastar- «sono estremamente importanti e quindi non c'è nessuna volontà di demonizzazione, c'è semplicemente come credo sia nostra responsabilità sottolineare la possibilità di alcuni rischi perché questi possano essere contenuti e prevenuti».

Animali esotici

Gli ultimi anni hanno caratterizzato una certa tendenza a voler acquisire animali esotici e questo ovviamente non è esente da rischi. «Se pensiamo ai rettili»-ha proseguito il prof. Galli- «spesso nelle case troviamo la tartarughina a contatto con i bambini. Frequentemente nell'intestino delle tartarughe albergano batteri, in particolare salmonelle, che possono infettare anche l'uomo e causare problemi abbastanza seri. Quindi, questi animali vanno maneggiati con cura e con attenzione, evitando di lasciare le loro deiezioni in giro per la casa.



Prof. Massimo Galli

Quali patologie possono essere trasmesse dagli animali?

 **GUARDA IL VIDEO**

Rimanendo sempre sui rettili, c'è una discreta moda a favore dell'iguana che è un animale che nell'aspetto ricorda rettili preistorici, dinosauri in miniatura ma, al di là della simpatia che può suscitare, è anch'essa piena, a livello intestinale, di salmonelle e di altri batteri potenzialmente pericolosi».

Alcuni animali esotici o di recente introduzione in casa possono riservare delle sorprese. «Una persona-ha aggiunto il prof. Galli- non si metterebbe mai in casa un ratto.

I ratti domestici sono ratti da compagnia selezionati per questa funzione; sono divenuti di recente di moda, in Inghilterra e in Danimarca sono stati segnalati portatori del virus Seul, responsabile della febbre emorragica coreana con sindrome renale».

SIEROTIPI E PATOGENICITÀ DELLE SALMONELLE

La salmonellosi è un'infezione causata da Salmonelle, batteri che vivono nell'apparato gastrointestinale di svariati animali (insetti, rettili, uccelli e mammiferi, uomo compreso) e vengono escreti nelle feci. Le Salmonelle possono essere trasmesse da un animale all'altro attraverso il contatto diretto con le feci, o tramite il contatto con qualcosa che si è contaminato con le feci. Esistono circa 2000 sierotipi, ossia varietà, di Salmonelle, la cui capacità di causare danno all'organismo varia moltissimo. Solo pochi sierotipi sono effettivamente patogeni per l'uomo; tra questi, Salmonella typhi, responsabile della febbre tifoide, che infetta esclusivamente l'uomo.

La salmonellosi nell'uomo ha un tempo di incubazione di 12-72 ore. Può dare sintomi di gravità variabile, da infezioni inapparenti a grave diarrea con disidratazione, crampi, febbre alta e perfino morte. Nei casi più lievi dà un problema intestinale passeggero, che si risolve spontaneamente in 24 ore e che non viene neppure riconosciuto come salmonellosi.

La fonte più comune di salmonellosi per l'uomo è rappresentata dall'ingestione di cibo contaminato, specialmente carne di pollo e uova. È in netto aumento la salmonellosi trasmessa dai rettili che sono portatori in circa il 90% dei casi.

Il principale rischio sanitario associato al contatto con i ratti domestici è la dermatofitosi, una infezione cutanea facilmente curabile. Esiste anche il rischio, seppure molto remoto, di contrarre la febbre da morso di ratto (più diffusa in Asia e nelle Americhe che in Europa).

“Mettersi in casa un animale selvatico poco noto può riservare brutte sorprese”.-ha proseguito il prof. Galli- “L'anno scorso sono stati segnalati in Germania tre decessi in persone il cui unico punto in comune era essere allevatori di un grazioso scoiattolo dell'America Centrale (Sciurus variegatoides) che a loro ha passato un virus precedentemente sconosciuto, e a maggior ragione mai osservato dall'uomo, che ha a loro causato una encefalite mortale. Negli USA per aver trasformato in animale da compagnia un rattone africano (Cricetomys gambiano) si sono portati negli Stati Uniti il virus del vaiolo della scimmia”.

Animali da appartamento

«Andando agli animali che più frequentemente troviamo nelle nostre famiglie»-ha precisato il prof. Galli- «nel cane un problema abbastanza serio è rappresentato dalla Leishmaniosi. Per la trasmissione di questa infezione è necessario un terzo componente di una catena epidemiologica, che è rappresentato da un piccolo insetto. Di questo insetto, che è un pappatacio, esistono diverse specie in Italia».

È questo artropode a pungere il cane trasmettendogli la Leishmaniosi, cosa che può succedere anche all'uomo. «Noi siamo un Paese in cui la Leishmaniosi viscerale esiste da molto tempo e che è stato caratterizzato da una notevole quantità di casi di L. viscerale nel tempo»-ha evidenziato il prof. Galli- «nelle regioni costiere mediterranee. Ultimamente anche in pianura padana c'è stata una certa diffusione di focolai di cani interessati e anche in alcune aree prealpine lombarde ci sono state segnalazioni».



