ISSN: 2612-2618

Pubblicazione registrata al Tribunale di Milano n. 71 del 10 febbraio 2006. Poste Italiane Spa - Spedizione in Abbonamento Postale - 70% - LO/MI

Anno 20 - N.1 MARZO 2019

www.readfiles.it

ReAd files

Fondata da **Mauro Moroni**

Trimestrale di aggiornamento medico

pagina 6

Editoriale

Combattere le malattie del mondo per affrontare la salute di tutti

Il sorriso di Andrea

pagina 11

Percorsi clinici

HIV Undetectable=Untransmittable, riflessioni a due voci sulle nuove evidenze scientifiche

Focus su sifilide

Depressione

Sarcopenia nell'anziano

Gestione terapeutica dei pazienti multiresistenti

HCV Eradicazione virale e controllo glicemico

Alterazione persistente degli enzimi epatici dopo SVR

Myrcludex B per l'epatite cronica D, non ancora un breakthrough terapeutico...

NASH nella popolazione generale ed in pazienti HIV+

La terapia adiuvante della meningite

Controversie d'attualità

pagina 49

Meeting reports

2° Congresso Nazionale Società Italiana di Virologia (SIV-ISV)

Genvoya
elvitegravir 150 mg/cobicistat 150 mg/emtricitabina
200 mg/tenofovir alafenamide 10 mg compresse
Descovy
emtricitabina/tenofovir alafenamide
200/10 mg e 200/25 mg compresse
Odefsey
emtricitabina 200 mg/rilpivirina 25 mg/
tenofovir alafenamide 25 mg compresse
Cod. HIV1422
Depositato presso AIFA in data 26/03/2018

GILEAD

Indice

In questo numero...

■ La centralità del diritto alla salute in uno scenario di nuove evidenze e controversie scientifiche pag. 3
Adriano Lazzarin

■ Una new entry per divulgare steatosi e steatoepatite pag. 5
Mario Rizzetto

Editoriale

■ Nessuno si salva da solo pag. 6
Stefano Vella

■ Il sorriso di Andrea pag. 9
Roberto Cauda

Società

■ In prima fila contro HIV: apre il Milano Checkpoint pag. 10

Percorsi clinici

■ Undetectable=Untransmittable, riflessioni a due voci sulle nuove evidenze scientifiche pag. 11
Franco Maggiolo, Massimo Oldrini

■ IST in HIV: focus su sifilide pag. 14
Vincenzo Spagnuolo

■ Depressione in HIV pag. 18
Fabrizio Starace

■ La sarcopenia nell'anziano con HIV pag. 21
Giovanni Guaraldi, Jovana Milic, Viola Guardigni

■ Gestione terapeutica dei pazienti multiresistenti pag. 25
Stefano Rusconi

■ L'eradicazione del virus dell'epatite C per il controllo glicemico nel paziente con dismetabolismo glicidico pag. 30
Giorgio Maria Saracco

■ Perché gli enzimi epatici possono risultare alterati dopo eliminazione di HCV pag. 33
Cosimo Colletta

■ Myrcludex B per l'epatite cronica D, non ancora un breakthrough terapeutico... pag. 36
Mario Rizzetto

■ NASH nella popolazione generale ed in pazienti HIV+: stato dell'arte pag. 39
Luca Valenti

■ La terapia adiuvante della meningite pag. 42
Carlo Tascini, Emanuela Sozio

■ Controversie d'attualità pag. 45
Mario Rizzetto, Adriano Lazzarin

Meeting reports

■ 2° Congresso Nazionale Società Italiana di Virologia (SIV-ISV) pag. 49
Roma, 28-30 novembre 2018
Guido Antonelli

ReAd*files*

TRIMESTRALE DI AGGIORNAMENTO MEDICO
N. 1 MARZO 2019 - ANNO 20

ISSN: 2612-2618

Pubblicazione registrata al Tribunale di Milano n. 71 del 10 febbraio 2006.
Poste Italiane Spa - Spedizione in Abbonamento Postale - 70% - LO/MI

DIRETTORE SCIENTIFICO
Adriano Lazzarin, Milano

COORDINAMENTO SCIENTIFICO
Adriano Lazzarin, Milano
Mario Rizzetto, Torino

COMITATO DI REDAZIONE:
S. Bonora, Torino; M. Borderi, Bologna; R. Bruno, Pavia; E. Bugianesi, Torino; A. Castagna, Milano; A. Di Biagio, Genova; S. Fagiuoli, Bergamo; M. Falcone, Pisa; M. Fasano, Bari; F. Franzetti, Milano; M. Giuliano, Roma; P. Lampertico, Milano; M. Lichtner, Latina; S. Lo Caputo, Bari; G. Madeddu, Sassari; F. Maggiolo, Bergamo; G.C. Marchetti, Milano; A. Marzano, Torino; L. Meroni, Milano; L. Milazzo, Milano; G. Missale, Parma; S. Petta, Palermo; C. Pinnetti, Roma; D. Prati, Milano; M. Puoti, Milano; S. Rusconi, Milano; V. Svicher, Roma; C. Torti, Catanzaro; L.V. Valenti, Milano; M. Venditti, Roma; M. Viganò, Milano

COMITATO SCIENTIFICO:
A. Aghemo, Rozzano (MI); P. Andreone, Bologna; M. Andreoni, Roma; A. Andriulli, S.G. Rotondo (FG); G. Angarano, Bari; M. Angelico, Roma; A. Antinori, Roma; S. Antinori, Milano; G. Antonelli, Roma; M. Brunetto, Pisa; S. Bruno, Rozzano (MI); L. Calza, Bologna; A.M. Cattelan, Padova; R. Cauda, Roma; M. Clementi, Milano; A. Craxì, Palermo; A. d'Arminio Monforte, Milano; G. De Socio, Perugia; G. Di Perri, Torino; G. Filice, Pavia; M. Galli, Milano; G.B. Gaeta, Napoli; A. Gori, Milano; C. Giaquinto, Padova; G. Ippolito, Roma; C. Mussini, Modena; G. Nunnari, Messina; C.F. Perno, Milano; N. Petrosillo, Roma; A. Picciotto, Genova; G. Raimondo, Messina; G. Rezza, Roma; G. Rizzardini, Milano; T. Santantonio, Foggia; G. Saracco, Torino; F. Starace, Modena; E. Tacconelli, Verona; G. Taliani, Roma; M. Tavio, Ancona; S. Vella, Roma; C. Viscoli, Genova; V. Vullo, Roma; M. Zazzi, Siena; A.L. Zignego, Firenze

EDITORE
Effetti srl - Via Giorgini, 16 - 20151 Milano
www.readfiles.it - readfiles@effetti.it - Tel. 02 3343281 - Fax 02 38002105

Direttore Responsabile: F. Tacconi
Coordinamento Comitato di Redazione: A. Castagna, L. Meroni, S. Rusconi, L.V. Valenti, M. Venditti
Coordinamento Redazionale: L. Annovazzi, A. Invernizzi, M. Luciani
Direzione grafica: F. Tacconi
Impaginazione: M. Compostini
Segreteria di Redazione: F. Rebora, E. Valli
Stampa: Porpora Group srl, Rodano Millepini (MI)

© **Effetti srl** 2019 - Tutti i diritti di riproduzione, traduzione e adattamento parziale o totale, con qualunque mezzo, sono riservati.

In questo numero...

La centralità del diritto alla salute in uno scenario di nuove evidenze e controversie scientifiche

a cura di Adriano Lazzarin

Luci e ombre sul tema HIV/AIDS caratterizzano gli articoli in questo numero della Rivista, a partire da quello di ***Stefano Vella*** *sulla centralità della lotta all'AIDS in un programma di salute-globale, che vede vacillare in questo inizio di secolo i presupposti fondamentali di solidarietà ed universalità del diritto alla salute da sempre abituali requisiti degli interventi fatti per combattere la malattia. Stefano sottolinea l'importanza dello straordinario sforzo collettivo fatto per arginare il dilagare di una devastante e letale epidemia come HIV/AIDS. Il sorprendente successo ottenuto sui singoli a poco o nulla sarebbe servito per frenare l'epidemia, se fossero mancate le sinergie di intervento socio-assistenziale e di salute pubblica in tutti i paesi colpiti. I segnali di "risveglio" nel campo della cura e della vaccinazione, il seppur lento "engrafment" della PrEP testimoniano che la spinta a cercare nuovi strumenti di prevenzione è ancora notevole. Forse per contro non è stata abbastanza valorizzata la ricaduta in termini epidemiologici di una corretta assunzione della terapia antiretrovirale da parte delle persone con HIV/AIDS (PLWHA).*

Il telegrafico e criptico acronimo U=U (undetectable = untrasmittable) che sta prendendo piede in questo ultimo anno si spera possa contribuire a mettere in luce il noto favorevole impatto che la cura della infezione non solo sulla salute individuale delle persone trattate, ma anche il meno conosciuto (e riconosciuto?) ruolo che la negativizzazione della viremia nei singoli casi ha nell'azzerare il rischio di trasmissione ai partner. Il principio Treatment as prevention (TasP) non è nuovo e ne ha visto la fantastica concretizzazione nel contesto della trasmissione materno > fetale, mentre U=U ha ed ha avuto difficoltà nell'affermarsi in questi anni nella mentalità degli addetti ai lavori.
Massimo Oldrini*, ricordandoci che Commissione Federale svizzera già aveva preso una chiara posizione in questo senso nel 2008, sottolinea l'importanza che interiorizzare questo concetto da parte di medici e soprattutto PLWHA nel contesto affettivo e sociale cambierebbe radicalmente la qualità della loro vita di relazioni, non solo sessuali.*
Franco Maggiolo *descrive le evidenze scientifiche (studi Partner in particolare) che stanno dando una svolta radicale allo scetticismo che aveva accolto lo statement della CFPA e spinge verso un ingresso prepotente dello slogan U=U nel glossario del mondo HIV/AIDS. L'efficacia e tollerabilità della terapia antiretrovirale dei nostri giorni non deve farci dimenticare che la cura con i farmaci non può (deve?) sostituirsi in ogni caso a*

presidi altrettanto validi (nel caso sopracitato la prevenzione con il preservativo). Controverso (vedi rubrica dedicata) è avvallare il principio che brevi ed efficaci parole d'ordine, frutto di lunghi e tortuosi percorsi che hanno portato a successi eccezionali in questo campo attraverso processi multidisciplinari e multifattoriali, spingano in modo troppo frettoloso ad imboccare scorciatoie, senza averci riflettuto a sufficienza. Il "Test and Treat" sta animando il dibattito in campo HIV/AIDS, è necessario riflettere sulle sue applicazioni e ricadute a casa nostra.

Ancora molto va fatto per dissipare le ombre ancor oggi proiettate sulle performance future del trattamento antiretrovirale a lungo termine. E' indiscutibile che la cART dei nostri giorni per efficacia, tollerabilità e convenience abbia notevolmente oltre che migliorato le condizioni di salute delle persone in cura, anche consentito di garantire una migliore qualità della vita alla maggior parte delle persone in trattamento. Alcuni degli effetti collaterali diretti dimostrati o temuti per l'impiego long life delle varie molecole, con il rinnovamento sono stati ridimensionati, ma non completamente eliminati. Tra tutti abbiamo scelto di aggiornare (nella mini review di ***Fabrizio Starace****) il delicato problema della depressione, verosimilmente multifattoriale e da rivedere a 360°, come si prefigge l'articolo ad essa dedicato.*

Giovanni Guaraldi *descrive il complesso scenario che ci aspetta con l'inevitabile ed auspicabile invecchiamento della popolazione di PLWHA trattate, campo nel quale l'applicazione della professionalità centrata principalmente se non esclusivamente sulla terapia antiretrovirale e focalizzata sull'eliminazione delle interazioni per la polypharmacy e/o alla previsione, predizione e prevenzione degli effetti collaterali da cART è inadeguata ed insufficiente per un ottimale management del paziente anziano, che ha comorbilità ed un "fenotipo" diverso, che necessitano di una gestione multidisciplinare, meglio se guidata da specialisti esperti in malattie infettive, e non solo, come Guaraldi.*

Le infezioni sessualmente trasmesse tra le PLWHA sono molto comuni e meritano una particolare attenzione sia dal punto di vista della diagnosi/cura, che della prevenzione: la messa a punto di ***Vincenzo Spagnuolo*** *sulla sifilide, la più comune e nota delle IST, sarà molto utile per ottimizzare la gestione dei pazienti che frequentano abitualmente gli ambulatori di malattie infettive.*

Una new entry per divulgare steatosi e steatoepatite

a cura di Mario Rizzetto

E' logico che la rivoluzione indotta dall'eradicazione dell'epatite C e dal controllo dell'epatite B condurrà a una richiesta diversa dello specialista epatologo, per il quale le infezioni da HCV ed HBV sono state finora lo zoccolo duro del suo impegno clinico.

Il dilemma è dove gli epatologi di nuova generazione possono più appropriatamente indirizzare la propria professionalità negli anni a venire. La risposta è semplice, ma al momento apparentemente diminutiva. Semplice perché all'epatologo si rivolgerà sia la folla della steatosi e delle steatoepatiti alcoliche e non alcoliche (NASH), sia la nicchia delle malattie mediche biliari. Diminutiva perché, abituati ai successi nell'epatite virale, le capacità terapeutiche nelle epatopatie non-virali sono al momento ridotte; nelle steatosi consistono essenzialmente in attenzione alla dieta, abolizione dell'alcol, esercizio fisico; nelle malattie biliari nell'acido ursodeossicolico che viene dato per default a ogni persona con enzimi epatici alterati.

Nondimeno, da più anni la ricerca sulla patobiologia della steatoepatite è diventata prioritaria e l'industria farmaceutica ha impegnato ingenti investimenti per identificare terapie efficaci contro la NASH e le malattie biliari.

L'Accademia va dibattendo le molteplici proposte di nuovi farmaci. I più promettenti sono gli agonisti del FXR (recettore nucleare del farnesoide X) e gli agonisti dei PPAR (recettori attivati dai Proliferatori dei Perissisomi). Fra i primi emerge l'acido obeticolico che ha migliorato l'istologia in circa il 50% dei pazienti con NASH ed è già entrato nella terapia della cirrosi biliare primitiva per la sua capacità di ridurre il livello delle fosfatasi alcaline, fra i secondi emerge l'elafibranor che s'è dimostrato capace di ridurre l'infiammazione e la fibrosi della NASH. Sono solo l'apice di un iceberg che contiene in grembo molti farmaci di svariata attività farmacologica fra cui la liraglutide, il GS-9674, il selonsertib.

Negli ambulatori epatologici sul territorio le nuove prospettive terapeutiche sembrano ancora lontane. Ma l'avvenire professionale è segnato e va in questa direzione. Certamente è difficile giostrarsi nella ridda delle incessanti proposte terapeutiche per coloro che non sono direttamente addetti ai lavori. Ci vuole un'autorità competente e prestigiosa che le discuta, le integri e le proponga volta per volta come le più attuali nella realtà clinica. A nome della Rivista è nostro piacere comunicare che il professor ***Luca Valenti*** *ha accettato il ruolo di direttore d'orchestra nella divulgazione delle tematiche sulla steatosi e steatoepatite.*

Nessuno si salva da solo

■ **Stefano Vella**
Centro per la Salute Globale, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Correva il 1942. Gli angloamericani cominciavano a vincere qualche battaglia e Winston Churchill, di fronte alla speranza popolare di un'imminente fine della guerra, disse: "Non è la fine; neanche l'inizio della fine; forse, soltanto la fine dell'inizio".
Sarà cosi anche per la guerra all'AIDS e per altre grandi pandemie. Siamo probabilmente soltanto a metà strada. Malgrado successi straordinari. Come aver trasformato una malattia inevitabilmente mortale in una infezione cronica e soprattutto aver portato nei Paesi economicamente svantaggiati le cure che qui, nei Paesi con le risorse necessarie, permettono una vita quasi normale alle persone con HIV. Grazie anche al Fondo Globale, la straordinaria iniziativa multilaterale voluta da Kofi Annan e Nelson Mandela, 20 milioni di persone nel mondo hanno oggi accesso ai farmaci antiretrovirali. Siamo arrivati fin qui grazie a una mobilitazione senza precedenti: la ricerca biomedica; la politica, l'economia, e, soprattutto, per la prima volta nella storia della medicina, gli stessi pazienti, dai grandi movimenti degli Stati Uniti negli anni '80, fino alle associazioni nate in Africa dopo l'anno 2000 quando il nostro Paese contribuì a portare la conferenza mondiale sull'AIDS a Durban in Sud Africa, nel cuore dell'epidemia. Lì nacque il modello di intervento che oggi chiamiamo "salute globale", un'area di ricerca e azione orientata al miglioramento della salute di tutta l'umanità, e che affronta tutte le malattie dell'uomo in un'ottica multisettoriale, sia per gli aspetti biomedici che per quelli sociali ed economici.

Salute globale, obiettivo dello sviluppo sostenibile

E' strano che molti non comprendano che la salute delle persone economicamente svantaggiate, è anche la "nostra" salute: in un mondo globalizzato e interconnesso, combattere le malattie del mondo vuol dire affrontare la salute di tutti. E non possiamo limitarci alle malattie trasmissibili. Dobbiamo parlare anche di diabete, ipertensione, cancro. Anche qui, esistono intollerabili diseguaglianze di accesso a prevenzione, cure e medicine.
Il nostro Paese ha in casa uno straordinario esempio di salute globale: il nostro sistema sanitario universalistico, nato nel 1978 sui principi già enunciati nella nostra grande Costituzione, il diritto alla salute declinato come diritto umano universale ed inalienabile, esplicitamente diretto non solo ai cittadini o ai residenti, ma a tutti gli individui che vivano o si trovino nel nostro territorio.
E infatti, la salute di tutti i popoli della terra è trasversale all'interno dei nuovi obiettivi per

uno sviluppo sostenibile firmati alle Nazioni Unite nel 2015. Diciassette obiettivi, scritti per contrastare la deriva negativa della globalizzazione, che parlano, tra l'altro, di impegno globale contro la povertà e la mortalità materna e infantile, contro l'analfabetismo e la discriminazione sociale delle donne, contro lo spreco delle risorse naturali e la mancanza di acqua pulita, contro le ragioni industriali degli imponenti cambiamenti climatici.

Le ombre della globalizzazione

In realtà, da straordinaria opportunità di sviluppo, la globalizzazione si sta progressivamente trasformando in un catastrofico movimento autodistruttivo: l'urbanizzazione forsennata; la crescita del divario economico tra ricchi e poveri; la nascita di nuove diseguaglianze sociali; i nuovi poteri economici fondamentalmente "finanziari"; una geopolitica multipolare, con una Terza Guerra mondiale che sembra invisibile perché frammentata; un mercato globale senza più regole; l'uso smodato delle risorse naturali ("Laudato sì" parla molto chiaro); infine, il contrasto scellerato ai fenomeni migratori, che spaventano gli ingenui per la loro dimensione, ma che hanno storicamente rappresentato la base dello sviluppo di grandi civiltà.

Aprire i confini per garantire l'accesso alle cure

In un mondo sempre più globale, non è possibile pensare di risolvere i problemi di salute dei cittadini rimanendo chiusi nei confini del proprio Paese senza occuparsi della salute di tutti coloro che vivono sulla nostra Terra. Non farlo non è solo lontano dal principio etico e morale della centralità della persona umana, ma è anche privo di senso e lungimiranza. In un mondo così interconnesso, interessato da fenomeni migratori di portata epocale, come non capire che occuparci della salute di tutte le persone che abitano il pianeta non sia anche proteggere la salute dei nostri figli? Pensiamo in avanti: tra 20-30 anni molti andranno ovunque nel mondo, a studiare o a lavorare, e vorrei che, ovunque, trovassero la possibilità di curarsi se si ammalassero.

Un recente rapporto dell'Organizzazione Mondiale della Sanità conferma che i migranti non

portano malattie. Chi arriva in Europa per fuggire dalle guerre, o dalla povertà, o dai disastri naturali, è quasi sempre giovane e sano. Chi è malato non ce la fa ad affrontare viaggi estenuanti. Senza entrare nella sterile differenziazione tra rifugiati e migranti "economici" (e su questo la "dottrina della chiesa" è chiarissima, non fa differenze), se io avessi un figlio e non potessi curarlo nel Paese dove mi trovo, probabilmente…partirei. La mancanza di salute, da sola, non è il motore primario del fenomeno migratorio, ma penso che conti. Tra l'altro, i migranti spesso si ammalano lì dove arrivano, perché marginalizzati, ammassati in abitazioni di fortuna nelle baraccopoli, che si trovano anche nelle periferie delle città occidentali. Il nostro Paese ha un sistema sanitario straordinario (e non ce ne sono tanti così!) che, quando si prende cura anche delle persone "irregolari" che si trovino sul nostro territorio, protegge, indirettamente, la salute di tutti noi. E il nostro modello di sanità universalistica è quello che l'Italia può esportare nel mondo. Non a caso l'accesso universale alle cure è proprio uno dei "target" più importanti dell'obiettivo numero 3 - Salute e benessere, assicurare la salute e il benessere per tutti e per tutte le età - *dei Sustainable Development Goals dell'Agenda 2030.*

AIDS, la prima malattia "globale"

Tornando all'AIDS, è stata la prima malattia veramente globale, che ha colpito Nord e Sud del mondo, e forse per questo ha avuto una risposta globale. E rappresenta un modello di accesso universale alle cure. La terapia anti-HIV oggi costa 20.000 dollari l'anno in Occidente, ma 75 dollari l'anno in molti Paesi poveri, grazie a partnership tra pubblico e privato che hanno permesso l'arrivo dei farmaci generici.

