

10° International Meeting on
**ANTIMICROBIAL
CHEMOTHERAPY IN
CLINIC PRACTICE (ACCP)**

Santa Margherita Ligure (GE),
16-17 novembre 2017

SITA - Società Italiana
di Terapia Antinfettiva - Antibatterica -
Antivirale - Antifungina

**8° CONGRESSO
NAZIONALE SITA**

Milano, 28-29 settembre 2017

WWW.PHARMASTAR.IT

PDF INTERATTIVO



**101 PAGINE
11 INTERVISTE
17 ARTICOLI**



Introduzione speciale SITA

Questo quaderno riporta gli importanti temi affrontanti in due eventi riguardanti l'infettivologia e promossi dalla SITA (Società Italiana Terapia Antinfettiva), che si sono svolti recentemente a Milano e a Santa Margherita Ligure.

8° Congresso Nazionale SITA

Il primo evento è l'8° Congresso Nazionale SITA durante il quale è stato affrontato innanzitutto il tema delle resistenze batteriche, un problema attuale e in aumento anche nel nostro Paese, tant'è che all'Italia è stata assegnata la maglia nera in Europa per incidenza delle principali infezioni da germi resistenti agli antibiotici.

In questo quaderno vengono prese in rassegna le infezioni da germi multi resistenti che stanno destando maggiori preoccupazioni, come *Klebsiella Pneumoniae* Carbapenemasi-produttrice (KPC), nel 50% dei casi resistente a tutti gli antibiotici e la *Pseudomonas aeruginosa*.

Successivamente viene affrontato il tema delle infezioni da batteri Gram negativi e positivi e della loro terapia attuale e futura, per passare poi allo stato dell'arte della malattia da *Clostridium difficile* e al trattamento di questa pericolosa infezione. Vengono affrontati, inoltre, il problema delle infezioni intraddominali e delle principali infezioni fungine invasive, con approfondimenti sullo stato dell'arte e sulla terapia presente e futura di queste patologie.

Oltre alle infezioni batteriche, in questo quaderno si parla di HIV ed epatiti virali, dello stato attuale, epidemiologico e terapeutico, di queste infezioni e degli avanzamenti della ricerca in questo ambito.

Il Congresso Nazionale SITA si è concluso con due relazioni molto interessanti incentrate su due malattie, malaria e tubercolosi, che sembrano così lontane da noi, ma che in realtà stanno sollevando alcune preoccupazioni anche nel nostro Paese e su cui abbiamo cercato di fare il punto della situazione.

International Meeting on Antimicrobial Chemotherapy in Clinical Practice (ACCP)

Nell'evento SITA di Santa Margherita Ligure, l'International Meeting on Antimicrobial Chemotherapy in Clinical Practice (ACCP), gli infettivologi si sono riuniti per interrogarsi e dare delle risposte sulla corretta prescrizione degli antibiotici e sull'assunzione appropriata degli stessi.

In particolare nel quaderno sono riportati i delicati temi discussi nella conferenza stampa che ha preceduto l'apertura del congresso in cui Claudio Viscoli, presidente SITA e Matteo Bassetti, vice-presidente SITA hanno spiegato le prime Linee Guida SITA per la prevenzione e cura della KPC (*Klebsiella Pneumoniae* Carbapenemasi-produttrice) e hanno presentato vari progetti come ANTARCTICA (ANTimicrobiAl Resistance CriTical CAre), un'Alleanza di livello europeo contro le antibiotico-resistenze nelle terapie intensive.

Altro punto sottolineato in questo evento sono alcune campagne di sensibilizzazione in particolare la campagna social su www.antibioticilanostradifesa.it con lo spot "Il Supervampiro", in cui attraverso uno spot "Il Supervampiro", interpretato da Ricky Tonazzi, racconta i rischi legati all'abuso degli antibiotici.

INTERNATIONAL MEETING ON ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY IN CLINICAL PRACTICE (ACCP)

- Resistenza agli antibiotici, l'impegno di SITA con iniziative nazionali e internazionali
- Le linee guida di SITA per gestire le infezioni da Super-batterio killer KPC (Klebsiella Pneumoniae Carbapenemasi produttrice)
- Antibiotico-resistenze, Italia maglia nera. L'impegno di SITA per promuovere il corretto uso degli antibiotici
- I superbatteri "evadono" dagli ospedali e minacciano le comunità. Per contrastarli servono meno vincoli nell'uso dei nuovi antibiotici

Resistenza agli antibiotici, l'impegno di SITA con iniziative nazionali e internazionali

La resistenza agli antibiotici è stata indicata anche dall'ultimo G7 come una delle emergenze globali. Per tale motivo le società che si occupano di malattie infettive in tutta Europa e non solo, si stanno attivando con progetti mirati al corretto utilizzo degli antibiotici, al diffondere buone pratiche cliniche ma anche di vita quotidiana per arginare il problema e per educare a un corretto utilizzo degli antibiotici. I superbatteri stanno valicando i confini degli ospedali e purtroppo stanno invadendo anche il terreno comune. Di questi argomenti e delle nuove armi terapeutiche che a breve potremmo avere a disposizione, se ne è parlato a Santa Margherita Ligure in occasione di una conferenza stampa in apertura del convegno "International Meeting on Antimicrobial Chemotherapy in Clinical Practice (ACCP)".

Gli antibiotici sono un'arma fenomenale ma per diverse infezioni batteriche stanno perdendo la loro forza. Cosa fare? Bisogna usarli al meglio e fare in modo che la ricerca ci proponga qualcosa di nuovo, visto che negli ultimi 20 anni (almeno fino al 2010) non sono arrivate delle novità.

È importante parlare di appropriatezza perché, soprattutto a livello ospedaliero ma anche sul territorio, si assiste a un uso non proprio ottimale dei farmaci e nello specifico degli antibiotici e che comporta purtroppo lo sviluppo delle resistenze, meccanismo che i batteri sviluppano per superare gli ostacoli imposti dall'uomo.

Le cifre parlano di oltre 10 milioni di decessi l'anno fino al 2050 legate soprattutto ai superbatteri, quindi non i germi con cui siamo in contatto quotidianamente, che stanno sviluppando grandi resistenze.

L'Italia purtroppo in questo quadro conquista la maglia nera in Europa per incidenza di infezioni da principali tipi di batteri multiresistenti.

"In Italia siamo maglia nera per la maggior parte dei germi che causano infezioni in soggetti malati, persone fragili negli ospedali e nelle residenze sanitarie assistite e siamo stati anche redarguiti dal Centro per il Controllo delle infezioni europeo con sede a Stoccolma proprio perché abbiamo troppe resistenze.

Nei grandi ospedali italiani si tenta di combattere contro questo problema ma è mancato fino adesso un indirizzo centrale, si sono mosse singolarmente diverse regioni dando delle direttive, come Liguria e Friuli. Adesso finalmente è stato presentato il Piano Nazionale per l'Antibiotico resistenza prodotto da una Commissione Ministeriale, molto ambizioso, composto da un centinaio di pagine; bisognerà vedere se sarà finanziato adeguatamente" ha sottolineato **Claudio Viscoli**, presidente SITA.

Il problema non riguarda più solo gli ospedali ma anche le residenze per anziani e le comunità.

Come ha precisato **Matteo Bassetti**, vice-presidente SITA: "Il problema dell'evasione dei germi dall'Ospedale al territorio è ormai un fatto assodato e le residenze per anziani o le lungodegenze rappresentano sicuramente un setting perfetto per i germi perché c'è tanto affollamento di pazienti con un grande uso di antibiotici, perché spesso questi pazienti hanno infezioni delle vie urinarie, infezioni respiratorie, su cui si continuano ad usare antibiotici. Si crea un circolo vizioso che è ancora di più acuito dal fatto che le misure di controllo delle infezioni, che noi

in ospedale mettiamo in pratica, in queste strutture sono un po' meno basse, ci sono meno infermieri e anche meno medici per cui si crea il circolo perfetto: tanti antibiotici, tanti pazienti, poco controllo e quindi l'ambiente migliore per il batterio”.

Oltre a questi problemi se ne affianca un altro dovuto ai germi resistenti nelle comunità come nel caso delle cistiti generate dal 10-15% da questi germi. È un problema di tutti

Bisogna passare dalle parole ai fatti e, quindi, iniziare ad assumere gli antibiotici in base alle indicazioni che vengono dal medico, senza fare uso automedicativo. Spesso si utilizzano antibiotici per un mal di gola di origine virale non considerando che l'antibiotico non agisce sui virus.

Iniziative SITA contro l'antibiotico-resistenza

“Gli interventi da fare sono innanzitutto usare meglio gli antibiotici sia negli ospedali che nei pazienti curati a domicilio dal medico di medicina generale. Questo uso deve essere corretto anche negli allevamenti animali, nell'agricoltura perché tutto fa pressione selettiva; in secondo luogo bisogna controllare la diffusione negli ospedali dei superbatteri, soprattutto la KPC (*Klebsiella Pneumoniae Carbapenemase*) nel nostro Paese; velocizzare la diagnostica in modo da sapere subito dai nostri microbiologi qual è il germe coinvolto in quella specifica infezione e quali sono gli antibiotici che funzionano meglio su quel germe; avere nuovi antibiotici ed usarli bene” ha chiarito Viscoli.

“I nuovi antibiotici sono prescrivibili solo dagli specialisti infettivologi”-ha aggiunto Viscoli- “che però non sono presenti in tutti gli ospedali; per tale motivo abbiamo dato la nostra disponibilità ad essere consulenti per più di un ospedale”.

Progetto Antartica

“In questo momento sono responsabile di un gruppo, della Società europea di malattie infettive, per lo studio delle infezioni nei



pazienti in terapia infettiva e, insieme al mio omologo della Società europea di terapia intensiva, abbiamo organizzato un tavolo sulle resistenze lo scorso anno durante il congresso della Società europea di terapia intensiva a Milano” ha precisato Bassetti.

“Da questo tavolo-ha proseguito Bassetti- è uscita un'alleanza di circa 20 esperti che quest'anno ha lanciato un manifesto che si chiama Antartica (Antimicrobial Resistance Critical Care) che è da pochi giorni pubblicato sui siti delle due società scientifiche. Si tratta di una vera e propria alleanza per far sì che si usino meglio gli antibiotici e che i pazienti abbiano la miglior cura possibile.

Questo documento indica come stratificare il rischio per evitare di prescrivere un antibiotico potente a un paziente problematico, sono contenute indicazioni su come effettuare le colture e sui tempi per avere le risposte, come prevenire le infezioni e, infine, come trattare questi pazienti”.

Antibiotici la nostra difesa n.1

La SITA lo scorso anno ha promosso una campagna, con il supporto di MSD, “antibiotici la nostra difesa n.1”. L'idea è quella di paragonare i superbatteri a vampiri in quella che è diventata una clip che è stata diffusa via web per informare dei problemi che si possono generare con l'uso non corretto e l'abuso degli antibiotici.

Abbiamo le armi per difenderci da questi supervampiri? Le stiamo usando al meglio?

L'abuso o l'uso inappropriato degli antibiotici è una delle cause principali della crescente resistenza dei batteri a questi farmaci.

Questa campagna è stata promossa a partire dal 2016 per sottolineare il valore degli antibiotici come difesa primaria e insostituibile dai batteri e dalle infezioni.

La campagna, che ha avuto un gran successo sui social, ha come obiettivo principale quello di diffondere le 4 regole per il corretto uso degli antibiotici: assumere gli antibiotici solo dietro prescrizione medica; usare l'antibiotico nel modo giusto, senza aumentare o diminuire le dosi indicate dal medico; completare il trattamento prescritto dal medico, anche se ci si sente meglio; non usare gli antibiotici per curare raffreddore e influenza.

Il grande successo social deriva dallo spot “Il Supervampiro”, interpretato da Ricky Tognazzi, che per raccontare i rischi legati all'abuso degli antibiotici utilizza, in chiave metaforica, uno degli archetipi della storia del cinema, la figura del vampiro. Il video con la storia del villaggio la cui popolazione, incautamente, abusa del rimedio efficace per tenere lontani i vampiri ha otte-



nuto fino a oggi oltre 900.000 visualizzazioni su Facebook. Lo spot è stato approvato come campagna sociale dal Segretariato sociale della Rai e sarà in programmazione a gennaio 2018.

“Questa iniziativa è rivolta soprattutto al cittadino, ora dobbiamo andare sui medici soprattutto dai colleghi di altre specialità e dai medici di medicina generale e dai pediatri. Se riusciremo ad avere dei soldi per il prossimo anno vorremmo andare in questo senso” ha sottolineato Viscoli.

Nuovi antibiotici

“Il problema più grande riguardo alle resistenze è dovuto oggi alla KPC” -ha spiegato Bassetti- “e purtroppo gli antibiotici che servono arriveranno, ma al momento non abbiamo armi potenzialmente utili”.

Ci sono alcuni farmaci nuovi molto interessanti come Ceftolozane/tazobactam che è una nuova cefalosporina molto potente.

Questa cefalosporina è associata ad un inibitore delle beta-lattamasi, con una importante attività nei confronti di *Pseudomonas* e anche di Enterobatteri produttori di ESBL, causa di numerose infezioni urinarie. Il farmaco è indicato per il trattamento delle infezioni complicate intra-addominali e delle vie urinarie sostenute da patogeni Gram-negativi multiresistenti.

Altro nuovo antibiotico, non ancora disponibile, è il Ceftazidime/avibactam finalmente la prima arma potente nei confronti della KPC ed è una delle potenziali armi che precede altre 4-5 che arriveranno nel futuro. È una cefalosporina di terza generazione (ceftazidime), anch'essa associata a un nuovo inibitore delle beta-lattamasi, avibactam, indicato per

10th International Meeting on Antimicrobial Chemotherapy in Clinical Practice (AMCCP)

SITA
Società Italiana Terapia Antinfettiva

**ANTIBIOTICI
LA NOSTRA DIFESA
NUMERO 1**

MANTENIAMOLI EFFICACI USIAMOLI BENE
PREVENIAMO LE RESISTENZE

INVITO

**Arrivano i superbatteri.
Siamo in grado di difenderci?**

Nell'ambito del X International Meeting on Antimicrobial Chemotherapy in Clinical Practice, SITA - Società Italiana Terapia Antinfettiva, fa il punto sulle strategie di contrasto alle resistenze batteriche.

CONFERENZA STAMPA
16 novembre 2017
ore 11.30
Santa Margherita Ligure
Grand Hotel Miramare
Via Milite Ignoto 30

PARTECIPANO

Matteo Bassetti
Direttore della Clinica di Malattie infettive dell'Azienda sanitaria universitaria integrata di Udine e Professore associato di Malattie Infettive dell'Università di Udine

Claudio Viscoli
Presidente SITA - Società Italiana Terapia Antinfettiva
Direttore Clinica Malattie Infettive, Università di Genova, IRCCS San Martino - IST Genova

il trattamento delle infezioni complicate intra-addominali e le infezioni urinarie complicate sostenute dei batteri Gram negativi difficili.

Altri farmaci interessanti sono quelli contro i gram positivi come il tedizolid, un nuovo oxazolidinone indicato per il trattamento delle infezioni batteriche acute della cute e dei tessuti molli sostenute da patogeni Gram-positivi, compresi quelli resistenti ad altri antibiotici.

“C'è un grosso gap almeno perché nel momento in cui il farmaco viene approvato dall'EMA, in alcuni Paesi viene messo in commercio nell'immediato, in altri Paesi come in Italia passa un lungo periodo di contrattazione del prezzo, conferenza Stato-regioni per cui adesso sappiamo che ci sono antibiotici approvati a livello europeo ma non possiamo ancora usarli perché non sono ancora disponibili per il territorio italiano” ha aggiunto Viscoli.

Altro batterio verso cui la ricerca sta spingendo è il Clostridium difficile.

“In Italia si contano tra i 12 e i 20mila casi all'anno di infezioni da questo germe e di queste fino al 20-25% possono recidivare” - ha evidenziato Bassetti. “Il paziente che recidiva con Clostridium costa tanto perché deve essere ricoverato nuovamente e deve fare un secondo trattamento astenendosi dal lavoro e dalle altre attività. È anche un problema dal punto di vista infettivo perché deve essere isolato. Attualmente non abbiamo grandi presidi perché abbiamo due vecchi farmaci e uno nuovo che stiamo utilizzando e che si chiama fidaxomicina”.

La novità più importante è un nuovo anticorpo monoclonale, in corso di registrazione anche in Italia (marzo-aprile 2018). “Sarà la prima volta - ha proseguito Bassetti - che useremo un anticorpo monoclonale nella terapia delle infezioni e che ha la capacità di prevenire le recidive. Per cui alcuni soggetti come gli immunodepressi, i trapiantati, gli oncologici o quelli in cui non possiamo interrompere l'antibiotico perché hanno una malattia infettiva di base che hanno un elevato rischio di andare incontro a recidiva sono i pazienti in cui l'anticorpo potrebbe dare un beneficio”.

Le linee guida di SITA per gestire le infezioni da Super-batterio killer KPC (Klebsiella Pneumoniae Carbapenemasi produttrice)

Nel panorama delle infezioni antibiotico resistenti, una delle più importanti e pericolose è quella generata dal patogeno *Klebsiella Pneumoniae Carbapenemase* (KPC) – carbapenemasi produttrice (KPC-KP) considerato un vero e proprio super-batterio killer a causa della sua capacità di diffondersi molto velocemente tra i pazienti infetti e a causa della sua resistenza ai carbapenemi (nel 50% dei casi), cioè quella classe di antibiotici che fino a ora aveva costituito il caposaldo per la terapia delle infezioni più gravi.

La Società Italiana per la Terapia Antinfettiva (SITA) ha messo a punto delle Linee Guida, pubblicate come expert opinion su *Clinical Microbiology and Infection*, che forniscono alcuni suggerimenti su come gestire al meglio queste infezioni dal punto di vista della prevenzione e della terapia. Il messaggio più forte riguarda la necessità di trattare queste infezioni con più di un antibiotico, ovvero con la cosiddetta terapia di combinazione.

“Oggi la KPC è il superbatterio killer”-ha sottolineato Matteo Bassetti, vice-presidente SITA- “perché è presente nel 50% delle infezioni da *Klebsiella* che come batterio sta crescendo in tutte le statistiche come causa di infezioni ospedaliere, seconda solo allo *Pseudomonas*. L'Italia e la Grecia sono i Paesi messi peggio per quanto riguarda questo meccanismo di resistenza ma ci sono anche altri batteri a cui dobbiamo stare attenti. Tra questi *Pseudomonas* resistente ai carbapenemi e resistente ai beta lattamici, *Acinetobacter* e MRSA”.

“Un messaggio positivo viene dal gruppo che si è formato per stilare le linee guida in cui è presente anche la Società Europea di Malattie infettive e la Società greca di terapia antibiotica”- ha spiegato Bassetti- “che si sono unite e hanno messo sul campo un gruppo di esperti che ha provato a mettere nero su bianco qualche indicazione contro questa infezione da KPC. Non esistono studi prospettici quindi non possiamo dire in maniera certa cosa bisognerebbe fare, ma ci siamo basati su delle analisi retrospettive, quindi, su quelle che sono state le casistiche.

Le linee guida sono molto pratiche perché indicano cosa bisogna fare quando c'è un'infezione da KPC, quale antibiotico e per quanto tempo”.

Gli sforzi per arginare queste infezioni devono essere



costanti, come ci ha spiegato Claudio Viscoli, presidente SITA: “A Genova gli sforzi che durano almeno da 3 anni condotti dagli igienisti dell’Infection Control, dagli infettivologi, dalla farmacia e dai microbiologi hanno condotto al dimezzamento dei casi di

setticemia da KPC e dati positivi si riscontrano anche negli altri ospedali della regione Liguria. Questo dimostra che se ci si impegna qualcosa si può fare”.



1. Fattori di rischio

- Esposizione prolungata e continuativa all’uso di antibiotici
- Durata del ricovero in ospedale
- Frequenza dei fenomeni di antibiotico resistenza nella comunità o nell’ospedale
- Immunodepressione
- Comorbilità
- Età avanzata
- Permanenza nelle case di riposo, Rsa, nosocomi
- Insufficienza renale cronica

2. Strategie di prevenzione/contenimento

- Implementazione e rafforzamento dei programmi di stewardship negli ospedali
- Igienizzazione delle mani, dell’ambiente sanitario e delle attrezzature
- Riduzione dell’uso di strumenti invasivi
- Adozione di misure di isolamento per pazienti che manifestano sintomi da infezioni multi resistenti
- Sensibilizzazione sull’uso corretto degli antibiotici
- Ricerca e promozione di cure non antibiotiche
- Uso di strumenti diagnostici all’avanguardia per individuare precocemente le infezioni
- Monitoraggio e rimozione dei dispositivi medici invasivi qualora diano luogo a focolai di infezione

3. Strategie terapeutiche praticabili

- Combinazione di più molecole (come aminoglicosidi, polimixine, tigeciclina, fosfomicina e carbapenemase)
- Somministrazione di antibiotici per via inalatoria, specialmente nei pazienti con infezioni polmonari
- Ottimizzazione della durata del trattamento per fare in modo che duri il meno possibile

4. Strategie terapeutiche in elaborazione

Attualmente sono in fase di valutazione nuove combinazioni di farmaci che appaiono promettenti nella lotta contro la KPC come meropenem/vaboractam, imipinem/relabactam, plazomicin, cefiderocol e eravaciclina. Tra queste, i maggiori risultati sono emersi dall’uso di meropenem/vaboractam e plazomicin.

Antibiotico-resistenze, Italia maglia nera.

L'impegno di SITA per promuovere il corretto uso degli antibiotici

La parola a **Claudio Viscoli**, *Presidente Società Italiana di Terapia Antinfettiva – SITA e Direttore Clinica Malattie Infettive Università degli Studi di Genova IRCCS San Martino – IST.*

(Intervista realizzata in occasione dell'International Meeting on Antimicrobial Chemotherapy in Clinical Practice (ACCP) di Santa Margherita Ligure).

La resistenza agli antibiotici è in aumento: le stime suggeriscono che se non si interviene, da qui al 2050, 10 milioni di persone moriranno ogni anno a causa delle infezioni antibiotico-resistenti, anche per patologie oggi facilmente curabili. L'antibiotico-resistenza è una delle tre emergenze globali di cui si è parlato nei giorni scorsi al G7 dei Ministri della Salute. Come è adesso la situazione in Italia? Che rischi stiamo correndo? Si sta facendo abbastanza?

La reazione italiana al problema si è svolta inizialmente a livello di singole regioni, solo recentemente e piuttosto tardivamente; il Ministero della Salute ha incaricato un gruppo di esperti, di cui purtroppo faceva parte un solo infettivologo clinico, che ha prodotto un documento di linee-guida. L'Italia è stata ufficialmente richiamata dal Centro Europeo per il Controllo delle malattie che ha contestato al nostro Paese un impegno non adeguato per contrastare le resistenze antibiotiche. In Italia il problema più importante è rappresentato dalla *Klebsiella pneumoniae* resistente ai carbapenemi, anche se in Europa siamo maglia nera anche per altri microrganismi, come per esempio *Pseudomonas*

aeruginosa, per il quale avremmo un nuovo farmaco che, sfortunatamente, AIFA non ci lascia usare per questa indicazione, nonostante richieste ufficiali e documentate. Ovviamente il problema non è solo italiano.



La diminuzione di efficacia degli antibiotici è un fenomeno globale, pesantissimo in Paesi come India e Cina, ma non risparmia praticamente alcun Paese con un gradiente che si sposta dall'est e sud del mondo verso l'ovest e il nord.

Le persone veramente a rischio sono quelle con malattie gravemente defedanti, che riducono fortemente le difese contro le infezioni, specialmente se ricoverati in Ospedale o Residenze Sanitarie Assistite. Finché siamo in grado di difenderci, questi microrganismi resistenti, o parzialmente resistenti, non procurano danni, anche se entrano a far parte della nostra flora batterica endogena intestinale (cosa che comunque non vorremmo). Ma se veniamo ricoverati, se abbiamo bisogno di cure che riducono le difese immunitarie, di importanti interventi di chirurgia o di trapianti, allora i batteri resistenti diventano un rischio tale da mettere in dubbio, in un futuro non lontano, la stessa possibilità di continuare a eseguire queste procedure così invasive, così moderne ma anche così pericolose sotto certi aspetti.

Per garantire una regressione e un contenimento del fenomeno dell'antibiotico-resistenza, è necessario promuovere l'informazione sui rischi connessi all'abuso degli antibiotici e alla mancata osservanza delle buone pratiche. Quali sono i messaggi che è importante far arrivare ai medici, al personale sanitario e alla popolazione? Quali iniziative promuove SITA?

L'uso degli antibiotici quando non necessari è collegato all'aumento di resistenze. L'informazione è cruciale. Il messaggio che dobbiamo far arrivare alla popolazione è che gli antibiotici sono un'arma miracolosa, che abbiamo solo dalla metà del secolo scorso e che non dobbiamo assolutamente perdere. Non dobbiamo abusare di un rimedio altrimenti il rimedio stesso rischia di non funzionare più. Questo messaggio deve giungere non solo alla popolazione ma anche alla classe medica, perché sono i medici che prescrivono gli antibiotici, e se ne prescrivono troppi senza necessità le cose si mettono male. La SITA è in prima linea per promuovere l'informazione sulle antibiotico-resistenze: nel 2016-17 ci siamo concentrati soprattutto sui cittadini con la cam-



 **GUARDA IL VIDEO**

pagna di sensibilizzazione *Antibiotici - La nostra difesa numero 1*, una campagna social focalizzata sul buon uso degli antibiotici e sulla consapevolezza che questi farmaci potrebbero perdere efficacia con gravissime conseguenze per la salute umana.

Nel corso del 2017-2018 cercheremo di rivolgerci soprattutto alla classe medica, integrando le iniziative che molti infettivologi già fanno all'interno dei loro ospedali. Ci proponiamo di organizzare incontri in collaborazione con i medici di medicina generale e di proseguire le attività di informazione negli ospedali e sui canali social. Lo stesso Congresso ACCP, che si tiene quest'anno a novembre, a Santa Margherita Ligure, è un'importante occasione per poter diffondere i messaggi sul buon uso degli antibiotici.

Anche alla luce delle resistenze antimicrobiche, come andrebbe ripensata la gestione delle malattie infettive, anche in una logica di continuità tra ospedale e territorio?

Questa è una domanda interessante. In effetti esiste un gap che riguarda non soltanto la gestione delle malattie infettive ma un po' tutta la gestione dei rapporti tra Ospedale e Territorio, allo

scopo di garantire la continuità assistenziale: il gap è quello tra medici d'ospedale e medici del territorio. Per ciò che riguarda la terapia antibiotica, penso che in ospedale si debbano rivedere i criteri di durata delle terapie e dimettere possibilmente i pazienti senza terapia antibiotica, con eccezione, ovviamente, dei casi, rari ma esistenti, di infezioni che richiedono terapie molto prolungate. In generale, i dati scientifici dimostrano che molte malattie infettive batteriche potrebbero essere trattate per meno giorni di quanto si pensasse in passato. Di fatto, ci si sta accorgendo che è maggiore il danno collaterale di dare antibiotici più a lungo inutilmente, rispetto al rischio di darne troppo pochi.

Quanto è importante accelerare la disponibilità di nuovi farmaci antibiotici? Ci sono ostacoli di tipo autorizzativo che interessano l'Italia? E in che modo si può assicurare un uso sempre più appropriato delle nuove molecole?

Forse non saremmo arrivati a questo punto se la ricerca e l'industria farmaceutica avessero continuato a produrre nuovi antibiotici per tamponare lo sviluppo di resistenze come hanno fatto fino alla fine del secolo scorso. In realtà, negli ultimi 20 anni la ricerca nel campo degli antibiotici è molto diminuita ed è progressivamente calato il numero delle nuove molecole registrate. Bisogna incoraggiare in ogni modo la ricerca nel campo del-



le sostanze antimicrobiche e questo lo hanno fatto sia l'Unione Europea, sia gli Stati Uniti e in effetti negli ultimi tempi alcune nuove molecole si sono rese disponibili. Tuttavia, l'intervallo tra l'approvazione dei nuovi farmaci da parte di EMA, il lungo corso in Italia per l'approvazione da parte di AIFA e per stabilire i prezzi e l'effettiva messa a disposizione del paziente italiano del nuovo antibiotico, è molto lungo e pone problemi ai medici, che si occupano di malattie infettive, e, ovviamente, anche ai pazienti. In altri Paesi europei questo succede di meno. Inoltre, i nuovi farmaci vengono spesso autorizzati con indicazioni restrittive (anche se le cose stanno cambiando), e, come accennato sopra, quando una Società Scientifica tenta di avere un piccolo allargamento di indicazione, la risposta è che i dati non sono sufficienti, cosa opinabile. Indubbiamente i nuovi antibiotici andranno usati con grande cautela, per non perderne rapidamente l'efficacia, ma devono anche arrivare il prima possibile, minimizzando i ritardi dovuti alle lunghe negoziazioni tra AIFA e le aziende farmaceutiche.

Per quanto riguarda l'appropriatezza, secondo le norme AIFA le nuove molecole devono essere prescritte solo dagli specialisti infettivologi, ma questo può essere un ostacolo perché gli infettivologi non sono presenti in tutti gli ospedali. Sarebbe auspicabile istituire un sistema di consulenza da parte degli infettivologi dei grandi ospedali a beneficio degli ospedali di più piccole dimensioni ("hub & spoke") o per gli ospedali dove non è prevista la figura dell'infettivologo. Consulenza che, in alcuni casi, potrebbe avvenire anche solo per via telematica. In ogni caso devono essere studiati dei sistemi che consentano agli esperti e specialisti del settore di intervenire un po' più capillarmente di come avviene adesso.

Recentemente è stato prodotto dal Ministero il PNCAR, Progetto Nazionale di Controllo dell'Antibioticoresistenza. Cosa ne pensa, è un passo avanti nella lotta all'antibiotico-resistenza?

Sì. Come già accennato, il programma PNCAR indica una serie di direttive per ridurre l'incidenza delle infezioni da batteri multiresistenti negli ospedali, per ridurre il consumo degli antibiotici negli ospedali e fuori, che è la principale causa di aumento delle resistenze agli antibiotici, e anche per usare correttamente gli antibiotici in veterinaria. La premessa che ho già ricordato è che l'Italia è maglia nera in Europa per l'incidenza di infezioni da germi multiresistenti o meno sensibili agli antibiotici: quindi, anche a seguito di richiami molto pesanti che ci sono arrivati dall'Europa, questo progetto cerca di porre un argine a tale fenomeno per migliorare le prospettive di trattamento dei pazienti ricoverati in ospedale e di noi tutti.

Il programma PNCAR è sicuramente un passo in avanti, anche se rimane il problema di come finanziare le attività che il PNCAR ritiene si debbano al più presto implementare. Il progetto suggerisce delle tempistiche per raggiungere obiettivi molto precisi e ambiziosi, senza specificare le modalità economiche per ottenerli. Non è chiaro, almeno a me, se questo sia demandato o no alle Regioni, se cioè spetti a queste ultime finanziare il Piano.

I superbatteri “evadono” dagli ospedali e minacciano le comunità. Per contrastarli servono meno vincoli nell’uso dei nuovi antibiotici

La parola a **Matteo Bassetti**, Vice-presidente Società Italiana di Terapia Antinfettiva – SITA e Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Udine e Università di Udine.

(Intervista realizzata in occasione dell’International Meeting on Antimicrobial Chemotherapy in Clinical Practice (ACCP) di Santa Margherita Ligure).

Nell’ambito delle antibiotico-resistenze un fenomeno molto preoccupante è rappresentato dalla “evasione” dei superbatteri al di fuori degli ospedali. A rischio sono in particolare le strutture di cura extra-ospedaliere come case di riposo o RSA: perché in questi ambienti si creano le condizioni che favoriscono la proliferazione di infezioni causate da microrganismi meno sensibili agli antibiotici? Quali sono le dimensioni di questo fenomeno in Italia? E che impatto può avere?

Sicuramente il problema delle antibiotico-resistenze non è più confinato agli ambienti ospedalieri, come molti pensano, ma sta sempre più diventando un problema anche extra-ospedaliero. Bisogna distinguere nettamente due diverse situazioni per quanto riguarda l’extra-ospedale: la situazione delle case di riposo o delle cosiddette strutture per lungodegenti dalla comunità vera e propria. Un conto è l’anziano che acquisisce un’infezione urinaria in una casa di riposo, un altro è la giovane donna che a 30 anni contrae un’infezione delle vie urinarie a casa propria.

Purtroppo, nella prima situazione stiamo vedendo numeri impressionanti di germi resistenti perché in quelle strutture si



Prof. Matteo Bassetti

Le nuove armi contro i batteri multiresistenti

 **GUARDA IL VIDEO**

crea l’habitat perfetto per la resistenza microbica: tanto affollamento, tanto uso di antibiotici (perché questi pazienti spesso portano cateteri, hanno problemi respiratori...) e bassa soglia di igiene, cioè scarso *infection control*. E, infatti, all’interno di questi setting abbiamo dati che ci dicono come questi pazienti siano portatori di germi resistenti in oltre il 50% dei casi. Parliamo tradizionalmente di germi tipo ESBL, cioè enterobatteri produttori di queste betalattamasi ad ampio spettro, che inattivano in pratica tutte le penicilline, MRSA *stafilococco aureus* meticillino resistente e anche enterococco vancomicina-resistente, oltre ad altri microrganismi resistenti. Quindi, il setting delle case di riposo rappresenta un’importante minaccia per le persone ospitate. Poi c’è anche il problema completamente esterno ad

ogni tipo di situazione ospedaliera, rappresentato da tutte quelle infezioni che si verificano nei soggetti anche senza fattori di rischio per un germe resistente. Per esempio, in Italia vi è una prevalenza tra il 10% e il 15% di ESBL negli enterobatteri che causano infezioni urinarie. Una donna su dieci che ha una cistite, una delle infezioni più frequenti in assoluto, la potrebbe potenzialmente acquisire da un germe resistente sul quale i comuni antibiotici che noi utilizziamo per curare queste infezioni non funzionano più. Quindi, il paradosso è che in una donna che ha una cistite o un uomo che ha una prostatite o un soggetto che ha un problema respiratorio magari ricorrente, si corre il rischio che nel 15% dei casi si possa trattare di infezioni da germi resistenti, e quindi potrebbero necessitare di essere ricoverati in ospedale solo per poter fare una terapia antibiotica per via endovenosa, perché gli antibiotici in compresse comunemente utilizzati per queste infezioni non funzionano più. Tutto ciò ha un impatto veramente molto importante perché cambia completamente il modo di gestire queste infezioni. Intanto c'è ansia da parte del paziente, perché in questo caso la persona non può più andare dal medico di base o in farmacia per farsi prescrive-



re l'antibiotico e prenderlo tranquillamente a casa: deve recarsi da uno specialista, farsi ricoverare in ospedale, fare una terapia per via endovenosa e magari assumere una terapia di combinazione che mette insieme più antibiotici.

Oggi una delle più serie minacce è costituita dal super batterio killer KPC (*Klebsiella pneumoniae carbapenemasi produttrice*) che causa un'infezione molto pericolosa e spesso fatale. Quanto è diffuso in Italia? Come può essere contrastato secondo le Linee guida che SITA presenta in occasione dell'ACCP 2017 SITA e che sono state pubblicate sulla principale rivista europea di Malattie Infettive? Quali sono gli altri super batteri più temibili e diffusi nel nostro Paese?

Klebsiella pneumoniae carbapenemasi produttrice oggi è il vero super batterio killer, nel senso che questo batterio – che può causare una serie molto ampia di infezioni, come quelle del tratto urinario, delle vie respiratorie, infezioni da cateteri, infezioni addominali, fino a osteomieliti – è diventato in oltre il 50% dei casi nel nostro Paese resistente a tutti gli antibiotici. KPC vuol dire resistente ai carbapenemi, che rappresentano l'ultimo baluardo nei confronti di questo tipo di infezioni, per cui per trattare le Klebsielle, che arrivano ad avere una mortalità di oltre il 50%, ed è questa la ragione per cui viene chiamato super batterio killer, non ci sono grandi armi in questo momento. Le uniche opzioni sono i cocktail di antibiotici diversi per far sì che almeno uno funzioni e per far sì che si potenzino uno con l'altro, oppure cercare di utilizzare nuove molecole. Purtroppo in Italia in questo momento non abbiamo neanche un antibiotico in commercio per la terapia di queste infezioni. Grazie alle linee guida appena prodotte dalla SITA, sono stati forniti alcuni suggerimenti su come gestire al meglio queste infezioni dal punto di vista della prevenzione e della terapia. Il messaggio più forte riguarda la necessità di trattare queste infezioni con più di un antibiotico, ovvero con la cosiddetta terapia di combinazione. Altri super batteri diffusi in Italia sono l'MRSA, che è sicuramente un altro germe che desta molte preoccupazioni,

lo *Stafilococco aureus* resistente alla meticillina, altro batterio molto impegnativo, la *Pseudomonas aeruginosa*, che può essere resistente a molti antibiotici, tant'è vero che oggi la definiamo PDR, *Pan Drug Resistent* cioè resistente a tutti gli antibiotici, l'*Acinetobacter baumannii*, che è un altro microrganismo molto impegnativo, l'Enterococco, resistente alla vancomicina, poi abbiamo il Gonococco multiresistente che causa tipicamente infezioni sessualmente trasmesse.

