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

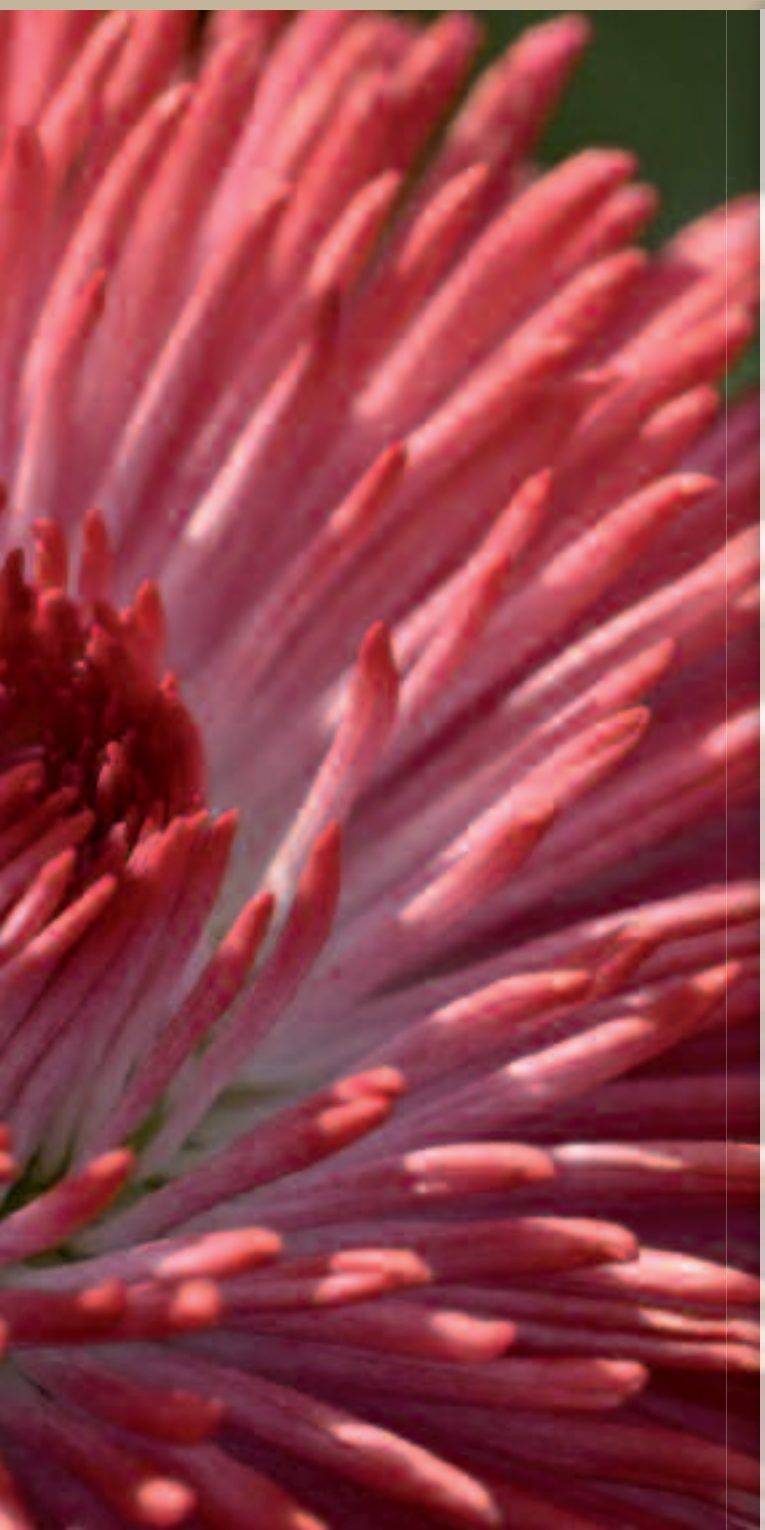
Anno 20 - N.2 GIUGNO 2019

www.readfiles.it

ReAd files

Fondata da **Mauro Moroni**

Trimestrale di aggiornamento medico



pag. 3
Editoriale
Terapia genica: una realtà clinica per la cura dei disordini ereditari e non solo

pag. 7
Percorsi clinici
Il long-acting come strategia terapeutica in HIV

Biologia e significato dell'RNA pregenomico dell'HBV

Gli inibitori di pompa protonica: maneggiare con cura nei pazienti epatopatici

Valutazione non invasiva del danno epatico in pazienti a rischio di steatosi epatica: stato dell'arte

Globalizzazione e flussi migratori: impatto sull'epidemiologia delle resistenze

L'uso di modelli predittivi nella gestione terapeutica dei pazienti con infezione da enterobatteri resistenti ai carbapenemi

Controversie d'attualità

pag. 36
Hot topics
West Nile Virus

pag. 39
Meeting reports
5th ICONA Foundation Meeting

Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI)

Highlights dall'International Liver Congress-EASL

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

Editoriale

■ Terapia genica: una realtà clinica per la cura dei disordini ereditari e non solo — pag. 3
Daniela Cesana

Percorsi clinici

■ Il long-acting come strategia terapeutica in HIV — pag. 7
Giovanni Di Perri

■ Biologia e significato dell'RNA pregenomico dell'HBV — pag. 12
Gian Paolo Caviglia, Antonella Olivero

■ Gli inibitori di pompa protonica: maneggiare con cura nei pazienti epatopatici — pag. 15
Silvia Nardelli, Stefania Gioia, Lorenzo Ridola, Manuela Merli, Oliviero Riggio

■ Valutazione non invasiva del danno epatico in pazienti a rischio di steatosi epatica: stato dell'arte — pag. 18
Salvatore Petta

■ Globalizzazione e flussi migratori: impatto sull'epidemiologia delle resistenze — pag. 22
Giancarlo Ceccarelli

■ L'uso di modelli predittivi nella gestione terapeutica dei pazienti con infezione da enterobatteri resistenti ai carbapenemi — pag. 26
Maddalena Giannella, Stefano Ianniruberto, Pierluigi Viale

■ **Controversie d'attualità**

- Test genotipico a tutti i costi? — pag. 30
Stefano Rusconi
- Qual è l'uso razionale della terapia antivirale nella trasmissione materno-infantile di HBV? — pag. 31
Michele Pinon, Pier Luigi Calvo
- Commento — pag. 34
Tommaso Stroffolini

Hot topics

■ West Nile Virus — pag. 36
Maria Sessa

Meeting reports

■ 5th ICONA Foundation Meeting — pag. 39
Roma, 28-30 gennaio 2019
Intervista ad Antonella d'Arminio Monforte

Coinfezione HIV/HCV: dai dati HepaICONA all'impatto sulla pratica clinica — pag. 40
Massimo Puoti, Roberto Rossotti

■ Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI) — pag. 44
Seattle, Washington, 4-7 marzo 2019
HIV cure, ATI, studi clinici con antiretrovirali, resistenza farmacologica
Stefano Rusconi

Aggiornamenti su TB e HIV — pag. 46
Anna Sara Navazio, Giammarco Raponi, Guido Antonelli

■ Highlights dall'International Liver Congress-EASL — pag. 50
Epatite virale e trapianto di fegato
Vienna, 10-14 aprile 2019
Mario Rizzetto, Silvia Martini

Steatosi non alcolica (NAFLD) — pag. 55
Serena Pelusi, Luca Valenti

ReAd*files*

TRIMESTRALE DI AGGIORNAMENTO MEDICO
N. 2 GIUGNO 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 G.B. 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.

Terapia genica: una realtà clinica per la cura dei disordini ereditari e non solo

■ **Daniela Cesana**
Unità di Biosicurezza della terapia genica e mutagenesi inserzionale, San Raffaele-Telethon Institute for Gene Therapy (SR-Tiget), Ospedale San Raffaele, Milano

L'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) definisce un prodotto medicinale di terapia genica una sostanza biologica che consiste in o contiene un acido nucleico ricombinante utilizzato per regolare, riparare, sostituire, aggiungere o eliminare una sequenza genetica. La terapia genica si è ampiamente sviluppata, a partire dalla seconda metà del XX secolo, grazie ai progressi compiuti nella comprensione delle basi molecolari di molte malattie umane e alla messa a punto di tecniche molecolari efficienti per il trasferimento dei geni.

Theodore Friedmann, più di quarantacinque anni fa, fu il primo ad ipotizzare l'utilizzo di queste tecnologie nella cura dei disordini monogenici ereditari (1).

Contrariamente ai trattamenti farmacologici a base proteica che richiedono infusioni ripetute, la terapia genica offre la possibilità di intervenire direttamente e tramite unica somministrazione sulle cause genetiche che determinano la malattia. I fattori che maggiormente ne determinano il successo sono: i) l'efficienza con cui il materiale genetico viene trasferito alle cellule bersaglio, poichè il numero di cellule corrette dovrà essere sufficiente per migliorare la condizione di malattia; ii) la capacità delle cellule ingegnerizzate o del sistema di trasferimento di sfuggire al riconoscimento immunologico; iii) la capacità delle cellule ingegnerizzate di sopravvivere a lungo termine o trasmettere la modifica genetica alla loro progenie.

Il target cellulare e le caratteristiche molecolari della patologia influenzano la scelta del metodo utilizzato per il trasferimento genico. I vettori virali ricombinanti - derivati da retrovirus murini, lentivirus e virus adenoassociati - sono i sistemi maggiormente utilizzati per il trasferimento degli acidi nucleici con funzione terapeutica. In questi vettori, il genoma del virus parentale è stato modificato in modo da preservare le sue capacità infettive, necessarie per trasferire con efficienza il materiale genetico, ma è stato privato di quelle replicative e patogeniche. Data la capacità di integrare il genoma virale in quello cellulare, i vettori retrovirali (VR) e lentivirali (VL) sono preferenzialmente utilizzati negli approcci di terapia genica ex vivo su cellule staminali ematopoietiche (CSE) e linfociti T. Con questi sistemi si garantisce che la modifica genetica sia permanente e venga ereditata stabilmente in tutta la progenie cellulare. Grazie all'elevato tropismo cellulare, i vettori adenovirali associati (VAA) sono ampiamente utilizzati nelle procedure di terapia genica in vivo aventi come target le cellule muscolari, neuronali, epatiche o fotorecettori della retina.

TAB. **1** Studi clinici di terapia genica

Cellula target	Malattia	Vettore, Transgene	ID trial clinico	Istituto	Prodotto approvato
CSE	Sindrome di Wiskott/Aldrich	VL, WAS	NCT01515462	San Raffaele Telethon Institute of Gene Therapy, Milano	
		VL, WAS	NCT01347242 NCT01347346 NCT02333760	Ospedale Necker, Parigi/University College, Londra/Genethon, Parigi	
	Immunodeficienza dell'adenosina deaminasi	VR, ADA		San Raffaele Telethon Institute of Gene Therapy, Milano	EMA (2016) Strimvelis
		VL, ADA	NCT02999984	Università della California	FDA (2015)
	Immuno-deficienza del recettore per IL2 (X-SCID)	VR, IL2Rγ	NCT01410019 NCT01129544	Ospedale Necker, Parigi/Boston Children's Hospital	
		VL, IL2Rγ		National Institute of Allergy and Infectious Diseases, Bethesda	
	Adrenoleucodistrofia	VL, ABCD1		St. Vincent de Paul, Parigi	
		VL, ABCD1		Vari centri accademici	
	Leucodistrofia Metacromatica	VL, ARSA	NCT01560182	San Raffaele Telethon Institute of Gene Therapy, Milano	EU Orphan Drug (2007)
	β–talassemia	VL, β -globina	NCT02453477	San Raffaele Telethon Institute of Gene Therapy, Milano	
		VL, β -globina	NCT01639690	Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York	
	Anemia Falciforme	VL, β -globina	NCT02151526, NCT02140554	Ospedale di Parigi/Vari centri accademici USA	FDA (2015), EMA (2016)
		VL, β -globina	NCT02247843	Università della California	
Linfociti T	Leucemie Linfoblastiche Acute (adulti)	VR, CAR-CD19		Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York	FDA (2014)
	Leucemie Linfoblastiche Acute (pediatriche)	VL, CAR-CD19		Università della Pennsylvania	FDA (2017) EMA (2016)
	Linfoma a cellule B	VR, CAR-CD19	NCT00924326	National Cancer Institute, Bethesda	FDA (2014)
	HIV	Modifica CCR5		Università della Pennsylvania	
Epatociti	Emofilia B	VAA tipo 8, Fattore IX		Royal Free Hospital, Londra/St. Jude, Memphis	FDA (2014) EMA (2017)
		VAA tipo 100, Fattore IX		Spark Therapeutics, Pennsylvania	FDA (2016) EMA (2017)
		VAA tipo 5, Fattore IX	NCT02396342	uniQure, Amsterdam	FDA (2017) EMA (2017)
	Emofilia A	VAA tipo 5, Fattore VIII	NCT02576795	Vari centri accademici	EMA (2017)
		VAA tipo 200, Fattore VIII	NCT03003533	Spark Therapeutics, Pennsylvania	
Miociti	Deficienza della Lipoproteina Lipasi	VAA tipo 1, LPL		uniQure, Amsterdam	EMA (2012), Glybera
Foto recettori retinici	Distrofie ereditarie della retina	VAA tipo 2, RPE65		Children's Hospital di Philadelphia/Spark Therapeutics	FDA (2017)
		VAA tipo 2, RPE65		University College, Londra/Università della California	

*CSE = cellule staminali emopoietiche

Dai primi studi a Strimvelis

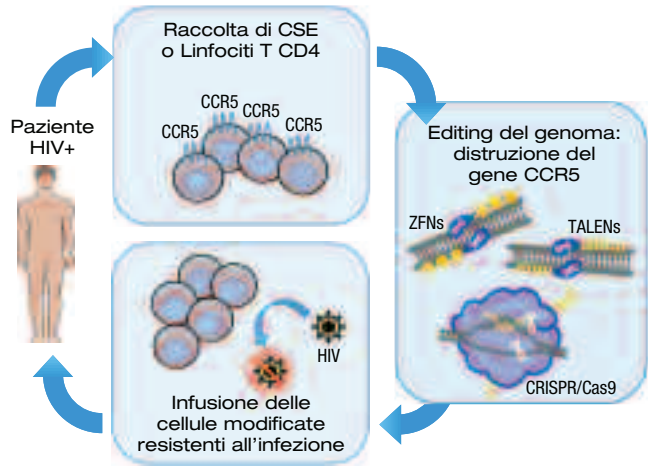
*I primi trial clinici per la cura di malattie genetiche rare iniziarono nei primi anni '90, ma in molti casi i risultati ottenuti furono deludenti, a causa dell'insorgenza inaspettata di eventi avversi, quali risposte infiammatorie acute o neoplasie indotte dall'integrazione del genoma virale. Se da una parte questi eventi negativi crearono scetticismo e dubbi verso le pratiche di terapia genica, dall'altra favorirono lo sviluppo di una ricerca di base più accurata e multidisciplinare. Grazie a questa cooperazione scientifica, gli studi di fase clinica I/II effettuati negli ultimi 10 anni in più di 200 pazienti hanno mostrato chiare evidenze di efficacia e sicurezza nel trattamento di diversi disordini genetici ereditari come talassemia, emofilia, immunodeficienze congenite, leucodistrofie e distrofia retinica (**Tabella 1**) (2, 3). Questi risultati hanno altresì promosso l'avanzamento e l'approvazione di alcuni approcci come farmaci di elezione da parte delle autorità regolatorie europee e USA (2, 3). Un esempio tutto italiano e autorizzato alla commercializzazione da parte dell'EMA nel 2016 è rappresentato da Strimvelis, il primo medicinale di terapia genica sviluppato nei laboratori del San Raffaele Telethon Institute for Gene Therapy per la cura di pazienti affetti da un'immunodeficienza severa (4, 5).*

Applicazioni/evoluzione terapeutica

Sebbene l'obiettivo più diretto e naturale per le applicazioni di terapia genica fosse la cura delle malattie monogeniche ereditarie, ben presto ci si è resi conto che lo spettro di potenzialità terapeutiche poteva essere esteso ad altre patologie ben più diffuse, quali neoplasie e malattie infettive croniche. Nella lotta contro il cancro, le strategie sviluppate sono riconducibili a due categorie: quelle che puntano direttamente alle cellule tumorali per andare a bloccare/inibire la proliferazione neoplastica, e quelle che invece mirano a potenziare la risposta immunitaria adattativa contro le cellule tumorali. Eventi di remissione tumorale completa sono stati descritti in pazienti affetti da leucemie B e trattati con cellule T ingegnerizzate per esprimere un recettore chimerico specifico che ha indotto l'attivazione di una risposta immunitaria efficace contro le cellule tumorali (6, 7).

*L'ingegnerizzazione delle cellule T è stata applicata con successo anche in ambito virologico nel tentativo di contrastare l'infezione da HIV (**Figura 1**). In un primo studio, linfociti T di pazienti infetti sono stati modificati geneticamente per produrre un RNA complementare al genoma vi-*

FIG. **1** Approcci sperimentali di terapia genica per la cura dei pazienti HIV+



Le cellule staminali ematopoietiche (CSE) o i linfociti T CD4+ vengono isolati dal sangue periferico del paziente HIV+.
Il genoma di queste cellule viene quindi modificato ex vivo, attraverso l'utilizzo di piattaforme molecolari differenti, ZFN (zinc finger nucleoprotein), TALEN (Transcription Activator-Like Effector Nuclease) o CRISP/Cas9 (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats), che andando ad inserire tagli specifici nel locus del gene CCR5, ne promuoverebbero la distruzione. L'assenza del recettore CCR5 sulla membrana cellulare blocca l'ingresso del virus rendendo le cellule modificate naturalmente resistenti all'infezione virale.

rale che andasse ad interferire con il suo processo replicativo (8, 9). In uno studio successivo, applicando per la prima volta le tecniche più avanzate di terapia genica, note come targeted genome editing, si è andati ad eliminare in maniera mirata dal genoma di cellule T prelevate da pazienti sieropostivi una porzione del gene CCR5, recettore cellulare necessario per veicolare l'ingresso del virus nella cellula, e la cui assenza rende i linfociti T resistenti all'infezione virale. Sebbene entrambi gli approcci non abbiano portato all'eradicazione dell'infezione, nel sangue dei pazienti trattati si è osservata una riduzione della carica virale in assenza di terapia antiretrovirale farmacologica e selezione positiva delle cellule T modificate (8-10).
Considerando che l'eradicazione dell'infezione virale è stata osservata ad oggi solo in 2 pazienti sieropositivi sottoposti a trapianto allogenico con CSE in cui l'espressione del gene CCR5 era abrogata dalla presenza in omozigosi della mutazione naturale Δ32 (11, 12), è plausibile ipotizzare che, se le tecniche di targeted genome editing sul CCR5 avvenissero direttamente sulle CSE del paziente infetto potrebbero essere raggiunti risultati migliori e potenzialmente definitivi. Studi clinici per testare l'ipotesi sono in corso.

Aspetti etici

Infine, riguardo alle pratiche di terapia genica la comunità scientifica ha redatto un decalogo in cui ha affermato che non vi sono controindicazioni etiche o deontologiche nell'applicazione di queste procedure su cellule somatiche per scopi terapeutici, mentre è ancora prematura la loro applicazione su cellule embrionali umane (13). E' stata infatti fortemente criticata l'attività di editing sul gene CCR5 svolta da un ricercatore cinese sulle cellule embrionali di due bambine concepite da genitori sieropositivi al fine di renderle immuni dall'infezione (14). Le conseguenze funzionali in un individuo adulto di un intervento di modifica genetica eseguito a livello embrionale non sono state ancora caratterizzate e, soprattutto in questo caso, è contestabile il fatto che nel genoma della specie umana venga introdotta una modifica ereditabile, e dalle conseguenze poco note, solo per impedire la trasmissione verticale di un'infezione virale che può facilmente essere evitata utilizzando metodi alternativi più semplici e scientificamente validati.

Bibliografia

1. Friedmann T, Roblin R. Gene therapy for human genetic disease? Science 1972; 175(4025):949-55.
2. Dunbar CE, et al. Gene therapy comes of age. Science 2018; 359(6372). pii:eaan4672. doi:10.1126/ science.aan4672.
3. Naldini L. Gene therapy returns to centre stage. Nature 2015; 526(7573):351-60.
4. Aiuti A, et al. Gene therapy for ADA-SCID, the first marketing approval of an ex vivo gene therapy in Europe: paving the road for the next generation of advanced therapy medicinal products. EMBO Molecular Medicine 2017; 9(6):737-740.
5. Monaco L, Faccio L. Patient-driven search for rare disease therapies: the Fondazione Telethon success story and the strategy leading to Strimvelis. EMBO Molecular Medicine 2017; 9(3):289-292.
6. Brentjens RJ, et al. CD19-targeted T cells rapidly induce molecular remissions in adults with chemotherapy-refractory acute lymphoblastic leukemia. Science Translational Medicine 2013; 5(177):177ra38.
7. Park JH, et al. Long-Term Follow-up of CD19 CAR Therapy in Acute Lymphoblastic Leukemia. The NEJM 2018; 378(5):449-459.
8. Levine BL, et al. Gene transfer in humans using a conditionally replicating lentiviral vector. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 2006; 103(46):17372-7.
9. Tebas P, et al. Antiviral effects of autologous CD4 T cells genetically modified with a conditionally replicating lentiviral vector expressing long antisense to HIV. Blood; 2013. 121(9):1524-33.
10. Tebas P, et al. Gene editing of CCR5 in autologous CD4 T cells of persons infected with HIV. NEJM 2014; 370(10):901-10.
11. Gupta RK, et al. HIV-1 remission following CCR5 Δ32/Δ32 haematopoietic stem-cell transplantation. Nature, 2019; 568(7751):244-248.
12. Hutter G, et al. Long-term control of HIV by CCR5 Δ32/Δ32 stem-cell transplantation. N Engl J Med 2009; 360(7):692-8.
13. in Human Genome Editing: Science, Ethics, and Governance 2017: Washington (DC).
14. Cyranoski D, Ledford H. Genome-edited baby claim provokes international outcry. Nature 2018; 563(7733):607-608.

Il long-acting come strategia terapeutica in HIV

Giovanni Di Perri
Clinica di Malattie Infettive, Dipartimento di Scienze Mediche, Università degli Studi di Torino

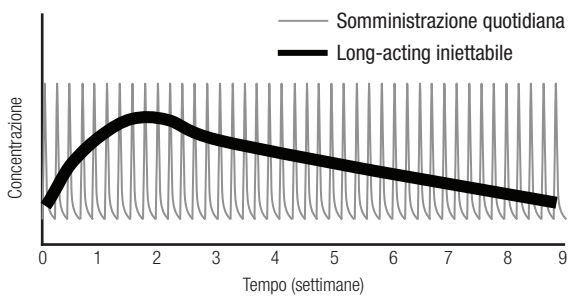
Oltre vent'anni di polichemioterapia antiretrovirale hanno fissato specifici valori parametrici di efficacia da raggiungere, mantenere e possibilmente migliorare nel tempo. Si tratta evidentemente della soppressione virale permanente e del recupero di una funzionalità immunitaria la cui magnitudo si correla proporzionalmente a specifiche riduzioni di rischio sia nell'ambito delle patologie AIDS-correlate che, in un contesto più ampio, relativo a quanto più comunemente avviene con l'avanzare dell'età.

La terapia antiretrovirale (ART), pur nella consapevolezza applicativa dei notevoli progressi chemioterapici che hanno avuto luogo in queste intense decadi di ricerca clinica, rimane un esercizio permanente, che deve quindi fare i conti non solo con la specifica aderenza alla ART stessa ma anche con le addizionali necessità di terapia medica che nel corso del tempo invariabilmente tendono a presentarsi (1).

I nuovi farmaci long-acting

In questa prospettiva trova opportuna collocazione lo sviluppo attualmente in corso di soluzioni terapeutiche iniettabili in grado di garantire una copertura nel tempo senza dover ricorrere alla quotidiana assunzione della terapia per via orale (**Figura 1**). Si tratta in prima istanza dell'associazione di due farmaci, un nuovo inibitore dell'integrasi (INSTI), cabotegravir (CAB), da somministrare in combinazione con rilpivirina (RPV), inibitore non nucleosidico della trascrittasi inversa (NNRTI) (2). Questa associazione iniettabile presenta un profilo farmacocinetico che ne permette la somministrazione a cadenza mensile, oppure, a dosi maggiori, ogni due mesi, in quanto si tratta di una preparazione farmaceutica a cessione protratta (long-acting, LA) (3, 4).

FIG. **1** Simulazione grafica del profilo farmacocinetico di una terapia orale e di una terapia long-acting iniettabile



> Nuove soluzioni terapeutiche iniettabili garantiscono una copertura prolungata con il vantaggio di un'aderenza mensile o più

La sperimentazione clinica che ne ha comprovato l'efficacia (studi LATTE-1 e LATTE-2) si è avvalsa di un disegno sperimentale ispirato alla massima cautela, con una fase preliminare per via orale e, quindi, il passaggio alla formulazione iniettabile nei pazienti virosoppressi (2, 5).

I risultati dello studio, completi di indicatori della soddisfazione dei pazienti (in merito soprattutto

alla comodità della ridotta frequenza di somministrazione rispetto ad una terapia orale standard ad assunzione quotidiana) (**Figura 2**), hanno inoltre permesso l'ottimizzazione dei dosaggi stessi da proporre in funzione della durata dell'intervallo fra le iniezioni. Recente l'update dal CROI sull'andamento degli studi sulle strategie long-acting *(vedi articolo di S. Rusconi a pag. 44)*. Le informazioni prodotte dallo studio LATTE non si limitano ai convenzionali parametri di valutazione di una sperimentazione clinica, in quanto questo primo e pionieristico cimento sperimentale si inscrive nella più ampia visione strategica il cui fine è la definitiva verifica della validità di un regime antiretrovirale a due farmaci.

