

infettivologia: what's new?

Contributo redatto a cura dell'ASC Infettivologia SIFO

Ahimsa Carissimi,¹ Lorenzo Gambitta,² Chiara Parati,³ Vincenzo Picerno,⁴ Filippo Urso,⁵ Francesca Vivaldi²

¹Azienda USL Toscana Nord Ovest

²ASST Sette Laghi, Lombardia

³ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Lombardia

⁴Ente Ecclesiastico Ospedale Generale Regionale "F. Miulli", Puglia

⁵AO Cosenza, Calabria

Focus on: Obiltoxaximab

Obiltoxaximab è un anticorpo monoclonale impiegato per la profilassi e il trattamento dell'antrace inalatorio.

Nome commerciale: Anthim (USA; Canada); Obiltoxaximab SFL (Sfl Pharmaceuticals Deutschland GmbH, Europa).¹

ATC: J06BC04 (J06: sieri immuni e immunoglobuline; J06BC: anticorpi monoclonali antibatterici).²

Stato autorizzativo EU/Italia: Obiltoxaximab Sfl è stato qualificato come "medicinale orfano" il 24/08/2018 (designazione EU/3/18/2065);³ è stato autorizzato all'immissione in commercio dall'EMA in data 18/11/2020.⁴

L'autorizzazione è stata rilasciata in circostanze eccezionali, cioè senza disporre di informazioni complete (su farmacocinetica ed efficacia clinica); vista infatti la rarità della malattia e per motivi etici, l'autorizzazione è avvenuta sulla base di soli studi su animali.

In Italia è stato autorizzato all'immissione in commercio (classe CNN) con Det. AIFA del 27/01/2021, ma attualmente non è in commercio.⁵

Indicazioni autorizzate: in associazione a farmaci antibatterici appropriati in tutte le fasce di età per il trattamento dell'antrace inalatorio causato dal *Bacillus anthracis*; è inoltre indicato in tutte le fasce di età per la profilassi post-esposizione dell'antrace inalatorio quando le terapie alternative non sono appropriate o non sono disponibili.⁵

Si fa osservare che l'indicazione è selettiva per l'antrace inalatorio, cioè per la malattia contratta respirando le spore di *Bacillus anthracis*, che poi nell'organismo si trasformano in batteri attivi e rilasciano tossine altamente tossiche.

Forma farmaceutica: soluzione per infusione ev 100mg/ml.⁵

Posologia: singola infusione endovenosa con posologia in base al peso corporeo; ad esempio negli adulti con peso > 40kg la posologia raccomandata è: 16mg/kg.⁵

Principio attivo/meccanismo d'azione: si tratta di un anticorpo monoclonale chimerico IgG1 kappa che si lega all'antigene protettivo del *B. anthracis*; così facendo inibisce il legame dell'antigene protettivo con i suoi recettori cellulari, impedendo l'ingresso intracellulare del fattore letale e del fattore edematogeno dell'antrace, che sono componenti della tossina enzimatica responsabili degli effetti patogeni della tossina antrace stessa.^{6,7}

Studi clinici: Poiché non è fattibile e etico condurre studi clinici controllati in esseri umani con antrace inalatorio, l'efficacia di Obiltoxaximab somministrato in monoterapia rispetto al placebo per il trattamento dell'antrace inalatorio si basa su studi di efficacia su animali (conigli e macachi). In particolare sia negli studi

di trattamento di animali infetti e che presentavano sintomi di antrace sistemico che negli studi di profilassi post-esposizione Obiltoximab ha dimostrato un importante impatto sulla sopravvivenza degli animali oggetto di studio.⁴

Contesto eziologico e clinico: L'antrace è una malattia causata dal *Bacillus anthracis*, batterio Gram-positivo, anaerobio facoltativo, capsulato, produttore di una potente esotossina. Il *Bacillus anthracis* inoltre produce spore molto resistenti alla distruzione, che infatti possono restare vitali ed essere nascoste nel terreno, nella lana e nel pelo degli animali per decenni, e che germinano e si moltiplicano rapidamente quando entrano in un ambiente ricco di aminoacidi e di glucosio (come i tessuti ed il sangue).⁸

L'antrace una malattia spesso mortale negli animali, viene trasmessa all'uomo tramite le spore attraverso il contatto con animali infetti (in particolare capre, bovini, pecore e cavalli) o con i loro prodotti, soprattutto durante la lavorazione di derivati animali come pelo, pelle, lana, ossa.

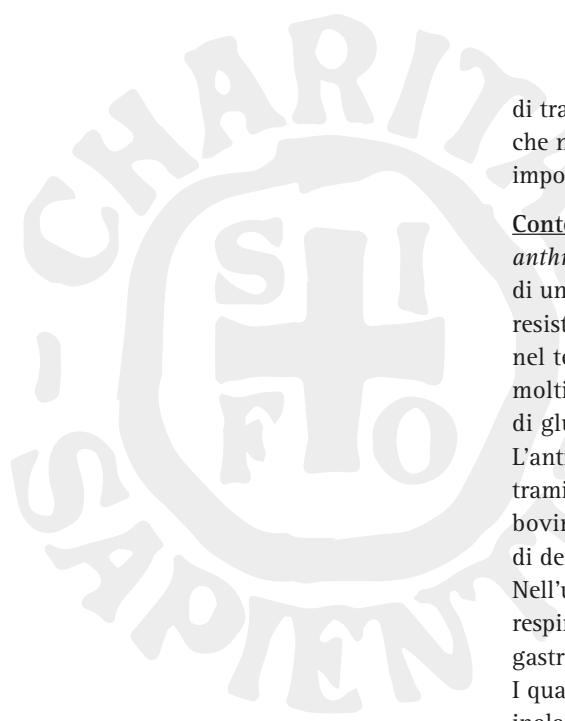
Nell'uomo, l'infezione è generalmente acquisita attraverso la cute. L'infezione respiratoria è meno frequente; le infezioni orofaringee, meningee e gastrointestinali sono rare.^{8,9}