In occasione della Giornata Europea degli Antibiotici, due importanti società scientifiche europee ESCMID (European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases) e ESICM (European Society of Intensive Medicine), lanciano un'alleanza per contrastare la resistenza antimicrobica nelle Unità di terapia intensiva: quali sono le misure da adottare?

Questa alleanza si tradurrà concretamente in un manifesto per una cosiddetta *call for action*, una sorta di chiamata alle armi per cercare di sensibilizzare tutto il mondo nell'ambito delle terapie intensive, dove si usano tanti antibiotici e dove i pazienti sono più suscettibili ad avere germi resistenti. Il messaggio è quello di cercare di utilizzare meglio gli antibiotici in questo specifico setting, migliorare le tecniche di diagnosi e cura, cercando di avere più dati microbiologici per capire quali siano i germi che circolano nelle strutture ospedaliere; una *call for action* anche per avere nuovi studi clinici condotti specificatamente sui nuovi antibiotici proprio dentro le terapie intensive, per avere dati su come le nuove molecole funzionano particolarmente nei pazienti critici, e per avere anche dati europei di sorveglianza che aiutino a conoscere quali e quanti germi resistenti circolano negli ospedali e nelle terapie intensive. Il manifesto sarà reso noto attraverso la rete sui siti delle due più importanti società scientifiche europee nell'ambito delle malattie infettive e della terapia intensiva durante la Settimana dell'uso appropriato degli antibiotici.

Dopo un periodo di stasi, anche grazie ad importanti incentivazioni statali, sono ripresi gli investimenti delle aziende farmaceutiche dedicati alla ricerca di nuovi antibiotici: alcuni sono già disponibili, altri lo saranno nei prossimi anni. Quali sono le molecole più importanti? Quanto è importante disporre di nuove opzioni terapeutiche in grado di contrastare le infezioni causate dai batteri Gram-negativi, in rapido aumento in tutto il mondo?

Le nuove opzioni terapeutiche sono sicuramente interessanti e, in particolare, abbiamo due nuovi antibiotici per le infezioni da Gram-negativi: uno è il ceftolozane/tazobactam, che è una nuova cefalosporina con una importante attività nei confronti di *Pseudomonas* e anche di Enterobatteri produttori di ESBL, e l'altro è il ceftazidime/avibactam, che però al momento non è ancora in commercio in Italia e che ci auguriamo sia presto disponibile.

Anche per i Gram-positivi abbiamo nuovi antibiotici tra cui il più recente per approvazione è rappresentato dal tedizolid, un oxazolidinone con alcune importanti vantaggi nella terapia delle infezioni da MRSA. Purtroppo, anche se abbiamo nuovi antibiotici molto validi, ci confrontiamo con i problemi regolatori: questi antibiotici di cui noi abbiamo un grande bisogno per alcuni tipi di infezioni, ad esempio nelle polmoniti o nelle infezioni del tor-

rente ematico, vengono approvati nel nostro Paese in indicazioni diverse da quelle di cui abbiamo bisogno. Perché? Perché gli enti regolatori (FDA, EMA...) che regolano la ricerca e gli studi, hanno preferito grandi studi per indicazione sindromica, tipo grande studio per le infezioni urinarie, senza considerare che oggi abbiamo necessità di questi antibiotici non per sindromi ma per germe. Infatti, noi prescriviamo questi antibiotici quando c'è il sospetto di *Pseudomonas* o di KPC e quindi succede che noi usiamo questi antibiotici spesso *off label*, cioè fuori indicazione. È questo oggi il paradosso. Se ho un paziente per il quale sospetto un'infezione da *Pseudomonas* resistente a tutti gli antibiotici, l'ultimo antibiotico più potente che ho (ceftolozane/tazobactam) non lo posso usare perché non è registrato per la *Pseudomonas* ma è registrato per le infezioni urinarie. Quindi, il messaggio deve essere un altro: investire sì nella ricerca scientifica, investire in nuovi antibiotici ma poi far sì che le autorità regolatorie non si frappongano tra le necessità del paziente, che sono sempre più importanti, e la volontà del medico di utilizzarli altrimenti questi nuovi antibiotici finiranno confinati in un cassetto, di straordinaria efficacia in teoria ma di basso utilizzo pratico a causa di una collocazione obsoleta.



10 cose da sapere sull'antibiotico-resistenza

1. I batteri resistenti sono batteri divenuti insensibili agli antibiotici che dovrebbero distruggerli, modificando il loro patrimonio genetico attraverso mutazioni continue oppure acquisendo geni di resistenza. Oggi le resistenze batteriche rappresentano una grande emergenza sanitaria perché favoriscono il ritorno di malattie infettive che si pensavano sconfitte o sotto controllo.
2. La resistenza agli antibiotici è un processo naturale di selezione causato dalle mutazioni genetiche a cui vanno incontro i batteri, ma è anche il risultato dei nostri comportamenti: l'uso eccessivo e improprio degli antibiotici permette alle popolazioni resistenti di proliferare e prendere il sopravvento. Compaiono quindi in questo modo i super-batteri resistenti agli antibiotici disponibili.
3. Secondo stime dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), se gli attuali tassi di incremento delle antibioticoresistenze non saranno invertiti, da qui al 2050 i "superbug" saranno responsabili di almeno 10 milioni di decessi annui. Il numero maggiore di decessi si registrerà in Africa e in Asia.
4. In Europa, si verificano annualmente 4 milioni di infezioni da germi antibiotico-resistenti che causano 25.000 decessi; negli Stati Uniti sono 2 milioni i soggetti colpiti da un'infezione resistente agli antibiotici con circa 50.000 morti. Globalmente sono circa 700.000 i decessi dovuti alle infezioni resistenti.
5. La crescente resistenza antimicrobica riduce le possibilità di prevenire e trattare un'ampia gamma di infezioni microbiche della pelle, dell'apparato gastro-intestinale, delle vie urinarie, del tratto respiratorio e del sangue.
6. In futuro interventi banali come l'estrazione di un dente o un'operazione di appendicite metterebbero a rischio la vita. A maggior ragione interventi come i trapianti, la grande chirurgia addominale, le operazioni a cuore aperto. Anche alcune terapie fondamentali, come quelle per il trattamento dei tumori, potrebbero esporre i pazienti al rischio d'infezioni che non saremmo più in grado di trattare.
7. In Europa, i costi extrasanitari e quelli legati alla perdita di produttività associati alle infezioni multiresistenti, ammontano a circa 1,5 miliardi di Euro l'anno; nei Paesi OCSE si stima che ogni paziente costi al sistema sanitario tra i 10.000 e i 40.000 dollari l'anno. Si stima che da qui al 2050 l'impatto complessivo delle infezioni multiresistenti sul PIL nei Paesi OCSE sarà di circa 2,9 trilioni di dollari.
8. Negli ospedali dell'UE, fino al 50% degli antibiotici vengono usati senza necessità o in modo inappropriato. In Europa il consumo di antibiotici specifici per il trattamento delle infezioni multiresistenti è raddoppiato nel periodo compreso tra il 2010 e il 2014. L'Italia è uno dei Paesi dove si registra il maggior consumo di antibiotici (27,8 dosi ogni 1000 abitanti al giorno).
9. In Italia, la resistenza agli antibiotici si mantiene tra le più elevate in Europa e quasi sempre al di sopra della media europea. Nel nostro Paese *Klebsiella pneumoniae* carbapenemasi produttrice, considerato un super batterio killer, è diventato in oltre il 50% dei casi resistente a tutti gli antibiotici compresi i carbapenemi, ultimo baluardo nei confronti di questo tipo di infezioni. Le Infezioni Correlate all'Assistenza (ICA) colpiscono ogni anno circa 284.100 pazienti italiani causando circa 4.500-7.000 decessi.
10. Negli ultimi 30 anni il trend delle richieste di approvazione di nuovi antibiotici è diminuito costantemente. Negli Anni '80 sono stati registrati 16 nuovi antibiotici; solo dieci negli Anni '90; cinque tra il 2003 e il 2007 e soltanto due tra il 2008 e il 2012. Negli ultimi anni, anche grazie agli incentivi dei Governi, sono ripresi gli investimenti delle aziende farmaceutiche e nuovi antibiotici sono stati messi in commercio.

8° CONGRESSO NAZIONALE SITA

- Infezioni multi resistenti, corretto uso degli antibiotici e nuovi farmaci al centro dell'8° Congresso Nazionale SITA
- Resistenza agli antibiotici: un problema globale
- Terapia delle infezioni difficili: i Gram negativi
- Infezioni da GRAM positivi: Staphylococcus aureus, la gestione del paziente oltre la terapia
- Trattamento della malattia da Clostridium difficile: lo stato dell'arte
- Infezioni intraddominali, dal trattamento chirurgico alla terapia antibiotica
- Infezioni fungine invasive: le candidemie
- HIV: c'è ancora bisogno di nuovi farmaci? Dove sta andando la ricerca?
- Epatiti virali, la rivoluzione del trattamento per l'HCV. Per l'epatite B c'è ancora da lavorare
- Ebola: caratteristiche cliniche e farmaci in studio
- Malaria: situazione attuale e terapia
- Tubercolosi: passato e presente della malattia

Infezioni multi resistenti, corretto uso degli antibiotici e nuovi farmaci al centro dell'8° Congresso Nazionale SITA



Prof. Francesco Scaglione

Infettivologia: novità dal congresso SITA 2017

 **GUARDA IL VIDEO**

Quali sono le infezioni che stanno destando maggiori preoccupazioni a livello nazionale e globale? Quali sono le armi che abbiamo oggi a disposizione per sconfiggerle, come utilizzarle al meglio e cosa ci dovremo attendere in futuro? Sono stati questi i temi al centro dell'8° Congresso Nazionale della SITA, la Società Italiana di Terapia Antinfettiva-Antibatterica-Antivirale e Antifungina, che si è svolto a Milano il 28-29 settembre 2017.

Il congresso, che ha riunito alcuni tra i più importanti infettivologi e farmacologi a livello italiano e internazionale, ha fatto il punto sullo stato attuale epidemiologico e terapeutico delle infezioni batteriche, virali e fungine, sulle metodiche di antimicrobico



Prof. Claudio Viscoli

Hot topics del Congresso SITA 2017: corretto uso antibiotici e pazienti fragili

 **GUARDA IL VIDEO**

crobial stewardship per l'uso corretto dei farmaci e su dove sta andando la ricerca nel campo dell'infettivologia.

In particolare, è stato ampiamente affrontato il tema dell'antibiotico resistenza, un problema purtroppo in aumento nel nostro Paese, e sono state prese in esame le infezioni da batteri Gram positivi e negativi, le infezioni da *C. difficile*, intraddominali e fungine.

“Il congresso ha affrontato a tutto tondo i problemi della terapia antimicrobica, spiega il **Prof. Francesco Scaglione**, Ordinario di Farmacologia all'Università degli Studi di Milano, che ha pre-

sieduto il congresso insieme al Prof. Paolo Grossi, Ordinario di Malattie Infettive all'Università degli Studi di Varese. "Durante il convegno si è parlato dell'uso corretto dei farmaci antinfettivi attuali, dei nuovi farmaci in arrivo e delle prospettive terapeutiche che si apriranno nel prossimo futuro in questo ambito. Il grosso problema della terapia antibiotica era la mancanza di farmaci. Siamo stati per anni senza nuove molecole e con il problema delle infezioni da batteri resistenti, difficili da trattare. Oggi la situazione sta migliorando perché abbiamo nuovi farmaci efficaci contro alcuni dei batteri multi resistenti che destano maggiori preoccupazioni come *Klebsiella Pneumoniae* Carbapenemasi-produttrice e *Pseudomonas aeruginosa*, e altre molecole arriveranno nel prossimo futuro".

"Il problema delle resistenze è uno dei principali problemi di salute pubblica ed è stato riconosciuto come tale anche dall'OMS, dalle Nazioni Unite e dalla Comunità Europea", spiega il **Prof. Claudio Viscoli**, Presidente SITA e Direttore della Clinica di Malattie Infettive dell'IRCCS San Martino-IST Genova. "Le proiezioni a livello globale ci dicono che, se non si interviene efficacemente, le possibili conseguenze di questo problema saranno catastrofiche, sia in termini di vite umane, che in termini economici. È assolutamente necessario che la società civile e soprattutto l'industria e le agenzie regolatorie, prendano in carico questo problema perché abbiamo bisogno di nuovi antibiotici e abbiamo bisogno di usare meglio le vecchie molecole".

Al convegno di Milano si è parlato anche di infezioni virali, in particolare dello stato attuale e delle prospettive future della terapia dell'epatite B e C, dei traguardi raggiunti nell'ambito della terapia antiretrovirale, dei nuovi target terapeutici e delle nuove strategie per arrivare alla cosiddetta "cura funzionale" dell'HIV e dello stato dell'arte di due patologie che stanno iniziando a destare preoccupazione anche nel nostro Paese, malaria e tubercolosi.

Elisa Spelta

Resistenza agli antibiotici: un problema globale

Articolo tratto dalla relazione del **Prof. Gian Maria Rossolini** Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Università degli Studi di Firenze e SODc Microbiologia e Virologia, AOU Careggi, Firenze.

L'antibiotico resistenza è uno dei principali problemi di sanità pubblica e ha raggiunto negli ultimi anni proporzioni tali da indurre istituzioni internazionali quali l'Organizzazione Mondiale della Sanità e il Centro Europeo per la Prevenzione e il Controllo delle Malattie (European Centre for Disease Prevention and Control, ECDC) a lanciare un serio allarme.

Il fenomeno della perdita di efficacia degli antibiotici a causa dello sviluppo di meccanismi di resistenza fu previsto da Alexander Fleming sin nel lontano 1945 a seguito della scoperta della penicillina. Da allora, durante i 70 anni di uso spesso non appropriato di questi farmaci preziosi per la salute umana, i batteri hanno dimostrato di avere una straordinaria capacità di adattamento, fino a sviluppare una condizione di antibiotico-resistenza.

La resistenza agli antibiotici interessa tutti i settori: dalle strutture sanitarie, alla comunità, agli animali e all'ambiente.

“Le resistenze fanno parte addirittura del microbiota dei soggetti sani, spiega il **Prof. Gian Maria Rossolini**, Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Università degli Studi di Firenze e SODc Microbiologia e Virologia, AOU Careggi, Firenze. I risultati di un recente studio dimostrano, infatti, la presenza di portatori sani di enterobatteri produttori di betalattamasi a spettro esteso nella popolazione generale, in tutte le aree del mondo. Lo studio dimostra, inoltre, che queste resistenze si possono spostare anche da un continente all'altro attraverso gli spostamenti dei viaggiatori portatori di questi batteri resistenti”.



In Europa, la prevalenza di queste infezioni si aggira attorno al 6% fra i pazienti ricoverati, con un numero stimato di circa 3.200.000 casi all'anno e un costo stimato di circa 6 miliardi di euro all'anno. In Italia, la prevalenza di queste infezioni è leggermente superiore alla media europea, con un numero stimato di circa 300.000 casi all'anno.

Analizzando questi dati in modo più approfondito, si osserva come la prevalenza di infezioni sia più elevata della media in Finlandia (7,4%), Spagna (8,2%), Grecia (9%) e Portogallo (10,8%) e inferiore in Francia (4,9%) e Germania (5%).

Rispetto al 2005, la prevalenza di batteri resistenti agli antibio-

tici è aumentata in tutti i Paesi e nel 2014 in Italia è più che raddoppiata.

Lo scorso anno, il problema della resistenza agli antibiotici è stato definito dall'assemblea delle nazioni unite come "il quarto problema sanitario a livello mondiale". Questo ha portato l' "Intergency Coordination Group (IACG) on antimicrobial resistance" a richiedere ai vari Paesi di stilare dei piani di contenimento nell'ambito di un piano globale dell'OMS basato su cinque punti: migliorare le conoscenze sulla problematica, migliorare la consapevolezza in tema di sorveglianza e ricerca, ridurre l'impatto dell'antibiotico resistenza, ottimizzare l'uso degli antibiotici e far sì che gli interventi siano sostenibili (fig.1).

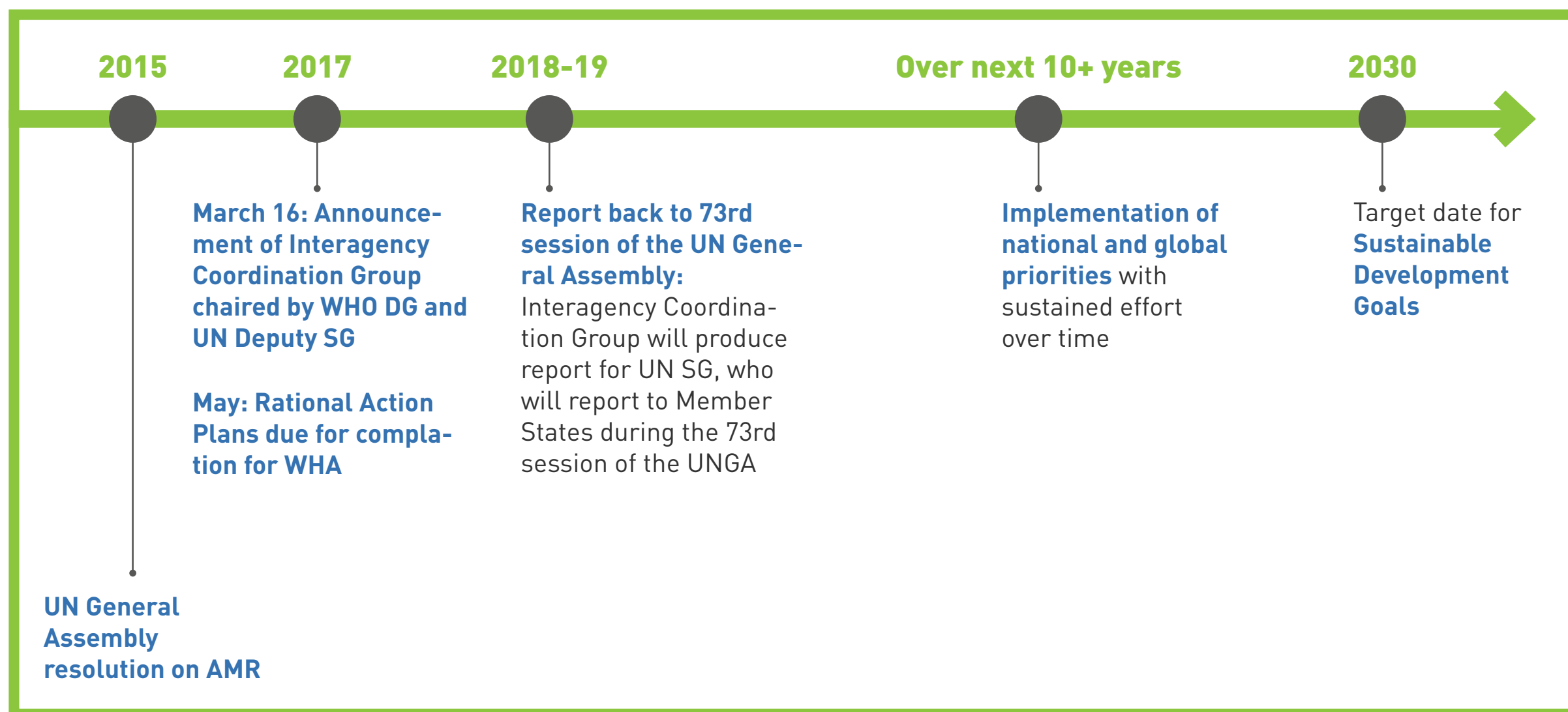


Figura 1

A settembre di quest'anno è partita la “European Joint Action on Antimicrobial Resistance and HealthCare-Associated Infections (EU-JAMRAI)”, una nuova *joint action* sull'antibiotico resistenza attraverso cui fronteggiare il problema e le infezioni correlate all'assistenza. La *Joint Action*, coordinata dal French National Institute of Health and Medical Research Inserm, vede la partecipazione di oltre 44 partner da tutta Europa.

La sorveglianza dell'antibiotico resistenza è importante per la dimensione epidemiologica del problema, per definire le priorità nello sviluppo di nuovi farmaci e per migliorare le conoscenze alla base dell'antimicrobial stewardship.

Il problema della resistenza alla colistina

“Il problema della resistenza alla colistina è tra quelli che suscitano maggior interesse ed è oggetto di studio di diverse ricerche. I dati degli ultimi anni ci dicono che la resistenza alla colistina si attesta intorno al 30%, spiega Rossolini”.

Lo scorso anno è stato identificato un ceppo di *E. coli* dotato di resistenza a un ampio spettro di antibiotici. Il caso aveva portato all'identificazione di un'infezione da *E. coli* resistente alla colistina e a numerose altre classi di antibiotici, ma non ai carbapenemi. Le analisi molecolari condotte sull'isolato avevano dimostrato che la resistenza alla colistina era dovuta alla presenza del gene *mcr-1* localizzato su un plasmide.

In Italia, uno studio retrospettivo condotto su isolati clinici di *E. coli* collezionati dai laboratori di microbiologia clinica degli ospedali di Firenze e Lecco, ha rivelato la presenza di una bassa percentuale di ceppi resistenti alla colistina nel periodo 2012-2015. Tra i ceppi resistenti, 8 su 11 (isolati sia da ricoverati che da pazienti ambulatoriali) sono risultati positivi per il gene *mcr-1*. Inoltre, sempre nel nostro Paese, la presenza del gene *mcr-1* è stata dimostrata in ceppi di *E. coli* isolati nel



Figura 2 *Klebsiella Pneumoniae*. Percentuale (%) di casi isolati resistenti ai carbapenemi, per Paese UE/EEA, 2015

corso di uno studio di colonizzazione condotto in pazienti anziani residenti presso Residenze sanitarie assistenziali (Rsa). In entrambe le ricerche italiane, i ceppi portatori di *mcr-1*, pur essendo multi-resistenti, rimanevano sensibili ai carbapenemi e ad altre classi di antibiotici.

Nel nostro Paese, il fenomeno della resistenza alla colistina è emerso da tempo in ceppi multi-resistenti di *Klebsiella pneumoniae*, anche se fino ad ora il problema non era associato al gene *mcr-1* ma piuttosto ad altri meccanismi di resistenza (mutazioni cromosomiche). Secondo i dati riportati in un'indagine condotta in Italia nell'ambito della sorveglianza europea EuSCAPE, più del 40% dei ceppi di *K. pneumoniae* resistenti ai carbapenemi è resistente alla colistina. Questo vuol dire che per il trattamento delle infezioni da *K. pneumoniae* resistente ai carbapenemi rimangono pochissimi o addirittura nessun antibiotico efficace.

Sorveglianza dell'antibiotico resistenza in Europa

Klebsiella Pneumoniae

La *Klebsiella Pneumoniae* causa polmoniti, infezioni del sangue e del tratto urinario. È il principale responsabile delle infezioni nelle strutture sanitarie. Uno studio Europeo pubblicato su *Lancet Infectious Diseases* ha stimato che in Italia 6 pazienti ogni 10.000 ricoveri hanno un'infezione da *Klebsiella* resistente, contro una media europea di 1.3 pazienti.

La percentuale di casi di infezioni resistenti alle cefalosporine di terza generazione è piuttosto alta in Europa e si attesta attorno al 30,3%. I valori in Europa oscillano tra lo 0% in Islanda e il 75% in Bulgaria. **L'Italia registra valori decisamente elevati (55,9%).**

Il batterio inoltre è diventato resistente anche ai carbapenemi, ossia la classe di antibiotici di solo uso ospedaliero che fino a ora ha rappresentato il caposaldo per la terapia delle infezioni più gravi. L'Italia insieme alla Grecia è il paese europeo con una presenza endemica di *Klebsiella pneumoniae* resistente ai carbapenemi.

In Italia la resistenza ai carbapenemi nella *K. Pneumoniae* è aumentata in modo vertiginoso passando dall'1% nel 2008 al 33,5% nel 2015.

Pseudomonas aeruginosa

Lo *Pseudomonas aeruginosa* è un batterio causa di infezioni del tratto urinario, dei polmoni e del sangue. Si sviluppa principalmente nei pazienti ospedalizzati ed è molto difficile da controllare e arginare. È stata evidenziata una resistenza in particolare alla piperacillina-tazobactam (18,1%) e ai fluorochinoloni (19,3%).



Figura 3 *Pseudomonas aeruginosa*. Percentuale (%) di casi isolati resistenti alla piperacillina-tazobactam, per Paese UE/EEA, 2015

La percentuale di infezioni resistenti alla piperacillina-tazobactam oscilla dallo 0% dell'Islanda al 59% della Romania. In Italia si registra un 29,5%.

Scenario di poco diverso per la resistenza ai fluorochinoloni per il quale si passa dallo 0% dell'Estonia al 62% della Romania. **L'Italia registra un valore mediamente basso (24,6%).**

Escherichia coli

L'*Escherichia coli*, batterio Gram-negativo, è normalmente presente nel nostro intestino ma è anche la causa di infezioni batteriche molto frequenti come quelle del tratto urinario e del torrente circolatorio. Più del 50% dei casi di *E. coli* sono risultati resistenti ad almeno un gruppo di antimicrobici sotto sorveglianza. È stata evidenziata una resistenza in particolare all'aminopenicillina (57,2%), ai fluorochinoloni (22,8%) e alle cefalosporine di terza generazione (13,1%) sia assunti singolarmente che in combinazione con altri gruppi di antimicrobici.



Figura 4 *Escherichia Coli*. Percentuale (%) di casi isolati resistenti ai fluorochinoloni, per Paese UE/EEA, 2015

In Europa, la percentuale di infezioni resistenti ai fluorochinoloni subisce delle sensibili variazioni e oscilla tra il 6,8% in Islanda e il 45,5% a Cipro. In Italia si registrano valori ampiamente sopra la media (circa 44,4%). Stessa situazione rispetto all'aminopenicillina in cui i casi di resistenza variano dal 34,1% della Svezia fino ad arrivare al 73% della Romania. Anche in questo caso in Italia si registrano valori molto alti: ben il 67,4% delle infezioni da E. coli è resistente all'aminopenicillina.

Nel caso delle cefalosporine di terza generazione i valori oscillano dall'1,7% dell'Islanda al 38,5% della Bulgaria. L'Italia registra un valore del 30,1%, ancora una volta superiore alla media europea.

Streptococcus pneumoniae

Lo *Streptococcus pneumoniae* è molto comune specialmente nei bambini non vaccinati ed è la causa più frequente di polmonite, morbidità e mortalità.



Figura 5 *Streptococcus Pneumoniae*. Percentuale di casi isolati non suscettibili ai macrolidi per Paese EU/EEA, 2015

La percentuale di ceppi resistenti alla penicillina variano dallo 0,6% del Belgio al 39% della Romania. In Italia il valore è del 12,3%.

Nel caso della resistenza ai macrolidi, lo scenario è simile: si passa dallo 0% del Lussemburgo al 40% di Malta con l'Italia al 24,5%.

Staphylococcus aureus

Lo *Staphylococcus aureus* è un batterio che colonizza frequentemente le cavità nasali e la pelle. I ceppi resistenti alla meticillina (MRSA) sono la causa principale delle infezioni antibiotico resistenti associate all'ambiente ospedaliero. La percentuale di questi ceppi resistenti varia dallo 0% dell'Islanda al 57,2% della Romania. In Italia la percentuale di MRSA rimane ancora decisamente superiore alla media del 16,8% e arriva al 34,1%. Le persone che contraggono un'infezione da MRSA hanno il 64% in più di probabilità di morire rispetto a chi non ne è affetto.



Figura 6 *Staphylococcus aureus*. Percentuale di casi isolati resistenti alla meticillina per Paese EU/EEA, 2015

Acinetobacter

L'*Acinetobacter* comprende un diverso numero di specie di batteri appartenente alla famiglia dei Gram-negativi, la maggior parte dei quali ha una bassa patogenicità. La specie appartenente all'*Acinetobacter baumannii* è stata identificata come responsabile delle polmoniti nosocomiali, delle infezioni del flusso circolatorio e del tratto urinario e di altre infezioni dovute alla presenza di ferite profonde.

La percentuale di resistenza ai fluorochinoloni oscilla tra lo 0% del Belgio e il 94,9% della Grecia. L'Italia registra un valore molto alto (81,6%).

Anche nella resistenza agli aminoglicosidi i valori sono alti ma variano sensibilmente da Paese a Paese passando dallo 0% del Belgio al 90,4% della Lituania. L'Italia ancora una volta presenta una percentuale molto alta di infezioni resistenti (74,7%).



Figura 7 *Acinetobacter spp.* Percentuale di casi isolati resistenti alle combinazioni di fluorochinoloni, aminoglicosidi, e carbapenemi per Paese EU/EEA, 2015

Per quanto riguarda i carbapenemi, la percentuale di resistenza varia dallo 0% del Belgio al 93,5% della Grecia, con l'Italia che si attesta attorno al 78,3%.

Enterococco

I batteri enterococcici sono normalmente presenti nel tratto gastrointestinale di uomini e animali. La maggior parte delle infezioni sono causate dall'*Enterococcus faecalis*, resistente soprattutto alla gentamicina (31,3% dei casi) e dall'*Enterococcus faecium*, resistente in particolare alla vancomicina (8,3% dei casi).

Nel caso dell'*E. faecalis* la resistenza varia in Europa dall'8,6% di Cipro fino ad arrivare al 49,1% della Slovacchia. In Italia il valore è sopra la media (47,8%).

Riguardo all'*E. faecium*, la percentuale di resistenza oscilla tra lo 0% dell'Estonia e il 45,8% dell'Irlanda. Ancora una volta l'Italia è leggermente sopra la media (11,2%).



Figura 8 *Enterococcus faecalis*. Percentuale di casi isolati con alti livelli di resistenza alla gentamicina per Paese EU/EEA, 2015

Saggi di sensibilità e accuratezza

La sorveglianza dell'antibiotico resistenza rappresenta uno strumento essenziale per studiare e descrivere l'emergenza e la diffusione del fenomeno.

“I test di sensibilità agli antibiotici permettono la valutazione del profilo di sensibilità di un ceppo microbico, verso uno o più antibiotici. I test vengono eseguiti in condizioni standardizzate per garantire la riproducibilità e la accuratezza dei risultati. I risultati di questi test debbono essere adeguatamente interpretati per guidare la scelta dell'antibiotico da adottare. A tal fine contribuiscono, ovviamente, anche le informazioni cliniche e l'esperienza professionale”, spiega Rossolini.

Colistina

Il primo problema su cui si è focalizzata l'attenzione è quello della valutazione della sensibilità alla colistina. Le raccomandazioni del “CLASI EUCAST polymyxin breakpoints working group”

per la determinazione della MIC della colistina ci dicono che il metodo di riferimento è la microdiluizione in brodo standard utilizzando la colistina solfato. Secondo le raccomandazioni, inoltre, i dati che abbiamo a disposizione mostrano che i test di microdiluizione in brodo commerciali sono accettabili per la sensibilità alla colistina e non va utilizzata la disco diffusione e le tecniche a gradiente. Queste tecniche, infatti, presentano il problema della falsa suscettibilità. Infine, i sistemi semiautomatici non sono stati ancora validati ufficialmente.

Carbapenemi

La MIC dei carbapenemi viene considerata un indicatore importante per decidere se iniziare una terapia di associazione al carbapenemico nei ceppi produttori di carbapenemasi.

Esistono diversi test e metodi per determinare la MIC del meropenem. Alcuni studi mostrano risultati differenti con i diversi test, sia con *E. coli* che con *K. Pneumoniae*.

Fosfomicina

La fosfomicina è un farmaco interessante per tanti motivi, soprattutto perché ha un'attività intorno al 60-70% nei ceppi di *Klebsilla* produttrice di carbapenemasi. La fosfomicina non può essere saggiata con sistemi automatici, ma si utilizza l'agar diluizione per la valutazione della MIC. Uno studio che ha valutato i sistemi automatici in questo ambito ha mostrato la comparsa di molte false resistenze e false suscettibilità.

“Gli antibiotici sono gli unici farmaci il cui cattivo uso non si ripercuote tanto sul paziente singolo, ma sulle generazioni future. L'educazione degli operatori sanitari, la diagnosi microbiologica rapida e le metodiche di antimicrobial stewardship sono in grado, se applicate in tutti i settori, di arrestare l'incremento delle antibiotico-resistenze”, conclude Rossolini.

Elisa Spelta



- L'antibiotico resistenza è un problema globale, dal punto di vista geografico e dei vari settori: dalle strutture sanitarie, alla comunità, agli animali e all'ambiente.
- A preoccupare sono soprattutto la *Klebsiella Pneumoniae* Carbapenemasi-produttrice (KPC), resistente a tutti gli antibiotici nel 50% dei casi, e la *Pseudomonas aeruginosa*. Ormai resistenti anche il 15% delle infezioni urinarie extraospedale.
- Per migliorare il problema dell'antibiotico resistenza è necessario migliorare i sistemi di sorveglianza e omogeneizzare le varie metodiche.



Terapia delle infezioni difficili: i Gram negativi

Articolo tratto dalla relazione del **Dott. Mario Tumbarello**, *professore associato presso la Clinica delle Malattie Infettive, Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università Cattolica-Policlinico Gemelli di Roma*.

I batteri Gram-negativi sono costituiti da patogeni ad alta capacità di adattamento e sono causa delle più comuni infezioni intra-addominali, delle infezioni del tratto urinario, delle polmoniti nosocomiali o contratte in ospedale. *Klebsiella Pneumoniae*, *Escherichia coli* e *Pseudomonas aeruginosa* rappresentano il 70% di tutti i patogeni Gram-negativi che causano infezioni intra-ospedaliere. In particolare, la resistenza ai carbapenemi nella famiglia degli enterobatteri (CRE), di cui fanno parte *Klebsiella Pneumoniae* ed *Escherichia coli*, è causa di gravi problemi di resistenze. I CRE sono i più difficili da trattare perché sono resistenti a quasi tutti gli antibiotici disponibili e riescono a diffondersi molto rapidamente negli ambienti ospedalieri.

Escherichia coli

Il paziente tipo con infezione da *E.coli* è anziano, di lunga degenza, con emocolture positive per il batterio e con vari fattori di rischio.

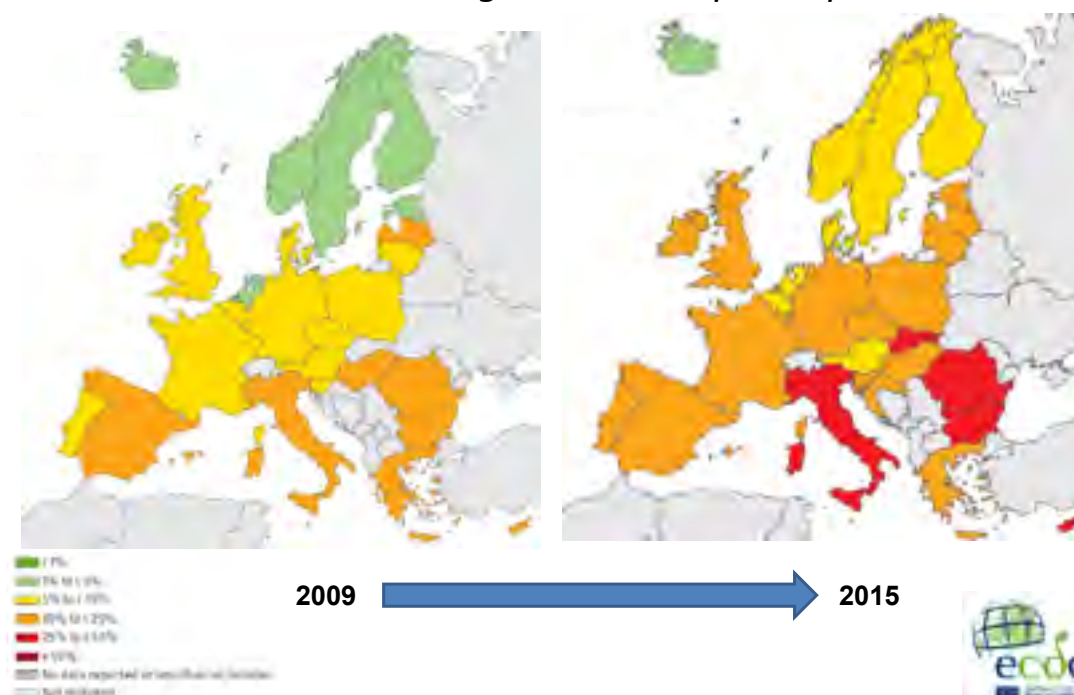
“Nel nostro Paese è abbastanza comune avere a che fare con *E.coli* produttori di ESBL (beta lattamasi a spettro esteso). In questi casi, attuare fin dall'inizio una terapia adeguata ha un impatto importante sulla sopravvivenza del paziente”, afferma Tumbarello.