Nella stessa stagione sperimentale sono stati, infatti, saggiati con successo altri due regimi a due farmaci per via orale a somministrazione quotidiana, ovvero l'associazione tra dolutegravir (DTG, un INSTI) e la stessa RPV come terapia di mantenimento in pazienti già virologicamente soppressi (studio SWORD) (6), e l'associazione fra DTG e lamivudina (3TC, un inibitore nucleosidico della trascrittasi inversa, NRTI) in pazienti naive alla terapia antiretrovirale, con un valore iniziale di HIV-RNA fino a 500.000 copie/mL (STUDIO GEMINI) (7).

Potenzialità

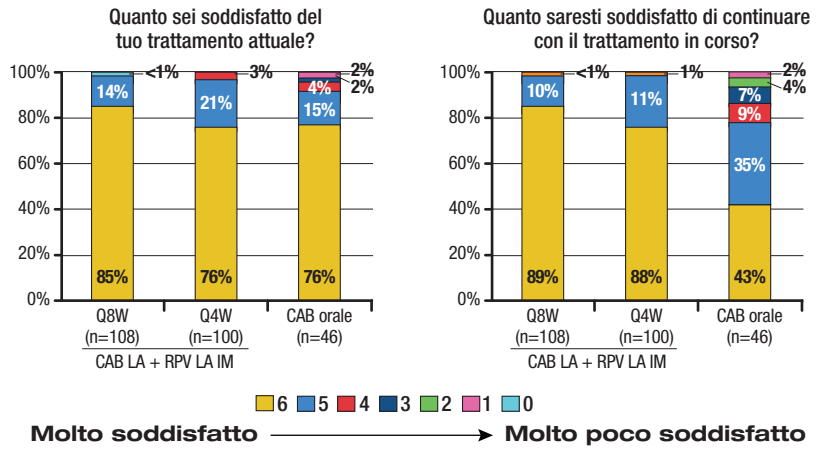
In questo contesto strategico la terapia iniettabile LA non solo propone l'innovatività farmaceutica di una somministrazione iniettabile a lunga durata, ma partecipa di fatto alla definitiva validazione della riduzione da tre a due dei farmaci necessari alla permanente soppressione virologica. La natura stessa di questa innovazione farmacologica comporta l'ineludibile vantaggio di un'aderenza non più quotidiana bensì mensile o bimestrale legata soltanto al rispetto del prolungato intervallo di dosaggio.

Questo vantaggio è tra l'altro bi-direzionale, a tutela non solo del paziente e, quindi, della costante presenza nell'organismo delle necessarie concentrazioni dei farmaci, ma anche del medico, il cui impegno sul fronte del counselling necessario a determinare l'aderenza da parte del paziente si limita appunto al rispetto delle scadenze iniettive.

Ed è in questa specifica prospettiva che la strategia long-acting trova la sua precipua collocazione, ovvero nel rendere sostanzialmente indipendente dal paziente e dal medico lo stabilirsi ed il mantenersi di quelle condizioni farmacocinetiche e farmacodinamiche alla base dell'attività inibitoria degli antiretrovirali.

Infine, un'ultima ma non trascurabile potenziale proprietà dei regimi iniettabili consiste nel fatto che il farmaco direttamente rilasciato nel circolo sistemico subisca in maniera significativamente minore il me-

FIG. **2** Studio LATTE-2: patient reported outcomes a 96 settimane



CAB: cabotegravir, IM: intramuscolare, LA: long-acting, QW4: ogni 4 settimane, RPV: rilpivirina.
Sulla base di casi osservati di soggetti che hanno completato il Questionario HIV Treatment Satisfaction alla settimana 96

Eron J et al. IAS 2017; Abstract MOAX0205LB

I dati dello studio LATTE-2 mostrano la soddisfazione dei pazienti legata alla comodità della frequenza ridotta di somministrazione

tabolismo epatico rispetto ad un farmaco assunto per via orale (8). Non esiste, infatti, in questo caso il cosiddetto metabolismo di primo passaggio in sede epatica *(first-pass metabolism)*, il che potrebbe corrispondere ad una minore tendenza a generare o a subire interazioni farmacologiche.

Questioni aperte

Rimane da verificare sul più ampio scenario applicativo quale sarà il rendimento complessivamente inteso delle nuove soluzioni antiretrovirali long-acting. Effetti collaterali sul sito di inoculo sono stati descritti in dettaglio nella fase sperimentale, ma stante la frequenza di somministrazione sono risultati del tutto sopportabili (ricordiamoci di enfuvirtide *bis in die*, unico precedente in proposito). Per le stesse ragioni, analogamente sopportabile è risultato il volume di inoculo, parametro quest'ultimo che sarà oggetto di miglioramento nel futuro di questo particolare ambito farmaceutico, grazie anche ai progressi delle nanotecnologie. In prospettiva la diffusione e l'accettazione di una tale forma di cura sarà verosimilmente legata anche a fattori immunovirologici (si tratta e si tratterà comunque di regimi a due farmaci) ed attitudinali individuali, ovvero pertinenti alla sfera della percezione individuale di una soluzione che di fatto può modificare e verosimilmente alleggerire il proprio vissuto dell'infezione.

> La terapia long-acting conferma il vantaggio della somministrazione long-term e la validazione della strategia di dual therapy

Bibliografia

1. Ware D, Palella FJ, Chew KW, et al. Prevalence and trends of polypharmacy among HIV-positive and -negative men in the Multicenter AIDS Cohort Study from 2004 to 2016. PLoS One. 2018; 13(9):e0203890.
2. Margolis DA, Brinson CC, Smith GH, et al. Cabotegravir plus rilpivirine, once a day, after induction with cabotegravir plus nucleoside reverse transcriptase inhibitors in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (LATTE): a randomised, phase 2b, dose-ranging trial. Lancet Infect Dis. 2015; 15:1145-1155.
3. Trezza C, Ford SL, Spreen W, et al. Formulation and pharmacology of long-acting cabotegravir. Curr Opin HIV AIDS. 2015; 10:239-245.
4. Williams PE, Crauwels HM, Basstanie ED. Formulation and pharmacology of long-acting rilpivirine. Curr Opin HIV AIDS. 2015; 10:233-238.
5. Margolis DA, Garcia JG, Stellbrink HJ, et al. Long-acting intramuscular cabotegravir and rilpivirine in adults with HIV-1 infection (LATTE-2): 96-week results of a randomised, open-label, phase 2b, non-inferiority trial. Lancet 2017; 390:1499-1510.
6. Llibre JM, Hung CC, Brinson C, et al. Efficacy, safety, and tolerability of dolutegravir-rilpivirine for the maintenance of virological suppression in adults with HIV-1: phase 3, randomised, non-inferiority SWORD-1 and SWORD-2 studies. Lancet. 2018; 391 (10123):839-849.
7. Cahn P, Madero JS, Arribas JR, 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; 393:143-155.
8. Buxton ILO (2006): Pharmacokinetics and pharmacodynamics: the dynamics of drug absorption, distribution, action, and elimination. (Chapter 1). In: Goodman & Gilman's Pharmacological Basis of Therapeutics. 11e. Brunton LL (Editor). McGraw-Hill.

ITA/DOLG/0015/19 DEPOSTATO 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

Biologia e significato dell'RNA pregenomico dell'HBV

■ **Gian Paolo Caviglia, Antonella Olivero**
Laboratorio di Epatologia e Gastroenterologia Molecolare, Dipartimento di Scienze Mediche, Università degli Studi di Torino

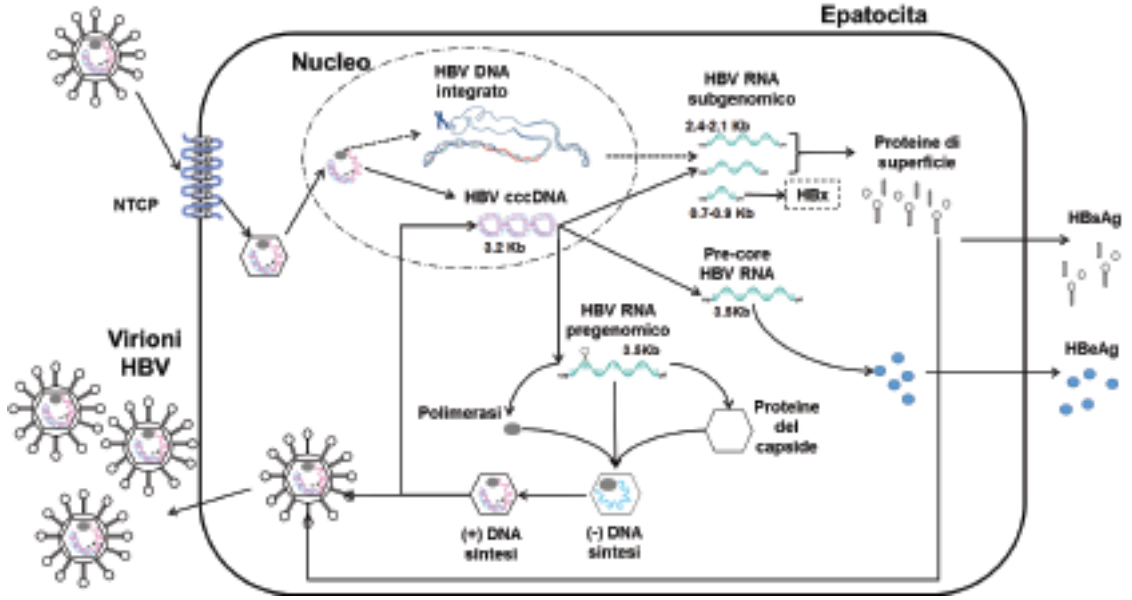
Il virus dell'epatite B (HBV) è un virus a DNA il cui genoma di 3.2 Kilobasi (Kb) è racchiuso in un involucro lipoproteico.
Dopo aver infettato l'epatocita, il genoma dell'HBV viene trasferito nel nucleo della cellula e convertito in DNA circolare covalentemente chiuso (*covalently closed circular DNA*, cccDNA). Il cccDNA persiste nel nucleo in forma episomica e funge da stampo per la trascrizione degli RNA messaggeri (mRNA) virali (**Figura 1**).
Tra questi, l'RNA pregenomico (pgRNA) dell'HBV ha la funzione di stampo per la trascrizione inversa in HBV DNA; i virioni maturi contenenti DNA circolare in forma rilassata (*relaxed circular DNA*, rcDNA) vengono rivestiti del pericapside lipoproteico (proteine di superficie, HBs) e possono quindi essere rilasciati dall'epatocita infetto (1).
Già nel 1996 era stato osservato che nel siero di pazienti con infezione cronica da HBV era possibile individuare non solo l'HBV DNA ma anche l'HBV RNA (2).
In seguito, è stato dimostrato che l'HBV RNA circolante è racchiuso in particelle virali strutturalmente analoghe alle particelle di Dane, ovvero provviste sia di nucleocapside sia di pericapside (3); in aggiunta, mediante metodiche di *droplet digital PCR* (ddPCR) e specifiche coppie di *primer*, è stato provato che l'HBV RNA circolante è prevalentemente costituito da pgRNA (>90%) (4).
La presenza nel siero di HBV RNA testimonierebbe il fallimento della trascrizione inversa a livello intraepatico e la conseguente secrezione di virioni contenenti pgRNA.

> La valutazione quantitativa di HBV RNA o RNA pregenomico circolante è un promettente strumento addizionale per la gestione dei pazienti con infezione cronica da HBV

Livelli intraepatici di HBV RNA pregenomico

L'analisi di 34 pazienti con epatite cronica B non trattati ha rivelato che esiste un'estrema variabilità nei livelli intraepatici di pgRNA (da 0.01 a 8.70 copie/cellula), con livelli significativamente più elevati nei pazienti HBeAg-positivi rispetto ai pazienti HBeAg-negativi (270 vs. 1.4 copie/cellula).
E' stata inoltre osservata un'elevata correlazione sia con l'HBV DNA totale intraepatico ($r=0.964$, $p<0.001$) sia con il cccDNA ($r=0.863$, $p<0.001$) (5). In 43 pazienti in trattamento a lungo termine (≈12 anni) con analoghi nucleos(t)idici (NA) è stata osservata una riduzione dei livelli di pgRNA nel fegato: sono risultati positivi solo il 60% dei casi, con valori di pgRNA medi pari a 0.021 copie/cellula (6).
Infine, il pgRNA è risultato rilevabile anche in soggetti con infezione occulta (OBI) nel 52% dei casi, con un valore mediano di 0.0001 (<0.0001-0.027) copie/cellula (7).

FIG. **1** Schema del ciclo replicativo di HBV



L'ingresso e l'infezione dell'epatocita da parte di un virione di HBV avviene tramite legame con il polipeptide di co-trasporto di sodio e taurocolato (NTCP). Il nucleocapside del virus viene rilasciato nel citoplasma. Attraverso i pori nucleari, il DNA circolare rilassato di HBV (*relaxed circular DNA*, rcDNA) viene rilasciato nel nucleo dell'epatocita dove viene convertito in DNA circolare covalentemente chiuso (*covalently closed circular DNA*, cccDNA). Talora, alcune molecole di rcDNA possono integrarsi nel genoma dell'ospite. Il cccDNA funge da stampo per la trascrizione delle molecole di HBV RNA (tutte rivestite all'estremità 5' e poliadenilate all'estremità 3' come gli mRNA cellulari), che includono gli RNA subgenomici (che possono originare anche dall'HBV DNA integrato), il pre-core RNA e l'HBV RNA pregenomico (pgRNA). I primi vengono tradotti nelle proteine di superficie di HBV e nella proteina regolatoria HBx; dal pre-core RNA origina la proteina secretoria HBeAg; dal pgRNA originano le proteine del nucleocapside e la polimerasi. Il pgRNA viene impacchettato con la polimerasi virale in un nuovo nucleocapside in cui avviene la retrotrascrizione da RNA a DNA. In seguito all'assemblaggio del rivestimento esterno lipoproteico (pericapside), il virione maturo può essere secreto in circolo. In maniera alternativa, l'rcDNA può essere veicolato nel nucleo dell'epatocita al fine di ripristinare il *pool* di cccDNA.

HBV RNA quantitativo nel siero

Studi recenti hanno evidenziato che l'HBV RNA nella forma di pgRNA può essere presente in elevate quantità nel siero di pazienti con infezione cronica da HBV. Sono stati osservati livelli di HBV RNA significativamente diversi tra le diverse fasi della storia naturale dell'infezione cronica da HBV, con valori più elevati nei pazienti con infezione cronica HBeAg-positiva (6.78 ± 0.83 Log copie/mL) seguiti dai pazienti con epatite cronica HBeAg-positiva (5.73 ± 1.16 Log copie/mL), pazienti con epatite cronica HBeAg-negativa (4.52 ± 1.25 Log copie/mL) e infine pazienti con infezione cronica HBeAg-negativa (2.96 ± 0.40 Log copie/mL) (8).

Livelli basali più bassi di HBV RNA sono in grado di predire la risposta alla terapia con interferone pegilato alfa-2a (Peg-IFN) in pazienti HBeAg-negativi (OR= 0.44, p= 0.019) (3), mentre un più rapido declino dell'HBV RNA in corso di terapia con NA è risultato associato ad una maggiore probabilità di sieroconversione da HBeAg ad anti-HBe (area sottesa alla curva [AUC]= 0.9 e 0.85 al 3° e 6° mese di terapia, rispettivamente) (9).

> L'HBV RNA nel siero sarebbe un valido marcatore per la corretta identificazione della fase di infezione e, quindi, per valutare l'indicazione al trattamento antivirale

Inoltre, in pazienti trattati con antivirali (durata media trattamento: 5 anni), è stato osservato che la positività per HBV RNA circolante al momento della sospensione della terapia era associata con la riattivazione virale nelle 24 settimane successive (tasso di riattivazione: 100% nei soggetti HBV RNA-positivi e 25% nei soggetti HBV RNA-negativi) (10).

Infine, studi nel modello animale hanno evidenziato un'elevata correlazione tra i livelli di HBV RNA nel

siero e i livelli intraepatici di pgRNA (r= 0.82, p< 0.0001) e di cccDNA (r= 0.89, p<0.0001) (11).

Conclusioni

La valutazione quantitativa dell'HBV RNA o pgRNA circolante si propone come un promettente strumento addizionale nella gestione dei pazienti con infezione cronica da HBV.

In ambito diagnostico, l'HBV RNA nel siero potrebbe rappresentare un valido marcatore per facilitare la corretta identificazione della fase di infezione e quindi per valutare l'indicazione al trattamento antivirale.

In ambito terapeutico, potrebbe essere utile sia nel monitoraggio dei pazienti in trattamento come surrogato dell'attività replicativa del cccDNA sia per l'identificazione dei pazienti non cirrotici candidabili all'interruzione della terapia con antivirali.

Studi futuri volti a validare i risultati fino ad oggi ottenuti e lo sviluppo di un metodo analitico standardizzato per una misurazione accurata e riproducibile dell'HBV RNA circolante consentiranno l'implementazione del test nella pratica clinica quotidiana.

> Come surrogato dell'attività replicativa del cccDNA, l'HBV RNA potrebbe essere utile per monitorare i pazienti in trattamento e identificare i pazienti non cirrotici candidabili all'interruzione del trattamento antivirale

Bibliografia

1. Nassal M. HBV cccDNA: viral persistence reservoir and key obstacle for a cure of chronic hepatitis B. Gut 2015; 64:1972-1984.
2. Kock J, Theilmann L, Galle P, et al. Hepatitis B virus nucleic acids associated with human peripheral blood mononuclear cells do not originate from replicating virus. Hepatology 1996; 23:405-413.
3. Jansen L, Kootsta NA, van Dort KA, et al. Hepatitis B virus RNA is present in virions in plasma and is associated with a response to pegylated interferon alfa-2a and nucleos(t)ide analogues. J Infect Dis 2016; 213:224-232.
4. Prakash K, Rydell GE, Larsson SB, et al. High serum levels of pregenomic RNA reflect frequently failing reverse transcription in hepatitis B virus particles. Virol J 2018; 15:86.
5. Laras A, Koskinas J, Dimou E, et al. Intrahepatic levels and replicative activity of covalently closed circular DNA in chronically infected patients. Hepatology 2006; 44:694-702.
6. Lai CL, Wong D, Ip P, et al. reduction of covalently closed circular DNA with long-term nucleos(t)ide analogue teatment in chronic hepatitis B. J Hepatol 2017; 66:275-281.
7. Wong DKH, Huang FY, Lai CL, et al. Occult hepatitis B infection and HBV replicative activity in patients with cryptogenic cause of hepatocellular carcinoma. Hepatology 2011; 54:829-836.
8. Wang J, Yu Y, Li G, et al. Natural history of serum HBV-RNA in chronic HBV infection. J Viral Hepat 2018; 25:1038-1047.
9. Van Bommel F, Bartens A, Mysickova A, et al. Serum hepatitis B virus RNA levels as an early predictor of hepatitis B envelope antigen seroconversion during treatment with polymerase inhibitors. Hepatology 2015; 61:66-76.
10. Wang J, Shen T, Huang X, et al. Serum hepatitis B virus RNA is encapsidated pregenome RNA that may be associated with persistence of viral infection and rebound. J Hepatol 2016; 65:700-710.
11. Giersch K, Allweiss L, Volz T, et al. Serum pgRNA as clinical marker for cccDNA activity. J Hepatol 2017; 66:454-467.

Gli inibitori di pompa protonica: maneggiare con cura nei pazienti epatopatici

■ **Silvia Nardelli, Stefania Gioia, Lorenzo Ridola, Manuela Merli, Oliviero Riggio**
Dipartimento di Medicina Clinica, Sapienza Università di Roma

Gli inibitori di pompa protonica (IPP) sono in assoluto tra i farmaci più prescritti in Italia, comunemente utilizzati per il trattamento della malattia da reflusso gastro-esofageo, dell'ulcera peptica e dei sintomi dispeptici associati alle patologie peptiche, grazie alla loro capacità di inibire quasi del tutto la secrezione acida gastrica (1) (**Figura 1**).
Data l'elevata prevalenza di questi disturbi nella popolazione generale, il rischio di sovrautilizzo e/o di utilizzo inappropriato rappresenta una criticità importante per questi farmaci.
Gli effetti collaterali minori più frequentemente segnalati, tra cui dolori addominali, insorgenza di stipsi o diarrea, nausea e cefalea, sono facilmente gestibili con la variazione della dose e/o della molecola utilizzata.
Sebbene questi farmaci siano in generale considerati sicuri e ne sia stato approvato l'utilizzo a lungo termine, recenti evidenze scientifiche hanno dimostrato come l'assunzione prolungata possa favorire l'insorgenza di eventi avversi anche gravi che hanno sollevato preoccupazione tra i medici e i pazienti stessi.
Diversi studi hanno dimostrato come la terapia con IPP sia particolarmente frequente nella popolazione generale, anche in assenza di reali indicazioni (dispepsia, nausea, difficoltà digestive pur in assenza di una dimostrata ipersecrezione acida gastrica o di malattia peptica) e questo costituisce un problema sia in termini di spesa sanitaria che in termini di effetti collaterali.

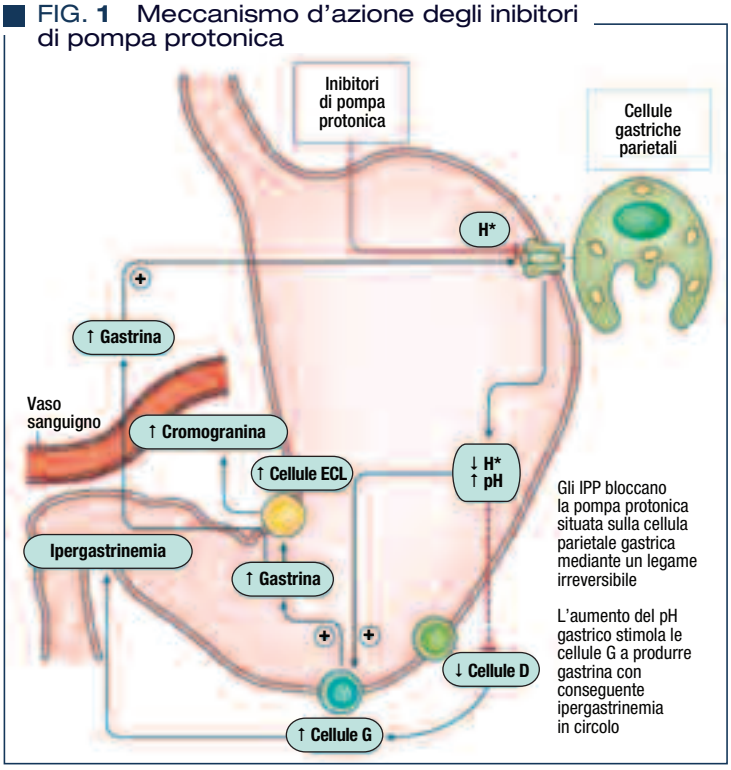
> Evidenze recenti suggeriscono che la terapia prolungata con IPP, tra i farmaci più prescritti in Italia, possa favorire l'insorgenza di eventi avversi anche gravi

Obiettivo di questa *review* è valutare gli effetti a medio e lungo termine della terapia con IPP nei pazienti affetti da epatopatie croniche che, di per sé, rappresentano una popolazione *fragile* ad alto rischio di ospedalizzazioni e complicanze.

Associazione tra IPP ed infezioni

L'acidità gastrica costituisce un'importante difesa nei confronti dei patogeni ingeriti e l'aumento del pH gastrico oltre i valori normali sembra favorire la colonizzazione del tratto gastrointestinale superiore, normalmente sterile. Gli IPP e gli anti-H2 aumentano il pH gastrico e sembrano avere, inoltre, un'influenza sui leucociti. Una prolungata ipocloridria secondaria ad inibizione dell'acidità gastrica rappresenta un fattore di rischio per lo sviluppo di infezioni (enteriche e non) nei pazienti trattati con questi farmaci (1).
Diversi studi hanno dimostrato come questo rischio infettivo sia notevolmente aumentato nei pazienti affetti da cirrosi epatica in terapia con IPP (2); in particolare, il gruppo italiano di *Merli e coll.* (3) ha dimostrato, in una coorte di 400 pazienti cirrotici attentamente studiati per le infezioni, che la terapia con IPP rappresenta un fattore di rischio indipen-

FIG. **1** Meccanismo d'azione degli inibitori di pompa protonica



dente per lo sviluppo di un evento infettivo, insieme alla gravità di malattia. I beta-bloccanti risultano invece protettivi nei confronti delle infezioni, probabilmente perché, riducendo la pressione portale, riducono anche la traslocazione batterica.

Associazione tra IPP ed encefalopatia epatica

L'encefalopatia epatica (EE) è una complicanza frequente e invalidante che può insorgere nei pazienti affetti da cirrosi epatica, caratterizzata da un ampio spettro di alterazioni neuropsichiatriche, variabili da uno stato di lieve confusione fino al coma. La patogenesi di questa complicanza non è del tutto conosciuta, ma diversi studi suggeriscono che la flora batterica intestinale, attraverso la produzione di ammonio e di endotossine, possa giocare un ruolo chiave (4).