I quadri clinici sono differenti a seconda della modalità di contagio. In caso di inalazione di spore (il numero di spore inalate per innescare un meccanismo patogenetico deve essere superiore alle 8 mila circa) si parla di "antrace polmonare" con interesse delle alte e basse vie respiratorie e sintomi simil influenzali, ma con un repentino peggioramento a livello polmonare seguito da insufficienza respiratoria e cianosi. L'esito letale è molto frequente, poiché si ha la diffusione della tossina nel torrente circolatorio e disseminazione nel sistema nervoso centrale, con edema massivo ed emorragie come conseguenza della meningite da antrace. Questa modalità di trasmissione non è frequente. È quella prevista in caso di attacchi bioterroristici.

Nel contagio cutaneo diretto, il più frequente, si parla di "antrace cutanea"; le spore penetrano attraverso la cute dell'uomo tramite piccole lesioni e tagli presenti. Ha una letalità minore rispetto alla via inalatoria (nel 20% casi circa). Le manifestazioni cliniche comprendono la comparsa di rossore con una papula eritematosa che in circa 10 giorni va incontro ad ulcerazione con successiva formazione di una escara nera circondata da edema (il cosiddetto carbonchio); in questo caso la disseminazione ematica è poco frequente.

L'"antrace gastrointestinale" è correlata all' ingestione di alimenti contaminati dalle spore, generalmente carni; si presenta con sintomi come nausea, vomito, ascite e shock; ha letalità inferiore rispetto all'antrace respiratoria (dal 25 al 60% dei casi)⁹.

L'infezione può essere trattata con antibiotici e quelli di prima scelta sono la penicillina, la doxiciclina e i fluorochinolonici (ciprofloxacina in particolare). Il trattamento, per essere efficace, deve però essere tempestivo e iniziare immediatamente dopo il contagio. Somministrazioni tardive di antibiotici sono spesso inutili in quanto l'azione patogena del batterio non è diretta, ma legata alla liberazione di sostanze tossiche, e nelle fasi avanzate è molto probabile che si sia già verificato un accumulo di tossine potenzialmente letale su cui gli antibiotici non sono efficaci.¹⁰ Raccomandata dal CDC (Centers for Disease Control, link <https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/anthrax/hcp/recommendations.html>) la vaccinazione contro l'antrace nei seguenti tre gruppi di adulti di età tra i 18 e i 65 anni che possono trovarsi a rischio occupazionale: 1) impiegati presso laboratori dove si lavora con l'antrace; 2) veterinari che possono avere a che fare con animali infetti o taluni adulti che lavorano con animali; 3) alcuni militari.¹¹



BIBLIOGRAFIA

1. <https://go.drugbank.com/drugs/DB05336> (data ultima consultazione 09/03/2022).
2. WHOCC - ATC/DDD Index (data ultima consultazione 09/03/2022).
3. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3182065> (data ultima consultazione 09/03/2022).
4. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/obilttoximab-sfl> (data ultima consultazione 09/03/2022).
5. https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1312302/determina_15-2021_obilttoximab-SFL.pdf/533902cc-5c3d-8da9-6765-e7811695c3aa (data ultima consultazione 09/03/2022).
6. Nagy CF, Leach TS, King A, Guttendorf R. Safety, Pharmacokinetics, and Immunogenicity of Obilttoximab After Intramuscular Administration to Healthy Humans. *Clin Pharmacol Drug Dev* 2018 Aug;7(6):652-60. doi: 10.1002/cpdd.410. Epub 2017Nov 10. PMID: 29125719; PMCID: PMC6668011. (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29125719/> data ultima consultazione 09/03/2022).
7. Cerca Farmaco | Banca Dati Farmaci dell'AIFA (agenziafarmaco.gov.it) (data ultima consultazione 09/03/2022).
8. <https://www.microbiologiaitalia.it/batteriologia/bacillus-anthraxis-scheda-batteriologica-ed-approfondimenti/> (data ultima consultazione 09/03/2022).
9. <https://www.epicentro.iss.it/antrace/> (data ultima consultazione 09/03/2022).
10. <https://www.cdc.gov/anthrax/treatment/index.html> (data ultima consultazione 09/03/2022).
11. <https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/anthrax/hcp/recommendations.html> (data ultima consultazione 09/03/2022).

PER APPROFONDIMENTI

- Hendricks KA, Wright ME, Shadomy SV, Bradley JS, Morrow MG, Pavia AT, Rubinstein E, Holty JE, Messonnier NE, Smith TL, Pesik N, Treadwell TA, Bower WA; Workgroup on Anthrax Clinical Guidelines. Centers for disease control and prevention expert panel meetings on prevention and treatment of anthrax in adults. *Emerg Infect Dis* 2014 Feb;20(2):e130687. doi: 10.3201/eid2002.130687. PMID: 24447897; PMCID: PMC3901462. (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24447897/>; data ultima consultazione 09/03/2022).
- Huang E, Pillai SK, Bower WA, Hendricks KA, Guarnizo JT, Hoyle JD, Gorman SE, Boyer AE, Quinn CP, Meaney-Delman D. Antitoxin Treatment of Inhalation Anthrax: A Systematic Review. *Health Secur* 2015 Nov-Dec;13(6):365-77. doi: 10.1089/hs.2015.0032. PMID: 26690378; PMCID: PMC4710135. (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26690378/>; data ultima consultazione 09/03/2022).