Anche per altre malattie, infettive o anche non infettive, bisognerà trovare la quadra tra diritti umani, diritto alla salute e proprietà intellettuale. Ovvio, la proprietà intellettuale va tutelata, altrimenti qualcuno potrebbe smettere di fare il proprio mestiere: trovare farmaci nuovi e più efficaci, fare innovazione. Ma un equilibrio va inevitabilmente trovato, e quello che è successo per l'AIDS andrebbe pensato per combattere le altre diseguaglianze di salute e di accesso ai farmaci.

La battaglia di Andrea

Una battaglia che è stata quella di un nostro grande, comune, amico, ***Andrea De Luca****, scomparso da poco. Ecco, lui curava tutti, qui o in Africa, indipendentemente dal colore della pelle. Di Andrea ricorderemo la capacità di mettere insieme lo studio, la ricerca e l'attività di medico appassionato, con l'impegno civile per costruire un mondo migliore. Ciao Andrea. Noi, per ora, siamo ancora qui. Ma so che tu sei qui accanto.*

Il sorriso di Andrea

Ricordare Andrea De Luca a così breve distanza di tempo dalla tragica e prematura scomparsa è un doveroso atto nei confronti della comunità scientifica che tanto ha apprezzato il suo straordinario lavoro, ma significa anche riaprire una ferita dolorosa per quanti come me hanno con lui condiviso anni di attività lavorativa.

Mi fa piacere iniziare ricordando il sorriso di Andrea, che era la caratteristica che più risaltava anche per chi lo incontrava per la prima volta. Un sorriso che ben traspare dalla foto che accompagna questo mio ricordo e che rimarrà per sempre nel nostro cuore. Tutti noi conosciamo ed apprezziamo lo straordinario impegno di Andrea come ricercatore, medico e docente; non è però noto ai più un'attività che coltivava fin dall'adolescenza e di cui, per sua naturale riservatezza usualmente non parlava. Si tratta del suo impegno presso la Comunità di Sant'Egidio dove ha operato per molti anni mettendosi al servizio, negli anni giovanili, dei poveri e degli emarginati della periferia di Roma e da medico, di quanti vivono nelle periferie del mondo. In questo contesto non posso non ricordare il suo straordinario impegno di solidarietà in Mozambico nel campo dell'HIV, esperienza che ha poi traslato in documenti e linee guida per il trattamento di questa infezione presso l'OMS ed altri organismi internazionali.

Andrea ha dedicato l'intera sua vita alla ricerca scientifica, nella quale ha messo inventiva, impegno e passione. Sono tanti i suoi contributi riconosciuti ed apprezzati dalla comunità scientifica nazionale ed internazionale nel campo dell'HIV e delle epatiti virali. Vorrei qui ricordare la sua intuizione, tra i primi al mondo, per conciliare efficacia, tollerabilità e qualità di vita, di utilizzare in maniera coraggiosa la dual therapy per il trattamento dell'infezione da HIV in alternativa alle terapie convenzionali. Andrea non è stato solo un grande ricercatore, ma anche un medico appassionato, costantemente a contatto con i malati con i quali stabiliva un rapporto di forte empatia, come testimoniato dalle numerose e sincere manifestazioni di cordoglio da loro espresse in questi giorni. Dopo oltre vent'anni di apprezzata attività presso l'Università Cattolica ed il Policlinico A. Gemelli, si era trasferito da alcuni anni presso l'Università degli Studi di Siena dove ha lasciato un segno profondo, come medico e docente, trasmettendo conoscenze ed entusiasmo ai suoi giovani ("i ragazzi del Prof.") che ha formato come Maestro di scienza ed umanità. Oggi ci rattrista aver perso una persona perbene, valente ricercatore, ottimo medico ed appassionato professore universitario, anche se certamente, caro Andrea, non ti dimenticheremo come non dimenticheremo il tuo sorriso.

Roberto Cauda

In prima fila contro HIV: apre il Milano CHECKPOINT

Gestito da operatori alla pari, psicologi e medici, è dedicato a screening e prevenzione di AIDS e altre infezioni a trasmissione sessuale

Come le altre principali città europee, anche Milano ha un checkpoint comunale, spazio extraospedaliero aperto presso la Casa dei Diritti di via De Amicis 10, per eseguire il test per l'HIV e assumere la profilassi pre-esposizione per la prevenzione di HIV. "Milano è la città italiana più colpita da HIV: nel 2017 sono stati diagnosticati 690 nuovi casi di AIDS, pari a un'incidenza di 1,1 nuovi casi per 100.000 residenti. La Lombardia nel 2017 ha segnalato il maggior numero di casi (19,6%), seguita da Lazio e da Emilia-Romagna.

Nel 2017 oltre il 70% di questi riguardava persone che non sapevano di essere HIV positive. Per questo ci siamo schierati in prima fila, attraverso l'adesione al progetto Fast Track Cities come prima città italiana", afferma l'assessore alle Politiche sociali, **Pierfrancesco Majorino**.

Il Progetto, lanciato nel 2014 da IAPAC, International Association of Providers of AIDS Care, mira a raggiungere entro il 2020 l'obiettivo '90-'90-'90 coinvolgendo le diverse realtà locali in progetti di sensibilizzazione e lotta alla discriminazione. "Il checkpoint cittadino, dichiara **Antonella d'Arminio Monforte**, deve essere punto di riferimento per le persone che in qualsiasi momento si ritengono a rischio di aver acquisito l'infezione da HIV o altre malattie a trasmissione sessuale (IST). Ci auguriamo che altri spazi come questo possano essere attivati in Italia e a Milano in un futuro prossimo". Il Milano Checkpoint viene gestito da associazioni impegnate nella prevenzione del HIV e delle altre IST: Asa, ANLAIDS Sezione Lombarda, Fondazione LILA Milano Onlus, CIG Arcigay Milano e Nps Italia Onlus con il supporto di Simit (Società italiana di malattie infettive e tropicali) Lombardia. Il Checkpoint sarà aperto due giorni alla settimana, il martedì dalle 14 alle 19 e il giovedì dalle 15 alle 19. Il martedì è dedicato al test HIV ad accesso libero e gratuito (test@milanocheckpoint.it), mentre il giovedì alla PrEP (profilassi pre esposizione) con screening sistematico di gonococco, clamidia, HCV e sifilide su appuntamento (prep@milanocheckpoint.it), con la presenza costante di attività di counselling. ***Per informazioni la linea attiva negli orari di apertura è: +39 389 4211749.***

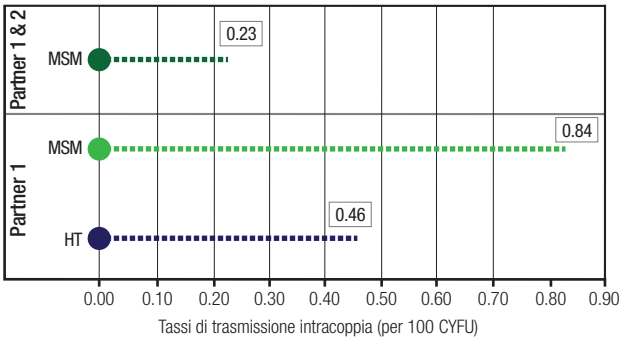
Undetectable=Untransmittable, riflessioni a due voci sulle nuove evidenze scientifiche

Franco Maggiolo
ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo

Il concetto di TasP (*Treatment as Prevention*, terapia come prevenzione) già da alcuni anni fa parte del bagaglio culturale dei clinici che si occupano di infezione da HIV. Nel 2010 il gruppo *Partners in prevention HSV/HIV transmission* ha pubblicato su *Lancet* uno studio, condotto su coppie eterosessuali discordanti africane, dimostrando che l'inizio della terapia cART nel soggetto sieropositivo era in grado di evitare la trasmissione dell'infezione al partner sieronegativo.
Lo studio di coorte condotto su 3.381 coppie per un periodo di 24 mesi dimostrò un unico contagio corrispondente a un prevalenza di trasmissione dello 0.37 per 100 persone/anno di follow-up (95% IC da 0.09 a 2.04) (1). Il dato estremamente incoraggiante è sempre stato letto in termini epidemiologici e di medicina sociale, cioè che la terapia fosse uno strumento, se non il migliore strumento, per controllare la diffusione di HIV tra la popolazione recettiva.

Negli anni a seguire, non è stata però trasferita l'informazione a livello personale, cioè non è stato recepito che il singolo soggetto con viremia undetectable fosse un soggetto non infettante. Il salto concettuale è stato fatto con i due studi Partner.
Lo studio Partner 1 (2) è stato condotto in 14 nazioni europee ed ha coinvolto 1.166 coppie discordanti sia omo- che etero-sessuali per un totale di 1.238 coppie/anno di follow-up. Per partecipare allo studio il partner sieropositivo della coppia doveva avere una viremia stabilmente inferiore alle 200 copie/ml. Lo studio ha raccolto il dato di circa 22 mila rapporti senza condom in coppie MSM e di circa 36 mila nelle coppie eterosessuali senza che si riscontrasse nemmeno un caso di infezione del partner sieronegativo. Pur essendo la proporzione di trasmissione uguale a zero, l'intervallo di confidenza (95%) per tale evento risultò essere 0.30 per 100 coppie/anno di follow-up nel caso di sesso vaginale e 0.71 per 100 coppie/anno di follow-up nel caso di sesso anale (**Figura 1**).
Per tale ragione è stato pianificato il trial Partner 2 (3), ancora in corso, i cui risultati preliminari su 783 coppie MSM con 1.596 coppie/anno di follow-up sono stati presentati all'ultimo congresso mondiale AIDS di

FIG. **1** Studi Partner 1 e 2: rischio di trasmissione dell'infezione e relativi intervalli di confidenza al 95%

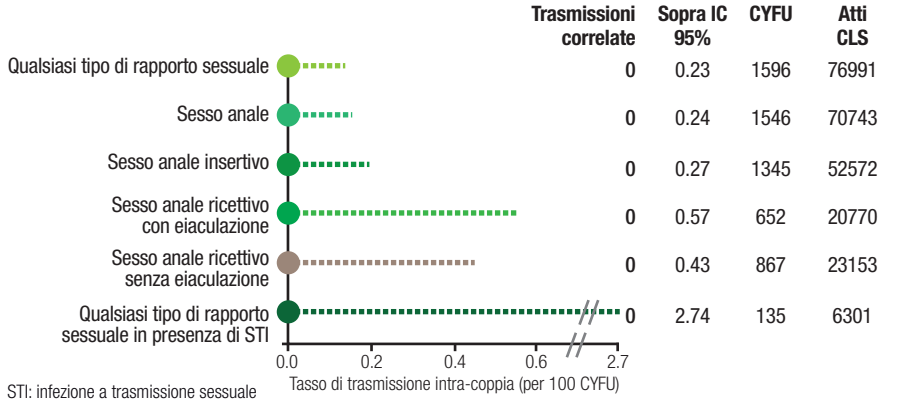


MSM: men who have sex with men
HT: eterosessuale

Rodger A. 22nd IAC 2018. Abstract WEAX0104LB

> Dagli studi PARTNER 1 e 2 l'evidenza che con una carica virale non rilevabile da più di 6 mesi non si trasmette HIV

FIG. **2** Studio Partner 2: rischio di trasmissione dell'infezione e intervallo di confidenza al 95% in funzione del tipo di rapporto sessuale



STI: infezione a trasmissione sessuale
CYFU: Couple year of follow-up; CLS: senza condom

Rodger A. 22nd IAC 2018. Abstract WEAX0104LB

Azzerando la trasmissione di HIV si riducono anche stigma e discriminazione nei confronti di chi è sieropositivo

Amsterdam. Anche in questo caso per partecipare allo studio il partner sieropositivo doveva presentare una viremia stabilmente inferiore alle 200 copie/ml. I risultati dimostrano che su un totale di circa 77.000 rapporti sessuali senza condom la percentuale di trasmissione dell'infezione al partner sieronegativo è risultata dello 0% senza che gli stessi dovessero assumere nè PrEP nè PEP (3) (**Figura 2**).

Nel loro insieme questi risultati hanno un impatto enorme per le politiche di prevenzione dell'HIV.

In termini sociali si stravolge l'impostazione di molte campagne di sensibilizzazione e prevenzione. Basti pensare alle remore, anche religiose, insite all'uso o all'indicazione all'uso del preservativo. I risultati degli studi Partner dicono con sicurezza che se si seguono le cure come prescritto e si raggiunge una carica non rilevabile per più di sei mesi la persona in trattamento non trasmette il virus con i rapporti sessuali, siano essi con o senza condom. In termini di sanità pubblica è la dimostrazione più evidente che la TasP funziona e che l'estensione della terapia a tutte le persone con HIV è uno strumento ottimale nel controllo dell'epidemia. Ciò non vuole dire che l'uso del condom non sia indicato, specie se esistono più partner sessuali o sussiste il rischio di altre patologie a trasmissione sessuale, ma, soprattutto nelle relazioni monogamiche, riduce il timore di nuocere al partner e restituisce la possibilità di vivere liberamente la propria sessualità. Questo è forse il messaggio più importante degli studi Partner.

Lo stigma nei confronti delle persone con HIV deriva in gran parte dalla paura di essere infettati, ma dato che Undetectable=Untrasmittable (non rilevabile = non trasmissibile) allora anche la paura, lo stigma, le discriminazioni, l'emarginazione devono essere archiviati come cose del passato.

Massimo Oldrini

Lila Nazionale

Sono passati undici anni da quel 30 gennaio 2008 in cui la Commissione Federale svizzera per le questioni inerenti l'AIDS (CFPA) pubblicò il documento intitolato: *"Le persone affette da HIV che non presentano altre malattie sessualmente trasmissibili e seguono una terapia antiretrovirale efficace non trasmettono il virus tramite i rapporti sessuali"* (4).

Dieci anni sono invece passati da quando la nostra organizzazione, insieme a NADIR, pubblicò il primo prudenziale position paper italiano sulla "TasP", *Treatment as Prevention* (5).

Da allora le evidenze sul "Trattamento come Prevenzione" sono andate via via consolidandosi grazie ai due studi Partner. Nel 2016 è stato pubblicato lo statement che ha dato vita alla campagna mondiale U=U, Undetectable = Untransmittable (6) e nel 2017 sono

arrivati anche gli statement di agenzie internazionali.
Senza dubbio, la comunicazione iniziale della CFPA e, soprattutto, quelle successive delle agenzie internazionali, sino agli ultimi statement e linee guida sull'argomento (7), sono la notizia più importante nel mondo dell'HIV dopo quella del 1995/96 relativa all'efficacia della ART. Questa scoperta, perché di questo si tratta, ha importantissime ricadute sul contenimento dell'infezione nei paesi in cui sono disponibili i trattamenti, quindi in termini di salute pubblica ma non solo: finalmente si liberano le persone con HIV/AIDS (PLWHA) in terapia efficace dal percepirsi sempre e comunque pericolose per chi gli sta accanto, contribuendo significativamente al contrasto di stigma e sierofobia. In sostanza si depotenzia, anzi si cancella, la pericolosità infettiva delle PLWHA che è alla base delle paure della gente, paure che generano poi la discriminazione.
In Italia queste importanti evidenze sono praticamente sconosciute alla popolazione generale e ai media, e purtroppo scarsamente riconosciute anche dalla comunità scientifica nazionale, anche quella impegnata sull'HIV, che percepisce e inquadra il tema U=U come fosse in contrapposizione con l'uso del condom, non cogliendo appieno il significato che può avere sulla vita delle PLWHA e, soprattutto, nella percezione della gente comune.
Le PLWHA che chiedono informazioni al proprio medico rispetto all'attendibilità e effettiva protezione fornita dalla TasP, nella stragrande maggioranza dei casi non lo fanno per poter evitare sempre l'uso del condom, ma lo fanno perché hanno bisogno di sapere che **non sono più un pericolo** per i partner e le partner sessuali e che, se si verifica un incidente come la rottura di un profilattico o l'impossibilità di contrattare un rapporto protetto, come spesso accade alle donne con HIV, questo non comporterà il rischio di trasmettere l'HIV. Il bisogno di essere più informati e rassicurati rispetto a U=U è legato, tuttavia, anche ad aspetti non attinenti alla sessualità, ad esempio, al lavoro (per possibili incidenti) o altri aspetti medici che esulano dall'HIV. In questi ambiti sociali nel nostro paese, ancora oggi, si manifestano, purtroppo, paure evidenti nei confronti delle PLWHA con una significativa frequenza di episodi di discriminazione o di ingiusto trattamento, a differenza di quanto accade in UK dove, proprio grazie alle evidenze relative a U=U, sono stati addirittura rimossi i divieti agli operatori sanitari con HIV di condurre procedure soggette a esposizione se hanno una carica virale controllata (8).
Queste evidenze devono essere formalmente riconosciute anche nel nostro paese, e forse servirebbe uno statement italiano visto che nessuna istituzione scientifica nazionale ha provveduto a farlo, e che a parlare di TasP sono solo le ONG (9). Certamente sono fondamentali il ruolo e l'impegno della società scientifica italiana in buona misura ancora molto titubante e ostaggio, un po' come succede per la PrEP, dell'argomentazione "ma esistono anche le altre infezioni a trasmissione sessuale (IST)".
La funzione preventiva della terapia è stata recentemente riconosciuta anche da UNAIDS (10) e le altre IST sono curabili e soprattutto non così stigmatizzanti. E' ora di cambiare il paradigma HIV dicendo chiaramente che le PLWHA in trattamento efficace non sono un pericolo, e questo passo non può essere fatto dalle sole ONG.

Bibliografia

1. Donnel D, Baeten JM, Kiarie J, et al. Heterosexual HIV-1 transmission after initiation of antiretroviral therapy: a prospective cohort analysis. Lancet, 2010; 375:2092-2098.
2. Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T, et al. Sexual activity without condoms and risk of HIV transmission in serodifferent couples when the HIV-positive partner is using suppressive antiviral therapy. JAMA, 2016; 316:171-181.
3. Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T, et al. Risk of HIV transmission through condomless sex in MSM couples with suppressive ART: the PARTNER 2 study extended results in gay men. 22nd International AIDS Conference, Amsterdam 2018. Abstract WEAX0104LB.
4. https://www.aids.ch/de/downloads/pdfs/EKAF-Statment_2008-05-089.pdf
5. http://www.lila.it/it/lila-dice/101-terapia-e-trasmissione-dell%E2%80%99hiv-2-temi-collegati-2
6. https://www.preventionaccess.org/consensus
7. https://www.preventionaccess.org/resources
8. https://www.bhiva.org/file/QoXBFbiaGuDpr/Management_of_HIV_infected_Healthcare_Workers_guidance_January_2014.pdf
9. http://www.lila.it/it/campagne/968-campagna-tasp
10. http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/undetectable-untransmittable_en.pdf

IST in HIV: focus su sifilide

■ **Vincenzo Spagnuolo**
Divisione di Malattie Infettive, IRCCS Ospedale San Raffaele, Università Vita-Salute, Milano

La sifilide, o lue, è una malattia batterica cronica, a trasmissione sessuale e verticale, causata dalla spirocheta *Treponema pallidum* sottospecie *pallidum*. Se non trattata, si caratterizza per episodi di malattia clinicamente attiva (presenza di sintomi e segni) intervallati da periodi di malattia latente (asintomatica) (1). Alcuni studi suggeriscono che l'infezione da HIV possa modificare la presentazione clinica della sifilide così come la risposta sierologica al trattamento. L'infezione luetica, d'altro canto, sembra avere un impatto negativo sulla viremia di HIV (2).

Epidemiologia

A livello globale, ogni anno, vengono diagnosticati oltre 5 milioni di casi di sifilide, soprattutto nei paesi a basso-medio reddito (1). Nei paesi ad alto reddito, tuttavia, l'incidenza della sifilide è tornata ad aumentare in maniera significativa e costante a partire dai primi anni 2000.
Nel 2017 i casi confermati di sifilide negli Stati Uniti e in Europa sono stati 101.567 e 29.365 con un aumento, nei confronti del 2012, rispettivamente del 103% e del 38% (3, 4).
L'aumentata incidenza, osservata negli ultimi anni negli USA e in Europa, è primariamente attribuibile all'aumento dei casi osservati tra i maschi omosessuali e appare associata al diffondersi di comportamenti sessuali ad alto rischio in questa popolazione come il sesso non protetto, quello anonimo o sotto l'effetto di sostanze stupefacenti ("Chemsex") (5).

> Si segnala l'aumento dell'incidenza per la diffusione di comportamenti sessuali ad alto rischio

Presentazione clinica

La presentazione clinica è simile a quella osservata nelle persone senza infezione da HIV e si differenzia a seconda dello stadio dell'infezione (**Tabella 1**).

Sifilide primaria

Lo stadio primario dell'infezione si caratterizza solitamente per la presenza del sifiloma, un'ulcera tendenzialmente non dolente, a margini definiti e fondo liscio, localizzata nella sede di inoculazione del microrganismo. E' accompagnata da una linfoadenopatia regionale bilaterale, non dolente. Solitamente è presente un unico sifiloma, ma nelle persone con infezione da HIV non è infrequente il riscontro di ulcere multiple (6).