Dai dati di letteratura emerge che, per queste infezioni, l'opzione da scegliere è la terapia con un carbapenemico. Questo è dimostrato anche dai risultati di uno studio pubblicato nel 2005

sul New England Journal of Medicine. Dopo circa 10 anni, un successivo lavoro di un gruppo statunitense, pubblicato su Clinical Infectious Disease, ribadisce lo stesso concetto: non solo il carbapenemico funziona meglio, ma i pazienti che iniziano la terapia con piperacillina/tazobactam e passano successivamente al carbapenemico presentano un outcome peggiore.

“Sembrerebbe tutto chiaro”, continua Tumbarello “se non fosse che, più o meno contemporaneamente, viene pubblicato uno studio effettuato da un consorzio internazionale, denominato INCREMENT, che dimostra esattamente il contrario: usare l'uno o l'altro farmaco porta allo stesso risultato. Ciò significa che su due importanti riviste di riferimento per gli specialisti che si occupano di malattie infettive sono riportati risultati opposti, entrambi dimostrati scientificamente. Questo ci fa capire le difficoltà che si incontrano in questo ambito”.

Escherichia coli: proportion of invasive isolates with resistance to third-generation cephalosporins



“Una strategia importante in questo contesto, sottolinea l’esperto, è rappresentata dalla terapia sequenziale. In base a questa strategia, si può iniziare il trattamento con piperacillina/tazobactam, poi si passa al carbapenemico o fosfomicina e successivamente alla “de-escalation”, cioè al progressivo passaggio a una terapia più mirata in base ai risultati delle colture batteriche”.

Klebsiella pneumoniae

Il paziente tipo con infezione da *Klebsiella Pneumoniae* è un soggetto ricoverato in un reparto di ematologia, con neutropenia, febbre e riscontro positivo per l’infezione. Nel nostro Paese, la frequenza di queste infezioni nei reparti di ematologia supera del 60% la frequenza riscontrata nei reparti di terapia intensiva.

“D’altra parte, fa rilevare Tumbarello, il rischio che una colonizzazione in un paziente onco-ematologico diventi batteriemia è molto più elevato rispetto a quello della popolazione normale, la cui percentuale si attesta intorno al 7-8%. Negli autotrapianti, tale rischio è pari a circa il 25%, mentre negli allotrapianti raggiunge quasi il 40%”.

La KPC (*Klebsiella Pneumoniae* che produce carbapanemasi) è frequente nel nostro Paese, ma oggi abbiamo nuovi farmaci attivi contro questi ceppi.

Per quanto riguarda il trattamento, la monoterapia con colistina non sembra più essere un’opzione efficace. Le prime segnalazioni di fallimento di tale regime in pazienti con shock settico risalgano a 5-6 anni fa. Esiste una differenza importante nel tasso di mortalità con la mono e la politerapia in questo setting (54% e 34%, rispettivamente). Questi dati sono confermati da un recente studio che ha evidenziato come la differenza maggiore, in termini di mortalità con la mono e la politerapia, si riscontri nei pazienti con prognosi peggiore.

Recentemente, è stato pubblicato su *Lancet Infectious Disease* uno studio del consorzio internazionale INCREMENT, in cui è



stata riscontrata una differenza a favore della terapia di combinazione nei pazienti con un rischio di mortalità superiore. Evidenze maggiori sull'efficacia della terapia di associazione si hanno con colistina o tigeciclina associate al carbapenemico.

Un'altra opzione terapeutica per queste infezioni è rappresentata dalla colistina ad alte dosi. Uno studio effettuato da un gruppo statunitense dimostra come 4,4 mg/kg (corrispondenti più o meno a 9 milioni di unità, utilizzate in Italia) siano un dosaggio corretto, associato a migliori outcome.

Alcuni dati dimostrano come i regimi contenenti colistina siano protettivi nei confronti dei pazienti con shock settico da KPC, ma la resistenza a questo farmaco rappresenta un problema importante. Uno studio recente, pubblicato quest'anno su *Clinical Infectious Disease*, evidenzia una notevole differenza in termini di mortalità tra ceppi colistina-resistenti e ceppi colistina-sensibili.

La resistenza alla colistina è solo parzialmente legata alla precedente somministrazione del farmaco. Infatti, la resistenza è mediata anche dalla presenza di un plasmide che trasporta il gene di resistenza.

“Se si ha a che fare con un ceppo colistina-resistente, la cosa più efficace è passare alla gentamicina; se anche questo non portasse a risultati, si può ricorrere alla fosfomicina”, afferma Tumbarello.

Uno studio spagnolo, condotto su pazienti colistina-resistenti, ha riscontrato una mortalità del 43% con la monoterapia (tigeciclina, gentamicina, fosfomicina) e del 25% con la terapia di combinazione (associando gli stessi farmaci fra loro).

Un'altra possibilità terapeutica per questo tipo di infezioni consiste nell'associazione di due carbapenemi. Questa strategia consente una guarigione in circa il 50% dei pazienti e rappresenta un'opzione da considerare nei soggetti che non hanno altra soluzione terapeutica o in alternativa alla colistina.

Passando a dati più recenti, Tumbarello ha presentato i risultati emersi da due trial, condotti rispettivamente su 38 e 37 pazienti con infezione da CRE, trattati con ceftazidime-avibactam per uso compassionevole. Gli studi comprendevano pazienti con batteriemie, polmoniti, infezioni intra-addominali (predominanti con il 68% dei casi), cutanee, dei tessuti molli e urinarie.

A fronte di una guarigione microbiologica e/o clinica del 70% circa in entrambi gli studi, la percentuale di pazienti in monoterapia e in terapia di combinazione era discordante: nel primo trial il 66% era stato sottoposto a una terapia di combinazione, mentre nel secondo studio, la percentuale di pazienti trattati con l'associazione dei farmaci era pari al 30%, con un preoccupante dato di resistenza (8%) emerso durante il trattamento.



Acinetobacter

La resistenza ai carbapenemi interessa non solo *Klebsiella*, ma anche altri batteri Gram-negativi, tra cui *Acinetobacter*, che presenta in Italia una percentuale di isolati resistenti >50%.

Come per *Klebsiella*, anche per *Acinetobacter* emerge il problema legato alla resistenza non associata a precedente terapia con colistina.

“Alcuni dati dimostrano un miglioramento con l’aggiunta di rifampicina a colistina nell’eradicazione microbiologica di *Acinetobacter*, ma ciò non ha avuto alcuna ripercussione positiva sulla mortalità”, spiega l’esperto. “La terapia con colistina aerosol, associata a quella endovenosa, è relativamente semplice, con pochi effetti collaterali, anche se non dà la certezza che la quantità inalata del farmaco sia completamente assorbita. Tutte le combinazioni a base di colistina (aztreonam, meropenem, vancomicina) hanno efficacia nei confronti dei batteri colistina-re-

sistenti, a dimostrazione del fatto che esiste un’azione sinergica non ancora chiarita”.

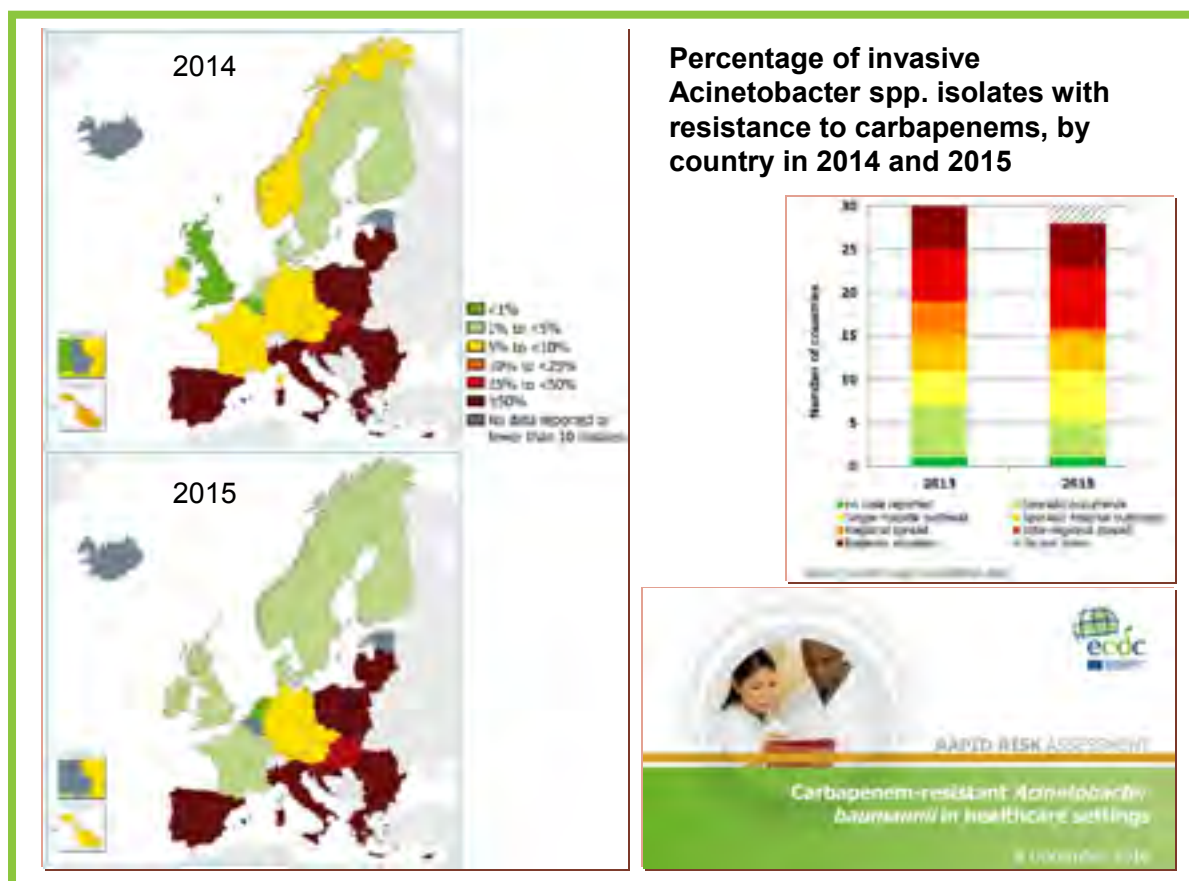
Pseudomonas aeruginosa

Di *Pseudomonas aeruginosa* non si conosce la percentuale di resistenza ai vari farmaci. Si parla genericamente di MDR (Multi-Drug Resistance) e le percentuali relative variano in Europa di anno in anno.

“L’ideale sarebbe avere a disposizione informazioni sull’epidemiologia locale”, afferma Tumbarello che, mostrando i dati relativi al Policlinico Gemelli, evidenzia come tra i pazienti trattati con una terapia empirica, quelli che ricevono carbapenemi ottengono risultati inferiori rispetto ai soggetti trattati con piperacillina/tazobactam, mentre per la terapia definitiva, le percentuali tra carbapenemi e piperacillina/tazobactam sono analoghe.

“Nel mio ospedale, la resistenza a piperacillina-tazobactam era inferiore rispetto a quella al carbapenemico. Con il passare degli anni, però, tale fenomeno è passato dal 18% al 35% nel 2016. La fosfomicina in associazione a un carbapenemico rappresenta una valida alternativa per le infezioni da CR-PA (Carbapenem Resistant Pseudomonas Aeruginosa), mentre ceftolozane-tazobactam, per una terapia di nicchia come le infezioni delle vie urinarie, si è dimostrato efficace quanto ceftazidime-avibactam (attivo sul 92% degli isolati) e più dei beta-lattamici, a fronte però della comparsa di resistenza durante il trattamento, aspetto che deve far riflettere in futuro sulle terapie di combinazione”.

Luisa Frevola





- Per *E. coli* produttore di ESBL, l'opzione da scegliere sembrerebbe essere una terapia con un carbapenemico.
- La KPC (*Klebsiella Pneumoniae* che produce carbapanemasi) è frequente nel nostro Paese, ma oggi abbiamo nuovi farmaci attivi contro questi ceppi.
- La resistenza ai carbapenemi interessa *Acinetobacter* e alcuni studi mostrano un miglioramento con l'aggiunta di rifampicina a colistina
- La fosfomicina in associazione a un carbapenemico rappresenta una valida alternativa per le infezioni da CR-PA (*Carbapenem Resistant Pseudomonas Aeruginosa*).



Infezioni da GRAM positivi: *Staphylococcus aureus*, la gestione del paziente oltre la terapia

Articolo tratto dalla relazione del **Prof. Pierluigi Viale**, direttore dell'Unità Operativa di Malattie Infettive al Sant'Orsola Malpighi di Bologna e professore ordinario presso il Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche dell'Università di Bologna

Lo *Staphylococcus aureus* è un batterio Gram-positivo della famiglia Staphylococcaceae. È presente sulla cute e sulle membrane mucose nel 20-30% delle persone sane. Talvolta può causare infezioni locali della pelle, ma anche infezioni più gravi. Alcuni ceppi di questo batterio hanno sviluppato una resistenza agli antibiotici beta-lattamici, tra cui le penicilline. Questi ceppi sono noti con il nome di *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente (MRSA). L'MRSA si trasmette all'uomo prevalentemente mediante contatto diretto con la persona infetta o con strumenti e apparecchiature medicali. L'MRSA è problematico soprattutto negli ospedali, dove i pazienti con un sistema immunitario indebolito sono più esposti al rischio di infezione.

“A differenza di quello che accade per i batteri Gram-negativi, in cui si hanno a disposizione poche opzioni terapeutiche, per le infezioni da *Staphylococcus aureus* abbiamo un corredo terapeutico ampio e abbastanza soddisfacente, il che ci permette di occuparci del paziente a 360°”, spiega il **Prof. Pierluigi Viale**.

Un ampio studio osservazionale pubblicato su JAMA Internal Medicine ha analizzato 36.868 casi di batteriemia da *Staphylococcus aureus* verificatisi tra il 2003 e il 2014 in 124 ospedali statunitensi. Di queste infezioni, il 52,4% era resistente alla meticillina (MRSA Methicillin-Resistant *Staphylococcus Aureus*) e



 **GUARDA IL VIDEO**

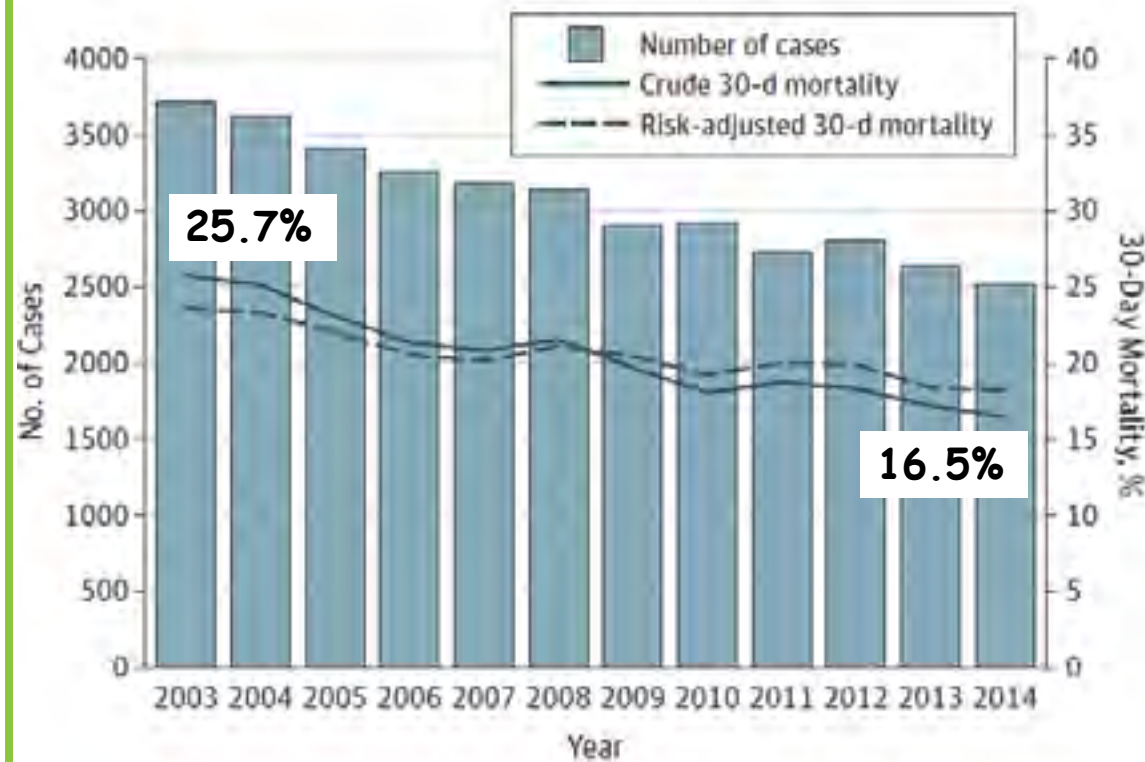
il 47,6% era sensibile al farmaco (MSSA). In questo studio, la percentuale di decessi per tutte le cause è diminuita progressivamente, dal 25,7% nel 2003 al 16,5% nel 2014 (**Figura 1**).

L'obiettivo dello studio era anche quello di analizzare le pratiche di gestione del paziente e il loro impatto sulla sopravvivenza dei pazienti.

Gli autori hanno valutato tre aspetti in particolare: l'appropriatezza della terapia antibiotica, lo studio ecocardiografico di routine e il consulto specialistico ID.

I risultati hanno evidenziato che esiste un effetto positivo sulla mortalità man mano che si passa dalla mancata applicazione di

Association of Evidence-Based Care Processes With Mortality in *Staphylococcus aureus* Bacteremia at Veterans Health Administration Hospitals, 2003-2014
Goto M et al, JAMA Intern Med. Published online September 5, 2017.



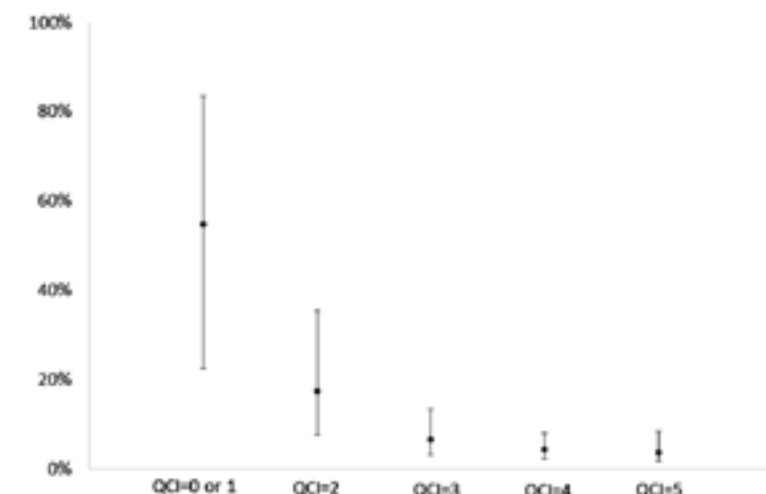
tutti e tre i parametri alla piena applicazione di essi, così da far concludere agli autori che il 57% di riduzione del rischio di mortalità, osservato tra il 2003 e il 2014, era dovuto all'aumentato utilizzo di queste tre specifiche pratiche cliniche.

Un altro studio, pubblicato recentemente e condotto da un team di ricercatori giapponesi su una casistica minore, ma pur sempre significativa (477 casi di SAB (batteriemia da *S. Aureus*), ha individuato cinque indicatori di qualità dell'intervento medico (QCI) per la gestione del paziente. Questi indicatori sono: la ricerca precoce di un'eventuale raccolta o focus infettivo da sottoporre a drenaggio chirurgico (*early source control*), l'ecocardiografia, l'uso di beta-lattamici nei batteri MSSA, un'appropriata durata della terapia in accordo con la complessità dell'infezione e infine l'emocultura di *follow-up*.

“È importante ricordare, afferma Viale, che nell'infezione da *Staphylococcus aureus* la guarigione non può basarsi solo sui sintomi, ma è necessario che l'emocultura di *follow-up* sia negativa per dichiarare il paziente guarito e deve esistere una documentazione microbiologica della clearance microbica; il tempo di negativizzazione dell'emocultura rappresenta un parametro diagnostico rilevante. Inoltre, la durata della terapia non deve essere più legata a linee guida e quindi non deve avere tempi predefiniti. Oggi possiamo affermare che la durata della terapia delle batteriemie da stafilococco cambia in considerazione del sito d'infezione e della complessità dell'infezione stessa. Speriamo in futuro di arrivare a definire quali siano le condizioni per la sospensione precoce della terapia, come è già stato fatto per le polmoniti”.

Nello studio giapponese, la percentuale in cui i medici hanno aderito ad almeno quattro QCI è aumentata gradualmente dal 47,5% nel 2006 al 79,3% nel 2014 ($p=0,001$). I risultati dello studio sono molto chiari: la mortalità diminuisce in modo significativo se si aumentano i QCI utilizzati, da valori intorno al 50% se si utilizza un solo QCI a valori al di sotto del 10% se si utilizzano 4 o 5 QCI (**Figura 2**).

Predicted mortality of patients with SAB based on QCIs Points



Le riacutizzazioni

“La tendenza a recidivare di *Staphylococcus aureus* è un altro aspetto da considerare attentamente, spiega Viale. Può accadere che i pazienti accedano nuovamente ai nostri ospedali dopo qualche settimana, o anche dopo qualche mese, con una ricorrenza da SAB”, precisa Viale.

“Il problema è stato preso in esame in un trial pubblicato nel 2015 da Nguyen CT et al., che ha valutato il tasso di riammissioni per recidiva entro 30 giorni dalla dimissione. Dallo studio è emersa una significatività a favore del gruppo in cui erano stati implementati i programmi di gestione del paziente quali: avviare antibiotici efficaci entro 24 ore dalla diagnosi, raggiungere le concentrazioni terapeutiche di vancomicina, somministrare beta-lattamici se i batteri erano MSSA, ottenere colture di sangue ripetute ogni 48 ore fino alla clearance, effettuare un trattamento di durata appropriata, eliminare i foci di infezione, effettuare un ecocardiogramma nel caso di batteriemia complicata. L'implementazione di un “pacchetto” completo di assistenza gestionale per il paziente è stato associato a una diminuzione della riammissione ospedaliera per SAB”, sottolinea l'esperto.

Esperienza italiana

“Partendo dall'esperienza dei colleghi, all'ospedale Sant'Orsola di Bologna abbiamo aggiornato il “pacchetto” delle misure gestionali per il paziente con SAB, spiega Viale. È un'esperienza recente, ma in un anno abbiamo raccolto i dati di 120 pazienti”.

Spiegando l'approccio messo in atto nel loro ospedale, Viale spiega che “rilevanti sono gli warning elettronici per emocolture positive da vari patogeni. Secondo l'esperto, è inoltre necessario somministrare un trattamento empirico per batteri Gram-positivi, coerente con la suscettibilità o la resistenza del patogeno e di durata microbiologicamente e clinicamente guidata, ripetere le colture ematiche fino a che la clearance non sia documentata, dosare la vancomicina ad almeno 15mg/l, ef-





fettuare uno studio ecocardiografico per tutti i pazienti, attuare un'immediata rimozione del CVC ed effettuare un'ecografia del collo, se necessario. Importante, anche se costosa, è la PET, che permette un'identificazione più rapida e più precisa di foci metastatici rispetto alla TAC".

"La malattia che abbiamo descritto è tutt'altro che banale (21% di mortalità a 30 giorni con il 14% di recidive di batteriemia a 3 mesi) e se avessimo diagnosticato le batteriemie complicate secondo i criteri standard avremmo avuto un tasso del 50%. Da ciò si evidenzia chiaramente che l'approccio aggressivo è di notevole utilità in termini di miglioramento diagnostico, riduzione di mortalità e incidenza di recidive", spiega Viale.

Monoterapia

La Società Europea di Chemioterapia afferma, in un documento di consenso, che la vancomicina resta il farmaco di riferimento per le infezioni sistemiche da MRSA. Ciò non significa che non esistano nuove terapie, ma esistono problemi legati alle resi-

stenze, in particolare quella alla meticillina, la ridotta sensibilità alla daptomicina, la rifampicino-resistenza e le varie problematiche legate al biofilm. In aggiunta, si assiste al progressivo aumento delle MIC di vancomicina (fenomeno noto come "vancomycin MIC creep").

Terapia di combinazione

Non sono molte le combinazioni che hanno dimostrato una chiara evidenza di efficacia. Esiste uno studio retrospettivo di un gruppo tedesco che ha valutato 452 casi trattati con la monoterapia rispetto a 512 trattati in regime di combinazione. La casistica, che conteneva molti più batteri MSSA che MRSA, non ha evidenziato differenze nella mortalità e solo l'età, l'indice di Charlson e la sepsi/shock settico si sono dimostrati indipendentemente correlati alla sopravvivenza.

"Si tende ad usare la terapia combinata quando si è di fronte a infezioni particolarmente difficili quali endocardite, infezioni osteoarticolari o associate a device e biofilm. Si può considerare

di combinare agenti che sono attivi sulla membrana degli stafilococchi (glicopeptidi/oxacillina, cefazolina) con aminoglicosidi/rifampicina, fosfomicina o fluorochinoloni. Strategie più recenti prevedono vancomicina o daptomicina in combinazione con beta-lattamici. Di quest'ultima combinazione esistono moltissimi dati in vitro che mostrano la proprietà sinergica dei due composti, unitamente con una attività battericida più rapida in grado di prevenire la disseminazione batterica e di ottimizzare l'attività sui biofilm", spiega Viale.

Uno studio pubblicato quest'anno ha dimostrato come la combinazione di ceftarolina e daptomicina ha in vitro un'attività sinergica e antibatterica verso germi daptomicina resistenti. Purtroppo però le evidenze cliniche supportate da studi condotti ad hoc sono poco significative. Ad oggi, sono stati effettuati pochi trial clinici su uno scarso numero di pazienti in questo ambito. Tra questi, uno studio condotto su 24 pazienti evidenziata l'efficacia di daptomicina e cotrimoxazolo, mentre un altro studio condotto su soli 16 casi e che ha valutato la combinazione fosfomicina e imipenem, mostra percentuali di successo molto significative.

Luisa Frevola



- A differenza di quello che accade per i batteri Gram negativi, in cui si hanno a disposizione poche opzioni terapeutiche, per le infezioni da *Staphylococcus aureus* abbiamo uncorredo terapeutico ampio e abbastanza soddisfacente, il che ci permette di occuparci del paziente a 360°.
- La guarigione del paziente non si ottiene solo con la somministrazione di farmaci, ma tramite una serie di percorsi clinici.
- La Società Europea di Chemioterapia afferma, in un documento di consenso, che la vancomicina resta il farmaco di riferimento per le infezioni sistemiche da MRSA.





Corretto uso degli antibiotici e antimicrobial stewardship

L'uso inappropriato degli antibiotici porta inevitabilmente allo sviluppo di resistenze. Il termine antimicrobial stewardship si riferisce a una serie di interventi coordinati, che hanno lo scopo di promuovere l'uso appropriato degli antimicrobici e che indirizzano nella scelta ottimale del farmaco, della dose, della durata della terapia e della via di somministrazione.

Una gestione coordinata e multidisciplinare della terapia antimicrobica è ormai indispensabile nella cura delle infezioni, sia per raggiungere risultati clinici ottimali, sia per ridurre al minimo la tossicità e i potenziali eventi avversi correlati ai farmaci, i costi sanitari, la durata della degenza e per limitare la selezione di ceppi resistenti agli antibiotici.

 **GUARDA IL VIDEO**



Trattamento della malattia da *Clostridium difficile*: lo stato dell'arte

Tratto dalla relazione di **Nicola Petrosillo**, *Direttore del Dipartimento Clinico e di Ricerca in Malattie Infettive, Istituto Nazionale per le Malattie Infettive "L. Spallanzani", IRCCS, di Roma.*

Clostridium difficile è un batterio patogeno che rappresenta la causa principale di diarrea associata agli antibiotici nei pazienti ricoverati e di colite pseudomembranosa a livello globale. Dal 2000 in poi, l'incidenza, la gravità e i costi dell'infezione da *C. difficile* sono aumentate e, ad oggi, tale infezione rimane una causa significativa di morbosità e mortalità in tutto il mondo. Gli approcci attualmente in uso per ridurre l'impatto, infatti, non hanno portato a un declino consistente dei tassi di infezione.

Linee guida da rivalutare

Nelle ultime linee guida della European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) sulla terapia delle infezioni da *C. difficile* [1] e in una successiva review [2] viene riportato il trattamento raccomandato a seconda della gravità dell'infezione. In questi documenti, vengono indicati come trattamenti di prima linea per la maggior parte dei pazienti metronidazolo e vancomicina. In particolare, nelle forme non gravi il trattamento raccomandato è metronidazolo (500 mg tre volte al giorno per 10 giorni), mentre nelle forme gravi si raccomanda vancomicina (125 mg quattro volte al giorno per 10 giorni). (tab.1)

Dati recenti, tuttavia, portano a rimettere almeno parzialmente in discussione la validità assoluta della prima indicazione. Infatti, in una metanalisi pubblicata nel 2015 su PloS one [3], infatti, non si è trovata alcuna differenza significativa tra metronidazolo e vancomicina per il trattamento delle forme lievi di CDI (tab.2).



Prof. Nicola Petrosillo

Infezioni da *C. difficile*: epidemiologia e strategie terapeutiche

GUARDA IL VIDEO

First-line option	Second-line option
Nonsevere CDI	
Metronidazole (500 mg TID 10 days)*	Vancomycin (125 mg QID 10 days)** Fidaxomicin (200 mg BID 10 days)**
Severe CDI	
Vancomycin (125 mg QID 10 days)*	Fidaxomicin (200 mg BID 10 days)**
First recurrence	
Vancomycin (125 mg QID 10 days)** Fidaxomicin (200 mg BID 10 days)**	Metronidazole (500 mg TID 10 days)***
Notes: For information on rates of recurrence for each therapeutic regimen, please refer ESCMID guidelines. *Indicates strong support for recommendation of use; **Indicates moderate support for recommendation of use; ***Indicates marginal support for recommendation of use. Data from Debast et al. ²⁰	
Abbreviations: CDI, <i>Clostridium difficile</i> infection; TID, three times daily; QID, four times a day; BID, twice daily.	

Tabella 1. Regimi terapeutici per l'infezione da *C. difficile*.

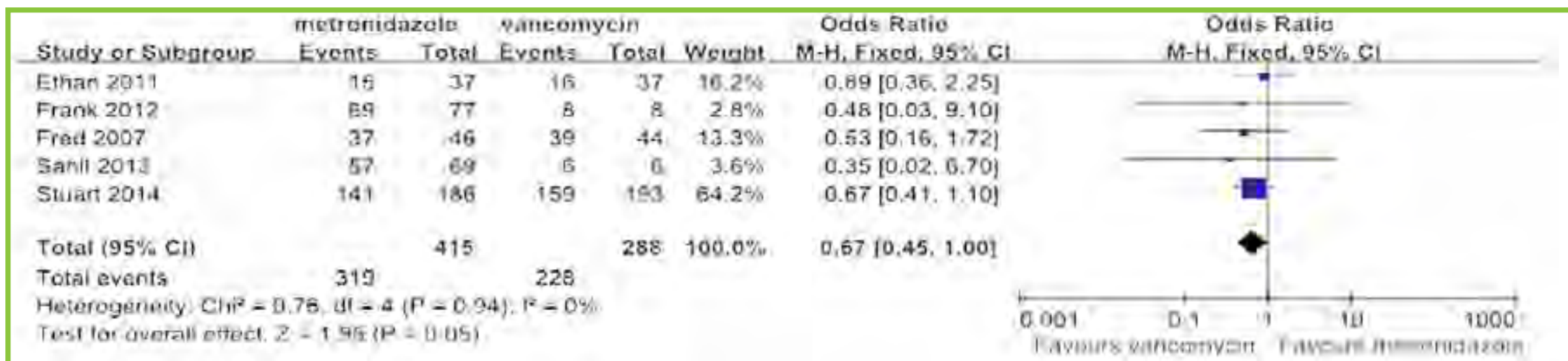
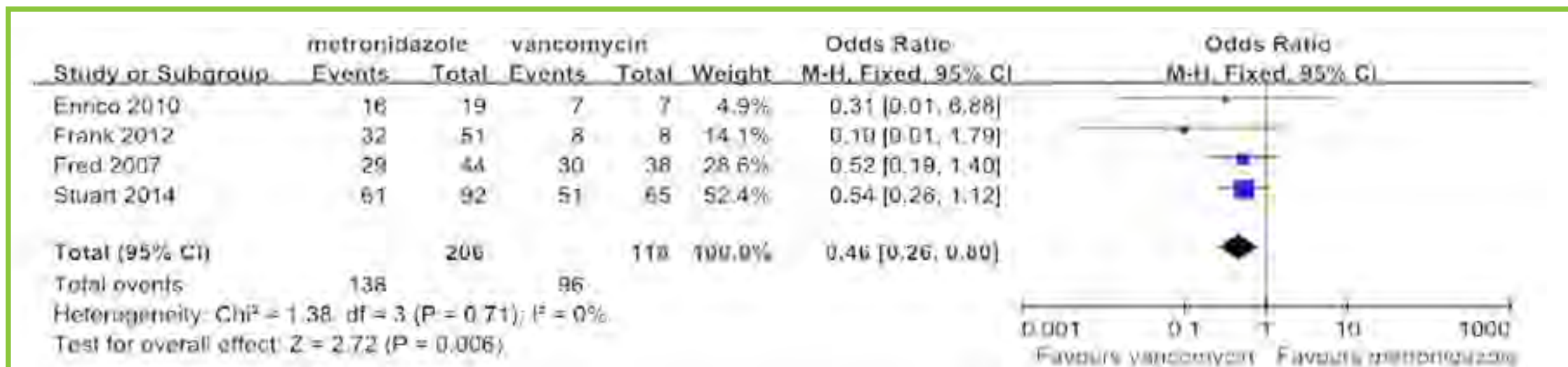


Tabella 2. Efficacia clinica di metronidazolonidazolo vs vancomicina nelle forme lievi di infezione da C. difficile.

Tra i motivi per cui è prevalsa la raccomandazione di utilizzare metronidazolo per le forme lievi vi sono il minor costo rispetto a vancomicina e il fatto che quest'ultima potrebbe dar luogo più facilmente alla generazione e alla proliferazione di enterococchi vancomicina-resistenti. Bisogna tener conto, tuttavia, che metronidazolo provoca effetti collaterali non indifferenti.

La stessa metanalisi conferma, invece, in modo chiaro la superiorità significativa di vancomicina rispetto a metronidazolo nelle forme gravi (tab.3) ed evidenzia che la terapia di combinazione non è significativamente più efficace della monoterapia (tab.4).



