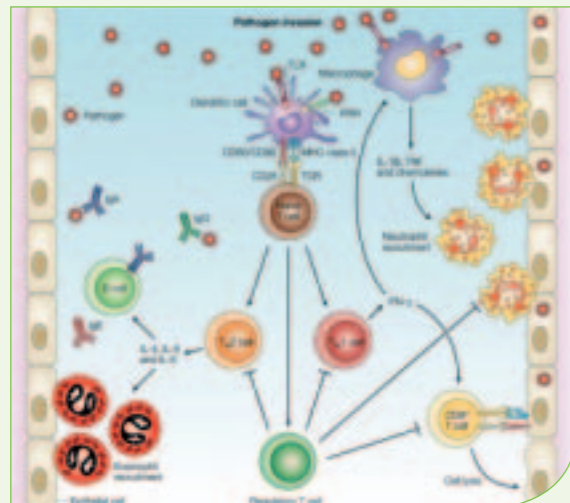


Che cosa pensate dei trattamenti immunosoppressori di ultima generazione ?

« I trattamenti immunosoppressori hanno portato notevoli progressi nelle malattie auto-immuni e nei trapianti di organi, migliorando indiscutibilmente la prognosi dei nostri pazienti. Essi presentano tuttavia un rischio, in particolare infettivo e cancerogeno, la cui incidenza diminuisce in questi ultimi anni. Notiamo che gli immunosoppressori immessi progressivamente sul mercato mirano in modo più specifico e preciso il meccanismo immunologico e sono accompagnati da un numero crescente di effetti secondari, in termini di infezione e di tumore. »

Dottor Alexandre KARRAS

Il sistema immunitario



Un rischio infettivo reale in diminuzione

Il rischio infettivo aumenta in caso di uso simultaneo o successivo di più trattamenti immunosoppressori. Ovviamente le dosi prescritte svolgono anch'esse un ruolo. Ad esempio, la mortalità infettiva della corticoterapia raddoppia il rischio d'infezione severa, contrariamente all'azatioprina e al metotrexato usati da soli. Gli anti-TNF (ad es.: infliximab, etanercept), oggi ampiamente prescritti, sembrano favorire in modo moderato alcune infezioni.

Da alcuni anni, grazie ad un primo check-up completo, a misure anti-infettive curative o profilattiche e ad una maggiore sorveglianza clinica e biologica, il sovrarischio infettivo dei trattamenti immunosoppressori è notevolmente diminuito.

Un rischio di tumore maggiore e multifattoriale

I trattamenti immunosoppressori più vecchi (ad es.: ciclofosfamide) hanno un vero e proprio potenziale cancerogeno. Infatti l'inattivazione non specifica del sistema immunitario altera le capacità dell'organismo di rilevare e eliminare le cellule cancerose. I tumori più frequenti nei pazienti immunodepressi sono spesso legati all'attivazione di un virus particolare (ad es.: Papilloma virus, virus d'Epstein-Barr).

Nei pazienti che hanno subito un trapianto, l'incidenza di nuovi tumori è triplicata rispetto alla popolazione generale, ma quasi la metà di questi tumori sono poco aggressivi e abbastanza facili da curare. È il caso, in particolare, dei carcinomi cutanei. In caso di trapianto renale, un certo numero di tumori sembrano più legati alla malattia renale sottostante che al trattamento immunosoppressore stesso. Altri elementi possono accrescere il rischio di tumore, come l'esistenza di una immunosoppressione prima del trapianto, l'intensità e la durata del trattamento immunosoppressore, l'età, il tabagismo e, soprattutto, l'ereditarietà.

In caso di malattie autoimmuni, il rischio carcinogenico è molto meno elevato, tranne per le persone a cui vengono somministrate elevate dosi di ciclofosfamide. È interessante notare che alcuni immunosoppressori dell'ultima generazione (ad es.: sirolimus, everolimus) sembrano svolgere una vera attività anti-tumorale! Un elemento promettente per il futuro...