“ Il serbatoio della Leishmaniosi – ha aggiunto il prof. Galli - tra i cani si va allargando, anche in considerazione di quanto è accaduto negli scorsi anni in Spagna, in particolare nell’area di Madrid, con una importante epidemia umana causata dalla diffusione a partire da un serbatoio alternativo, le lepri selvatiche di un parco pubblico, e dalla grande disponibilità di vettori, in questo caso pappataci, dovuta probabilmente a fattori climatici favorevoli”.

La malattia da graffio di gatto è la toxoplasmosi, anche se la gran parte delle toxoplasmosi non sono trasmesse in modo diretto dal gatto, quanto dal consumo di carni crude o poco cotte e dal consumo di verdura mal lavata.

Quali interventi mettere in atto per arginare il problema?

La lotta alle zanzare inizia dal loro stadio larvale, questo vuol dire eliminare pozze di acqua stagnante come i sottovasi e piccole raccolte d’acqua che nei mesi più caldi da primavera ad autunno sono una vera miniera di nuovi nati. Con la stessa logica bisogna coprire accuratamente con zanzariere o teloni contenitori di qualsiasi tipo che accumulano acqua, svuotare spesso vasi e sottovasi e soprattutto mettere regolarmente un idoneo prodotto larvicida nelle raccolte d’acqua non eliminabili e nei tombini. Nei laghetti o nelle fontane ornamentali si può utilizzare la Gambusia, un pesciolino d’acqua dolce, ghiottissimo di larve di zanzara, ma anche i più tradizionali pesci rossi sono comunque ottimi insettivori.

Il pappatacio, invece, prolifera in luoghi umidi e ombrosi ricchi di detriti organici, di cui si nutrono le larve. In questo caso è fondamentale, per evitare la proliferazione, una pulizia profonda di giardini, cantine e soffitte, fogne e cucce per cani o altri animali domestici.

«Per quanto riguarda l’intervento sui pappataci bisogna realizzare un’azione di bonifica che deve tendere a limitare le popola-



zioni di questi insetti-ha evidenziato il prof. Galli; il problema si può estendere anche alle zanzare che sono portatrici in questo momento in Italia di più di una infezione. Questi piccoli insetti vanno contenuti con interventi di salute pubblica per abbattere con tecniche diverse la loro numerosità».

Per evitare di essere punti, bisogna limitare l’uso di profumi in maniera eccessiva, utilizzare abiti coprenti e zanzariere in casa. Molto efficaci sono anche i repellenti per insetti, in commercio in varie formule (stick, crema, spray, gel, ecc...), disorientano gli insetti e li allontanano. In genere i repellenti sono molto ben tollerati anche dai più piccoli.

La R. Conorii presenta una forma coccobacillare, si moltiplica per fissione binaria, è un parassita endocellulare obbligato. Il vettore principale della febbre bottonosa del Mediterraneo è Rhipicephalus sanguineus, zecca dura, parassita abituale del cane e di altri animali domestici e selvatici.

La febbre bottonosa del Mediterraneo ha una durata compresa tra i pochi giorni e le due settimane con esordio improvviso e sintomi simil-influenzali. Il periodo di incubazione, dopo la puntura infettante, va da 5 a 7 giorni. In 3a-5a giornata compare un esantema maculo-papuloso ad andamento centripeto, che interessa anche le piante dei piedi ed i palmi delle mani, espressione della vasculite provocata dall'infezione. Nella maggior parte dei casi è chiaramente visibile, in corrispondenza del morso della zecca, un'area ulcero-necrotica del diametro di 2- 3 mm. Il trattamento antibiotico determina la risoluzione delle manifestazioni febbrili, nelle forme non complicate, nel giro di 2-3 giorni.

«Bisogna anche tentare di limitare il rischio attraverso tecniche ben note per evitare che vengano punti i nostri animali di compagnia. Ci sono anche una serie di problemi legati alle zecche come ad esempio la rickettiosi da Rickettsia conorii che è viene anche chiamata febbre bottonosa mediterranea e che è tipica delle nostre coste».

Infezioni emergenti

I due casi segnalati in Spagna di Febbre emorragica Congo - Crimea meritano una riflessione introduttiva al tema delle infezioni emergenti. “Va sottolineato - spiega il Prof. Massimo Galli, Vicepresidente SIMIT, Professore Ordinario di Malattie Infettive all'Università di Milano - che la specie di zecche implicata nella trasmissione di questa malattia non è mai risultata, al di sotto delle Alpi, portatrice del virus. Esiste quindi, e si spera resista, una separazione geografica e probabilmente biologica, tra le zecche “italiane” e quelle di Spagna e dell'Europa Orientale. Speriamo quindi di poterne restar fuori, anche se è sicuramente opportuna una intensificazione della sorveglianza. Siamo già invece interessati da un'altra malattia virale trasmessa da zecche, l'Encefalite da Zecche, di cui si sono già stati registrati numerosi casi nelle regioni del Nord est del Paese e per la quale esiste un vaccino efficace. Attenzione anche all'infezione da virus West Nile trasmesso dalle zanzare comuni e presente da tempo, in particolare in Pianura Padana”.