Metronidazole vs vancomycin for severe CDI

Tabella 3. Efficacia clinica di metronidazolo vs vancomicina nelle forme gravi di infezione da C. difficile

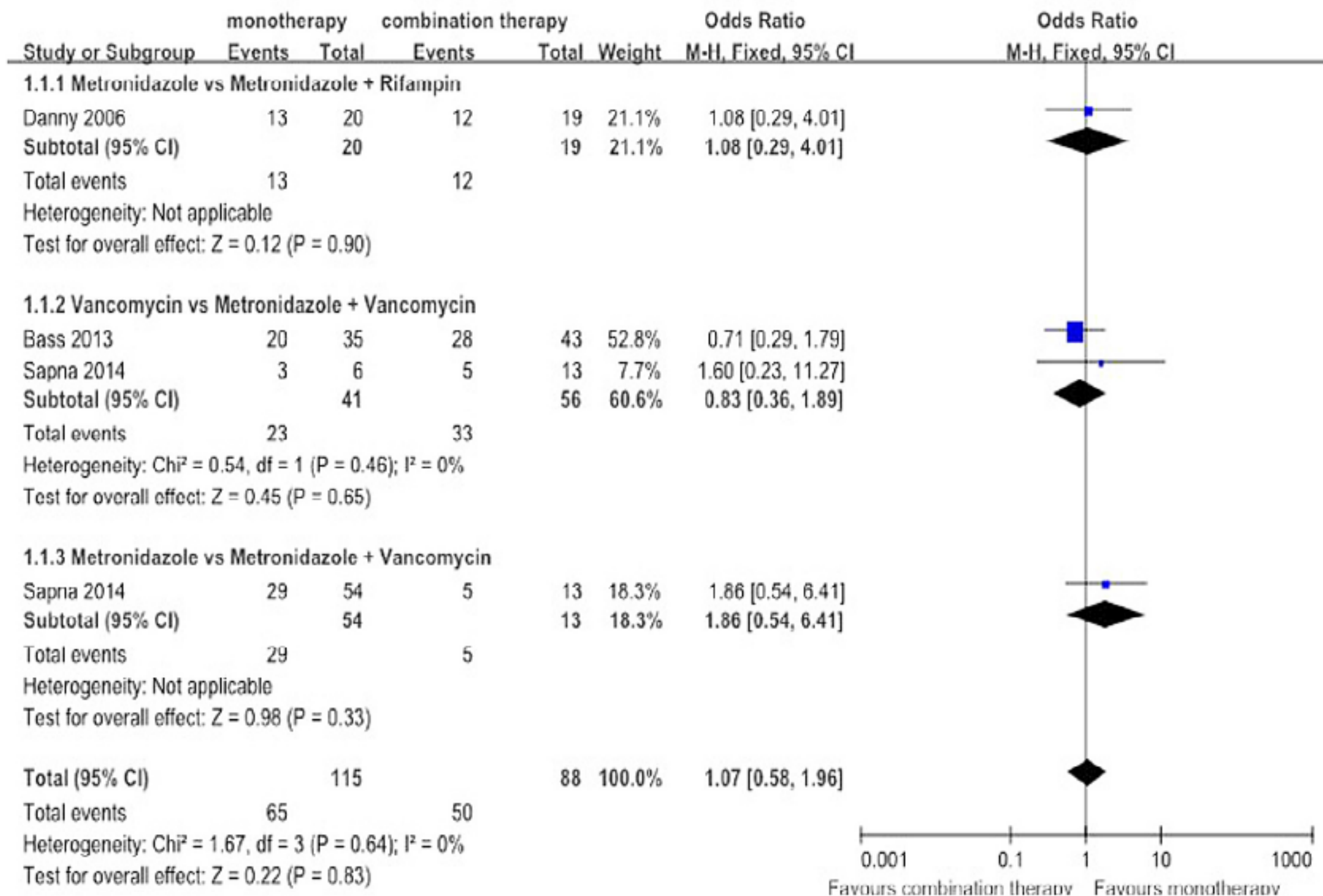


Tabella 4. Efficacia clinica della monoterapia vs la combinazione nel trattamento dell'infezione da C. difficile.

Inoltre, la metanalisi non evidenzia una chiara superiorità di un agente rispetto all'altro per quanto riguarda l'incidenza delle recidive dell'infezione da C. difficile ([tab.5](#)).

I dati più recenti sono quelli di una review della Cochrane Library pubblicata nel 2017 [4]. La review ha riguardato 22 studi (con un totale di 3215 partecipanti), la maggior parte dei quali (16) avevano incluso pazienti con forme moderate e lievi di infezione

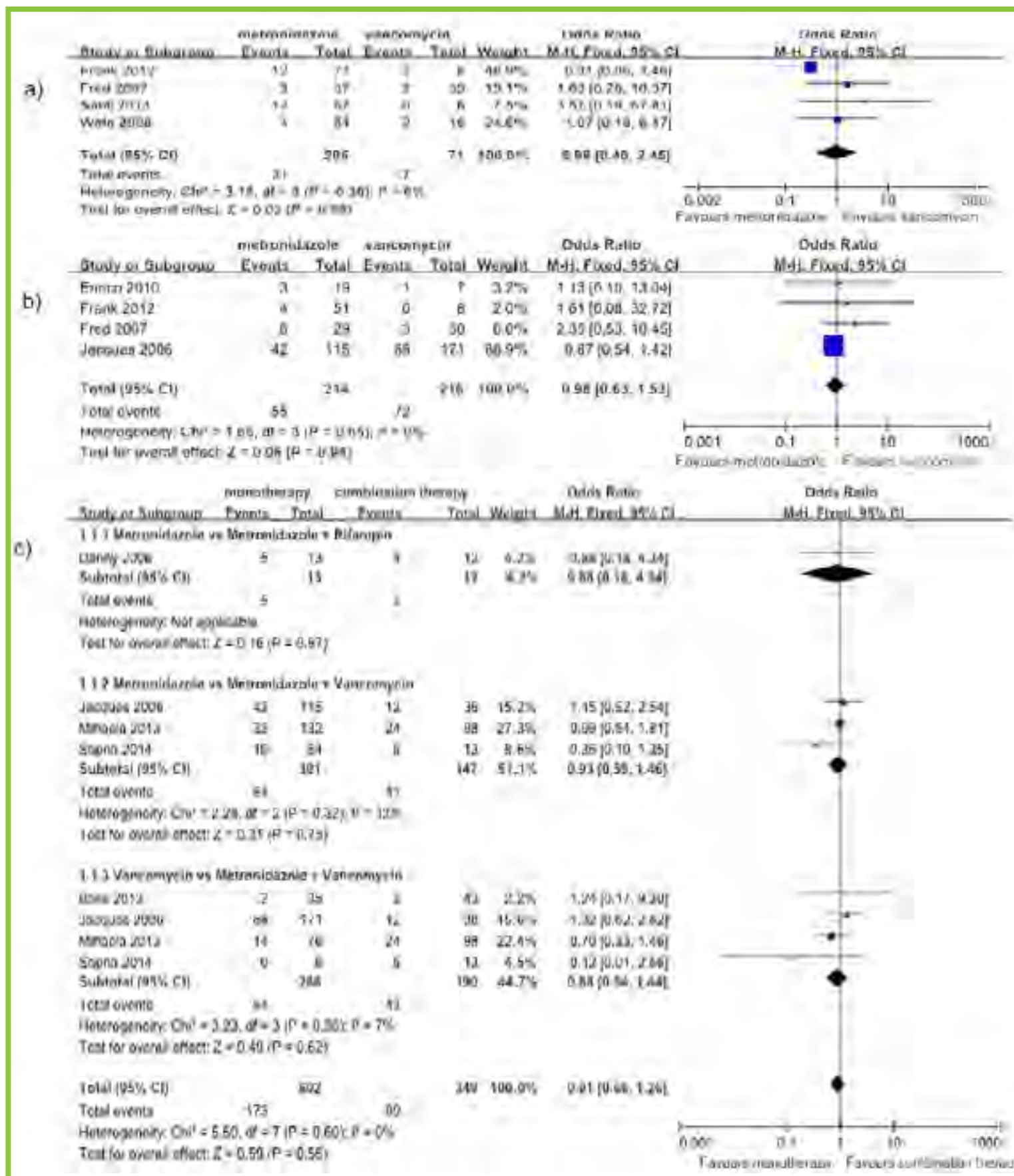


Tabella 5. Efficacia clinica di metronidazolo vs vancomicina contro le recidive dell'infezione da *C. difficile*.

da *C. difficile* ed escluso quelli con forme gravi. Nei diversi trial sono stati valutati svariati antibiotici (ben 16, fra cui, oltre a metronidazolo e vancomicina, anche l'acido fusidico, la bacitracina e la fidaxomicina. Nella maggior parte degli studi si è confrontata la vancomicina rispetto agli altri antibiotici e solo in uno è stata paragonata al placebo. In quest'analisi, vancomicina è risultata più efficace di metronidazolo e fidaxomicina più efficace di vancomicina (tab.6), mentre teicoplanina potrebbe essere più efficace di vancomicina nella cura dei sintomi, anche se la qualità delle evidenze per quest'ultimo confronto è molto bassa; tuttavia, per quanto riguarda l'aspetto dei costi, metronidazolo risulta essere il farmaco più economico fra quelli analizzati, mentre fidaxomicina è quello più costoso.

Studio della patogenesi chiave per una gestione ottimale dell'infezione

Lo studio della patogenesi rimane l'elemento chiave per una gestione ottimale dell'infezione da *C. difficile*. I principali fattori di virulenza del *C. difficile* sono le tossine prodotte dal batterio, la tossina A e, soprattutto, la tossina B, che provocano i sintomi danneggiando l'epitelio gastrointestinale attraverso la disorganizzazione del citoscheletro ed evocando una risposta infiammatoria. È stato dimostrato che la patogenesi dell'infezione da *C. difficile* ha un andamento trifasico e prevede una prima fase di soppressione del microbiota, una seconda fase di danno collaterale e una terza fase, una finestra di vulnerabilità, durante la quale si può sviluppare una recidiva (fig.1).

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Vancomycin	Fidaxomicin				
Symptomatic Cure Follow-up: mean 4 weeks	610 per 1000 ¹	713 per 1000 (652 to 774)	RR 1.17 (1.07 to 1.27)	1164 (2 studies)	⊕⊕⊕○ moderate ²	

*The basis for the assumed risk (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The corresponding risk (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).
CI: Confidence interval; RR: Risk ratio;

Tabella 6. Efficacia clinica di vancomicina vs fidaxomicina contro la diarrea associata all'infezione da C. difficile.

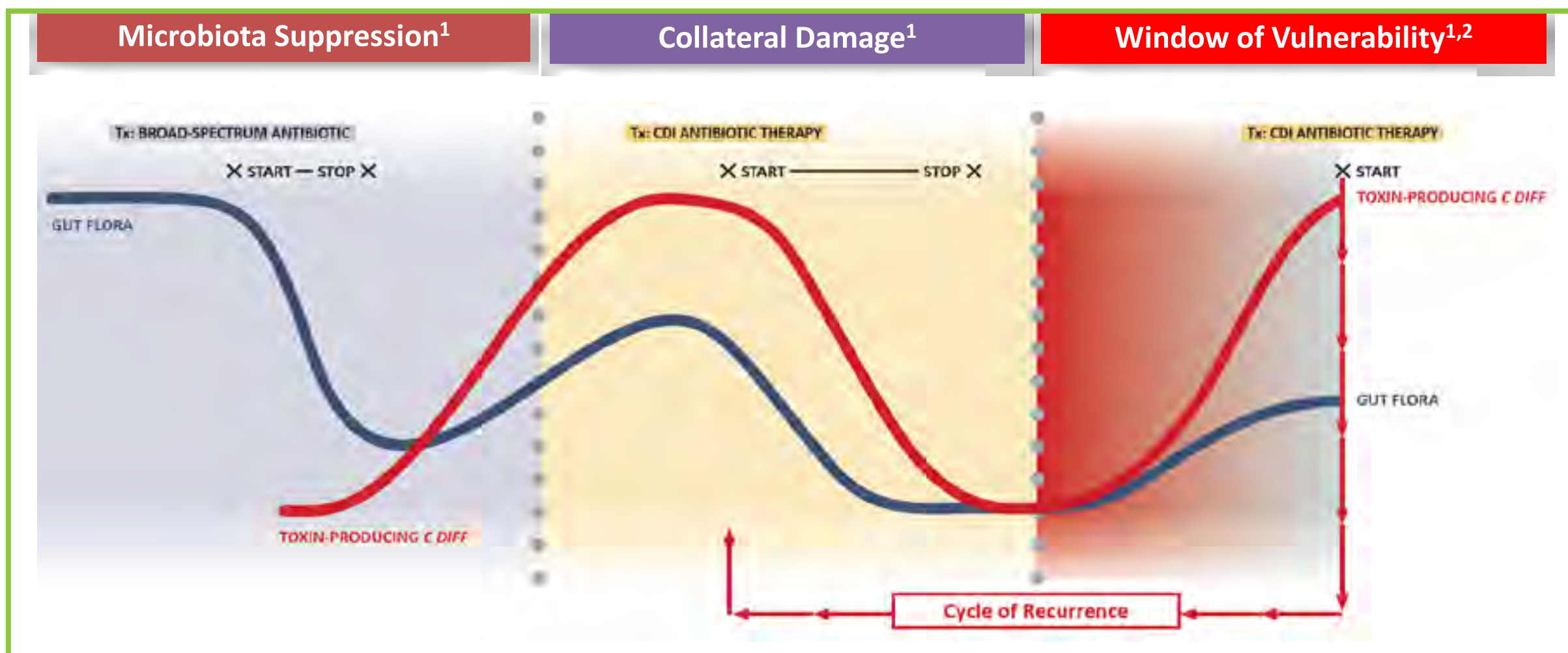


Figura 1. Patogenesi trifasica dell'infezione da C. difficile

Nella prima fase, l'avvio di una terapia antibiotica causa la modificazione del microbiota intestinale. Se in questa fase il paziente ingerisce spore di *C. difficile*, la modificazione ed il depauperamento del microbiota intestinale creano un ambiente in cui le spore possono germinare, trasformandosi in forme vegetative e in grado di produrre tossine.

Segue la fase del danno collaterale, nella quale l'infezione si manifesta attraverso le tossine prodotte dal batterio e provoca sintomi di gravità variabile (da una lieve diarrea a un'infezione severa e complicata) legati al danneggiamento dell'epitelio gastrointestinale e alla risposta infiammatoria. Il trattamento con antibiotici per curare l'infezione da *C. difficile* può portare alla soppressione del batterio, ma nel contempo, provocare un danno collaterale al microbiota intestinale residuo.

La terza fase è quella della finestra di vulnerabilità, in cui il paziente è ad alto rischio di recidiva. Tale fase inizia nel momento in cui gli antibiotici contro il *C. difficile* hanno raggiunto livelli sub-inibitori e il microbiota intestinale inizia a ricostituirsi. In questo periodo, è in atto una competizione fra la ricostituzione del microbiota intestinale e la ricrescita del *C. difficile* grazie a spore persistenti nel tratto gastrointestinale. Se quest'ultima ha la meglio, la produzione di tossine da parte delle cellule vegetative del *C. difficile* avvia nuovamente il ciclo dei sintomi dell'infezione, che richiedono un nuovo trattamento con antibiotici contro il batterio.

Nuovi agenti antimicrobici

Anche sulla base di queste conoscenze, sono attualmente in corso o sono già stati conclusi diversi studi di fase II e III su nuovi agenti antimicrobici, ma non è ancora chiaro quale sarà in futuro il ruolo di questi farmaci nel trattamento dell'infezione da *C. difficile*.

Uno di questi è cadazolid, un ibrido oxazolidinone-fluorochinolone che inibisce la sintesi proteica e, in misura minore, la sin-



tesi del DNA di *C. difficile*. Questo agente è assorbito molto poco dopo la somministrazione orale (due volte al giorno) per cui si ritrova altamente concentrato nelle feci, dove sembra avere un impatto relativamente basso sul microbiota intestinale. In uno studio di fase II randomizzato e in doppio cieco, cadazolid si è associato a un tempo di risoluzione dei sintomi dell'infezione simile a quello di vancomicina e a un tasso di risposta sostenuta superiore [6]. In uno studio appena concluso di fase III, cadazolid si è dimostrato non inferiore a vancomicina in termini di risposta clinica, superiore in termini di mantenimento della risposta e probabilmente arriverà in commercio, anche sarà un po' più costoso rispetto a metronidazolo e vancomicina.

Un altro agente studiato di recente e abbastanza promettente è ridinilazolo. Uno studio di fase II randomizzato, controllato e in doppio cieco, pubblicato su *Lancet Infectious Diseases* nel 2017, ha evidenziato che il trattamento con ridinilazolo 200 mg due volte al giorno per os per 10 gg. funziona abbastanza bene e non è inferiore a quello con vancomicina nella terapia della forma primaria, anche se meno efficace nel trattamento delle recidive, ma soprattutto si associa a una significativa riduzione degli episodi di recidiva a lungo termine (fig.2) [8].

Il maggiore motivo principale di preoccupazione nel controllare la diffusione del *C. difficile* in ambito ospedaliero è la contaminazione ambientale e la cross-trasmissione dovuta allo shedding delle spore da pazienti infettati da questo microrganismo. Pertanto, quando si devono somministrare gli antibiotici per curare un'infezione *C. difficile*, bisognerebbe ricorrere ad agenti che aiutino a evitare la diffusione delle spore nell'ambiente.

Da questo punto di vista, fidaxomicina sembra essere più efficace rispetto ad altri farmaci. Uno studio in vitro in cui si è confrontato l'effetto di fidaxomicina e del suo metabolita, OP1118, sulla cinetica della sporulazione rispetto a quello di vancomicina, rifaximina e metronidazolo ha dimostrato che dopo l'ag-

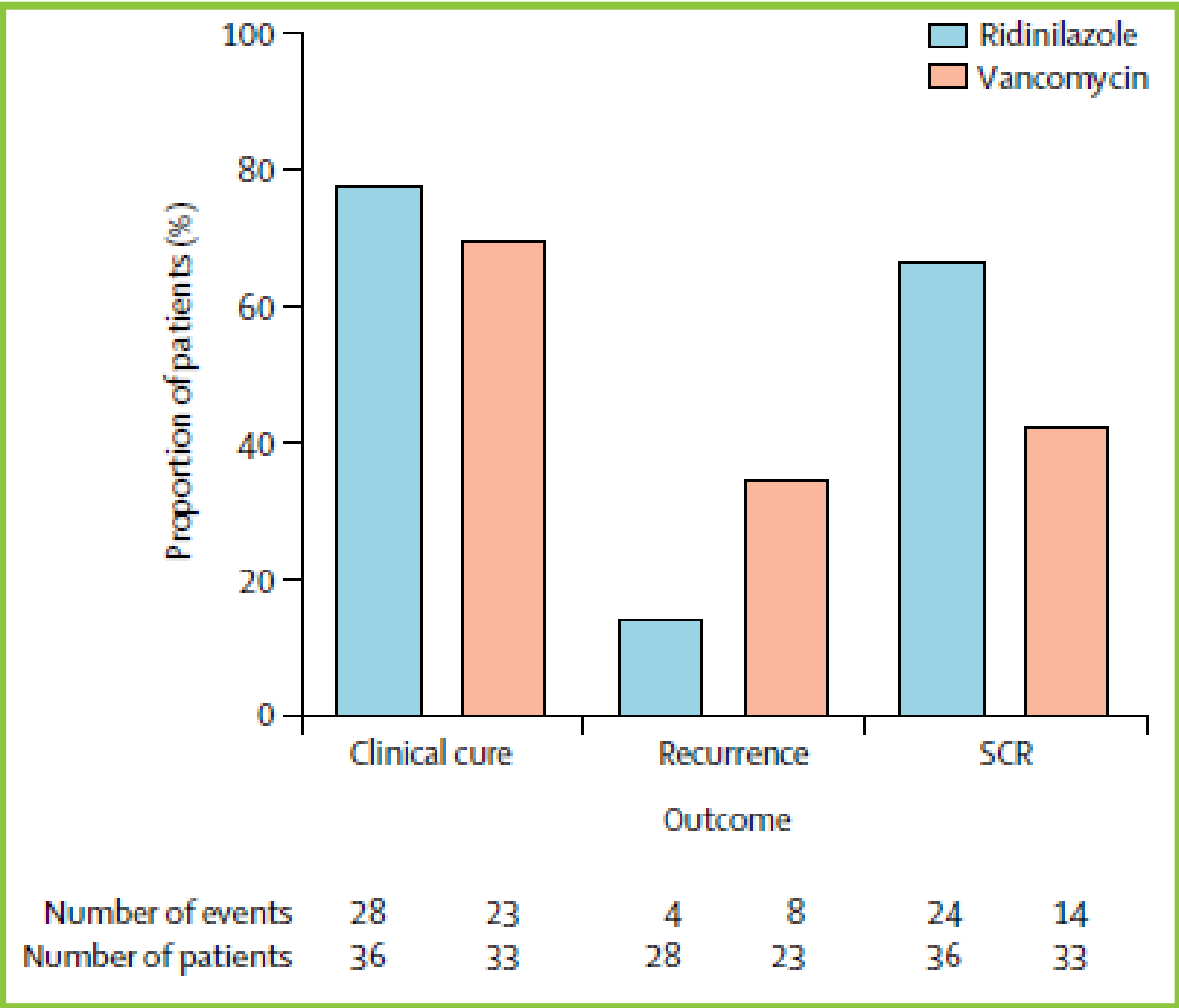


Figura 2. Efficacia clinica di ridinilazolo rispetto a vancomicina

giunta di fidaxomicina e del suo metabolita a cellule in stato stazionario di ceppi di *C. difficile*, la produzione di spore è cessata completamente, mentre questo non è successo con i farmaci di confronto.

Fidaxomicina inibisce la produzione delle spore bloccando la sintesi dell'mRNA batterico associato alla sporulazione. Uno studio ha dimostrato che la conta delle spore di *C. difficile* post-trattamento è significativamente più bassa nei soggetti trattati con fidaxomicina rispetto a quelli trattati con vancomicina, nei quali è anche più probabile la ricomparsa della tossina B del batterio. Inoltre, uno studio di Biswas e collaboratori ha evidenziato una minore contaminazione ambientale nelle stanze dei pazienti trattati con fidaxomicina rispetto alle stanze dei pazienti trattati con metronidazolo e/o vancomicina.



Profilassi delle recidive

Un'area di grande interesse per la ricerca è quella della profilassi delle recidive, il vero *unmet need* nel trattamento dell'infezione da *C. difficile*. Infatti, il 15-20% dei pazienti infettati una prima volta dal batterio presenta recidive frequenti e l'incidenza della recidiva e la sua gravità aumentano esponenzialmente all'aumentare del numero delle recidive stesse. Le recidive rappresentano un problema nel problema perché, oltre ad essere più difficili da trattare, richiedono un nuovo ricovero del paziente, hanno costi maggiori e hanno un esito in generale più negativo rispetto alla prima infezione. Per questo, vi sono attualmente molti approcci allo studio per la loro prevenzione.

Tra questi, per esempio, vi è la ribaxamasi, una beta-lattamasi ricombinante che si assume per bocca in concomitanza con gli antibiotici beta-lattamici e che praticamente degrada l'antibiotico residuo non metabolizzato presente nell'intestino, al fine di prevenire una disbiosi intestinale. Attualmente è in corso uno studio di fase II, in doppio cieco e controllato con placebo, in cui si stanno valutando la sicurezza e la capacità dell'enzima di ridurre il rischio di infezione da *C. difficile*.

Un altro approccio è rappresentato da DAV132, che altro non è se non un prodotto a base di carbone attivo incapsulato in pillole gastroprotette. Si tratta di un prodotto assorbente che cattura in modo irreversibile gli antibiotici nell'intestino evitando un impatto negativo sulla flora intestinale. Studi in vitro su modelli di intestino umano e studi in vivo sul modello animale hanno dato risultati positivi, ma non si hanno ancora dati di efficacia clinica. L'immunizzazione attiva contro *C. difficile* avrà certamente un ruolo strategico e ci sono diversi vaccini molto interessanti in fase II/III di sviluppo. Tre di essi, basati sulle tossine del batterio, hanno raggiunto la fase II. Quello in fase più avanzata è un vaccino molto promettente basato su un tossoide (tossina inattivata in formalina) di cui è stata dimostrata la sicurezza in sei trial di fase I [***]. Richiede tre dosi e dà una forte sieroprotezione che,

tuttavia, dipende più dalla tossina A che dalla tossina B e si sviluppa lentamente (70 giorni). Inoltre, la risposta è meno efficace nell'anziano sopra i 65 anni. Il preparato è attualmente al vaglio dei ricercatori in uno studio di fase III.

Un'altra possibilità è rappresentata da un vaccino orale con le spore di *Bacillus subtilis*, che provocano una reazione crociata, determinando un'immunità anche nei confronti del *Clostridium*. Il vaccino CDVAX utilizza quest'approccio, ma è solo in una fase preliminare di sviluppo.

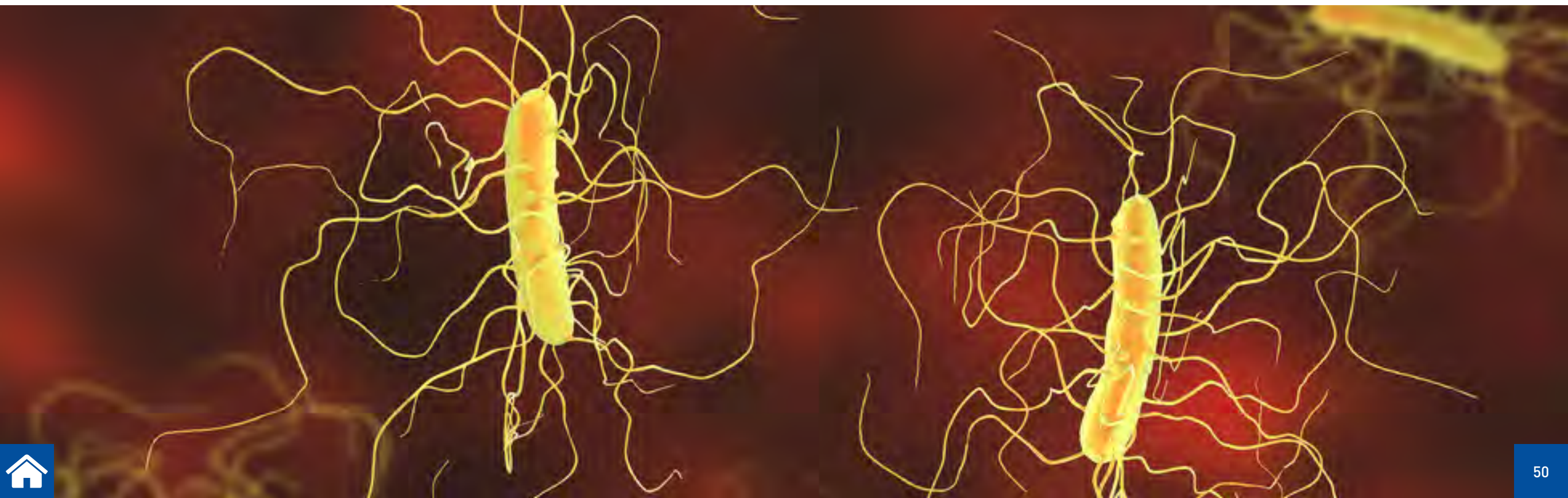
Un'ulteriore possibilità da sfruttare per la profilassi è l'immunizzazione passiva con anticorpi diretti contro le tossine batteriche.

In quest'ambito è già stato approvato dalle autorità regolatorie per i pazienti ad alto rischio di recidiva bezlotoxumab, un anticorpo monoclonale umano in grado di legare e neutralizzare la tossina B del *C. difficile*, somministrato con una singola infusione durante la terapia standard dell'infezione. Bezlotoxumab è stato confrontato in studi di fase III con un altro anticorpo, ac-

toxumab, diretto contro la tossina A, e con la combinazione dei due anticorpi. L'endpoint primario era l'incidenza delle recidive entro 12 settimane dalla prima guarigione. In un'analisi ad interim actoxumab si è dimostrato inefficace e il suo sviluppo è stato interrotto. Bezlotoxumab, pur non avendo mostrato alcun effetto sulla percentuale di guarigione iniziale, ha mostrato di ridurre in modo significativo rispetto al placebo l'incidenza delle recidive (17% contro 20%; $P \leq 0,0003$), mentre la sua combinazione con actoxumab non ha dato alcun vantaggio aggiuntivo.

Il trattamento delle recidive

Sul fronte, invece, del trattamento delle recidive dell'infezione da *C. difficile*, grande attenzione si sta rivolgendo negli ultimi tempi al trapianto di microbiota fecale (trapianto di feci), una procedura in grado di ripristinare la diversità del microbiota intestinale attraverso l'instillazione di feci di un donatore nel tratto gastrointestinale di un paziente con multiple recidive di infezione da *C. difficile*. Con questo approccio negli studi clinici si sono ottenute buone percentuali di risposta clinica, senza segnalazioni di eventi avversi, nell'infezione da *C. difficile* recidivata o ricorrente. Tutta-



via, questa tecnica, accanto ai comprovati benefici, comporta anche alcuni rischi, tra cui quello di scambio di materiale genetico (tab.7)

Al di là del “classico” trapianto di feci, si stanno sviluppando preparazioni a base di microbiota vivo prodotti in laboratorio. Molto interessante, per esempio, è RBX2660, una sospensione

di microbiota vivo che punta a sfruttare l'efficacia del trapianto di feci nel trattamento delle recidive, ma con un prodotto standardizzato. In uno studio di fase II, somministrato mediante enema per due volte ha dato una percentuale di successo dell'87,1%. Altro prodotto promettente è SER-109, che contiene una miscela incapsulata di spore di *Firmicutes* purificate derivate da feci

Benefits	Risks/challenges
Provides a therapeutic option for patients with (multiply) recurrent CDI who have failed standard therapy	Patient eligibility criteria, donor/recipient screening tests and FMT procedures, including priming with antibiotics, are nonstandardized
High clinical response rates (~80%) in patients with multiply recurrent CDI	Risks associated with method of administration Nagogastric/jejunal – aspiration Colonoscopy – perforation, peritonitis
Rapid resolution of symptoms in the majority of FMT recipients	Recruitment of willing faecal donors who pass screening tests can be challenging
Rapid to administer	Acquisition of known/unknown pathogens (donor screening for common faecal/blood-borne pathogens is common practice)
Can be organized as day-case procedure	Long-term safety profile of FMT currently unclear
Generally reported to have high patient acceptability	Patient's pretreatment attitudes/experience may limit acceptability
Short-term safety profile mostly favourable	Logistics of stool preparation without losing microbial viability
Cost-benefit may be favourable (e.g. if admission/ complications avoided)	Repeat FMT may be required for long-term symptom resolution
Possible expansion of 'indications' for FMT	Short-term symptoms of irritable colon can occur posttreatment (constipation, bloating, cramping)
Option to use stool banks if faeces sourcing is problematic	FMT is considered as an investigational procedure by some regulatory authorities
Maybe replaced by (regulated) live biotherapeutic options	Limited information about true costs of FMT

Tabella 7. Benefici e rischi del trapianto di microbiota fecale

umane, e sottoposte a trattamento con etanolo per eliminare il rischio di contaminazione da parte di agenti trasmissibili. SER-109 è stato valutato in due trial di fase II e in uno di essi (lo studio ECOSPORE) nel complesso non si è dimostrato efficace nel ridurre le recidive, mentre ha dimostrato un beneficio in questo senso nei pazienti oltre i 65 anni [***]

Ulteriori possibilità sono l'utilizzo di capsule di feci congelate, che vanno però assunte in gran numero, fino a 12-14 capsule al giorno, oppure l'impiego di spore non tossigeniche di *C. difficile*, che presumibilmente agiscono spiazzando i batteri tossigenici che rimangono dopo il trattamento dell'infezione. In uno studio randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo in cui si è valutata l'efficacia di ceppi non tossigenici di *C. difficile* nel prevenire le recidive dell'infezione, circa due terzi (il 69%) dei pazienti trattati con questi ceppi sono stati colonizzati e solo il 2% di essi ha avuto una recidiva, mentre in quelli non colonizzati la percentuale di recidiva è stata del 31% (simile a quella del gruppo placebo).

Infine, è allo studio la possibilità di inibire determinati domini della cistein proteasi della tossina B del *C. difficile*, che è uno dei fattori più importanti di virulenza del batterio [***]. Tra i diversi agenti testati, un potente inibitore del dominio cistein proteasico, ebselen, ha dimostrato un effetto benefico in modelli animali di infezione da *C. difficile*.

Alessandra Terzaghi



- L'infezione da *C. difficile* è una causa significativa di morbosità e mortalità in tutto il mondo e gli attuali approcci per ridurre l'incidenza non hanno portato a un calo consistente dei tassi di infezione.
- Per il trattamento dell'infezione da *C. difficile* si utilizzano di routine due antibiotici, metronidazolo e vancomicina, anche se ci sono ora dati convincenti che indicano come il primo sia il meno efficace dei due.
- Attualmente sono in corso di valutazione in studi di fase II/III nuovi agenti antimicrobici, ma non è ancora chiaro quale sarà in futuro il loro ruolo nel trattamento dell'infezione da *C. difficile*.
- Lo studio della patogenesi rimane l'elemento chiave per una gestione ottimale dell'infezione da *C. difficile*.
- La profilassi è un approccio ottimale per ridurre l'impatto dell'infezione da *C. difficile* specialmente nelle popolazioni ad alto rischio.
- Per la profilassi sono in arrivo anticorpi monoclonali umanizzati in grado di legare le tossine di *C. difficile* bloccandone l'azione. Sono anche allo studio agenti con azione di neutralizzazione degli antibiotici a livello intestinale e diversi vaccini.
- Il trattamento delle recidive dell'infezione da *C. difficile* è particolarmente complesso e per questo sono in fase di sviluppo diversi bioterapeutici vivi, in aggiunta al trapianto di feci.

Box – Infezione da *Clostridium difficile*, un problema anche economico:

- L'infezione da *Clostridium difficile*, una delle principali cause di diarrea infettiva nei pazienti adulti ospedalizzati e trattati con antibiotici, rappresenta un problema rilevante anche dal punto di vista economico, oltre che di salute pubblica. A confermarlo sono i risultati di un'indagine tutta italiana, uno studio retrospettivo di coorte in cui si è valutato il costo ospedaliero sia di un episodio primario di infezione da *C. difficile* sia di una recidiva, in Italia [1].
- Il lavoro dimostra che l'impatto economico dell'infezione da *C. difficile* nei nosocomi italiani è considerevole e che a far lievitare i costi è soprattutto la durata del ricovero imputabile all'infezione.
- Per la loro ricerca, gli autori hanno considerato i pazienti afferenti a cinque centri ospedalieri distribuiti sul territorio nazionale (Ospedale Niguarda Ca' Granda di Milano, A.O.U. Integrata Policlinico G.B. Rossi - Borgo Roma di Verona, Policlinico S. Orsola-Malpighi di Bologna, IRCCS L. Spallanzani di Roma e Azienda Ospedaliera Ospedale di Circolo di Busto Arsizio) che nel periodo compreso tra gennaio 2011 e dicembre 2014 avevano avuto un episodio di infezione da *C. difficile* confermato da diagnosi clinica durante un ricovero ospedaliero.
- In totale, sono stati raccolti i dati relativi a 488 pazienti adulti infettati (età media 76 anni [DS $\pm$ 15,48]; il 56,6% di sesso femminile) e a 503 episodi infettivi (numero medio per paziente: 1,03 [DS $\pm$ 0,23]). La durata del ricovero attribuibile all'infezione è stata di 14,6 giorni (DS $\pm$ 13,14). Il costo medio per la gestione di un episodio di infezione da *C. difficile* è risultato pari a €10.224,08 (DS $\pm$ €8963,86) e la principale voce di costo è rappresentata dalle giornate di ospedalizzazione necessarie per gestire l'episodio infettivo (oltre il 90% dell'importo totale). Inoltre, il costo medio di una recidiva (verificatasi nel 2,7% dei pazienti) è risultato pari a €9504,87 (DS $\pm$ €8614,11) non significativamente diverso da quello dell'episodio primario.
- Alla luce di questi risultati, concludono gli autori, è imperativa un'ottimizzazione della terapia antimicrobica e, in quest'ottica, particolare attenzione andrà posta sia alla riduzione dei fattori di rischio d'infezione da *C. difficile* e sue ricorrenze (infection control) sia sulla futura disponibilità di trattamenti innovativi volti a ridurre il manifestarsi, con conseguente risparmio di giornate di degenza e costi correlati.
- [1] N. Petrosillo, R. Ravasio. The cost of *Clostridium difficile* infection (CDI) in hospital in Italy. Global & Regional Health Technology Assessment 2017;4(1).