Tuttavia, in questi pazienti generalmente molto seguiti sul piano medico, le complicazioni carcinogeniche sono spesso diagnosticate presto, e questo permette di definire una terapia efficace, senza compromettere la sopravvivenza del paziente.

Un rischio cardiovascolare difficile da valutare

Benché si sappia che i corticosteroidi favoriscono la sindrome metabolica, che la ciclosporina o il sirolimus squilibrano il bilancio lipidico e che il tacrolimus è pro-diabetogeno, l'incidenza di queste anomalie metaboliche sulla sopravvivenza e sulla morbilità cardiovascolare dei pazienti è ancora da dimostrare. I potenziali rischi cardiovascolari dei trattamenti immunosoppressori non devono nascondere i rischi reali derivanti dalle malattie renali croniche prima e dopo un trapianto. In queste condizioni, è difficile determinare il ruolo esatto dei trattamenti immunosoppressori nel sovra-rischio cardiovascolare.

I trattamenti immunosoppressori al giorno d'oggi

In questi ultimi decenni gli immunosoppressori sono stati utilizzati in numerose patologie. Le prime molecole utilizzate (corticoidi, azatioprina, ecc.), potenti ma poco specifiche, sono state responsabili di molti effetti secondari, e in particolare di un aumento delle infezioni e di alcuni tumori.

Più recentemente, gli immunosoppressori moderni come il sirolimus, che mira più precisamente un mediatore o una via di segnalazione nella reazione immunitaria od infiammatoria, hanno permesso di migliorare i risultati in termine terapeutici, ma anche di limitare gli effetti secondari, in particolare infettivi o carcinogenici. Inoltre, come abbiamo visto precedentemente, l'esperienza dei medici nell'uso degli immunosoppressori è aumentata nel corso degli anni ed ora sanno prevenire, reperire o trattare meglio gli effetti secondari significativi di questi trattamenti.

Il team del centro internazionale di Ricerca e Sviluppo nella selezione medica e valutazione dei sinistri di SCOR Global Life segue da vari anni i lavori e le pubblicazioni realizzati sui rischi legati all'immunosoppressione.

Una stretta collaborazione con i team medici più all'avanguardia permette al nostro centro di disporre delle statistiche cliniche più aggiornate quindi di capirne e valutarne l'impatto sulla valutazione dei rischi da assicurare.

Per maggiori informazioni su questo argomento, vi preghiamo di rivolgervi ai vostri usuali contatti di SCOR Global Life.

Luglio
2011
Newsletter

Autori
Dott. Dominique Lannes,
Dott. Gabriela Mendoza-Buffet
Medici-Consulenti
di SCOR Global Life.

Redattore
Bérangère Mainguy
Tel. : +33 (0)1 46 98 70 00
life@scor.com

SCOR Global Life SE
Società Europea
Capitale sociale € 274.540.000
1 avenue du Général de Gaulle
92074 Paris La Défense Cedex -
France
RCS Nanterre 433 935 558

www.scor.com

L'immunodepressione nell'infezione HIV ed i trattamenti immunosoppressori

« **L'HIV (virus dell'immunodeficienza umana)** è responsabile della **Sindrome da Immunodeficienza Acquisita (AIDS)**, caratterizzata dalla comparsa di infezioni multiple e di tumori nelle persone che ne sono affette.

Dal 1996, grazie all'efficacia ed alla generalizzazione dei trattamenti che abbinano 3 classi diverse di molecole (triterapie), l'incidenza dei casi di AIDS e la mortalità delle persone infette da HIV sono notevolmente diminuite nei paesi in cui l'accesso alle cure è generalizzato.

I trattamenti immunosoppressori sono oggi ampiamente utilizzati nelle malattie autoimmuni o nella prevenzione del rigetto di organi trapiantati.