Sifilide secondaria

I sintomi della sifilide secondaria si manifestano dopo circa 3-6 settimane dalla risoluzione del sifiloma.
La disseminazione ematogena del *Treponema pallidum* è responsabile dei sintomi dermatologici, neurologici e oculari che possono manifestarsi in questo stadio (**Tabella 1**).
Generalmente la presentazione clinica è sovrapponibile tra i pazienti con e senza infezione da HIV, tut-

TAB. **1** Manifestazioni cliniche e trattamento della sifilide nei soggetti adulti*

	Manifestazioni cliniche	Trattamento	Monitoraggio post-trattamento
Sifilide precoce	**Sifilide primaria** Presenza del sifiloma nella sede di inoculazione, associata a linfoadenopatia regionale **Sifilide secondaria** Malattia sistemica che solitamente include un rash cutaneo (disseminato e/o con interessamento del palmo delle mani e delle piante dei piedi), febbre, malessere e altri sintomi quali faringite, epatite, mucous patches, condilomi piani, alopecia **Latente precoce** Il paziente ha un'infezione da *Treponema pallidum*, come dimostrato dai test sierologici, ma non presenta sintomi. Si definisce latente precoce se diagnosticata entro 1 anno dall'infezione	**Raccomandato** Benzilpenicillina benzatinica 2.4 milioni di unità IM, in singola somministrazione **Alternative** Doxiciclina 100 mg per os, 2 volte al giorno, per 14 giorni Ceftriaxone 1 o 2 g IM o EV per 10-14 g Tetraciclina 500 mg, per os, 4 volte al giorno per 14 giorni	Valutazione clinica e monitoraggio del titolo del test non treponemico (es. RPR) a 6 e 12 mesi dal trattamento I titoli anticorpali andranno determinati con una maggiore frequenza in caso di coinfezione con HIV o in presenza di una possibile reinfezione
Sifilide tardiva	**Sifilide terziaria** Pazienti con sifilide tardiva che presentano manifestazioni cliniche che coinvolgono il sistema cardiovascolare o la presenza di lesioni gommose (interessamento granulomatoso della cute, sottocute, ossa e organi viscerali) **Latente tardiva** Il paziente ha un'infezione da *Treponema pallidum*, come dimostrato dai test sierologici, ma non presenta sintomi. Si definisce latente tardiva se diagnosticata oltre 1 anno dall'infezione o se la datazione della stessa non è verificabile	**Raccomandato** Benzilpenicillina benzatinica 2.4 milioni di unità IM, 1 volta/settimana per 3 sett **Alternative** Doxiciclina 100 mg per os, 2 volte al giorno, per 28 giorni Ceftriaxone 2 g IM o EV per 10-14 g	Valutazione clinica e monitoraggio del titolo del test non treponemico (es. RPR) a 6, 12 e 24 mesi dal trattamento
Neurosifilide	**Neurosifilide** Può verificarsi in qualsiasi stadio dell'infezione **Neurosifilide precoce** I pazienti con neurosifilide precoce possono presentare meningiti asintomatiche; meningiti sintomatiche; o meno comunemente una malattia meningovascolare (es. meningite e ictus); deficit visivi o uditivi, con o senza una concomitante meningite. L'interessamento oculare o dell'orecchio interno deve essere trattato al pari di una neurosifilide **Neurosifilide tardiva** Le forme più comuni coinvolgono l'encefalo e il midollo spinale (demenza paralitica e tabe dorsale)	**Raccomandato** Benzilpenicillina 3-4 milioni di unità EV ogni 4 ore (18-24 milioni di unità al giorno) per 10-14 g **Alternative** Benzilpenicillina procaina 2.4 milioni di unità IM 1 volta/giorno più probenecid 500 mg per os, 4 volte/giorno, entrambi per 10-14 g Ceftriaxone 2 g EV per 10-14 giorni Il paziente allergico alle penicilline, se possibile, dovrebbe esser desensibilizzato e trattato con penicillina ev	Valutazione clinica e monitoraggio del titolo del test non treponemico (es. RPR). La frequenza delle valutazioni è secondaria allo stadio di malattia (precoce o tardiva) E' necessario il controllo periodico (ogni 6 mesi) del liquor cefalo-rachidiano (LCR) al fine di valutare la negativizzazione del VDRL su LCR e la normalizzazione della pleiocitosi

IM: intramuscolo; EV: endovena; RPR: rapid plasma reagin; VDRL: venereal disease reasearch laboratory
*ad eccezione delle donne in gravidanza

Modificato da Rompalo A. UpToDate 2018

tavia il riscontro di sifilide ulcero-nodulare ("lue maligna"), una forma severa di sifilide cutanea, appare più frequente nelle persone con infezione da HIV (7).

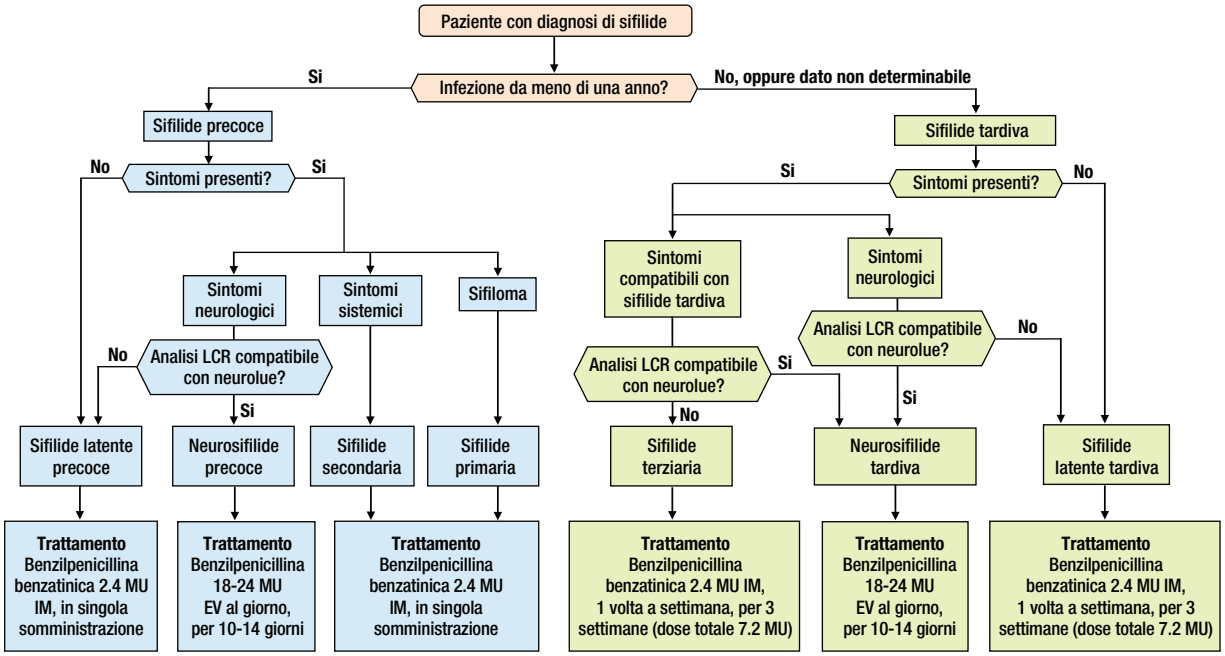
> La presentazione clinica è simile a quella dei soggetti HIV-, tranne per il riscontro di sifilide ulcero-nodulare ed il rischio aumentato di neurosifilide

Sifilide terziaria

Le manifestazioni cliniche di questo stadio si presentano, nei soggetti non trattati, da 1 a 10-20 anni dopo l'infezione primaria ed includono la formazione di lesioni gommose destruenti e l'interessamento cardiaco o neurologico (vedi sezione "Neurosifilide").

Le gomme luetiche possono interessare qualsiasi apparato anche se più frequentemente colpiscono

FIG. 1 Algoritmo per la gestione terapeutica della sifilide



LCR: liquido cefalorachidiano; MU: milioni di unità; IM: intramuscolo; EV: endovena

Modificato da: Clement ME, et al. 2014

le aree muco-cutanee e l'apparato scheletrico.
Le manifestazioni della sifilide cardiovascolare sono secondarie ad un'endoarterite obliterativa dei vasa vasorum dell'aorta con sviluppo di aneurismi e insufficienza valvolare (2).

Neurosifilide

Nonostante la neurosifilide sia stata a lungo tempo considerata una complicanza tardiva dell'infezione luetica non trattata, l'interessamento del Sistema Nervoso Centrale può verificarsi in qualsiasi stadio dell'infezione.
La presenza di sintomi compatibili con una neurolue (**Tabella 1**) rende necessaria l'esecuzione della puntura lombare al fine di confermare la diagnosi, impostare il trattamento specifico e valutarne la risposta (8).

> L'impostazione di una terapia adeguata si associa ad una riduzione del titolo RPR o VDRL, così rapida da permettere l'uso dei test nel monitoraggio della risposta al trattamento

Inoltre, la coinfezione con HIV sembra rappresentare un fattore di rischio per lo sviluppo di neurosifilide soprattutto in presenza di alti valori di Rapid Plasma Reagin (RPR; >1:32), bassi valori di linfociti CD4+ (< 350 cellule/mm^3) e in assenza di terapia antiretrovirale (9).

Sifilide latente

Si definisce sifilide latente il periodo durante il quale il paziente non presenta sintomi e/o segni ma l'infezione luetica è dimostrabile tramite test sierologico.
La sifilide latente viene solitamente distinta in (8):

- latente precoce (se l'infezione sifilitica è avvenuta da meno di 1 anno)
- latente tardiva (se l'infezione è avvenuta da più di un anno oppure il momento del contagio non è determinabile).

Diagnosi

Le indagini sierologiche rappresentano il metodo più comune per la diagnosi di sifilide (1). Vengono utilizzati due differenti tipi di test:

- treponemici, che evidenziano anticorpi diretti

contro antigeni specifici del *Treponema pallidum*

■ non treponemici, che evidenziano anticorpi diretti contro antigeni lipoidei posseduti anche dal *Treponema pallidum*, ma non specifici. I titoli anticorpali dei test non treponemici (RPR o venereal disease reasearch laboratory (VDRL)) tendono ad aumentare nelle fasi precoci dell'infezione e a diminuire spontaneamente nelle fasi tardive (1).

Tuttavia, l'impostazione di una terapia adeguata si associa a un rapido calo del titolo RPR o VDRL tale da permettere l'utilizzo di questi test per valutare la risposta al trattamento (1, 8). I test treponemici (es. TPHA e FTA-ABS) sono utilizzati nella diagnosi di infezione ma non nella valutazione della risposta alla terapia (1, 8).

Nelle persone con infezione da HIV, la diagnosi si basa sulle stesse metodiche e principi della popolazione HIV- (2).

Trattamento e risposta alla terapia

La penicillina rimane il trattamento di scelta per tutti gli stadi della sifilide (**Tabella 1** e **Figura 1**). La formulazione ed il dosaggio variano a seconda dello stadio della malattia (8, 10).

La benzilpenicillina benzatinica, somministrata per via intramuscolare, può esser utilizzata per la maggior parte degli stadi della malattia ad eccezione dell'interessamento oculare, dell'orecchio interno e del Sistema Nervoso Centrale che necessitano della somministrazione di benzilpenicillina per via endovenosa (**Tabella 1** e **Figura 1**) (8, 10).

> Studi recenti mostrano che la risposta alla terapia è simile tra soggetti HIV- e HIV+: le raccomandazioni terapeutiche sono, quindi, identiche

Le persone con infezione da HIV devono essere trattate con i medesimi trattamenti raccomandati nei soggetti HIV- (8, 10).

L'efficacia del trattamento viene valutata sulla base del declino dei titoli anticorpali dei test non treponemici (RPR o VDRL) (2, 8, 10).

Una diminuzione di 4 volte del titolo, ossia due diluizioni (es. da 1:32 a 1:8), viene considerata un'appropriata risposta sierologica, se si verifica entro:

■ 12 mesi dal trattamento in caso di sifilide precoce (primaria, secondaria o latente precoce) (8)

■ 24 mesi dal trattamento per sifilide tardiva (terziaria o latente tardiva) (8).

Precedenti studi avevano associato la coinfezione con HIV ad un maggior tasso di fallimento sierologico al trattamento (11), tuttavia questi risultati non sono stati confermati da studi più recenti (12).

Bibliografia

1. Hook EW Rd. Syphilis. Lancet. 2017; 389:1550-1557.
2. Rompalo A. Syphilis in the HIV-infected patient. Post TW, ed. UpToDate. Waltham. 2018.
3. Center for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Disease Surveillance 2017. Syphilis.
4. European Centre for Disease Prevention and Control. Syphilis. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2016. ECDC. 2018.
5. Pufall EL, Kall M, Shahmanesh M, et al. Sexualized drug use (chemsex) and high-risk sexual behaviors in HIV-positive men who have sex with men. HIV Med. 2018; 19:261-270.
6. French P. Syphilis. BMJ 2007; 334:143.
7. Zellan J, Augenbraun M. Syphilis in the HIV-infected patient: an update on epidemiology, diagnosis, and management. Curr HIV/AIDS Rep. 2004; 1:142-7.
8. Workowski KA, Bolan GA. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2015. MMWR Recomm Rep, 2015; 64:1-140.
9. Ghanem KG, Moore RD, Rompalo AM, et al. Neurosyphilis in a clinical cohort of HIV-1-infected patients. AIDS. 2008; 22:1145-51.
10. Janier M, Hegyi V, Dupin N, et al. 2014 European guideline on the management of syphilis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2014; 28:1581-1593.
11. Ghanem KG, Erbelding EJ, Wiener ZS, et al. Serological response to syphilis treatment in HIV-positive and HIV-negative patients attending sexually transmitted diseases clinics. Sex Transm Infect. 2007; 83:97-101.
12. Spagnuolo V, Poli A, Galli L, et al. Incidence and predictors of serological treatment response in early and late syphilis among people living with HIV. Open Forum Infect Dis. 2018; 6:ofy324.

Depressione in HIV

■ **Fabrizio Starace**
Dipartimento di Salute Mentale, Ausl di Modena, Psichiatria di Comunità, Università di Modena, Società Italiana di Epidemiologia Psichiatrica (SIEP)

L'infezione da HIV è stata oggetto di attenzione da parte di psicologi e psichiatri sin dalla comparsa dell'epidemia: la rapida progressione della malattia, l'assenza di terapie efficaci, i timori - dimostratisi solo successivamente infondati - di contagiare altri condividendo semplici attività della vita quotidiana, determinavano un drammatico impatto psicologico, che frequentemente assumeva le caratteristiche di gravi condizioni depressive.

Oggi, almeno nei Paesi Occidentali ove la disponibilità dei farmaci antiretrovirali di ultima generazione è ampia e gratuita, la percezione collettiva della gravità dell'infezione si è fortemente ridimensionata e si è conseguentemente ridotta la quota di disagio individuale ad essa collegata. Ciononostante permane un atteggiamento di stigma, di rifiuto sociale, professionale e sessuale che l'infezione può suscitare, come permangono sul piano individuale le restrizioni di attività e progettualità significative, la paura di essere estromessi da reti relazionali, l'incertezza di chi sa di dover convivere con il virus per tutta la vita.

Le conseguenze psicologiche sono aumentate dall'età solitamente giovane delle persone affette e dalla loro possibile appartenenza a gruppi sociali tradizionalmente stigmatizzati ed emarginati.

> Prevalente fino all'80%, colpisce con più probabilità i pazienti coinfetti HIV/HCV, con impatto negativo sul funzionamento globale e sui risultati terapeutici

Epidemiologia

Non sorprende, pertanto, che la frequenza di condizioni depressive nelle persone con infezione da HIV si mantenga significativamente più elevata rispetto alla popolazione generale.

Sherr et al. (2011) in una estesa revisione di 90 indagini hanno riportato una prevalenza di depressione che giunge fino all'80% dei campioni studiati, a seconda dei diversi strumenti e punteggi-soglia adottati. Più recentemente, *Arseniou et al. (2014)* hanno riportato che la probabilità di una persona con HIV di presentare una condizione di depressione maggiore (secondo DSM-IV o ICD-10) è fino a 7 volte più alta della popolazione generale, con tassi di prevalenza che variano dal 18% all'81%, anche in dipendenza dai criteri diagnostici più o meno rigorosi utilizzati. Questi risultati, ricavati da indagini condotte principalmente in Nord America e in Europa, trovano sostanziale conferma anche in popolazioni dell'Africa, dell'Asia e del Sud America *(Nanni et al. 2015)*.

Un caso particolare che merita specifica attenzione è costituito dai pazienti coinfetti da HIV e HCV, che secondo la recente revisione di *Fialho et al. (2017)* presentano una probabilità significativamente maggiore di avere sintomi depressivi rispetto alle persone con sola infezione da HIV o da HCV. Benché sia ancora necessaria una chiara interpretazione di come l'outcome della depressione venga influenzato dalla copresenza di HIV e HCV, gli autori sottolineano che la mancata individuazione dei sintomi

depressivi rischia di avere un impatto negativo sul funzionamento complessivo dei pazienti e compromettere i risultati dei trattamenti.
Le sindromi depressive possono rappresentare una reazione emotiva transitoria (in genere al momento della diagnosi o all'inizio della terapia farmacologica) o condizioni cliniche a medio-lungo termine, sotto forma di depressione maggiore o distimia. In ogni caso, esse hanno un impatto significativo sulla qualità della vita delle persone affette da HIV e sono associate a una peggiore prognosi dell'infezione, verosimilmente a causa della scarsa aderenza ai protocolli di trattamento *(Gonzales et al. 2011)*, un fattore cruciale per l'efficacia dei regimi terapeutici.

Diagnosi

La diagnosi di depressione nelle persone con infezione da HIV può essere complicata per il possibile effetto confondente dei sintomi fisici dell'infezione (ad esempio, affaticamento, diminuzione dell'appetito e del sonno e perdita di peso) e dei problemi cognitivi (ad esempio, rallentamento, dimenticanze e difficoltà di concentrazione).
Per la diagnosi di episodio depressivo occorre che sia presente umore depresso per gran parte della giornata e quasi ogni giorno, per almeno due settimane; una perdita di interesse o piacere in attività normalmente piacevoli; una diminuzione delle energie con maggiore affaticabilità. Possono essere presenti anche: perdita di fiducia e autostima, sentimenti di colpa, pensieri ricorrenti che la vita non valga più la pena di essere vissuta, diminuita capacità di pensare o concentrarsi, disturbi del sonno e/o dell'appetito.

> Per evitare l'effetto confondente dei sintomi della malattia da HIV, la diagnosi si focalizza sui sintomi psicologici: umore depresso, pianto, disinteresse per attività piacevoli, senso di colpa

La depressione in HIV potrebbe essere sovrastimata per la presenza dei citati sintomi somatici associati all'infezione. Per evitare i casi definiti come "falsi positivi", è importante focalizzare l'attenzione sui sintomi psicologici, in particolare l'umore basso persistente caratterizzato da tristezza, pianto, perdita di divertimento in attività solitamente piacevoli, sentimenti di disperazione, senso di colpa. Più spesso, tuttavia, le condizioni depressive vengono sottostimate: solo una quota minima di persone che presentano sintomi depressivi ricevono infatti un trattamento appropriato. Ciò avviene in parte per effetto di un malinteso atteggiamento di "normalizzazione" sintetizzato con il luogo comune delle "persone che hanno una buona ragione per essere tristi" o del "chi non si sentirebbe depresso al posto suo?", in parte per la scarsa accessibilità/disponibilità di interventi psicologici e psichiatrici in questa popolazione.
Non vanno esclusi, infine, i sintomi depressivi che costituiscono effetti collaterali e indesiderati dei trattamenti antiretrovirali, per escludere i quali andrebbe attentamente considerato ogni cambiamento dello stato psichico intervenuto dopo l'inizio di un nuovo regime terapeutico.

Trattamento

Una revisione sistematica degli interventi per trattare la depressione nelle persone con HIV è stata condotta da *Sherr et al. (2011)*, che hanno individuato 99 interventi diversi.

> L'approccio terapeutico è simile a quello dei pazienti depressi senza HIV, con particolare attenzione alle eventuali interazioni farmacologiche tra ARV e farmaci psicotropi

Circa metà degli studi considerava gli esiti in termini di miglioramento dei sintomi depressivi; altri esiti riguardavano: miglioramento degli stili di coping, riduzione del consumo di droga, riduzione del rischio e sintomi dell'HIV. Gli interventi psicologici risultavano particolarmente efficaci e in particolare gli interventi che incorporavano una componente cognitivo-comportamentale.
Anche gli interventi di psicologia della salute specifici per l'HIV sono stati generalmente efficaci, in particolare gli interventi di prevenzione/riduzione del rischio. Le prove di efficacia delle terapie fisiche, come l'esercizio fisico, non erano chiare.
Gli interventi psicosociali venivano considerati inefficaci. Gli interventi farmacologici erano generalmente efficaci nel ridurre i sintomi depressivi.
Alla luce di tali risultati gli autori concludevano sostenendo la necessità di incorporare la valutazione dei sintomi depressivi nella gestione dei protocolli di cura.
L'efficacia dei trattamenti farmacologici per la depressione in HIV è stata analizzata in una recentissima revisione della Cochrane Collaboration *(Eshun-Wilson et al. 2018)*. Anche questi autori sono pervenuti alla conclusione che la terapia con antidepressivi può determinare un miglioramento della depressione superiore a placebo.
Per quanto concerne la frequenza di eventi avversi, gli autori non sono stati in grado di determinare se vi fossero differenze tra i soggetti che assumevano l'antidepressivo rispetto al placebo, per la cattiva qualità dei metodi di analisi. Tuttavia, la disfunzione sessuale è stata riportata comunemente nelle persone che assumevano inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRI).
Le persone che assumono antidepressivi triciclici (TCA) hanno riportato frequentemente effetti avversi anticolinergici come secchezza delle fauci e stitichezza.