GRHTA
eISSN 2283-5733

Glob Reg Health Technol Assess 2017; 4(1): e77-e83
DOI: 10.5301/grhta.5000257
ORIGINAL RESEARCH ARTICLE

Il costo ospedaliero di trattamento di un episodio di infezione da *Clostridium difficile* in Italia

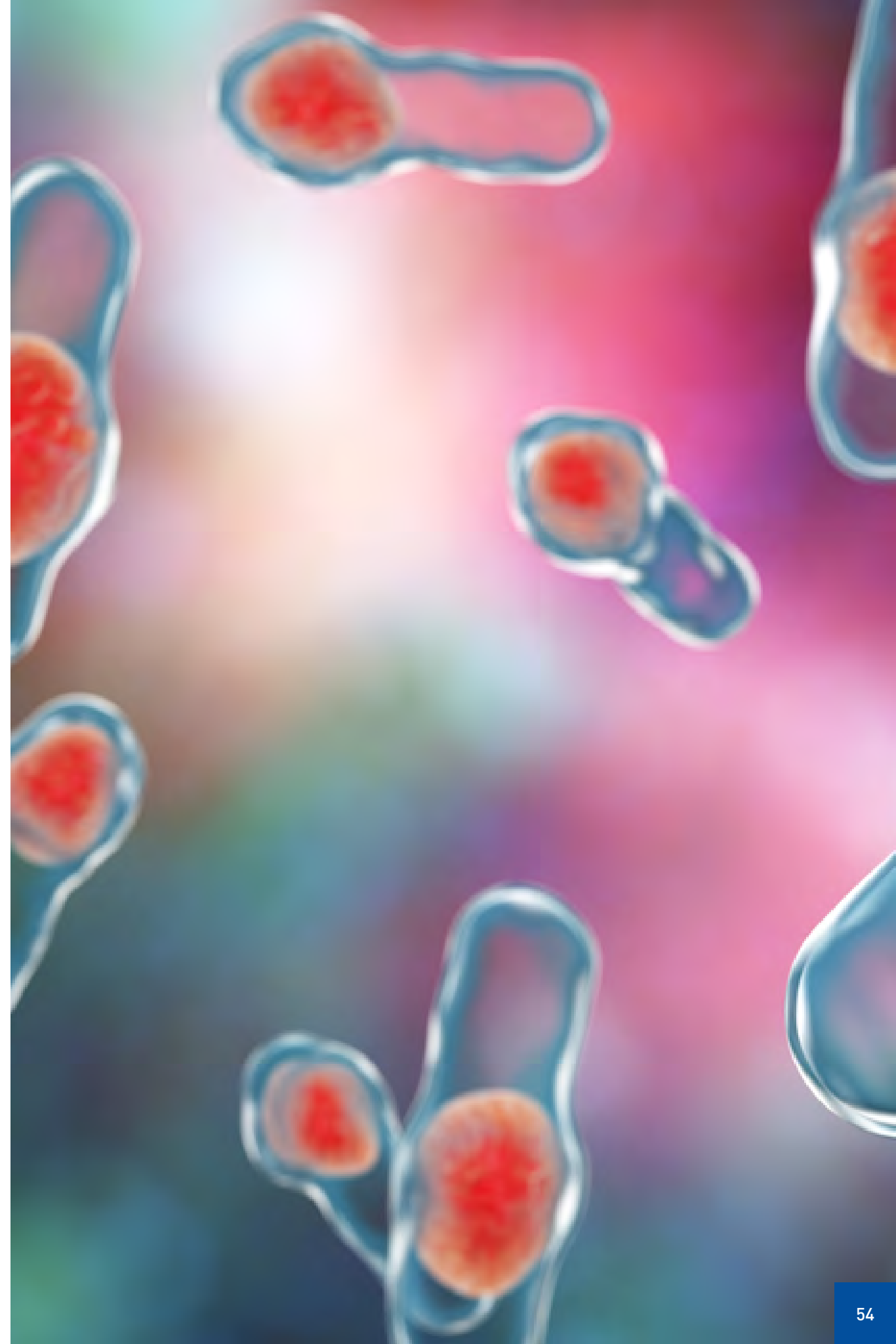
Nicola Petrosillo¹, Roberto Ravasio²
¹ Istituto Nazionale per le Malattie Infettive "L. Spallanzani", IRCCS, Roma - Italy
² Health Publishing and Services Srl, Milano - Italy

The cost of *Clostridium difficile* infection (CDI) in hospital in Italy
Objective: To describe characteristics, resource utilization and cost for patients experiencing a primary episode of CDI and recurrent CDI.
Methods: A retrospective observational cohort study was conducted. CDI data were collected with an electronic case report form (CRF) from five Hospitals in Italy. Hospitals collected all resource use attributable to CDI symptoms, the period 2011-2014. All resource use from initial presentation to the healthcare provider for CDI was included. The impact of CDI on until resolution of infection attributable to CDI in each enrolled patient was included. The impact of CDI on analysed both as a whole and in stratified subgroups (by age, gender and co-morbidities). The total cost of a CDI episode was hospital length of stay (LOS) was used to calculate CDI-attributable costs. The total cost of a CDI episode was estimated by multiplying each resource used by its unit cost (national tariffs and market prices); finally, the mean cost/patient was calculated across the cohort.
Results: In total, data were collected for 488 adult infected patients (mean age 76.0 years [SD $\pm$ 15.48]; female 56.6%). Five hundred and three (503) episodes were evaluated (mean number per patient: 1.03 [SD $\pm$ 0.23]). LOS attributable to CDI was 14.6 days (SD $\pm$ 13.14). Attributable cost per adult patient was €10,224.08 (SD $\pm$ €8,963.86), with the majority of the cost being due to hospitalization. The mean cost of a recurrent episode of CDI was €9,504.87 [SD $\pm$ €8,614.11].
Conclusions: These findings show that the economic burden of CDI is considerable in Italy. The most important cost driver was the LOS attributable to CDI.
Keywords: Cost, *Clostridium difficile*, Hospital

altri fattori di rischio (2, 4), mentre anziani, ammalati cronici o pazienti immunocompromessi rappresentano le popolazioni a maggiore rischio d'infezione (1, 4). Alcune indagini epidemiologiche indicano come l'incidenza di *C. difficile* cresca (5, 6). Secondo i dati stimati da alcune indagini europee (European Study of *Clostridium difficile* Infection), l'incidenza

Bibliografia

- [1] S.B. Debast, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20 (suppl. 2): 1–26; doi: 10.1111/1469-0691.12418.
- [2] N. Bagdasarian, et al. Diagnosis and Treatment of *Clostridium difficile* in Adults A Systematic Review. *JAMA*. 2015;313(4):398-408; doi:10.1001/jama.2014.17103.
- [3] Rui Li, et al. Efficacy and Safety of Metronidazole Monotherapy versus Vancomycin Monotherapy or Combination Therapy in Patients with *Clostridium difficile* Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PloS one* 2015; <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0137252>.
- [4] R. L. Nelson, et al. Antibiotic treatment for *Clostridium difficile*-associated diarrhoea in adults. *Cochrane* *** 2017; doi: 10.1002/14651858.CD004610.pub5.
- [5] referenza mancante sulla patogenesi
- [6] T. Louie, et al. Multicenter, Double-Blind, Randomized, Phase 2 Study Evaluating the Novel Antibiotic Cadazolid in Patients with *Clostridium difficile* Infection. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59(10): 6266-73; doi: 10.1128/AAC.00504-15.
- [7] manca la ref dello studio di fase III, se già pubblicato
- [8] R.J Vickers, et al. Efficacy and safety of ridinilazole compared with vancomycin for the treatment of *Clostridium difficile* infection: a phase 2, randomised, double-blind, active-controlled, non-inferiority study. *Lancet Inf Dis*. 2017; 17(7):735-44; [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30235-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30235-9).
- [***] G. Foglia, et al. *Clostridium difficile*: Development of a novel candidate vaccine. *Vaccine* 2012;30(29):4307-9; <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.01.056>.
- [***] S. Khanna, et al. A Novel Microbiome Therapeutic Increases Gut Microbial Diversity and Prevents Recurrent *Clostridium difficile* Infection. *J Infect. Dis* 2016; 214(2):173-81; doi: 10.1093/infdis/jiv766.
- [***] K.O. Bender, et al. A small-molecule antivirulence agent for treating *Clostridium difficile* infection. *Sci Transl Med*. 2015;7(306):306ra148. doi: 10.1126/scitranslmed.aac9103.



Infezioni intraddominali, dal trattamento chirurgico alla terapia antibiotica

Articolo tratto dalla relazione del **Prof. Gabriele Sganga**, Professore Associato di Chirurgia, presso l'Istituto di Clinica Chirurgica, Divisione di Chirurgia Generale e del Trapianto di Fegato, Università Cattolica del Sacro Cuore, Fondazione Policlinico Universitario A.Gemelli, Roma.

Di tutte le infezioni intraddominali, le forme di peritonite di tipo secondaria suscitano maggiori preoccupazioni. Queste infezioni avvengono in comunità (domiciliari) o in ospedale (nosocomiali). La prima consiste nella perforazione o infezione di un organo senza una precedente operazione e rientrano in questa categoria tutti i pazienti che si recano in ospedale dalla propria abitazione. La seconda riguarda generalmente una deiscenza di una anastomosi intestinale o la comparsa di un ascesso dopo un intervento chirurgico; nella maggior parte dei casi si tratta quindi di complicazione post-operatorie.

Oggi, la maggior parte delle peritoniti interessa i pazienti anziani, con un aumentato rischio di infezioni da germi multi-resistenti.

Clinical classification:
Intra-abdominal infections

Peritonitis type	Definition	Surgical treatment necessary	Spectrum of bacteria
Primary	Infection of ascites via translocation without organ perforation	Primarily no	Monoinfection (mainly <i>E. coli</i>)
Secondary community-acquired	Community-acquired organ perforation without previous operation	Yes	Mixed infection (Gram-positive, Gram-negative, anaerobes)
Secondary postoperative	Organ perforation following operation	Yes	Mixed infection (resistant bacteria, <i>Candida</i> spp.)
Tertiary	Recurrent infection without organ perforation following operation	Primarily no	Mixed infection (MRSA, VRE, ESBL, <i>Candida</i> spp.)

Figura 1

Le infezioni intraddominali sono associate alle cure ospedaliere se vi è:

- Presenza di un dispositivo invasivo al momento dell'ammissione
- Storia di infezioni o colonizzazione MDR
- Storia di interventi chirurgici, ospedalizzazione, dialisi o residenza in un centro di assistenza a lungo termine negli ultimi 12 mesi
- Insorgenza ospedaliera



Da uno studio pubblicato nel 2014 emerge come le peritoniti domiciliari sono rappresentate per lo più da appendicitis e colecistiti e in buona parte riguardano pazienti di età avanzata. Dallo studio emerge, inoltre, che la quota di pazienti che sviluppano una complicanza post-operatoria è più piccola, e ancora che un'altra piccola quota di pazienti che arrivano in ospedale già con uno stato di sepsi severa o shock settico (Figura 2).

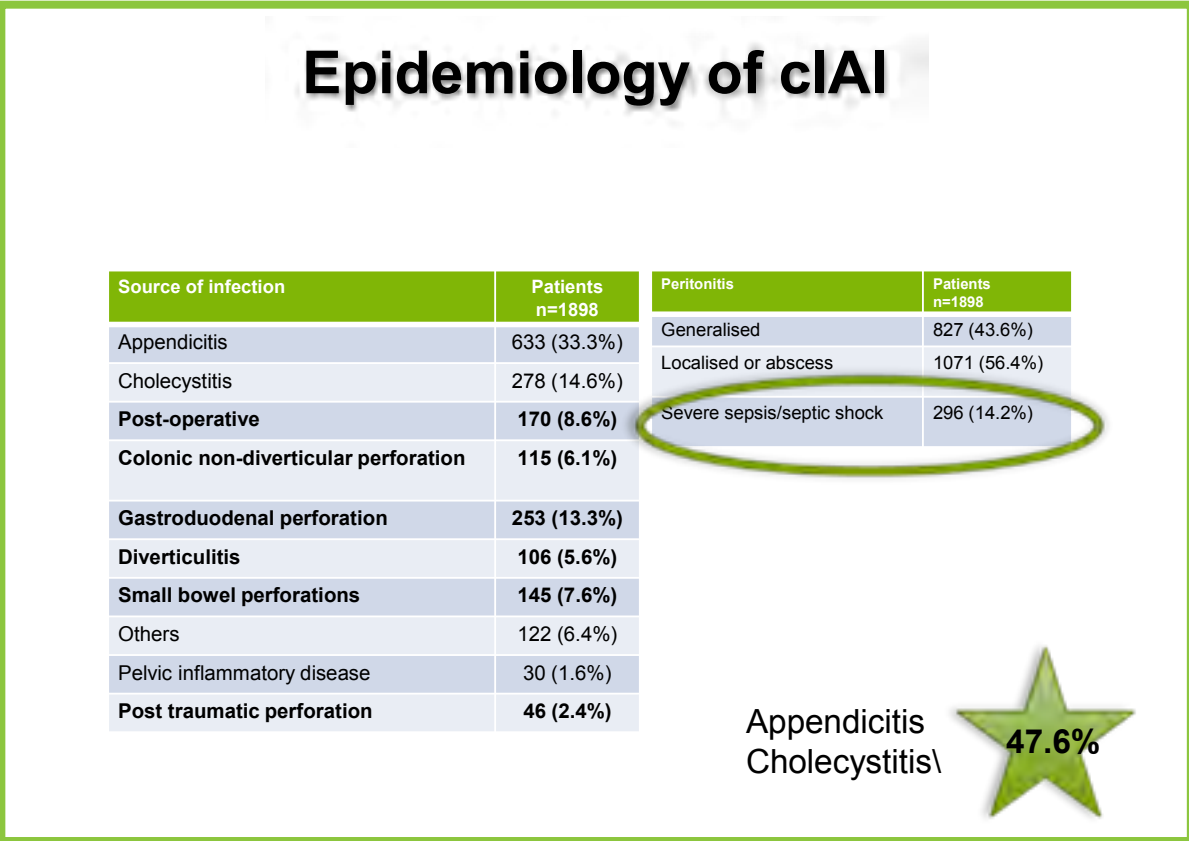


Figura 2

Negli ospedali, l'incidenza di shock settico è molto più elevata (42,5%) in caso di peritonite, piuttosto che in caso di polmonite (15,8%). I pazienti con infezioni intraddominali complicate necessitano di essere ricoverati in terapia intensiva, più che i pazienti con polmonite comunitaria. In termine di incidenza, a livello mondiale, le infezioni intraddominali sono secondarie solo alle polmoniti e alle infezioni delle vie respiratorie in genere (Figura 3).

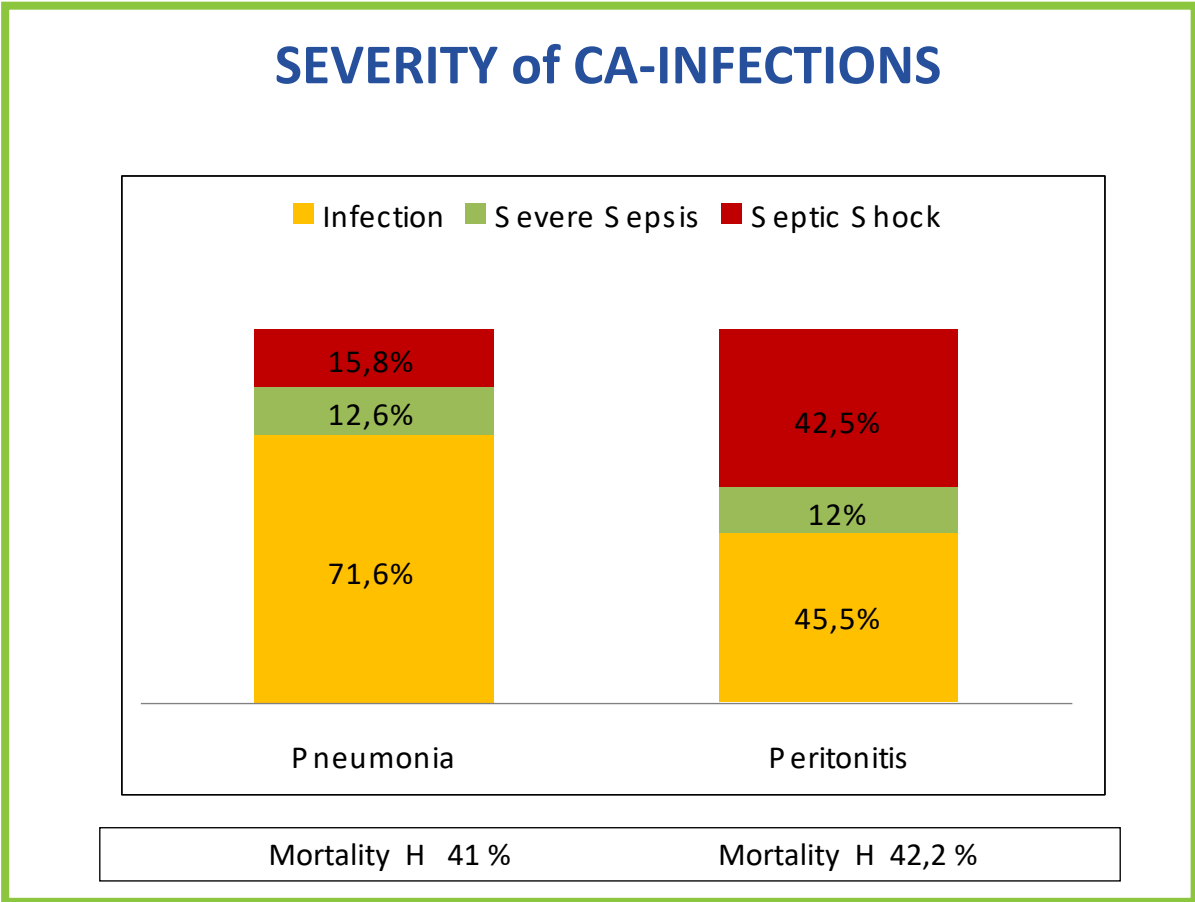


Figura 3

“Perché è importante la distinzione tra infezioni domiciliari e nosocomiali? Semplicemente perché c'è un'importante differenza in termini di mortalità. La mortalità nelle peritoniti post-operatorie/nosocomiali (22-55%), è circa il doppio della mortalità per le peritoniti comunitarie (11-29%). Questa differenza significativa è dovuta al fatto che un paziente che avverte i sintomi a casa si reca subito in ospedale e così la diagnosi e la successiva terapia antibiotica e chirurgica vengono avviate tempestivamente, mentre per quanto riguarda i pazienti con dolore postoperatorio, che rimangono ricoverati in ospedale in terapia intensiva, la diagnosi viene fatta più tardivamente perché i segni clinici sono più subdoli e mascherati dal precedente intervento chirurgico, e con essa anche la terapia farmacologica e chirurgica”, spiega il Prof. Gabriele Sganga.

La peritonite è un'infezione multi-batterica in cui i germi anaerobi giocano un ruolo fondamentale, essendo parte integran-

Fattori che influenzano negativamente l'insorgenza di sepsi severa con elevata mortalità:

- Aumento dell'età
- Sito di insorgenza diverso dall'appendice
- Malattie pre-esistenti
- Estensione della peritonite

Mortalità secondaria a peritonite in base alla sede di insorgenza:

- Epato-bilio-pancreas 60%
- Digiuno-ileo 40%
- Colon-retto 20%
- Appendice-cistifellea 1-2 %

te delle infezioni post-operatorie. I pazienti ricoverati in terapia intensiva, non solo presentano un maggior numero di infezioni batteriche e quindi una maggiore mortalità, ma sono predisposti anche a possibili infezioni fungine (**Figura 4**)

“Importante è sottolineare il falso mito che più la peritonite è estesa e fecale, peggiore è la situazione”, spiega Sganga. “La peritonite di origine colica solitamente è associata a una mortalità inferiore e man mano che si sale fino ai tratti alti dell'intestino, come il tratto epato-pancreato-biliare ed esofago-digunale, si osserva una mortalità più elevata nel periodo post-chirurgico. Questo perché un'infezione fecale, spontanea o post-operatoria, viene diagnosticata più precocemente e perché a livello del colon è più facile realizzare un “source control” ed esteriorizzarlo tramite una colostomia protettiva in caso di perforazione. Questo procedimento è ben più difficile in caso di chirurgia esofago-gastrica o pancreatica. Lo stesso discorso vale per la chirurgia epatica, in cui si configurano anastomosi bilio-digestive, o dopo l'inserimento di stent endobiliari, perché queste procedure portano a una contaminazione dei dotti biliari. In un intervento di duodeno-cefalo-pancreasectomia, in cui sono presenti numerose anastomosi, non è possibile bonificare chirurgicamente in maniera assoluta l'area interessata dall'infezione”, spiega Sganga.

Come spiega Sganga, “I pazienti con peritonite devono essere trattati su più fronti e quindi attraverso la somministrazione di antibiotici per contrastare l'agente eziologico, con un approccio chirurgico come il “source control” e il “damage control” e devo-

Microbiology of cIAI

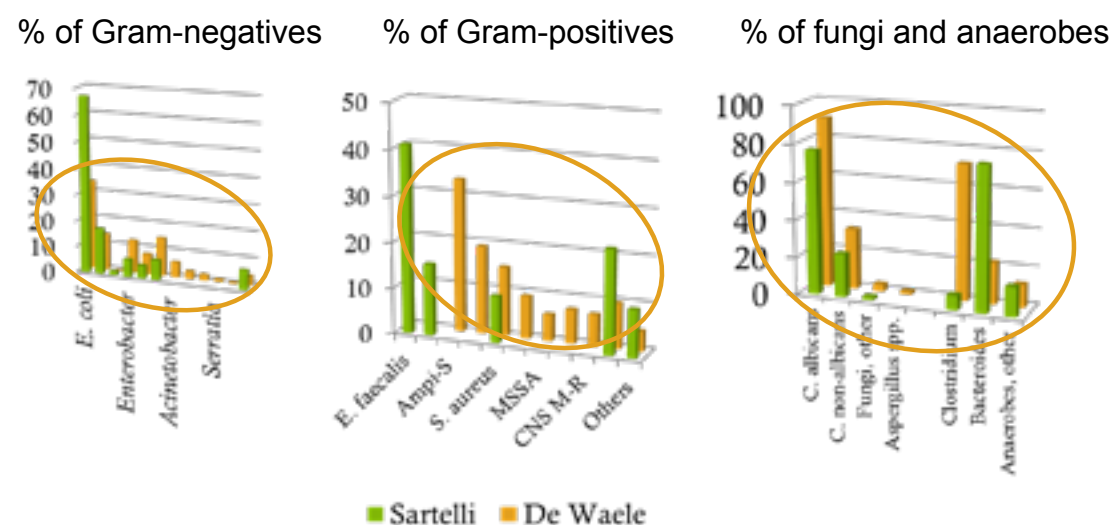


Figura 4

no essere ricoverati in terapia intensiva per il trattamento della concomitante sepsi sistemica”.

Inoltre, i pazienti con un'infezione intraddominale possono sviluppare anche altre infezioni dovute alla loro situazione clinica, come infezioni dei cateteri vascolari, batteriemie e infezioni urinarie. Questi pazienti sono anche soggetti allo sviluppo di qualunque altra forma di infezione nosocomiale.

“La parola d'ordine per la cura di questi pazienti è arrivare il prima possibile. La diagnosi precoce è importantissima per poi attuare una adeguata terapia antibiotica e chirurgica”, sottolinea Sganga.

Ma quando è giusto intervenire chirurgicamente e quando è opportuno lasciare spazio alle pratiche percutanee? Secondo l'esperto, in caso di interventi per ascessi multipli e cute infiammata è necessario un intervento chirurgico, ma non è da sottovalutare l'importanza degli antibiotici. Sulla base della gravità e della condizione anatomica, radiologica e clinica e alcune volte anche sulla base del tipo di infezione, è possibile scegliere tra diverse tecniche, per ottenere una migliore eradicazione e bonifica chirurgica.

Sono disponibili diverse tecniche chirurgiche, da quelle minimamente invasive fino a tecniche laparoscopiche o ad addome aperto.

Ad esempio, nel caso del trattamento di una necrosi pancreatica si può optare per:

- Necrosectomia pancreatica minimamente invasiva
- Necrosectomia tramite drenaggio endoscopico
- Necrosectomia mediante addome aperto
- o ancora una “videoscopic assisted retroperitoneal debridement” - VARD (con assistenza video)



“In condizioni di germi multi-resistenti anche la chirurgia dovrebbe adottare delle procedure diverse rispetto a una situazione con flora batterica definita “normale”, sottolinea l’esperto. “In caso di pazienti con infezione batterica è corretto somministrare gli antibiotici, ma la terapia dovrebbe dipendere anche dallo stato clinico del paziente: il paziente immunocompromesso di fronte a un agente patogeno mutiresistente deve essere trattato per periodi di tempo superiori rispetto a un paziente immunocompetente”, spiega Sganga.

Il trattamento antibiotico in caso di infezione intraddominale complicata deve essere:

- tempestivo
- adeguato alla tipologia di infezione
- ristretto quando possibile
- appropriato in Pk/Pd
- il più breve possibile.

La terapia antibiotica deve essere iniziata il più tempestivamente possibile anche al solo sospetto di una infezione e a maggior ragione quanto più essa è grave, aggiunge l’esperto.

Un simpatico promemoria suggerisce le procedure da applicare nel momento in cui si ha un sospetto di sepsi:

“Suspect sepsis? Think **BUFALO**”

- **B**lood cultures: fare un’emocultura
- **U**rine output: misurazione dell’output urinario
- **F**luids: idratazione
- **A**ntibiotics: somministrazione di antibiotici
- **L**actate: misurazione del lattato
- **O**xygen: dare ossigeno al paziente

“Avere un sospetto di sepsi ci permette di agire velocemente e, tramite una terapia antibiotica antisettica, migliorare la prognosi del paziente; infatti, la sepsi risponde bene agli interventi tempestivi e ogni ritardo di un’ora aumenta la mortalità del 8%”, ricorda Sganga.

Marta De Vecchi



- Le infezioni intraddominali acquisite in ambiente ospedaliero, soprattutto nel post-operatorio, sono in aumento rispetto a quelle domiciliari.
- Le peritoniti di origine colica e rettale hanno una prognosi migliore, sono maggiormente curabili e sono associate a una ridotta mortalità rispetto a quelle che hanno origine a livello dell’alto tratto digerente, come esofago, digiuno e vie biliari.
- Il trattamento dei pazienti con peritonite deve essere sia chirurgico che medico, tramite terapia antibiotica, oltre che tempestivo e iniziato al primo sospetto di sviluppo di sepsi.

Infezioni fungine invasive: le candidemie

Articolo tratto dalla relazione del **Prof. Mario Venditti**, *professore al Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive della Sapienza Università di Roma*.

Nel corso degli anni, le patologie fungine hanno subito una radicale evoluzione e oggi assistiamo alla presenza di forme poco o per nulla presenti fino agli anni '60, quando erano di riscontro inusuale e spesso rappresentate da micosi d'importazione. A partire dagli anni settanta sono emerse le candidosi sistemiche nel paziente neutropenico, le candidemie correlate ai primi cateteri venosi centrali (cvc), e la aspergillosi invasiva, sempre nei pazienti con neutropenia indotta da citostatici. Successivamente (anni 90 e 2000) sempre nuove etiologie fungine hanno causato micosi sistemica nel trapiantato di midollo e/ o nel paziente neutropenico (causate da *Fusarium* spp, *Zygomycetes* spp, *Trichosporon* spp, *Geotrichum* etc). In questi ultimi anni *Candida* e *Aspergillus* hanno iniziato a interessare sempre più i pazienti trapiantati di organo solido e i pazienti "fragili" in Medicina Interna.

Durante il convegno è stato fatto il punto in particolare sulle candidemie, argomento molto delicato anche per l'insorgenza di importanti resistenze ai farmaci. Con l'intento di avere un quadro aggiornato, sono stati presentati i risultati di un'indagine condotta su 10 ospedali romani e che ha incluso circa 800 casi. Lo studio osservazionale ha mostrato che il 44% delle candidemie insorge in medicina interna, il 25% in terapia intensiva (ICU) e il 21% in chirurgia. "Un grosso serbatoio di infezioni fungine è stato rappresentato dai reparti di medicina interna e ovviamente da quelli di Unità di Terapia Intensiva (UTI), sia perché in questa ultima sede insorgono le infezioni, sia perché qui vengono trasferiti pazienti in sindrome settica provenienti da altri reparti (oncologia, medicina, ecc). Peraltro le candidemie si osservano anche nei dipartimenti di emergenza/accettazione" precisa Venditti.

Andando ad analizzare l'eziologia delle candidosi invasive associate a candidemia, lo studio ha evidenziato che il 45-55% di tutte le candidemie è sostenuto da *C. albicans*, il 25-30% da *C. parapsilosis* e circa il 5-10% da *C. glabrata* e *C. tropicalis*. Le percentuali cambiano quando si considerano le candidosi intra-addominali non candidemiche, come la peritonite nella descolazione anastomotica post-chirurgica.

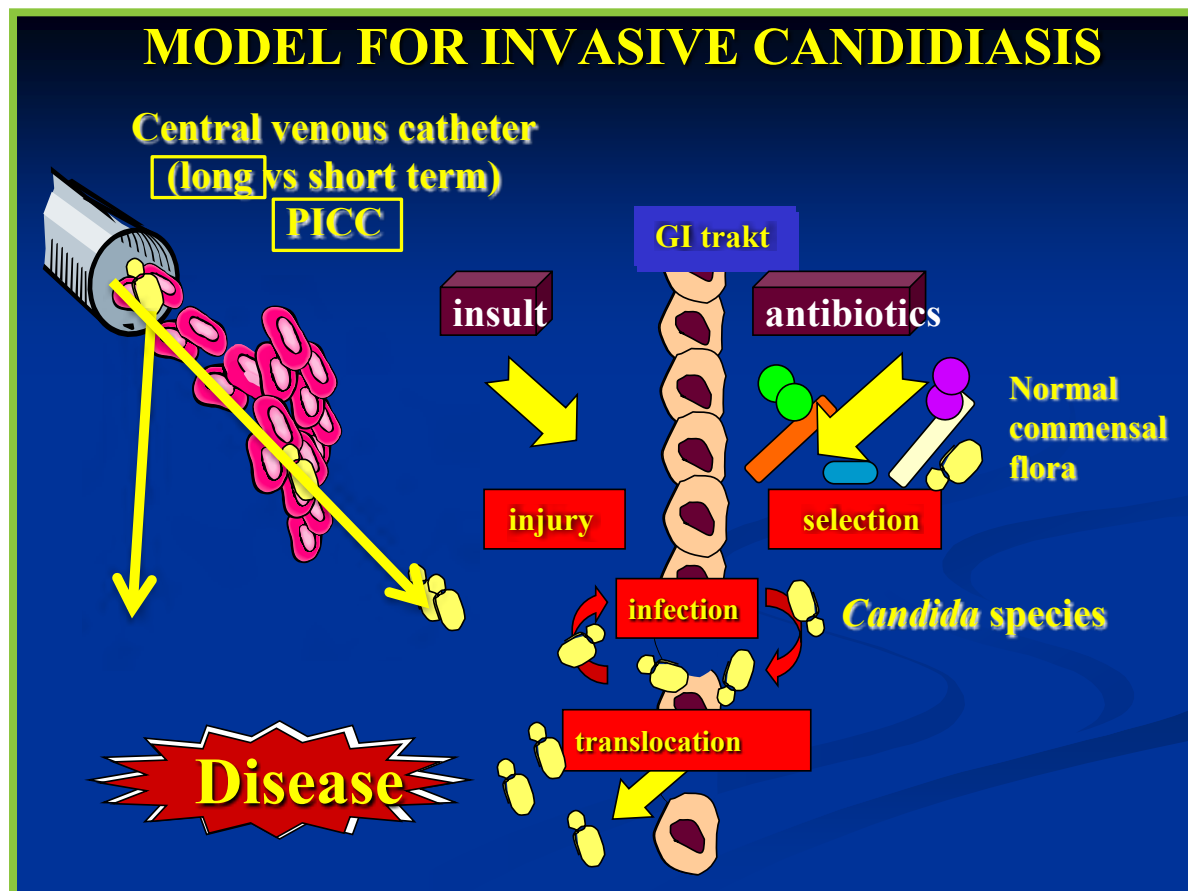
In questo caso, *C. albicans* risulta la specie più frequente (80%), seguita da *C. tropicalis* (17%, forma molto invasiva) e da *C. glabrata* (10%). Scompare in pratica *C. parapsilosis*.

Attualmente, i potenziali problemi di resistenza riguardano *C. glabrata*, per la quale in Nord America esistono segnalazioni di resistenza a più farmaci (multidrug resistance-MDR), *C. auris* che, pur non essendo ancora un problema reale in Italia, anch'essa è associata a MDR. Anche *C. parapsilosis* sta facendo registrare un importante aumento della resistenza a fluconazolo.

Lo sviluppo della candidosi invasiva

La candidemia invasiva è un fenomeno frequentemente associata a antibiotico-terapia, e a un insulto (citotossico o di altro tipo) della mucosa gastrointestinale. La prima favorisce la selezione del micete rispetto alla flora batterica intestinale, il secondo la successiva "traslocazione" dal tratto gastrointestinale delle specie di *Candida* e quindi lo sviluppo della malattia, con eventuale impegno di un corpo inerte intravascolare quale, per esempio, un catetere venoso centrale.

Come spiega Venditti, "In questi casi i CVC (catetere venoso centrale) o i PICC (catetere venoso centrale a inserzione periferica) agiscono come un volano sostenendo e in alcuni casi anche amplificando la candidemia, che ha provenienza da altra sede."



Fattori di rischio

In passato, l'origine di queste patologie era soprattutto dovuta a danni intestinali da farmaci citotossici. Oggi sono comparse altre cause: in uno studio sono state valutate le infezioni ematogene dopo o durante una diarrea associata a *Clostridium difficile* (CDAD): è emerso che il 20 % circa 400 pazienti con CDAD nosocomiale va incontro a questa complicanza. Circa il 65% di questi sono candidemie, in cui il fungo può associarsi nella invasione del torrente ematico anche ad altri patogeni intestinali tipo *Enterococcus* o *Klebsiella*.

“Rilevante è il fatto che questa forma, CDAD associata a candidemia, porta nell'80% dei casi a shock settico e il trattamento con echinocandine sembra essere l'unica terapia che consenta un risultato accettabile in termini di sopravvivenza, mentre dalla nostra esperienza ciò non avviene usando gli azoli”, spiega Venditti.

Proposed management of patients with CDI at risk for candidemia

Falcone M, Venditti M, Sanguinetti M & Posteraro B. *Exp Rev Antiinfect Ther*, 2016

Severe CDI, relapse or relapse >1, Rybotype 027

Avoid high dose oral vancomycin

Reduce microbiota alteration in favor of *Candida*

Reduce *C difficile* toxins synthesis
Reduce toxin effects

Clinical worsening despite CDI therapy (Lc, severe sepsis)

Oral nystatin prophylaxis & Fidaxomicin therapy

Fidaxomicin therapy & bile salt or MABs

HDG & Empiric echinocandin therapy

La analisi dei fattori di rischio che comportano la candidemia secondaria nei pazienti con CDAD ha identificato come tali il ribotype 027 (cosidetto “clone” ipertossico), la infezione recidivante, le infezioni gravi, ma soprattutto (e sorprendentemente) la somministrazione di vancomicina orale a dosaggi superiori a quelli standard (500 mg/die), verosimilmente per il potenziale istotossico di questo farmaco. Nei confronti di pazienti con tali fattori di rischio il prof Venditti, con alcuni colleghi dell'Ospedale Gemelli di Roma, ha elaborato una proposta di gestione per prevenire la candidemia. “La prima azione da evitare è somministrare vancomicina ad alte dosi, poi può essere utile ridurre al minimo le alterazioni della flora intestinale impiegando come farmaco anti CDAD la fidaxomicina (questo farmaco può essere anche utile per limitare la sintesi di tossina), infine si potrebbe tentare di ridurre la intensità di colonizzazione intestinale.

Se il paziente sviluppa sindrome settica in corso o dopo CDAD, nella ipotesi di una candidemia potrebbe essere indicata la terapia empirica con echinocandine.



Un simile danno intestinale favorente la traslocazione di *Candida* è quello secondario circolazione extracorporea (CEC) > 120 min utilizzata in cardiocirurgia.

“Anche questi pazienti potrebbero avvalersi di una profilassi con nistatina orale” ha detto Venditti. “Ciò sembra suggerito pure dalle evidenze che la nistatina topica abbatte in maniera importante l'intensità di colonizzazione gastrointestinale da parte di *Candida* e da un'esperienza personale, nel nostro ospedale”.