Gli IPP, inibendo la secrezione acida gastrica, determinano una variazione del microambiente andando a favorire la sovracrescita intestinale e la traslocazione batterica; da questo presupposto almeno tre studi sono stati condotti per stabilire se la terapia a lungo termine con questi farmaci determina una maggiore incidenza di EE nei pazienti affetti da cirrosi epatica.

In particolare, il gruppo danese di *Dam e coll.* (5) ha dimostrato in uno studio retrospettivo che, su 865 pazienti cirrotici con ascite, il 52% assumeva IPP in maniera continuativa, e che l'incidenza di EE era significativamente più alta nel gruppo di cirrotici che assumeva IPP rispetto a chi non li assumeva.

Successivamente, *Chia-Fen Tsai e coll.* (6), hanno condotto uno studio caso-controllo utilizzando il database *Taiwan National Health Insurance*, da cui sono state selezionate 2.332 persone affette da cirrosi epatica, per lo più di genere maschile, dal quale è emersa una correlazione dose-dipendente tra l'assunzione di IPP e il rischio di encefalopatia epatica.

Infine il nostro gruppo ha condotto uno studio prospettico (4) su 310 pazienti cirrotici al fine di indagare non solo l'incidenza dell'EE manifesta, ma anche la prevalenza della cosiddetta EE minima, una forma subclinica di alterazione cognitiva, diagnosticabile soltanto mediante specifici test psicometrici o computerizzati.

Il 40% dei pazienti arruolati assumeva IPP da più di sei mesi e, in questo gruppo di pazienti, la presenza di EE minima e lo sviluppo di EE manifesta erano statisticamente maggiori rispetto ai pazienti che non assumevano questi farmaci.

Altro dato molto importante è stato un aumento di mortalità nei pazienti cirrotici in terapia con IPP, probabilmente correlato a un aumentato rischio infettivo e a una maggiore incidenza di encefalopatia epatica.

> L'aumento della mortalità nei soggetti con cirrosi epatica in terapia con IPP è probabilmente correlato all'aumento del rischio infettivo e alla maggiore incidenza di encefalopatia epatica

Associazione tra IPP ed epatocarcinoma

E' noto da diversi anni che l'utilizzo prolungato di IPP, inibendo la secrezione acida gastrica, porta a un'eccessiva secrezione di gastrina e a un peggioramento dell'atrofia della mucosa gastrica; condizioni che aumentano il rischio di sviluppare un tumore allo stomaco (7). Inoltre, l'ipergastrinemia, è stata associata anche all'insorgenza di tumori in altri distretti, tra cui pancreas, ampolla duodenale, colon-retto, polmone e ovaio (8-9).

Un'altra ipotesi carcinogenetica, alternativa all'ipergastrinemia, potrebbe derivare dal fatto che gli IPP, modificando il pH gastrico, alterano la flora batterica intestinale promuovendo la crescita di batteri patogeni e la conseguente traslocazione di questi verso il fegato, con aumento dell'infiammazione locale che potrebbe fungere da stimolo carcinogenetico. Sulla base di tali osservazioni, alcuni studi sono stati condotti a Taiwan per stabilire se l'uso prolungato di IPP potesse rappresentare un fattore di rischio anche per lo sviluppo di epatocarcinoma (HCC).

Il primo studio retrospettivo condotto da *Kao e coll.* (10) su una vasta popolazione di pazienti affetti da epatite cronica da HBV e HCV non ha evidenziato un'associazione significativa tra l'assunzione di IPP e lo sviluppo di HCC in entrambi i gruppi.

> Non sono giunti a conclusioni certe gli studi di natura retrospettiva sull'utilizzo di IPP e sviluppo di HCC condotti in pazienti senza e con epatite cronica da HBV e HCV

Successivamente, *Shao e coll.* (9) hanno condotto uno studio caso-controllo in pazienti senza epatite cronica, dimostrando un'associazione significativa tra l'utilizzo di IPP e lo sviluppo di HCC (odds ratio 2.86).

Data la natura retrospettiva di tali studi e la non univocità dei risultati, non è possibile concludere con certezza che tali farmaci rappresentino dei fattori di rischio per l'insorgenza di HCC; ulteriori studi prospettici randomizzati saranno necessari per dimostrare un'effettiva associazione tra gli IPP e l'HCC.

Conclusioni

Considerando l'eccessiva prescrizione di IPP anche in assenza di reali indicazioni cliniche e l'elevato numero di effetti collaterali, è compito del medico monitorare attentamente l'uso di tali farmaci nei pazienti epatopatici, riservandolo soltanto in caso di reale necessità al fine di ridurre l'insorgenza di complicanze.

Bibliografia

1. Strand DS, Kim D, Peura DA. 25 Years of Proton Pump Inhibitors: A Comprehensive Review. Gut Liver 2017; 11:27-37.
2. Dam G, Vilstrup H, Andersen Pk, et al. Effect of proton pump inhibitors on the risk and prognosis of infections in patients with cirrhosis and ascites. Liver Int. 2019; 39:514-21.
3. Merli M, Lucidi C, Di Gregorio V, et al. The chronic use of beta-blockers and proton pump inhibitors may affect the rate of bacterial infections in cirrhosis. Liver Int. 2015; 35:362-9.
4. Nardelli S, Gioia S, Ridola L, et al. Proton pump inhibitors are associated to minimal and overt hepatic encephalopathy and increase mortality in cirrhotics. Hepatology. 2018 Oct 5 [Epub ahead of print].
5. Dam G, Vilstrup H, Watson H, et al. Proton pump inhibitors as a risk factor for hepatic encephalopathy and spontaneous bacterial peritonitis in patients with cirrhosis with ascites. Hepatology. 2016; 64:1265-72.
6. Tsai CF, Chen MH, Wang YP, et al. Proton pump inhibitors increase risk for hepatic encephalopathy in patients with Cirrhosis in population study. Gastroenterology 2017; 152:134-141.
7. Cheung KS, Chan EW, Wong AYS. Long-term proton pump inhibitors and risk of gastric cancer development after treatment for Helicobacter pylori: a population-based study. Gut. 2018; 67:28-35.
8. Chien LN, Huang YJ, Shao YJ, et al. Proton pump inhibitors and risk of periampullary cancers - a nested case-control study. Int J Cancer. 2015; 138:1401-1409.
9. Shao YJ, Chan TS, Tsai K, et al. Association between proton pump inhibitors and the risk of hepatocellular carcinoma. Aliment Pharmacol Ther. 2018; 48:460-68.
10. Kao WY, Su CW, Tan EC, et al. Proton pump inhibitors and risk of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B or C. Hepatology. 2019; 69:1151-64.

Valutazione non invasiva del danno epatico in pazienti a rischio di steatosi epatica: stato dell'arte

■ **Salvatore Petta**
Sezione di Gastroenterologia e Epatologia, PROMISE, Università di Palermo

La steatosi epatica non alcolica (NAFLD) è una condizione associata alla presenza di patologie metaboliche quali obesità e diabete, nel cui contesto è possibile discriminare un quadro di semplice steatosi da uno di steatoepatite non alcolica (NASH), quest'ultima caratterizzata da un rischio più elevato di progressione della malattia di fegato.

In Italia, in popolazione generale si stima una prevalenza di circa il 27%, con picchi ben superiori al 50% in popolazioni a rischio (obesi e/o diabetici), e con un tasso di danno epatico significativo di circa il 2%, ma intorno al 13% in popolazione diabetica (1, 2).

A tale rilevante quadro epidemiologico corrisponde anche un importante impatto clinico dovuto all'osservato e crescente incremento sia di complicanze epatiche che extraepatiche, con studi di coorte che hanno identificato nella severità della malattia di fegato ed in particolar modo della fibrosi epatica il fattore che più condiziona la prognosi ed il rischio di complicanze di tali pazienti (3).

Diagnosi non invasiva di NASH

Nella pratica clinica, l'identificazione non invasiva di pazienti con NASH risulta essere abbastanza difficoltosa, come peraltro non semplice è anche la diagnosi istologica per la quale sono riportati tassi di riproducibilità inter ed intra-osservatore non ottimali. La presenza di fattori di rischio quali obesità e diabete può essere d'aiuto ma sicuramente non è dirimente nel singolo paziente.

> La prevalenza della NASH in Italia riguarda il 27% della popolazione generale, con picchi superiori al 50% nei soggetti obesi e/o diabetici

Allo stesso modo la presenza di valori elevati di enzimi epatici (AST e ALT) è più frequente in pazienti con NASH, seppure la loro normalità non esclude in modo accurato né la presenza di NASH né di fibrosi epatica avanzata.

Per tale motivo sono stati proposti alcuni marcatori non invasivi fra cui i frammenti sierici della citocheratina-18 (marcatore di apoptosi cellulare), che, per quanto promettenti, trovano difficoltà nell'essere implementati nella pratica clinica per problemi legati alla standardizzazione del test ed anche per la presenza di recenti risultati contrastanti che ne hanno messo in dubbio l'accuratezza (4).

Recentemente sono inoltre stati proposti due score, che tengono conto entrambi di parametri bioumorali quali i livelli sierici di insulina e di AST, ma che si differenziano fra loro per l'utilizzo di differenti variabili non convenzionali. In particolar modo, vi è uno score elaborato su coorte italiana e validato su coorte finlandese che include anche fattori genetici, ovvero la valutazione della variante del gene PNPLA3, ed un altro score definito MACK-3, elaborato su popolazione francese,

che include nella formula anche i livelli sierici di citocheratina-18 e che mira alla diagnosi di pazienti con NASH e fibrosi epatica ≥ F2 (5, 6). Tali score tuttavia sono limitati dall'utilizzo di parametri non convenzionali e quindi non disponibili in pratica clinica, e prima di un loro ampio utilizzo necessitano di ulteriori validazioni.

Pertanto, ad oggi, da un punto di vista pratico, non disponiamo di strumenti che nella pratica clinica ci permettono con accuratezza di identificare pazienti con NASH nel contesto della popolazione con NAFLD.

Diagnosi non invasiva di fibrosi epatica avanzata

Negli ultimi anni numerosi score e strumenti si sono resi disponibili per la valutazione non invasiva della fibrosi epatica in pazienti con NAFLD, mostrando una discreta ed accettabile accuratezza diagnostica.

Relativamente agli score non invasivi è possibile distinguere score *indiretti* e *diretti* (**Tabella 1**).

I primi combinano variabili antropometriche e bioumurali facilmente disponibili nella pratica clinica, e fra di loro i più utilizzati e validati sono il NAFLD *fibrosis score* (NFS) ed il FIB-4, caratterizzati da un buon valore predittivo negativo, ovvero una buona capacità nell'escludere la presenza di fibrosi epatica severa, ma tuttavia limitati dal fatto che dal 30 al 50% dei soggetti esaminati ha un risultato che cade nella cosiddetta *area di incertezza* ovvero non diagnostica del test (7).

La valutazione di fibrosi epatica nei pazienti con NAFLD si avvale della recente disponibilità di diversi score e strumenti non invasivi che mostrano discreta e accettabile accuratezza diagnostica

Risultati simili sono riportati per gli score *diretti* che combinano variabili clinico-bioumorali con marcatori diretti di fibrosi epatica: tali score tuttavia non sembrano presentare, almeno fino ad ora, un chiaro vantaggio clinico rispetto agli score indiretti, sono talora a pagamento, utilizzano variabili non disponibili nella pratica clinica, e pertanto il loro utilizzo è sostanzialmente nullo almeno su territorio italiano, e non vi sono chiare ragioni per implementarlo (8).

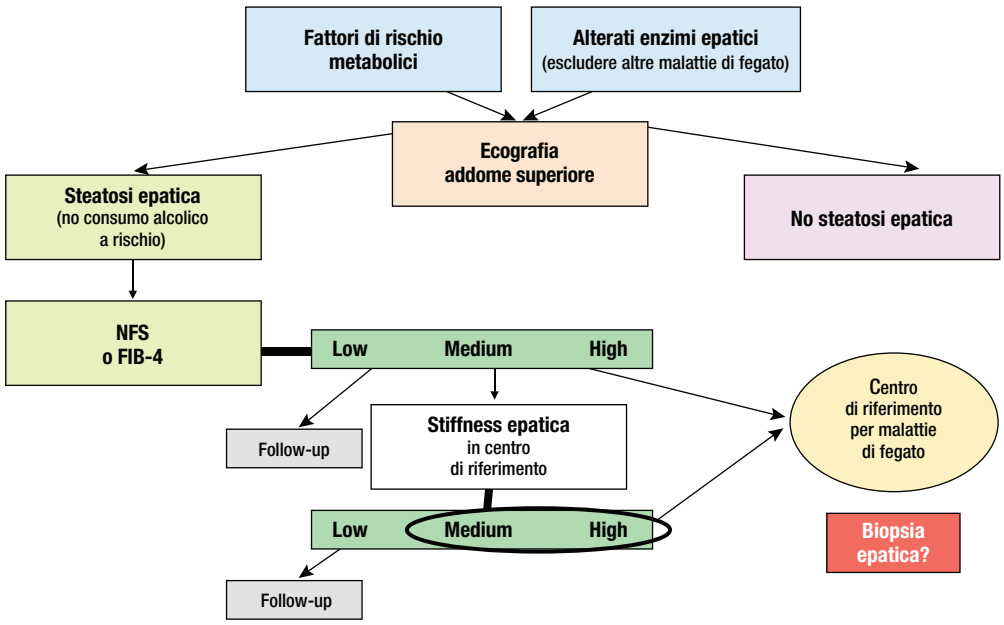
Per quanto riguarda le tecniche strumentali, queste si basano sulla misurazione della *stiffness* ovvero della rigidità epatica utilizzando software inclusi in risonanza magnetica – gold standard ma con costi elevati e disponibilità limitata – in strumenti ecografici o tramite il FibroScan ovvero uno strumento dedicato che, in atto, rappresenta la metodica elastografica più diffusa e validata nonché poco costosa e facile da eseguire.

TAB. **1** Score non invasivi per la diagnosi di fibrosi epatica severa in pazienti con NAFLD

Score	Componentl
Score "indiretti"	
AST: PLT ratio index (APRI)	AST, PLT
BARD score	BMI, ratio AST/ALT, diabete
FibroMeter	Glicemia, AST, ferritina, PLT, ALT, peso corporeo, età
FIB-4	Età, AST, PLT, ALT
NAFLD *fibrosis score*	Età, iperglicemia, BMI, PLT, albumina, ratio AST/ALT
Elift	Età, genere, GGT, AST, PLT, tempo di protrombina
HEPAMET score	Genere, età, HOMA, diabete, AST, albumina, PLT
Score "diretti"	
ELF	PIIINP, acido ialuronico , TIMP1
FibroTest	GGT, bilirubina totale, macroglobulina α-2 , apolipoproteina AI, aptoglobina
HepaScore	Età, GGT, genere, bilirubina, acido ialuronico, macroglobulina α-2
ADAPT	Età, BMI, diabete, PLT, PRO-C3
Score per NASH F2-F4	
MACK-3 test	AST, HOMA, frammenti sierici CK-18

L'identificazione non invasiva dei pazienti con NASH appare abbastanza difficoltosa nonostante la disponibilità di score che necessitano di ulteriore validazione per l'impiego nella pratica clinica

FIG. 1 Strategia per identificare pazienti con NAFLD a rischio per fibrosi epatica severa



Tale metodica ha una buona accuratezza diagnostica nell'escludere la presenza di fibrosi epatica severa, ha un'area di *incertezza* minore rispetto agli score non invasivi, ma è gravata da un rilevante tasso di risultati falsi positivi per fibrosi epatica avanzata, il che è correlato al fatto che la *stiffness* epatica oltre a riflettere la presenza di fibrosi epatica è anche espressione dell'infiammazione epatica, della severità della steatosi epatica, della congestione vascolare epatica e della quantità di tessuto adiposo interposto fra la cute ed il fegato (9).

Cosa fare nella pratica clinica per identificare i soggetti con NAFLD a rischio di danno epatico severo?

In considerazione della rilevanza sia clinica che epidemiologica della NAFLD, e delle evidenze secondo cui i pazienti a maggior rischio di complicanze sono quelli con fibrosi epatica severa, è necessario concentrare gli sforzi su strategie che consentano l'identificazione di tali individui.

Tali strategie dovrebbero utilizzare degli algoritmi decisionali semplici, dovrebbero essere rivolte a popolazioni a rischio, e dovrebbero essere inserite nel contesto di una rete che metta in comunicazione differenti figure professionali a differenti livelli di specificità facilitando la collaborazione ed il flusso dei pazienti.

> La combinazione seriata di test non invasivi e FibroScan aumenta l'accuratezza diagnostica, favorendo l'identificazione dei pazienti a rischio di danno epatico o meritevoli di approfondimento diagnostico

Alla luce di quanto prima esposto su disponibilità ed accuratezza di score non invasivi e del FibroScan per la diagnosi di fibrosi epatica severa in NAFLD, vi sono evidenze che documentano come una combinazione seriata dei test non invasivi con il FibroScan, ad esempio FIB-4 o NFS come primo test e FibroScan come secondo test nei pazienti in area *grigia*, consenta un aumento della accuratezza diagnostica, favorendo l'identificazione di pazienti a rischio di danno epatico o comunque meritevoli di un approfondimento diagnostico in centri specialistici.

Tali strategie dovrebbero essere applicate in soggetti con steatosi epatica nota e/o in individui a rischio ovvero obesi, diabetici, o con sindrome

metabolica, e dovrebbero essere implementate non solo in centri specialistici, ma soprattutto presso la medicina primaria, e presso servizi territoriali che seguono soggetti obesi, diabetici e con disturbi metabolici (**Figura 1**).

In tal modo è possibile ipotizzare un percorso diagnostico-terapeutico per cui lo screening dei pazienti a rischio porti all'identificazione di soggetti con sospetto danno epatico severo secondario a NAFLD da inviare per valutazione specialistica in centri di riferimento, rappresentando un perfetto esempio di rete e di ottimizzazione di risorse mediche ed economiche.

> Algoritmi decisionali semplici dovrebbero essere implementati presso la medicina primaria e i servizi territoriali che seguono soggetti obesi, diabetici e con disturbi metabolici

Bibliografia

1. Petta S, Di Marco V, Pipitone RM, et al. Prevalence and severity of nonalcoholic fatty liver disease by transient elastography: Genetic and metabolic risk factors in a general population. Liver Int. 2018; 38:2060-2068.
2. Giorda CB, Forlani G, Manti R, et al.; AMD-Annals Study Group. Trend over time in hepatic fibrosis score in a cohort of type 2 diabetes patients. Diabetes Res Clin Pract. 2018; 135:65-72.
3. Dulai PS, Singh S, Patel J, et al. Increased risk of mortality by fibrosis stage in nonalcoholic fatty liver disease: Systematic review and meta-analysis. Hepatology. 2017; 65:1557-1565.
4. Musso G, Gambino R, Cassader M, et al. Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity. Ann Med. 2011; 43:617-49.
5. Hyysalo J, Männistö VT, Zhou Y, et al. A population-based study on the prevalence of NASH using scores validated against liver histology. J Hepatol. 2014; 60:839-46.
6. Boursier J, Anty R, Vonghia L, et al. Screening for therapeutic trials and treatment indication in clinical practice: MACK-3, a new blood test for the diagnosis of fibrotic NASH. Aliment Pharmacol Ther. 2018; 47:1387-1396.
7. Petta S, Wong VW, Cammà C, et al. Serial combination of non-invasive tools improves the diagnostic accuracy of severe liver fibrosis in patients with NAFLD. Aliment Pharmacol Ther. 2017; 46:617-627.
8. Maida M, Macaluso FS, Salomone F, Petta S. Non-invasive assessment of liver injury in non-alcoholic fatty liver disease: a review of literature. Curr Mol Med. 2016; 16:721-737.
9. Petta S, Wong V, Bugianesi E, et al. Impact of Obesity and ALT levels on the diagnostic accuracy for advanced liver fibrosis of noninvasive tools in NAFLD patients. The American Journal of Gastroenterology in press.

Globalizzazione e flussi migratori: impatto sull'epidemiologia delle resistenze

■ **Giancarlo Ceccarelli**
Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive - Università di Roma Sapienza, Azienda Policlinico Umberto I

Era il 1962 quando Herbert Marshall McLuhan, nel suo saggio "The Gutenberg Galaxy" (1), introduceva l'innovativo concetto di "villaggio globale" ossia di *"un mondo all'interno del quale si annullano le distanze fisiche e culturali e dove stili di vita, tradizioni, lingue, etnie si fondono in un melting pot"*.

Da allora una delle più significative implicazioni dello sviluppo di questo modello socio-economico è stato che, all'ampliamento delle aree geografiche raggiunte dalla globalizzazione, è conseguita una progressiva riduzione dei tempi di transito attraverso le barriere geografiche e politico-doganali e una sempre più rapida circolazione di beni e persone. Tale situazione, in aggiunta alla contestuale vertiginosa crescita demografica e ai processi di urbanizzazione estrema, ha reso sempre più probabile il contatto tra ecologie di territori distanti e la globalizzazione anche dei patogeni, dei loro carrier e, più in generale, delle malattie diffusibili.

Come si diffondono le resistenze?

Se negli ultimi decenni il contenimento delle cosiddette malattie emergenti e riemergenti e delle epidemie regionali ha mobilitato grandi risorse e ha stimolato la creazione di network di centri sentinella, meno esplorate sono, invece, rimaste le problematiche relative alla potenziale diffusione su scala globale delle resistenze agli antimicrobici. Sebbene molteplici studi abbiano cercato di quantificare le dimensioni di tale fenomeno e di identificarne i determinanti e le possibili variabili, al momento i dati disponibili restano incompleti e gravati da significative disparità metodologiche. Pur con i suddetti limiti, è possibile attualmente individuare il presupposto epidemiologico dello spread delle resistenze nelle importanti differenze di prevalenza registrate tra un'area geografica e l'altra.

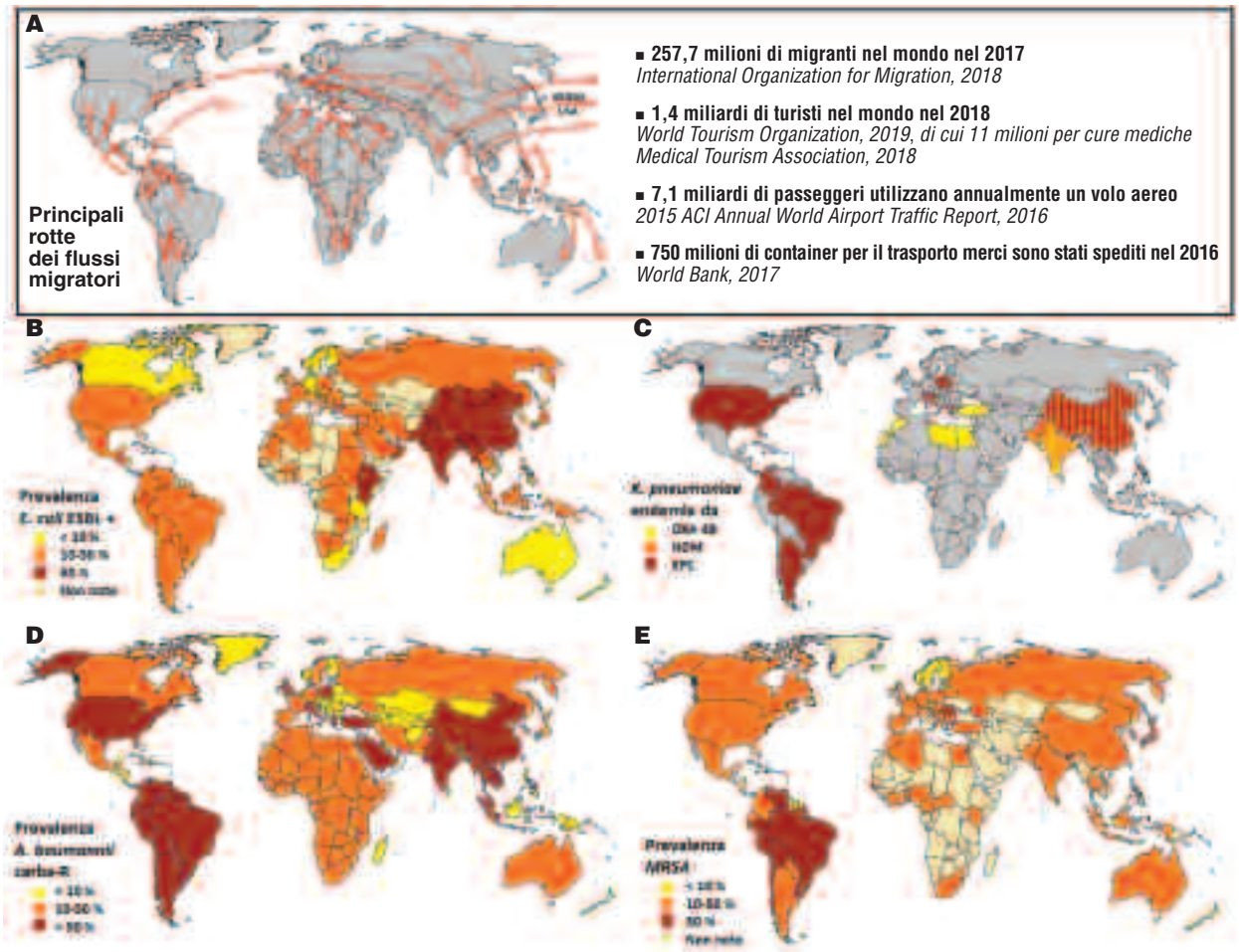
> La circolazione globale di beni e persone, unita a crescita demografica e urbanizzazione, ha favorito il contatto tra ecologie di territori lontani

I report regionali, ben riassunti nell'"Antimicrobial resistance: global report on surveillance" (2) pubblicato dal World Health Organization (WHO) nel 2014, evidenziano che, pur con ampie variabilità tra i diversi studi, esistono profonde differenze tra le diverse aree del globo (**Figura 1**).