Conclusioni

Le persone con infezione da HIV e depressione devono affrontare due disturbi, l'HIV e la depressione, che si influenzano reciprocamente ma che sono entrambi curabili; il riconoscimento precoce e il trattamento adeguato possono fare la differenza in termini di qualità della vita, funzionamento sociale e decorso della malattia da HIV.
La diagnosi di depressione in HIV richiede un'attenta valutazione dei sintomi di presentazione (spesso sovrapposti a quelli che accompagnano l'infezione), di disturbi in comorbidità (come l'abuso di sostanze e i disturbi di personalità) e di gravi fattori di stress psicosociale.
Il trattamento della depressione associata all'HIV non è generalmente diverso da quello dei pazienti depressi senza malattie fisiche, anche se - considerata la complessità dei trattamenti - particolare attenzione dovrà essere dedicata alle eventuali interazioni farmacologiche.

Bibliografia

1. Arseniou S, Arvaniti A, Samakouri M. HIV infection and depression. Psychiatry Clin Neurosci. 2014; 68(2):96-109.
2. Eshun-Wilson I, Siegfried N, Akena DH, et al. Antidepressants for depression in adults with HIV infection. Cochrane Database Syst Rev. 2018; 1:CD008525.
3. Fialho R, Pereira M, Rusted J, et al. Depression in HIV and HCV co-infected patients: a systematic review and meta-analysis. Psychol Health Med. 2017; 22(9):1089-1104.
4. Gonzalez JS, Batchelder AW, Psaros C, et al. Depression and HIV/AIDS treatment nonadherence: a review and meta-analysis. J Acquir Immune Defic Syndr. 2011; 58(2):181-7.
5. Nanni MG, Caruso R, Mitchell AJ, et al. Depression in HIV infected patients: a review. Curr Psychiatry Rep. 2015; 17(1):530.
6. Sherr L, Clucas C, Harding R, et al. HIV and depression-a systematic review of interventions. Psychol Health Med. 2011; 16(5):493-527.

La sarcopenia nell'anziano con HIV

■ **Giovanni Guaraldi[1], Jovana Milic[2], Viola Guardigni[3]**
[1] Clinica delle Malattie Infettive, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia
[2] Clinica delle Malattie Infettive, Programma PhD di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia
[3] Clinica delle Malattie Infettive, Università degli Studi di Bologna

La sarcopenia è una sindrome caratterizzata dalla perdita progressiva e generalizzata di massa scheletrica e forza muscolare associata ad un aumentato rischio di disabilità fisica, bassa qualità di vita, comorbosità e morte. Nella popolazione generale, la perdita di massa muscolare è strettamente dipendente dall'età e dalla quantità di tessuto muscolare raggiunto con l'accrescimento. In condizioni fisiologiche la massa muscolare diminuisce di circa l'1-2% all'anno dopo i 50 anni. Le donne subiscono una perdita accelerata di tessuto muscolare in età più precoce rispetto agli uomini, e questo fenomeno si accelera a partire dalla menopausa; tuttavia, gli uomini perdono più massa muscolare nel corso della loro vita rispetto alle donne.

Diagnosi

Le tecniche di imaging più utilizzate per stimare la massa muscolare (cosiddetta "massa magra") sono la tomografia computerizzata (TAC), la risonanza magnetica (RMN) e la DEXA *(Dual-Energy X-ray Absorptiometry)*. Nella pratica clinica quest'ultima permette di calcolare il rapporto tra la massa magra appendicolare e quella scheletrica [appendicular skeletal muscle index - ASMI (kg)/height (m)^2].

Questo indice, elaborato dal European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) usa come cut-off di definizione diagnostica un valore di < 7.26 kg/m^2 negli uomini e < 5.33 kg/m^2 nelle donne. Tale definizione è però dibattuta e nuovi criteri diagnostici che includono misure della forza muscolare (usando un semplice dinamometro) o della funzione fisica sono in fase di valutazione (1). La sarcopenia è oggi identificata come uno degli indicatori clinici più importanti nel paziente geriatrico. A tale fine il sistema di classificazione internazionale delle malattie (ICD)-10 ha recentemente identificato un codice specifico per questa sindrome geriatrica.

> Oltre che all'invecchiamento, nell'era della ART la sarcopenia è associata soprattutto alla tossicità mitocondriale legata all'utilizzo di alcuni farmaci

Sarcopenia in HIV

La rilevanza clinica della sarcopenia in HIV è indubbiamente legata all'invecchiamento dei pazienti, che attualmente vivono di più rispetto al passato, ma esistono anche delle specificità dovute alla patogenesi immuno-infiammatoria della malattia stessa e alla tossicità specifica muscolare associata alla ART.

Nell'era pre-ART sono state descritte diverse complicanze muscolari HIV-relate (come la polimiosite HIV-relata e la wasting syndrome) presenti in soggetti ART-naive. Decisamente più frequente era invece la miopatia indotta dalla zidovudina attribuita a una specifica tossicità mitocondriale e ad una conseguente deplezione del DNA mitocondriale. Questa tossicità, causata dall'inibizione della γ-DNA polimerasi, è stata poi attribuita anche agli altri NRTI di prima generazione (zalcitabina, didanosina e stavudina), noti anche come d-drugs, ma anche a farmaci di attuale utilizzo clinico quali tenofovir (TDF) ed abacavir. Le alterazioni

mitocondriali sono responsabili di un incremento dello stress ossidativo e di una deplezione della L-carnitina nei muscoli scheletrici.

Presso la Clinica Metabolica di Modena (MHMC) in una coorte di 2.600 persone HIV+ sottoposte a valutazione annuale della composizione corporea con DEXA, si è potuto osservare un costante decremento della massa magra appendicolare (ALM) mediamente di 322 g negli uomini e di 231 g nelle donne.

I fattori di rischio associati al decremento della massa magra erano il sesso femminile, l'età avanzata, la carica virale rilevabile e l'uso di TDF, ma anche degli INSTI. Il basso valore di ALM nelle donne si associava all'uso di TDF, mentre negli uomini, alla pregressa diagnosi di AIDS wasting e al nadir CD4 <200 cellule/mmc (dati sottoposti a pubblicazione).

Confrontando la popolazione HIV+ con la popolazione generale la prevalenza della sarcopenia definita come deficit di massa magra è significativamente maggiore.

In un piccolo studio su 33 individui HIV+ che assumevano un regime ART efficace, il rischio di sarcopenia era 5,2 volte più elevato rispetto ai controlli (2).

Uno studio eseguito in Malesia recentemente pubblicato ha stimato una prevalenza dell'8% della sarcopenia definita come deficit sia di massa che di funzione o forza muscolare (misurate rispettivamente con la velocità del cammino o con il dinamometro) (3).

La sarcopenia è anche caratterizzata da cambiamenti nella qualità dei muscoli, evidenziati da una infiltrazione adiposa dei muscoli scheletrici, che si può verificare sia in combinazione che indipendentemente dall'obesità. Infatti, nella popolazione generale, i pazienti con sarcopenia associata all'obesità (il cosiddetto fenotipo sarcopenic-obesity) sono quelli con disabilità più significative e con maggior deficit di funzione fisica e cadute.

Uno studio ha mostrato che l'inizio della ART si associava ad un aumento significativo del grasso muscolare scheletrico, parallelo all'incremento ponderale (4). Nella coorte MACS, l'incremento del grasso scheletrico muscolare si associava all'aumento dell'età indipendentemente dalla distribuzione del grasso corporeo, più evidente nei maschi HIV+ rispetto al gruppo di controllo (5).

> Dagli studi emerge una associazione con la NAFLD, indipendente da obesità o insulinoresistenza

Patogenesi

La patogenesi della sarcopenia è di tipo multifattoriale e i fattori di rischio comprendono un'alimentazione con insufficiente apporto proteico, l'allettamento (anche se di breve durata), lo stile di vita sedentario, le malattie croniche (il diabete in particolare), diverse endocrinopatie (in particolare l'ipogonadismo) e alcuni trattamenti farmacologici.

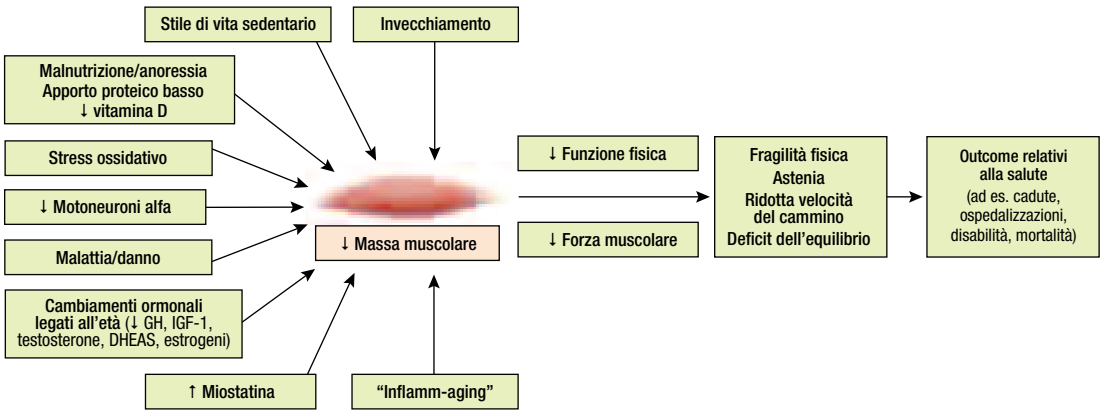
In maniera interessante la sarcopenia risulta anche associata alla NAFLD, indipendentemente dall'obesità o dall'insulino resistenza (IR). Sebbene non sia stata stabilita una relazione causale tra queste due sindromi cliniche, il muscolo scheletrico partecipa alla regolazione della secrezione di insulina e IR, un meccanismo patofisiologico condiviso con NAFLD.

In uno studio clinico in corso di pubblicazione, eseguito su 169 uomini HIV+ seguiti dalla MHMC, la NAFLD era diagnosticata nel 33% e la sarcopenia (definita con ASMI) nel 28%. In questa coorte la determinazione della forza muscolare alle braccia misurata con il dinamometro era inversamente correlata alla NAFLD indipendentemente dall'età e dal BMI. Indubbiamente il rapporto tra NAFLD e sarcopenia sarà un importante filone di ricerca nell'ambito della nascente branca scientifica della geriatria in HIV.

Sarcopenia come substrato biologico della fragilità

Per concettualizzare l'aumento della vulnerabilità legato all'età, i geriatri hanno coniato il termine "fragilità" per definire una condizione causata dalla riduzione delle riserve omeostatiche che espongono l'individuo ad un rischio più elevato di esiti clinici avversi, comprese la multimorbilità, le cadute, l'invalidità e la morte. Questo approccio concettuale della fragilità evidentemente si sovrappone a quanto descritto fino ad ora sulla sarcopenia, tanto che, in ambito geriatrico, la sarcopenia viene considerata il substrato biologico della fragilità (**Figura 1**). E' impossibile e forse una mera questione accademica, stabilire se è nato prima l'uovo

FIG. **1** Rapporto tra sarcopenia, fragilità e outcome clinici



o la gallina alias se è la fragilità che porta alla sarcopenia o piuttosto il contrario. Clinicamente sarcopenia e fragilità vanno considerate come due facce della stessa medaglia. In maniera, però, più pragmatica la sarcopenia può diventare un target di trattamento della fragilità e non il contrario. In ambito HIV questa sovrapposizione concettuale non è però così chiara, forse perché esistono dei meccanismi HIV specifici che conducono alla sarcopenia indipendenti dalla fragilità.

In uno studio eseguito su 122 pazienti ambulatoriali valutati per fragilità secondo i criteri diagnostici del frailty phenotype, i marcatori della sarcopenia quali il basso valore di forza alle mani misurata con il dinamometro e la bassa velocità nel cammino erano i meno rappresentati (6).

Tale studio, però, non si è focalizzato specificamente sulla popolazione HIV geriatrica. Più rilevante è, invece, uno studio recentemente pubblicato che ha valutato biopsie muscolari di soggetti HIV+ e HIV-.

Nei pazienti HIV+ asintomatici, >50 anni, in terapia ART efficace, erano presenti alterazioni istologiche (internalizzazione dei mionuclei, che sono di norma disposti perifericamente nella cellula muscolare) che correlavano con marcatori di attivazione immunitaria, in presenza inoltre di deficit subclinici nella funzione fisica e di fatigue (7).

Questa ricerca getta le basi per poter identificare biomarcatori sierici di disregolazione muscolare e di rischio per declino funzionale nella popolazione HIV+. Tali marcatori saranno fondamentali per lo sviluppo e il monitoraggio degli interventi preventivi.

> In geriatria la sarcopenia viene considerata il substrato biologico della fragilità: negli HIV+ esistono meccanismi che conducono alla sarcopenia indipendenti dalla fragilità

Il trattamento della sarcopenia

La gestione terapeutica della sarcopenia, che caratterizza sempre più frequentemente la popolazione HIV+ che invecchia, non è ad oggi standardizzata.

Mentre le linee guida EACS 9.1 non citano ancora la sarcopenia negli obiettivi di trattamento del paziente HIV+, le linee guida italiane menzionano la sarcopenia in un capitolo specifico dedicato alla gestione del paziente HIV+ geriatrico. In questa sezione viene indicata l'utilità nel diagnosticare la sarcopenia attraverso la valutazione della forza muscolare misurata con un dinamometro o con test di funzione fisica quali la velocità del cammino o il Short Physical Performance Battery (SPPB). Come precedentemente affermato, la sarcopenia è un potenziale target di trattamento della fragilità. Questo approccio parte dai dati presenti nella popolazione generale che dimostrano la reversibilità della sarcopenia anche nei grandi anziani. Il primo intervento è di tipo nutrizionale. Occorre, infatti, verificare che nell'anziano l'apporto proteico non sia inferiore a 1.5 g di proteine per kg di peso corporeo al dì.

Lo scarso apporto proteico è spesso epifenomeno della condizione socio-economica (i cibi ad alto contenuto proteico sono i più costosi). Può essere allora raccomandata una supplementazione nutri-

zionale proteica con integratori nutrizionali.
Non disponiamo ancora di studi evidence-based circa la sospensione, quando possibile, dei farmaci antiretrovirali potenzialmente implicati nella sarcopenia.
La coorte GEPPO, che ha valutato la terapia antiretrovirale nei pazienti HIV+ di età >65 anni ha però messo in luce che una quota significativa (30%) di questi pazienti eseguiva terapie NRTI-sparing (8).
Più difficile invece dare raccomandazioni circa la gestione della terapia con INSTI. Se da un lato raltegravir in particolare è stato associato ad un calo della massa muscolare e all'incremento dei valori di creatinfosfokinasi (CPK), non abbiamo dati circa il miglioramento della massa e della forza muscolare rispetto ad un eventuale switch da questo farmaco. E' pertanto impossibile allo stato attuale dare indicazioni sulla terapia con INSTI (9). Benché le statine siano notoriamente associate a tossicità muscolare, Erlandson ha proposto un possibile ruolo benefico di rosuvastatina negli HIV+ con normale profilo lipidico ed aumentati livelli di immuno-attivazione e infiammazione, in termini di recupero della massa magra (5). Il paziente HIV+ con sarcopenia deve essere valutato per endocrinopatie. Tra queste una rilevanza particolare è rappresentata dall'ipogonadismo. Bassi livelli di testosterone sono comuni negli uomini e nelle donne e possono contribuire alla perdita della massa magra. Per questi pazienti un trattamento sostitutivo può portare ad un significativo incremento della massa muscolare, tuttavia i risultati migliori si ottengono quando la terapia ormonale si associa all'attività fisica anaerobica.

> Nei pazienti HIV+ con sarcopenia è importante impostare una terapia fisica che comprenda esercizi ad alta intensità

Attualmente, l'attività fisica rappresenta uno dei capisaldi nella gestione della sarcopenia. L'esercizio fisico è, infatti, associato ad un miglioramento della funzione muscolare, attraverso una riduzione delle anomalie mitocondriali e delle citochine pro-infiammatorie, in associazione ad un incremento dei livelli di GH e IGF-1. Uno studio appena pubblicato eseguito su 69 adulti sedentari (50-75 anni) HIV+ o HIV- ha mostrato i benefici degli esercizi fisici di resistenza di tipo moderato o intenso. Nei pazienti HIV+ si osservava alla baseline una funzione fisica significativamente peggiore rispetto ai controlli. Nel follow-up era presente una interazione tra intensità di esercizio e infezione da HIV dimostrando che era necessaria un'intensità di esercizio fisico maggiore per ottenere i medesimi risultati di performance fisica rispetto ai controlli. Questa ricerca sottolinea che nelle persone HIV+ con sarcopenia è necessario impostare una terapia fisica che comprenda esercizi ad alta intensità (10).
In conclusione, la sarcopenia è una sindrome clinica rilevante nella popolazione anziana e geriatrica che vive con HIV. La diagnosi di questa sindrome permette di riconoscere un importante substrato biologico alla condizione di fragilità nell'anziano e offre efficaci misure di trattamento per la prevenzione della disabilità.

Bibliografia

1. Cruz-Jentoft AJ, et al. European Working Group on sarcopenia in older people. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on sarcopenia in older people. Age Ageing. 2010; 39:412-23.
2. Pinto Neto LF, et al. Human immunodeficiency virus infection and its association with sarcopenia. The Brazilian journal of infectious diseases: an official publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases. 2016; 20:99-102.
3. Abdul Aziz SA, et al. Assessment of sarcopenia in virally suppressed HIV-infected Asians receiving treatment. AIDS. 2018; 32:1025-1034.
4. Masawi FFS, et al. Psoas muscle area and muscle fat infiltration before and after antiretroviral therapy initiation in HIV infection. The International Conference on sarcopenia and frailty. Philadelphia, 1996.
5. Natsag J, et al. HIV infection is associated with increased fatty infiltration of the thigh muscle with aging independent of fat distribution. PLoS One. 2017; 12:e0169184.
6. Rees HC, et al. HIV-related frailty is not characterized by sarcopenia. J Int Assoc Provid AIDS Care. 2016; 15(2):131-4.
7. Tran T, et al. Atypical skeletal muscle profiles in Human Immunodeficiency virus-infected asymptomatic middle-aged adults. Clin Infect Dis. 2018; 66:1918-1927.
8. Nozza S, et al. Antiretroviral therapy in geriatric HIV patients: the GEPPO cohort study. J Antimicrob Chemother. 2017; 72:2879-2886.
9. Calza L, et al. Skeletal muscle toxicity in HIV-1-infected patients treated with a raltegravir-containing antiretroviral therapy: a cohort study. AIDS Res Hum Retroviruses. 2014; 30:1162-9.
10. Erlandson KM, et al. Physical function improvements with moderate or high-intensity exercise among older adults with or without HIV infection. AIDS. 2018; 32:2317-2326.

Gestione terapeutica dei pazienti multiresistenti

Stefano Rusconi
Divisione Clinicizzata di Malattie Infettive, DIBIC Luigi Sacco, Università degli Studi di Milano

Il successo della terapia antiretrovirale è stato estremamente pronunciato nel corso dell'ultimo decennio, sia dal punto di vista dell'efficacia che della tollerabilità, determinando una riduzione sostanziale dei fallimenti terapeutici. Nondimeno, la resistenza a molteplici classi farmacologiche nei soggetti HIV-positivi non rappresenta solo un ricordo del passato, in quanto una certa percentuale (5% annuale in casistiche monocentriche) dei soggetti HIV-positivi seguiti presso i nostri centri presenta ancora infezioni da HIV con queste caratteristiche (1).
Di fronte al fallimento virologico e con la preoccupazione dell'emergenza di un virus MDR, quali principi terapeutici devono essere impiegati dalla seconda linea terapeutica in avanti? Abbiamo esempi di successo, che hanno utilizzato farmaci innovativi quando il bagaglio farmacologico non era così attrezzato come oggi, quali gli studi BENCHMRK (2) e EARNEST (3), condotti rispettivamente in soggetti INSTI-naive e PI-naive.

> Il test di resistenza va interpretato alla luce dei dati clinici e terapeutici attuali e passati, dei parametri viro-immunologici e dei risultati dei test pregressi

TAB. **1** Valutazione e interpretazione dei test di resistenza ai farmaci antiretrovirali

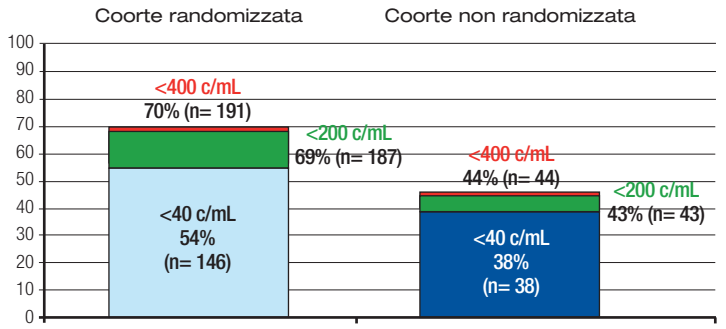
Impiego	Raccomandazione (forza/evidenza)
Valutazione di ciascun test di farmaco-resistenza alla luce dei test precedenti (se disponibili), data la possibilità che alcune mutazioni siano non più rilevabili dal plasma, ma permangano archiviate nelle sequenze provirali dei reservoir cellulari **[nota 1]**	[AII]
I risultati dei test di resistenza dovrebbero essere interpretati tramite algoritmi gestionali con il supporto di esperti che possano avvalersi anche di dati immuno-virologici e terapeutici e di parametri aggiuntivi (es. aderenza)	[AI]
Una valutazione della presenza di farmaco-resistenza a livello del DNA provirale appare utile in situazioni in cui la determinazione su RNA plasmatico non fornisca risultati dirimenti **[nota 2]**	[BIII]
Una valutazione della presenza di farmaco-resistenza a livello del liquor appare utile (al fine di un'impostazione terapeutica mirata) in pazienti in cui sia stata effettuata la puntura lombare a seguito di chiari segni e sintomi di impegno neurologico dell'infezione di HIV. Laddove siano presenti, nel virus liquorale, segni di resistenza ai farmaci antivirali, eventualmente associati anche ad una concentrazione virale più alta nel liquor rispetto al plasma, l'impostazione terapeutica dovrebbe tenere conto della situazione virologica liquorale	[BIII]
L'uso e l'interpretazione dei test di resistenza per i sottotipi non-B di HIV-1 non si discostano (attualmente) da quelli in uso corrente per i sottotipi B	[BI]

Nota 1: I riscontri di precedenti fallimenti virologici o di mutazioni di resistenza emersi in precedenti test rappresentano indicazioni utili, consentendo di evitare l'impiego di farmaci potenzialmente inefficaci, anche in caso di mancato rilievo di resistenze nell'ultimo test, per ragioni talvolta connesse con la sensibilità del metodo utilizzato.