Un'attenzione particolare merita poi il PICC, un catetere venoso periferico a lungo termine sempre più impiegato nei reparti di Medicina Interna “sono sempre più frequenti le segnalazioni di candidemia associate a questo dispositivo con cui peraltro si dimettono i pazienti che quindi sono a rischio di “candidemia a insorgenza comunitaria””, sottolinea il professore.

Tra le complicanze cliniche della candidemia cvc correlata vanno considerate, oltre la sepsi grave/shock settico, l'endoftalmite, la nefrite, la endocardite destra e le tromboflebiti dei vasi venosi

centrali: a queste due ultime forme bisogna pensare sempre in caso di candidemia persistente dopo rimozione di cvc.

Diagnosi

La diagnosi di queste infezioni è spesso tardiva. Da un'indagine effettuata nel 2015 in 5 laboratori italiani medio-grandi che hanno analizzato i reperti di 31 casi di candidemie, si è riscontrato che la media per avere il referto preliminare di candidemia è di 28h e per avere il referto completo (identificazione della specie di *Candida* e antimicogramma) occorre attendere 78h.

In realtà, oggi esistono anche mezzi che permettono di fare diagnosi precoce, però sono costosi e non tutti gli ospedali ne dispongono. In genere quindi il clinico deve avvalersi di un dato, comunque di una certa utilità, quale l'aumento “non coerente con lo stato settico” della procalcitonina (PCT) in corso di candidemia. In tal senso più di uno studio ha evidenziato come in pazienti settici, un valore di PCT <2,5 ng/mL è predittivo di candidemia al 90% circa. A questa analisi si può vantaggiosamen-



te associare la ricerca di un biomarker di infezione fungina quale il beta-D-glucano.

Se non si ha la possibilità di utilizzare questi metodi bisogna fare ricorso agli “score” predittivi per candidemia, che categorizzano attraverso dei valori attribuiti a fattori di rischio la probabilità di tale infezione nel paziente settico.

“In una nostra esperienza condotta in quattro ospedali italiani, nei pazienti dalla Medicina Interna, i i fattori di rischio cui è stato possibile attribuire un punteggio per il calcolo di uno score predittivo di candidemia, sono stati la sepsi grave o lo shock settico, una recente CDAD, il diabete mellito, il PICC, la precedente antibiotico terapia, la BPCO e la nutrizione parenterale totale.” precisa Venditti.

Terapia

Le linee guida affermano che per le candidemie, le echinocandine presentano vantaggi rispetto agli azoli. Infatti, sia a livello farmacodinamico che farmacocinetico, questi farmaci sembrano essere superiori. Tuttavia, in presenza di alcune infezioni profonde dove questi farmaci non si concentrano (peritoniti, endoftalmiti), voriconazolo, fluconazolo o amfotericina liposomiale B possono rappresentare alternative maggiormente efficaci.

Luisa Frevola



- Le terapie intensive e i reparti di Medicina Interna sono i reparti di più comune riscontro delle candiemie.
- La diagnosi di queste infezioni è spesso tardiva, ma oggi sono disponibili diverse metodiche che consentono una diagnosi precoce. In alternativa può essere utile una scrupolosa analisi dei fattori di rischio.
- Le linee guida affermano che per le candidemie, le echinocandine presentano vantaggi rispetto agli azoli. Per alcune infezioni d'organo o apparato sono più indicati gli azoli

HIV: c'è ancora bisogno di nuovi farmaci?

Dove sta andando la ricerca?

Articolo tratto dalla relazione del **Prof. Massimo Andreoni**, Direttore UOC di Malattie infettive e Day Hospital Dipartimento di Medicina, Policlinico Tor Vergata, Roma.

Oggi i pazienti con HIV hanno un'aspettativa di vita e una qualità di vita pressoché sovrapponibile a quella della popolazione generale e questo grazie ai progressi ottenuti nello sviluppo di nuovi regimi terapeutici, soprattutto negli ultimi anni.

Attualmente abbiamo a disposizione diversi regimi a singola compressa (STR, single tablet regimen) costituite da tre farmaci e anche combinazioni precostituite di due farmaci (**fig.1**).

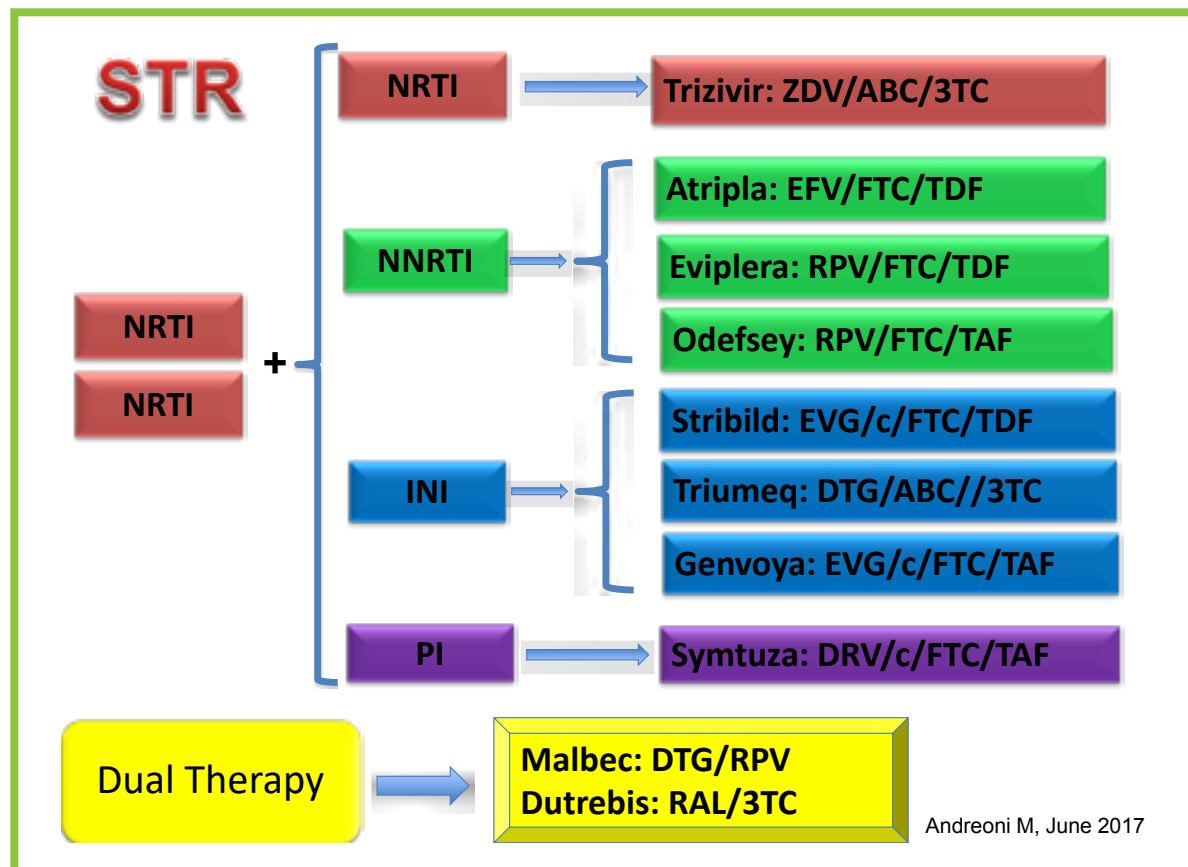


Figura 1

La percentuale di successo terapeutico con i farmaci oggi disponibili è pari al 95% e anche il profilo di tossicità delle nuove molecole è molto migliorato. Abbiamo quindi bisogno di nuovi trattamenti per l'infezione da HIV?

Gli studi dimostrano che le principali ragioni di cambiamento della terapia antiretrovirale sono legate a problemi di tossicità o a ragioni associate alla semplificazione del trattamento.

“Gli studi che hanno confrontano le combinazioni a tre farmaci, rispetto a quelle a due molecole, ci dicono che, soprattutto nei pazienti con viremia soppressa, possiamo togliere un farmaco. Ormai le terapie sono talmente efficaci che il concetto di tre farmaci per vincere la partita è superato”, ha commentato il Prof. **Massimo Andreoni**, Direttore UOC di Malattie infettive e Day Hospital Dipartimento di Medicina, Policlinico Tor Vergata, Roma.

Inoltre, alcuni dati indicano che anche il paziente naïve può essere trattato con soli due farmaci. Ad esempio, gli studi GEMINI-1 e 2 stanno valutando la combinazione a dose fissa con dolutegravir e lamivudina come trattamento di prima linea e per questi trial si auspica un risultato positivo.

Un altro studio, noto con la sigla ACTG A5353, che ha valutato l'efficacia della duplice terapia iniziale con dolutegravir e lamivudina in pazienti ad alta viremia (> 100mila copie/ml di HIV-RNA), ha mostrato una percentuale di fallimento pari all'8% (n=3). Il trial ha mostrato però che in uno di questi pazienti è comparsa una mutazione mai vista in vivo, che azzerava completamente la sensibilità agli inibitori dell'integrasi.

“Lo scenario attuale, anche se con alcuni punti di domanda, è quindi talmente di successo che dobbiamo trovare nuove motivazioni per sviluppare nuovi farmaci”, spiega Andreoni.

Farmaci a lunga durata d’azione

Una strategia che si sta perseguendo è quella di semplificare ancora di più il trattamento aumentando il tempo tra una somministrazione e l’altra. Ad esempio, l’associazione cabotegravir e rilpivirina viene somministrata una sola volta al mese e addirittura si stanno valutando regimi da somministrare una sola volta ogni due mesi. La ricerca si sta quindi muovendo verso lo sviluppo di farmaci “long acting” (fig.2). Questi farmaci stanno dando buoni risultati negli studi clinici in corso.

New drugs...New strategies		
Strategy	Regimens/Agents	Potential Future Implications in HIV Treatment
Long-acting ART	Cabotegravir + RPV MK-8591 (EFdA) GS-CA1:Capsid Inhibitors bNtAbs Ibalizumab (anti-CD4)	Long-acting regimens could remove the need for daily pills May have role in maintenance therapy

Figura 2

“I farmaci “long acting” rappresentano la vera novità, spiega Andreoni, la possibilità di somministrare farmaci non più tutti i giorni, ma a distanza anche di settimane o addirittura di mesi, rappresenta un ulteriore passo avanti nella terapia a lungo termine dell’HIV. Alcuni di questi farmaci, come la combinazione cabotegravir rilpivirina, hanno raggiunto la fase III di sviluppo clinico con buoni risultati. Questi farmaci stanno dimostrando di avere un’efficacia sovrapponibile a quella della triplice terapia a somministrazione giornaliera”.



GUARDA IL VIDEO

Altri farmaci a lunga durata d’azione in studio sono un nuovo inibitore della trascrittasi inversa che ha già superato la fase II di sviluppo clinico e alcuni anticorpi monoclonali diretti contro il virus o contro il CD4 e che bloccano l’ingresso del virus nella cellula.

Nuovi target per i pazienti che non rispondono alle terapie esistenti

Esistono ancora oggi pazienti che non rispondono alle terapia attualmente disponibili. In questi soggetti difficili da trattare si stanno valutando nuove molecole con nuovi target farmacologici o vecchi farmaci con uno spettro di resistenza differente.

Tra i nuovi farmaci c’è una molecola che blocca la maturazione del virus e quindi agisce nelle ultime fasi della replicazione virale e un nuovo farmaco che inibisce l’attacco del virus e quindi l’ingresso di quest’ultimo all’interno della cellula.

“Queste nuove classi di farmaci potranno essere estremamente utili nei pazienti che ancora oggi, anche se in piccola percentua-



le, non rispondono al trattamento perché diventati resistenti a tutte le terapie che abbiamo attualmente a disposizione”, spiega Andreoni.

Un altro esempio di queste molecole è la doravirina, molecola appartenente alla vecchia classe degli inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa, ma sviluppata con un profilo di resistenza migliore rispetto al vecchio farmaco.

“Questi farmaci potrebbero essere utili per superare l’attuale soglia (95%) di successo terapeutico”, afferma l’esperto.

Colpire i reservoir. Verso la cura funzionale dell’HIV

L’HIV si è trasformata da malattia acuta in malattia cronica, in cui la mortalità non è più associata al virus, ma a tante altre pa-

tologie. Questo perché, anche se ben trattato, il paziente con HIV mantiene uno stato di infiammazione causato dal virus difficile da identificare, ma che è alla base delle patologie HIV correlate. Alcune nuove strategie terapeutiche che si stanno studiando non sono rivolte al virus che sta attivamente replicando all’interno delle cellule, ma a quei virus “nascosti” nei reservoir, che causano lo stato di infiammazione responsabile della morte precoce del paziente.

“Uno studio molto interessante ha mostrato che se noi trattiamo per 5 anni un paziente con farmaci efficaci che eliminano il virus nel sangue, questo soggetto mantiene uno stato di infiammazione superiore rispetto a un soggetto sano e questo stato di infiammazione è alla base di alcune comorbidità come le complicanze cardiovascolari, danno d’organo e anche tumori che si verificano più frequentemente in un paziente con HIV. Dobbiamo

quindi avere farmaci in grado di colpire i virus che non sono visibili, ma che sono nascosti nei reservoir”, spiega Andreoni.

Questa strategia, che viene definita “cura funzionale” dell’HIV, prospetta l’ipotesi che si possa interrompere la terapia dopo aver ridotto o eliminato completamente i reservoir virali.

“Le strategie che si stanno sviluppando per colpire i reservoir virali sono molto complesse. Riassumendo, da un parte queste strategie cercano di risvegliare il virus dormiente, che poi viene eliminato grazie ai farmaci e dall’altra stimolano l’immunità del paziente con diversi meccanismi, che includono anche gli anticorpi neutralizzanti, in modo che questa immunità partecipi alla “pulizia dei reservoir”, spiega Andreoni.

Le strategie che hanno come obiettivo la cura funzionale dell’HIV sono riportate nella tabella seguente. Alcune di queste strategie sono rivolte verso il virus, altre verso l’ospite.

HIV cure strategies

Targeting the Virus

- Early treatment
- Anti-latency: Shock and Kill
- Neutralizing antibodies

Targeting the Host

- Gene therapy
- Stem cell therapy

Tabella 1

Nuove strategie terapeutiche contro il virus

Per quanto riguarda le strategie che agiscono sul virus, il trattamento precoce sembra dare dei benefici, anche se non è ancora stato dimostrato che trattare precocemente i pazienti con la terapia antiretrovirale porti alla cura funzionale dell’HIV. Questa tecnica viene applicata, ad esempio, nei bambini che si infettano alla nascita, durante il parto. Alcuni studi dimostrano che se si interrompe la terapia antiretrovirale in questi bambini trattati precocemente per un lungo periodo, il tempo alla ricomparsa del virus si allunga da 14 giorni a circa 26 giorni. Si tratta di risultati incoraggianti, ma che non dimostrano la cura effettiva dell’infezione.

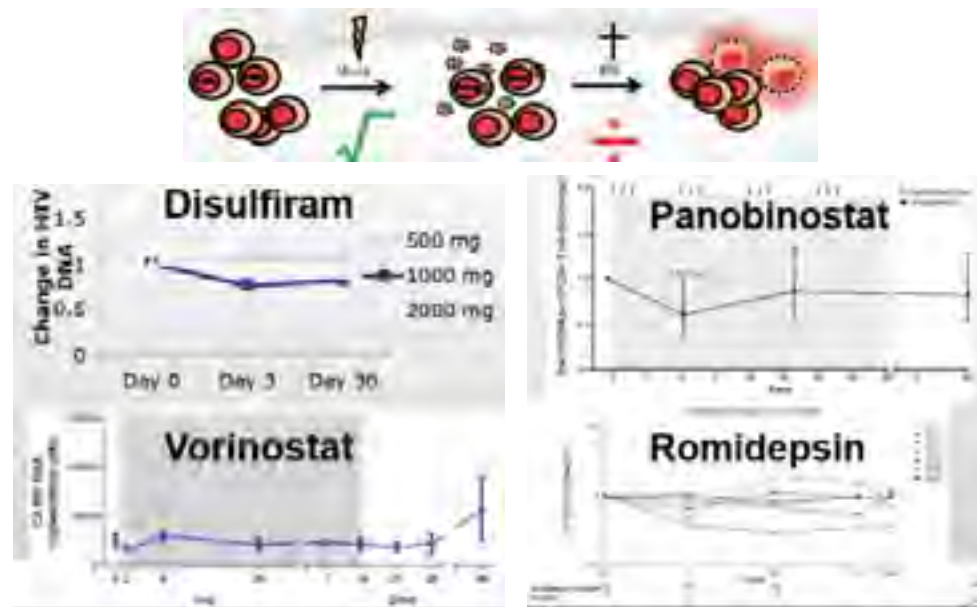
Un'altra strategia che agisce direttamente sul virus e che ha come obiettivo la cura funzionale dell’HIV è quella che viene definita “shock and kill”. Questa strategia consiste nel risvegliare il virus dei reservoir per poi colpirlo e ucciderlo con la terapia antiretrovirale.

Ci sono diversi farmaci in sviluppo che hanno come obiettivo quello di risvegliare i virus nei reservoir. Tra questi farmaci sono inclusi gli inibitori dell’istone deacetilasi che hanno dimostrato una certa efficacia. Attualmente sono in sviluppo almeno quattro farmaci appartenenti a questa classe (fig.3).

“Queste molecole hanno dimostrato di risvegliare il virus nascosto nei reservoir ma senza dimostrare la riduzione di questi ultimi. Questo perché l’ipotesi di partenza era sbagliata. L’idea che la cellula risvegliata inducesse il virus ad uscire dai reservoir per infettare altre cellule e che poi morisse per apoptosi non è stata dimostrata. La maggior parte delle cellule che si risvegliano, infatti, inducono il virus ad uscire, ma poi si “riad-dormentano” e non muoiono”, spiega Andreoni.

Un'altra possibile strategia che ha come obiettivo la cura funzionale dell’HIV sfrutta la risposta immunitaria del paziente che quando viene infettato sviluppa anticorpi che tengono a bada l’in-

Latency reversal and the reservoir



Elliott PLoS Path 2014, Elliott PLoS Path 2015, Rasmussen Lancet HIV 2014, Sogaard PLoS path 2015

Therapeutic HIV vaccination

- 40 therapeutic vaccine trials completed to date
 - Lentiviral, MVA, Adenovirus vector-based immunization
 - DNA-based vaccination
 - Peptide-based immunization
 - Dendritic cell based vaccines
 - RNA based vaccines

Vaccines are generally safe and induce detectable immune response but despite two decades of trial and error all vaccine approaches largely failed

Figura 3

fezione anche per lunghi periodi. Gli anticorpi neutralizzanti sono molecole che vengono sviluppate per aggredire le parti più sensibili del virus. Si è visto che questi anticorpi abbassano la viremia meglio dei farmaci antiretrovirali, ma possono portare allo sviluppo di resistenze. Per questo motivo vengono utilizzati almeno tre anticorpi neutralizzanti con tre target differenti nello stesso paziente. Attualmente si stanno sviluppando anticorpi neutralizzanti tri-specifici in grado di colpire più target virali contemporaneamente e i primi risultati sono molto incoraggianti.

Inoltre, si sta pensando anche ad altre strategie in grado di veicolare la risposta immunitaria del paziente con farmaci anti PD-1 o anti PD-L1. Questi farmaci stimolano la risposta citotossica del pazienti contro i reservoir. Questa strategia sta dando buoni risultati ma presenta alcuni problemi di tossicità. Anche un'altra classe di farmaci, gli agonisti di TLR7/9, ha dimostrato una certa efficacia in alcuni studi preliminari.

Attualmente si stanno studiando diversi vaccini terapeutici per l'HIV e ad oggi sono stati completati 40 trial in questo ambito (fig. 4).

Figura 4

“I vaccini terapeutici, che aiutano a ripulire il virus dall'organismo, stanno dando dei buoni risultati. Ci sono dei vaccini che hanno dimostrato di stimolare efficacemente l'immunità e che sembrano utili per ripulire i reservoir. I vaccini per la prevenzione dell'infezione sono invece ancora lontani”, spiega Andreoni.

Nuove strategie terapeutiche contro l'ospite

La terapia genica e la terapia con cellule staminali sono altre due strategie terapeutiche in studio per la cura dell'HIV.

Per quanto riguarda la prima strategia, si stanno sperimentando diversi approcci, tra cui quello di prendere i linfociti T del paziente, modificarli per renderli resistenti al virus e quindi reinfonderli nel malato, oppure utilizzare delle forbici molecolari per “tagliare” il virus integrato all'interno del DNA della cellula e impedire così la sua produzione.

La terapia con cellule staminali è un approccio che si è iniziati a studiare dopo il famoso caso del “paziente di Berlino”, l'unico

adulto a essere stato dichiarato guarito dal virus dopo essere stato sottoposto a un trapianto di cellule staminali provenienti da un donatore con una doppia mutazione del gene CCR5 (la mutazione delta32), che rende le cellule resistenti all'HIV. "La cura dell'HIV è una strada sicuramente percorribile, ma che prevede una serie di passaggi chiave che includono la riduzione dei reservoir, l'induzione della morte delle cellule infettate e il mantenimento dell'immunità contro il virus a lungo termine. Rispetto a quello che pensiamo fino a pochi mesi fa, la scienza ci sta facendo vedere molta luce in fondo al tunnel e la speranza di poter curare definitivamente l'infezione non sembra più essere così lontana", conclude Andreoni.

Elisa Spelta

Trattamento infezione da HIV:



- La percentuale di successo terapeutico con i farmaci oggi disponibili è pari al 95% e anche il profilo di tossicità delle nuove molecole è molto migliorato.
- Una strategia terapeutica che si sta perseguendo è quella di semplificare ancora di più il trattamento aumentando il tempo tra una somministrazione e l'altra. Attualmente sono in sviluppo farmaci da somministrarsi una volta al mese o addirittura ogni due mesi.
- Esistono ancora oggi pazienti che non rispondono alle terapie attualmente disponibili. In questi soggetti difficili da trattare si stanno valutando nuove molecole con nuovi target farmacologici o vecchi farmaci con uno spettro di resistenza differente.
- Le nuove strategie terapeutiche non sono più rivolte al virus che sta attivamente replicando all'interno delle cellule, ma a quei virus "nascosti" nei reservoir, che causano lo stato di infiammazione responsabile della morte precoce del paziente.
- La terapia genica e la terapia con cellule staminali sono altre due strategie terapeutiche in studio per la cura dell'HIV.



Epatiti virali, la rivoluzione del trattamento per l'HCV. Per l'epatite B c'è ancora da lavorare

Articolo tratto dalla relazione della **Dott.ssa Martina Gambato** della UOSD "Trapianto Multiviscerale", Gastroenterologia, Ospedale Universitario di Padova.

Farmaci sempre più efficaci e sicuri e che riescono a guarire i pazienti anche in stadi avanzati di malattia epatica. Parliamo dell'evoluzione avvenuta negli ultimi anni per il trattamento dell'epatite B (HBV) e C (HCV), in quest'ultima caso si può parlare di una vera e propria rivoluzione. Quali sono stati i passi avanti nella lotta contro le due infezioni virali e cosa possiamo aspettarci per il prossimo futuro? Se ne parlato a Milano in occasione congresso.

Epatite B, mancano ancora alcuni passi importanti

Il goal virologico della terapia antivirale contro l'infezione da virus dell'epatite B consiste nella soppressione della replicazione dell'HBV. "Solo in questo modo si potrà ottenere l'eliminazione della necro-infiammazione e della fibrosi, riducendo il rischio di HCC" ha sottolineato Gambato nella sua presentazione.

La strada su cui bisogna lavorare è l'induzione dell'eliminazione dell'antigene E in modo da ottenere un parziale controllo immunologico e, cosa ancora più difficile da ottenere, eliminare l'antigene HBsAg (antigene S), che con i farmaci che abbiamo a disposizione oggi è difficile da raggiungere. Questa sarebbe la vera cura funzionale.

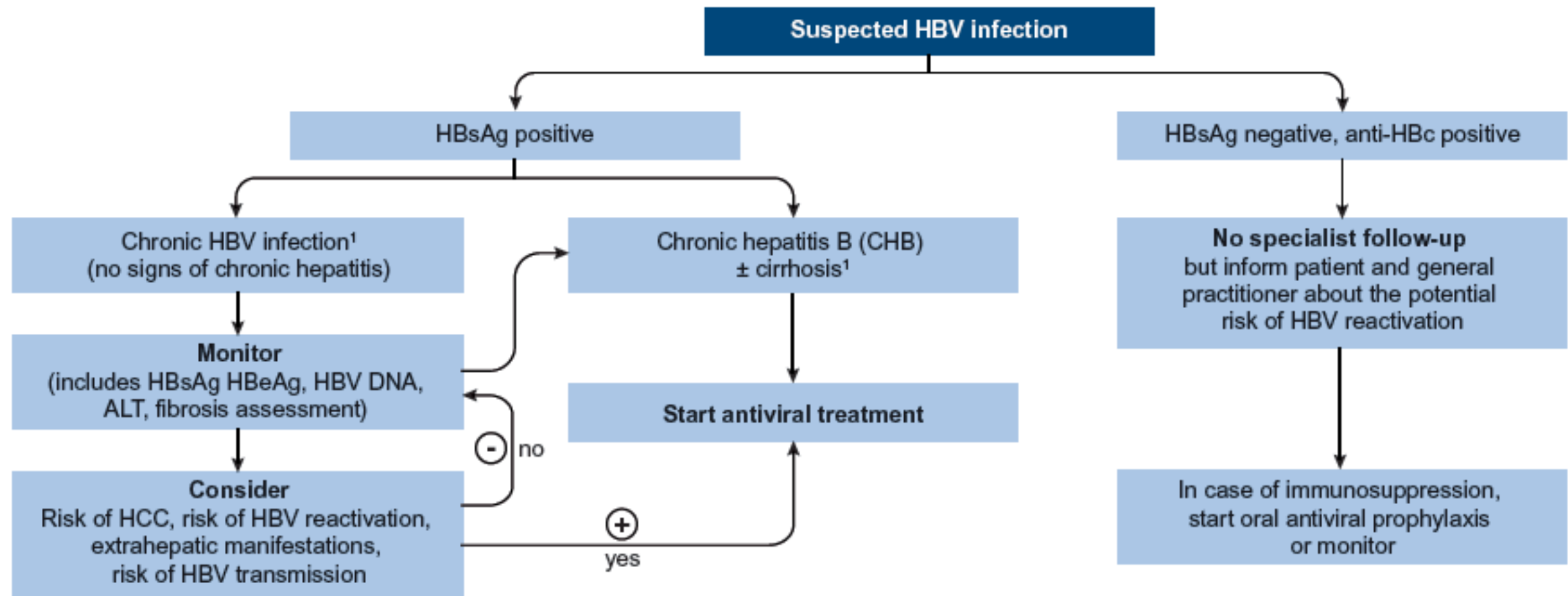
Un punto fondamentale nella cura dell'HBV è "quando" iniziare un trattamento; bisogna, infatti, decidere se trattare subito, se fare un monitoraggio o se aspettare. La scelta tra queste tre



opzioni viene effettuata in base a diversi fattori che dipendono dall'ospite ma anche dal virus ed eventualmente sono legati alla malattia epatica, al rischio di sviluppo di complicanze e anche di tumore.

Secondo le nuove linee guida europee bisogna differenziare l'infezione da HBV dall'epatite secondo una serie di fattori che dobbiamo tenere in conto una volta che decidiamo di trattare il paziente.

When to start the treatment



“Decidiamo di trattare subito il paziente quando abbiamo un rischio di mortalità molto alto, quindi, principalmente pazienti con una insufficienza epatica acuta, con cirrosi scompensata o con cirrosi compensata a rischio di scompenso, pazienti che devono ricevere una terapia immunosoppressiva perché sono antiHBc positivi e pazienti non cirrotici che sono a rischio di complicanze” ha evidenziato Gambato.

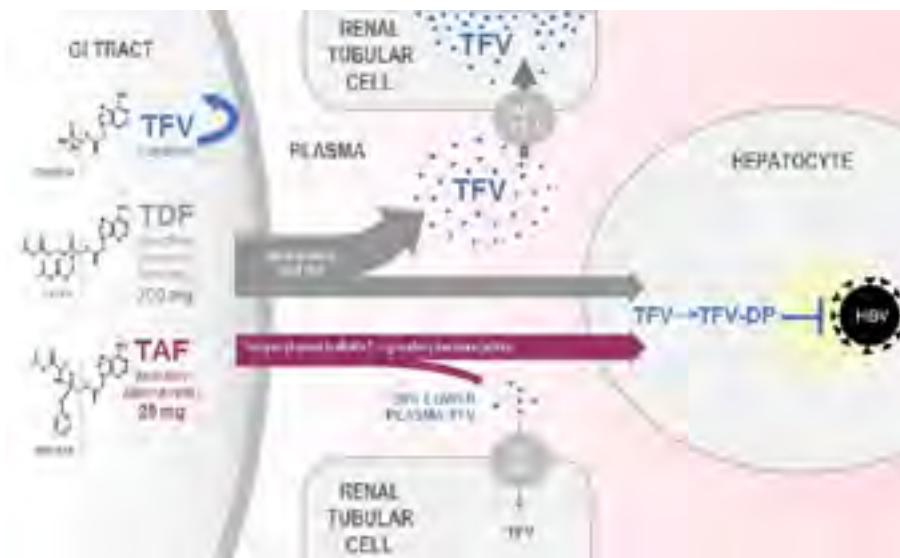
Le linee guida EASL 2017 ci dicono di trattare: pazienti con un DNA molto alto (superiore a 20,000 IU/ml) e quindi, con una replicazione virale importante, pazienti con necro-infiammazione o fibrosi, pazienti con età superiore ai 30 anni e che hanno una storia di HCC oppure hanno una familiarità per tumore epatico.

Cosa possiamo fare?

Oggi dal punto di vista farmacologico abbiamo a disposizione l'interferone e gli analoghi nucleosidici/nucleotidici (NA). Le differenze tra questi sono note: l'efficacia nella replicazione è più elevata con gli analoghi tuttavia questi devono essere presi per un tempo indefinito (a meno che non si decida di sospendere la terapia) a differenza dell'interferone che va utilizzato per 48 settimane.

Dal punto di vista della safety, l'interferone ha moltissimi effetti collaterali soprattutto nei pazienti con epatopatia avanzata mentre gli analoghi sono più sicuri. Quindi, l'interferone di solito viene utilizzato in pazienti giovani che non hanno una malattia avanzata.

Tenofovir Alafenamide (TAF): prodrug of tenofovir



I farmaci che finora sono stati maggiormente utilizzati sono il TDF (tenofovir disoproxil fumarato) e l'ETV (entecavir) entrambi con una barriera genetica molto alta. Il TDF può essere usato in gravidanza a differenza dell'ETV, mentre ha come svantaggio il rischio di insufficienza renale e disturbi nel metabolismo osseo. Oggi c'è la possibilità di utilizzare un nuovo farmaco, da poco approvato, il TAF (tenofovir alafenamide) che è un precursore chimico, un profarmaco, del tenofovir con emivita plasmatica molto breve e una stabilità plasmatica molto più alta rispetto al TDF. Questo vuol dire che le dosi di farmaco da utilizzare sono molto più basse e di conseguenza si riduce anche la tossicità renale.

SITA
SOCIETÀ ITALIANA DI TERAPIA ANTIINFETTIVA - ANTIBATTERICA - ANTIVIRALE - ANTIFUNGINA

**4° Corso di Terapia Antinfettiva
e
8° Congresso Nazionale**

Milano, 28-29 settembre 2017
Hotel Michelangelo

*Presidenti del Congresso:
Paolo A. Grossi, Francesco Scaglione*



Quando usare TAF o ETV anziché TDF?

Il TAF e l'ETV andrebbero utilizzati in pazienti più anziani, pazienti con osteoporosi o malattie ossee e pazienti con insufficienza renale.

“All'EASL di quest'anno-ha aggiunto Gambato- sono stati presentati i dati a lungo termine fino a 96 settimane da cui si evince che dal punto di vista della replicazione virale non c'è alcuna differenza tra TAF e TDF, mentre dal punto di vista della sieroconversione il tasso è significativamente maggiore col TAF rispetto al TDF. Per quanto concerne la perdita dell'HBsAg, questa è sempre bassa in entrambi i bracci di trattamento anche se con TAF c'è una stabilizzazione maggiore delle transaminasi”.

Altro aspetto di safety da sottolineare è l'aumento delle LDL con TAF rispetto al TDF.

Gli analoghi nucleosidici/nucleotidici rispetto all'interferone riescono a controllare meglio la replicazione virale ma meno la sieroconversione dell'HBeAg e ancora meno la perdita dell'antigene HBsAg. Questi dati derivano dagli studi e dalla real life nel lungo periodo anche se è stato osservato che dal punto di vista clinico i pazienti che perdono l'HBsAg hanno un outcome favorevole sia dal punto di vista della sopravvivenza che dal punto di vista dello sviluppo di tumore epatico.

Negli ultimi anni sono state messe a punto delle strategie per cercare di superare i limiti e gli svantaggi delle attuali terapie. È stata proposta la combinazione di due analoghi nucleosidici anche se con tale strategia non si sono ottenute grandi variazioni nella perdita dell'HBsAg. Sono stati anche combinati insieme l'analogo nucleosidico/nucleotidico con l'interferone portando a dei risultati migliori soprattutto quando le due terapie sono assunte simultaneamente e nel genotipo A. Purtroppo anche con questa opzione terapeutica non sono stati ottenuti risultati migliorativi sulla perdita dell'HBsAg che invece è sembrata maggiore quando è stato effettuato lo switch dall'NA all'interferone.

Box 1 – Efficacia e limitazioni dei trattamenti attuali per l'epatite B

Vantaggi:

- soppressione virale
- reversione dell'infiammazione epatica e della fibrosi
- prevenzione della progressione della cirrosi e della malattia epatica e diminuzione del rischio di HCC.

Svantaggi:

- mancata eradicazione del virus dal punto di vista del DNA
- bassa perdita dell'HBsAg, lunga durata del trattamento
- persistente rischio di HCC anche se basso

Come riportato nello studio di Marcellin et al del 2016 pubblicato su Gastroenterology, i pazienti che avevano effettuato la terapia abbinata con NA e interferone hanno mostrato un 9% di perdita dell'antigene significativamente superiore ai pazienti che facevano la monoterapia.

Analogamente uno studio pubblicato su Hepatology nel 2014 di Ning Q. et al. ha mostrato che lo switch da ETV a interferone peghilato ha prodotto l'8% di perdita dell'HBsAg rispetto alla monoterapia.

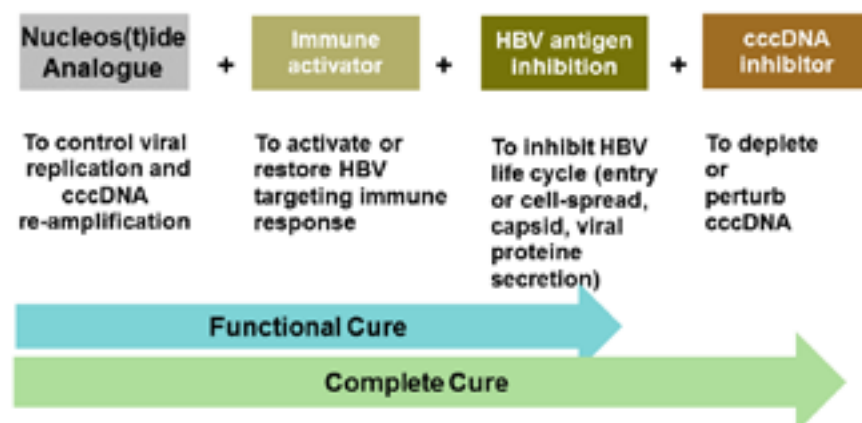
Strategie future contro l'HBV

Ci sono nuovi farmaci che agiscono sul ciclo vitale del virus come farmaci che inibiscono l'entrata del virus nella cellula; per ora si parla di molecole in fase II ma che non mostrano dati esaltanti per quanto riguarda la perdita dell'antigene HBsAg. Sono in sviluppo anche farmaci che agiscono sulla trascrizione e poi ci sono gli immunomodulatori.