La resistenza dei microrganismi nei confronti degli antibiotici riconosce molteplici determinanti: tra questi l'uso inappropriato e indiscriminato delle terapie e delle profilassi antibiotiche nelle infezioni umane e nella zootecnia, l'uso a scopo auxologico nell'allevamento degli animali da macellazione e l'utilizzo intensivo di antibiotici in agricoltura.

L'inefficace regolamentazione presente nell'ordinamento giuridico di vari paesi e l'assenza di sistemi di sorveglianza in molte aree del mondo, unitamente alle opportunità di diffusione offerte dalla globalizzazione, hanno favorito non solo la selezione ma anche la circolazione di specie mi-

FIG. **1** Flussi migratori, commerciali, turistici ed epidemiologia globale delle resistenze agli antimicrobici



Dati adattati da: Antimicrobial resistance: global report on surveillance. WHO 2014, Doi Y, et al. J Travel Med. 2017; Vasoo S, et al. Mayo Clin Proc. 2015; Kim UJ, et al. Chonnam Med J. 2014; Lee AS, et al. Nat Rev Dis Primers 2018

crobiche resistenti. Sulla scacchiera di queste ampie differenze regionali di prevalenza delle resistenze agiscono continuativamente ulteriori variabili epidemiologiche rappresentate a grandi linee dai flussi migratori, dai movimenti turistici, dallo scambio di merci, dalle variazioni climatiche.

Migranti e resistenze

Riguardo al rapporto tra popolazioni migranti e resistenze, le evidenze epidemiologiche sono frammentarie e gravate da significative differenze metodologiche nella raccolta dei dati.

Tuttavia una recente metanalisi, pubblicata su *Lancet Infectious Diseases* nel 2018 e basata sull'analisi di 2.274 articoli e di 2.319 migranti in un range temporale tra il 2000 e il 2017 in Europa, ha mostrato che in questa popolazione la prevalenza complessiva di persone portatrici di microrganismi resistenti o infette era del 25,4% (IC 95%, 19,1-31,8). Tale prevalenza complessivamente raggiunge livelli ancor più elevati nei setting rappresentati da micro-comunità di migranti come i campi profughi e le strutture di accoglienza o detenzione (33,1%, 11,1-55,1). Nello specifico, mentre per lo *Staphylococcus aureus* resistente alla meticillina (MRSA) la prevalenza riportata è del 7,8% (4,8-10,7), per i Gram negativi è pari al 27,2% (17,6-36,8).

> L'uso indiscriminato di antibiotici in medicina, zootecnia e agricoltura ha promosso la circolazione di specie microbiche resistenti

Interessante è osservare che, nonostante livelli di prevalenza delle resistenze significativi, non sono state trovate evidenze di alti tassi di trasmissione dalle popolazioni migranti alla comunità residente nei paesi ospitanti (3).

L'impatto del turismo

Relativamente ai flussi turistici è stato osservato che i viaggiatori al rientro nei paesi di origine sono potenziali carrier di germi resistenti acquisti nel corso del loro soggiorno all'estero. In particolare, diversi studi hanno riportato che i tassi di acquisizione di enterobatteriacee multi-resistenti (MDR) sono funzione dell'epidemiologia dell'area geografica visitata e variano dal 21% al 51% in viaggiatori sani nativi di paesi a bassa prevalenza.

I viaggi in Asia e nel subcontinente indiano presentano i maggiori rischi per l'acquisizione di enterobatteriacee produttrici di ESBL *(extended-spectrum beta-lactamase)* o CRE *(carbapenem resistant Enterobacteriaceae)* con tassi di colonizzazione che raggiungono anche l'85%. Viaggi in Africa o in Medio Oriente sono stati associati a tassi più bassi ma comunque significativi (dal 13 al 44%).

I disturbi dell'apparato digerente, la diarrea, le cure mediche nel paese visitato e l'uso improprio di antibiotici aumentano significativamente i rischi per i viaggiatori.

Anche il viaggio verso aree endemiche è stato identificato come un fattore di rischio per l'acquisizione di infezione da enterobatteriacee MDR, comprese le infezioni del tratto urinario (4, 5).

Interessante è il caso dei turisti occasionalmente ospedalizzati durante il viaggio: un report, effettuato su 1.122 pazienti di rientro in Finlandia da un viaggio nel corso del quale avevano subito un ricovero, ha mostrato che complessivamente i tassi di colonizzazione da MDR erano del 55% nei soggetti ospedalizzati in aree tropicali e del 17% in quelli in zone temperate.

I turisti ricoverati in Asia meridionale (77%), America Latina (60%) e Africa (60%) avevano la maggior probabilità di essere carrier. In particolare coloro che tornavano da aree tropicali nel 50% dei casi erano carrier di microrganismi ESBL+, nel 3.2% di CRE e nel 6.6% di MRSA.

Fattori di rischio indipendenti per la colonizzazione erano la destinazione del viaggio, l'intervallo di tempo intercorso dal ricovero in ospedale, l'età giovane, l'anamnesi positiva per intervento chirurgico, e l'uso di antimicrobici (6).

> Sulle resistenze agiscono variabili epidemiologiche legate a flussi migratori, movimenti turistici e variazioni climatiche

Il turismo sanitario

Una menzione a parte poi meritano i viaggiatori che si muovono per motivi sanitari (cosiddetto turismo sanitario) che nel solo 2018 sono stati stimati essere circa 11 milioni. In questa popolazione mobile il rischio relativo di essere carrier di resistenze è stato stimato essere mediamente superiore a quello della popolazione residente; inoltre il viaggio, come modalità di accesso alle cure ospedaliere, rappresenta un rischio aggiunto per la loro diffusione nel paese ospitante. In questo senso un recente studio svolto in Israele ha mostrato che il rischio relativo di essere carrier di MDR era incrementato di 6-10 volte nei turisti per motivi sanitari rispetto ai residenti e che tale rischio era funzione sia dell'epidemiologia locale sia del luogo di origine del paziente (7).

Resistenze e produzione alimentare

Complessivamente meno studiato, ma non meno significativo, è il contributo del commercio globale di prodotti alimentari allo spread delle resistenze. Esemplificativa in questo senso è la recente osservazione in Cina dell'emergenza di un meccanismo di resistenza alla colistina mediata da plasmide (MCR-1) (8). Questa nuova resistenza, individuata negli animali da produzione alimentare, è stata successivamente riscontrata anche in esseri umani, animali domestici e nel cibo (9).

La problematica, correlata all'uso di colistina nelle filiere di produzione alimentare di alcuni stati, si è diffusa a livello globale seguendo le vie del commercio delle derrate alimentari e attualmente è stata registrata già in oltre 30 paesi (10).

Conclusioni

Essendo la globalizzazione un processo al momento irreversibile con implicazioni sanitarie complesse e solo parzialmente controllabili, le strategie di contenimento delle resistenze agli antimicrobici proposte dal WHO si stanno sempre più indirizzando verso un piano d'azione globale incentrato su obiettivi strategici fondamentalmente pedagogici quali il rafforzamento della consapevolezza sull'argomento, l'implementazione della sorveglianza e della ricerca e l'ottimizzazione dell'uso di agenti antimicrobici. Tuttavia, considerata la ridotta attenzione al problema da parte di molti stati e la loro scarsa capacità di risposta ai rischi connessi, non sorprende che il WHO abbia indicato proprio la diffusione globale delle resistenze agli antimicrobici tra le dieci più significative minacce alla salute globale nel 2019 e abbia invocato lo sviluppo di investimenti sostenibili in nuovi farmaci e strumenti diagnostici che tengano conto delle difficoltà di tutti i paesi coinvolti.

> Per limitare la diffusione delle antibioticoresistenze sono necessarie consapevolezza e implementazione di sorveglianza e ricerca

Bibliografia

1. McLuhan HM. The Gutenberg Galaxy: the making of typographic man. Routledge & Kegan Paul 1962 (ISBN 0-7100-1818-5).
2. World Health Organization. Antimicrobial resistance: global report on surveillance. 2014 accessibile su: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112642/9789241564748_eng.pdf;jsessionid=D0A9CC6536C3D3AB03CDEA7251805C67?sequence=1 (accesso in data 25/3/2019).
3. Nellums LB, Thompson H, Holmes A, et al. Antimicrobial resistance among migrants in Europe: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2018; 18(7):796-811.
4. Langford BJ, Schwartz KL. Bringing home unwelcome souvenirs: Travel and drug-resistant bacteria. Can Commun Dis Rep 2018; 44(11):277-82.
5. Ruppé E, Andremont A, Armand-Lefèvre L. Digestive tract colonization by multidrug-resistant Enterobacteriaceae in travellers: An update. Travel Med Infect Dis. 2018; 21:28-35.
6. Khawaja T, Kirveskari J, Johansson S, et al. Patients hospitalized abroad as importers of multiresistant bacteria-a cross-sectional study. Clin Microbiol Infect. 2017; 23(9):673.e1-673.e8.
7. Benenson S, Nir-Paz R, Golomb M, et al. Carriage of multi-drug resistant bacteria among foreigners seeking medical care. Sci Rep. 2018; 8(1):9471.
8. Liu YY, Wang Y, Walsh TR, et al. Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study. Lancet Infect Dis. 2016; 16(2):161-8.
9. European Centre for Disease Prevention and Control. View: Maps for Plasmid-mediated Colistin Resistance in Enterobacteriaceae. https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/view-maps-plasmid-mediated-colistin-resistance-enterobacteriaceae (accesso in data 25/3/2019).
10. George A. Antimicrobial resistance, trade, food safety and security. One Health. 2017; 5:6-8.

L'uso di modelli predittivi nella gestione terapeutica dei pazienti con infezione da enterobatteri resistenti ai carbapenemi

■ **Maddalena Giannella, Stefano Ianniruberto, Pierluigi Viale**
Unità di Malattie Infettive, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Ospedale Sant'Orsola-Malpighi, Università di Bologna

Negli ultimi anni la prevalenza delle infezioni da enterobatteri resistenti ai carbapenemi (Carbapenem Resistant *Enterobacteriaceae*-CRE), in particolare da *Klebsiella pneumoniae* (CR-KP), è aumentata in maniera significativa in Italia, con associati elevati tassi di mortalità e morbilità (1) (2).
In tale contesto, quando viene dato corso ad una terapia empirica andrebbero fatte le seguenti considerazioni:

- certezza della diagnosi;
- rischio di outcome sfavorevole in caso di ritardato inizio di una terapia appropriata;
- impatto "ecologico" sul microbioma del paziente e, di conseguenza, sulla diffusione di germi antibiotico-resistenti nell'unità/ospedale.

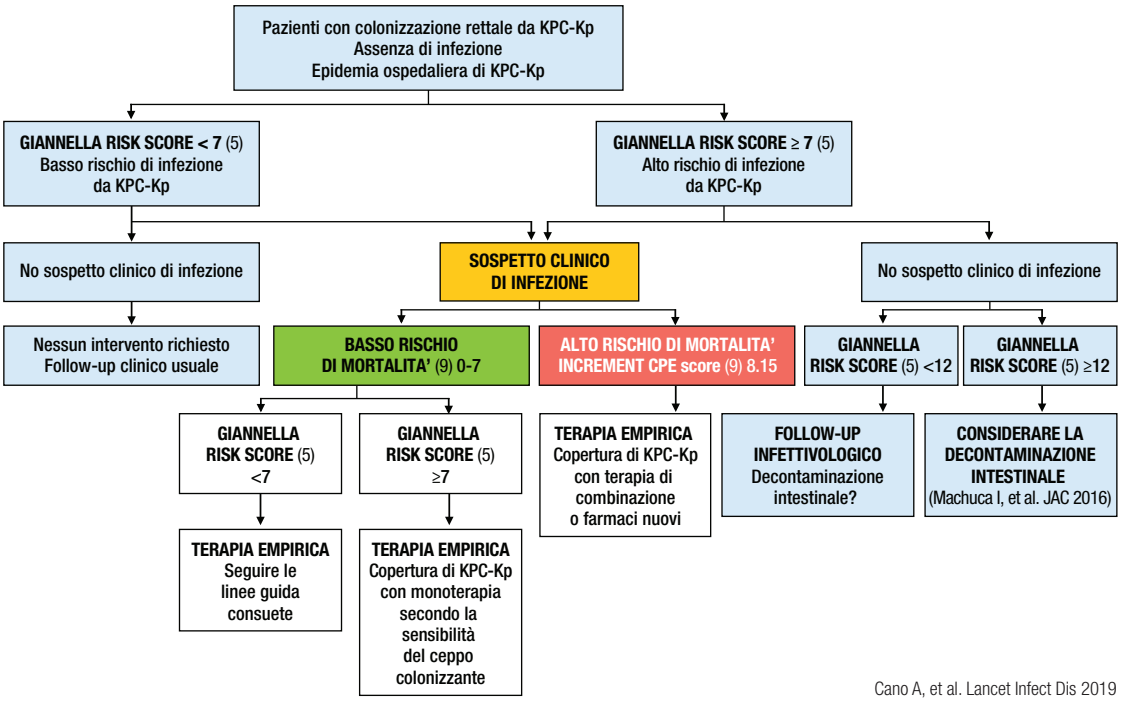
A tal fine, l'uso di modelli predittivi può essere utile per identificare il paziente a maggior rischio di sviluppare un'infezione da CRE, nonché quelli con più alta probabilità di outcome sfavorevole nei quali può essere indicato iniziare tempestivamente un regime terapeutico altamente efficace.
Trattandosi di infezioni perlopiù a partenza urinaria, intra-addominale o correlate all'uso di CVC, è comunque importante sottolineare che un adeguato *source control* rappresenta sempre il più efficace presidio terapeutico, quando possibile.
Nei successivi paragrafi riportiamo i fattori di rischio per infezione da CRE e per mortalità nei pazienti con batteriemia da CRE, utili per poter creare un algoritmo terapeutico.

> L'uso di modelli predittivi può essere utile per identificare il paziente a maggior rischio di sviluppare un'infezione da CRE e quelli con maggior probabilità di outcome sfavorevole in cui iniziare subito una terapia efficace

Fattori di rischio associati ad infezione da CRE

Molti studi osservazionali hanno analizzato i fattori di rischio associati allo sviluppo di infezione da CRE, in particolare da CR-KP. I fattori predisponenti ormai riconosciuti risultano essere la precedente esposizione a terapia antibiotica, il ricovero in terapia intensiva, l'essere stati sottoposti a procedure invasive e la colonizzazione a livello rettale.
La colonizzazione intestinale, documentata dalla positività del tampone rettale, rappresenta sicuramente l'elemento di predizione più significativo, con un impatto variabile in base al tipo di screening realizzato (universale o targeted mirato), alla metodica di screening (molecolare o colturale) ed alla popolazione analizzata (pazienti immunodepressi, pazienti in lungodegenza, pazienti pediatrici ecc.) (**Figura 1**) (3).
Ad esempio, è stato riportato che a fronte di una maggior prevalenza di colonizzazioni, l'incidenza di infezione è inferiore in reparti di medicina/geriatria rispetto a quella riportata nelle unità di

FIG. **1** Algoritmo di *Cano et al* per l'approccio terapeutico al paziente colonizzato da *Klebsiella pneumoniae* produttrice di KPC



Cano A, et al. Lancet Infect Dis 2019

ematologia (4). Alla luce di quanto detto, per evitare l'inizio in maniera incongrua di una terapia anti CR-KP in tutti i pazienti colonizzati con segni e/o sintomi di infezione abbiamo analizzato i fattori di rischio che nel paziente colonizzato si associano alla sviluppo di batteriemia (CR-KP BSI) in un'ampia coorte italiana di pazienti (5).

I fattori di rischio identificati all'analisi multivariata sono risultati: ricovero in terapia intensiva al momento dell'esordio della batteriemia, recente esposizione a procedure addominali invasive o a chemioterapia/radioterapia, e colonizzazione a livello di ulteriori siti oltre il tampone rettale.

Attribuendo ad ognuna di queste 4 variabili un punteggio in relazione al coefficiente beta è stato possibile generare uno score predittivo individuale (GRS) (**Tabella 1**).

L'analisi della curva ROC mostrava che i pazienti con punteggio ≤ 2 avevano una bassissima probabilità di sviluppare batteriemia da CR-KP (VPN 96%), suggerendo che in tali pazienti la terapia empirica anti-CR-KP può essere non necessaria.

Lo score proposto in **Tabella 1** è stato in seguito validato in una coorte esterna di pazienti colonizzati da CR-KP con l'intento di predire il rischio di infezione da CR-KP.

> Fattori di rischio noti per lo sviluppo di infezione da CR-KP sono la terapia antibiotica precedente, il ricovero in UTI, le pregresse procedure invasive e la colonizzazione rettale

In questo gruppo di 94 pazienti colonizzati da CR-KP un punteggio ≥ 7 è risultato essere il valore soglia più significativo per predire il rischio di infezione (3).

Da sottolineare che in entrambi questi studi il meccanismo principale di resistenza ai carbapenemi era la produzione di carbapenemasi (CPE) tipo *Klebsiella* Producing Carbapenemases (KPC).

Fattori di rischio associati ad outcome sfavorevole in pazienti con infezione da CR-KP

Da una recente metaanalisi è emerso che i pazienti che sviluppano un'infezione da CR-KP ab-

TAB. **1** Fattori di rischio per batteriemia da CRE nei pazienti con colonizzazione rettale e punteggi per uno score predittivo

Fattori di rischio	OR (95% CI)	P	Punti
Ricovero in Terapia Intensiva	1.65 (1.05-2.59)	0.03	2
Procedure addominali invasive	1.87 (1.16-3.04)	0.01	3
Chemio/radioterapia	3.07 (1.78-5.29)	<0.0001	4
Ulteriori siti di colonizzazione	3.37 (2.56-4.43)	<0.0001	5 per ogni sito aggiuntivo

Giannella M et al. Clin Microbiol Infect 2014

Di recente sono stati sviluppati score predittivi basati sui principali fattori di rischio anche per i casi a rischio di outcome sfavorevole

TAB. **2** INCREMENT-CPE score (ICS)

Variabili	Punti
Sepsi severa/shock settico	5
Pitt score ≥ 6	4
Charlson index ≥ 2	3
Batteriemia non a partenza urinaria o biliare	3
Antibioticoterapia mirata non appropriata	2

Gutierrez-Gutierrez B et al. Mayo Clin Proc 2016

biano un rischio di morire circa 3 volte maggiore rispetto a quelli con infezione da KP sensibile ai carbapenemi (6).

I fattori associati a prognosi infausta possono essere suddivisi in due gruppi: quelli modificabili, in primis la scelta del regime terapeutico, e quelli non modificabili legati alle comorbosità del paziente, alla gravità clinica, alla sorgente di infezione, nonché al meccanismo di resistenza ai carbapenemi (7).

A questo proposito è stato dimostrato come l'infezione da *K. pneumoniae* produttrice di KPC si associ a tassi di mortalità maggiori rispetto a infezioni da microorganismi con diverso meccanismo di resistenza ai carbapenemi (8).

Per facilitare l'identificazione di quei pazienti a maggior rischio di outcome sfavorevole è stato proposto l'INCREMENT-CPE score (ICS).

La coorte INCREMENT consiste in una coorte internazionale di pazienti con batteriemia da enterobatteri produttori di ESBL e/o CPE. Questi ultimi sono stati suddivisi in una coorte di derivazione (314) ed una di validazione (154) per la creazione di un modello predittivo di mortalità che includeva le seguenti variabili: sepsi grave o shock settico, Pitt score ≥ 6, Charlson index ≥ 2, focolaio di partenza della batteriemia diverso da vie urinarie e tratto biliare, terapia precoce inappropriata (**Tabella 2**).

Sulla base del punteggio individuale i pazienti venivano stratificati in 3 fasce di rischio per mortalità (basso, intermedio, alto) (9).

In un successivo lavoro, gli autori hanno dimostrato che la terapia di combinazione per CRE apportava un beneficio in termini di sopravvivenza solo nei pazienti con un ICS >8 (10).

Anche l'ICS è stato validato nella coorte di *Cano et al.*, confermando l'accuratezza del cut off ≥ 8 nel predire la mortalità.

Nello stesso lavoro è stato, infine, proposto un algoritmo gestionale per pazienti colonizzati da CRE basato sull'utilizzo di entrambi gli score illustrati nelle **Tabelle 1** e **2**.

Gli autori suggeriscono, nel paziente colonizzato con sospetto di infezione, l'inizio di un trattamento anti CR-KP in caso di punteggio ≥ 7 di cui alla **Tabella 1**, riservando la terapia di combinazione nonché l'utilizzo dei nuovi farmaci per quei pazienti ad alto rischio di outcome infausto (ICS 8-15) (3).

Conclusioni

L'algoritmo proposto da *Cano et al.* può essere di aiuto nella gestione terapeutica del paziente colonizzato da CPE.

Tuttavia bisogna sottolineare alcuni aspetti da tenere in considerazione quando si deve iniziare una terapia empirica nel paziente colonizzato da CRE, quali:

- il setting: il rischio di infezione invasiva è nettamente superiore in alcune circostanze quali tra-

pianto di midollo (specie allogenico) o di organo solido, chirurgia addominale in generale, mentre rimane da definire in altri contesti quali la pediatria

- il meccanismo di resistenza: gli studi riportati includevano prevalentemente pazienti colonizzati o con infezione da KPC per cui la validità dell'algoritmo è da verificare in presenza di altri meccanismi di resistenza ai carbapenemi
- la disponibilità di nuove metodiche diagnostiche rapide e di nuovi farmaci potrebbe modificare l'approccio alla terapia delle infezioni da CRE nell'immediato futuro.

> Nei pazienti colonizzati con sospetto di infezione va iniziata la terapia anti CR-KP in caso di punteggio GRS ≥7, riservando combinazioni e nuovi farmaci nei pazienti con ICS 8-15

Bibliografia

1. Logan LK and RA Weinstein. The epidemiology of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: the impact and evolution of a Global Menace. J Infect Dis. 2017; 215(suppl_1):S28-S36.
2. Cassini A, et al. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. Lancet Infect Dis. 2019; 19(1):p.56-66.
3. Cano A, et al. Risks of infection and mortality among patients colonized with Klebsiella pneumoniae carbapenemase-producing K. pneumoniae: validation of scores and proposal for management. Clin Infect Dis. 2018; 66(8):p.1204-1210.
4. Viale P, et al. Impact of a hospital-wide multifaceted programme for reducing carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections in a large teaching hospital in northern Italy. Clin Microbiol Infect. 2015; 21(3):p.242-7.
5. Giannella M, et al. Risk factors for carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae bloodstream infection among rectal carriers: a prospective observational multicentre study. Clin Microbiol Infect. 2014; 20:p.1357-62.
6. Martin A, et al. Association between carbapenem resistance and mortality among adult, hospitalized patients with serious infections Due to. Open Forum Infect Dis. 2018; 5(7):p.ofy150.
7. Viale P, et al. Predictors of mortality in multidrug-resistant Klebsiella pneumoniae bloodstream infections. Expert Rev Anti Infect Ther. 2013; 11:p.1053-63.
8. Tamma PD, et al. Comparing the outcomes of patients with carbapenemase-producing and non-carbapenemase-producing carbapenem-resistant Enterobacteriaceae Bacteremia. Clin Infect Dis. 2017; 64(3):p.257-264.
9. Gutiérrez-Gutiérrez B, et al. A predictive model of mortality in patients with bloodstream infections due to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. Mayo Clin Proc. 2016; 91(10):p.1362-1371.
10. Gutierrez-Gutierrez B, et al. Effect of appropriate combination therapy on mortality of patients with bloodstream infections due to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (INCREMENT): a retrospective cohort study. Lancet Infect Dis. 2017; 17(7):p.726-734.

Test genotipico a tutti i costi?

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

L'esecuzione del test di resistenza genotipica non rappresenta una procedura diagnostica immediatamente fruibile in tutti i centri italiani di malattie infettive, come è stato dimostrato da una recente survey condotta da SIMIT e SIV (1).

Test and Treat: è indispensabile avere a disposizione il test di resistenza genotipica prima di iniziare la HAART?

I dati raccolti dal Database ARCA mostrano una riduzione della resistenza genotipica trasmessa - quella presente prima dell'esposizione agli antiretrovirali - indicando un uso più razionale dei farmaci stessi e, verosimilmente, un *linkage to care* più precoce dei soggetti con infezione da HIV. L'epidemiologia sia nazionale che internazionale ha mostrato nel corso degli anni un quadro in continua evoluzione, pertanto le linee guida indicano come elemento fondamentale l'invio del campione per l'esecuzione del test di resistenza genotipica. Anche se il dato sarà a disposizione dopo 2-3 settimane, è un elemento fondamentale per un'eventuale modifica della terapia in corso e sarà opportuno tenerne conto per cambiamenti futuri (2).

E' opportuno eseguire il test di resistenza genotipica a basse copie di HIV-RNA?