In conclusione, gli animali domestici se curati adeguatamente possono vivere nelle nostre case anche a contatto con i bambini. Per quanto riguarda gli animali esotici bisogna tenere qualche accorgimento in più tenendo conto che lo scrigno di Pandora è ancora e sempre pieno.

Emilia Vaccaro



abbvie

L'INNOVAZIONE
GUIDA LA NOSTRA
SCIENZA.
LA VITA DELLE
PERSONE GUIDA
IL NOSTRO IMPEGNO.

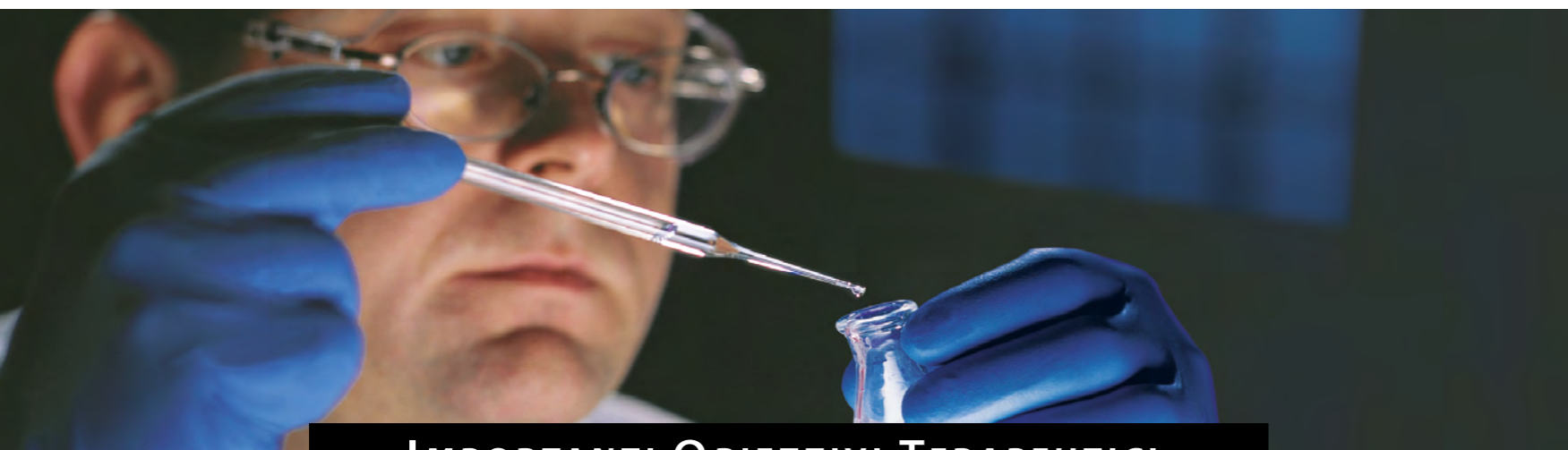
Per rispondere alla domanda di salute nel mondo, AbbVie unisce lo spirito di un'impresa biotecnologica alla solidità di un'azienda di successo.

Il risultato è un'azienda biofarmaceutica che coniuga scienza, passione e competenze per migliorare la salute e la cura delle persone attraverso terapie innovative.

Avere un impatto significativo sulla vita delle persone è, per noi, più di una promessa. È il nostro obiettivo.

abbvie.it





IMPORTANTI OBIETTIVI TERAPEUTICI.



FARMACI INNOVATIVI.



CURE MIGLIORI.

Combattiamo patologie gravi.

In Gilead applichiamo il meglio della scienza biofarmaceutica per creare medicinali innovativi che portino nuove speranze nella lotta contro l'HIV/AIDS, patologie del fegato e gravi patologie cardiovascolari e respiratorie.

Superando gli attuali standard terapeutici.

Stiamo sviluppando nuovi farmaci di maggiore efficacia, migliore profilo di resistenza, migliore indice di sicurezza e con schemi di dosaggio più semplici. Grazie ad ogni progresso nelle terapie, cerchiamo di migliorare significativamente la cura del paziente e la vita umana.



GILEAD

Advancing Therapeutics.
Improving Lives.

© 2009 Gilead Sciences, Inc.

Dep. AIFA in data 08.03.10

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 SIMIT



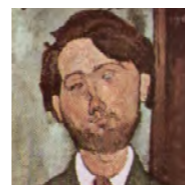
Elisa Spelta



Emilia Vaccaro



Nicola Casella



Giorgio Ottone

SEGUICI SU



ISCRIVITI ALLA NEWSLETTER



REDAZIONE@PHARMASTAR.IT

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