“L'approccio migliore ad oggi -ha precisato Gambato- è la combinazione di diversi farmaci come molecole che bloccano la replicazione virale insieme ad altre che possono aumentare la risposta immunitaria dell'ospite. Si sta lavorando sui farmaci che agiscono su momenti diversi del ciclo vitale del virus che potranno portarci alla cura funzionale fino alla completa cura per la quale servirebbero dei farmaci che vadano ad agire sul cccDNA, ma siamo ancora molto lontani come dati solidi e concreti”

Riassumendo, i farmaci attualmente disponibili per l'infezione da virus dell'HBV riducono il danno epatico ma siamo ancora molto lontani dall'ottenere una cura funzionale. I nuovi antivirali ed immunomodulatori sono ancora in fasi precoci di sviluppo clinico anche se mostrano dati promettenti.

To cure HBV a combination-approach may be needed



Trattamento infezione da HBV:

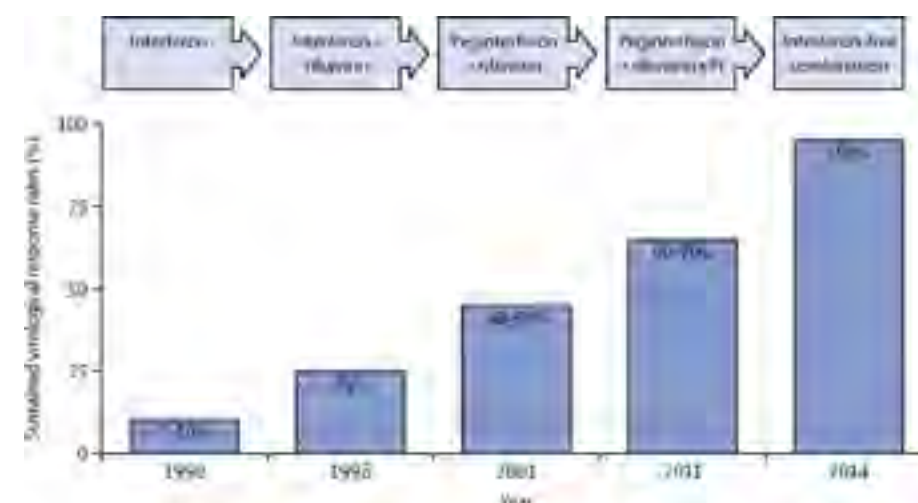


- I farmaci attualmente disponibili e più utilizzati per questa infezione sono interferone, tenofovir disoproxil fumarato e da poco approvato il tenofovir alafenamide.
- I pazienti che perdono l'HBsAg hanno un outcome favorevole sia dal punto di vista della sopravvivenza che dal punto di vista dello sviluppo di tumore epatico ma ad oggi le terapie non riescono ancora a soddisfare questo target.
- Sono in sperimentazione nuove molecole che colpiscono il virus in più siti strategici per la replicazione virale e che associate dovrebbero permettere la cura funzionale.

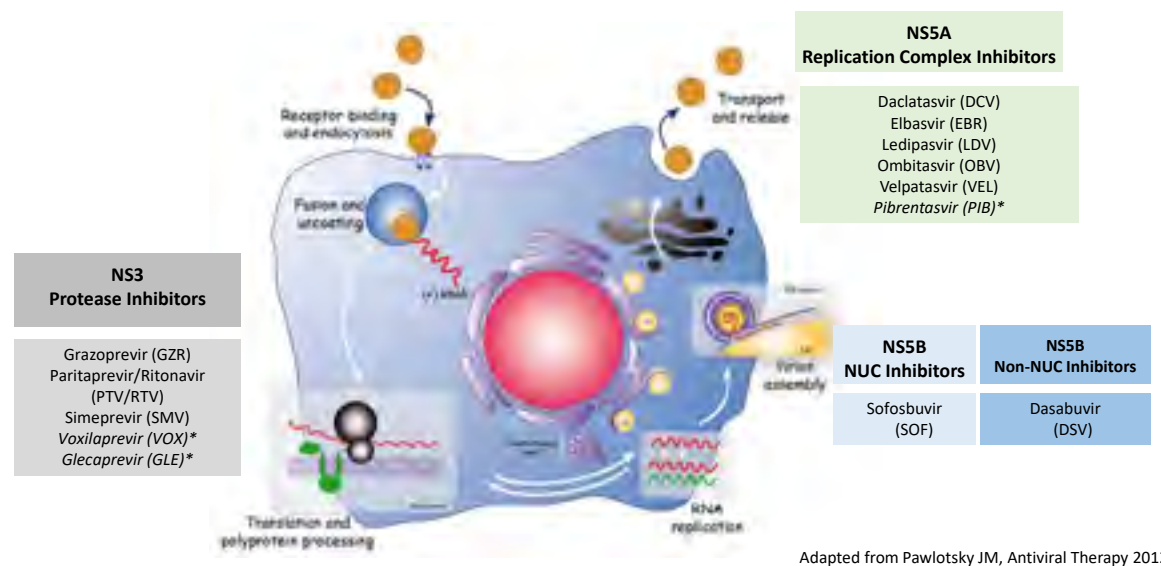
Terapia per l'epatite C: la vera rivoluzione

Per quanto riguarda l'infezione da virus dell'epatite C abbiamo a disposizione diversi farmaci, molto efficaci. Siamo passati dal 25% di guarigione assicurata da interferone/ribavirina a più del

IFN-free therapies in HCV: the revolution



Approved DAAs: Basis of 2016 Combination HCV Regimens



Efficacy of DAAs in decompensated cirrhosis

Real-world data



Lower efficacy in advanced cirrhotics

Fernandez-Carrillo et al. Hepatology 2017

90% di efficacia con i DAA di seconda generazione.

“Il ciclo vitale del virus dell’epatite C –ha spiegato Gambato–è molto più semplice dell’HBV, studiandolo sono stati costruiti diversi farmaci, come inibitori delle proteasi, inibitori dell’NS5A che sono alla base di tutti i regimi terapeutici e infine gli inibitori della polimerasi”.

In Italia ad oggi abbiamo a disposizione le seguenti combinazioni: sofosbuvir/velpatasvir, paritaprevir/ombitasvir/ritonavir/dasabuvir, grazoprevir/elbasvir.

Secondo le recenti linee guida europee, i pazienti senza cirrosi

non hanno grossi problemi nel trattamento e raggiungono una risposta virologica sostenuta 12 settimane dopo la fine della terapia per più del 90% con una safety elevata.

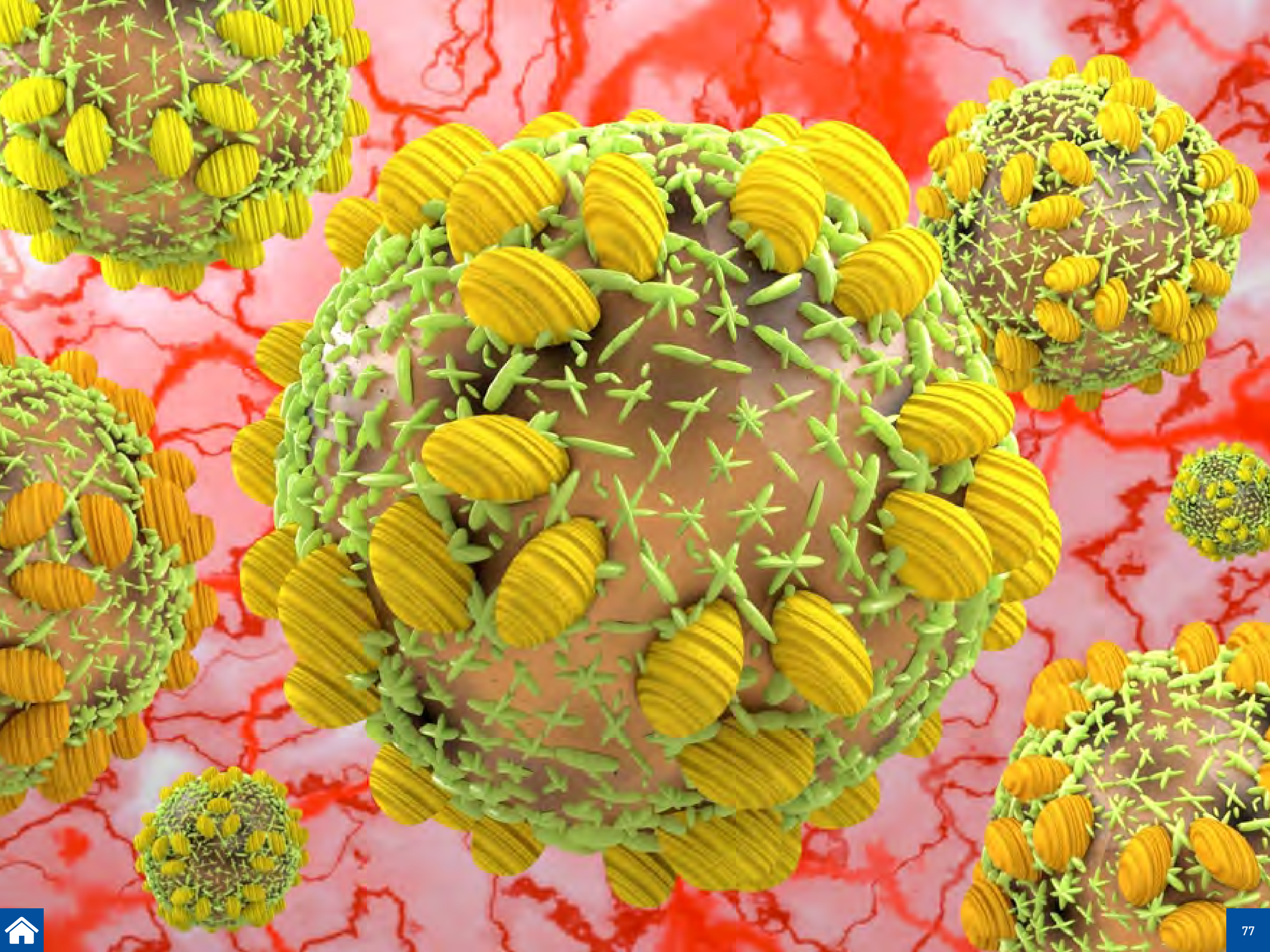
I genotipi 2 e 3 raggiungono nel più del 95% l’SVR con la combinazione a base di sofosbuvir e velpatasvir.

Nei pazienti con cirrosi compensata queste nuove combinazioni di antivirali garantiscono la guarigione, con efficacia che arriva al 100%. L’ultimo regime approvato glecaprevir/pibrentasvir ha mostrato 100% di SVR su tutti i genotipi tranne il 3.

Box 2 – Quali pazienti con HCV sono ancora oggi difficili da trattare?

- pazienti con cirrosi scompensata
- pazienti con genotipo 3
- pazienti che hanno fallito un precedente DAA di prima generazione.

Le difficoltà oggi rimangono per i pazienti con cirrosi scompensata, per il genotipo 3 e nei casi di ritrattamento dopo fallimento di una prima terapia a base di antivirali ad azione diretta (DAA). Al momento per i pazienti con cirrosi scompensata viene utilizzato la combinazione di sofosbuvir/velpatasvir con la ribavirina che, come mostrato dallo studio ASTRAL-4, consente un’elevata risposta in tutti i genotipi tranne il 3 anche se per questo genotipo l’associazione dei due farmaci insieme alla ribavirina consente l’85% di risposta.



Se consideriamo i dati real life su diverse combinazioni l'efficacia non è esattamente quella mostrata dagli studi clinici, ma più bassa intorno all'80%.

Nello studio spagnolo di Fernandez Carrillo et al. pubblicato quest'anno su Hepatology si evince come i pazienti in Child B, con cirrosi più scompensata, hanno un'efficacia del 78% rispetto ai Child A, meno gravi, che arrivano al 94%.

Nei pazienti con cirrosi scompensata è importante anche la sicurezza soprattutto dal punto di vista di interazioni con altri farmaci visto che sono pazienti che assumono molti farmaci e restano al momento ancora challenging come gruppo di pazienti da trattare. Le raccomandazioni EASL del 2016 mostrano come sia in pazienti con cirrosi compensata che scompensata con genotipo 1 e 4 bastano 12 settimane per raggiungere la SVR in più del 90% dei soggetti, come per l'associazione grazoprevir/elbasvir.

I pazienti con genotipo 3, cirrotici, presentano una bassa efficacia soprattutto se già trattati. Dai primi trial in cui veniva utilizzato sofosbuvir e ribavirina l'SVR era molto bassa, intorno al 58%. Se confrontiamo questi dati ai nuovi farmaci (ad esempio al sofosbuvir /velpatasvir) l'efficacia è decisamente più elevata arrivando a superare il 90% nei non cirrotici e l'89% nei cirrotici.

Dati nuovi indicano anche che su alcuni genotipi possono bastare anche terapie più brevi ad esempio l'associazione di tre farmaci come sofosbuvir/velpatasvir e voxilaprevir permette di arrivare a SVR del 96-97% in pazienti GT3. Risultati analoghi sono stati raggiunti da glecaprevir/pibrentasvir in 12-16 settimane, come presentato all'AASLD dello scorso anno. Da questi dati sembra che il genotipo 3 non sia più un problema.

Nel caso di pazienti già trattati con farmaci antivirali ad azione diretta, oggi sembra che anche questa classe di pazienti non siano più un problema. Come mostrano i dati dello studio POLARIS su sof/vel/vox (EASL 2017) vi è un'altissima efficacia anche

Trattamento infezione da HBV:

- Oggi abbiamo a disposizione armi che consentono il raggiungimento della risposta virologica sostenuta anche in pazienti che un tempo erano ritenuti difficili da trattare come il genotipo 3.
- Le SVR sono superiori al 90% dagli studi clinici per tutti i genotipi, sia in pazienti cirrotici che senza cirrosi, e leggermente inferiori nella real life.
- Rimangono difficili da trattare i pazienti con cirrosi scompensata e pazienti che hanno fallito un precedente trattamento con DAA di prima generazione.



in pazienti cirrotici che non avevano risposto a un precedente DAA e indipendentemente dalla presenza al basale di variabili associate alla resistenza (RAS).

Analogamente lo studio MAGELLAN-1 su glecaprevir/pibrentasvir mostra come in 16 settimane di trattamento, anche con la presenza di RAS, i pazienti raggiungono la SVR in un'elevata percentuale.

Riassumendo, nella pratica clinica possiamo utilizzare numerosi farmaci antivirali ad azione diretta per il trattamento dell'infezione da virus dell'epatite C. Tali farmaci hanno altissima efficacia e sicurezza come mostrato anche dai dati real world. Nei pazienti con cirrosi scompensata servirebbero ulteriori dati, mentre per il genotipo 3 le nuove combinazioni offrono una cura per il 95% dei pazienti anche nel caso di cirrosi. I pazienti che hanno fallito precedenti DAA di prima generazione possono essere trattati con altissima efficacia con i DAA di seconda generazione.

Emilia Vaccaro

Ebola: caratteristiche cliniche e farmaci in studio

Articolo tratto la relazione di: **Prof. Giuseppe Ippolito**

Direttore scientifico dell'Istituto Nazionale per le Malattie Infettive Lazzaro Spallanzani - IRCCS-Roma

La malattia da virus Ebola è grave e spesso fatale per l'uomo. Il virus Ebola è un virus a RNA che fa parte della famiglia delle Filoviridae. Attualmente, è possibile distinguere cinque ceppi virali: Bundibugyo ebolavirus (Bdbv), Zaire ebolavirus (Ebov), Reston ebolavirus (Restv), Sudan ebolavirus (Sudv) e Taï Forest ebolavirus (Tafv).

Sintomi e decorso clinico della malattia

Il periodo di incubazione del virus Ebola varia da 2 a 25 giorni. L'esordio della malattia è improvviso e l'infezione si presenta con sintomi aspecifici simil-influenzali, come febbre, mialgia e malessere. Con il progredire della condizione, i pazienti manifestano sintomi emorragici, anomalie della coagulazione e rash cutanei. Le citochine vengono rilasciate quando le cellule del sistema reticolo-endoteliale incontrano il virus e possono contribuire a scatenare risposte infiammatorie esagerate, che non sono protettive. Danni al fegato, combinati con una massiccia viremia, portano a coagulopatia intravascolare disseminata. Il virus infetta le cellule endoteliali del microcircolo e compromette l'integrità dei vasi sanguinei. Le fasi terminali dell'infezione da virus Ebola includono emorragie gastrointestinali, shock ipovolemico e sindrome da disfunzione d'organo multipla.

Anche se il decorso clinico della febbre emorragica è ben noto, i meccanismi specifici, relativi alla patogenicità del virus Ebola, non sono stati chiaramente delineati. Ciò è dovuto, in parte, alla difficoltà di ottenere i campioni e studiare la malattia nelle zone, relativamente remote, in cui si verificano le epidemie. Inoltre, è



richiesto un elevato grado di contenimento del rischio biologico per studi di laboratorio e analisi cliniche.

Il virus Ebola replica a un tasso insolitamente alto e travolge l'apparato di sintesi proteica delle cellule infettate. Allo stesso tempo, il sistema immunitario risponde all'infezione, ma alcuni tipi di cellule (in particolare, monociti e macrofagi), sono bersagli rilevanti per la patogenesi della malattia. Gli obiettivi principali della replicazione virale sono cellule endoteliali, fagociti mononucleati ed epatociti.

Le componenti del sistema immunitario, che possono proteggere contro l'infezione da ebolavirus, non sono state definite. I titoli anticorpali contro l'agente virale sono facilmente rilevabili in pazienti che guariscono dalla malattia, tuttavia, altri rapporti hanno indicato che il siero di soggetti guariti non sempre protegge contro l'infezione in coltura. Inoltre, il trasferimento passivo di anticorpi in modelli animali ritarda solamente l'insorgenza dei sintomi e non modifica la sopravvivenza globale.

Terapia

Come ha sottolineato il **Prof. Giuseppe Ippolito**, direttore scientifico dell'Istituto Nazionale per le Malattie Infettive Lazzaro Spallanzani - IRCCS-Roma, "attualmente, non ci sono trattamenti approvati per l'uso umano per prevenire o trattare l'Ebola; ci sono alcuni vaccini e terapie candidati all'uso che hanno mostrato risultati promettenti su modelli animali, in particolare su scimmie. In alcuni casi sono stati utilizzati in pazienti affetti da Ebola, ma ancora i casi sono troppo pochi per poter consentire una valutazione".

Candidati vaccini

Due sono i principali vaccini studiati e in sviluppo per l'infezione da virus Ebola.

Il primo sfrutta un virus del raffreddore dello scimpanzé, denominato chimpanzee adenovirus type 3 (**cAd3-EB0Z**), come vettore di materiale genetico non infettivo proveniente da un ceppo del virus Ebola, responsabile dell'epidemia in Africa occidentale.

Il secondo è un altro vaccino ricombinante che sfrutta il virus della stomatite vescicolare come vettore per trasportare un antigene glicoproteico di superficie del virus Ebola (**rVSV-ZEBOV**).

Entrambi i vaccini hanno dato prove di efficacia su volontari sani. In particolare, nello studio di fase II PREVAIL I i due vaccini sono stati generalmente ben tollerati e a un mese dalla somministrazione, circa il 90% dei pazienti trattati ha mostrato una risposta anticorpale contro il virus.

Potenziali terapie specifiche

Attualmente, non esistono farmaci specifici disponibili in grado di eradicare l'infezione del virus Ebola. Il trattamento farmacologico si basa essenzialmente sulla terapia di supporto, mirata ad attenuare i sintomi.



Potential Specific Therapy

- Monoclonal antibodies (Zmapp, MIL77)
- Convalescent Plasma/Whole Blood – Antibodies
- Anti-Ebola Specific Equine Polyclonal Immune Globulin (FabEntech)
- Small inhibitory RNA molecules
- TMK 100802 Tekmira
- Sarepta AVI-7537
- Nucleoside Analogue - Brincidofovir (BMC, CMX001), BCX4430,
- Nucleotide analogue (GS-5734)
- Small Antiviral Molecules - Favipiravir, T-705, jk-05, GS-5734
- Tissue Factor Inhibitor Anticoagulant - rnAPC2
- Interferons
- Vaccination (Prevention and Therapy)

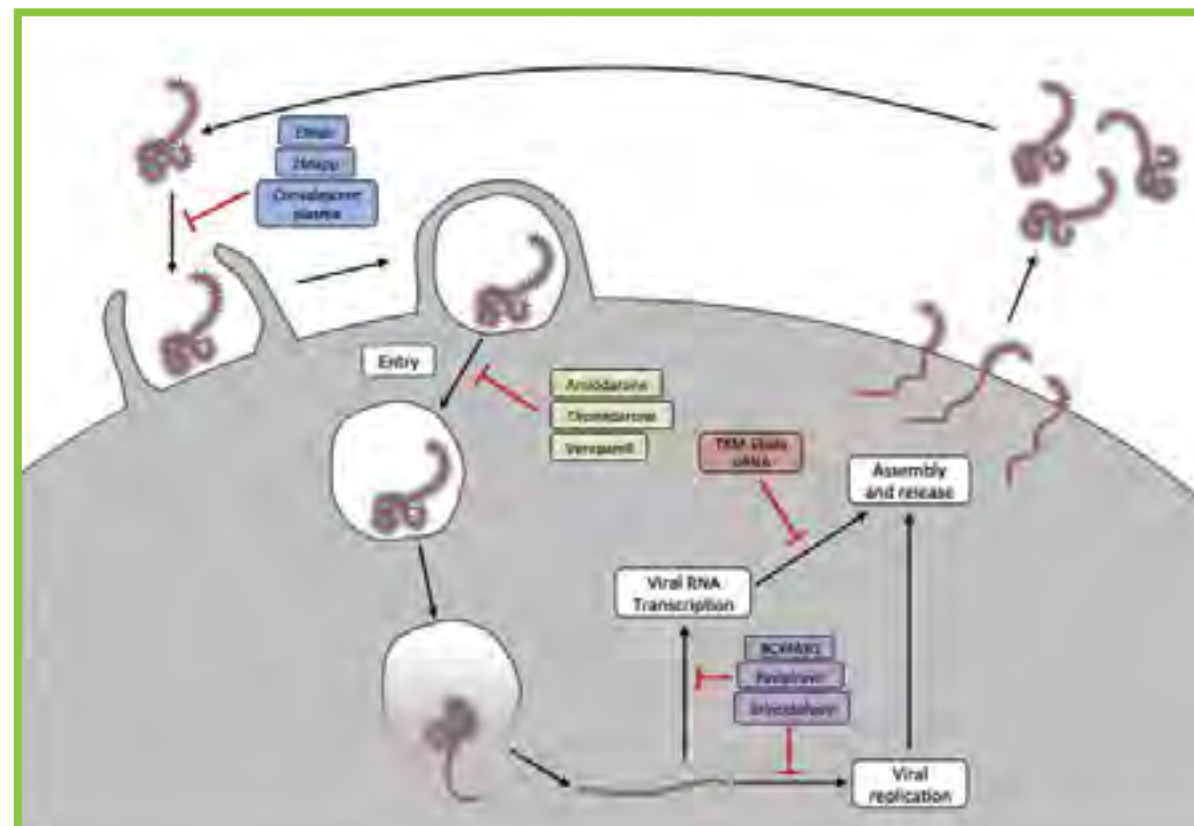


Figura 1

Sono però state studiate o sono ancora in studio diverse terapie specifiche per l'infezione da virus Ebola (**fig.1**).

Queste molecole hanno meccanismi d'azione differenti e agiscono bloccando diverse fasi del ciclo vitale e replicativo del virus. (**fig.2**)

Sangue intero o plasma di pazienti in convalescenza

Questa strategia consiste nella somministrazione ai pazienti infetti di siero o sangue intero di persone sopravvissute alla malattia. Questa pratica è stata approvata dall'Oms per trattare le persone con infezione da virus Ebola durante l'epidemia del 2014. I dati oggi disponibili non sono conclusivi e i risultati riguardanti l'efficacia di questa strategia sono discordanti.

Inoltre, l'uso della terapia ematologica richiede un sostegno tecnico e pratico molto ampio per garantire la sicurezza e la

Figura 2

qualità della cura e quindi presenta alcune criticità, soprattutto in situazioni di emergenza.

Anticorpi monoclonali

ZMapp è un cocktail di tre anticorpi monoclonali (c13C6, c2G4 e c4G7), prodotti in piante di tabacco geneticamente modificate, che si legano in modo specifico alle glicoproteine presenti sulla superficie del virus. Il farmaco impedisce al virus di superare le membrane delle cellule, quindi lo blocca prima che possa moltiplicarsi.

ZMapp è frutto della ricerca sul bioterrorismo ed è stato studiato per diversi anni. In uno studio pubblicato sul NEJM nel 2014, il farmaco era riuscito a salvare il 100% delle scimmie trattate, infettate dal virus.

Nel 2016, è stato pubblicato sulla stessa rivista uno studio randomizzato e controllato sul farmaco. Il trial aveva dimostrato

una superiorità in termini di efficacia pari al 91,2% rispetto allo standard of care. Nonostante i risultati promettenti, non era stata raggiunta la soglia di superiorità del 97,5% stabilita dall'Oms. Altri studi hanno dato risultati simili, dimostrando anche una riduzione della mortalità pari al 15% con il farmaco.

La risoluzione dell'epidemia e quindi la riduzione dei casi di infezione non ha permesso la conduzione di altri studi e quindi non ha portato a conclusioni definitive sull'efficacia del farmaco.

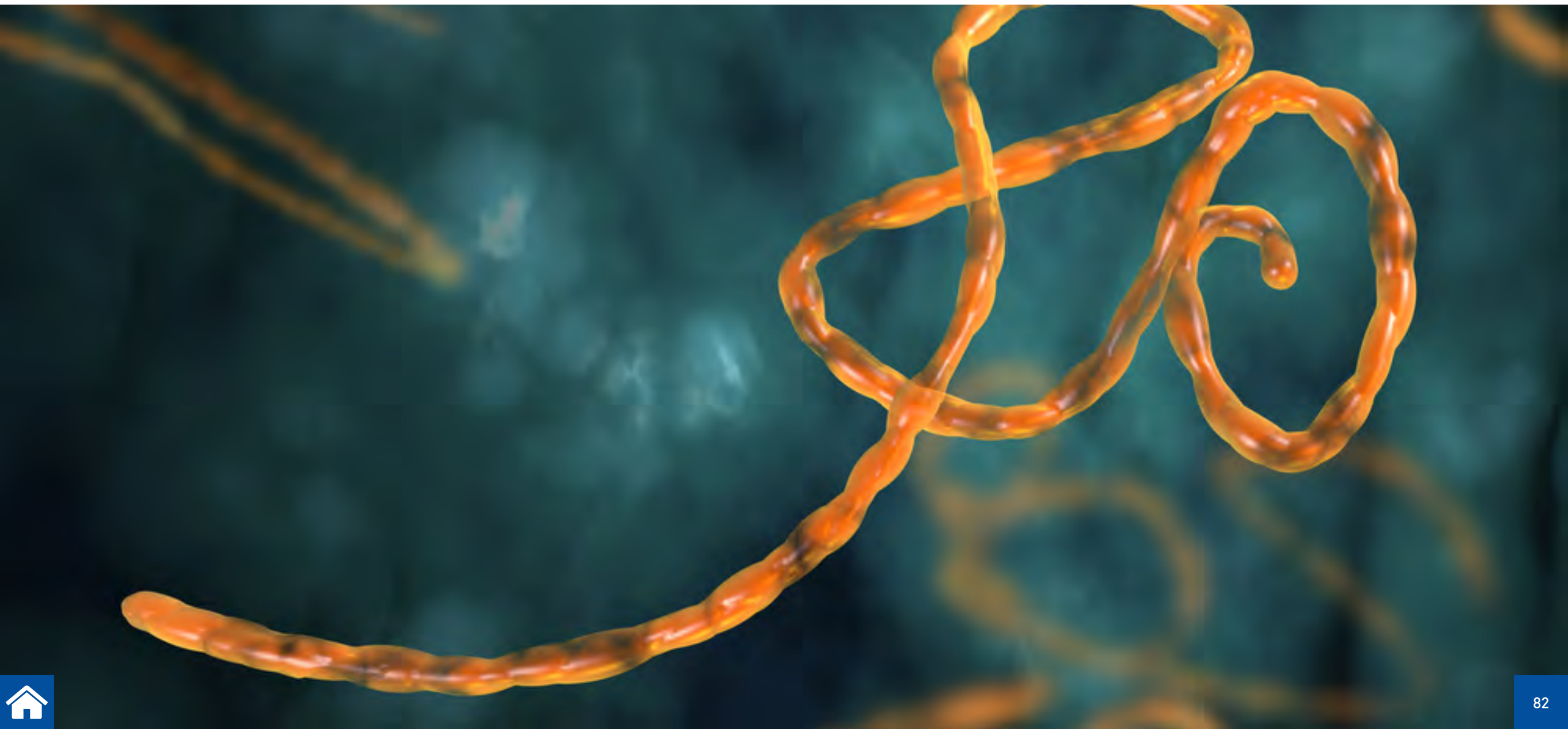
Farmaci basati sull'RNA

Questi farmaci interferiscono con la traduzione dell'mRNA del virus in proteine e prevengono la replicazione virale. Uno di que-

sti farmaci è **favipiravir**, una molecola che si somministra per via orale, approvata e largamente utilizzata in Giappone contro l'influenza.

Il farmaco ha dimostrato di essere efficace contro l'infezione da virus Ebola nei modelli murini e in uno studio su primati, un solo animale trattato su sei è sopravvissuto all'infezione.

Un regime ad alte dosi del farmaco (2-5 dosi rispetto all'influenza) è stato valutato in primati non umani con risultati promettenti. Il farmaco è attualmente in studio negli Usa come anti-influenzale.



Il trial JIKI ha valutato favipiravir per il trattamento dell'infezione da virus Ebola, ma con risultati contrastanti. Lo studio non ha dimostrato l'efficacia del farmaco in generale, ma ha mostrato un effetto nei pazienti con viremia ridotta o di livello medio. Un altro studio condotto sul farmaco ha dimostrato che nei pazienti con viremia ridotta, trattati entro 72 ore dall'infezione, la viremia era inferiore all'atteso dopo la somministrazione del farmaco. La molecola è stata utilizzata anche come profilassi per alcuni operatori sanitari e i dati relativi a uno di questi soggetti, trattato per 5 settimane, non hanno mostrato né un effetto negativo, né uno positivo del farmaco.

TKM-ebola della ditta Tekmira è un altro farmaco basato sull'RNA, disponibile per via endovenosa. Si tratta di uno small interfering RNA, che interferisce con la produzione di 3 delle 7 proteine del virus Ebola. Ad oggi, i dati di efficacia e sicurezza

di questo farmaco sono scarsi. Nel 2014, uno studio di fase I condotto sulla molecola era stato interrotto per un aumento dei livelli di citochine osservato nei volontari sani a cui era stato somministrato. L'FDA aveva approvato l'uso del farmaco in situazioni di emergenza durante la scorsa epidemia, ma dopo una valutazione del rapporto rischio/beneficio, l'azienda produttrice ha deciso di interrompere gli studi e di ritirare il farmaco.

Un altro farmaco basato sull'RNA è **AVI-7537**. La molecola si somministra per via endovenosa ed è in stadio precoce di sviluppo per il trattamento dell'infezione da virus Ebola. È un oligomero morfolino fosforodiamidato (PMO) che inibisce la proteina VP24 del virus. Il farmaco ha dimostrato di essere efficace nei primati non umani in due studi del 2010 e del 2012 e attualmente sono in corso studi nell'uomo per valutare sicurezza, efficacia e dosaggio ottimale.



Brincidofovir è un farmaco disponibile per via orale, in studio per diverse varietà di virus a DNA. È un profarmaco di cidofovir, con meno effetti collaterali renali rispetto al vecchio farmaco.

I test in vitro hanno mostrato un'efficacia contro il virus Ebola. Nel 2014, l'FDA aveva approvato il medicinale per l'uso in situazioni di emergenza durante l'ultima epidemia di infezione da virus Ebola e ha dato l'ok per la conduzione degli studi di fase II sul farmaco. Il medicinale è stato studiato in Africa in pazienti affetti dal virus, ma il trial è stato interrotto precocemente.

Piccole molecole

Le piccole molecole, insieme a ZMapp, potrebbero rappresentare il futuro delle terapie anti Ebola.

La più promettente di queste molecole è **GS-5734**, sviluppata per la terapia dell'infezione da virus Ebola e da Marburg. Il farmaco ha mostrato un'efficacia ragionevole anche contro altri virus come il virus respiratorio sinciziale, MERS-coronavirus e altri patogeni.

Si tratta di un analogo dell'adenosina mono fosforamidato che ha dimostrato di eliminare il virus nelle scimmie infette. L'insieme di questi dati e dei dati di fase II potrebbero essere sufficienti per chiedere l'approvazione del farmaco in Usa.

Immunomodulatori e mediatori della coagulazione

Gli interferoni e i farmaci mediatori della coagulazione non hanno mostrato risultati soddisfacenti in termini di efficacia nel trattamento dell'infezione da virus Ebola.

In particolare, i primi non hanno mostrato di aumentare la sopravvivenza dei primati non umani in uno studio del 2013, il secondo gruppo di farmaci, come la proteina C ricombinante e la

proteina anticoagulante dei nematodi ricombinante hanno mostrato un'efficacia limitata sui primati non umani in due studi del 2003 e del 2007.

Ulteriori farmaci in sviluppo

Oggi ci sono diverse combinazioni di farmaci in studio. Uno studio del 2017 pubblicato su Antiviral Research ha analizzato diverse combinazioni di farmaci utilizzati in vitro, ma con scarsi risultati. La combinazione che sembra dare i migliori risultati è quella costituita da **posaconazolo**, **claritromicina** e **toremifene**. I dati disponibili sono però ancora troppo precoci.

Vecchi farmaci

La lista di vecchi farmaci come possibili trattamenti della malattia da virus ebola è molto lunga. Nessuna delle molecole analizzate finora ha superato la valutazione dell'FDA. Di tutti gli studi condotti, solo 16 hanno previsto una valutazione etica appropriata per un paese occidentale.

Elisa Spelta

- La malattia da virus Ebola è una malattia grave e spesso fatale per l'uomo
- Attualmente, non ci sono trattamenti approvati per l'uso umano per prevenire o trattare l'Ebola
- In sperimentazione, ci sono alcuni vaccini e altre terapie che hanno mostrato risultati promettenti su modelli animali, in particolare su scimmie.
- In alcuni casi sono stati utilizzati in pazienti affetti da Ebola, ma i casi sono ancora troppo pochi per poter consentire una valutazione definitiva



Malaria: situazione attuale e terapia

Articolo tratto dalla relazione del **Prof. Alessandro Bartoloni** Direttore SOD Malattie Infettive e Tropicali, AOU Careggi e Responsabile dell'Area Malattie Tropicali Dimenticate del Centro di Salute Globale

La situazione nel mondo

La malaria è stata definita dall'organizzazione mondiale della sanità una "malattia grave, prevenibile, diagnosticabile e curabile".

Nonostante numerosi interventi, la malaria rimane una malattia presente in una vasta area del mondo:

- 3,2 miliardi di persone vivono in aree a rischio (circa metà della popolazione mondiale)
- 495 sono i paesi dove la malaria è endemica (principalmente distribuiti lungo la fascia tropicale)
- 212 milioni i casi di malaria all'anno stimati nel mondo
- 429 mila i decessi (70% tra i bambini, soprattutto africani)
- 10 mila casi all'anno tra i viaggiatori di ritorno da zone endemiche.

Secondo le stime attuali, ad oggi, ogni 2 minuti, un bambino africano muore di malaria.

Le aree maggiormente interessate dalla malattia sono quelle nell'Africa Sub-Sahariana, sia come numeri di casi, che di decessi: in questa zona si registrano il 90% dei casi di malaria e il 92% dei decessi. Segue il Sud-Est Asiatico, con il 7% dei casi e il 6% di decessi; poi la regione mediterraneo orientale, con il 2% dei casi e il 2% dei decessi. Nei paesi come l'Europa, Stati Uniti e in generale nel Nord America, il maggior numero di casi sono importati.