La letteratura internazionale ha indicato come si verifichi un'evoluzione della resistenza anche a basse copie, in tutti gli enzimi di HIV e particolarmente nella trascrittasi inversa (3). D'altro canto è noto che nei laboratori di virologia - soprattutto quelli specializzati in metodiche *homemade* - è possibile sequenziare il genotipo di HIV anche a 50-200 copie di HIV-RNA.
La resistenza farmacologica può emergere durante livelli persistenti di bassa viremia plasmatica, compromettendo opzioni terapeutiche future a causa del fenomeno della resistenza crociata (4).

Quale valore può avere il test di resistenza genotipica su DNA?

Questo test può essere utile in assenza di genotipi storici su RNA o se non è disponibile la storia terapeutica del paziente o se il paziente proviene - senza documentazione - da un altro centro clinico. Nella ottimizzazione terapeutica a Single Tablet Regimen il test di resistenza genotipica su DNA si è dimostrato utile nel quantizzare l'impatto della mutazione M184I/V pregressa (5).

Se ci sono ridotte opzioni terapeutiche o se si vuole semplificare a un regime a 2 farmaci (2DR)?

Nel caso di molteplici fallimenti pregressi è intuitivo che le opzioni terapeutiche risulteranno limitate. Questo è stato confermato anche nelle sorveglianze epidemiologiche eseguite sul territorio nazionale, ove il fenomeno della *multi-drug resistance* (MDR) è stabile negli anni 2011-2016. Nondimeno, la dinamica della resi-

stenza agli inibitori dell'integrasi (INI) negli anni 2007-2017 ha evidenziato, sebbene in un numero esiguo di pazienti, la MDR agli INI con la perdita di opzioni farmacologiche anche in questa classe e con la conseguente impossibilità di costruire regimi 2DR efficaci (6).

Dati sulla cost-effectiveness?

Esiste un problema di costo, oltre a quello della disponibilità del test di resistenza genotipica, in particolare per gli INI. Il fenomeno della trasmissione della resistenza agli INI sembra non avere la stessa drammatica portata della trasmissione della resistenza alle altre classi farmacologiche, nondimeno eseguire il test di resistenza agli INI fornisce importanti informazioni epidemiologiche. Un recente lavoro – non replicato da altri autori – negli Stati Uniti ha negato la *cost-effectiveness* del test di resistenza agli inibitori dell'integrasi al baseline (7).

Bibliografia

1. Lo Caputo S, Rusconi S, Di Biagio A, et al. HIV genotypic resistance test in Italy: difficulties in application and their impact in clinical practice. ICAR 2017, Siena, PD30.
2. 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. 2019; 68(2):177-187.
3. Nettles RE, Kieffer TL, Simmons RP, et al. Genotypic resistance in HIV-1-infected patients with persistently detectable low-level viremia while receiving highly active antiretroviral therapy. Clin Infect Dis. 2004; 39(7):1030-1037.
4. Delaugerre C, Gallien S, Flandre P, et al. Impact of low-level-viremia on HIV-1 drug-resistance evolution among antiretroviral treated-patients. PLoS One. 2012; 7(5):e36673.
5. Andreatta K, Chang S, Martin R, et al. HIV-1 proviral sequence and treatment outcome of virologically suppressed patients switching to coformulated elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate. J Acquir Immune Defic Syndr. 2018; 79(1):e45-e51.
6. Armenia D, Gori C, Bertoli A, et al. INI-resistance dynamics from 2007 to 2017 in Italian clinical isolates. CROI 2019, abstract 535.
7. Koullias Y, Sax PE, Fields NF, et al. Should we be testing for baseline integrase resistance in patients newly diagnosed with Human Immunodeficiency Virus? Clin Infect Dis. 2017; 65(8):1274-1281.

Qual è l'uso razionale della terapia antivirale nella trasmissione materno-infantile di HBV?

■ Michele Pinon, Pier Luigi Calvo

SSD Gastroenterologia Pediatrica, Dipartimento Pediatria e Specialità Pediatriche, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino

Nei paesi in cui l'epatite B rimane ad elevata endemia, la trasmissione materno-fetale del virus B (HBV) rappresenta la modalità maggiore d'infezione; il rischio di trasmissione è massimo al momento del parto, mentre si verifica solo raramente durante la vita fetale (1).

Nella trasmissione materno-fetale il rischio di cronicizzazione dell'infezione è decisamente più alto (90%) rispetto alle infezioni acquisite ad età inferiore ai 5 anni (25-30%) e da adolescenti o da adulti (<5%). Per tale motivo, la più rilevante strategia di prevenzione è rappresentata dall'immunoprofilassi alla nascita, mediante vaccino e immunoglobuline specifiche contro l'HBV (2). I programmi universali di vaccinazione, sviluppati nel 1991 ed implementati nel corso degli anni su scala mondiale, hanno permesso di ottenere nel 2015 una copertura vaccinale in età pediatrica dell'84% (3).

L'immunoprofilassi deve essere eseguita in tutti i neonati?

La somministrazione del solo vaccino o delle sole immunoglobuline permette di prevenire la trasmissione del virus nel 75% e nel 71% dei casi rispettivamente; la loro combinazione risulta efficace nel 94% dei neonati a termine (4).
Le direttive dei *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) di Atlanta del 2018 (5) stabiliscono che la prima dose di vaccino debba essere somministrata nei nati da madre HBsAg negativa entro 24 ore dal parto nei nati di peso >2.000 gr. e al momento della dimissione o ad un mese di vita nei nati di peso <2.000 gr. La risposta alla immunoprofilassi è significativamente ridotta al momento del parto nei neonati di basso peso alla nascita (6), mentre risulta più efficace successivamente (68% nei primi tre giorni di vita, 96% al primo mese di vita) (5).
Nei nati da madri HBsAg positive, o quando la sierologia materna non è nota, indipendentemente dal peso neonatale, la prima dose di vaccino monovalente dovrebbe invece essere somministrata, insieme alle immunoglobuline, entro 12 ore dal parto (5).
L'Italia appartiene ai paesi in cui non viene universalmente eseguita la prima dose di vaccino alla nascita, riservata, in combinazione alle immunoglobuline, solo ai nati da madri HBsAg positive entro le prime 12-24 ore di vita.

Quale è l'impatto della determinazione dell'HBV DNA nella gestante?

Negli ultimi anni è emerso che, oltre all'HBsAg, la determinazione dell'HBV DNA nella gestante permette di definire meglio il rischio di trasmissione materno-fetale (7). Il fattore più rilevante per la trasmissione materno-fetale è, infatti, il livello di HBV DNA materno al momento del parto: è stata dimostrata una correlazione lineare tra la carica virale materna e la trasmissione dell'infezione, significativamente maggiore nei nati da madri con livelli viremici > 10^6 copie/mL (> 200.000 UI/mL) (8).
La determinazione della viremia materna mediante HBV DNA risulta particolarmente importante in Asia, dove le donne in età fertile con infezione cronica da HBV sono in genere HBeAg positive e presentano in media alti livelli viremici.
Sulla base di tali evidenze sono stati somministrati farmaci antivirali contro l'HBV alle madri HBeAg positive ad elevata carica virale nell'ultimo trimestre di gravidanza, con l'intento di ridurre la trasmissione materno-fetale.
Lamivudina, telbivudina e tenofovir sono risultati farmaci sicuri, non determinando un aumentato rischio di malformazioni congenite, prematurità e complicazioni materne (9-12). In particolare, l'esperienza con tenofovir nelle gestanti HIV positive ne ha confermato un buon profilo di sicurezza portando al suo utilizzo anche nella gravidanza HBsAg positiva. Alcuni dei principali studi relativi alla terapia antivirale in gravidanza sono riassunti nella **Tabella 1** (13-19).

Sono concordanti i risultati degli studi sulla terapia antivirale in gravidanza?

Gli studi iniziali hanno rilevato che l'associazione della somministrazione del farmaco antivirale in gravidanza unitamente al protocollo standard di vaccinazione riduceva la trasmissione dell'infezione, ma i risultati erano spesso divergenti, verosimilmente per la disomogeneità tra i diversi studi (farmaci antivirali diversi, iniziati a differenti livelli di viremia materna, efficacia dell'intervento valutata secondo diversi criteri).
In relazione alla bassa qualità degli studi e ai risultati discordanti (fino al 2015 sei studi prospettici non randomizzati e solo uno randomizzato), il pannello di esperti della WHO nel 2015 concludeva che l'efficacia della terapia antivirale adiuvante nelle madri non era ben definita e che pertanto non potevano essere fornite raccomandazioni a riguardo (2).
A giugno del 2016 è stato pubblicato da *Pan e coll.* uno studio condotto in Cina (17), che ha valutato 200 gestanti con HBV DNA > 200.000 UI/mL (≥10^6 copie/mL) randomizzate a ricevere l'usuale *stan-*

TAB. **1** Principali studi pubblicati relativi alla terapia antivirale in gravidanza in madri HBsAg positive

Autore, anno	Disegno dello studio	Paese	Terapia (dosaggio mg/die)	Gestanti (n°)	Neonati (n°)	Inizio terapia (settimane di gestazione)	HBV-DNA basale (log10 UI/mL; media, range o DS)	ALT basale (U/L; media, range o DS)	Fine terapia (mesi post-partum)	Follow-up madri (mesi post-partum)	Follow-up bambini (mesi)	Trasmissione HBV trattati (%)/non trattati (%)
Celen	retrospettivo		TDF (300)	21	21	18-27	8,28	56 (22-71)	1	7		
et al, 2013	multicentrico	Turchia									7	0/8,3
(13)	non randomizzato		controlli	24	23	-	8,31	52 (19-77)	-	-		
Greenup	prospettico		TDF (300)	58	58	32	7,94±0,78	28 (22-36)	3	12		
et al, 2014	multicentrico	Australia	LAM (100)	52	53	32	7,72±0,61	22 (18-30)	3	12	9	2 (TDF)/0 (LAM)/20
(14)	non randomizzato		controlli	20	20	-	8±0,04	25 (17-31)	-	-		
Chen	prospettico		TDF (300)	62	66	30-32	8,25±0,45	23,27±36,2	1	6		
et al, 2015	multicentrico	Cina									12	1,5/10,7
(15)	non randomizzato		controlli	56	57	-	8,24±0,35	16,59±14,43	-	-		
Samadi	prospettico		TDF (300)	23	24	28-32	7,7 (3,2-8,1)	30 (18-50)	3	3		
et al, 2016	monocentrico	Canada									7-9	0/1,36
(16)	non randomizzato		controlli	138	146	-	2,3 (1,6-3,1)	17 (12-24)	-	-		
Pan	prospettico		TDF (300)	95	92	30-32	8,19 (7,96-8,47)	15 (12-21)	1	7		
et al, 2016	multicentrico	Cina									7	0/7
(17)	randomizzato		controlli	88	88	-	8,18 (7,72-8,51)	17 (11-22,2)	-	-		
Jourdain	prospettico		TDF (300)	168	163	28	7,6±1.5	<30	2	6		
et al, 2018	multicentrico	Tailandia									6	0/2
(18)	randomizzato		controlli	163	160	-	7,3±1,77	<30	-	-		
Wang et al, 2019 (19)	prospettico monocentrico	Cina	TDF (300)	143	144	24-33	7,6±0,59	20,2±8,6	2	7	7	0

dard of care che non prevedeva trattamenti antivirali o ad assumere insieme allo *standard of care* tenofovir 300 mg/die dalla 30°-32° settimana di gestazione fino alla 4° settimana dopo il parto.

Il follow-up veniva proseguito fino alla 28° settimana dal parto. Lo studio ha rilevato minori livelli di HBV DNA (< 200.000 UI/mL) al momento del parto nelle donne trattate con tenofovir rispetto al gruppo di controllo (2% verso 68%, p-value < 0.001).

Alla 28° settimana dopo il parto la percentuale di trasmissione verticale era significativamente minore nel gruppo di donne trattate con tenofovir rispetto al gruppo di controllo, sia nell'analisi intention-to-treat (5% verso 18%) che in quella per-protocollo (che esclude i casi di perdita al follow-up e interruzione del trattamento) (0% verso 7%). Il profilo di sicurezza è risultato sovrapponibile nei due gruppi.

Alla sospensione del trattamento una modesta alterazione delle transaminasi è stata osservata più frequentemente nel gruppo di donne trattate (45% verso 30%).

L'immunoprofilassi da sola è sufficiente a ridurre il rischio di trasmissione?

In relazione a questi dati, le linee guida dell'*American Association for the Study of Liver Disease* (AASLD) del 2016 raccomandano la terapia antivirale in presenza di viremia materna (HBV DNA) superiore a >200.000 UI/mL (≥10^6 copie/mL) (20). Anche l'*European Association for the Study of the Liver* (EASL) ha confermato l'indicazione al trattamento delle gestanti con elevata viremia con tenofovir nel 2017 (21), così come l'*Asian-Pacific Association for the Study of the Liver* nel 2016.

Tali raccomandazioni sono ribadite nelle linee guida dell'*Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP) e dei CDC pubblicate a gennaio 2018.

Tuttavia nel 2018 è stato pubblicato da *Jourdain e coll.* uno studio che ha rimesso in discussione l'utilità della terapia antivirale (18); si tratta di uno stu-

dio prospettico multicentrico che ha coinvolto 17 ospedali in Tailandia.
Un campione di 331 gestanti HBsAg/HBeAg positive con transaminasi ≤ 60 UI/mL è stato randomizzato in due gruppi: 168 donne sono state assegnate al gruppo tenofovir, con inizio della terapia dalla 28° settimana di gestazione fino al secondo mese dopo il parto, e 163 al gruppo placebo. Al reclutamento, il 90% delle donne destinate al trattamento e l'87% di quelle nel gruppo placebo presentavano livelli di HBV DNA > 200.000 UI/mL.
I neonati sono stati sottoposti a profilassi con immunoglobuline e vaccino alla nascita con un protocollo che prevedeva una precoce somministrazione sia della prima dose di vaccino (in media a 1,2 ore dal parto) che delle immunoglobuline specifiche (in media a 1,3 ore).
Nessuno dei 147 bambini nati da madri trattate con tenofovir si è infettato, mentre 3 dei 147 bambini (2%) del gruppo placebo sono risultati infetti.
Analogamente allo studio del 2016 non sono stati riportati effetti collaterali e l'incidenza di ALT > 300 UI/mL alla sospensione del tenofovir è risultata del 6% nel gruppo delle donne trattate con tenofovir e del 3% nel gruppo placebo.
Nonostante la terapia antivirale nella gestante azzeri la trasmissione materno-fetale, come evidenziato anche nel recente studio pubblicato nel 2019 da un gruppo di ricerca cinese (0% di trasmissione materno-fetale in 144 nati da madri HBsAg positive ad alta replica virale trattate con tenofovir) studio tuttavia condotto senza gruppo di controllo (19), i risultati di *Jourdain e coll.* hanno evidenziato che il rischio di contrarre l'infezione era solo del 2% in presenza di un'adeguata immunoprofilassi, nettamente inferiore al 18% riscontrato dai colleghi cinesi nel 2016.
Gli autori concludevano che, in una situazione a rischio basso/intermedio di trasmissione verticale, l'immunoprofilassi convenzionale è sufficiente e la somministrazione di tenofovir alla madre nell'ultimo trimestre di gravidanza e nelle prime settimane dopo il parto non determina una significativa riduzione del rischio di trasmissione.

Commento

■ **Tommaso Stroffolini**
Dipartimento Malattie Infettive e Tropicali, Policlinico Umberto I, Roma

La trasmissione dell'infezione da HBV da madre HBsAg portatrice al neonato (trasmissione perinatale) si realizza prevalentemente al momento del parto (22) e l'interruzione di tale modalità di trasmissione col vaccino, combinato alle immunoglobuline specifiche, rappresenta il punto d'attacco fondamentale per l'eliminazione del virus HBV.
Nel corso degli ultimi anni, sono state riportate percentuali di trasmissione dell'infezione materno-infantile in neonati sottoposti ad immunizzazione attiva-passiva anche superiori al 10% (23). Queste esperienze riportate in paesi dell'Estremo Oriente avevano utilizzato un vaccino prodotto localmente di verosimile limitato potere immunogeno; inoltre non era specificato l'intervallo temporale intercorso dalla nascita alla somministrazione dell'immunizzazione.
Nondimeno, la disponibilità di farmaci antivirali capaci di azzerare o ridurre la carica virale è un'attraente possibilità in aggiunta all'immunizzazione per il controllo della trasmissione materno-infantile.
In Cina, l'aggiunta di tenofovir in gestanti con carica virale ≥ 200.000 UI/mL all'immunoprofilassi attiva e passiva nel neonato riduceva significativamente il rischio di trasmissione materno-infantile (17). Per contro, in gestanti con carica virale

<200.000 UI/mL, l'aggiunta di tenofovir non ha prodotto una significativa riduzione del tasso di trasmissione (18).
In quest'ultima indagine la somministrazione di vaccino ed immunoglobuline al neonato è stata effettuata con un intervallo temporale medio di poco superiore ad un'ora dalla nascita, a conferma che la precocità della somministrazione costituisce il punto chiave per il successo dell'interruzione della trasmissione perinatale.
Si può quindi concludere che la terapia antivirale non deve essere praticata comunque ed in tutte le gestanti portatrici di HBsAg. Il suo utilizzo va razionalizzato riservandolo solo a gestanti con elevata carica virale, che comunque sono estremamente rare nelle gestanti italiane ed in una percentuale in decremento anche in donne orientali.

Bibliografia

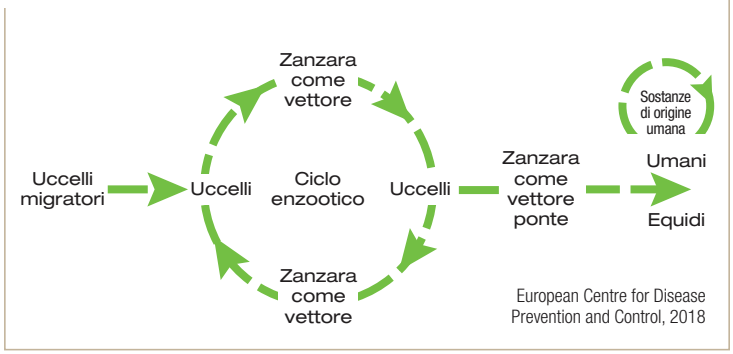
1. Nelson NP, Jamieson DJ, Murphy TV. Prevention of Perinatal Hepatitis B Virus Transmission. J Pediatric Infect Dis Soc 2014; 3 Suppl 1:S7-S12.
2. Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection. World Health Organization, March 2015. http://appsc.who.int/iris/bitstream/10665/154590/1/9789241549059.
3. Global hepatitis report. World Health Organization, April 2017. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255016/9789241565455.
4. Schillie S, Walker T, Veselsky S, et al. Outcomes of infants born to women infected with hepatitis B. Pediatrics 2015; 135: e1141-1147.
5. Prevention of Hepatitis B Virus Infection in the United States: Recommendation of the Advisory Committee in Immunization Practices. MMWR Recomm Rep 2018; 67:1-31.
6. Schillie SF, Murphy TV. Seroprotection after recombinant hepatitis B vaccination among newborn infants: a review. Vaccine 2013; 31:2506-2516.
7. Chen HL, Lin LH, Hu FC, et al. Effects of maternal screening and universal immunization to prevent mother-to-infant transmission of HBV. Gastroenterology 2012; 142:773-781.
8. Zuo H, Chen Y, Duan Z, et al. Virologic factors associated with failure to passive-active immunoprophylaxis in infants born to HBsAg-positive mothers. J Viral Hepat 2012; 19:e18-25.
9. Xu WM, Cui YT, Wang L, et al. Lamivudine in late pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus infection: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study. J Viral Hepat 2009; 16:94-103.
10. Han GR, Cao MK, Zhao W, et al. A prospective and open-label study for the efficacy and safety of telbivudine in pregnancy for the prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus infection. J Hepatol 2011; 55:1215-1221.
11. Brown RS Jr, McMahon BJ, Lok AS, et al. Antiviral therapy in chronic hepatitis B viral infection during pregnancy: A systematic review and meta-analysis. Hepatology 2016; 63:319-333.
12. Brown RS Jr, Verna EC, Pereira MR, et al. Hepatitis B virus and human immuno-deficiency virus drugs in pregnancy: findings from the Antiretroviral Pregnancy Registry. J Hepatol 2012; 57:953-959.
13. Celen MK, Mert D, Ay M, et al. Efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate in pregnancy for the prevention of vertical transmission of HBV infection. World J Gastroenterol 2013; 19:9377-9382.
14. Greenup AJ, Tan PK, Nguyen V, et al. Efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate in pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus. J Hepatol 2014; 61:502-507.
15. Chen HL, Lee CN, Chang CH, et al. Efficacy of maternal tenofovir disoproxil fumarate in interrupting mother-to-infant transmission of hepatitis B virus. Hepatology 2015; 62:375-386.
16. Samadi Kochaksaraei G, Castillo E, Osman M, et al. Clinical course of 161 untreated and tenofovir-treated chronic hepatitis B pregnant patients in a low hepatitis B virus endemic region. J Viral Hepatol 2016; 23:15-22.
17. Pan CQ, Duan Z, Dai E, et al. Tenofovir to prevent hepatitis B transmission in mothers with high viral load. N Engl J Med 2016; 374:2324-2334.
18. Jourdain G, Ngo-Giang-Huong N, Harrison L, et al. Tenofovir versus Placebo to Prevent Perinatal Transmission of Hepatitis B. N Engl J Med 2018; 378:911-923.
19. Wang M, Bian Q, Zhu Y, et al. Real-world study of tenofovir disoproxil fumarate to prevent hepatitis B transmission in mothers with high viral load. Aliment Pharmacol Ther 2019; 49:211-217.
20. Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM, et al. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. Hepatology 2016; 63:261-283.
21. EASL 2017 clinical practice guidelines on the management of hepatitis B virus infection. J Hepatol 2017; 67:370-398.
22. Lee AKY, Ip HMH, Wong VCW. Mechanism of maternal-fetal transmission of hepatitis B virus. J. Infect. Dis. 1978; 138:668-671.
23. Brown RS, Mc Mahon BJ, Lok ASF, et al. Antiviral therapy in chronic hepatitis B virus infection during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. Hepatology. 2016; 63:319-333.

West Nile Virus

Maria Sessa
Dipartimento di Neurologia, ASST Cremona

Il West Nile virus (WNV) è un arbovirus della famiglia Flaviviridae, genere flavivirus. E' trasmesso principalmente dalle zanzare, il primo vettore, tra cui soprattutto il genere *Culex*; la trasmissione può avvenire anche attraverso trapianto d'organi, trasfusioni di emocomponenti, e da madre a figlio durante gravidanza, parto o allattamento.
Gli uccelli, gli animali più frequentemente infettati, rappresentano il primo serbatoio e giocano un ruolo cruciale nella disseminazione, soprattutto i migratori che diffondono il virus dall'Africa verso altri continenti.
Le zanzare, pungendo gli uccelli, asportano sangue infetto, infettano sé stesse e quindi ogni altro animale, uomo compreso. L'uomo, così come altri mammiferi, è ospite accidentale e non contribuisce all'ulteriore diffusione della malattia (1).
In Europa il primo focolaio umano si è verificato in Romania nel 1996.
Negli ultimi anni il virus è riemerso e casi umani di malattia neuroinvasiva da West Nile Virus (WNND) sono stati notificati in quasi tutti i paesi dell'Europa orientale, centrale e meridionale, soprattutto Italia e Grecia (2).
In Italia, dal 2001 è in vigore un piano nazionale di sorveglianza veterinaria. Nel 2002 il Ministero della Salute ha emesso delle raccomandazioni di sorveglianza nella popolazione. La prima segnalazione risale al 2008, quando il virus è stato identificato in zanzare, uccelli, cavalli ed esseri umani nell'area del delta del Po.
Dal 2008 al 2015, è stata segnalata la diffusione di WNV in zanzare, uccelli e cavalli nel territorio di 14 regioni, prevalentemente del nord-ovest e del sud con due picchi nel 2013 e 2015 (3).

FIG. **1** Ciclo di trasmissione del virus West Nile



Presentazione clinica

Sebbene la maggior parte delle persone infettate da WNV abbia un'infezione asintomatica (75-80%) o paucisintomatica (febbre nel 20-25%), una percentuale <1% sviluppa WNND (4).
La West Nile Fever (WNF) si presenta tipicamente con esordio acuto di febbre, cefalea, affaticabilità, variabilmente associate a mialgie, nausea e inappetenza, linfoadenopatia ed eru-

> Diffuso da uccelli migratori e zanzare, causa nell'1% dei casi una malattia neuroinvasiva

TAB. **1** Criteri diagnostici per Malattia Neuroinvasiva da infezione da West Nile Virus

Diagnosi clinica di possibile malattia neuroinvasiva (in attesa della serologia)
Richiesti: 1, 2, 3 (a, b, o c), 5 con 4 supportivo
Esordio recente di:
1. Febbre >38°C
2. Sintomi sistemici acuti (>1 della durata >48 ore)
3. Segni e sintomi neurologici acuti (A, B o C)
A. Alterato stato mentale >48 ore
B. Segni coinvolgimento tronco encefalo o midollo spinale >48 ore
C. All'esame del LCR (se indagati, devono essere tutti presenti)
i. Pleiocitosi
ii. IgM anti-WNV
iii. Esame colturale e colorazione Gram negativi
4. Criteri di supporto
a. Segni neurologici focali ad esordio acuto (>1 preferibile, ma non necessario)
i. Emiparesi
ii. Deficit campo visivo o corioretinite
iii. Iperreflessia o Babinski
iv. Crisi comiziali
v. Tremore o mioclono
vi. Bradicinesia, spasticità o rigidità
vii. Fotofobia
viii. Ipostenia generalizzata o affaticamento
b. Zanzare come vettore
i. Presenza di zanzare positive al WNV o cavalli infetti nella regione nelle precedenti tre settimane o
ii. Casi recenti di infezione da WNV nella regione o
iii. Viaggi nelle tre settimane precedenti in regioni con presenza di zanzare positive al WNV o casi di infezione da WNV
5. Criteri di esclusione (obbligatori)
a. Condizioni che possano causare alterato stato mentale o segni neurologici focali
Diagnosi definita o confermata di Malattia Neuroinvasiva
Criteri soprastanti più serologia/virologia per WNV (A e B più/o C o D)
A. IgM anti-WNV nel siero
B. Incremento di almeno 4 volte del titolo di IgG e IgM seriche tra la fase acuta e la convalescenza misurate da 10 a 28 giorni di distanza
C. IgM anti-WNV nel LCR
D. Isolamento del WNV nel LCR o amplificazione sequenze virali con PCR

Semplificata da Davis LE et al. Ann Neurol 2006

zione maculopapulare non pruriginosa, prevalentemente localizzata su tronco ed arti risparmiando palmi e pianta dei piedi, che compare alla defervescenza e perdura per una settimana.