Abbiamo dedicato il nostro XXIII Incontro Medico **al rischio di assicurabilità in caso d'immunodepressione**, sia essa causata dall'**infezione HIV** o conseguenza di un **trattamento immunosoppressore**. I nostri invitati, la Professoressa Brigitte Autran (Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Parigi) e il Dottor Alexandre Karras (Hôpital Georges Pompidou, Parigi) hanno esposto gli ultimi dati della ricerca, permettendoci di confrontare le loro conoscenze con la percezione del rischio nell'assicurazione sulla vita.

Questa newsletter è l'occasione per condividere con voi le nostre riflessioni su questo argomento che ci sta a cuore, poiché alla fine di questo incontro SCOR Global Life ha firmato un accordo di partnership per sostenere i lavori e le ricerche sull'HIV svolti dalla Professoressa Brigitte Autran."

Gilles Meyer
Direttore Generale SCOR Global Life

L'infezione HIV: 1996 o l'inizio di una nuova storia

La storia naturale e clinica

L'infezione da HIV provoca la perdita dell'immunità, nonché lo sviluppo di infezioni opportunistiche e di alcuni tumori. L'infezione è accompagnata inoltre da numerosi sintomi detti « costituzionali », come il dimagrimento, le adenopatie e la febbre. Questi attacchi definiscono l'AIDS, causa di decessi precoci.

A livello clinico si utilizzano due parametri per il monitoraggio di una persona infetta da HIV: il tasso dei linfociti CD4 e la carica virale.

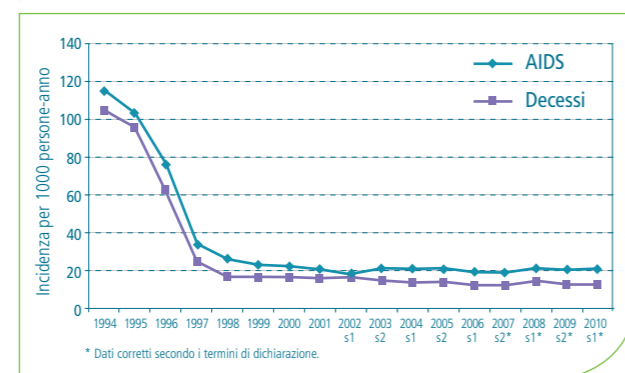
In mancanza di terapia, i CD4 diminuiscono di 50 - 70 cellule/mm³ all'anno, fino a raggiungere un livello inferiore a 200 cellule/mm³ : questa perdita di immunità, annunciata dai sintomi costituzionali, si traduce in una comparsa di infezioni opportunistiche, eventualmente tumori, e può portare alla morte.

Inoltre, più la carica virale è elevata, più la distruzione dei linfociti è intensa e più l'evoluzione dell'infezione verso l'AIDS è rapida. Attualmente la carica virale è considerata non rilevabile al di sotto della soglia di 20-50 copie/ml.

La rivoluzione delle terapie antiretrovirali

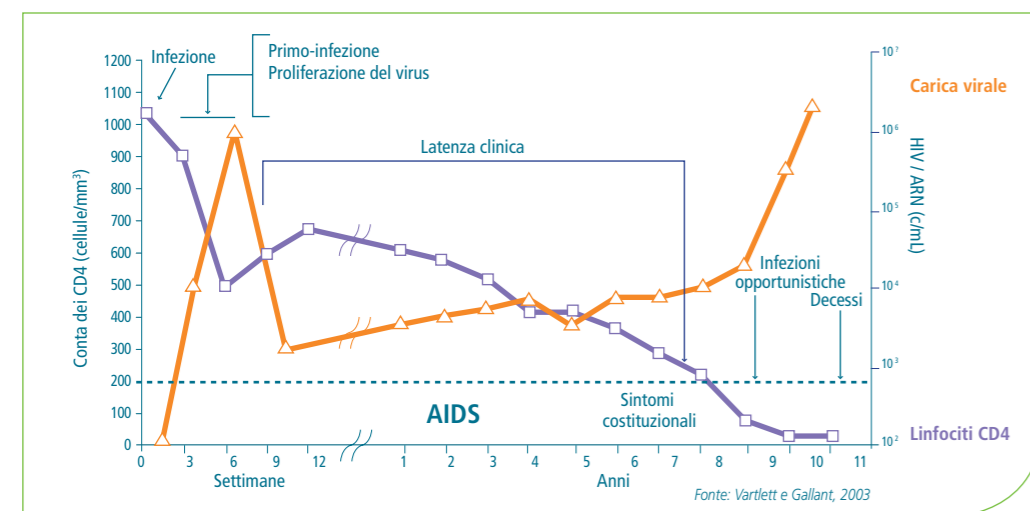
Nel 1996 sono apparsi i primi trattamenti che associano le antiproteasi, chiamati più comunemente « triterapie » o HAART (*Highly Active Antiretroviral Therapy*) ossia Terapia antiretrovirale ad alta efficacia.