Nota 2: Il test genotipico da DNA provirale può fornire informazioni utili sulla resistenza presente nei reservoir, soprattutto per quei pazienti con viremia bassa o al di sotto delle 50 copie/mL (quindi in successo virologico) per i quali è ritenuta appropriata, da un punto di vista clinico, una semplificazione terapeutica.

Modificato da Linee Guida Italiane 2017

FIG. **1** Studio BRIGHTE: risposta virologica alla settimana 48 (analisi Snapshot)*



*In questa analisi le variazioni dell'OBT per motivi di efficacia sono state considerate fallimenti virologici

Ackerman P, et al. HIV Glasgow, UK. Oral 334A & 334B

Tra i farmaci in stato avanzato di sviluppo clinico, emergono i risultati ottenuti da fostemsavir nei pazienti randomizzati e in quelli più compromessi

La costruzione di un nuovo regime terapeutico non è compito facile e necessita della conoscenza e dell'applicazione di alcuni principi fondamentali, come esplicitato nelle linee guida italiane e statunitensi (4, 5) (**Tabella 1**).

E' necessario utilizzare farmaci con una cross-resistenza limitata con composti che hanno ingenerato precedenti fallimenti terapeutici: è indicato costruire regimi che comprendano 2, meglio 3 farmaci attivi o farmaci che siano almeno parzialmente attivi. Mirare all'uso di farmaci con una barriera genetica elevata ed in tal modo prevenire l'evoluzione virale e la compromissione di opzioni future. Migliorare l'aderenza e monitorare strettamente il paziente: il rischio di un'aderenza sub-ottimale è selezionare popolazioni minoritarie che albergano mutazioni che possono emergere come varianti prevalenti se la barriera genetica del regime non è sufficiente.

I nuovi farmaci

Esistono nuovi agenti per il trattamento dell'infezione da HIV in pazienti multiresistenti. I composti in stato più avanzato di sviluppo clinico per il trattamento di virus MDR sono: fostemsavir (pro-farmaco: quando è metabolizzato si lega alla proteina virale gp120 al fine di prevenire l'attacco al recettore CD4 e, quindi, bloccare l'entrata di HIV nella cellula ospite), ibalizumab (anticorpo monoclonale umanizzato anti-CD4) e PRO 140 (anticorpo monoclonale umanizzato anti-CCR5) (6), tutti in fase III di sperimentazione.

■ Per fostemsavir - che è convertito in temsavir nel circolo periferico - sono stati riportati i risultati dello studio BRIGHTE, in cui fostemsavir associato ad un optimized background regimen (OBR) è stato testato in pazienti multi-experienced (7, 8): accanto alla coorte randomizzata, in cui l'end-point primario è stato la riduzione di HIV-RNA al giorno 8, è stata indagata anche una coorte non-randomizzata, in cui l'81% dei pazienti non aveva alcuna opzione terapeutica, a cui era somministrato fostemsavir 600 mg BID + OBR in aperto.

Nella coorte randomizzata alla settimana 48 si è osservato il 70% dei soggetti con HIV-RNA < 400 cp/mL, 69% < 200 cp/mL e 54% < 40 cp/mL, mentre nella coorte composta da pazienti più compromessi i risultati hanno mostrato il 44% dei soggetti con HIV-RNA < 400 cp/mL, 43% < 200 cp/mL e 38% < 40 cp/mL, che in questa situazione estrema si può considerare un grande successo (**Figura 1**).

■ Ibalizumab è stato testato nello studio TMB-301/-311: un protocollo a singolo braccio, di fase III, in aperto in cui sono stati inclusi pazienti con HIV-RNA >1.000 cp/mL resistenti a ≥1 ARV in ciascuna delle 3 classi (NRTI, NNRTI, PI) ma sensibili a ≥1 ARV. I soggetti sono stati trattati con una dose di carico di ibalizumab (2.000 mg ev) + OBR per 2 settimane, seguita da una dose di mantenimento di ibalizumab (800 mg ev) ogni 2 settimane + OBR (40 pazienti arruolati con una resistenza fenotipica agli antiretrovirali di alto grado) (9, 10).

L'end-point primario dello studio, raggiunto nell'83% dei soggetti, è stato la riduzione ≥ 0.5 log_{10} HIV-RNA a 14 giorni, in cui veniva aggiunto l'OBR.
Lo studio veniva poi proseguito per 48 settimane.
I 24 pazienti che hanno completato lo studio hanno ottenuto una riduzione di 2.3 ± 1.4 log_{10} HIV-RNA.
Nel futuro, avremo maggiori informazioni su altri composti: UB-421, un anticorpo monoclonale anti-CD4 in fase II/III, il cui trial è stato pianificato per pazienti multiresistenti; MK-8591 (11) un inibitore traslazionale della trascrittasi inversa (NRTTI) in fase IIb, testato con doravirina + lamivudina in pazienti naive; VRC01, un anticorpo monoclonale anti-CD4 binding site, in fase IIb e utilizzato in trial preventivi.

La gestione futura dei multiexperienced prevede la combinazione razionale dei nuovi inibitori, l'utilizzo dei nuovi composti long acting e lo sviluppo degli studi mirati alla cura di HIV

La sfida maggiore sarà quella di combinare in maniera adeguata questi nuovi inibitori, come è accaduto già nello studio BRIGHTE con fostemsavir e ibalizumab; un'ulteriore considerazione riguarderà nuovi composti long-acting, quali cabotegravir, o dapivirina, un nuovo NNRTI applicabile come anello vaginale; *last but not least* dovremo considerare l'obiettivo della cura anche nei pazienti multiresistenti (12).

Bibliografia

1. Günthard HF, Calvez V, Paredes R, et al. Human Immunodeficiency Virus Drug Resistance: 2018 Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. Clin Infect Dis. 2018 Jul 20.
2. Eron JJ, Cooper DA, Steigbigel RT, et al. Efficacy and safety of raltegravir for treatment of HIV for 5 years in the BENCHMRK studies: final results of two randomised, placebo-controlled trials. Lancet Infect Dis. 2013; 13:587-596.
3. Paton NI, Kityo C, Hoppe A, et al. Assessment of second-line antiretroviral regimens for HIV therapy in Africa. N Engl J Med. 2014; 371:234-247.
4. Linee Guida Italiane sull'utilizzo della Terapia Antiretrovirale e la gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1. Edizione 2017. http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2696_allegato.pdf
5. Linee Guida DHHS, aggiornamento 2018. https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/1/adult-and-adolescent-arv/6/drug-resistance-testing.
6. Dhody K, Kazempour K, Pourhassan N, Maddon PJ. Primary Efficacy Results of PRO 140 SC in a Pivotal Phase 2b/3 Study in Heavily Treatment-Experienced HIV-1 Patients. ASM Microbe 2018. Abstract 7818.
7. Kozal M, et al. Phase 3 study of fostemsavir in heavily treatment-experienced HIV-1 infected participants: day 8 and week 24 primary efficacy and safety results (BRIGHTE study, formerly 205888/AI438-047). 16th European AIDS Conference. Milan, October 25-27, 2017. Abstract PS8/5.
8. Ackerman P, et al. Week 48 safety and efficacy of the HIV-1 attachment inhibitor prodrug fostemsavir in heavily treatment-experienced participants (BRIGHTE study). HIV Glasgow 28-31 October 2018, Glasgow, United Kingdom; Oral abstracts 334A & 334B. J Int AIDS Soc. 2018 Oct; 21 (Suppl 8):e25187.
9. Lewis S, Fessel J, Emu B, et al. Long-acting ibalizumab in patients with multi-drug resistant HIV-1: a 24-week study. CROI 2017, February 13-16, 2017, Seattle, WA. Abstract 449LB.
10. Emu B, Weinheimer S, Cohen Z, et al. Analysis of patients completing the ibalizumab Phase III trial and expanded access program. HIV Glasgow 28-31 October 2018, Glasgow, United Kingdom; abstract O345. J Int AIDS Soc. 2018 Oct; 21 (Suppl 8): e25187.
11. Grobler J, Huang Q, Hazuda D, et al. Efficacy of MK-8591 against diverse HIV-1 subtypes and NRTI-resistant clinical isolates. HIV Glasgow 28-31 October 2018, Glasgow, United Kingdom; abstract O343. J Int AIDS Soc. 2018 Oct; 21 (Suppl 8): e25187.
12. Giacomelli A, de Rose S, Rusconi S. Clinical pharmacology in HIV cure research - what impact have we seen? Expert Rev Clin Pharmacol. 2018 Dec 20.

ITA/DOL/0015/19 DEPOSITATO PRESSO L'AIFA IN DATA 21/02/2019

Classe di rimborsabilità: H. Prezzo al pubblico: € 900,79*. Tivicay 50 mg flacone da 30 compresse rivestite con film. Regime di dispensazione: medicinale soggetto a prescrizione limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti – infettivologo (RNRL)

* Sono fatte salve eventuali riduzioni e/o modifiche di prezzo imposte autoritariamente dall'Autorità Sanitaria competente.

Tivicay + lamivudina

dolutegravir

CONTENENTE DTG COME CORE AGENT

NEGLI STUDI GEMINI, IL 2-DRUG REGIMEN TIVICAY + LAMIVUDINA NEI PAZIENTI NAÏVE* HA DIMOSTRATO:[1]

- **SOPPRESSIONE VIROLOGICA**
  Efficacia non-inferiore rispetto a DTG+TDF/FTC alla settimana 48[1]
- **NESSUNA RESISTENZA**
  a INSTI o NRTI fino a 48 settimane[1]
- **BUON PROFILO DI TOLLERABILITÀ**
  e simile al braccio DTG+TDF/FTC[1]

ViiV Healthcare

* Pazienti adulti HIV+ naïve, ≤500.000 copie/mL, con nessuna maggiore mutazione di resistenza pre-esistente a NRTI, NNRTI, PI.[1]

1. Cahn P et al. Dolutegravir plus lamivudine versus dolutegravir plus tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (GEMINI-1 and GEMINI-2): week 48 results from two multicentre, double-blind, randomised, non-inferiority phase 3 trials. Lancet 2019;393(10167):143-155

L'eradicazione del virus dell'epatite C per il controllo glicemico nel paziente con dismetabolismo glicidico

■ **Giorgio Maria Saracco**
Cattedra di Gastroenterologia, Scuola di Medicina di Torino

Secondo una recente metanalisi (1), nei pazienti con epatite cronica da virus C, il raggiungimento della SVR *(Sustained Virological Response),* cioè la clearance virale 12 settimane dopo la fine della terapia (non importa se con interferone + ribavirina o con farmaci antivirali diretti, DAA), riduce in modo significativo l'incidenza di insulinoresistenza (IR) durante il follow-up; questo si riflette in una frequenza diminuita di diabete mellito (DM) negli anni successivi all'eradicazione virale.
Ciò che rimane ancora controverso è il ruolo che gioca l'ottenimento della SVR nei pazienti HCV+ con intolleranza glicidica (IFG) o DM conclamato. In effetti, il meccanismo con cui l'eradicazione virale determinerebbe il miglioramento dei parametri biochimici del paziente HCV+ con DM o IFG non è ancora stato chiarito; un'ipotesi potrebbe essere che tale miglioramento in realtà non sia tanto legato alla guarigione virale quanto al miglioramento della fibrosi epatica che ne consegue.

Il ruolo diretto del virus C

Il DM che insorge come complicanza di una fibrosi epatica avanzata è una condizione clinica ben conosciuta, definita come "diabete epatogeno"; sebbene la sua patogenesi non sia perfettamente conosciuta, si pensa che il fattore causale sia l'IR periferica ed intra-epatica nonché l'iperinsulinismo legato al ridotto catabolismo o agli shunt porto-sistemici.
Tuttavia, l'eziologia dell'epatopatia cronica rimane importante: il virus C in particolare sembra avere un ruolo diretto nell'indurre IR e DM mediante inibizione recettoriale dell'insulina, indipendentemente dall'età del paziente o dallo stadio di malattia, mentre altri agenti causali di epatopatia come l'alcool o il virus B richiedono la presenza di cirrosi (2).
Oltre all'incertezza su come l'eradicazione virale agirebbe sul dismetabolismo glicidico, vi è la scarsità di studi prospettici con casistiche adeguate e follow-up appropriato sull'outcome dei pazienti con IFG o DM guariti dall'infezione virale.

Gli effetti dell'eradicazione virale

Per quanto riguarda i pazienti con IFG, due recenti studi prospettici italiani (3, 4) eseguiti su pazienti con fibrosi avanzata e genotipo 1, trattati con DAA, hanno dimostrato come la clearance virale sia associata ad una riduzione significativa della glicemia, dell'emoglobina glicata (HbA1c) e dell'IR senza variazioni significative del BMI pre e post-terapia. La bassa numerosità campionaria

> Il virus C sembra avere un ruolo diretto nell'indurre insulinoresistenza e diabete mellito mediante inibizione recettoriale dell'insulina, a prescindere dall'età del paziente o dallo stadio di malattia

> Nei pazienti diabetici con epatite virale, l'eradicazione virale si associa a un significativo miglioramento dei valori glicemici a digiuno e dell'emoglobina glicata, comportando riduzione della terapia anti-diabetica

e l'assenza di follow-up non consentono tuttavia di addivenire a conclusioni certe riguardo l'efficacia duratura della terapia antivirale sul dismetabolismo glicidico.

Finora, lo studio con la casistica di pazienti diabetici più ampia (5) è di tipo retrospettivo con un follow-up massimo di 15 mesi dopo la fine della terapia con DAA e presenta dei limiti di riproducibilità in quanto eseguito su una popolazione selezionata (veterani di guerra), prevalentemente maschile (97%) e sovrappeso (BMI >30).

Secondo i dati forniti, l'eradicazione virale ha determinato un miglioramento del controllo glicemico significativo a 12 mesi dal raggiungimento dell'SVR rispetto ai controlli non guariti; tale miglioramento ha indotto una diminuzione del dosaggio dei farmaci anti-glicemici, soprattutto di insulina.

Dati simili sono stati ottenuti in un recente studio prospettico italiano (6) su 101 pazienti diabetici con epatite cronica da virus C sottoposti a terapia antivirale e guariti dall'infezione; si è osservato un miglioramento significativo dei valori glicemici a digiuno (**Figura 1**) e dell'HbA1c (**Figura 2**), con conseguente riduzione della terapia anti-diabetica; tale dato non è stato osservato in un gruppo di controllo composto da pazienti diabetici HCV+ non guariti o non trattati. Le due popolazioni (guariti e non guariti) erano comparabili prima della terapia per i fattori influenzanti l'outcome della malattia diabetica (BMI, circonferenza addominale, rapporto circonferenza vita/fianchi, fumo, terapia anti-diabetica). Inoltre, lo stile di vita (dieta + esercizio fisico) non ha influenzato il risultato; i pazienti guariti hanno addirittura dimostrato un incremento - seppur non significativo - del BMI medio a fine follow-up, rispetto ai pazienti non guariti.

FIG. **1** Livelli di glicemia pre e post terapia nei pazienti diabetici con epatite cronica da virus C

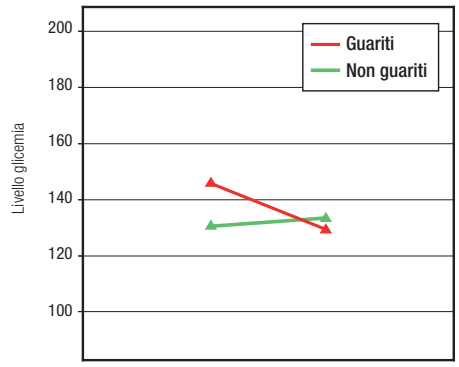
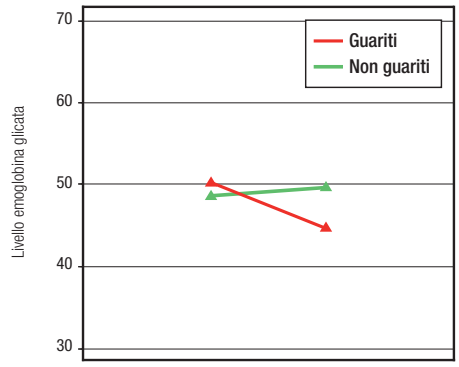


FIG. **2** Livelli di emoglobina glicata pre e post terapia nei pazienti diabetici con epatite cronica da virus C



Secondo uno studio egiziano (7) condotto su 460 pazienti diabetici con HCV genotipo 4, i fattori predittivi di mancato miglioramento del pattern glicemico sono la famigliarità per DM, la concomitante presenza di cirrosi Child B e la lunga durata della malattia diabetica.

Il follow-up post-eradicazione

Il principale problema di questi studi è il periodo di follow-up post-eradicazione che non è sufficiente per determinare se l'effetto acquisito (diminuzione significativa della glicemia a digiuno e dell'Hb glicata) rimanga costante nel tempo; è pertanto necessario un accurato monitoraggio longitudinale di questi pazienti prima di stabilire un'efficacia consolidata. A tal proposito, secondo un recente studio retrospettivo (8) su pazienti con SVR post-DAA seguiti fino a 3 anni, l'effetto be-

nefico della clearance virale sul controllo glicemico nei pazienti diabetici è solo transitorio, in particolare nei pazienti cirrotici.
Ovviamente, per giungere a conclusioni significative occorre aspettare i risultati del follow-up a lungo termine di studi prospettici con casistiche adeguate. Tali risultati non devono comprendere solo l'aspetto biochimico ma soprattutto l'aspetto clinico; in altre parole, l'end point principale da verificare riguarderà il quesito se l'eventuale miglioramento del controllo glicemico avrà un impatto importante sull'outcome della malattia epatica e della malattia diabetica.

> Studi con un adeguato follow-up post-eradicazione dell'HCV potranno chiarire se il controllo glicemico rimarrà costante nel lungo termine

Bibliografia

1. Cacoub P, Desbois AC, Comarmond C, et al. Impact of sustained virological response on the extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C: a meta-analysis. Gut 2018; 67:2025-2034.
2. Vanni E, Bugianesi E, Saracco G. Treatment of type 2 diabetes mellitus by viral eradication in chronic hepatitis C: myth or reality? Dig Liver Dis 2016; 48:105-111.
3. Adinolfi LE, Nevola R, Guerrera B, et al. HCV clearance by direct-acting antiviral treatment and impact on insulin resistance in chronic hepatitis C. J Gastroenterol Hepatol 2018; 33:1379-1382.
4. Salomone F, Catania M, Montineri A, et al. Hepatitis C virus eradication by direct antiviral agents improves glucose tolerance and reduces post-load insulin resistance in nondiabetic patients with genotype 1. Liver Int 2018; 38:1206-1211.
5. Hum J, Jou JH, Green PK, et al. Improvement in glycemic control of type 2 diabetes after successful treatment of Hepatitis C Virus. Diabetes Care 2017; 40:1173-1180.
6. Ciancio A, Bosio R, Bo S, et al. Significant improvement of glycemic control in diabetic patients with HCV infection responding to direct-acting antiviral agents. J Med Virol 2018; 90:320-327.
7. Dawood AA, Nooh MZ, Elgamal AA. Factors associated with improved glycemic control by direct-acting antiviral agent treatment in Egyptian type 2 diabetes mellitus patients with chronic hepatitis C genotype 4. Diabetes Metab J 2017; 41:316-321.
8. Weidner P, Boettche D, Zimmerer T, et al. Impact of Direct Acting Antiviral (DAA) treatment on glucose metabolism and reduction of pre-diabetes in patients with chronic hepatitis C. J Gastrointestin Liver Dis 2018; 27:281-289.

Perché gli enzimi epatici possono risultare alterati dopo eliminazione di HCV

■ **Cosimo Colletta**
Unità di Medicina Interna, Epatologia COQ/ASL VCO, Omegna

La risposta virologica sostenuta dopo terapia antivirale (SVR) è tipicamente accompagnata dalla normalizzazione delle transaminasi che rappresentano un marker surrogato di infiammazione epatica. Il conseguimento di tale obiettivo è un evento rilevante per il paziente affetto da epatite C poiché comporta una riduzione significativa del rischio di sviluppare cirrosi ed epatocarcinoma (1) e, in ultima analisi, un beneficio sulla sopravvivenza (2). Tuttavia, dopo una risposta virologica sostenuta può evidenziarsi in alcuni pazienti un'alterazione persistente degli enzimi epatici. Quando ciò accade è opportuno valutarne le cause e i fattori associati. L'alterazione persistente dei test dopo SVR può riguardare non solo le transaminasi ma anche la gamma-glutamil transferasi (GGT). In questo contesto bisognerà considerare il danno epatico preesistente, le comorbidità associate e gli stili di vita del paziente.