La WNND si può manifestare con meningite, encefalite e/o paralisi flaccida acuta (5, 6). Tra i fattori di rischio predisponenti sono stati segnalati il sesso maschile in associazione ad altre malattie (patologia cardiovascolare, nefropatia, diabete, ipertensione, cancro), l'età > 50 anni e l'immunosoppressione (7).

La diagnosi si basa su test di laboratorio su siero o su LCR per la ricerca di IgM, che possono persistere nei soggetti malati fino a 500 giorni; per diagnosticare una infezione recente si utilizza la sieroconversione o l'aumento di 4 volte del titolo anticorpale

La *meningite* è caratterizzata da febbre, cefalea, rigidità nucale, senza alterazioni della coscienza e/o segni focali, e pleiocitosi liquorale.

Nei pazienti con *encefalite*, oltre ai classici sintomi e segni sistemici, sono presenti segni di coinvolgimento encefalico, quali difficoltà di concentrazione, disturbi mnesici, stato confusionale, delirio, marcata sonnolenza sino al coma, e segni focali. Vengono segnalati, anche se con minor frequenza, disturbi del movimento quali tremore (a riposo o cinetico, asimmetrico, prevalente agli arti superiori), mioclono, segni parkinsoniani (ipertono e bradicinesia), disturbi della coordinazione, interessamento dei nervi cranici, in particolare VII e VIII, e casi sporadici di stiff-person e opsoclono-mioclono. La presenza di crisi epilettiche è poco comune (1-4%).

La *paralisi flaccida acuta* si presenta come una poliomielite, da invasione virale dei neuroni delle corna anteriori, caratterizzata da ipostenia a esordio acuto e rapida progressione nelle 48 ore, generalmente asimmetrica, ipo/areflessica. L'interessamento sensitivo è assente o modestissimo, ma può essere presente intenso dolore all'esordio. Si associa disturbo sfinterico. Può svilupparsi insufficienza respiratoria acuta da coinvolgimento del diaframma e muscoli intercostali. Nei 4/5 dei pazienti compare insieme a meningite/encefalite.

Altre manifestazioni sistemiche segnalate sono disturbi visivi (visione sfuocata e fotofobia, uveiti

non granulomatose, corioretiniti, neurite ottica, anomalie al *fundus oculi*), miocardite, epatite fulminante, rabdomiolisi, disautonomia. La WND è associata a gravi sequele a lungo termine fisiche (ipostenia diffusa, affaticamento, mialgie, cefalea e tremore), cognitive (perdita di memoria, depressione, irritabilità, difficoltà di concentrazione), funzionali (difficoltà nello svolgimento delle attività di vita quotidiana) (7).

Diagnosi e terapia

Analisi di laboratorio. La diagnosi di WNND si basa sul riscontro di anticorpi specifici su siero, liquido cefalorachidiano (LCR) o entrambi (**Tabella 1**) (8).

Possono esservi falsi positivi in pazienti con infezioni causate da altri flavivirus, recentemente vaccinati contro la febbre gialla/encefalite giapponese, o affetti da artrite reumatoide/malattie infiammatorie.

La percentuale di pazienti sieropositivi aumenta del 10% ogni giorno durante la prima settimana dal contagio, per cui prelievi molto precoci vanno ripetuti. Al contrario, le IgM possono persistere nel siero sino a 500 giorni, così che diventa necessario monitorare con prelievi ripetuti l'andamento delle IgG ed IgM seriche o dimostrare gli anticorpi nel CSF per confermare un'infezione acuta.

L'amplificazione delle sequenze virali su sangue è di utilità limitata perché la viremia è tipicamente risolta alla comparsa delle manifestazioni neurologiche. Su LCR, la PCR è relativamente poco sensibile (57-70%), ma 100% specifica. Poiché le IgM non attraversano la barriera emato-encefalica, la loro presenza nel LCR indica infezione del Sistema Nervoso Centrale.

> Possono riscontrarsi falsi positivi nei pazienti con infezioni da altri flavivirus, vaccinati di recente contro febbre gialla/encefalite giapponese o con artrite reumatoide o malattie infiammatorie

Esame liquor cefalorachidiano (LCR). In >95% dei pazienti con meningite/encefalite è presente pleiocitosi, con prevalenza di neutrofili all'esordio, iperproteinorrachia, e glicorrachia generalmente nei limiti di norma.

RMN. Nel 20-80% dei pazienti sono descritte alterazioni in RMN il cui riscontro aumenta durante la prima settimana.

Si presentano come iperintensità nelle sequenze FLAIR o T2 e come aree di restrizione in DWI, prevalentemente a carico delle strutture profonde della sostanza grigia (talamo, gangli della base), cervelletto e tronco encefalo.

Non esiste terapia specifica, ma solo di supporto.

Bibliografia

1. Colpitts TM, Conway MJ, Montgomery RR, et al. West Nile Virus: biology, transmission, and human infection. Clin Microbiol Rev. 2012; 25(4):635-48.
2. Tran A, Sudre B, Paz S, et al. Environmental predictors of West Nile fever risk in Europe. Int J Health Geogr. 2014; 13(1):26.
3. Rizzo C, Napoli C, Venturi G, et al and For the Italian WNV surveillance working group. West Nile virus transmission: results from the integrated surveillance system in Italy, 2008 to 2015. www.eurosurveillance.org; 15 September 2016.
4. Petersen LR, Brault AC, Nasci RS. West Nile Virus: Review of the Literature. JAMA. 2013; 310(3):308-315.
5. Davis LE, DeBiasi R, Goade DE, et al. West Nile Virus Neuroinvasive Disease. Ann Neurol. 2006; 60:286-300.
6. Hart J Jr, Tillman G, Kraut MA, et al. and For the NIAID Collaborative Antiviral Study Group West Nile Virus 210 Protocol Team. West Nile virus neuroinvasive disease: neurological manifestations and prospective longitudinal outcomes. BMC Infectious Diseases. 2014; 14:248.
7. Patel H, Sander B, Nelder MP. Long-term sequelae of West Nile virus-related illness: a systematic review. Lancet Infect Dis. 2015; 15:951-59.
8. Shi P-Y, Wong SJ. Serologic diagnosis of West Nile virus infection. Expert Rev Mol Diagn. 2003; 3:733-741.

5th ICONA Foundation Meeting

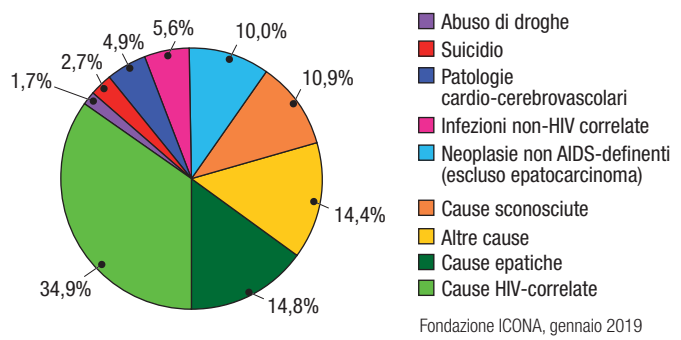
Roma, 28-30 gennaio 2019

Una popolazione di soggetti tra i 40 ed i 50 anni, trattati con le terapie più innovative ma gravati dall'impatto delle comorbidità tipiche dell'invecchiamento, come dislipidemie, patologie renali e cardiovascolari: dal 5th ICONA Foundation Meeting di Roma emerge l'identikit del paziente con HIV secondo i dati della coorte ICONA, che ad oggi ha arruolato 17.113 pazienti naive con HIV e coinfezione da epatite B e C. Come spiega la professoressa **Antonella d'Arminio Monforte**, presidente di Fondazione ICONA: *"Secondo i dati 2018, sempre più pazienti si infettano per via sessuale, molti meno invece attraverso lo scambio di siringhe, pur in presenza di una pericolosa ripresa del fenomeno della tossicodipendenza per via endovenosa anche in Italia.*
E' grave il fatto che circa la metà dei soggetti arrivi alla diagnosi tardivamente, con 350 CD4/mmc, addirittura il 20% con 200 CD4/mmc. Solo una minoranza presenta una grave immunodepressione e pochi pazienti sono in AIDS conclamato".

Impatto del trattamento sulle comorbidità

Con l'inizio della terapia antiretrovirale si modificano e si riducono le patologie AIDS-defining mentre è scarso l'impatto sulle altre patologie. Tra le cause di morte, (**Figura 1**) la morte per AIDS, pur in diminuzione per anno di calendario, è ancora frequente, riguardando un terzo dei decessi (34,9%).
Tra le altre cause di decesso, si segnano quelle correlate alle epatopatie (14%) e alle comorbidità non AIDS-relate (10%). Si conferma, quindi, l'avvenuta modificazione della storia naturale della malattia da HIV grazie alla ART, che viene iniziata in ICONA in molti (quasi l'80%) ma non ancora in tutti i pazienti con CD4 >500 cellule/mmc, secondo le indicazioni delle Linee guida nazionali e internazionali. E' evidente il successo della terapia antiretrovirale: *"Entro il primo anno di terapia, il 72% dei pazienti risponde con un aumento di 120 CD4/mmc e il 94% con una soppressione virologica con HIV RNA ≤ 80 copie/ml.*
Negli anni più recenti gli inibitori dell'integrasi sono diventati i farmaci più utilizzati nei regimi di prima linea (60,7%); nell'ultimo anno si è assistito anche alla riduzione della proporzione di pazienti che modificano la terapia antiretrovirale entro i primi 12 mesi (al 25.6%).
Questo dato, insieme a quello che mostra che più del 90% dei pazienti non ha una viremia evidenziabile ad un anno dall'inizio della HAART, conferma l'importanza del lavoro svolto dai ricercatori e dai clinici della coorte".

FIG. **1** Cause di morte, n=992



Fondazione ICONA, gennaio 2019

Decessi per motivi HIV-correlati al primo posto tra le cause di morte nella più ampia coorte italiana di pazienti con HIV naive

Nuovi progetti di ricerca

Accanto alla coorte, Fondazione ICONA è impegnata nello sviluppo di studi innovativi e progetti di ricerca originali: *"Il nuovo studio OncoICONA si focalizza sulla necessità di studiare la patologia oncologica come fenomeno consistente in sé sia per l'emergere delle interazioni farmacologiche tra ART e nuovi antineoplastici, da controllare e considerare nella gestione terapeutica. OncoICONA,* conclude la professoressa **d'Arminio Monforte**, *valuterà la sopravvivenza dei pazienti con tumori AIDS-defining e non AIDS-defining, identificando i determinanti della sopravvivenza legati a fattori di rischio, tipi tumorali, terapie antitumorali, interazioni tra terapia antiretrovirale e terapia antitumorale".*

Coinfezione HIV/HCV: dai dati HepaICONA all'impatto sulla pratica clinica

Massimo Puoti, Roberto Rossotti
S.C. Malattie Infettive, ASST Ospedale Niguarda Grande Ospedale Metropolitano, Milano

HepaICONA offre oggi un punto di osservazione previlegiato sullo stato della coinfezione HIV/HCV in Italia. A partire da gennaio 2013 ha raccolto, infatti, 3.807 pazienti HCV-RNA positivi, che rappresentano un potenziale di dati davvero importante.

Quale è oggi l'impatto della coinfezione HIV/HCV in ICONA e come si è modificata la storia naturale?

Nei Paesi del Sud Europa il tasso della coinfezione HIV/HCV è stato tradizionalmente elevato, interessando circa il 30% della popolazione HIV-positiva. La malattia di fegato è sempre stata una delle principali cause di mortalità, proprio per l'effetto bidirezionale fra i due virus che peggioravano l'un l'altro i quadri clinici.

La disponibilità dei DAA e l'eradicazione di HCV anche in soggetti fragili e tradizionalmente non eleggibili ai vecchi schemi con Peg-IFN e ribavirina ci consentono oggi di descrivere che cosa succederà in questi pazienti dopo l'ottenimento dell'SVR. Il recupero immunologico, l'andamento della funzione renale, dei parametri lipidici e del compenso glicemico sono solo alcuni degli aspetti che ICONA/HepaICONA hanno cercato di descrivere in questi anni di attività.

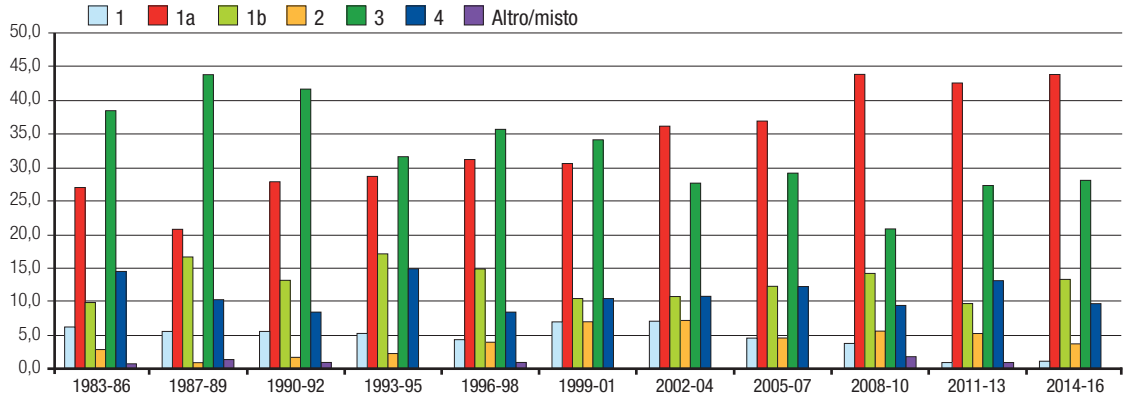
Come sono cambiate le variabili demografiche e virologiche dei coinfetti?

Negli ultimi anni l'epidemiologia si è notevolmente modificata: ogni anno meno del 10% di coinfetti vengono arruolati nella coorte come nuovi pazienti.

La variazione dei comportamenti di tossicodipendenza per via endovenosa, che è alla base dell'epidemia, ha determinato nel corso degli anni un deciso calo delle infezioni da HCV, peraltro accompagnato da una variazione della distribuzione dei genotipi: il 3, tradizionalmente più diffuso nei soggetti coinfetti, ha lasciato il posto al 1a (**Figura 1**).

Entrambi i genotipi (1a e 3) presentano delle criticità gestionali anche con i DAA di nuova generazione. L'aspetto più preoccupante è che le donne restano una popolazione a rischio maggiore di essere HCV-positive senza aver, per altro, modifi-

FIG. **1** Distribuzione dei genotipi di HCV, n=1.491



Rossetti B, et al. IX ICAR, 2017

cato il genotipo prevalente, il 3, che oggi resta il ceppo virale di più difficile cura.

Anche con le analisi più recenti, ICONA/HepaICONA non osservano un aumento dei casi di HCV acuto a trasmissione sessuale nella popolazione MSM come registrato negli altri Paesi, principalmente del Nord Europa: ci possono essere dei limiti nella raccolta del dato, inclusa la clearance spontanea che ne impedisce l'arruolamento, ma resta la peculiarità dell'Italia che non sembra interessata ad un fenomeno importante negli altri Paesi occidentali.

Come avviene la valutazione clinica per l'inizio del trattamento, dall'analisi dei dati di FIB-4, APRI e TES nella coorte?

Nella pratica clinica la stadiazione con FibroScan ha ormai sostituito la biopsia epatica per la diagnosi clinica della fibrosi avanzata.

Nell'ambito di ICONA/HepaICONA l'acquisizione del dato ha subito un rallentamento importante cui si sta rapidamente cercando di porre rimedio: l'ottenimento del valore di Transient Elastography Stiffness (TES), pre- e post-trattamento, se possibile in associazio- ne al CAP, per la misurazione della steatosi, rappresenta una prossima frontiera di analisi nell'ambito della coorte (**Figura 2**).

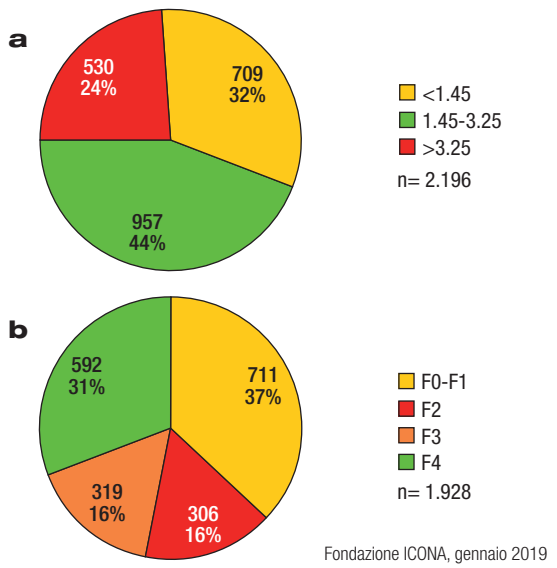
> Sempre più diffuso l'uso di FIB-4 e TES nella valutazione clinica dei soggetti coinfetti per l'inizio dei DAA

> Frequenti i genotipi 1a e 3, di più difficile gestione terapeutica

Quale è l'impatto del trattamento nella cascade of care nei pazienti coinfetti?

Nelle grandi città l'accesso alla terapia e l'ottenimento dell'SVR sono maggiori che nei piccoli centri di provincia dove però è più facile raggiungere una diagnosi. Tuttavia, le analisi non sono state aggiornate dopo l'allargamento dei criteri di rimborsabilità da parte di AIFA, quindi è possibile che la realtà oggi sia diversa.

FIG. **2** Stratificazione FIB-4 (a) e TES (b) dei pazienti ICONA/HepaICONA all'inizio della terapia anti HCV



Fondazione ICONA, gennaio 2019

SIV ISV
SOCIETA' ITALIANA DI VIROLOGIA
ITALIAN SOCIETY FOR VIROLOGY

3rd national congress of the Italian Society for Virology

One Virology One Health

Padua
September 10-12, 2019
Università degli Studi di Padova

Chairs:
G. Palù,
M.C. Parolin

Main Topics

- Antiviral therapy
- Emerging viruses and Zoonoses
- Environmental and plant virology
- Human viral diseases
- Infection & Immunity and Vaccinology
- Veterinary virology
- Viral diagnosis
- Viral genetics and biotechnology
- Viral oncology
- Virus-host interactions

Call for abstracts

DEADLINE FOR ABSTRACT SUBIMISSION:

JULY 1, 2019

To submit abstracts visit the official web site:
www.congressosiv-isv2019.it

Congress Venues

Palazzo Bo
Via VIII Febbraio, 3 - 35122 Padua, I

Polo "A. Vallisneri", Università degli Studi di Padova
Via G. Colombo, 3 - 35121 Padua, I

Provider and Organizing Secretariat

Effetti srl
Via G.B. Giorgini, 16 - 20151 Milan, I
Phone +39 02 3343281 Fax +39 02 33496370
francesco.romeo@effetti.it

www.congressosiv-isv2019.it

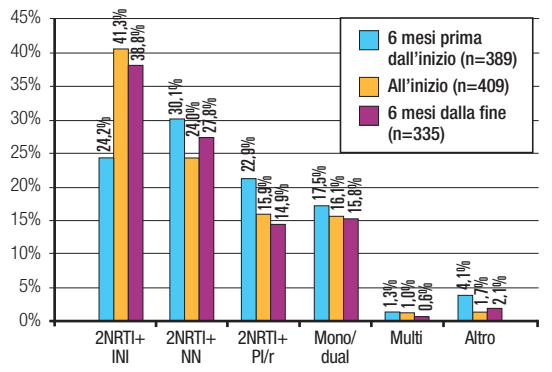
CHAIRS
Giorgio Palù, Padua
Maria Cristina Parolin, Padua

SCIENTIFIC SECRETARIAT
Guido Antonelli, Rome
Maria Serena Beato, Legnaro (PD)
Arianna Calistri, Padua
Arnaldo Caruso, Brescia
Rossana Cavallo, Turin
Massimo Clementi, Milan
Dario Di Luca, Ferrara
Davide Gibellini, Verona
Saverio Parisi, Padua
Maria Carla Re, Bologna
Luisa Rubino, Bari

EXECUTIVE BOARD
Canio Buonavoglia, Bari
Massimo Clementi, Milan
Francesco Di Serio, Bari
Giorgio Gribaudo, Turin
Giorgio Palù (President), Padua

ADVISORY COUNCIL
Elisabetta Affabris, Rome
Guido Antonelli, Rome
Fausto Baldanti, Pavia
Roberto Burioni, Milan
Arianna Calistri, Padua
Arnaldo Caruso, Brescia
Rossana Cavallo, Turin
Riccardo Dolcetti, Aviano (PN)
Antonina Dolei, Sassari
Alfredo Garzino Demo, Padua
Antonio Mastino, Messina
Mauro Pistello, Pisa
Luisa Rubino, Bari
Enzo Tramontano, Cagliari
Maurizio Zazzi, Siena

FIG. **3** Distribuzione delle classi di terzo farmaco nei pazienti che iniziano i DAA



Fondazione ICONA, gennaio 2019

> L'inizio della terapia anti HCV ha permesso di reimpostare schemi antiretrovirali ormai superati, sostituendoli con farmaci più tollerabili

La vera sfida, però, oggi è l'emersione del sommerso e la diagnosi precoce delle nuove infezioni e reinfezioni: in quest'ottica, il progetto NOCO, al via in 50 centri clinici, indaga la prevalenza di HCV, l'incidenza di nuove infezioni ed il tasso di reinfezioni, così come il tasso di cura di HCV e il successo terapeutico.

All'inizio dei regimi DAA, quanto è estesa la necessità di modificare la ART?

La necessità di modificare la cART prima di accedere ai regimi DAA è stata ampiamente descritta in ICONA/HepaICONA così come in altre coorti (**Figura 3**). La disponibilità dei DAA di nuova generazione, con un profilo di interazioni farmacologiche più contenuto, e il cambiamento dei pazienti che vengono oggi avviati al trattamento hanno semplificato la gestione. Se, da una parte, gli inibitori della proteasi restano la classe con i limiti maggiori, dall'altra è importante osservare come i pazienti che cambiano la cART per accedere al trattamento poi, alla conclusione, solo raramente tornino al regime precedente: si può dedurre che l'inizio della terapia anti HCV abbia rappresentato anche un'occasione per ridiscutere degli schemi antiretrovirali, magari vetusti, che i clinici non modificavano data la fragilità clinica del paziente coinfetto ma che sono stati, invece, sostituiti con successo da farmaci con un miglior profilo di tollerabilità.

Quale è l'andamento della coinfezione HIV/HBV?

L'ambito dell'infezione da HBV dovrebbe vedere un significativo cambiamento con la disponibilità di nuovi farmaci e nuove strategie gestionali.
Al momento i dati sono ancora preliminari e non univocamente soddisfacenti, ma potremmo trovarci di fronte a scenari analoghi a quanto osservato con HCV. In quest'ottica, ICONA rappresenta uno strumento prezioso di analisi, visto che i dati nella popolazione coinfetta sono scarsi, tuttavia il grosso limite della carenza di dati inseriti (dal profilo sierologico completo al monitoraggio di HBV-DNA) potrebbe rendere meno efficace il ruolo della coorte: un ulteriore sforzo per un'adeguata raccolta dei dati deve essere fatto per farci trovare pronti quando avremo a disposizione i nuovi approcci.

Quali i messaggi per la gestione clinica long term del paziente coinfetto?

Stiamo vivendo una fase entusiasmante in cui l'eradicazione dell'infezione da HCV sembra realmente alla portata. Tuttavia, quest'entusiasmo non ci deve far abbassare la guardia di fronte alle complicanze a lungo termine che non vengono eliminate dall'SVR. Complicanze come l'ipertensione portale o lo sviluppo di epatocarcinoma nella popolazione con cirrosi epatica devono rimanere ben presenti nella mente del clinico per consentire una diagnosi e una gestione tempestive. Il fegato continuerà a giocare un ruolo centrale nella popolazione HIV-positiva anche per tutte le problematiche metaboliche che, sul lungo periodo, hanno delle ricadute clinicamente impegnative: diabete, dislipidemia, obesità sono più frequenti nella popolazione HIV-positiva, cui si deve assommare la tossicità dei farmaci stessi. I dati sullo sviluppo di NAFLD/NASH, fino alla potenziale evoluzione cirrogena, devono ancora essere descritti con precisione: le coorti possono rappresentare uno strumento essenziale per la definizione di queste problematiche.

Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI)

Seattle, Washington, 4-7 marzo 2019

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

Presentati dati molto interessanti su HIV cure, analytical treatment interruption (ATI), nuovi antiretrovirali e resistenza farmacologica.

HIV cure

Elias Halvas ha portato le evidenze scientifiche sul fenomeno della viremia plasmatica non sopprimibile, che proviene da cloni cellulari che conservano DNA provirale intatto. Lo studio è stato condotto su 10 soggetti con una replicazione di HIV-RNA > 20 copie/mL (mediana 98 copie/mL). Questi soggetti presentavano un DNA provirale integrato, ma non una replicazione virale on-going. Le sequenze genotipiche da RNA e DNA erano identiche in 9/10 soggetti, con cluster di sequenze da DNA che provenivano dagli stessi cloni cellulari. *Halvas e coll.* hanno coniato il nome di "replicloni" (1).

Pablo Tebas, insieme agli scienziati della Sangamo, ha mostrato nuovi risultati dell'infusione di cellule CD4 autologhe trattate con zinc-fingers nucleases (ZFN) specifiche per CCR5. Questo trattamento, in assenza di terapia, è risultato in un rebound virale ritardato. I soggetti, a cui veniva sospesa la terapia antiretrovirale e che ricevevano una singola infusione di linfociti CD4 autologhi modificati nella regione genetica codificante CCR5 tramite ZFN, erano divisi in 3 bracci: senza ciclofosfamide precedente o con 2 diversi dosaggi di ciclofosfamide. Il rebound virale in assenza della terapia si verificava invariabilmente entro 2-4 settimane. Il rimbalzo della viremia plasmatica > 200 cp/mL è stato modestamente, ma significativamente, ritardato paragonato a controlli storici dei trials ACTG. Il sottogruppo dei soggetti Delta32 eterozigoti ha mostrato bassa viremia plasmatica durante ATI fino a 40 settimane (2).

Ravindra Gupta e colleghi hanno portato l'evidenza del secondo caso, dopo il Berlin patient, di remissione dell'infezione da HIV dopo il trapianto di cellule staminali da donatore omozigote per CCR5-Delta32. Il paziente, HIV-positivo dal 2003, omozigote CCR5 wild-type, aveva sviluppato un linfoma di Hodgkin nel 2013 ed aveva iniziato la HAART con 3TC + RPV + DTG. Era virologicamente soppresso, ma non aveva risposto ai cicli chemioterapici, pertanto era stato trapiantato con cellule staminali (HSCT) da donatore compatibile Delta32 omozigote. Sei mesi dopo il trapianto di HSCT si era osservata la remissione completa (dicembre 2017). Il paziente aveva interrotto la HAART e dopo 18 mesi (febbraio 2019) il valore di HIV-RNA era <1 cp/mL, la quantizzazione di HIV-DNA tramite digital droplet era risultata negativa in 7 su 8 campionamenti.
Le prove *in vitro* hanno evidenziato la mancata infezione dei linfociti CD4 da parte dell'isolato CCR5-tropico BaL (indicando la perdita del co-recettore CCR5 sulla superficie cellulare), mentre era mantenuta l'infettività da parte dell'isolato CXCR4-tropico NL4-3 (3).

Analytical treatment interruption (ATI)

Eric Florance ha presentato i dati di uno studio di ATI in 16 soggetti con HIV con un reservoir virale molto ridotto, che hanno tutti mostrato la ripresa della replicazione virale nel plasma, come pure la positività di HIV-DNA e cell-associated RNA (CAR). In seguito alla ripresa della HAART si è assistito ad un rapido calo di HIV-RNA; nessun parametro è risultato predittivo del rebound virale (4).

Sara Gianella ha illustrato la compartimentalizzazione del viral rebound nel tratto genitale maschile dopo ATI, in 12 soggetti sottoposti ad ATI per 16 settimane, monitorati ogni 2 settimane, con campioni appaiati sangue/sperma. Il rebound virale nel tratto genitale maschile è stato più lento ed inferiore rispetto al plasma. Nello sperma si è osservata una maggiore diversità molecolare al momento della ripresa della replicazione virale, indicando una compartimentalizzazione rispetto al plasma (5).

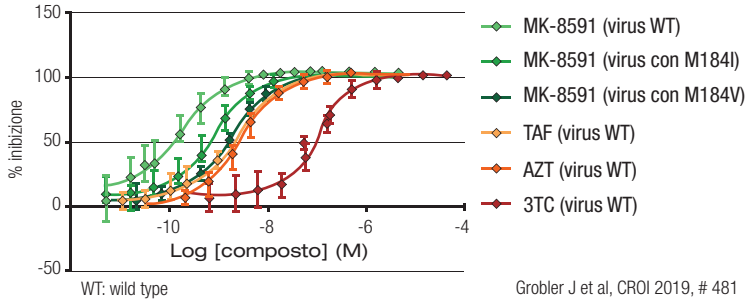
Interessanti i risultati del trial HAVARTI con vedolizumab (anticorpo monoclonale anti-integrina α4β7): tutti i soggetti hanno mostrato un viral rebound dopo ATI, effettuata dopo 2-10 anni di soppressione virologica. Il valore di HIV-RNA al picco replicativo durante ATI è stato correlato alla dose di vedolizumab (6).

Studi clinici con antiretrovirali

Sono stati presentati i risultati a 48 settimane degli studi di fase III ATLAS e FLAIR, che hanno indagato l'efficacia della combinazione a 2 farmaci long-acting (LA) iniettabili, cabotegravir (CAB) e rilpivirina (RPV), come terapia di mantenimento. Lo studio ATLAS è uno studio di fase 3 condotto su 705 pazienti virologicamente soppressi in triplice terapia randomizzati a passare a CAB LA + RPV LA (dopo una fase di induzione orale di 4 settimane) o a mantenere il regime precedente. Il regime LA è risultato non inferiore al braccio di controllo a 48 settimane (92% vs 95.5% con HIV-RNA < 50 cp/mL), con l'1% di FV e 3 pazienti con mutazioni di resistenza al fallimento (di cui 2/3 con resistenze già presenti al BL). Il profilo di sicurezza è risultato sovrapponibile tra i bracci e le reazioni al sito di iniezione, riportate con CAB LA + RPV LA, sono state prevalentemente di grado 1 e 2. La non-inferiorità e il profilo di sicurezza di CAB LA + RPV LA è stata confermata anche nei 629 pazienti naïve randomizzati al braccio di LA (dopo 4 settimane di terapia orale) o a DTG/3TC/ABC nello studio di fase 3 FLAIR (7, 8).

GS-6207 è un nuovo inibitore capsidico. E' stato presentato lo studio *in vitro* che ha dimostrato: una forte affinità di legame dell'inibitore al target (esameri capsidici), una potenza superiore alle altre classi di ARV ed efficacia su tutti i sottotipi di HIV-1 e HIV-2, una bassa citotossicità, un unico profilo di resistenza e la sinergia quando combinato con altri antiretrovirali (9). Nello studio di fase 1, randomizzato, in cieco, con gruppo placebo, condotto in 40 volontari sani, sono stati valutati sicurezza e profilo di PK di diverse dosi di GS-6207 (450 mg, 300 mg, 100 mg, 30 mg). In seguito a somministrazione sottocutanea, l'esposizione sistemica per tutte e quattro le dosi testate è stata di 24 settimane, tuttavia, solo le dosi ≥100 mg superano la protein-adjusted EC95 per un periodo ≥12 settimane, suggerendo una possibile somministrazione ogni 4 mesi o intervalli superiori. GS-6207 è stato ben tol-

FIG. **1** Potente attività antivirale di MK-8591 nei confronti di HIV, sia wild-type che resistente agli NRTI

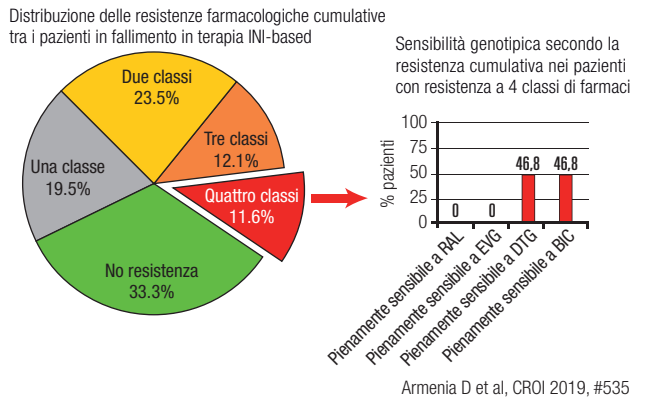


WT: wild type

Grobler J et al, CROI 2019, # 481

Tra i nuovi farmaci, MK-8591 è un NRTI con meccanismo d'azione innovativo e lunga emivita

FIG. 2 Resistenze farmacologiche agli inibitori dell'integrasi (2007-2017)



Armenia D et al, CROI 2019, #535

lerato, con la maggior parte degli effetti collaterali di natura transitoria e legati al sito di iniezione (10).

Un trial di fase IIa con GSK2838232, un inibitore della maturazione di HIV di nuova generazione, co-somministato con cobicistat 150 mg, ha mostrato tollerabilità e efficacia antivirale a breve termine, con la massima risposta osservata con la dose più alta (200 mg die) (11).

MK-8591, grazie alla sua potenza e alle proprietà farmacocinetiche, garantisce un elevato quoziente inibitorio a basso dosaggio somministrato 0.25 mg una volta al giorno o 10 mg una volta alla settimana. Le mutazioni per gli analoghi timidinici (M184I/V, K65R e K70E) conferiscono piccole variazioni dell'attività antivirale e mantengono alti valori di quoziente inibitorio rispetto a TDF, TAF e 3TC (12) (**Figura 1**).

> Presentati i dati italiani 2007-2017 sulla resistenza agli inibitori dell'integrasi

Resistenza farmacologica

Tra i contributi sulla resistenza farmacologica, il lavoro di **Danilo Armenia** sulla dinamica della resistenza agli INI in Italia negli anni 2007-2017 ha evidenziato, sebbene in numero esiguo di pazienti, la multi-resistenza agli INI con la perdita di opzioni farmacologiche anche in questa classe (13) (**Figura 2**).

Alberto Borghetti per INTEGRATE ha dimostrato che il GSS del backbone degli NRTI predice il tempo di fallimento virologico dei regimi terapeutici contenenti INI (14).

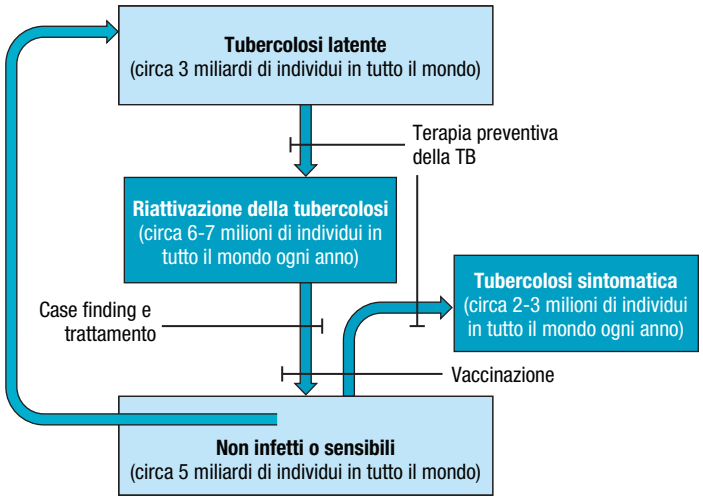
I dati ci fanno ben sperare sul controllo a distanza dell'infezione da HIV, con un piccolo passo verso la lunga strada per l'eradicazione di HIV, anche attraverso il secondo paziente adulto che ha presentato la remissione di HIV dopo avere ricevuto un trapianto di cellule staminali eterologhe da donatore omozigote CCR5-Delta32.

Aggiornamenti su TB e HIV

Anna Sara Navazio[1,3], Giammarco Raponi[2], Guido Antonelli[3]
[1] Dipartimento di Medicina Clinica e Molecolare, [2] Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive, [3] Dipartimento di Medicina Molecolare, Sapienza - Università di Roma

Diverse le sessioni del CROI dedicate agli aspetti microbiologici della tubercolosi (TB) ed alla gestione dei pazienti con HIV colpiti da TB.
Di particolare rilievo è stato l'intervento di **Amita Gupta** della Johns Hopkins University (15), che ha evidenziato come a livello mondiale la TB rappresenti tuttora la principale causa di morte tra le malattie infettive, con 10 milioni di nuovi casi registrati nel 2017 gravati da circa 1.6 milioni di decessi, tra cui 300.000 pazienti con HIV, per i quali il bacillo

FIG. **1** Livelli di intervento nelle strategie di prevenzione e controllo della tubercolosi



Rangaka MX et al, Lancet 2015

> L'implementazione degli interventi per il controllo permetterebbe di ridurre del 95% i nuovi casi e del 90% le morti causate da TB entro il 2035

tubercolare rappresenta il principale agente killer, con rischio acuito a causa dell'insorgenza di ceppi antibiotico-resistenti (16). Tali dati sono, con tutta probabilità, sottostimati a causa delle criticità nella notifica dei nuovi casi legate principalmente all'eterogeneità epidemiologica della malattia che ha la sua maggiore diffusione in regioni in cui è spesso difficile attuare un'efficiente comunicazione.

L'impatto degli interventi

Dal punto di vista della ricerca clinica, Gupta ha sottolineato come la terapia antiretrovirale abbia consentito di ridurre di circa il 65% l'incidenza della TB in tutti i soggetti con HIV, insieme con la progressiva diminuzione del numero di decessi dovuti a TB indipendentemente dal numero dei CD4 (17, 18).

Ne consegue la necessità di identificare precocemente i nuovi casi di coinfezione HIV/TB, in modo da iniziare rapidamente terapia antiretrovirale e terapia antitubercolare contemporaneamente, migliorando il decorso dell'infezione e riducendo l'infettività e la trasmissione di entrambe.

L'implementazione degli interventi per il controllo dell'infezione (19) (**Figura 1**), quali il miglioramento delle strategie di cura e prevenzione, delle politiche sociali, e l'intensificazione della ricerca farmacologica e tecnologica consentirebbero di raggiungere l'obiettivo di ridurre del 95% l'insorgenza di nuovi casi e del 90% le morti causate da TB entro il 2035.

I risultati degli studi

In quest'ottica, alcuni trial clinici hanno mostrato come una terapia antitubercolare precoce associata alla terapia antiretrovirale riduca sia il rischio di morte che di nuove infezioni da TB nei pazienti HIV positivi (20, 21).

Alcuni studi (3HP/1HP trial) hanno evidenziato come, nella prevenzione della TB nei pazienti con HIV, terapie combinate con rifapentina/isoniazide siano efficaci, sicure e ben tollerate (22).

Altri trial in corso sono poi rivolti alla possibilità di ridurre i tempi di somministrazione dei farmaci nel trattamento della TB causata da ceppi multiresistenti (MDR-TB) (23). Tuttavia, come sottolineato da **Jennifer Furin** della Harvard Medical School, la principale criticità di questi studi risiede nella loro lunga durata, in media superiore a 10 anni (24).

Focus su donne in gravidanza e bambini

Particolare attenzione è stata dedicata a due gruppi critici di pazienti: le donne con HIV in gravidanza e i bambini.

Gupta ha ricordato la presenza del picco di incidenza della TB nelle donne in età riproduttiva e del maggiore rischio di contrarre l'infezione in gravidanza e nel periodo post-partum. Ha, poi, riportato i risultati preliminari del trial di fase IV TB APPRISE: IMPACT P1078 su pazienti con HIV in gravidanza sottoposte a terapia antiretrovirale,

ESCMID

MANAGING INFECTIONS
PROMOTING SCIENCE

ESCMID – ESGIE Course
Study Group for Infections in the Elderly

Rome, Senato della Repubblica
September 26-27, 2019

ESCMID EUROPEAN SOCIETY OF CLINICAL MICROBIOLOGY AND INFECTIOUS DISEASES

ESGIE

SIMIT Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali

Organisers

- ESGIE
  (ESCMID Study Group for Infections in the Elderly)
- SIMIT
  (Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali)

Course Coordinators

- Cristina Mussini, Modena, Italy
- Marco Tinelli, Milan, Italy
- Virginie Prendki, Geneva, Switzerland
- Dafna Yahav, Tel-Aviv, Israel

Organization

Course Venue

Senato della Repubblica
Sala dell'Istituto di Santa Maria in Aquiro
Piazza Capranica - Rome, Italy

Contact

Organizing Secretariat and CME Provider

Effetti Srl
Via G.B. Giorgini, 16 - 20151 Milan, Italy
e-mail: effetti@effetti.it
www.effetti.it - www.makevent.it

dai quali risulterebbe una maggiore tollerabilità e sicurezza della somministrazione della terapia di prevenzione con isoniazide (IPT) quando venga effettuata post-partum.

Riguardo ai bambini, è stata sottolineata l'importanza della prevenzione della TB, considerata la maggiore esposizione ai contatti a rischio.

I dati relativi alla TB nei bambini con HIV sono attualmente scarsi e gli studi clinici sull'utilizzo della IPT in questi pazienti non hanno riportato risultati degni di nota (25, 26).

Come ribadito da **Yael Hirsch-Moverman** della Columbia University relativamente ai risultati dello studio PREVENT TB, diventano essenziali le strategie preventive rivolte alle fasce di età inferiori, tra cui la tracciabilità dei contatti a rischio e le strategie di vaccinazione (27).

> Emerge la necessità di una ulteriore ottimizzazione della prevenzione e della gestione terapeutica della TB, soprattutto nei soggetti più a rischio come gli individui con HIV

Emerge, quindi, la necessità di un'ulteriore implementazione della prevenzione e della gestione della TB, non solo nella popolazione generale, ma anche e soprattutto nei soggetti più a rischio quali i pazienti infetti da HIV.

I risultati sulla TB presentati a Seattle hanno, quindi, evidenziato le diverse criticità sull'argomento, aprendo contemporaneamente nuovi indirizzi per la ricerca clinica dei prossimi anni.

Bibliografia

1. Halvas EK, et al. Nonsuppressible viremia on art from large cell clones carrying intact proviruses. CROI 2019 #23.
2. Tebas P, et al. Delayed viral rebound during ati after infusion of CCR5 ZFN treated CD4 T cells. CROI 2019 #25.
3. Gupta RK, et al. Sustained HIV-1 remission following homozygous CCR5 DELTA32 allogenic HSCT. CROI 2019 #29LB.
4. Pannus P, et al. Analytical treatment interruption (ATI) in patients with very small hiv reservoir. CROI 2019 #389.
5. Gianella S, et al. Compartmentalized HIV rebound in the male genital tract after art interruption. CROI 2019 #392.
6. McGuinty M, et al. Seeking suppression in havarti: viremia & T cells after vedolizumab & ATI in HIV/ART. CROI 2019 #393.
7. Swindells S, et al. Long-acting cabotegravir + rilpivirine as maintenance therapy: ATLAS week 48 results. CROI 2019 #139.
8. Orkin C, et al. Long-acting cabotegravir + rilpivirine for HIV maintenance: flair week 48 results. CROI 2019 #140LB.
9. Yant SR, et al. GS-6207, A Potent and selective first-in-class long-acting HIV-1 capsid inhibitor. CROI 2019 #480.
10. Sager JE, et al. Safety and PK of subcutaneous GS-6207, a novel HIV-1 capsid inhibitor. CROI 2019 #141.
11. DeJesus E, et al. A Phase IIA study of novel maturation inhibitor GSK2838232 in HIV patients. CROI 2019 #142.
12. Grobler J, et al. MK-8591 Potency and PK provide high inhibitory quotients at low doses QD and QW. CROI 2019 #481.
13. Armenia D, et al. INI-resistance dynamics from 2007 to 2017 in italian clinical isolates. CROI 2019 #535.
14. Borghetti A, et al. GSS of NRTI-backbone predicts time to virological failure of INI-based regimens. CROI 2019 #547.
15. Gupta A. Choices and dilemmas: preventing tuberculosis in people with HIV infections. CROI 2019. #114.
16. WHO, World HIV Report 2018.
17. Suthar AB, et al. Antiretroviral therapy for prevention of tuberculosis in adults with HIV: a systematic review and meta-analysis. PLoS Med. 2012; 9(7):e1001270.
18. Dodd PJ, et al. The impact of HIV and antiretroviral therapy on TB risk in children: a systematic review and meta-analysis. Thorax. 2017; 72(6):559-575.
19. Rangaka MX, et al. Controlling the seedbeds of tuberculosis: diagnosis and treatment of tuberculosis infection. Lancet. 2015; 386(10010):2344-53.
20. TEMPRANO ANRS 12136 Study Group, Danel C, Moh R, et al. A Trial of Early Antiretrovirals and Isoniazid Preventive Therapy in Africa. N Engl J Med. 2015; 373(9):808-22.
21. Hakim J, et al. Enhanced Prophylaxis plus Antiretroviral Therapy for Advanced HIV Infection in Africa. N Engl J Med. 2017; 377(3): 233-245.
22. Swindells S, et al. One Month of Rifapentine plus Isoniazid to Prevent HIV-Related Tuberculosis. N Engl J Med. 2019; 380(11): 1001-1011.
23. von Groote-Bidlingmaier F, et al. Efficacy and safety of delamanid in combination with an optimised background regimen for treatment of multidrug-resistant tuberculosis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group phase 3 trial. Lancet Respir Med. 2019; 7(3):249-259.
24. Furin J. Treating multidrug-resistent tuberculosis in the real world: new drugs and regimens. CROI 2019 #115.
25. Madhi SA, et al. Primary isoniazid prophylaxis against tuberculosis in HIV-exposed children. N Engl J Med. 2011; 365(1):21-31.
26. Zunza M, et al. Isoniazid for preventing tuberculosis in HIV-infected children. Cochrane Database Syst Rev. 2017; 8:CD006418.
27. Hirsch-Moverman Y. Improving child tuberculosis contact management in Lesotho. CROI 2019 #79.

Highlights dall'International Liver Congress-EASL

Vienna, 10-14 aprile 2019

L'abstract pertinente è citato in Journal of Hepatology N1S Vol 70, April 2019

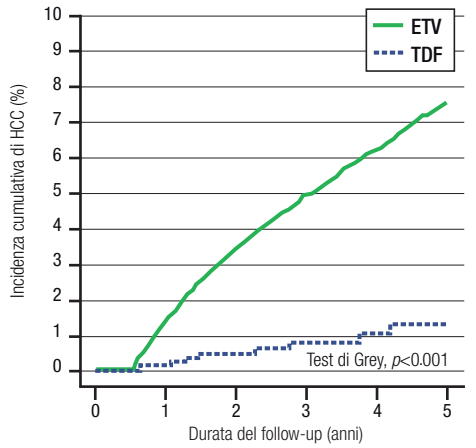
Epatite virale e trapianto di fegato

Mario Rizzetto, Silvia Martini
SCDU Gastroenterologia, AO Città della Salute e della Scienza, Torino

LBO-03. Yip TCF, et al. Tenofovir treatment has lower risk of hepatocellular carcinoma than entecavir treatment in patients with chronic hepatitis B.

Lo studio ha valutato il rischio dell'insorgenza di epatocarcinoma in pazienti con epatite cronica B trattati con tenofovir (TDF) ed in quelli trattati con entecavir (ETV) nell'area di Hong Kong fra il 2008 ed il 2018. Si è trattato di 29.123 pazienti, di età media 53.7 ± 13.3 anni, 18.492 (63.5%) maschi. 1.227 (4.2%) e 27.896 (95.8%) sono stati trattati con TDF e con ETV, rispettivamente. Dopo una media di 3.3 anni (1.6-5.0) di follow-up, 9 (0.7%) dei pazienti trattati con TDF e 1.468 (5.3%) di quelli trattati con ETV hanno sviluppato HCC.

FIG. **1** Incidenza cumulativa di HCC



Numero a rischio						
ETV	27896	24766	16140	15025	12182	9811
TDF	1227	1081	675	511	361	231

L'incidenza cumulativa a 5 anni di HCC (intervallo di confidenza del 95%) nei pazienti trattati con ETV e con TDF è stata del 7.5% (7.1%-7.9%) e dell'1.3% (0.6% -2.6%), rispettivamente (**Figura 1**). **In un'ampia casistica orientale, la terapia con TDF è stata correlata ad un rischio minore di insorgenza di epatocarcinoma rispetto alla terapia con ETV.**

SAT-211. Picchi G, et al. HEV infection in Italy: beyond the hepatic disease.

In Italia, la sieroprevalenza per infezione da HEV è massima in Abruzzo. L'anti-HEV è presente in oltre il 40% della popolazione. Questo studio descrive le caratteristiche cliniche e virologiche dell'infezione in quest'area endemica. L'HEV è stato riscontrato in 35 di 97 pazienti con epatite acuta osservati fra gennaio 2015 e settembre 2018 (36%), in tutti i casi di genotipo 3; 85% erano maschi, di età media 53 anni.

Il 31% aveva sintomi gastro-intestinali, il 40% sintomi extraepatici di tipo neurologico (dolori agli arti, parestesie, vertigini, cefalea), reumatologici o misti; 11 pazienti lamentavano prevalentemente dolori non addominali (**Tabella 1**). **Anche in Italia,**

> Presentati i dati di un'ampia casistica orientale che correlano la terapia con TDF ad un rischio inferiore di sviluppo di epatocarcinoma rispetto alla terapia con ETV

TAB. **1** Analisi univariata delle variabili cliniche nella popolazione di pazienti con infezione acuta da HEV vs altre cause di epatite acuta; esclusi altri virus

Sintomi	OR/RR	P value	95% CI
Epatici	0.66	>0.05	0.25-1.71
Extraepatici	16.69	0.0010	1.96-141
Neurologici	14	0.0029	1.62-120.4
Dolori non addominali	1.3043)	<0.0005	1.0707

OR (odds ratio), rapporto di probabilità; RR, rischio relativo; IC, intervallo di confidenza

nelle zone dove l'HEV è endemico, l'epatite E è causa cospicua di epatiti acute e si accompagna spesso a manifestazioni extraepatiche.