Evoluzione del numero di casi e di decessi per AIDS in Francia dal 1994 al 2006.



Queste terapie provocano un rapido aumento dei CD4 ed una riduzione significativa della carica virale, anche se vengono utilizzate tardi in un paziente in AIDS conclamato. A lungo termine, con una terapia quotidiana e a vita, si assiste ad un ripristino immunitario: ciò spiega l'eccezionale diminuzione della morbi-mortalità dell'AIDS dagli anni 2000. Da allora, l'efficacia delle terapie antiretrovirali non si è smentita e rimane stabile nel tempo.

Legenda: Carica virale e tasso di linfociti CD4 in funzione del tempo in una persona infetta da HIV non sottoposta a terapia



Nuovi dati e nuove speranze

L'infezione da HIV ha dato il via al più grande numero di ricerche nella storia della medicina e ha fatto nascere speranze incredibili.

Strategie terapeutiche orientate verso la risposta immunitaria dell'organismo.

Se l'infezione da HIV non viene trattata, le principali complicazioni sono lo sviluppo dell'AIDS ed i tumori, consecutivi all'immunodepressione e letali nel 99,9% dei casi. L'efficacia delle terapie antiretrovirali ha permesso di controllare questa immunodepressione ma ha fatto emergere una serie di manifestazioni cliniche raggruppate con il termine di « comorbidità ».

Si sa ora che l'attivazione immunitaria ed i fenomeni d'infiammazione legati alla replicazione del virus stesso favoriscono sul lungo corso la comparsa di comorbidità, in particolare cardiovascolari, ossee, cerebrali, cancerose, ecc. In questi pazienti è quindi necessario un controllo della risposta immunitaria.

Le comorbidità legate all'HIV

Negli anni 2000 la comprensione delle comorbidità associate all'HIV è migliorata. Ad esempio, si sa ora che il sovra-rischio cardiovascolare non deriva dalle terapie antiretrovirali ma dall'infezione virale stessa.

Nei portatori di HIV si osserva inoltre un aumento del rischio di tumore, non legato all'AIDS in sé ma ad altri fattori di rischio che possono aggiungersi all'infezione HIV, come il tabagismo (tumore del polmone), la coinfezione con il virus dell'epatite B o C (tumore del fegato), ecc.

Le terapie sono efficaci a lungo termine?

Uno studio francese del 2009 (1) ha valutato i benefici acquisiti dopo dieci anni di terapia antiretrovirale. Nei pazienti trattati in fasi molto tardive dell'infezione HIV, il tasso di linfociti CD4 era di circa 200. Dopo dieci anni questo tasso continua ad aumentare. Questo ripristino permanente del sistema immunitario esige

Le terapie immunosoppressive: effetti infettivi e cancerogeni

- Le malattie autoimmuni risultano da un'attivazione anomala del sistema immunitario che porta ad una « autoaggressione » del proprio organismo.
- Inoltre, dopo il trapianto di un organo, il sistema immunitario si altera distruggendo e rigettando l'organo trapiantato. Si tratta di 2 tipi di affezioni per le quali la migliore terapia è l'uso di farmaci capaci di diminuire la risposta immunitaria: « gli immunosoppressori ».

tuttavia una condizione: la compliance dei pazienti, ossia la loro adesione alla terapia e la loro capacità di ingerire quotidianamente il farmaco antiretrovirale.