Le cause più frequenti

Dalla letteratura sappiamo che gli enzimi epatici persistono più frequentemente alterati nei pazienti coinfetti da HIV ed in presenza di fibrosi severa.
Le cause più frequenti di tali alterazioni biochimiche sono rappresentate dalla malattia da fegato grasso, presente in almeno un terzo dei casi, dall'assunzione di alcool e dal consumo di droghe (3). Per queste ragioni, in alcuni di questi pazienti, oltre che la valutazione periodica con Fibroscan e con esami ematici, bisognerà considerare anche la biopsia epatica per evidenziare eventuali fattori associati di danno epatico sfuggiti alla valutazione iniziale.

> La steatosi epatica sembra essere la causa più frequente dell'alterazione persistente degli enzimi epatici; riguarda una percentuale significativa di pazienti che hanno conseguito SVR

L'elastografia di follow-up ha mostrato una diminuzione significativamente inferiore della *liver stiffness* nei pazienti che hanno sviluppato una persistente alterazione dei test enzimatici indipendentemente dal sesso, dallo stato di HIV positività o dal valore basale di elastografia (3). Peraltro, in alcuni pazienti con perdurante alterazione dei test biochimici abbiamo assistito, dopo conseguimento della SVR, al peggioramento del punteggio di fibrosi (4). Insomma, l'alterazione persistente delle transaminasi non è infrequente dopo SVR e appare più spesso associata alla fibrosi severa e la causa principale sembra essere il fegato grasso. Così, sulla base dei cambiamenti della *liver stiffness*, possiamo affermare che l'alterazione persistente delle transaminasi dopo conseguimento della SVR può influenzare il decorso della malattia e per questo diviene importante stabilire in quali pazienti permane l'infiammazione epatica nonostante l'eradicazione di HCV.

È stato dimostrato che le alterazioni persistenti delle transaminasi sono associate ad un aumentato rischio di mortalità indipendentemente dall'eziologia (5).
Diversi anni dopo il conseguimento della SVR, il 60% dei pazienti va incontro ad una riduzione significativa della fibrosi epatica (6), ma purtroppo vi è un certo numero di pazienti in cui ciò non si verificherà. Per questo, le caratteristiche del paziente associate a rischio di progressione del danno epatico, al momento dell'eradicazione virale, meritano di essere puntualizzate al fine di personalizzarne il follow-up.
Gli studi retrospettivi hanno evidenziato che il sesso maschile, la piastrinopenia, il BMI elevato, i livelli di transaminasi e di GGT al basale sono significativamente associati alla persistenza di transaminasi elevate dopo SVR (7, 8). Dunque, alcuni pazienti con malattia epatica avanzata mostrano lesioni epatiche persistenti anche anni dopo la guarigione da HCV (4).
Le attuali osservazioni supportano la consapevolezza che l'innalzamento degli enzimi epatici dopo SVR non è un evento clinico raro e che almeno il 10% dei nostri pazienti si presenta con livelli di ALT/GGT persistentemente elevati dopo il conseguimento della SVR.
I nostri dati, in corso di pubblicazione, evidenziano la presenza di transaminasi elevate in 63/645 pazienti trattati con DAA (**Tabella 1**) a distanza di 24 settimane dal termine della terapia (SVR24) e confermano che la piastrinopenia, il BMI elevato e il consumo di alcool (>30 g/die) sono significativamente correlati, all'analisi multivariata, con l'alterazione degli enzimi epatici dopo SVR (**Tabella 2**).

Infiammazione epatica e decorso della malattia

L'aumento del BMI è associato a steatosi epatica nei pazienti con epatite cronica ed è noto come possa influenzare la storia naturale dell'infezione da HCV. Uno studio recente ha riportato un significativo aumento di peso corporeo nel 44% dei pazienti trattati con DAA dopo conseguimento della SVR (9).
L'aumento di peso può portare al peggioramento della steatosi epatica e potrebbe essere alla base di enzimi epatici alterati dopo eradicazione virale. L'elevata prevalenza di steatoepatite avrebbe importanti implicazioni cliniche per la gestione post-SVR di quei pazienti con epatite cronica che hanno steatosi epatica concomitante.
Inoltre, la piastrinopenia al basale, considerata predittore di uno stadio fibrotico avanzato nelle epatopatie, ha mostrato una significativa correlazione inversa con livelli elevati di ALT post-SVR (10).
Pertanto, si può affermare che i marcatori di steatosi epatica e/o malattia

TAB. **1** Frequenza di transaminasi elevate dopo eradicazione di HCV

Eradicazione di HCV	ALT ≤ 40	ALT > 40
SVR12	586 (90.8%)	59 (9.2%)
SVR24	582 (90.2%)	63 (9.8%)

Colletta C, et al, in pubblicazione

TAB. **2** Fattori predittivi di transaminasi elevate dopo SVR24

	Analisi univariata		Analisi multivariata	
ALT (> 40 U/L)	SD beta	P value	SD beta	P value
Età	0.06	0.6	-	-
Sesso maschile	1.77	0.9	-	-
ALT (U/L)	0.01	0.07	-	-
GGT	0.09	0.3	-	-
N. piastrine	0.01	0.01	0.014	0.008
BMI (Kg/m²)	0.16	0.007	0.16	0.006
Alcool/die (> 30 g)	0.01	0.04	0.01	0.03

Colletta C, et al, in pubblicazione

Piastrinopenia, BMI elevato e consumo di alcool sopra i 30 g/die sono significativamente correlati all'innalzamento degli enzimi epatici post-SVR

epatica avanzata si correlano alla persistente alterazione degli enzimi epatici dopo conseguimento della SVR.

Il follow-up dei pazienti trattati con DAA è attualmente in corso ma è ancora troppo breve per valutare gli esiti clinici a lungo termine. Dal momento che l'epatite cronica HCV correlata non è soltanto una malattia virologica, l'esistenza dell'infiammazione epatica ancora in corso dopo SVR può influire sul futuro decorso della malattia (11).

Considerata la rilevanza delle implicazioni cliniche, riteniamo siano auspicabili studi prospettici per indagare ulteriormente sul possibile peggioramento della malattia epatica nonostante il conseguimento dell'eradicazione virale.

> La consapevolezza che il persistere dell'infiammazione epatica dopo SVR influisce sul decorso della malattia di fegato ha importanti implicazioni cliniche per la gestione e il follow-up dei pazienti

Conclusioni

In conclusione, i dati a nostra disposizione individuano una significativa percentuale di pazienti (10%) con infiammazione epatica che persiste dopo eradicazione di HCV. Bisogna essere consapevoli di questa circostanza per le implicazioni cliniche che essa inevitabilmente comporta sulla gestione e il follow-up dei nostri pazienti.

Bibliografia

1. Hill A, Saleem J, Heath K, et al. Effects of sustained virological response (SVR) on the risk of liver transplant, hepatocellular carcinoma, death and re-infection: meta-analysis of 129 studies in 23,309 patients with hepatitis C infection. Hepatology 2014; 60:218A.
2. Simmons B, Saleem J, Heath K, et al. Long-term treatment outcomes of patients infected with hepatitis C virus: a systematic review and meta-analysis of the survival benefit of achieving a sustained virological response. Clinical Infectious Disease 2015; 61:730-740.
3. Olveira A, Dominguez L, Troya J, et al. Persistently altered liver test results in hepatitis C patients after sustained virological response with direct-acting antivirals. J Viral Hepat. 2018; 25:818-824.
4. Poynard T, Moussalli J, Munteanu M, et al. Slow regression of liver fibrosis presumed by repeated biomarkers after virological cure in patients with chronic hepatitis C. J Hepatol. 2013; 59:675-683.
5. Lee TH, Kim WR, Benson JT, et al. Serum aminotransferase activity and mortality risk in a United States community. Hepatology 2008; 47:880-887.
6. D'Ambrosio R, Aghemo A, Rumi MG, et al. A morphometric and immunohistochemical study to assess the benefit of a sustained virological response in hepatitis C virus patients with cirrhosis. Hepatology 2012; 56:532-543.
7. Welsch C, Efinger M, Von Wagner M, et al. Ongoing liver inflammation in patients with chronic hepatitis C and sustained virological response. PLOS ONE 2017; 12:1-11.
8. Mauss S, Buggisch P, Boeker K, et al. Variables associated with persistence of elevated ALT after SVR in patients with chronic hepatitis C: Data from the German Hepatitis C-Registry (DHC-R). J Hepatol. 2018; 68:S105-S364.
9. Schlevogt B, Deterding K, Port K, et al. Weight gain after IFN-free cure of chronic hepatitis C: A potential concern? J Hepatol. 2016; 64:S750.
10. Bataller R, Lemon SM. Fueling fibrosis in chronic hepatitis C. Proc Natl Acad Sci USA 2012; 109:14293-94.
11. Ascione A, Tartaglione T, Di Costanzo GG. Natural history of chronic hepatitis C infection. Dig Liver Dis. 2007; 39:S4-S7.

Myrcludex B per l'epatite cronica D, non ancora un breakthrough terapeutico...

■ **Mario Rizzetto**
Professore Onorario di Gastroenterologia, Università di Torino

Il virus dell'epatite D (HDV) è un virus difettivo che necessita del capside del virus dell'epatite B (cioè dell'HBsAg) per entrare ed uscire dagli epatociti. Non possiede un meccanismo di replicazione autonomo ed una volta penetrato nelle cellule del fegato viene replicato dalle RNA polimerasi cellulari, ingannate a riconoscere il suo genoma ad RNA come fosse un DNA endogeno (1). Pertanto, gli antivirali convenzionali, come quelli che inibiscono le proteasi e polimerasi dell'HCV/HBV, non trovano spazio nella terapia dell'HDV.

Le strategie terapeutiche sono demandate a bloccare il legame del capside di HBsAg con la superficie epatica, prevenendo l'entrata del virus nella cellula, od a interferire sull'assemblaggio intracellulare della ribonucleoproteina virale nascente con l'HBsAg, necessario ad esportare il virione nel sangue (2).

Le opzioni in valutazione clinica corrente sono il blocco dell'entrata dell'HDV negli epatociti da parte del peptide sintetico myrcludex B (Myr), l'interferenza con il lonafarnib della farnesilazione dell'antigene maggiore dell'HDV (large HD-Ag), processo necessario per la morfogenesi virale, e l'inibizione del rilascio dell'HDV maturo nella circolazione mediato dall'inibizione da parte dei polimeri degli acidi nucleici (NAPs) della sintesi di particelle subvirali di HBsAg necessarie a rivestire il virus (3, - *vedi anche: Nuove terapie per l'epatite cronica D, ancora distanti - ReAd files 1/2017)*.

Tuttavia solo il Myr ha prodotto ulteriore bibliografia negli ultimi due anni. Esso compete con l'HBsAg per il legame con il *Sodium Taurocholate Cotransporter Polypeptide* (NTCP), recettore di superficie epatica dell'HDV e dell'HBV, come degli acidi biliari. Il razionale è che il blocco dell'entrata nel fegato dell'HBsAg dovrebbe proteggere le cellule epatiche non ancora colpite dall'HDV dalla sua infezione de-novo, inducendo alla fine la cura dell'epatite D attraverso la ricolonizzazione dell'organo con epatociti rigeneranti non più infetti dal virus.

> Myrcludex B dovrebbe indurre la cura dell'epatite D mediante la ricolonizzazione del fegato con epatociti rigeneranti non più infetti dal virus D grazie alla protezione esercitata sulle cellule epatiche del blocco dell'entrata di HBsAg

Dopo la dimostrazione di potenziale efficacia del Myr in un piccolo studio pilota (4), è stato condotto un trial d'associazione fra Myr e tenofovir in 120 pazienti (5). A tutti, tenofovir è stato dato da solo alla dose di 245 mg per 12 settimane, poi i pazienti sono stati randomizzati in quattro gruppi trattati per 24 settimane con tenofovir da solo o con tenofovir insieme a Myr alla dose di 2 mg, 5 mg e 10 mg al giorno.

Il trattamento di combinazione ha significativamente diminuito l'HDV RNA sierico in ogni gruppo (fino a - 2.70 $\log_{10}$ nel gruppo trattato con 10 mg di Myr) in confronto a tenofovir in monoterapia.

FIG. **1** Risposta virologica in terapia con Myr combinato a Peg-IFN

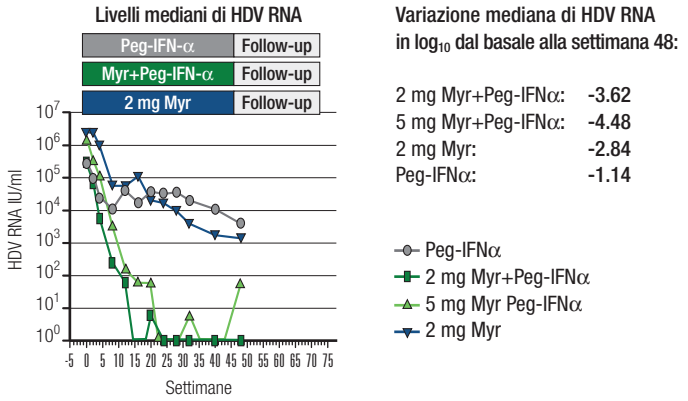
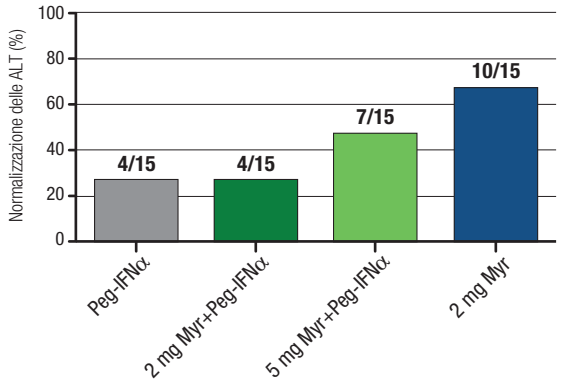


FIG. **2** Risposta biochimica (ALT) in terapia con Myr combinato a Peg-IFN



Quasi la metà dei pazienti inclusi nei gruppi Myr ha normalizzato le ALT in confronto a meno del 7% di quelli trattati col tenofovir da solo. Tuttavia l'HBsAg circolante non si è modificato ed i livelli di HDV RNA sierico sono ritornati ai livelli basali dopo la terapia.

In uno studio più recente (6), Myr è stato dato a 60 pazienti in combinazione con interferon alfa peghilato (Peg-IFN) alla dose standard di 180 mcg alla settimana. I pazienti sono stati divisi in 4 gruppi di 15 ciascuno, trattati per 48 settimane con

- Peg-IFN in monoterapia (controllo)
- Peg-IFN + 2 mg Myr/die
- Peg-IFN + 5 mg Myr/die
- 2 mg Myr/die in monoterapia.

Le combinazioni Myr/Peg-IFN hanno diminuito consistentemente i livelli di HDV RNA sierico (fino a -4.48 $\log_{10}$ nella combinazione con Myr 5 mg) in confronto ad un decremento mediano di -1.14 $\log_{10}$ nel gruppo trattato col Peg-IFN da solo.

La determinazione del genoma virale è risultata negativa in 10/15 e in 8/14 dei pazienti trattati, rispettivamente, con le combinazioni che contenevano 2 mg e 5 mg di Myr (**Figura 1**).

Le ALT sono diminuite in varie proporzioni rispetto al valore basale (**Figura 2**); con sorpresa, l'enzima si è normalizzato in modo più rilevante nei pazienti trattati col Myr da solo (10/15) rispetto a quelli trattati con la combinazione. E' stato osservato un decremento del livello sierico di HBsAg superiore a 1 $\log_{10}$ in 7/15 pazienti trattati con Myr 2 mg più Peg-IFN ed in 2/15 pazienti trattati con Myr 5 mg più Peg-IFN. Non sono stati rilevati eventi avversi seri durante le 48 settimane di terapia.

> Myrcludex B in associazione con Peg-IFN alfa ha mostrato di controllare la replicazione di HDV e di normalizzare le ALT in una consistente proporzione di pazienti, tuttavia con un effetto solo relativo sull'HBsAg circolante che rende possibile le recidive dell'epatite D

Conclusioni

L'evidenza fin qui acquisita suggerisce che Myr in combinazione con Peg-IFN alfa controlla la replicazione dell'HDV e normalizza le aminotransferasi in una consistente proporzione dei pazienti con epatite cronica D trattati per 48 settimane. Tuttavia lo studio, presentato di recente solo in forma di abstract (6), mostra i risultati di un interim troncato dopo 1 anno e non è dato prevedere quale sarà l'impatto clinico reale della combinazione.

L'effetto sull'HBsAg circolante è stato relativo e, in assenza della clearance dal sangue dell'antigene, le recidive dell'epatite D sono possibili (7, 8); di fatto sono state la regola nei precedenti

studi, pur di breve durata, della combinazione di Myr con Peg-IFN (4) o con tenofovir (5).

Il problema è capitalizzare e consolidare il significativo, ma non conclusivo, vantaggio clinico/virologico con prolungamenti della cura oltre i 12 mesi. Rimane da capire come formulare nuovi protocolli e da valutare se essi porteranno alla fine all'eradicazione dell'HDV o consentiranno di mantenere un'infezione da HDV latente, clinicamente inattiva (funzionale), così come fanno i nucleosidi/nucleotidi sintetici dati a tempo indeterminato per l'epatite cronica da HVB.

I trattamenti prolungati potranno suscitare problemi di tolleranza e sicurezza terapeutica, perlomeno fintanto che il partner farmacologico sarà l'interferone alfa, notoriamente gravato da importanti effetti collaterali. L'interferone lambda potrebbe fornire un'alternativa, dal momento che si dà credito a questa citochina di indurre meno reazioni avverse dell'IFN alfa (1); ciò tuttavia è in attesa di conferma.

> Resta da valutare se il prolungamento della cura oltre i 12 mesi sia in grado di determinare l'eradicazione del virus o di mantenere l'infezione clinicamente inattiva, anche impiegando l'IFN lambda meno gravato da effetti collaterali dell'IFN alfa

Bibliografia

1. Koh C, Eller T, Glenn JS. Pathogenesis of and new therapies for hepatitis D. Gastroenterology. 2018 Oct 18. pii:S0016-5085(18)35162-X. doi: 10.1053/j.gastro.2018.09.058.
2. Lempp FA, Urban S. Hepatitis Delta Virus: Replication strategy and upcoming therapeutic options for a neglected human pathogen. Viruses. 2017 Jul 4; 9(7). pii: E172. doi: 10.3390/v9070172.
3. Rizzetto M. Targeting hepatitis D. Semin Liver Dis. 2018; 38:66-72.
4. Bogomolov P, Alexandrov A, Voronkova N, et al. Treatment of chronic hepatitis D with the entry inhibitor Myrcludex B: first results of a phase Ib/IIa study. J Hepatol. 2016; 6:490-498.
5. Wedemeyer H, Bogomolov P, Blank A, et al. Final results of a multicenter, open-label phase 2b clinical trial to assess safety and efficacy of Myrcludex B in combination with Tenofovir in patients with chronic HBV/HDV co-infection. J Hepatol. 2018; 68:S3, Abstract GS-005.
6. Wedemeyer H, Schöneweis K, Bogomolov PO, et al. Interim results of a multicentre, open-label phase 2 clinical trial (MYR203) to assess safety and efficacy of Myrcludex B in combination with Peg-Interferon Alpha 2a in patients with chronic HBV/HDV infection. Hepatology 2018; 68(S1):11A, Abstract 16.
7. Heidrich B, Yurdaydın C, Kabaçam G, et al. HIDIT-1 Study Group. Late HDV RNA relapse after peginterferon alpha-based therapy of chronic hepatitis delta. Hepatology 2014; 60:87-97.
8. Niro GA, Smedile A, Fontana R, et al. HBsAg kinetics in chronic hepatitis D during interferon therapy: on-treatment prediction of response. Aliment Pharmacol Ther. 2016; 44:620-28.

NASH nella popolazione generale ed in pazienti HIV+: stato dell'arte

■ **Luca Valenti**
Dipartimento di Fisiopatologia Medico-Chirurgica e dei Trapianti, Università degli Studi di Milano
Medicina Traslazionale, Dipartimento di Medicina Trasfusionale ed Ematologia, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

La steatoepatite non alcolica *(NASH: nonalcoholic steatohepatitis)* è una patologia infiammatoria causata da accumulo di lipidi a livello epatico, non spiegata dall'eccessivo introito di bevande alcoliche. Colpisce più comunemente soggetti affetti da sovrappeso od obesità, insulinoresistenza e diabete e che non praticano attività fisica, ma può affliggere anche individui normopeso (1).
Fattori genetici che favoriscono ritenzione di lipidi all'interno delle cellule epatiche (in particolare la mutazione I148M di *PNPLA3*) ne favoriscono lo sviluppo nei soggetti a rischio (2), ed alterazioni del microbiota e della permeabilità della barriera intestinale ne possono condizionare la progressione.
La NASH rappresenta la forma più severa e potenzialmente progressiva della steatosi epatica *(NAFLD: nonalcoholic fatty liver disease)* e rappresenta causa sempre più importante di malattia epatica avanzata nei paesi occidentali.
Si stima che diventerà la principale causa di insufficienza epatica, ed epatocarcinoma entro i prossimi 10 anni (3); la NAFLD si associa anche ad un aumento del rischio cardiovascolare.