GS-O3. Mangia A, et al. Global real world evidence of sofosbuvir/velpatasvir as a simple, effective regimen for the treatment of chronic hepatitis C patients: integrated analysis of 12 clinical practice cohorts.

Analisi integrata dei risultati della terapia con sofosbuvir/velpatasvir (S/V) nella pratica clinica. Popolazione eterogenea di 5.541 pazienti reclutata in nord-America ed Europa con infezione da HCV di ogni genotipo (G1-6) e ogni grado di fibrosi epatica, compresi quelli con cirrosi compensata, trattati per 12 settimane senza ribavirina (RBV). L'età media era 56 anni, 58.4% maschi.
Genotipi: 31.5% GT1, 30.9% GT2, 30.8% GT3, 6.0% GT4-6. SVR nel 92% dei pazienti in ITT, del 98.5 PP nel 97.5 % nel genotipo 3 e nel 97.6% dei cirrotici compensati. **Sofosbuvir/velpatasvir si conferma come terapia pangenotipica, molto efficace e di semplice uso nella pratica clinica comune.**

GS-07. Cornberg M, et al. Real-world safety, effectiveness, and patient-reported outcomes in patients with chronic hepatitis C virus infection treated with glecaprevir/pibrentasvir: data from the German Hepatitis C-Registry.

Analisi integrata dell'efficacia e sicurezza di glecaprevir e pibrentasvir (G/P) nella pratica clinica in Germania, derivata dal German Hepatitis C-Registry (DHC-R) in 998 pazienti con disordini

Nelle zone italiane endemiche per HEV l'epatite E rappresenta una importante causa di epatiti acute, associata a manifestazioni extraepatiche

psichiatrici, abuso alcolico, tossicodipendenza attiva, in terapia sostitutiva con oppiacei, con coinfezione da HIV. Pazienti con HCV genotipo HCV 1-6, senza cirrosi, trattati con terapia G/P standard per 8 settimane. SVR globale del 97% (592/609), del 100% in 11 pazienti in tossicodipendenza attiva. Dieci reazioni avverse gravi, 3 possibilmente correlate alla terapia. **La terapia con G/P è stata molto efficace e ben tollerata in una larga coorte di pazienti con importanti comorbidità.**

PS-087. Bajaj JS, et al. Fecal microbiota capsules are safe and effective in patients with recurrent hepatic encephalopathy: a randomized, blinded, placebo-controlled trial.

Il trapianto di microbi fecali *(fecal microbial transplant=FMT)* si va affermando come terapia per l'encefalopatia epatica ricorrente. Questo studio ha valutato efficacia e tollerabilità di FMT dato in forma di capsula. 20 cirrotici che non rispondevano a rifaximina/lattulosio sono stati randomizzati 1:1 a ricevere capsule di microbi fecali da un singolo donatore (arricchite con *Lachnospiraceae* e *Ruminococcaceae*) o placebo. 6 pazienti nel gruppo placebo sono stati ospedalizzati o sono morti vs un solo paziente nel gruppo FMT. Post-FMT, il microbiota è significativamente cambiato nella mucosa duodenale con aumento relativo di *Ruminococcaceae* e *Bifidobacteriaceae* e diminuzione di *Streptococcaceae e Veillonellaceae* (**Figura 2**); le *Veillonellaceae* si sono ridotte anche nel sigma e nelle feci. Le funzioni cognitive misurate come EncephalApp sono migliorate nel gruppo FMT; gli score psicometrici di encefalopatia epatica (PHES) non sono variati rispetto ai controlli.
Nei cirrotici con encefalopatia ricorrente, la

somministrazione orale di capsule di microbi fecali è stata ben tollerata ed associata con una diminuita richiesta di ospedalizzazione e con aumentate prestazioni cerebrali (in EncephalApp). Tale "innovativa" terapia può essere d'aiuto nelle encefalopatie epatiche ribelli.

LBO-04. Cornberg M, et al. Efficacy and safety of sofosbuvir monotherapy in patients with chronic hepatitis E.

Per la terapia dell'epatite cronica E (HEV) l'unica alternativa è al presente la ribavirina (RBV), tuttavia molti pazienti non la tollerano o tale farmaco trova contraindicazioni. In tre centri in Germania sono stati trattati con sofosbuvir (SOF) 400 mg al giorno per 24 settimane 9 pazienti con epatite cronica E, in cui la RBV era stata inefficace o era controindicata.

Otto pazienti avevano ricevuto trapianto di fegato ed uno era immunocompromesso. In 5/9 (56%) pazienti l'HEV RNA è diminuito di almeno 1 log rispetto al basale ma nessun paziente ha eliminato il virus. Le ALT sono diminute da 4.6 x ULN, a 2.2 ULN alla settimana 12 e a 2.7 ULN alla settimana 24. Il trattamento è stato ben tollerato. La terapia con SOF ha dimostrato moderata attività, ma non rappresenta da sola una terapia per l'epatite cronica E. Gli Autori prospettano nondimeno che SOF possa essere combinato con RBV per aumentare la risposta terapeutica nei pazienti immunocompromessi.

GS-17. Salpini R, et al. The integration of hepatitis B virus into human genome is a common event in the setting of HBeAg negative disease: implications for the treatment.

Gli Autori hanno determinato l'integrazione dell'HBV nel fegato di 40 pazienti con epatite cronica HBeAg-negativa e con bassi-moderati livelli di viremia, alcuni dei quali non presentavano indicazione alla terapia antivirale. Integrazione virale è stata osservata nel 32.5% dei pazienti, indipendentemente dall'entità della carica virale, seppur più frequentemente nei soggetti maggiormente viremici.

In AUROC, l'HBsAg > 5.000 UI/mL identificava l'integrazione virale con la miglior accuratezza diagnostica (100% sensibilità, 80% specificità). Nei pazienti con epatite cronica HBeAg negativa l'integrazione dell'HBV ha luogo indipendentemente dal livello viremico, anche in quelli con HBV DNA basso (<2.000 UI/mL).

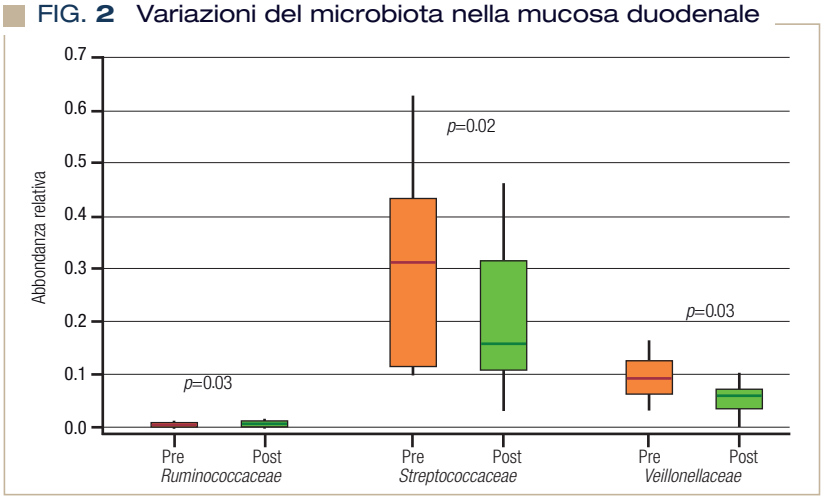
FRY-367. Martini S, et al. Pre-liver transplant profile of cardiovascular risk factors and its impact on early post-transplant outcome.

In questo studio sono stati arruolati consecutivamente 555 pazienti adulti trapiantati a Torino tra gennaio 2013 e dicembre 2017 ed è stato valutato il loro profilo cardiovascolare nonché l'impatto dello stesso entro 30 giorni dal trapianto.

Il 78% dei pazienti era di sesso maschile, età mediana al trapianto di 56 anni, BMI 25.3 kg/m^2; 47.4% affetti da cirrosi virus-correlata, 15% alcol-indotta, 4.1% NASH e 55.5% affetti da epatocarcinoma.

Il 21.3% è arrivato al trapianto

FIG. **2** Variazioni del microbiota nella mucosa duodenale



Nell'encefalopatia epatica ricorrente la terapia orale con capsule di microbi fecali è ben tollerata, con minori ricoveri

con un'età compresa tra 60 e 64 anni, 11.7% con età superiore ai 64 anni; 33.3% con abuso di fumo di sigaretta, 14.2% affetti da diabete mellito insulino trattato, 6.8% dislipidemici, 20.7% affetti da ipertensione arteriosa, 0.9% da pregresso ictus ischemico.

Il 26.3% dei pazienti non presentava fattori di rischio cardiovascolare pre-trapianto e poco meno della metà dei pazienti (42.7%) presentava un unico fattore di rischio. Il 44.7% dei pazienti è stato sottoposto ad un test provocativo pre-trapianto che è risultato positivo in 1.1% dei casi (successiva coronarografia negativa).

Entro 30 giorni dal trapianto, il 2.3% dei pazienti è deceduto, un unico paziente per scompenso cardiaco destro. Si sono verificati eventi cardiovascolari *de novo* in 27 pazienti (4.9%).

Nessuno dei fattori di rischio cardiovascolare è risultato significativamente associato con gli eventi cardiaci precoci post-trapianto.

PS-164. Nagai S, et al. Patients with non-alcoholic steatohepatitis have inferior liver transplant outcomes.

Questo studio ha analizzato i dati dell'UNOS database, arruolando tutti i pazienti trapiantati per NASH (n= 6.344), HCV (n= 17.037) o alcol (9.279) nell'era 1: 2008-2010; era 2: 2011-2013; era 3: 2014-2015 ed era 4: 2016-2017. Pazienti con più di una diagnosi sono stati esclusi. La percentuale di pazienti affetti da NASH o epatopatia alcolica è progressivamente aumentata tra le ere: dal 14 al 27.9% e dal 24.7 al 36.8%, rispettivamente. La percentuale di HCV si è ridotta dal 61.3 al 36.3%.

La sopravvivenza a 1 anno nell'era 1 è risultata dell'87.4% per HCV, 90.3% per NASH (p= 0.007) e 90.6% per alcol (p<0.001), mentre nell'era 4 il gruppo NASH ha presentato la peggior sopravvivenza ad 1 anno (90.4%) rispetto al gruppo HCV (92.8%, p= 0.004) e al gruppo alcol (93.5%, p<0.001). Il gruppo NASH contiene, infatti, nell'era 4 il maggior numero di pazienti ultrasessantacinquenni.

Dai dati del database trapianti UNOS sono aumentati progressivamente i pazienti con NASH o epatopatia alcolica, con risultati di sopravvivenza inferiori nei soggetti più anziani

PS-206. Lee B, et al. Patterns and predictors of alcohol use after liver transplant for alcoholic hepatitis.

Questo studio ha coinvolto 11 centri trapianto americani ed ha arruolato, tra il 2006 ed il 2018, 140 pazienti trapiantati per epatite alcolica e sopravvissuti al trapianto, sino almeno alla dimissione. Il 69% era di sesso maschile, con un periodo mediano di astinenza dall'alcol pre-trapianto di 55 giorni, MELD-Na mediano 39, Lille score 0.79; follow-up mediano di 2.5 anni. Il 65% non ha ripreso l'uso alcolico post-trapianto, il 23% ha ripresentato un uso precoce (entro 1 anno dal trapianto), ed il 12% un uso tardivo.

I predittori significativi di uso precoce post-trapianto sono risultati: giovane età (HR 1.06) e franca encefalopatia al trapianto (HR 1.75); di uso tardivo: sesso femminile (HR 1.96), >10 drink/giorno pre-trapianto (HR 2.45) e fallimento di un precedente tentativo di riabilitazione sociale (HR 2.12).

A 3 anni dal trapianto, il 37% dei pazienti presentava un qualunque uso di alcol, a 5 anni il 42%. La sopravvivenza a 5 anni è stata del 92% in coloro che non hanno ripreso l'assunzione alcolica post-trapianto, 85% in coloro che hanno avuto una ripresa oltre l'anno (p=0.09 rispetto al precedente gruppo), e 75% in coloro che hanno avuto una ripresa entro l'anno (p=0.001 rispetto ai pazienti senza recidiva alcolica).

PS-170. Truluvath PJ, et al. A trends towards a lower patient survival is observed when either NAT+ve or NAT-ve donors with positive HCV Ab are transplanted into HCV negative recipients.

Ultilizzando l'UNOS database, da gennaio 2015 a dicembre 2018 sono stati arruolati 210 pazienti HCV negativi che hanno ricevuto un fegato HCV-NAT positivo, 1.148 riceventi HCV positivi che

hanno ricevuto un fegato HCV-NAT positivo, 516 riceventi HCV positivi che hanno ricevuto un organo HCV Ab-positivo, NAT-negativo e 191 pazienti HCV negativi che hanno ricevuto un organo HCV Ab-positivo, NAT negativo.
La sopravvivenza ad 1 anno di organo (p= 0.18) e paziente (p= 0.098) non è risultata significativamente diversa tra i riceventi HCV positivi di organi NAT positivi o negativi. I graft NAT-positivi hanno mostrato un trend verso una minor sopravvivenza ad 1 anno nei riceventi HCV negativi verso gli HCV positivi (p= 0.06 per la graft e 0.049 per la sopravvivenza di paziente).
Gli organi NAT-negativi hanno mostrato una sopravvivenza non significativamente diversa ad 1 anno tra i riceventi HCV positivi o negativi. Aggiustando per le differenze di organo e ricevente, l'effetto HCV-NAT positivo nei riceventi HCV negativi scompare. In conclusione gli organi HCV-NAT positivi possono essere tranquillamente trapiantati nei riceventi HCV negativi con ottimi risultati ad 1 anno.

PS-208. Martini S, et al. Impact of successful DAA therapy at 3 years of follow-up in liver transplant recipients with hepatitis C recurrence and moderate/severe fibrosis.

In questo studio sono stati arruolati 72 pazienti trapiantati di fegato a Torino e affetti da recidiva epatitica HCV in stadio cirrotico. Sono stati sottoposti con successo a terapia antivirale con i nuovi antivirali ad azione diretta tra giugno e dicembre 2014 e sono stati seguiti nel tempo.
A 3 anni dalla fine della terapia antivirale, il 93% dei pazienti era vivo; la funzionalità epatica si è mantenuta stabile (MELD e Child mediani persistentemente 10 e A5, rispettivamente).
La liver stiffness mediana si è ridotta da 20.4 kPa al basale a 13 kPa a 2 anni (p= 0.08 1 vs 2 anni) a 10.3 kPa a 3 anni (p= 0.049 2 vs 3 anni); l'APRI si è ridotto da 1.92 al basale a 0.44 a 3 anni, ed il FIB-4 da 5.95 al basale a 2.69 a 3 anni.
La conta piastrinica è consensualmente significativamente aumentata da 112.000 al basale a 135.000 a 3 anni. L'incremento significativo delle piastrine in combinazione con la riduzione dei marcatori indiretti di fibrosi può essere interpretata come espressione di un iniziale rimaneggiamento architetturale epatico con conseguente riduzione dell'ipertensione portale.

> Sopravvivenza del 93% e stabile funzionalità epatica a 3 anni dalla fine della terapia antivirale con DAA in pazienti trapiantati e in recidiva epatitica HCV in stadio cirrotico

PS-212. Artzner T, et al. Liver transplantation in patients with grade 3 acute-on-chronic liver failure: pre-transplant risk factors of post-transplant mortality.

152 pazienti affetti da *acute on chronic liver failure* di terzo grado (ACLF3), MELD medio di 38 ± 5 ed un CLIF C di 65 ± 9 sono stati sottoposti a trapianto di fegato tra il 2007 ed il 2017 in cinque centri trapianto europei e sono stati suddivisi in 76 pazienti nella coorte di inclusione e 76 in quella di validazione.
La sopravvivenza ad 1 anno è stata del 67.1%, senza differenza tra le due coorti. All'analisi multivariata l'età (≥ 53 anni), l'essere intubati e ventilati al trapianto con un rapporto PaO2/FiO2 ≤ 200, i livelli di lattato superiori a 4 mmol/L ed una leucopenia ≤ 10.000 sono emersi come fattori condizionanti negativamente la sopravvivenza ad 1 anno, in modo statisticamente significativo. Mettendo insieme questi 4 parametri, e attribuendo a ciascuno di essi un punteggio pari a 1, è possibile calcolare il TAM score (che varia tra minimo 0 ed un massimo di 4).
La sopravvivenza ad 1 anno è risultata dell'8.3% nei pazienti con TAM score >2 vs 83.4% dei TAM 0-2 nella coorte di inclusione (p<0.001) e di 10% vs 71.9%, rispettivamente, in quella di validazione (p<0.001). L'utilizzo di tale indice consentirebbe pertanto di selezionare, all'interno dei pazienti ACLF3, quelli con maggiori probabilità di sopravvivenza, evitando così trapianti futili.

Steatosi non alcolica (NAFLD)

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

PS-105. O' Gorman P, et al. Significant regression in fibrosis in paired liver biopsies following a 12-week aerobic exercise intervention in individuals with non-alcoholic fatty liver disease.

Lo studio ha incluso 25 individui (16 trattati attivamente e 9 controlli) con diagnosi istologica di steatosi epatica non alcolica (NAFLD) arruolati in un programma di esercizio fisico della durata di 12 settimane. Il programma consisteva in due esercizi di tipo aerobico supervisionati e 3 non supervisionati a settimana ad intensità crescente. La valutazione pre-esercizio, a 12 settimane e dopo 3 mesi, includeva principalmente biopsia epatica e valutazione di steatosi (CAP) e stiffness epatica mediante Fibroscan.

I risultati hanno mostrato un significativo miglioramento dei parametri metabolici, CAP e regressione della fibrosi epatica valutata invasivamente mediante istologia e attraverso Fibroscan dopo 12 settimane di esercizio fisico, documentando l'importanza dello stile di vita come intervento di prima linea nella terapia della NAFLD.

GS-06. Younossi Z, et al. Positive results from REGENERATE: a phase 3 international, randomized, placebo-controlled study evaluating obeticholic acid treatment for NASH.

Questo studio randomizzato controllato di fase 3 ha incluso 931 pazienti con steatoepatite non alcolica (NASH) e stadio 2-3 di fibrosi di cui 311 randomizzati a placebo, 312 ad acido obeticolico (OCA) 10 mg e 308 ad acido obeticolico 25 mg.

I risultati dell'analisi ad interim hanno evidenziato un raggiungimento dell'end-point primario che prevedeva il miglioramento della fibrosi (≥1 stadio) senza peggioramento della NASH. In particolare si è evidenziata una regressione della fibrosi ≥1 stadio nell'11.9% dei pazienti randomizzati a placebo, nel 17.6% dei soggetti che assumevano 10 mg di acido obeticolico (p= 0.0446 vs placebo) e nel 23.1% dei randomizzati a 25 mg (p= 0.0002 vs placebo) (**Tabella 1**). Il secondo end-point riguardante la risoluzione della NASH non è risultato statisticamente significativo (**Tabella 1**) ma in una pre-analisi, che ha incluso 1.218 soggetti con fibrosi F1-F3, più pazienti randomizzati a 25 mg di OCA hanno raggiunto la risoluzione della NASH. Il principale effetto avverso è stato il prurito, di grado lieve-moderato.

E' stato, inoltre, evidenziato un aumento del colesterolo LDL in chi assumeva OCA, ma solo temporaneo (ai pazienti poteva essere liberamente prescritta o aumentata la terapia con statine). Non si sono registrate differenze nell'incidenza di eventi cardiovascolari tra i diversi gruppi.

In conclusione il trattamento con OCA 25 mg ha mostrato un miglioramento della fibrosi epatica, il principale determinante prognostico della NASH *(Loomba R, et al. 2019)*. Seppure siano preliminari, questi rappresentano i primi risultati positivi di uno studio di fase 3 in pazienti con NASH.

> Primi risultati positivi di uno studio di fase 3 in pazienti con NASH ottenuti con acido obeticolico 25 mg

TAB. **1** End-point primari dello studio REGENERATE

	Placebo	OCA 10 mg	OCA 25 mg
Popolazione ITT (F2+F3)	n=311	n=312	n=308
Miglioramento fibrosi + no peggioramento NASH	11.9%	17.6% p=0.0446	23.1% p=0.0002
Risoluzione NASH + no peggioramento fibrosi	8.0%	11.2% p=0.1814	11.7% p=0.1268

ITT, intention to treat; OCA, acido obeticolico

SAT-350. Kim D, et al. YH25724, a novel long-acting GLP-1/FGF21 dual agonist, exhibits marked anti-fibrotic effects in different experimental models of liver fibrosis.

In questo studio condotto in due differenti modelli animali di fibrosi epatica è stato valutato l'effetto anti-fibrotico del duplice agonista GLP-1 e FGF21 (YH25724). Nel primo modello, i ratti sono stati sottoposti a dieta carente in colina e L-amminoacidi e supplementata in colesterolo per 12 settimane in modo da indurre fibrosi epatica.

Nel secondo modello, la fibrosi era indotta nei ratti attraverso la somministrazione di tioacetamide per 22 settimane. In entrambi i gruppi i ratti venivano trattati con YH25724 per 8 settimane. Il trattamento ha mostrato una marcata attenuazione della progressione della fibrosi epatica esaminata tramite la colorazione picrosirius red o il contenuto di idrossiprolina e valutata con score semiquantitativi. Inoltre i livelli sierici di citocheratina 18, TGF-β1, procollagene e acido ialuronico sono risultati significativamente ridotti nel gruppo trattato rispetto al controllo. Questi dati supportano il potenziale anti-fibrotico di questa molecola che sembra essere indipendente dalla riduzione del peso corporeo *(Hong HN, et al. 2017)*.

GS1. Kessoku T, et al. Efficacy, safety, and tolerability of lubiprostone for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease: the LUBIPRONE, double-blind, randomized, placebo-controlled, phase II study.

Questo studio randomizzato controllato di fase 2 ha avuto come obiettivo quello di valutare l'efficacia del lubiprostone, un attivatore di tipo 2 dei canali del cloro utilizzato nel trattamento della stipsi e modulatore della permeabilità intestinale *(Kato T, et al. 2017)*, nella NAFLD. Il danno epatico è stato stimato non invasivamente mediante risonanza magnetica (MR).

Pazienti affetti da NAFLD (ALT ≥ 40 UI/L, grasso epatico misurato mediante MRI-PDFF ≥ 5.2%, MR elastography <6.7kPa) sono stati trattati con 12 µg (n= 47) o 24 µg (n= 51) di lubiprostone versus placebo (n= 42) per 12 settimane. I soggetti trattati con lubiprostone hanno mostrato un miglioramento significativo dei livelli di ALT (placebo vs 12 µg lubiprostone: p= 0.0096, placebo vs 24 µg lubiprostone: p= 0.0025), del MRI-PDFF (placebo vs 12 µg lubiprostone: p<0.001, placebo vs 24 µg lubiprostone: p= 0.001) e della stiffness epatica (placebo vs 12 µg lubiprostone: p= 0.0207, placebo vs 24 µg lubiprostone: p= 0.0002). Non è stata osservata differenza di efficacia per quanto riguarda i diversi dosaggi ma 24 µg di lubiprostone sono stati associati a maggiori effetti avversi (diarrea). Questo studio mostra come la modulazione della permeabilità intestinale possa essere un target terapeutico promettente nella NAFLD.

> Interessanti i risultati ottenuti con diversi nuovi farmaci: duplice agonista GLP-1 e FGF21, lubiprostone, inibitore antisenso di DGAT2

PS-106. Loomba R, et al. An international, randomized, placebo-controlled phase 2 trial demonstrates novel effects of DGAT2 antisense inhibition in reducing steatosis without causing hypertriglyceridemia in T2DM patients.

In questo trial randomizzato controllato di fase 2 è stata esaminata l'efficacia dell'inibitore antisenso di DGAT2 (IONIS-DGAT2RX), un enzima che catalizza lo step finale nella sintesi dei trigliceridi, in 44 pazienti affetti da NAFLD (MRI-PDFF ≥10%) e diabete mellito. I soggetti sono stati randomizzati 2:1 a ricevere o 250 mg di IONIS-DGAT2RX una volta alla settimana o placebo per 13 settimane. I pazienti trattati hanno mostrato una significativa riduzione del grasso epatico misurato attraverso MRI-PDFF (-5.37% ± 5.4 paragonato a -0.04% ± 5.8, p= 0.003). Nel 50% di chi ha ricevuto la terapia inoltre il grasso epatico si è ridotto almeno del 30%. Non si sono registrati effetti avversi di rilievo. Questi dati suggeriscono che l'inibizione di DGAT2 possa rappresentare una strategia efficace per il trattamento della NAFLD attraverso la riduzione della sintesi del grasso epatico *(Yu XX, et al. 2005)*.

Janssen Infectious Diseases & Vaccines

PHARMACEUTICAL COMPANIES OF Johnson & Johnson

I bisogni individuali sono il focus dei nostri trattamenti

Trattare ciascun individuo è l'aspetto centrale dei nostri farmaci per l'HIV

CP-00130

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