Il vaccino anti-HIV e l'eradicazione virale, dal fantasma alla realtà

Il primo test terapeutico positivo di un vaccino anti-HIV è stato realizzato in Thailandia e pubblicato nel 2009 (2). Si osserva una prevenzione dell'infezione nel 31,2% delle persone vaccinate. Benché l'efficacia del vaccino sia ancora troppo bassa, i risultati sono promettenti e la ricerca continua.

Nel 2009 (3) si è inoltre verificato un primo caso di guarigione (definitiva?) in Germania, in un paziente leucemico che aveva subito un trapianto di midollo osseo appartenente ad un donatore portatore di un deficit genetico di molecole d'ingresso del virus (CCR5). Questo paziente ad oggi continua ad avere una carica virale irrilevabile. Sono quindi nate nuove speranze e l'obiettivo è quello di riprodurre questa esperienza unica.

Attualmente la triterapia migliora l'aspettativa di vita dei pazienti, soprattutto quando il tasso di linfociti CD4 supera 500/mm³ e quando la carica virale rimane irrilevabile.

Fonti

(1) *AIDS*. 2010.

Immune and virological benefits of 10 years of permanent viral control with antiretroviral therapy.
Guihot et al, DECAMUNE study group.

(2) *N Engl J Med*. 2009

Essai de Phase III de Vaccination par canarypox recombinant/HIV et gp120 en Thaïlande.
Rerks-Ngarm S, et al.

(3) *N Engl J Med*. 2009

Long term control of HIV by CCR5 delta 32/delta 32 stem cell transplantation
G Hutter et al.

Il sistema immunitario svolge azioni anti-infettive ed anti-tumorali essenziali. Pertanto i pazienti che subiscono un'immunodepressione terapeutica sono più sensibili alle infezioni e presentano un rischio maggiore di tumore.

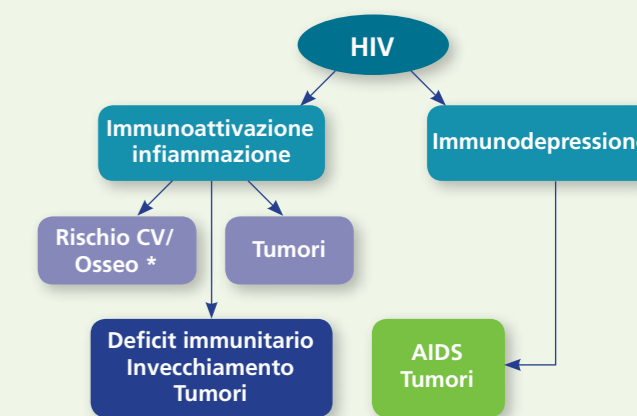
.../...

Possiamo considerare che l'aspettativa di vita di un paziente infetto da HIV e sottoposto a terapia, con un'immunità ripristinata, raggiunga attualmente 20-30 anni?

« Uno studio svolto nel passato parlava di un'aspettativa di vita di 39 anni. Questa aspettativa viene costantemente ricalcolata, a causa dei progressi terapeutici nei paesi in cui i trattamenti sono accessibili. Ma occorre aspettare un certo lasso di tempo per valutare questi progressi, sapendo inoltre che degli algoritmi permettono probabilmente di calcolare l'aspettativa di vita. Consideriamo che le comorbidità, le aterosclerosi ed i tumori sono dovuti principalmente all'infezione da HIV e non alla terapia. È un consenso attuale. Ci orientiamo quindi verso una terapia molto precoce, che permette di evitare la comparsa delle aterosclerosi e dei tumori. In caso di successo, potremo dire che l'aspettativa di vita dei pazienti è normale, anche se non riusciamo ad eliminare il virus dai serbatoi. »

Professoressa BRIGITTE AUTRAN

I nuovi concetti fisiopatologici



* Rischio cardiovascolare e osseo.