GUARDA IL VIDEO

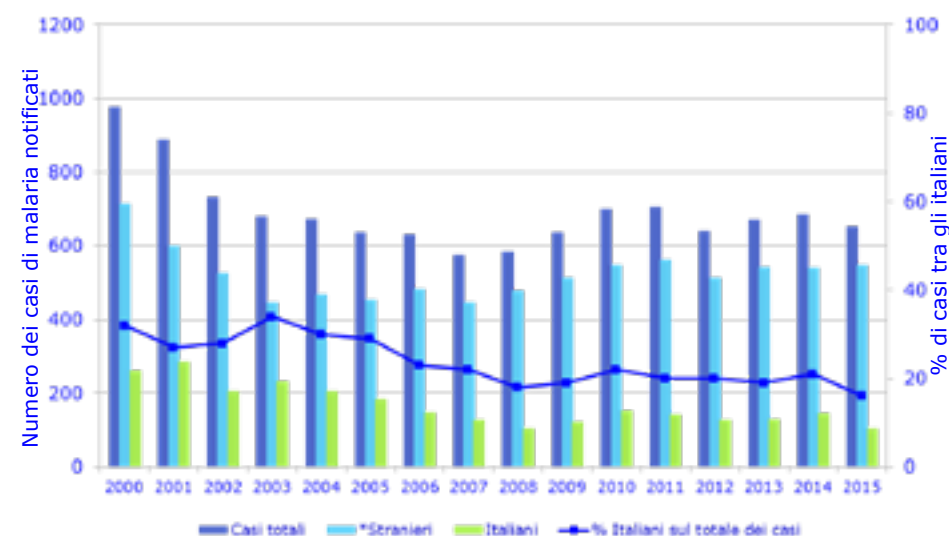
Grazie ai numerosi interventi, l'incidenza della malattia si è ridotta di circa il 20%, così come la mortalità, di cui è stato registrato un calo pari al 29% a livello mondiale.

La situazione in Italia

In Italia, come ha precisato il **Prof. Alessandro Bartoloni**, Ordinario di Malattie Infettive all'Università degli Studi di Varese, "Il problema esisteva un tempo. La malaria in passato era iper-endemica soprattutto nel sud Italia, dove si contavano numerosi casi e decessi: nel 1890, ad esempio, sono stati registrati 12 mila decessi".

Nel nostro paese sono stati fatti numerosi interventi per contrastare la malattia: legge sul Chinino di Stato, bonifiche, introduzione del disinfettante con DDT, fino alla campagna nazionale di lotta antimalarica del 1947. In alcune aree, i trattamenti antivirali si sono protratti fino all'inizio degli anni '70. Grazie a questi interventi la malattia è stata eradicata.

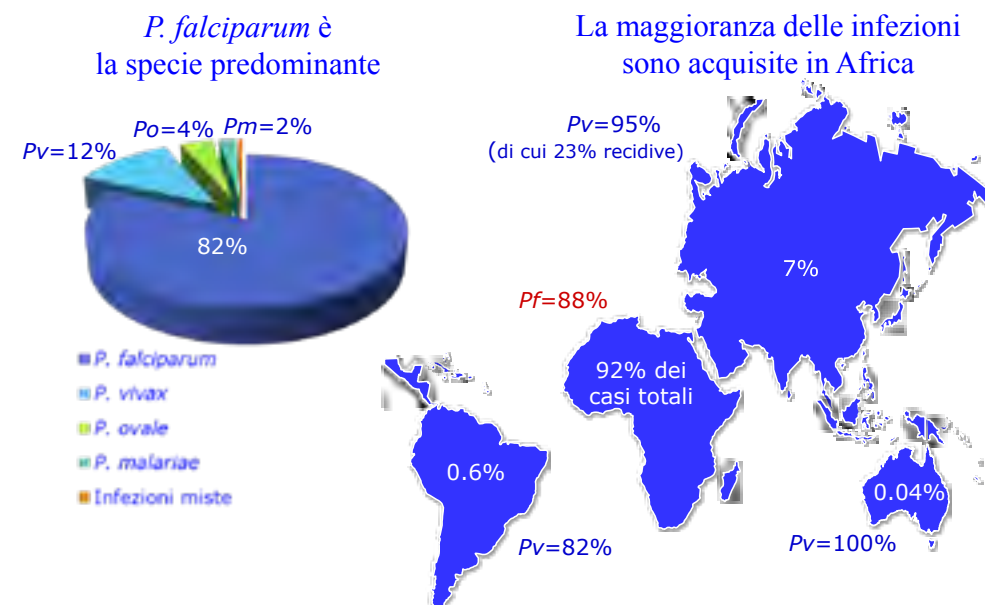
Andamento della malaria d'importazione in Italia 2000-2015



*Nel cluster Stranieri sono inclusi sia i casi di immigranti regolarmente residenti in Italia in viaggio nei loro paesi di origine (VFRs) che i casi di rifugiati al loro primo ingresso.

Tasso di mortalità tra gli italiani < 1.0%
(più basso della media europea)

Specie di *Plasmodium* and Continenti (2011-2015)



Gli ultimi casi sporadici di malaria da *P. vivax* si sono verificati in Sicilia nel 1956 e nel 1962, fino a quando, nel 1970, l'Italia è stata inclusa dall'OMS tra i paesi indenni da malaria.

Nonostante l'eradicazione, il vettore è ancora presente, in particolare il vettore storico *A. labranchiae* presente nel centro-sud del nostro paese. Sono presenti anche altri vettori come *A. Maculpennes*, situato anche nel nord Italia, e *A. superpictus* nel meridione.

Si sono verificati dei casi di malaria introdotta, cioè trasmessa da vettori italiani, ma solo del plasmodio *vivax*, perchè la zanzara che permane nel nostro territorio è in grado di trasmettere solo *P. vivax* e *P. ovale*, ma non gli altri ceppi tropicali africani o asiatici.

Nel 2015 sono stati contati circa 600-700 casi di malaria, di cui solo circa 100 hanno interessato cittadini italiani, mentre la parte restante riguardava gli stranieri, gli immigrati regolari o i rifugiati. (fig.1)

Sebbene il vettore italiano sia in grado di trasmettere solo alcuni ceppi, il *Plasmodio falciparum* è la specie predominante in Italia e proveniente da paesi stranieri: l'82% dei casi italiani sono da *P. falciparum*, dei quali il 92% proviene dall'Africa, dove il plasmodio è endemico. Il restante 12% dei casi è causato da *P. vivax*, il 4% da *P. ovale* e il 2% da *P. malariae*.

A causa della poca conoscenza della malattia, alcune società scientifiche, come la società italiana di Medicina tropicale e Salute globale (SIMET), la società italiana di Malattie infettive e tropicali (SIMIT) e la società italiana di Medicina delle migrazioni (SIMM), hanno deciso di scrivere un documento per una corretta informazione, reperibile sul sito www.simetweb.eu.

In questo documento sono presenti anche riferimenti alla possibilità di trasmissione attraverso le zanzare *Anopheles* presenti in Italia, affermando che sul nostro territorio permangono zanzare di questo genere, capaci di trasmettere alcuni plasmodi, escluso il *P. falciparum* di origine africana, responsabile delle forme più gravi.

Specie di Plasmodio che possono infettare l'uomo

- 1) *Plasmodium falciparum*
Agente della terzana maligna (ciclo schizogonico ematico ogni 48 ore), endemico nelle aree tropicali e sub-tropicali (Africa sub-Sahariana, Asia e America latina). È responsabile del 95% dei decessi
- 2) *Plasmodium vivax*
Agente della terzana benigna, prevalente in zone temperate, oltre che in aree tropicali e sub-tropicali (presente in Africa a macchia di leopardo, endemico in Asia e America latina). Forma ipnozoiti epatici (recidive)
- 3) *Plasmodium ovale*
Agente della terzana benigna, presente principalmente in Africa occidentale, ma anche nel pacifico. Forme ipnoziti come il P.vivax
- 4) *Plasmodium malariae*
Agente della quartana benigna (ciclo schizogonico ematico, ogni 72 ore). Specie ubiquitaria, ma non uniformemente diffusa, e sempre con una frequenza molto bassa

Inquadramento clinico della malaria

Non c'è una sintomatologia specifica:

- - Febbre: il sintomo più allarmante
- - Cefalea
- - Artromialgia
- - Astenia
- - Anoressia
- - Nausea e vomito
- - Diarrea

Importante la diagnosi differenziale: i disturbi gastrointestinali a volte portano ad errori diagnostici, perché attribuiti ad un'infezione gastro-intestinale.

In Europa sono stati segnalati alcuni casi di malaria da *P.falciparum*, oltre al caso italiano della bambina a Trento: 1 caso in Grecia e 2 casi in Francia. Sono attualmente in corso studi per comprendere se si tratti di una zanzara autoctona o di una zanzara proveniente da paesi esteri, probabilmente arrivata tramite un aereo.

Recentemente è stato identificato un quinto plasmodio responsabile della malaria negli umani. È un plasmodio *knowlesi*: presente in varie aree del Sud est Asiatico (Cina, Thailandia, Myanmar, Filippine Singapore e Indonesia), è responsabile della malaria del macao dalla coda lunga. Morfologicamente è simile a *P.malariae*, ma più patogeno. I casi umani dovuti a questa specie sono frequenti, motivo per il quale è stato considerato il quinto parassita.



L'ABCD della protezione anti malarica:

- A.** Essere a conoscenza dei rischi, del periodo di incubazione e dei sintomi più importanti
- B.** Evitare di essere punti dalle zanzare, soprattutto tra il tramonto e l'alba
- C.** Prendere farmaci antimalarici (chemiopprofilassi) per sopprimere l'infezione, se appropriato
- D.** Fare immediatamente diagnosi e trattamento se la febbre si sviluppa in una settimana o più dopo l'ingresso in aree endemiche, e fino a 3 mesi dopo la partenza

Processo diagnostico

“Nessuno può fare una diagnosi clinica di malaria”, afferma N.J.White, il più importante esperto della malattia a livello mondiale.

“Per fare la diagnosi è infatti necessario fare un esame di laboratorio.

I viaggiatori che rientrano da paesi a rischio e che hanno sviluppato febbre sono affetti da malaria fino a prova contraria ed, essendo la malaria un'emergenza medica, è necessario procedere subito con gli esami ematologici”, spiega Bartoloni.

Il Gold standard per la diagnosi di Malaria è l'Emoscopia (analisi al vetrino o di una goccia spessa o di uno striscio sottile di sangue):

l'analisi della goccia spessa aumenta la sensibilità del test rispetto allo striscio sottile, essendo minore la quantità di sangue analizzata.

Definizione di Malaria grave secondo l'OMS:

- Stato confusionale e di agitazione del paziente
- Stato di debolezza e astenia
- Presenza di convulsioni multiple: più di 2 episodi entro 24h
- Stato di acidosi: deficit di basi > 8 mEq/L o un bicarbonato plasmatico < 15 mmol/L o lattato nel plasma venoso > 5 mmol/L. Un'acidosi severa si manifesta con dispnea (respiri rapidi, profondi, laboured breathing)
- Ipoglicemia: glicemia $< 2,2$ mmol/L (< 40 mg/dl)
- Anemia: Hb < 5 g/dl o Ht $< 15\%$ nei bambini < 12 anni, Hb < 7 g/dl e Ht $< 20\%$ negli adulti, con una conta parassitaria $> 10,000/\text{microL}$
- Insufficienza renale: creatinina plasmatica o sierica > 265 micromol/L (3 mg/dl) o uremia > 20 mmol/L
- Stato itterico: bilirubina sierica o plasmatica > 50 micromol/L (3 mg/dl) con una conta parassitaria $> 100.000/\text{microL}$
- Sanguinamento importante: ricorrente e prolungato perdite di sangue dal naso, gengive o siti di puntura; ematemesi o melena
- Edema polmonare: confermato radiologicamente o saturazione dell'ossigeno $< 92\%$ in camera d'aria con frequenza respiratoria $> 30/\text{min}$, spesso con chest indrawing e crepitii all'auscultazione
- Shock: compensato se il refill capillare > 3 secondi o il gradiente termico alle gambe, senza ipotensione. Scompensato se la pressione sanguigna sistolica < 70 mmHg nei bambini e < 80 mmHg negli adulti, con evidenza di ridotta perfusione (aree periferiche fredde o refill capillare prolungato)
- Iperparassitemia: p.falciparum parassitemia $> 10\%$ (anche in assenza di tutti gli altri criteri)

È possibile ricorrere anche a metodi alternativi per la diagnosi:

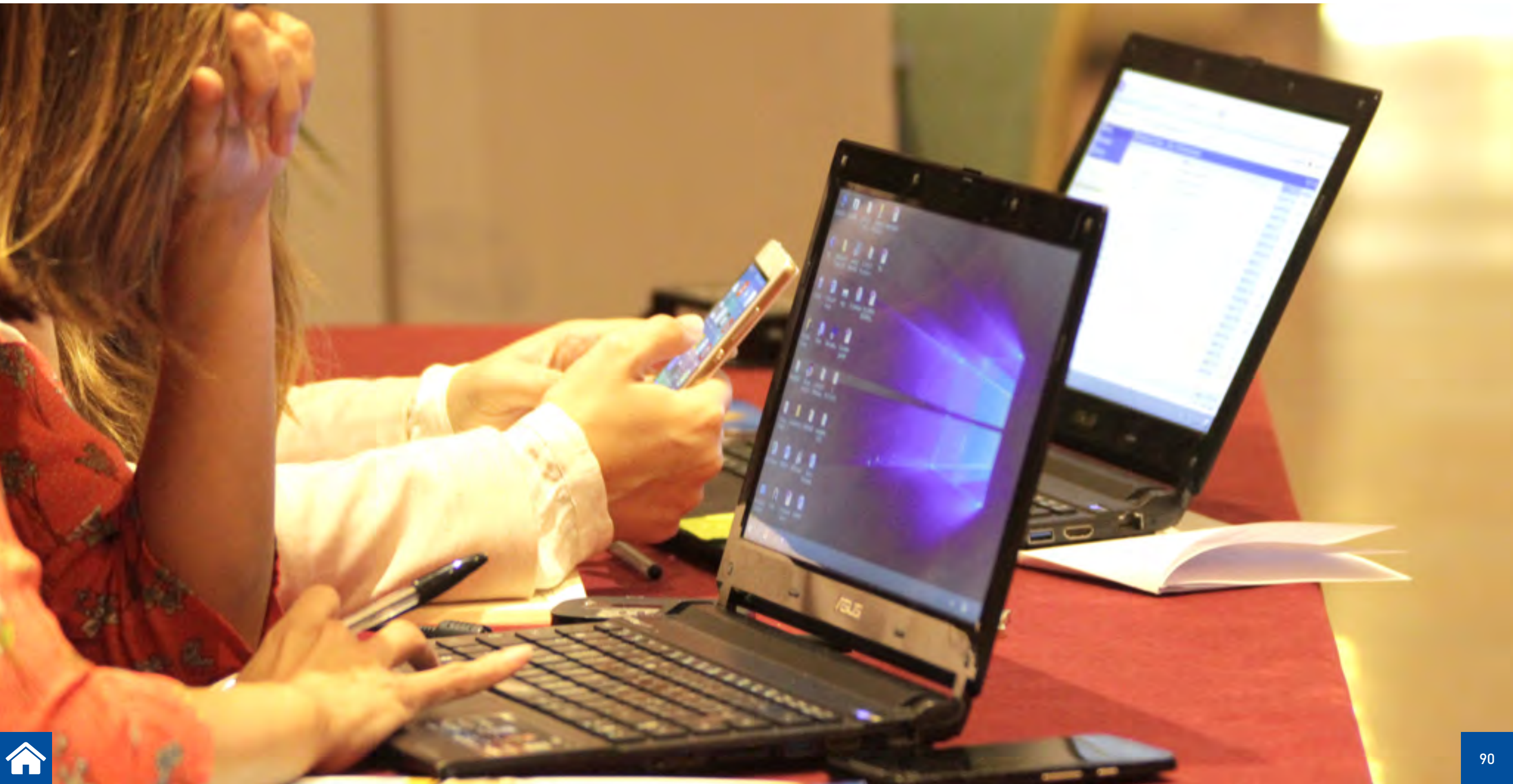
- Saggi immunocromatografici
- Metodi biomolecolari (ibridazione con sonde di DNA , PCR)
- Emoscopia con colorazioni fluorescenti o quantitative buffy coat- QBC (centrifugazione/colorazione fluorocromica)

Una volta diagnosticata la malaria è importante procedere all'inquadramento e distinguere tra malaria complicata o non complicata.

Viene definita malaria non complicata quando il paziente non ha segni di gravità o evidenza di danno e disfunzione d'organo. La malaria non complicata deve essere trattata immediatamente per evitare che progredisca.

Terapia

Se la malattia non è complicata, con forte raccomandazione e evidenza di alta qualità, si può somministrare ad adulti e bambini la cloroquina o delle combinazioni di farmaci (ACT - Antimalarial combination therapy)



Nelle aree dove è presente una resistenza alla cloroquina viene somministrato direttamente l'ACT.

Nei casi di malaria da *P.vivax* e *P.ovale*, caratterizzati dalla presenza di ipnozoiti epatici, è necessario un trattamento con Primaquina in seguito a Cloroquina, per eliminare le recidive dovute a forme esperitrocitarie, dormienti a livello dell'epatocita.

→ Dosaggio di 0,3 mg/Kg/die suddivisi in due somministrazioni per 14 giorni

In pazienti con deficit di G6PD il farmaco può determinare emolisi. È quindi necessario studiare un possibile stato carenziale prima di intraprendere il trattamento.

→ Dosaggio di 8 somministrazioni da 45 mg per os una volta alla settimana in modo da evitare l'emolisi.

Il trattamento della forma di malaria non complicata da *P.falciparum* è costituito da ACT : combinazione di farmaci che contiene derivati dell'artemisina.

La terapia, in questo caso, dura 3 giorni.

Come ha sottolineato Bartoloni: “La terapia di combinazione di farmaci antimalarici, oltre ad avere un'efficacia maggiore, ci permette di evitare lo sviluppo di resistenze da parte del parassita.”

In Italia il farmaco utilizzato con somministrazione orale, che appartiene alla classe degli ACT, è la diidroartemisina-piperachina.

Se la malaria viene inquadrata come forma grave/complicata, la terapia per via orale non è sufficiente, ma è necessaria una terapia più aggressiva per via endovenosa.



Una forma di malaria grave è sempre fatale in assenza di terapia adeguata e anche in presenza di terapia antimalarica risulta mortale nel 15-20% dei casi.

Sono disponibili due classi di farmaci:

- Derivati alcaloidi della cinchona (chinino, chinidina)
- Derivati dell'artemisinina (artesanato, artemether, artemotil)

Questi derivati non sono farmacologicamente uguali. Sia per l'adulto che per i bambini l'artesanato dovrebbe essere preferito al chinino con una raccomandazione forte ed evidenza di alta qualità, in quanto riduce la mortalità del 40% nell'adulto e del 25% nel bambino come mostrato da casistiche su forme gravi di malaria.

Il problema della farmaco-resistenza

È stato identificato un marcatore molecolare per studiare l'epidemiologia della resistenza all'artesanato.

La mutazione K13 è il marker per la resistenza all'artemisina, anche se l'elenco delle mutazioni associate a resistenza è in

continua evoluzione. Anche la definizione di resistenza stessa è soggetta a cambiamenti. Attualmente la resistenza all'artemisinina viene definita in due modi:

- Sospetta resistenza all'artemisinina: definita da un'alta prevalenza di ritardo nella clearance parassitaria al terzo giorno o da un'alta prevalenza del marcatore K13
- Confermata resistenza all'artemisinina: definita come una combinazione di ritardo nella clearance parassitaria e mutazioni associate alla resistenza K13 in un singolo paziente.

Questa mutazione, oltre a ritardare la clearance del *P.falciparum* si pensa che, insieme ad altre mutazioni, possa aumentare la trasmissibilità del parassita, motivo per il quale si sta diffondendo nel sud-est asiatico (Thailandia, Cambogia e Vietnam).

In conclusione, come sottolineato da Bartoloni: "Attualmente non sono stati tentati e testati approcci per bloccare la diffusione della resistenza alla terapia ACT, ma, riconoscendo che la diffusione della resistenza è un'emergenza sanitaria pubblica e di preoccupazione internazionale, è necessario che iniziamo a coordinare una risposta internazionale."

Marta De Vecchi

Bibliografia

UK Malaria treatment Guidelines, Journal of Infections 2007

Guidelines for the treatment of malaria- 2° edition

Status report on artemisinin and ACT resistance- September 2015, WHO



- La malaria, nonostante sia una patologia prevenibile e curabile, è presente tutt'oggi in una vasta area del mondo, anche in Italia, dove però la maggior parte dei casi sono di origine straniera.
- Importante, durante il processo diagnostico, l'inquadramento clinico del paziente con malaria complicata e non complicata, perché questo ha ripercussioni sulla scelta della terapia adeguata.
- Attualmente, la terapia di maggior utilizzo è la terapia combinata ACT, che è risultata essere maggiormente efficace e permette di evitare lo sviluppo di resistenze.
- Nonostante le buone premesse, sono state identificate delle resistenze anche a sfavore della terapia combinata ACT, con l'identificazione di un marker molecolare di resistenza, la mutazione K13.
- Lo sviluppo di resistenze e la loro diffusione è un'emergenza sanitaria pubblica di interesse internazionale, per questo sono necessari degli interventi a livello mondiale.



Tubercolosi: passato e presente della malattia

Articolo tratto dalla relazione del **Dott. Giorgio Besozzi**
Presidente di Stop TB Italia

Storia della malattia

Il Secolo XIX è stato in Europa il più segnato dalla presenza della tubercolosi (TB). La rivoluzione industriale, la nascita di un proletariato urbano costretto a vivere in condizioni miserevoli e di sovraffollamento, provocarono un incremento epidemiologico della malattia tubercolare.

Jean-Antoine Villemin (1827-1892) dimostra per primo la trasmissibilità infettiva della TB, senza però riuscire ad identificare l'agente causale. Nel 1868 vengono pubblicati i suoi *"Etudes sur la tuberculose; preuves rationnelles et expérimentales de sa spécificité et de sa inoculabilité"*.

Nel 1882 R.Kock identifica l'agente responsabile della tubercolosi, che da lui prende il nome. Dopo la scoperta del Bacillo di Koch, la comprensione della fisiopatologia e della storia naturale della malattia tubercolare rende possibili finalmente delle efficaci e razionali misure di profilassi e di prevenzione. Per molti decenni, fino alla scoperta dei farmaci attivi contro il Bacillo di Koch, l'attenzione ad evitare il contagio rimase la sola arma veramente efficace contro la Tubercolosi.

L'Ottocento è anche il secolo in cui vengono aperti i primi sanatori. Il primo in assoluto è opera di un medico tedesco, Hermann Brehmer (1826 -1889), nato nella cittadina, oggi polacca di Strzelin (Strehlen), in Slesia. Il sanatorio nasce per curare, ma diventa nello stesso tempo un elemento di "isolamento" del malato e quindi una protezione della collettività.



 **GUARDA IL VIDEO**



 **GUARDA IL VIDEO**

La politica di creazione dei consorzi antitubercolari effettuata in Italia negli anni venti e trenta, riesce a circoscrivere e a mettere sotto controllo il numero dei casi di TB, che rimanevano comunque elevati. La legge n.1276 del 23 giugno 1927, istituisce in ogni provincia del regno i consorzi antitubercolari, mentre la successiva legge del maggio 1928, contempla l'assicurazione obbligatoria contro la tubercolosi.

Con questi importanti strumenti operativi, il regime fascista si lancia in un'imponente opera di medicalizzazione del territorio, che avrà come suo massimo ideatore ed artefice Eugenio Morelli (1881-1961), direttore dell'Istituto Forlanini di Roma, maestro e formatore di un'intera generazione di tisiologi italiani. Grazie a questi interventi, la mortalità per tubercolosi polmonare scese da 91,7x100.000 abitanti (37.168 casi) nel 1929, a 57,5x100.000 abitanti (25.408 casi) nel 1939.

In epoca preantibiotica, aria buona, elioterapia, alimentazione, pneumotorace, sono gli unici presidi terapeutici di cui si dispone. L'isolamento protegge la comunità e i bambini vengono "allontanati" nei preventori.

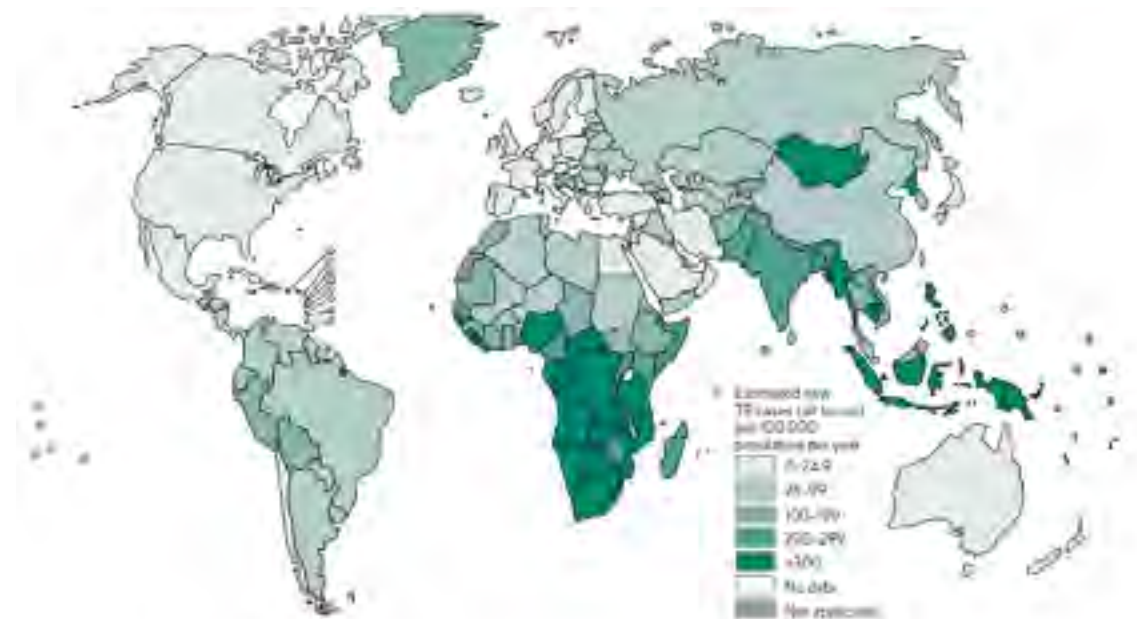
Nel secondo dopoguerra compaiono i farmaci anti-tubercolari. Nel 1944, Selman Abraham Waksman (1888-1973), un microbiologo e agronomo russo di origine ebraica, isola la Streptomina da colture di *Streptomyces griseus*. La strada per la terapia farmacologica della TB è ormai aperta:

- Nel 1946 vengono scoperti il tiosemicarbazone e l'acido para-amino-salicilico (P.A.S.)
- Nel 1952, l'introduzione in terapia dell'idrazide dell'acido nicotinico
- Nel 1966, la scoperta della rifampicina dall'italiano Alberto Sensi

La tubercolosi oggi

Oggi si registrano 9 milioni di nuovi casi di TB l'anno e un milione e 800mila decessi per la malattia. La distribuzione sul pianeta

Incidenza stimata di TB nel mondo anno 2015

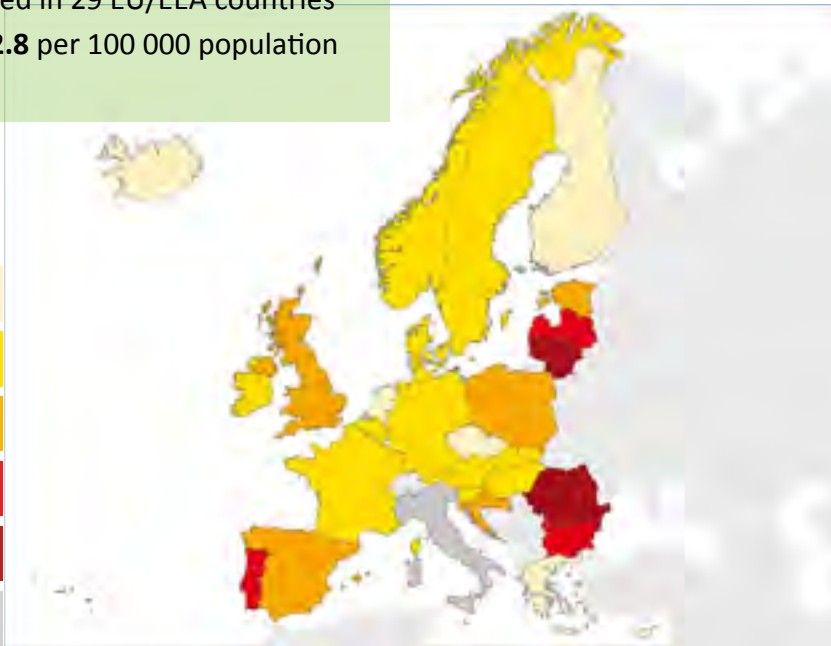


Incidenza di TB in Europa - 2014



Incidenza di TB in EU - 2014

- **58 008** TB cases notified in 29 EU/EEA countries
- Notification rate of **12.8** per 100 000 population (range 2.5–79.7)



della tubercolosi non è omogenea, essendo maggiormente presente nell'Africa sub-sahariana e sud-est asiatico a conferma di come la malattia sia epidemiologicamente legata alla presenza di maggior povertà.

In Europa, la prevalenza della TB è maggiore nei paesi dell'est, mentre nell'Europa occidentale la situazione è molto migliorata. Si registrano 58mila casi di tubercolosi in 29 paesi europei, con un tasso di incidenza medio di 12,8 per 100mila.

La prevalenza stimata di MDR-RR (ceppo resistente a isoniazide) a livello mondiale è pari al 3,9%, e questi casi sono concentrati soprattutto negli stati dell'ex Unione Sovietica, in Cina e in sud Africa.

La prevalenza di MDR nei casi di TB già trattati è pari al 21% e a peggiorare ulteriormente la situazione è comparso il ceppo XDR, resistente a rifampicina e isoniazide e ai farmaci di seconda linea. Sono stati isolati 957 ceppi XDR in tutto il mondo, diffusi in 74 paesi.

In Europa, la tubercolosi MDR, nei pazienti mai trattati o già trattati, ha sempre una maggior incidenza nelle aree orientali; questo è legato a un problema finanziario e politico. Prima del crollo del muro di Berlino, avvenuto nel 1989, ci fu il crollo del sistema finanziario sovietico, che impedì negli anni precedenti una cura corretta di tutti i malati: i pazienti furono trattati per meno tempo e con dosaggi inferiori. Questo ha creato le basi di molte resistenze che persistono ancora oggi.

La situazione in Italia

Secondo dati del 2013, in Italia si registrano circa 3.153 casi di TB. Questo comporta un problema a livello diagnostico, perché, essendo considerata una malattia rara, non si pensa più subito alla malattia al momento della diagnosi.

Come ha sottolineato **Giorgio Besozzi**, Presidente di Stop TB Italia: "È da tenere in considerazione che il 59-74.9% dei casi di TB in Italia sono rappresentati da pazienti stranieri, che provengono da altri paesi. Questo significa che se ci sono circa 4mila casi reali in



Italia, meno di 2mila casi sono autoctoni. Siamo dunque intorno a un tasso di incidenza del 2-3 per 100mila. Questi numeri ci portano ad essere un paese vicino al concetto di eradicazione della malattia e con la situazione epidemiologica migliore al mondo, questo grazie anche alla nostra storia e cultura della tisiologia.”

Un grande problema mondiale e tecniche di risoluzione

Come mai la tubercolosi, facilmente diagnosticabile e curabile, è ancora un problema mondiale?

Perché non è solo un problema sanitario, ma un problema politico, finanziario, sociale ed etico:

- mancanza di un vaccino
- cattiva distribuzione delle risorse sul pianeta
- carenza di servizi sanitari
- accesso difficoltoso ai servizi
- povertà e malnutrizione
- stigma e ignoranza
- disinteresse verso la malattia

Nel contesto attuale la globalizzazione ci impone di impostare delle misure di controllo diverse e più centrate sulle popolazioni a rischio.

“Oggi la situazione dell’immigrazione è molto diversa rispetto al passato: gli immigrati provengono da molti paesi diversi e non arrivano solo per motivi economici, ma anche per motivi di sopravvivenza. Provengono dunque da diverse aree del mondo ma percorrono tutti la stessa strada, amplificando così il rischio di trasmissione della malattia. È importante sottolineare che però anche gli sbarchi sulle nostre coste avvengono in modo diverso e sicuramente in modo più controllabile: abbiamo margini di intervento per ostacolare la tubercolosi e altre malattie infettive.

Sono in atto diversi progetti per attuare questo sistema di con-



trollo della tubercolosi e malattie infettive al momento dello sbarco degli immigranti, ma profondamente differenti per obiettivi e procedure. Ciò comporta difficoltà nel confronto delle varie esperienze, nella valutazione dei risultati e dunque nella elaborazione di linee guida efficaci e condivise.

Controllo delle popolazioni migranti ma non solo; è necessario anche esportare risorse e competenze nei paesi ove la malattia è ancora endemica.

“In Africa e nei paesi in cui è maggiormente presente la TB non basta esportare tecnologie e farmaci, ma dobbiamo esportare un sistema; la malattia è complessa e va affrontata prendendo in considerazione tutti i determinanti, compresi quelli sociali, così come ci sollecitava a fare già nel secolo scorso il padre della medicina sociale Rudolph Virchow. Per contrastare questa malattia sono necessarie diverse competenze e diverse azioni, non solo mediche”. Aggiunge Besozzi.

“Ad esempio, in Senegal è stato avviato il progetto “Fleurs de la vie”: è una cooperativa formata da ex-malati guariti, beneficiari del progetto che Stop Tb Italia sta conducendo da 5 anni in Senegal, che hanno frequentato una scuola di formazione agricola e a cui sono stati donati 3 ettari di terreno dalla comunità locale. È stata costruita un’abitazione con pannelli solari, i terreni, abbandonati, sono stati recuperati e predisposti alla produzione con pozzi, bacini di raccolta e irrigazione goccia a goccia. I membri della cooperativa hanno seminato piante e ortaggi e raccoglieranno i loro primi prodotti tra due mesi. Una percentuale del ricavato andrà all’ospedale per poter continuare a pagare le donne formate da Stop TB, che hanno il compito di ricercare i malati nei diversi villaggi, e per sostenere economicamente i malati futuri”, conclude l’esperto.

Marta De Vecchi

- Attualmente, in Italia, la tubercolosi è una patologia rara, dove la maggior parte dei casi è costituita da pazienti stranieri, provenienti da aree in cui la malattia è endemica: Africa sub-Sahariana e sud-est Asiatico.
- I farmaci scoperti alla fine del '900 hanno reso la tubercolosi una malattia curabile, ma oggi non sempre sono efficaci per la presenza di resistenze: ceppi MDR-RR, resistente ai farmaci di prima linea, e ceppi XDR, resistenze ai farmaci di prima e seconda linea.
- Nonostante i numerosi progetti in atto per ostacolare la diffusione della tubercolosi proveniente dagli immigrati, il nostro paese necessita di procedure comuni e linee guida per la diagnosi e il controllo della malattia nelle popolazioni più a rischio.
- Oltre alle misure sanitarie attuabili nel nostro paese sono necessari interventi di carattere sistemico anche al fine di migliorare le condizioni socio-economiche nei paesi in cui la tubercolosi è maggiormente diffusa.





**Si ringrazia la società scientifica SITA
per il supporto e la collaborazione scientifica
nella realizzazione di questo documento**



<http://www.sitaonline.net/>

**Si ringrazia ACADEMY,
provider del congresso e segreteria di SITA,
per il supporto organizzativo**



<http://www.academy-congressi.it/>

Tu cosa ci vedi?



MSD ci ha visto il primo antibiotico della storia, la penicillina.

.....
Cercare strade alternative e avere il coraggio di percorrerle fino in fondo. Questo è l'atteggiamento che anima da sempre noi di MSD e ci permette di essere all'avanguardia nella scoperta e nello sviluppo di farmaci innovativi che plasmano i paradigmi di cura e migliorano la vita delle persone. Se il nostro passato, con 179 nuove molecole approvate negli ultimi sessant'anni, ci riempie d'orgoglio, il nostro futuro annuncia nuove importanti conquiste terapeutiche, con circa 40 molecole in fase anche avanzata di sviluppo.
.....

PHARMASTAR

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

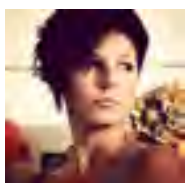
EDITORE

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 SITA



Marta De Vecchi



Luisa Frevola



Elisa Spelta



Alessandra Terzaghi



Emilia Vaccaro

Si ringrazia per la collaborazione



SEGUICI SU



ISCRIVITI ALLA NEWSLETTER



REDAZIONE@PHARMASTAR.IT

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