Gestione clinica

Il sospetto di NASH è basato sulla stima del danno epatico, soprattutto la presenza di fibrosi clinicamente significativa, mediante metodiche non invasive basate su esami ematochimici (es. APRI o FIB4) o su metodiche fisiche elastografiche.

> Nell'era delle terapie eradicanti HCV basate sui DAA, la NASH rimane oggi il principale determinante di epatopatia

La biopsia epatica rimane necessaria per la conferma diagnostica che richiede la presenza contemporanea di steatosi, ballonizzazione epatocellulare ed infiammazione lobulare (4).
La terapia è attualmente basata sul tentativo di modificazione di uno stile di vita scorretto che nella maggior parte dei casi ne favorisce l'insorgenza: cioè riduzione del peso corporeo (>5-7%) in chi è affetto da sovrappeso, incremento dell'attività fisica, miglioramento della qualità della dieta (es: ridurre alcool, fruttosio industriale, grassi saturi). Per chi è affetto da obesità severa la chirurgia bariatrica può migliorare anche il danno epatico (4). Tuttavia queste misure sono difficili da attuare e soprattutto mantenere nel tempo.
Sono pertanto in fase di sviluppo nuove terapie farmacologiche volte a contrastare i meccanismi alla base: obesità ed insulinoresistenza (es. agonisti di GLP-1 e PPARγ), accumulo epatocellulare di lipidi (inibitori della lipogenesi, agonisti TRH-β), modulatori di recettori nucleari coinvolti nella regolazione del metabolismo lipidico (agonisti PPARα/δ), stress ossidativo (vitamina E), infiammazione ed innesco della fibrogenesi (antagonisti recettori chemochine e chinasi intracellulari, es. ASK1) (5).

Il setting dell'HIV

La NASH rappresenta una patologia emergente anche in persone HIV+ per diversi motivi: il principale è rappresentato dal miglioramento delle terapie antivirali, associato al progressivo invecchiamento della popolazione degli individui affetti in relativo benessere, che seguendo il trend della popolazione generale ha portato ad un aumento dell'adiposità (6), all'associazione della infezione stessa e di alcune terapie specifiche (inibitori trascrittasi inversa -NRTI, inibitori proteasi -PI) con induzione di insulino-resistenza, ed al conseguente incremento della prevalenza delle comorbidità metaboliche.

Il virus HIV può anche contribuire direttamente al danno epatico, favorendo il danno epatocellulare e la fibrogenesi e determinando l'attivazione delle cellule stellate epatiche tramite il legame delle proteine envelope (gp120) con il recettore CXCR4 e CCR5 (7). Inoltre l'impatto diretto dell'infezione a livello dell'intestino può condizionare la bilancia infiammatoria favorendo la progressione della malattia epatica.

La recente disponibilità di efficaci terapie in grado di eliminare l'infezione da virus HCV ha lasciato, quindi, alla NASH, con e senza contributo di alcool, il ruolo di principale determinante di malattia epatica.

> Il virus HIV stesso favorisce danno epatocellulare e fibrogenesi, con un impatto diretto a livello intestinale

Le peculiarità della NASH in soggetti HIV+ rispetto alla popolazione generale sono riassunti nella **Tabella 1**.

Dati iniziali erano, infatti, indicativi di un elevata prevalenza di NAFLD in soggetti HIV+, ma soprattutto di NASH e malattia progressiva, anche in presenza di una minore severità di fattori di rischio associati ad adiposità ed alterazioni metaboliche. Inoltre, in una coorte omogenea ben caratterizzata si era evidenziato il ruolo della durata della terapia con NRTI (8).

Una recente revisione della letteratura ha evidenziato un dato medio di prevalenza della NAFLD in soggetti HIV+ del 35.3% (9).

Nei pazienti per cui era disponibile una valutazione istologica, la NASH era presente nel 41.7% dei casi e fibrosi epatica nel 21.7% (9). Tuttavia, l'analisi rimane limitata dal piccolo numero di pazienti valutati, in particolare con istologia epatica, eterogeneità dei criteri diagnostici e presenza di numerosi fattori confondenti. I principali fattori di rischio per NAFLD, NASH e fibrosi epatica emersi da questa meta-analisi sono riportati in **Tabella 2**.

Il ruolo predominante anche in soggetti HIV+ è risultato legato a fattori di rischio metabolici, favorito da buon controllo della malattia, e da fattori ereditari per quanto riguarda la fibrosi (etnia).

TAB. **1** Peculiarità della NAFLD/NASH in presenza di infezione cronica da HIV rispetto alla popolazione generale

Meccanismo	Infezione HIV
Co-fattori di rischio generali per steatosi e danno epatico	Clusterizzazione di popolazioni a rischio aumentato di eccessivo introito alcolico, abuso di farmaci/droghe, coinfezioni virali (HCV)
Effetto diretto dell'infezione a livello del fegato	Danno epatocellulare e possibile effetto fibrogenico diretto
Effetto diretto sulla permeabilità intestinale e stato immunologico	Induzione di stato pro-infiammatorio
Effetto diretto sul metabolismo	Induzione di insulinoresistenza in presenza di fattori di rischio meno severi (adiposità)
Effetto dei farmaci antivirali (in particolare NRTI e PI)	Induzione di lipodistrofia, insulinoresistenza e steatosi per aumento lipogenesi
Profilo metabolico	Minore adiposità rispetto alla popolazione generale
Profilo di danno epatico	Maggiore severità di infiammazione e fibrosi
Nuove terapie	Possibile interazione farmacologica con terapie antivirali

TAB. **2** Fattori di rischio per NAFLD, NASH e fibrosi epatica in individui HIV+ emersi da studi in letteratura

Fattori	NAFLD	Fibrosi
Demografici	-	Sesso femminile, etnia africana (protettiva), etnia ispanica (a rischio)
Metabolici	BMI, circonferenza addominale, glucosio, diabete, ipertensione, colesterolo non-HDL e HDL, trigliceridi	BMI, glucosio
Legati al virus	-	-
Legati alla terapia	Conta CD4+, durata terapia (protettiva)	-
Biochimici	ALT, AST	AST

La prevalenza di NASH negli HIV+ è legata a fattori di rischio metabolici e favorita dal controllo della malattia

Anche in individui HIV+, queste differenze potrebbero essere in buona parte spiegate da differenze nella rappresentazione della variante I148M di *PNPLA3*, che potrebbe incidere sul rischio di malattia epatica ancora più che nella popolazione generale (10). Data la rilevanza del problema clinico, saranno necessari nuovi studi che prendano in considerazione coorti più ampie di pazienti arruolati nella nuova realtà epidemiologica, con studio sistematico ed accurato del danno epatico e del ruolo dei fattori confondenti per valutare l'impatto a lungo termine della NAFLD/NASH sia sulla patologia epatica che cardiovascolare.

Bibliografia

1. Petta S, Valenti L, Bugianesi E, et al. A "systems medicine" approach to the study of non-alcoholic fatty liver disease. Dig Liver Dis. 2016; 48:333-42.
2. Eslam M, Valenti L, Romeo S. Genetics and epigenetics of NAFLD and NASH: Clinical impact. J Hepatol. 2018; 68:268-79.
3. Estes C, Anstee QM, Teresa Arias-Loste M, et al. Modeling NAFLD disease burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016-2030. J Hepatol. 2018; 69:896-904.
4. EASL, EAASD, EASO. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. J Hepatol. 2016; 64:1388-402.
5. Pelusi S, Valenti L. Hepatic fat as clinical outcome and therapeutic target for non-alcoholic fatty liver disease. Liv Int. 2018: in press.
6. Dongiovanni P, Stender S, Pietrelli A, et al. Causal relationship of hepatic fat with liver damage and insulin resistance in nonalcoholic fatty liver. J Intern Med. 2018; 283:356-70.
7. Crane M, Iser D, Lewin SR. Human immunodeficiency virus infection and the liver. World J Hepatol. 2012; 4:91-8.
8. Guaraldi G, Squillace N, Stentarelli C, et al. Non-alcoholic fatty liver disease in HIV-infected patients referred to a metabolic clinic: prevalence, characteristics, and predictors. Clin Infect Dis. 2008; 47:250-7.
9. Maurice JB, Patel A, Scott AJ, et al. Prevalence and risk factors of non-alcoholic fatty liver disease in HIV-monoinfection. AIDS. 2017; 31:1621-32.
10. Price JC, Seaberg EC, Latanich R, et al. Risk factors for fatty liver in the Multicenter AIDS Cohort Study. Am J Gastroenterol. 2014; 109:695-704.

La terapia adiuvante della meningite

■ **Carlo Tascini[1], Emanuela Sozio[2]**
[1] Prima Divisione Malattie Infettive, Ospedale Cotugno, Azienda Ospedaliera dei Colli, Napoli
[2] U.O. Medicina d'Urgenza e Pronto Soccorso, Presidio Ospedaliero Livorno, Azienda Usl Toscana Nord Ovest

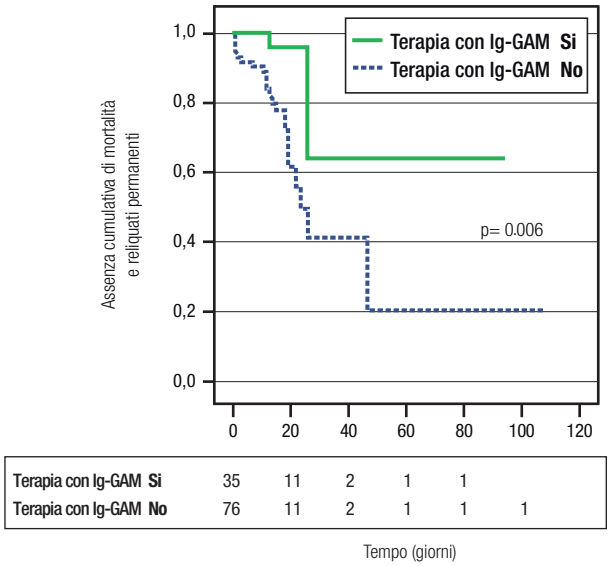
Le meningiti possono avere diverse eziologie ma nella stragrande maggioranza dei casi sono causate da una patologia di origine infettiva. La forma virale, a liquor limpido, è la più comune e solitamente non ha gravi complicanze, risolvendosi nell'arco di 7-10 giorni con l'esclusione della forma erpetica.
La meningite batterica è più rara ma è più temuta perché, nonostante venga intrapresa una terapia antibiotica adeguata e tempestiva, i tassi di mortalità e di insorgenza di sequele permanenti rimangono inaccettabili. Nella popolazione adulta le meningiti sono causate nell'85% dei casi da *Streptococcus pneumoniae* e *Neisseria meningitidis* con mortalità rispettivamente del 25% e del 10% (1). I sopravvissuti possono avere sequele come la perdita di udito o deficit neurologici nel 30-50% dei casi o gravi conseguenze come amputazioni (3%), dolore cronico (21%) e cicatrici permanenti (13%).
L'outcome sfavorevole è conseguenza dei danni intracranici e/o dall'infezione sistemica; queste complicanze sono il risultato della risposta abnorme dell'organismo all'infezione e dipendono sia del rilascio di componenti batteriche sia della reazione infiammatoria ed immunitaria che si scatena (2).
I fattori infiammatori aumentano la permeabilità della barriera emato-encefalica, con trans-migrazione dei neutrofili e macrofagi e, attraverso meccanismi di stress ossidativo cellulare, possono provocare danni neuronali talvolta permanenti. Durante la lisi e la moltiplicazione batterica avviene la sintesi di citochine, chemochine e molecole proinfiammatorie, come il complemento, che possono determinare un quadro di coagulazione intravasale disseminata (CID) e insufficienza multi-organo. Nel caso di *N. meningitidis* l'endotossina gioca un ruolo centrale.

Le terapie adiuvanti

Purtroppo, ancora oggi la mortalità e l'insorgenza di importanti sequele permanenti rimangono alte; una volta instauratosi un quadro di sepsi grave o shock settico, diventa, infatti, difficile fermare le reazioni infiammatorie sistemiche e le cascate a catena che sono alla base della CID e dello shock refrattario.
Vista l'importanza, in termini di esito clinico sfavorevole, dell'abnorme risposta immunitaria e infiammatoria che si può sviluppare durante una sepsi e/o meningite batterica, la terapia non si dovrebbe basare solo sull'uso adeguato e tempe-

> Mirata all'immuno-modulazione della abnorme risposta immunitaria e infiammatoria che si sviluppa durante una sepsi e/o una meningite batterica, si basa sull'utilizzo pre-antibiotico-terapia di desametasone o di antibiotici battericidi che non inducono lisi batterica, come rifampicina

FIG. **1** Analisi di Kaplan-Meier sugli eventi aggregati di mortalità e reliquati permanenti



stivo di antibiotici, da somministrare entro un'ora, ma anche sull'immuno-modulazione della risposta infiammatoria attraverso terapie adiuvanti (3). L'attivazione della risposta immunitaria può infatti essere innescata dai componenti rilasciati durante la lisi indotta dalla somministrazione di antibiotici battericidi e batteriolitici, come i β-lattamici.

■ Per ridurre la risposta infiammatoria, in caso di sospetta meningite batterica è raccomandata la somministrazione di desametasone prima di iniziare la terapia antibiotica; nei casi in cui l'antibiotico è stato già somministrato, i corticosteroidi risultano efficaci per 4 ore dalla prima dose di antibiotico (4).
L'uso di desametasone, sia negli adulti che nei bambini, riduce sia le sequele neurologiche (soprattutto la perdita dell'udito), che la mortalità nei pazienti con meningiti pneumococciche (5), ma non ha dimostrato lo stesso effetto per le infezioni meningococciche. Tuttavia, uno studio olandese mostra che in più dell'80% dei casi la terapia adiuvante con desametasone è comunque utilizzata per almeno 4 giorni anche nella meningite meningococcica e che tale terapia non sembra associata ad effetti collaterali, oltre a mostrare una ridotta insorgenza di artriti immuno-mediate (1).

> Le immunoglobuline polivalenti, come le Ig-GAM, somministrate prococemente riducono i componenti batterici e le tossine in circolo, diminuendo l'eccessiva risposta pro-infiammatoria

■ L'uso di antibiotici battericidi ma che non inducono la lisi batterica, come la rifampicina, trovano un razionale come terapie adiuvanti (6). Un interessante studio di coorte francese ha posto l'attenzione sull'utilizzo della rifampicina nelle meningiti meningococciche e pneumococciche, in associazione ad una cefalosporina di III generazione (7).
La rifampicina ha una buona diffusione cerebrale e meningea che non è modificata dall'uso di corticosteroidi e, nel modello animale di meningite, sembra confermata una riduzione del rilascio di fattori proinfiammatori.

■ Un'altra opzione di terapia adiuvante per la meningite è rappresentata dall'impiego delle immunoglobuline polivalenti: studi sperimentali condotti negli ultimi 20 anni sembrano dimostrare come possano migliorare l'opsonizzazione, prevenire l'attivazione indiretta del complemento, proteggere contro la liberazione di endotossina indotta dalla terapia antibiotica, neutralizzare sia l'endotossina, che un'ampia varietà di super-antigeni di origine batterica.
Se somministrate precocemente le immunoglobuline arricchite da IgM infuse endovena (Ig-GAM) potrebbero ridurre i componenti batterici e le tossine in circolo riducendo l'eccessiva risposta pro-infiammatoria e suggerendone un uso razionale come terapia adiuvante nel trattamento dello shock settico e della CID (8). Tuttavia, questi studi sono stati condotti su piccole casistiche che potrebbero non aver permesso di identificare differenze statisticamente significative (9).

> Un recente studio osservazionale multicentrico italiano ha confermato l'impatto favorevole su mortalità e sequele permanenti della terapia adiuvante con Ig-GAM

Al contrario, in un nostro recente studio retrospettivo osservazionale multicentrico condotto in oltre un centinaio di casi di malattia meningococcica invasiva, la terapia adiuvante con Ig-GAM sembra aver comportato un impatto favorevole sulla mortalità e sull'insorgenza di sequele permanenti.

L'analisi di Kaplan-Meier sugli eventi aggregati di mortalità e reliquati permanenti mostra, infatti, una differenza statisticamente significativa a favore dei pazienti trattati con Ig-GAM, p= 0.006 (**Figura 1**) (10).

Conclusioni

Concludendo, sembrano al momento esistere i presupposti scientifici per alcune forme di terapia adiuvante delle meningiti batteriche, in particolare causate da *Neisseria menigitidis*; tuttavia, sono ancora necessari studi clinici prospettici e randomizzati che consentano di individuare quali di queste possono realmente migliorare la prognosi di queste infezioni.

Bibliografia

1. Heckenberg SG, Brouwer MC, van der Ende A, et al. Adjunctive dexamethasone in adults with meningococcal meningitis. Neurology. 2012; 79:1563-1569.
2. Koedel U, Klein M & Pfister HW. New understandings on the pathophysiology of bacterial meningitis. Current Opinion in Infectious Diseases 2010; 23:217-223.
3. Nau R, Djukic M, Spreer A, et al. Bacterial meningitis: an update of new treatment options. Expert review of anti-infective therapy 2015; 13:1401-1423.
4. Brouwer MC, McIntyre P, Prasad K, et al. Corticosteroids for acute bacterial meningitis. Cochrane Database Sys Revi. 2013; 6:CDOO44O5.
5. van Ettekoven CN, van de Beek D, Brouwer MC. Update on community-acquired bacterial meningitis: guidance and challenges. Clinical Microbiology and Infection 2017; 23: 601-606.
6. Uppal L, Singhi S, Singhi P, et al. Role of Rifampin in Reducing Inflammation and Neuronal Damage in Childhood Bacterial Meningitis. The Pediatric Infectious Disease Journal 2017; 36:556-559.
7. Bretonnière C, Jozwiak M, Girault C, et al. Rifampin use in acute community-acquired meningitis in intensive care units: the French retrospective cohort ACAM-ICU study. Critical Care 2015; 19:1-9.
8. Shankar-Hari M, Spencer J, Sewell WA, et al. Bench-to-bedside review: Immunoglobulin therapy for sepsis -biological plausibility from a critical care perspective. Critical Care 2011; 16:206.
9. Busani S, Damiani E, Cavazzuti I, et al. Intravenous immunoglobulin in septic shock: review of the mechanisms of action and meta-analysis of the clinical effectiveness. Minerva Anestesiol. 2016; 82:559-572.
10. Tascini C, Fraganza F, Salani F, et al. Potential role of IgM-enriched immunoglobulin as adjuvant treatment for invasive meningococcal disease. Intensive Care Medicine 2018; 44:261-262.

Controversie d'attualità

Rendere edotto il lettore dei contrasti, a volte apparenti, della ricerca scientifica, fornendogli elementi essenziali per una valutazione indipendente. E' questo lo scopo della nuova rubrica, che affronta i problemi più attuali e dibattuti sugli argomenti propri di ReAd files.

■ **Mario Rizzetto**
Professore Onorario di Gastroenterologia, Università di Torino

La terapia dei nefropatici avanzati con infezione cronica da HCV; ostracizzare il sofosbuvir?

Circa l'80% di sofosbuvir è eliminato dal rene sotto forma del metabolita GS-331007 fosforilato; nei pazienti con disfunzione renale l'esposizione a sofosbuvir è superiore in maniera proporzionale alla gravità della disfunzione renale *(Zimner-Rapuch S, et al. New therapies for hepatitis C: considerations in patients with renal impairment. Drugs. 2014;74:1307-13)*.
Per il possibile accumulo del GS-331007 nelle urine e sulla scorta di studi clinici retrospettivi che hanno rilevato peggioramento della funzione renale, aumento degli effetti collaterali e diminuzione dell'emoglobina (indipendentemente dalla ribavirina) nei pazienti renali avanzati trattati con sofosbuvir *(Saxena V, et al. Safety and efficacy of sofosbuvir-containing regimens in hepatitis C- infected patients with impaired renal function. Liver Int. 2016;36:807-16)* le terapie contro l'HCV a base di sofosbuvir vengono ritenute potenzialmente pericolose nei pazienti con infezione cronica da HCV e insufficienza renale grave (CKD stadio 4: creatinina, in ml/min/1.73 m^2 =15-29 ml; stadio 5: creatinina <15 ml, o in emodialisi). Tant'è che le Linee Guida Americane *(AASLD e IDSA, 21 Sept. 2017)* e quelle Europee *(EASL Recommendation on treatment of Hepatitis C 2018)* suggeriscono di non trattare i pazienti con CKD 4-5 con terapie a base di sofosbuvir ma di preferire terapie sofosbuvir-free.
Tuttavia un recente studio indiano *(Kumar M, et al. Generic sofosbuvir-based direct-acting antivirals in hepatitis C virus-infected patients with chronic kidney disease. Liver Int. 2018;38:2137-48)* ha dimostrato ottimi risultati anche con l'uso di sofosbuvir generico in combinazione con altri DAA generici di produzione locale, la cui efficacia è stata ben dimostrata nel contesto dell'epatite C ordinaria.
Nello studio è stato valutato l'uso e la sicurezza di sofosbuvir generico a piene dosi in combinazione con ribavirina, ledipasvir o daclatasvir in 71 pazienti HCV genotipo 1-3 con CKD stadio 4 o 5, inclusi l'84,5% dei pazienti in emodialisi e il 23,9% con cirrosi, ottenendo con ottima tolleranza una risposta virale sostenuta (HCV RNA <12 UI/ml 12 settimane dalla fine della terapia) nel 100% di casi, con due soli casi di relapse dopo 48 settimane di follow-up post-terapia. Le terapie a base di sofosbuvir appaiono dunque d'alta efficacia nei nefropatici cronici avanzati o emodializzati con infezione da HCV 1 e 3.

Come rispondono alla terapia con DAA i genotipi rari dell'HCV?

Non v'è certezza sulla reale efficacia dei DAA contro l'HCV nei pazienti con epatite cronica C sostenuta dai genotipi 5 e 6 del virus. Questi genotipi sono relativamente rari, la casistica inclusa nei trial registrativi è pertanto scarsa e spesso non raggiuge si-

gnificatività statistica, pur essendo i risultati generalmente buoni. Uno studio recente *(Boyd SD, et al. J Viral Hepatol. 2018;25:969-75)* ha raccolto in 18 trial registrativi fra il 2014 ed il 2017, 81 pazienti con genotipo 5 (16 con cirrosi compensata) e 90 pazienti con genotipo 6 (di vario sottotipo, 14 con cirrosi compensata) trattati con elbasvir/grazoprevir, glecaprevir/pibrentasvir, ledipasvir/sofosbuvir, ombitasvir/paritepravir/ritonavir, sofosbuvir/velpatasvir e sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir. La risposta virale sostenuta 12 settimane dopo la terapia è stata del 93-97% nel genotipo 5 e del 96-100% nel genotipo 6. La terapia con DAA è dunque molto efficace nei più rari genotipi 5 e 6 dell'HCV, come negli altri genotipi virali frequenti nel mondo occidentale.

Qual è il rischio reale della trasmissione dell'HCV nei Beauty Parlour o con la saliva via morsi o sputi?

E' diffuso il timore che l'HCV possa essere trasmesso dai trattamenti di bellezza e dal piercing, oppure con gli sputi o con i morsi. Ma chi è veramente a rischio e presenta la più alta incidenza di infezione acquisita con queste modalità? In termini di infettività la trasmissione può avvenire in differenti momenti del tatuaggio e del piercing, dal riuso di aghi non-disposable, inappropriata sterilizzazione degli strumenti, al riuso di inchiostro prima contaminato col sangue di un paziente infetto.

Una revisione americana non più recente *(Tohme RA, Holmberg SD. Transmission of hepatitis C virus infection through tattooing and piercing: a critical review. Clin Infect Dis. 2012;54:1167-78)* ha considerato in modo critico la letteratura inerente al rischio di trasmissione dell'HCV via tatuaggi e piercing in differenti strati di popolazione, concludendo che non v'è alcuna evidenza di trasmissione nei pazienti che negli Stati Uniti si rivolgono a studi e saloni di bellezza che adottano le appropriate condizione igieniche.

Al contrario il rischio di trasmissione aumenta significativamente quando i procedimenti sono fatti in ambiente non professionale; il rischio del tatuaggio aumenta soprattutto nell'ambiente carcerario, dove questa procedura è praticata fino dal 40% degli internati con l'uso di vari parafernalia non sterili (stringhe di chitarre, clip di carta, aghi per cucire solitamente sterilizzati al calore o con acqua calda). Ovviamente l'incidenza dell'HCV in questo contesto è confusa dall'alta prevalenza di trasmissione via droga endovena; nella disamina americana i carcerati con una storia di tossicodipendenza avevano una probabilità 5 volte superiore di aver fatto un tatuaggio e l'avevano più spesso fatto in prigione.

Un recente commentario *(Pintilie H, Brook G. Commentary: A review of risk of hepatitis B and C transmission through biting or spitting. J Viral Hepat. 2018;25:1423-28)* ha parimenti concluso, sulla base della revisione di 245 recensioni pubblicate nell'arco di più decenni, che in Inghilterra era plausibile la trasmissione solo di due infezioni da HCV con morso (in nessun caso con lo sputo), e la trasmissione dell'HBV in 15 casi con il morso ed in un caso con lo sputo.

La conclusione è stata che la trasmissione dei due virus con saliva non contaminata da sangue manifesto è virtualmente nulla nella popolazione generale poiché la quantità di virus ordinariamente contenuta nella saliva è trascurabile: il rischio aumenta per morsicature in circostanze di aggressioni criminali o da parte di individui mentalmente alterati. In questo contesto è stato anche ipotizzato in più paesi, ad esempio in Inghilterra, di considerare come atto criminale, perseguibile per legge, l'aggressione con morsi e sputi di forze dell'ordine e di operatori sanitari.

Quale la sorte dei linfonodi periilari epatici una volta guarito l'HCV con i DAA?

La domanda se la sono posta Autori giapponesi *(Hikita H, et al. Disappearance of perihepatic lymph node enlargement after hepatitis C viral eradication with direct-acting antivirals. J Viral Hepat. 2018; 25:329-34)*, considerando 472 pazienti con infezione da HCV di vario genotipo e linfonodi periepatici aumentati pre-terapia, che avevano ottenuto

eradicazione dell'HCV con i DAA. I linfonodi sono scomparsi solo in 39 pazienti (23,8%); dunque i linfonodi periilari consensuali all'infezione da HCV scompaiono nel medio termine solo in una minoranza dei casi dopo l'eradicazione del virus. Nondimeno gli Autori concludono che è necessario un follow-up a più lungo termine per sorvegliare un eventuale rischio di insorgenza di epatocarcinoma.

■ **Adriano Lazzarin**
Divisione di Malattie Infettive, IRCCS Ospedale San Raffaele, Università Vita-Salute, Milano

Test and Treat: un test e una compressa possono curare l'AIDS?

Il semplice ed attraente slogan di grande attualità Test and Treat (T&T) si presta in realtà a molte differenti interpretazioni ed induce a diverse considerazioni in proposito. Naturalmente mi riferisco alla lettura dello statement T&T nel campo dell'infezione da HIV/AIDS, che ha nel percorso di diagnosi (test) e cura (treat) alcune peculiarità che ne differenziano la declinazione nella realtà rispetto ad altre patologie cui può essere riferito.
Che l'indicazione ad eseguire il test ed iniziare un trattamento antiretrovirale efficace quanto prima sia necessario è indiscutibile; non solo nei paesi in via di sviluppo o in aree di recente outbreak epidemico (Est Europa) dove il numero dei casi di sieropositivi accertati e curati è ancora molto basso, ma anche nei paesi industrializzati nei quali l'offerta del test e l'inizio di una cART efficace sono disponibili da molti anni.

TAB. **1** T&T

1.	**Instant treatment:** esecuzione del test rapido (con test salivare o finger stick, anche senza prelievo) e trattamento immediato o con prelievo accantonato per valutazioni successive
2.	**Same day treatment:** esecuzione del test e degli esami di laboratorio standard nello stesso giorno
3.	**One day treatment:** esecuzione degli esami di laboratorio in PLWHA che arriva al Centro Specializzato già sapendo di essere HIV+ (inclusi HIV, quindi RNA e CD4)
4.	**Fast treatment (senza test genotipico di resistenze, GRT):** un trattamento rapido raccolti **gli esami:** 2 giorni come per la PHI (senza GRT) oppure 7 giorni con GRT
5.	**SOC therapy (con GRT):** attuale "gold standard" di cura con GRT a distanza di 10 (minimo) e 30 (max) giorni dalla prima visita

Va innanzitutto precisato che la sigla T&T rappresenta un insieme di modalità di intervento diagnostico e terapeutico che condividono l'esigenza di applicare il più rapidamente possibile il postulato che tutti i pazienti sieropositivi devono essere trattati, ma che sottendono attori, procedure e finalità diversificate a seconda del contesto in cui ci si trova ad operare e delle caratteristiche dei candidati alla cura. Per discuterne è indispensabile a mio avviso scorporare T&T nelle diverse modalità con le quali può essere declinato (**Tabella 1**).

T&T: quando iniziare?

I fautori dell'applicazione universale del principio T&T sostengono (a ragione) che prima si comincia il trattamento meglio è, perchè viene azzerato più in fretta il rischio di trasmissione da parte del soggetto HIV+ trattato (Undetectable=Untrasmissible), perchè le combinazioni a tre farmaci di più corrente uso (con INSTI o PI/c come 3° farmaco) hanno probabilità di successo superiori al 90%. Inoltre l'immediato aggancio del PLWHA al Centro di Cura evita rischi di rinunce per ripensamenti controproducenti per il singolo e per la collettività, infine il rischio di incorrere in ceppi virali resistenti è accettabile (<10%) e comunque rimediabile con una successiva modifica della cART. Nello scenario italiano la situazione è diversa e non induce ad imboccare una scorciatoia di questo genere che personalmente ritengo attualmente un po' istintiva e non sufficientemente meditata.

T&T: quali le diverse applicazioni?

L'*instant treatment* dovrebbe consistere nel fatto che una persona a rischio venga trovata reattiva ad un test con risposta rapida (finger stick, test salivare EIA di ultima generazione con Ab e Ag!!!), e, quindi, viene trattata con una cART 3D che include un terzo farmaco ad alta barriera genetica.
Il *same day treatment* vuol dire nella realtà dei centri clinici italiani che la persona appena riscontrata HIV+ con test di laboratorio, fatti gli esami necessari (inclusi HIV RNA e conta dei CD4 di cui il prescrittore possa auspicabilmente disporre) comincia in giornata una cART in accordo con quanto riscontrato.
L'*one day treatment* interpreta la situazione più comune: persone che hanno fatto preliminarmente il test (spesso in altra sede) perché già sintomatici (come gli advanced naive) e/o con comorbilità sospette o in corso, vengono presi in carico da una UO specializzata nella diagnosi e cura di HIV, che in un giorno (fatti gli esami di laboratorio che includano HIV RNA e CD4, HLA e indagini necessarie per formulare una diagnosi corretta) prescrive la terapia antiretrovirale più idonea.
Nella realtà italiana non è però usuale che in un giorno si possa disporre di tutti gli esami necessari, tuttavia quando ci sono situazioni che lo richiedono (infezione acuta come esempio paradigmatico), in 48 ore *(Fast Treatment)* possono offrire una diagnostica sufficiente per iniziare una cura, cui tutti i centri clinici si potrebbero adeguare (GRT escluso o accantonato per una successiva conferma della cART prescritta).

A quali rischi espone il T&T?

Il lancio della parola d'ordine T&T può costituire uno strumento con il quale rafforzare il principio del diritto di tutti i sieropositivi di essere curati dovunque senza indugio ed essere uno stimolo ad adeguare gli attuali standard di cura (SOC therapy cioè scelta della cART in base alle LG) e ad abbreviare i tempi necessari per la diagnostica in tutti i centri (incluse le resistenze) entro due settimane (oggi non è così!!!). Esso sottende, però, il rischio di banalizzare un intervento curativo complesso e di portare alla sottovalutazione di una infezione cronica evolutiva ad alto rischio di progressione. E' evidente il trend a liberarsi al più presto di alcune vecchie regole (la legge 135/90 prevede che la sieropositività venga confermata in Western Blot) e di cambiare vecchie abitudini (eccesso di personalizzazione della terapia antiretrovirale), ma non mi sembra che il punto di arrivo sia al momento l'aforisma *"una compressa uguale per tutti subito e per sempre"*.
Gli stakeholder sanno per formazione ed esperienza che iniziare la cura contro HIV/AIDS non è quasi mai una scelta semplice per varie ragioni, ad esempio: malattie concomitanti al primo riscontro della infezione (epatite, tubercolosi, insufficienza renale o epatica) prevedono scelte terapeutiche compatibili con la cura delle comorbilità; per PLWHA con alte viremie e bassi CD4 vanno scelti regimi di ART più indicati di altri e va previsto un monitoraggio più serrato della progressione della infezione. La scelta di uno schema di cART deve essere guidata dalla conoscenza del genotipo virale per una maggiore garanzia di efficacia virologica nell'immediato e sul lungo periodo, consentendo di non dispendere future opzioni terapeutiche in caso di fallimenti.
In vari contesti e diverse occasioni è emersa la criticità della inadeguatezza della diagnostica immuno-virologica ad un management moderno ed innovativo della cura della infezione da HIV, non dobbiamo cadere nella trappola di credere e far credere che bastino un test ed una compressa per curare l'AIDS (non è così!!!), ma cogliere l'occasione della presa che lo slogan sta avendo per cambiare radicalmente disponibilità territoriale e tempi di risposta della diagnostica. Un "fugace incontro" medico-paziente in cui si decide la cura per tutta la vita rischia, infatti, di vanificare il decennale lavoro fatto per creare nel rapporto medico paziente una fondamentale leva per l'aderenza dei pazienti. Una cART scelta in modo affrettato porterebbe a disperdere il patrimonio di conoscenze accumulato in questi anni per arrivare ad una cART efficace e tollerata per decenni nella maggior parte dei casi trattati.

2° Congresso Nazionale Società Italiana di Virologia (SIV-ISV)

Roma, 28-30 novembre 2018

Guido Antonelli
Dipartimento di Medicina Molecolare e UOC Microbiologia e Virologia/AOU Policlinico Umberto I Sapienza Università di Roma

L'Aula Magna dell'Università "La Sapienza" di Roma ha ospitato il 2° Congresso Nazionale della SIV-ISV-Società Italiana di Virologia-Italian Society for Virology, punto di incontro annuale dei ricercatori italiani nel campo della virologia in tutti gli ambiti di applicazione: medico-clinico, genetico-molecolare, veterinario, vegetale e ambientale.
Diverse le sessioni tematiche previste nel programma scientifico, dedicate a interazioni virus-ospite e patogenesi, genetica dei virus e terapia genica, terapia antivirale e diagnosi delle infezioni virali, neurovirologia, virologia oncologica e retrovirus, vaccini e biotecnologie, virologia veterinaria e virologia ambientale e delle piante.

Di particolare interesse è stata la sessione sulle biotecnologie. Accanto a numerosi contributi di gruppi italiani, è stato fatto il punto sulle strategie di manipolazione della sequenza del genoma umano volte alla eradicazione dell'infezione da HIV.
B. Berkout dell'Università di Amsterdam ha riferito come il sistema CRISPR/Cas9, composto da un breve RNA guida (gRNA) e dall'endonucleasi Cas9, sia stato utilizzato nel campo della infezione da HIV come strumento in grado di operare un "taglio" del provirus in maniera molto mirata, perché guidato da sequenze specifiche.
Il "taglio" è immediatamente seguito dalla riparazione del DNA, con conseguente introduzione di mutazioni (principalmente delezioni e inserzioni) che influenzano negativamente l'infettività di HIV. In sistemi in vitro il sistema CRISPR ha dimostrato la capacità di attaccare direttamente il reservoir del DNA provirale e di rendere "inattivo" il DNA virale integrato.

> Come auspicato dalla SIV-ISV, i partecipanti hanno condiviso una interessante e preziosa occasione di aggiornamento e di scambio di informazioni/considerazioni

Un argomento molto simile è stato discusso da **K. Khalili** della Temple University di Philadelfia, che ha mostrato i risultati di un suo studio che può essere considerato un importante proof-of-concept. Infatti, i dati dimostrano che, in topi umanizzati, l'escissione del DNA provirale dell'HIV-1 dalle cellule immunitarie dei pazienti, e il loro conseguente declino nel livello di virus competente per la replicazione, può essere ottenuta dopo trattamento con vettori lentivirali contenenti il sistema CRISPR/Cas9.
Sebbene molto promettenti, entrambe le strategie richiedono ulteriori approfondimenti prima della loro valutazione in sperimentazioni cliniche. In effetti gli stessi relatori hanno sottolineato che alcuni aspetti farmacologici (ad esempio la somministrazione del "sistema CRISPR" e la potenziale tossicità a lungo termine) devono ancora essere affrontati in dettaglio.

Focus su vaccini e biotecnologie, variabilità genetica dei virus enterici, interpretazione dei test di laboratorio per la diagnosi di infezione da virus Zika, ottimizzazione della ART ed eradicazione di HCV

■ Tra gli altri argomenti discussi, **P. Turriziani** dell'Università La Sapienza di Roma, ha riferito che, dalle ultime stime, i virus enterici, in particolare i rotavirus e i norovirus, sono una delle principali cause di gastroenterite nel mondo.
L'infezione da rotavirus è la principale eziologia relativamente alla mortalità da diarrea. Questa infezione colpisce principalmente il bambino e rappresenta quasi il 40% dei ricoveri ospedalieri, soprattutto nei paesi in via di sviluppo. La variabilità genetica dei virus associati a gastroenteriti virali pone dei seri problemi relativamente allo sviluppo di vaccini efficaci.
Per quanto riguarda la diagnostica è stato sottolineato che la messa a punto di metodiche multiplex o sindromiche permette, oggi più di ieri, di affrontare il problema della diagnosi di gastroenteriti virali. Tuttavia, una attenta valutazione della carica virale oltre che un continuo contatto tra laboratorio e clinica è richiesta per una corretta diagnosi.

■ **M.R. Capobianchi** dell'INMI L. Spallanzani di Roma, ha descritto in maniera dettagliata gli ultimi dati sulla malattia da infezione da virus Zika dedicando ampio spazio all'interpretazione dei risultati dei test di laboratorio per la diagnosi di infezione. Quest'ultima è ancora complicata dall'assenza di un saggio "gold standard". In pratica, i test molecolari pur essendo molto specifici hanno una sensibilità variabile e non sono ancora molto diffusi, mentre i test sierologici, pur avendo una buona sensibilità, soffrono di una specificità non elevata in quanto i saggi di rilevazione degli anticorpi contro il virus Zika hanno una buona probabilità di rilevare una cross-reattività con virus correlati. Il tipo di saggio eseguito e la tempistica relativa alla possibile esposizione al virus Zika dipendono, oltre che dalla disponibilità dei test, anche da considerazioni epidemiologiche e algoritmi diagnostici.

■ **A. Antinori** dell'INMI L. Spallanzani di Roma, ha parlato della ottimizzazione della terapia anti-HIV. Dalla discussione sono emerse alcune conferme: l'inizio immediato della terapia porta ad un miglioramento clinico significativo che è particolarmente evidente nei soggetti adulti anziani asintomatici, naive alla ART con conta di CD4 superiore a 500 cellule per mmc e che hanno un basso rapporto CD4-CD8, o una elevata carica virale.
Gli inibitori dell'integrasi di seconda generazione sono altamente efficaci nel paziente naive anche con una carica virale molto elevata (>100.000 copie/ml).

■ **M. Andreoni** dell'Università "Tor Vergata" di Roma, nel sottolineare che l'eradicazione dell'infezione da HCV rappresenta uno degli obiettivi dell'OMS in quanto la malattia da HCV viene considerata globalmente un serio problema di salute pubblica, ha riportato che, in mancanza di un vaccino e vista la disponibilità di farmaci anti-HCV efficaci e sicuri, è possibile lavorare sulla terapia come prevenzione. Il successo del trattamento dell'infezione da HCV, e della conseguente prevenzione della trasmissione, dipende dall'attuazione di studi dettagliati sulla prevalenza dell'HCV, da eseguire prima di intraprendere la suddetta strategia.

11° CONGRESSO NAZIONALE

ICAR

Italian Conference on AIDS and Antiviral Research

5-7 GIUGNO 2019

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO

Presidenza del Congresso
Antonella Castagna
Antonella d'Arminio Monforte
Massimo Puoti
Giuliano Rizzardini

Promosso da
SIMIT Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali

ICAR torna a Milano per discutere delle metodologie e dei temi oggi cruciali nella battaglia contro l'infezione da HIV e le altre infezioni virali. Ripropone con energia intatta un congresso caratterizzato da un **approccio abstract-driven**, da una forte interazione tra ricerca di base, translazionale e clinica e ispirato dalla necessità di un linguaggio comune tra comunità scientifica, dei pazienti e società civile.

ICAR 2019 at a glance

- 4 Corsi pre-congressuali avanzati
- 43 Sessioni Scientifiche
- Mauro Moroni Lecture e 6 Keynote Lectures
- ICAR-CROI, ICAR e SIMIT Awards
- Villaggio Community delle Associazioni
- Scholarship Giovani e Community

ICAR 2019 vuole rivolgersi anche alla popolazione e abbracciare la città da cui ha mosso i primi passi con l'offerta del **Test Rapido HIV-HCV**, il **Concorso RaccontART** per gli studenti e **ICARun**.

ICAR 2019: servizi esclusivi per i partecipanti

- Poster4you
- USB Abstract
- ICAR App
- ICAR Tube e Social

AGGIORNAMENTI E INFORMAZIONI SUL PORTALE
www.icar2019.it

Sede Congressuale **Università degli Studi di Milano** Via Festa del Perdono 7, 20122 Milano
Provider e Segreteria Organizzativa **Effetti srl** Via G.B. Giorgini 16, 20151 Milano - Tel. +39 02 3343281 - Fax +39 02 38002105
icar2019@effetti.it - @ICARcongress

Seguici su:

READY TO GO!

Disponibilità presso AIFA in data 09/03/2018 Cod. PHIT/SYM/0218/0004 RCF, classe, prezzo e regime di fornitura di Symtuza® in allegato

Symtuza®
(darunavir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamide)
800mg/150mg/200mg/10mg

Symtuza® è indicato per il trattamento dell'infezione da virus dell'immunodeficienza umana di tipo 1 (HIV-1) negli adulti e negli adolescenti (di età pari o superiore a 12 anni e con peso corporeo di almeno 40 Kg). L'analisi del genotipo deve guidare l'utilizzo di Symtuza®.[1]

BIBLIOGRAFIA

1. **Symtuza®**. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

janssen Infectious Diseases & Vaccines

Questo numero di ReAd files è stato realizzato con il contributo incondizionato di: