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.3 SETTEMBRE 2019

ReAd files

www.readfiles.it

Fondata da **Mauro Moroni**

Trimestrale di aggiornamento medico

pag. 5

Editoriali

Che cos'è la Medicina di Precisione?

Piano triennale vaccini: update sulle persone HIV+, tra politica sanitaria e operatività

pag. 9

Percorsi clinici

Update sul vaccino terapeutico

Malattie indicative di HIV per l'emergenza del sommerso

Weight gain con inibitori dell'integrasi

Virus Herpetici Umani (HHV) come causa di epatopatia ed insufficienza epatica acuta

La sindrome da crioglobuline virus-indotte: anche HBV, non solo HCV

Immunopatogenesi dell'infezione cronica da virus dell'epatite B

Il trattamento della steatoepatite non alcolica: prospettive terapeutiche

Steatoepatite non alcolica, una patologia che nasce dall'intestino?

L'aspergillosi invasiva: spettro attuale di una malattia in continua evoluzione

Complicanze cardiovascolari nelle polmoniti: uno scenario per nuove terapie?

Controversie d'attualità

pag. 46

Hot topics

Morbillo

pag. 49

Meeting reports

17th European Meeting on HIV & Hepatitis
Roma, 22-24 maggio 2019

11° Congresso Nazionale ICAR
Milano, 5-7 giugno 2019

IAS Conference on HIV Science
Città del Messico, 21-24 luglio 2019

BIKTARVY®

bictegravir 50 mg/emtricitabina 200 mg/
tenofovir alafenamide 25 mg cpr

Depositato presso AIFA in data 08/05/2019 – cod. HIV0609

GILEAD

Editoriali

- Che cos'è la Medicina di Precisione? pag. 5
  Domenico Alvaro
- Piano triennale vaccini: update sulle persone HIV+, tra politica sanitaria e operatività pag. 7
  Massimo Galli

Percorsi clinici

- Update sul vaccino terapeutico pag. 9
  Silvia Nozza
- Malattie indicative di HIV per l'emergenza del sommerso pag. 12
  Antonella d'Arminio Monforte
- Weight gain con inibitori dell'integrasi pag. 15
  Paolo Maggi
- Virus Herpetici Umani (HHV) come causa di epatopatia ed insufficienza epatica acuta pag. 18
  Alfredo Marzano
- La sindrome da crioglobuline virus-indotte: anche HBV, non solo HCV pag. 22
  Cesare Mazzaro
- Immunopatogenesi dell'infezione cronica da virus dell'epatite B pag. 25
  Carolina Boni
- Il trattamento della steatoepatite non alcolica: prospettive terapeutiche pag. 28
  Ramy Younes, Elisabetta Bugianesi
- Steatoepatite non alcolica, una patologia che nasce dall'intestino? pag. 31
  Luca Miele, Antonio Gasbarrini, Antonio Grieco
- L'aspergillosi invasiva: spettro attuale di una malattia in continua evoluzione pag. 34
  Matteo Bassetti, Daniele Roberto Giacobbe
- Complicanze cardiovascolari nelle polmoniti: uno scenario per nuove terapie? pag. 37
  Marco Falcone
- **Controversie d'attualità**
  - La terapia dell'epatite cronica B con antivirali: si può sospendere? pag. 41
    Giuseppina Brancaccio
  - U=U anche per l'allattamento al seno? pag. 43
    Giuseppina Liuzzi, Maria Grazia Di Benedetto

Hot topics

- Morbillo pag. 46
  Antonella Amendola

Meeting reports

- 17th European Meeting on HIV & Hepatitis pag. 49
  Roma, 22-24 maggio 2019
  Alessia Lai
- 11° Congresso Nazionale ICAR - Italian Conference on AIDS and Antiviral Research pag. 53
  Milano, 5-7 giugno 2019
- IAS Conference on HIV Science pag. 56
  Città del Messico, 21-24 luglio 2019
  Simona Di Giambenedetto

ReAd*files*

TRIMESTRALE DI AGGIORNAMENTO MEDICO
N. 3 SETTEMBRE 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.

Che cos'è la Medicina di Precisione?

Domenico Alvaro
Professore Ordinario di Gastroenterologia, Dipartimento di Medicina Traslazionale e di Precisione, Università Sapienza di Roma

La Medicina di Precisione rappresenta un modello di medicina che mira alla personalizzazione della salute, dove le decisioni mediche, i percorsi diagnostici, le valutazioni prognostiche e le prescrizioni sono disegnate su misura per il paziente. La storia della Medicina di Precisione inizia con William Osler, un medico canadese considerato il padre della medicina moderna, che nel 1882 affermava: "…è molto più importante capire il tipo di paziente che ha una determinata malattia piuttosto che quale malattia ha il paziente". Rivisitando le parole di William Osler, si potrebbe affermare che, dopo aver posto una diagnosi, oggi è diventato importante capire le basi genetiche, epigenetiche e biologiche che caratterizzano il paziente, e che risultano fondamentali per la gestione personalizzata della sua malattia.

Storicamente, la scoperta dei gruppi sanguigni nel 1901 ha rappresentato una pietra miliare nella storia della Medicina di Precisone, viste le ricadute in ambito terapeutico (trasfusioni, trapianti), sociale (distribuzione dei gruppi sanguigni nelle varie etnie) e della medicina legale. Tuttavia, l'esplosione della Medicina di Precisione è coincisa con le Terapie Target in Oncologia e Immunologia, dove alcune mutazioni di geni target hanno consentito di identificare i pazienti che si possono giovare di un determinato farmaco: terapie quindi destinate solo ad una determinata categoria di pazienti!

Le potenzialità di questo nuovo modello di medicina sono state ben presto comprese dalle istituzioni tanto che nel 2015 Barack Obama lanciò "The Precision Medicine Initiative", un programma che coinvolge pazienti, medici, ricercatori, avvocati ed industria farmaceutica per definire le nuove sfide della ricerca, impiegare metodi moderni per gestire immense quantità di dati e sfruttare tutte le conoscenze tecnologiche per ampliare le scoperte in ambito biomedico; in sostanza, migliorare la salute pubblica attraverso la gestione personalizzata delle malattie. Nello stesso periodo, la Commissione Europea ha pubblicato il report "Use of -omics technologies in the development of personalised medicine", in cui si sottolinea il ruolo delle nuove tecnologie nel creare cure personalizzate e in cui si evidenziavano i passaggi della legislazione europea atti a sostenere lo sviluppo di nuovi paradigmi in medicina. Per favorire l'incontro tra finanziatori e ricercatori interessati alla medicina personalizzata, è stata creata una piattaforma per le scienze della vita. Sempre in Europa, nasceva la "European Alliance for Personalised Medicine" con lo scopo di creare una legislazione tesa a sostenere la ricerca e la formazione nell'ambito della medicina personalizzata.

La necessità di sviluppare modelli di Medicina di Precisione nasce dalla consapevolezza dell'assoluta imprecisione che ha caratterizzato la medicina degli ultimi decenni. Basta pensare che i farmaci di più largo uso comportano benefici in non più del 25% dei pazienti, come nel caso di adalimumab nell'artrite reumatoide o etanercept nella psoriasi. In questi, e in numerosi altri casi, somministriamo farmaci, consapevoli che la maggioranza dei pazienti non avranno benefici o addirittura svilupperanno effetti indesiderati. Il problema è che non conosciamo le basi che sottintendono alla risposta o non risposta al farmaco. La medicina, per decadi, ha avuto un approccio di popolazione nella ricerca, privilegiando la risposta media ad un farmaco rispetto alla valutazione del singolo caso! Solo il controllo post-marketing permette il riconoscimento di geni, recettori o meccanismi cellulari coinvolti nel metabolismo di innumerevoli sostanze, suggerendo attenzione nei dosaggi e nell'uso dei farmaci in determinati pazienti.
Ad oggi, sono circa 150 i farmaci approvati dalla FDA che prevedono raccomandazioni su dosaggi o modalità di prescrizione in relazione alle caratteristiche genetiche del singolo paziente. Questo significa che occorrerà accompagnare agli studi di fase III studi tesi a definire le caratteristiche del paziente che risponde alla cura, di quello che risponde ma con effetti collaterali e di quello che non risponde. In sostanza, trial disegnati sulla variabilità genetica ed epigenetica dei pazienti. Un approccio simile è quello dei "Basket-Trial" o dei "MATCH Trial", dove si testa l'efficacia di un farmaco sulla base della sua modalità di azione, indipendentemente dalla sede del tumore e dove i pazienti vengono allocati in sottogruppi (cestini appunto) sulla base della condivisione di caratteristiche genetiche ed epigenetiche. Sono nati network multicentrici internazionali con coinvolgimento di biologi, genetisti, biologi molecolari, informatici o ingegneri con il compito di integrare le caratteristiche genetiche dei pazienti, le comorbidità, l'ambiente, il microbioma, i co-trattamenti con le informazioni derivanti dall'uso delle cellule tumorali in modelli "in vitro" o "in vivo" nell'animale ("human xenograft"). Tutti questi dati vengono immessi in piattaforme che aiuteranno ad identificare il trattamento ideale per il singolo paziente o ad identificare i pazienti "non-responder". Nello stesso tempo c'è chi lavora per trasformare l'esperienza clinica di tutti i giorni in solidi "N-of-1 Trial". Si immagini che ogni medico possa immettere tutti i dati derivanti dall'esperienza quotidiana in una piattaforma che analizzerà risposta, effetti indesiderati, caratteristiche del paziente e dell'ambiente; i miliardi di dati acquisiti vengono poi analizzati scientificamente per trarre conclusioni.

Non bisogna però pensare che la Medicina di Precisione riguardi solo la terapia, perché i suoi principi sono oggi applicati alla diagnosi di certezza, alla stratificazione del rischio di progressione o di scompenso di una malattia cronica e alla prevenzione piuttosto che al trattamento dei sintomi. La Medicina di Precisione comporterà sicuramente nuovi investimenti e questo, in un mondo perennemente in crisi, potrebbe rappresentare un ulteriore problema di sostenibilità. Occorre però capire che la Medicina di Precisione offrirà nuove opportunità per discipline e industrie finora lontane dal mondo bio-medico che troveranno nella medicina nuove opportunità di investimenti. In sostanza, aumento dei costi nel breve, ma enormi vantaggi sia di salute sia economici nel medio e lungo termine.

Piano triennale vaccini: update sulle persone HIV+, tra politica sanitaria e operatività

■ **Massimo Galli**
Professore Ordinario - Direttore Malattie Infettive III, ASST Fatebenefratelli Sacco - Ospedale Luigi Sacco, Università degli Studi di Milano

Nell'incipit del capitolo dedicato alle vaccinazioni, le Linee guida italiane sull'utilizzo della Terapia Antiretrovirale e la gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1 affermano che le raccomandazioni relative alle persone che vivono con infezione da HIV non si discostano in generale da quelle riservate agli altri individui. Nelle persone con HIV, non sussistono quindi ostacoli rilevanti contro la più completa copertura vaccinale possibile. Non lo è la possibilità di una risposta meno efficiente ai vaccini – di cui va comunque tenuto conto e per migliorare la quale possono essere messe in atto, ove necessario, procedure vaccinali ad hoc – né l'impiego di vaccini vivi, che è in genere possibile nelle persone con alti CD4 e viremia stabilmente soppressa dalla terapia antiretrovirale. Il rischio di indurre una riattivazione della replicazione di HIV a seguito della stimolazione di un vaccino, di cui si è a lungo dibattuto, è risultato alla fine limitato e del tutto trascurabile in pazienti in trattamento antiretrovirale efficace.
Le persone con HIV, in quanto portatori di un'infezione in grado di causare immunodepressione, costituiscono una popolazione speciale che necessita, per generale consenso, la massima protezione possibile contro le infezioni che si possono prevenire mediante vaccinazioni.
Conseguentemente, il Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale 2017-2019 contempla l'offerta alle persone con infezione da HIV della totalità delle vaccinazioni previste nelle Linee guida. Ciononostante, le persone con HIV accedono alle vaccinazioni assai meno di quanto previsto dalle Linee guida e dallo stesso Piano Nazionale. Praticata molto al di sotto della indicazione universale prevista nelle Linee guida è, ad esempio, la vaccinazione antinfluenzale. O almeno questo è quanto è possibile ritenere, poiché i dati disponibili in proposito in Italia sono a dir poco limitati e frammentari. Considerando le persone stabilmente assistite presso gli ambulatori di Malattie Infettive, vistose differenze nel tasso di vaccinati sono probabilmente presenti tra i pazienti dei centri in cui sono previsti programmi di vaccinazione direttamente gestiti dai centri stessi rispetto a quelli in cui le vaccinazioni non vengono praticate direttamente.
La riduzione del numero delle visite indicate come necessarie per il monitoraggio della terapia antiretrovirale può avere avuto, ed avere in prospettiva, un ruolo limitante per una vaccinazione nell'attuazione della quale la stagionalità e la reiterazione annuale sono ineludibili. Il problema non è però solo italiano.
Dati del 2014-15, limitati a un ridotto numero di Paesi membri e pubblicati dall'European Centre for Disease Prevention (ECDC) nel luglio del 2017, riportano nelle persone con

HIV un tasso medio di vaccinazione antinfluenzale non superiore al 28%. La copertura per la vaccinazione anti-pneumococcica, sulla quale a livello nazionale permane un'imbarazzante carenza di dati, non è certo migliore. Il motivo del mancato conseguimento degli obiettivi vaccinali può risiedere nella mancata soluzione di problemi organizzativi, ma merita attenzione anche la possibilità che persistano riserve nei confronti delle vaccinazioni da parte degli operatori e negli stessi diretti interessati, i pazienti.

L'atteggiamento degli infettivologi italiani in merito alle vaccinazioni in HIV è stato recentemente indagato mediante un questionario somministrato alla 10° Italian Conference on AIDS and Antiviral Research (ICAR) 2018: dei 322 partecipanti al congresso che hanno risposto (il 53,5% del totale), il 73,3% ha dichiarato di avere una buona o ottima conoscenza delle vaccinazioni raccomandate. Quasi tutti (il 99,3%) le consideravano, inoltre, importanti o molto importanti per le persone con HIV.

Il 90,5% ha indicato l'infettivologo come la figura cui compete di offrire le vaccinazioni alle persone con HIV. L'82,4% degli intervistati concordavano pienamente con le indicazioni delle Linee guida per quanto riguarda la vaccinazione contro l'influenza, il 74,1% per quella contro lo pneumococco, il 60,7% per quella contro il meningococco. Il 47,4% ha risposto, in accordo con le indicazioni delle Linee guida, in favore della vaccinazione anti-HAV negli MSM e nei pazienti con gli altri fattori di rischio considerati. Il 45,5% avrebbe tuttavia preferito estendere questa vaccinazione a tutte le persone con HIV. Particolarmente articolate sono risultate le posizioni degli intervistati in merito alla vaccinazione anti-HPV. Solo il 12% concordava con le indicazioni alla vaccinazione anti-HPV per le femmine al di sotto dei 45 anni e per i maschi al di sotto dei 26 anni. La maggioranza, invece, avrebbe preferito estendere questa vaccinazione a tutti gli MSM e alle persone con più partner con meno di 45 anni (un'estensione dell'offerta che è stata recentemente adottata dall'AST di Milano ed è condivisa anche altrove).

Sembra quindi che l'atteggiamento fortemente prevalente negli intervistati fosse di piena adesione sulla necessità e opportunità delle vaccinazioni secondo quanto prospettato dalle Linee guida. Si potrebbe pertanto concludere che l'ampia differenza tra adesione agli obiettivi e conseguimento degli stessi sia da attribuire a motivi organizzativi assai più che a reticenza a prescrivere. È inoltre verosimile che le difficoltà nella traduzione in pratica delle Linee guida possa essere il motivo di fondo per cui una non trascurabile percentuale degli intervistati non aveva espresso una piena adesione alle indicazioni, stabilendo una sorta di gerarchia di importanza delle vaccinazioni considerate.

In altre parole, si configurerebbe una riluttanza guidata principalmente da inadeguatezza organizzativa.

Non semplice da superare, ma che può trovare soluzioni utilizzando modelli riproducibili da quanto è già in corso in alcuni centri, in cui le vaccinazioni vengono direttamente proposte dallo specialista infettivologo e programmate e attuate in ospedale, in condizioni che offrano la più alta probabilità di adesione possibile. Un modus operandi che può essere esteso ben oltre il perimetro dell'infezione da HIV e riguardare le vaccinazioni in tutti i portatori di patologie croniche.

Update sul vaccino terapeutico

■ **Silvia Nozza**
Dipartimento di Malattie Infettive, Ospedale San Raffaele di Milano

Attualmente circa 76 milioni di persone nel mondo sono affette dall'infezione da HIV e solo circa il 55% ha accesso ai farmaci antiretrovirali, in particolare nei Paesi in via di sviluppo, dove solo il 15-35% dei soggetti infetti ha accesso ai farmaci (1).
La mortalità dell'infezione da HIV rimane ancora elevata e l'efficacia della terapia antiretrovirale non è tale da eradicare il virus a livello dei reservoir (2).
La necessità di disporre di un vaccino che prevenga l'infezione per frenare il diffondersi dell'epidemia è inequivocabile, tuttavia i trial di profilassi finora hanno dato risultati insoddisfacenti, lasciando però in dote candidati per gli studi sul vaccino terapeutico, che hanno come obiettivo primario quello di eradicare l'infezione da HIV nei casi infetti.

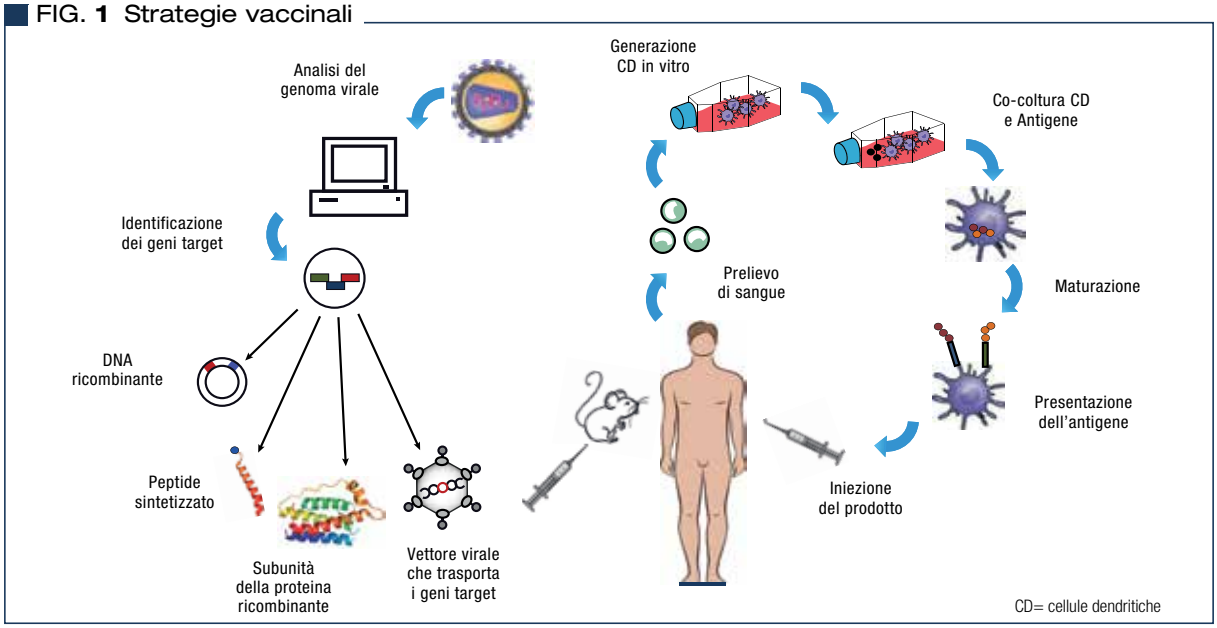
Azione ed efficacia del vaccino terapeutico

Diverse sono le strategie vaccinali messe a punto negli anni (**Figura 1**):

■ **vaccini che utilizzano cellule dendritiche:** queste cellule, che fanno parte delle cellule presentanti l'antigene (APCs) attivano la risposta T cellulare. Per raggiungere questo scopo gli antigeni sono inseriti in cellule dendritiche autologhe.

Solo alcune delle strategie vaccinali che hanno dimostrato capacità immunogena sono in grado di mantenere un set point favorevole dopo interruzione della ART

FIG. **1** Strategie vaccinali



TAB. **1** Principali trial in corso sul vaccino terapeutico anti-HIV

Trial	Fase	Identificativo	Gruppo
Comparison of Dendritic Cell-Based Therapeutic Vaccine Strategies for HIV Functional Cure (DC-HIV04)	I	NCT03758625	A
Therapeutic Vaccination in Treated HIV Disease	II	NCT03606213	C
REMUNE HIV/AIDS Vaccine Phase II Pediatric Safety & Efficacy Clinical Study	II	NCT02291809	C
Safety and Immunogenicity of HIVAX in HIV-1 Infected Subjects (GCHT01)	I	NCT01428596	D
An HIV Vaccine Trial in Individuals Who Started ART During Primary or Chronic Infection (EHVAT01)	II	NCT02972450	D
Safety, Tolerability and Immunogenicity Induced by the THV01 Treatment in Patients Infected With HIV-1 Clade B and Treated With Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART)	I/II	NCT02054286	D

I vaccini utilizzati negli studi di fase I e II, dimostratisi non efficaci da soli, potrebbero essere considerati come parte di una strategia di eradicazione più ampia e articolata

Alcuni studi di fase I e II che hanno utilizzato questa strategia hanno mostrato una stimolazione della risposta immunitaria, ma un'inefficacia nel mantenimento del set point virale dopo l'interruzione della terapia, ad eccezione di un trial che ha coinvolto soggetti trattati durante la fase dell'infezione primaria (3), dove il set point virale si è mantenuto per più tempo.

■ **Vaccini basati su proteine:** la strategia basata su proteine ricombinanti permette una risposta immunitaria specifica contro antigeni protettivi. Gli studi conclusi di fase I/II hanno mostrato un'immunogenicità nei confronti delle proteine utilizzate, ma il non controllo della carica virale nel momento in cui si è sospesa la terapia (4). Il vaccino anti Tat sviluppato in Italia fa parte di questa categoria ed ha utilizzato la proteina Tat: è risultato immunogeno (5) e nel tempo si è osservata una riduzione della quantità di HIV DNA periferico (6) utilizzato come marker surrogato dei reservoir virali.

■ **Vaccini basati su peptidi:** questa strategia permette di sviluppare la risposta immunitaria nei confronti del dominio della proteina target considerato più conservato e immunogeno.
Gli studi di fase I/II hanno dimostrato di stimolare una risposta cellulare CD4 e CD8 transitoria nel tempo. Il vaccino Vacc-4x, formato da quattro peptidi della proteina capsidica Gag p24, è risultato ben tollerato, immunogeno e in grado di mantenere il set point virale dopo l'interruzione della terapia (7), con una diminuzione anche dell'HIV DNA.

■ **Vaccini veicolati da vettori virali:** questa strategia permette di sviluppare una risposta cellulare T citotossica (CTL) che porta all'eliminazione delle cellule infettate dal virus attraverso l'espressione dell'antigene intracellulare. Adenovirus e Vaccinia sono i vettori più utilizzati per la capacità di stimolare la risposta immunitaria (8). Questi vaccini sono considerati i più efficaci, anche se un possibile ostacolo all'uso di vettori virali è la presenza di una risposta immunitaria contro di essi, legata ad un precedente contatto.

Riassumendo, diverse strategie vaccinali hanno mostrato una capacità immunogena, ma soltanto alcune sono state in grado di mantenere un set point virale favorevole dopo l'interruzione della terapia antiretrovirale (3, 7). Questi vaccini, già utilizzati in trial di Fase I e II, potrebbero essere considerati come parte di una strategia di eradicazione di HIV più ampia ed articolata, in quanto da soli non si sono dimostrati efficaci in questo senso (6, 7).

Trial vaccinali in corso e prospettive

La **tabella 1** riassume i principali trial in corso sul vaccino terapeutico (9).
Le novità più importanti riguardano, però, i trial vaccinali preventivi, il cui sviluppo era stato fre-

nato dalla modesta efficacia dimostrata negli studi degli anni passati. Sono in corso trial di Fase I che stanno valutando la tollerabilità e l'immunogenicità di vaccini basati in particolare su vettori virali o su peptidi (NCT03878121, NCT03699241, NCT03878121) (9).

Il vaccino basato su vettore "Mosaico" (regime vaccinale eterologo composto da Ad26.Mos4.HIV e un'associazione di gp140 Clade C e mosaico gp140 con adiuvante) ha mostrato nella fase I/II un'elevata immunogenicità in 393 volontari HIV-negativi: tutte le persone che hanno ricevuto almeno una dose di vaccino hanno sviluppato gli anticorpi anti Env e l'83% ha sviluppato la risposta T cellulare (10). Avrà inizio a breve uno studio di Fase III (NCT03964415) multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo per prevenire l'infezione da HIV-1 in soggetti considerati ad alto rischio. L'Italia sarà coinvolta in questo programma con tre centri clinici.

Più importanti le novità sul vaccino preventivo, con i promettenti risultati ottenuti dal vaccino basato sul vettore Mosaico, presto al centro di uno studio di fase III

Bibliografia

1. *Sidibé M. UNAIDS DATA 2018 Joint United Nations Programme on HIV/AIDS.*
2. *Barré-Sinoussi F, Ross AI, Delfraissy J-F. Past, present and future: 30 years of HIV reasearch. Nat Rev Microbiol 2013; 11(12):877-83.*
3. *Garcia F, Plana M, Climent N, et al. Dendritic cell based vaccines for HIV infection: the way ahead. Hum Vaccin Immunother 2013; 9(11):2445-52.*
4. *Dinges W, Girard PM, Podzamczer D, et al. The F4/AS01B HIV-1 Vaccine Candidate Is Safe and Immunogenic, But Does Not Show Viral Efficacy in Antiretroviral Therapy-Naive, HIV-1-Infected Adults: A Randomized Controlled Trial. Medicine (Baltimore). 2016 Feb; 95(6):e2673.*
5. *Ensoli F, Cafaro A, Casabianca A, et al. HIV-1 Tat immunization restores immune homeostasis and attacks the HAART-resistant blood HIV DNA: results of a randomized phase II exploratory clinical trial. Retrovirology. 2015; 12:33.*
6. *Sgadari C, Monini P, Tripiciano A, et al. Continued Decay of HIV Proviral DNA Upon Vaccination With HIV-1 Tat of Subjects on Long-Term ART: An 8-Year Follow-Up Study. Front Immunol. 2019; 10:233.*
7. *Rockstroh JK, Asmuth D, Pantaleo G, et al. Re-boost immunizations with the peptide-based therapeutic HIV vaccine, Vacc-4x, restores geometric mean viral load set-point during treatment interruption. PLoS One. 2019; 14(1):e0210965.*
8. *Uta T, Okuda K, Shimada M. Developments in Viral Vector-Based Vaccines. Vaccines (Basel) 2014; 2(3):624-41.*
9. *2019. https://clinicaltrials.gov/ct2/home.*
10. *Barouch DH, Tomaka FL, Wegmann F, et al. Evaluation of a mosaic HIV-1 vaccine in a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2a clinical trial (APPROACH) and in rhesus monkeys (NHP 13-19). Lancet. 2018; 392(10143):232-243.*

Malattie indicative di HIV per l'emergenza del sommerso

Antonella d'Arminio Monforte
Clinica di Malattie Infettive e Tropicali, Dipartimento di Scienze della Salute, ASST Santi Paolo e Carlo, Università degli Studi di Milano

La diagnosi precoce dell'infezione da HIV presenta dei benefici sia per il singolo individuo, in quanto permette il tempestivo inizio della terapia antiretrovirale di combinazione (cART) con riduzione della mortalità e morbilità HIV-relate e conseguente allungamento dell'aspettativa di vita dei soggetti HIV-positivi, sia per la salute pubblica, perché la conoscenza del proprio stato di HIV positività comporta l'assunzione di comportamenti sessuali consapevoli. Con l'abbattimento della carica virale a seguito dell'inizio della cART si riduce, inoltre, la trasmissibilità dell'infezione (programma UNAIDS 90-90-90 per il controllo dell'epidemia a livello globale entro il 2020) (1-2).

Il problema della diagnosi tardiva

Recentemente, lo studio Partner 2 ha dimostrato che le persone HIV positive in terapia antiretrovirale e con carica virale plasmatica non determinabile (HIV-RNA <50 copie/ml) non trasmettono l'infezione ai propri partner sessuali (3). Da qui l'affermazione ormai diffusa in tutto il mondo di U=U (undetectable=untransmittable), e il couselling in tal senso da parte di tutta la comunità scientifica.
Purtroppo però in Europa circa il 50% dei casi di infezione da HIV sono diagnosticati tardivamente (CD4 <350 cellule/mmc) e proprio tali persone sono la maggior fonte di contagio (4).
In Italia, dai dati della coorte ICONA, circa il 60-65% delle persone con infezione da HIV arriva alla diagnosi con conte di CD4 < 350 cellule/mmc e purtroppo tale percentuale non si è modificata negli anni (5).

Offrire il test a soggetti con patologie suggestive di HIV potrebbe ridurre l'impatto della late presentation

TAB. **1** Patologie indicative che prevedono l'offerta del test per HIV

Condizioni indicative di infezione da HIV
Linfoma non-Hodgkin
Sarcoma di Kaposi
Infezione da *M. tuberculosis* (polmonare ed extrapolmonare)
Infezione da micobatteri atipici (polmonare ed extrapolmonare)
Polmonite ricorrente (> 2 episodi/12 mesi)
Polmonite da *P. jirovecii*
Candidiasi esofagea
Retinite e localizzazione d'organo da CMV
Toxoplasmosi cerebrale
Leucoencefalite multifocale progressiva (PML)
Carcinoma cervice uterina
Malattie a trasmissione sessuale
Sifilide
Gonorrea
Carcinoma anale
Infezione da virus HAV, HBV, HCV
Sindrome simil-mononucleosica
Patologie indicative di immunodepressione
Polmonite (<50 anni)
Linfoma di Hodgkin
Herpes zoster (<60 anni)
Candidemia
Malattia invasiva da pneumococco (<50 anni)
Lesioni cerebrali occupanti spazio
Demenza (<60 anni)
Protezione del feto
Gravidanza

HIV Indicator Guidance

TAB. **2** Caratteristiche demografiche degli 8 casi riscontrati HIV positivi

Paziente	Età	Nazionalità	Malattia indicativa di HIV screening	Epidemiologia	CD4 cell/mmc
Pt 1	32	Nigeria	Polmonite (<50 anni)	Rapporti eterosessuali	176
Pt 2	47	Italia	Polmonite (<50 anni, diagnosticata poi come PJP)	Sconosciuta	1
Pt 3	23	Marocco	Polmonite (<50 anni), infezione da HBV e HCV	IDU	1100
Pt 4	45	Etiopia	Demenza (<60 anni)	Rapporti eterosessuali	31
Pt 5	40	Italia	Gonorrea; sifilide	Sconosciuta	Sconosciuta
Pt 6	36	Perù	Sindrome simil-mononucleosica (infezione acuta da HIV)	Rapporti omosessuali	119
Pt 7	42	Italia	Infezione da HBV (sieroconversione recente di HIV)	IDU	21
Pt 8	54	Italia	Herpes zoster (<60 anni)	Rapporti eterosessuali	227

Tincati C. et al, ICAR 2019

Le patologie indicative di infezione da HIV

Una possibile strategia per fare emergere questi casi sommersi è rappresentata dall'offrire il test a pazienti affetti da patologie "suggestive" di infezione da HIV.

Un importante documento stilato dal gruppo di clinici europeo "HIV in Europe" (HIV Indicator Conditions: Guidance for Implementing HIV Testing in Adults in Health Care Settings, 2012) (6) ha infatti evidenziato diversi tipi di patologie che possono essere correlabili alla presenza di infezione di HIV, e per le quali, quindi, è indicato eseguire un test per la ricerca di infezione da HIV:

- patologie AIDS definenti "classiche"
- patologie che sono indicative di una ridotta risposta del sistema immune ad infezioni o altre noxae patogene
- patologie correlate a comportamenti sessuali promiscui
- patologie neoplastiche per cui è indicata una chemioterapia antiblastica. In tali casi la conoscenza della presenza di infezione da HIV può essere elemento di valutazione del regime chemioterapico immunosoppressore da impiegare
- gravidanza, per evitare la trasmissione verticale di HIV.

Una survey eseguita dal gruppo ha evidenziato come in tali patologie la presenza di infezione da HIV abbia una prevalenza superiore allo 0.1%, che è la prevalenza dell'infezione da HIV nell'Europa occidentale.

Il 2,4% dei pazienti ricoverati in diverse unità ospedaliere, testati perché portatori di una condizione indicativa di HIV, è risultato HIV+

Il Progetto ICEBERG

In questo contesto e con queste premesse nasce lo studio ICEBERG (HIV screening tests beyond the target), che ha come obiettivo l'offerta del test per HIV (e il trattamento antiretrovirale in caso di HIV sieropositività come da Linee guida), a tutti i pazienti afferenti alle UOC di malattie infettive, ematologia, oncologia, neurologia, dermatologia, gastroenterologia, ginecologia, terapia intensiva, della ASST Santi Paolo e Carlo, ricoverati (degenza ordinaria e giornaliera), e laddove ritenuto possibile ai pazienti afferenti agli ambulatori delle stesse UOC affetti dalle cosiddette *"HIV Indicator Conditions"* (**Tabella 1**) (patologie in cui è stata confermata una prevalenza di infezione da HIV superiore allo 0.1%, nel nostro setting epidemiologico di Europa Ovest).

I risultati preliminari di questo studio, presentati al congresso ICAR di Milano (7), sono sorprendenti: sono stati studiati 332 soggetti che hanno effettuato il test per HIV in quanto portatori di almeno una condizione indicativa di infezione da HIV e 8 (2.4%) sono risultati HIV-positivi. Se si escludono le donne in cui è stato eseguito il test per HIV in quanto in gravidanza (166 donne), nelle quali non è stato riscontato nessun caso di infezione da HIV, la percentuale di HIV positivi sui testati sale al 4.8% (8/166) (**Tabella 2**).

Ovviamente tali dati sono del tutto preliminari, non si può escludere un bias di selezione né che siano stati sottoposti al test soggetti che avevano dichiarato in partenza dei comportamenti a rischio; inoltre il numero di testati per singola patologia è ancora basso e non si possono trarre conclusioni su patologie indicative specifiche. Tali dati però costituiscono un campanello d'allarme. Infatti, non possiamo parlare di diagnosi precoci, in quanto in solo due casi si trattava di infezione recente da HIV e le conte dei linfociti CD4 erano molto basse (CD4 < 200 cellule/mmc) in almeno 5/8 soggetti.

I risultati del progetto ICEBERG confermano la necessità di eseguire il test per HIV nei pazienti con patologie indicative

Il risultato dell'indagine, però, conferma la necessità di eseguire il test per HIV in pazienti afferenti alle strutture di cura e portatori di patologie suggestive di possibile infezione da HIV.

Bibliografia

1. *Cohen MS, et al, HPTN 052 Study Team. Antiretroviral Therapy for the Prevention of HIV-1 Transmission. N Engl J Med. 2016; 375(9):830-9. doi:10.1056/NEJMoa1600693. Epub 2016 Jul 18.*
2. *INSIGHT START Study Group, Lundgren JD, et al. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. N Engl J Med. 2015; 373(9):795-807. doi:10.1056/NEJMoa1506816. Epub 2015 Jul 20.*
3. *Rodger AJ, et al for the PARTNER Study Group. Risk of HIV transmission through condomless sex in serodifferent gay couples with the HIV-positive partner taking suppressive antiretroviral therapy (PARTNER): final results of a multicentre, prospective, observational study. The Lancet 2019; Published online May 2, 2019 http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30418-0.*
4. *Mocroft A, et al. Risk factors and outcomes for late presentation for HIV-positive persons in Europe: results from the Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe Study (COHERE). PLoS Med 2013; 10(9):e10001510.*
5. *d'Arminio Monforte A, et al for the Icona Foundation Study Group. Late presenters in new HIV diagnoses from an Italian cohort of HIV-infected patients: prevalence and clinical outcome. Antivir Ther. 2011; 16(7):1103-12. doi:10.3851/IMP1883.*
6. *HIV Indicator Conditions: Guidance for Implementing HIV Testing in Adults in Health Care Settings, 2012. Link: http://eurotest.org/Portals/0/Guidance.pdf.pdf*
7. *Tincati C, et al. High HIV Prevalence following Screening of Subjects with HIV Indicator Conditions in a Hospital Setting. 11th ICAR Conference, 5-7 June 2019, Milan; OC36.*

Weight gain con inibitori dell'integrasi

■ **Paolo Maggi**
Dipartimento di Malattie Infettive, Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli, Napoli

Vi sono crescenti evidenze che gli inibitori delle integrasi (INSTI) possano portare ad un aumento ponderale e, in alcuni casi, all'obesità clinica. Infatti, prima dell'introduzione degli INSTI, in uno studio della coorte NA-ACCORD condotto nel 2015, che descriveva incrementi ponderali in pazienti in terapia antiretrovirale (ART) di prima linea, si osservava che, dopo tre anni di ART, il 22% degli individui con un normale indice di massa corporea al basale era sovrappeso. Inoltre, il 18% di quelli in sovrappeso, erano diventati obesi.
Questi incrementi nel Body Mass Index (BMI) erano maggiori tra le donne (1).
Peraltro, un aumento ponderale dopo l'inizio della ART va considerato almeno in parte legato al ritorno alla salute (2). Va anche considerato che la gran parte del mondo occidentale è alle prese con il problema del sovrappeso nella popolazione generale.
Pertanto, analizzare le variazioni di peso in trial randomizzati e tra soggetti che modificano la ART permetterà probabilmente di acquisire dati più informativi.

Primi risultati

Nel 2017-2018, i risultati di alcuni studi osservazionali di coorte suggerirono che l'uso di INSTI fosse associato a maggior aumento ponderale, soprattutto tra le donne.
In uno studio francese condotto su pazienti virologicamente soppressi, vi era un aumento medio di 4 kg nelle donne trattate con dolutegravir (DTG), rispetto ad un aumento di 2 kg tra gli uomini. Incrementi ponderali e del BMI erano maggiori in pazienti trattati con DTG in combinazione con ABC, rispetto a TDF (3). Simili risultati furono osservati in uno studio osservazionale statunitense che confrontava pazienti in switch da TDF/FTC/efavirenz a un regime basato su INSTI o un inibitore delle proteasi (PI). I pazienti in switch a INSTI mostravano un aumento ponderale medio di 2,9 kg, rispetto ad un aumento di 0,9 kg negli switch a PIs. Tra i pazienti in switch a INSTI, quelli trattati con ABC/3TC/DTG mostravano il maggior aumento ponderale con un media di 5,3 kg (4).
Uno studio brasiliano su pazienti naive ha mostrato risultati simili: lo sviluppo di obesità clinica era sette volte maggiore per pazienti che iniziavano un regime basato su INSTI, rispetto a inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI) o PI.
In questo studio le donne sviluppavano più facilmente obesità clinica (5).
Infine, uno studio su pazienti texani mostrava che l'aumento maggiore era in donne non bianche trattate con INSTI (6).
L'aumento del BMI era maggiore per i pazienti trattati con INSTI rispetto a NNRTI. Questi studi osservazionali non erano randomizzati, pertanto le differenze possono essere spiegate anche da altri fattori.

Ad oggi non è ancora stato chiarito l'impatto degli INSTI su un aumento di peso corporeo clinicamente rilevante

Diversi studi randomizzati hanno confermato l'associazione tra questa classe di farmaci e l'aumento di peso

TAB. **1** Effetto di raltegravir, dolutegravir e bictegravir sul peso corporeo in trial randomizzati

Studio	Disegno	Risultati
Raltegravir		
NEAT 001 (naive, n= 126)	DRV/r + RAL DRV/r + TDF/FTC	Sottostudio DEXA: grasso viscerale 7.3% maggiore per DRV/r/RAL vs TDF/FTC/DRV/r alla settimana 96 (P= 0.021)
ACTG 5260s sottostudio **ACTG 5257** (naive, n= 126)	TDF/FTC/RAL TDF/FTC/DRV/r TDF/FTC/ATV/r	Maggior rischio di aumento ponderale severo per RAL vs ATV/r
Dolutegravir		
NEAT 022 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6362910/ - JVEv5-bib-0013 (switch, n= 415)	NRTIs + DTG NRTIs + PI/r	+1 kg di aumento ponderale alla settimana 48 nei pazienti in switch a DTG (P= 0.002)
SPRING-1 (naive, n= 204)	TDF/FTC/EFV TDF/FTC/DTG	Aumento ponderale maggiore nel braccio DTG
1490 (naive, n= 645)	TAF/FTC/DTG TAF/FTC/BIC	+3.9 kg di aumento ponderale alla settimana 96 (braccio DTG) +3.5 kg di aumento ponderale alla settimana 96 (braccio BIC)
MONODO (naive, n= 8)	DTG in monoterapia	+4.1 kg di aumento ponderale alla settimana 24

Gli studi randomizzati

I risultati degli studi randomizzati confermano l'associazione tra INSTI ed aumento ponderale (**Tabella 1**).

Nel trial ACTG 5257, i pazienti randomizzati ad un trattamento di prima linea con raltegravir (RAL) avevano maggiori probabilità di essere sovrappeso o obesi rispetto a quelli trattati con atazanavir/r (ATV/r) o darunavir/r (DRV/r) (tutti i regimi erano in combinazione con TDF/FTC). Inoltre, i pazienti neri avevano il 55% di probabilità in più di divenire sovrappeso o obesi (7).

I risultati suggerivano che queste alterazioni di peso erano associate ad aumento del grasso addominale, mentre la circonferenza aumentava significativamente nei trattati con RAL (8). I risultati dello studio NEAT 001 mostrano maggior aumento nel grasso viscerale in pazienti trattati in prima linea con RAL + DRV/r, rispetto a TDF/FTC + DRV/r (9).

Nello studio NEAT-022 415 pazienti stabili in trattamento con NRTI + PI sono stati randomizzati a continuare il trattamento con PI, o a sostituirlo con DTG. Lo studio ha dimostrato un aumento ponderale statisticamente significativo nei pazienti in switch a DTG, ma la differenza tra i due gruppi era di solo 1 kg (10).

In una presentazione parallela dello studio, lo switch a DTG era associato al declino di sCD14 e di adiponectina, e il calo di adiponectina correlava con il guadagno di peso (11). Questi marker hanno effetti opposti sul rischio cardiovascolare, per cui non è chiaro il risultato complessivo che questi due fenomeni possono avere su tale rischio.

Il trial randomizzato 1490 valutava il trattamento di prima linea con due INSTI. Si trattava di uno studio condotto su una popolazione principalmente di maschi bianchi, asintomatici, con alto valore di CD4. Alla settimana 96, l'aumento ponderale medio era simile nei due bracci: +3,5 kg con TAF/FTC/bictegravir (BIC) rispetto a +3.9 kg con TAF/FTC/DTG (12). Questi dati suggeriscono che, se vi è un effetto di DTG sull'aumento ponderale, è simile a quello di BIC.

NRTI: effetto aggiuntivo?

I risultati di tre studi suggeriscono che potrebbe esserci un effetto addizionale degli NRTI sull'aumento ponderale. Nel trial AMBER si è osservato un maggior aumento di peso nei pazienti trattati in prima linea con TAF/FTC/darunavir/cobicistat (+1,8 kg) rispetto ai pazienti trattati con TDF/FTC/darunavir/cobicistat (0.8 kg) (13).

Anche i risultati di uno studio di coorte tedesco hanno mostrato un aumento medio ponderale di 2,3 kg dopo switch da TDF a TAF (14).

Nello studio STEAL, che valutava uno switch randomizzato ad ABC o TDF, l'aumento di peso alla settimana 96 era 1 kg superiore nel braccio ABC (15).

Come è noto, il trattamento con TDF/FTC riduce i

livelli ematici di colesterolo, e questo può contribuire a ridurre il peso corporeo.
Secondo studi in vitro (16), DTG inibisce del 64% il legame di α-melanocyte-stimulating hormone (MSH) al recettore della melanocortina ricombinante umana 4 (MC4R). MC4R è coinvolto nella regolazione della omeostasi energetica e dell'assunzione di cibo, e la deficienza di MC4R è associata ad obesità monogenica. Non è chiara la rilevanza clinica di queste osservazioni in vitro, né se altri INSTI condividano questa caratteristica.
Al momento non è chiaro se gli INSTI causino aumenti del peso corporeo clinicamente rilevanti che, per definizione, dovrebbero essere uguali o superiori al 5%, o se questi incrementi ponderali, pur statisticamente rilevanti, siano inferiori al 5%.

Gli effetti degli INSTI sul peso corporeo andrebbero analizzati per sesso ed etnia, valutando l'eventuale effetto aggiuntivo degli NRTI

Gli effetti degli INSTI sul peso corporeo devono inoltre essere analizzati per sesso e per etnia. Inoltre devono essere valutati gli eventuali effetti addizionali degli NRTI su questo fenomeno.
Ulteriori indagini dovrebbero poi utilizzare gli endpoint stabiliti dalle Linee guida dell'FDA sull'argomento, e includere marker strumentali e di laboratorio per il rischio cardiovascolare, come indicato dalla stessa FDA.

Bibliografia

1. *Koethe J, Jenkins C, Lau B, et al. Rising obesity prevalence and weight gain among adults starting antiretroviral therapy in the United States and Canada. AIDS Res Hum Retroviruses 2016; 32:50-58.*
2. *Yuh B, Tate J, Butt AA, et al. Weight change after antiretroviral therapy and mortality. Clin Infect Dis 2015; 60:1852-1859.*
3. *Menard A, Meddeb L, Tissot-Dupont H, et al. DTG and weight gain: an unexpected bothering side-effect. AIDS 2017; 31:1499-1500.*
4. *Norwood J, Turner C, Bofill C, et al. Brief report: weight gain in persons with HIV switched from efavirenz-based to integrase strand transfer inhibitor-based regimens. J Acquir Immune Defic Syndr 2017; 15:527-531.*
5. *Bakal D, Coelho L, Luz P, et al. Obesity following ART initiation is common and influenced by both traditional and HIV-/ART-specific risk factors. J Antimicrob Chemother 2018; 73:2177-2185.*
6. *Bedimo R, Adams-Huet B, Xilong L, et al. Integrase inhibitors-based HAART is associated with greater BMI gains in Blacks and Hispanics ID Week. November 2018. San Francisco, CA, USA: Abstract 538.*
7. *Bhagwat P, Ofotokun I, MComsey G, et al. Predictors of severe weight/body mass index gain following antiretroviral therapy initiation Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. February 2017. Seattle, WA, USA: Abstract 695.*
8. *Bhagwat P, Ofotokun I, McComsey G, et al. Raltegravir is associated with greater abdominal fat increases after antiretroviral therapy initiation compared protease inhibitors 18th International Workshop on Comorbidities and Adverse Drug Reactions in HIV. September 2016. New York, NY, USA: Abstract 007.*
9. *Bernadino J, Mocroft A, Wallet C, et al. Body composition and adipokines changes after initial treatment with darunavir-ritonavir plus either raltegravir or tenofovir disoproxil fumarate-emtricitabine: a sub-study of the NEAT 001/ANRS 143 randomised trial. PLoS Med 2019; in press.*
10. *Waters L, Assoumou L, Rusconi S, et al. Switch to DTG from a boosted protease inhibitor associated with a significant weight gain over 48 weeks in NEAT-022, a randomised 96-week trial HIV Glasgow. October 2018. Glasgow, UK: Abstract P102.*
11. *Martinez E, Assoumou L. Moyle G, et al. 48-week changes in biomarkers in subjects with high cardiovascular risk switching from ritonavir-boosted protease inhibitors ro DTG in the NEAT-022 study HIV Glasgow. October 2018. Glasgow, UK: Abstract O113.*
12. *Stellbrink H, Arribas J, Stephens J, et al. Phase III randomised, controlled clinical trial of bictegravir coformulated with FTC/TAF in a fixed dose combination (B/F/TAF) versus DTG (DTG) + FTC/TAF in treatment-naïve HIV-1 positive adults HIV Glasgow. October 2018. Glasgow, UK: Abstract O211.*
13. *Orkin C, Eron J, Rockstroh J, et al. Efficacy and safety of the once-daily, darunavir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide (D/C/F/TAF) single-tablet regimen (STG) in ART-naïve, HIV-1 infected adults: AMBER 96 week results HIV Glasgow. October 2018. Glasgow, UK: Abstract O212.*
14. *Martin A, Bloch M, Amin J, et al. Simplification of antiretroviral therapy with tenofovir-emtricitabine or abacavir-lamivudine: a randomised, 96-week trial. Clin Infect Dis 2009; 49:1591-1601.*
15. *Gomez M, Seybold U, Roider J, et al. A retrospective analysis of weight changes in HIV-positive patients switching from a tenofovir disoproxil fumarate (TDF) to a tenofovir alafenamide fumarate (TAF)-containing treatment regimen in one German university hospital in 2015-2017. Infection 2018; epub ahead of print.*
16. *European Medicines Agency Assessment report. DTG (Tivicay). www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/tivicay-epar-public-assessment-report_en.pdf (accessed January 2019).*

Virus Herpetici Umani (HHV) come causa di epatopatia ed insufficienza epatica acuta

■ **Alfredo Marzano**
Gastroepatologia, Ospedale San Giovanni Battista, Città della Salute e della Scienza di Torino

Un recente articolo apparso su *Hepatology* a nome dell'ALFSG *(Acute Liver Failure Study Group)* americano ha nuovamente focalizzato una problematica ricorrente in epatologia, spesso sottostimata, legata al ruolo dei Virus Herpetici Umani (HHV) ed in particolare dell'Herpes Virus Simplex (HSV), come causa d'epatopatia e d'insufficienza epatica acuta (ALF) (1).

Nel lavoro, tra i 2.600 casi di ALF documentati in 21 anni, 20 (0.8%) presentavano i criteri d'associazione con HSV confermata (istopatologia e/o HSV DNA positività in 13 casi) o probabile (positività sierologica e quadro clinico compatibile in 7 casi). In ben 8 dei 13 casi confermati (61.5%) la diagnosi era stata posta solo a posteriori, a conferma del mancato rilievo al momento della morte o dimissione.

Gli autori descrivevano inoltre il peculiare quadro clinico associato a HSV, già noto in letteratura:

- l'imponente incremento di ALT (mediana 7792 UI, nel 35% dei casi > 10.000 UI) rispetto alle forme non-HSV (mediana 2.977);
- la febbre all'ammissione, presente nel 75% dei casi HSV versus il 36% delle altre forme virali ed il 19% delle non-HSV;
- il rush cutaneo (osservato nel 20% di HSV e nel 6-8.3% di altre forme virali/non-HSV);
- l'elevata mortalità a 21 giorni (60% in HSV e 44-38% nelle altre forme virali/non-HSV);
- l'elevata frequenza di sovrainfezioni batteriche o micotiche (35%), di preesistente immunosoppressione (25%) o condizione post-partum (20%), interpretate come predisponenti l'elevata mortalità;
- il limitato trattamento specifico con acyclovir, attivato solo in 6 casi (30%). La naturale conclusione degli autori suggeriva una particolare attenzione alla diagnosi precoce, specie in presenza del quadro clinico suggestivo, tramite il rilievo delle IgM HSV-specifiche ed all'analisi istopatologica completata dalla valutazione immunoistochimica, finalizzate al rilievo dei caratteristici inclusi intranucleari, propedeutiche alla pronta attivazione della terapia specifica con acyclovir.

Tra gli HHV, Herpes Virus Simplex è una rara causa di insufficienza epatica acuta legata ad una sepsi virale massiva in soggetti immunodepressi. Il quadro risulta spesso sottostimato in epatologia

L'articolo stimola una riflessione sul ruolo degli Herpes virus in epatologia, in particolare alla luce del nuovo scenario emerso negli ultimi anni. Difatti i progressi ottenuti nella diagnosi e nel trattamento delle forme virali non-HSV con gli antivirali diretti e l'incremento attualmente in corso di forme *nuove* e talvolta *atipiche* di epatopatie acute e fulminanti ha riportato alla ribalta il ruolo patogenetico diretto o immunomediato dei virus erpetici, sia nelle forme acute e fulminanti, che in quelle croniche *(effetto trigger)*.

TAB. **1** Caratteristiche dei diversi HHV e impatto sulla patologia epatica

Nome	Sigla	Latenza adulti	Epidemiologia Epatiti	Patogenesi Epatite/ALF	Clinica	Laboratorio	Diagnosi	Terapia antivirale
Herpes Simplex Virus 1 **Herpes Simplex Virus 2**	HSV-1 HSV-2	80% 30%	Immunocompetenti e immunodepressi Secondo-terzo trimestre gravidanza Inalanti e anestetici Sesso: > Maschi Età: > 40 anni 74% ALF (mortalità 90%) 1% ALF e 2% ALF-virali	Sepsi HSV	Febbre (80%), nausea, cefalea, dolore addominale (33%), nausea e vomito (18%), rash (< 50%), encefalopatia Ittero non frequente Epatomegalia (45%)	ALT elevate (>100-200 ULN) Leucopenia Trombocitemia Coagulopatia	Sierologia (IgM e IgG) PCR DNA Biopsia epatica e immunoistochimica	Acyclovir (resistenza 0.27% immunocompetenti e 7% immuno-compromessi → Foscarnet/Cidofovir) Plasma-exchange (aneddotico) LT (alta frequenza di recidiva post-LT/profilassi)
Varicella Zoster Virus	VZV	95%	Varicella (infezione primaria) Zooster (riacutizzazione) rare manifestazioni non-cutanee ed epatite, specie in immunocompromessi	Sepsi VZV	Varicella Zooster	Lieve transaminite in bimbi con varicella (25%) Epatite acuta severa e ALF in adulti con infezione primaria (6) Possibile epatite severa e ALF in trapiantati	Sierologia PCR DNA Biopsia epatica e immunoistochimica	Acyclovir famciclovir, valaciclovir Vaccino (profilassi)
Epstein-Barr Virus	EBV	95%	Età > 60 anni Immunocompetenti e immunodepressi ALF: 0.21% (giovani < 40 anni)	Immuno-mediato	Bambini: asintomatica Adolescenti/adulti: febbre, faringite, linfoadenomegalia colestatico	ALT>2-3 ULN ALP (60%) e bilirubina (45%) aumentate Franco ittero raro (5%) Linfocitosi Epatite colestatica Anemia emolitica autoimmune	Sierologia (IgM) VCA PCR DNA Biopsia epatica	Ganciclovir Vanganciclovir Acyclovir **Steroidi**
CytoMegaloVirus	CMV	60-100%	Immunocompetenti e immunodepressi Incidenza epatite 2-34%	Sepsi CMV	Asintomatica (90% IC). Sintomi Mononucleosi-like (febbre, faringite, linfoadenomegalia artralgia, linfocitosi, splenomegalia, epatite in 10% IC)	Moderato incremento ALT ALT>AST ALP e bilirubina normali	Sierologia (IgM o incremento 4 volte IgG PCR DNA Biopsia epatica e immunoistochimica	Ganciclovir Vanganciclovir (resistenza a Ganciclovis → Foscarnet/Cidofovir) LT (alta frequenza di recidiva post-LT/profilassi)
Roseola Virus	HHV-6	Ubiquitario > 2 anni	Immunocompetenti e Immunodepressi	Dibattuto (citotossico diretto o immunomediato)	Roseola infantile	Rare forme di epatite acute e ALF (riacutizzazione determinabile ma ruolo patogenetico dibattuto) (6)	Sierologia PCR DNA	Ganciclovir Foscarnet
Roseola Virus	HHV-7	Ubiquitario > 5 anni	-	-	Roseola infantile	Epatite aneddotica in pediatria (6)	-	-
Kaposi-associated Virus	HHV8	18.3% (Italia) (5)	Rischio di grave immunosoppressione in trapiantati sieronegativi da donatori sieropositivi	-	Sarcoma Kaposi (cronico) Febbre, insufficienza renale, ascite e versamento pleurico, linfoadenomegalia, incremento transaminasi in trapiantati sieronegativi	Modico incremento ALT	Sierologia PCR DNA	Dibattuta: Ganciclovir e Foscarnet: scarso effetto su viremia; Vanganciclovir efficace su viremia Cidofovir efficace vitro ed uso in vovo aneddotico (5)

*Enflurano, Desflurano, Ossido Nitrico tramite effetto immunosoppressivo. ALP: fosfatasi alcalina. IC: immunocompetenti. LT: trapianto epatico. ULN: valori normali; VCA: Antigene Capside Virale

L'analisi della patologia da HHV deve necessariamente partire dalla biologia di quest'ampia categoria di grandi virus (HHV 1-8, 100-200 nm di diametro, a fronte dei 42 nm di HBV e 55-65 nm di HCV), non direttamente epatotropici, ma talvolta, seppur non frequentemente, capaci d'indurre epatite tramite un effetto citopatico diretto che induce la distruzione degli epatociti ed una risposta immunitaria patologica (2).

L'elevata prevalenza nei soggetti adulti caratterizza questa classe di virus e l'epatite può insorgere sia a seguito d'infezione primaria che, più frequentemente, di riacutizzazione. La severità dell'epatite e la mortalità sono più alte in corso d'infezione primaria nell'adulto e in condizioni d'immunosoppressione (sepsi). Al di fuori di questi ambiti la coabitazione è in genere *benigna* e accomuna gli HHV ad altri virus con un'antica interazione con l'ospite umano, quali HBV e HCV, senza interesse evoluzionistico all'annientamento del serbatoio, in contrasto con le micidiali zoonosi a serbatorio extra-umano con evoluzione più recente (HIV, SARS, Ebola, Influenza aviaria). Ne consegue la bassa frequenza di forme fulminanti e/o mortali dovute a HHV, in contrasto con HV zoonotici (cercopiteco HV-1 e murino gamma HV), rari e mortali (3).

Le caratteristiche dei diversi HHV e il loro impatto sulla patologia epatica sono riportate nella **tabella 1**, che riassume i dati di diverse revisioni sull'argomento (3-6). In conclusione, l'impatto degli HHV sul fegato è caratterizzato da:

- **una bassa frequenza di ALF** (1% del totale e circa il 2% delle forme virali), descritta prevalentemente per HVS e aneddoticamente con altri virus della famiglia. Le forme d'insufficienza epatica da HSV si associano, però, ad una elevata mortalità o necessità di trapianto (60%). Seppure caratterizzate da un quadro clinico suggestivo (elevatissimi livelli di transaminasi e coagulopatia, febbre, manifestazioni d'encefalopatia e talvolta rush, in assenza di ittero conclamato) risultano frequentemente non diagnosticate all'esordio e quindi non trattate, pur in presenza di farmaci ad azione antivirale diretta;
- **una maggiore frequenza di ALF in soggetti immunodepressi**, di età più avanzata, di sesso maschile o femminile nel secondo e terzo trimestre di gravidanza oppure in caso di eccezionali infezioni primarie in età adulta. La peculiarità di questi quadri è legata alla biologia dei virus erpetici 1-7, caratterizzati da una prevalenza pressoché ubiquitaria nell'età adulta e quindi da una condizione di perenne equilibrio con il sistema immunitario. Lo squilibrio dello stesso può indurre un'elevatissima ed incontrollata replicazione virale con un quadro di sepsi ad effetto citopatico diretto, specie per HHV 1-2.

Nel caso degli HHV 3-7, invece, prevalgono le manifestazioni epatitiche immunomediate, in genere moderate, ad eccezione delle forme legate a EBV, di maggiore entità in pazienti giovani e conseguente iperergia immunitaria. In questi soggetti la riacutizzazione virale può inoltre fungere da *trigger* per forme croniche immunomediate, talvolta in area diagnostica *grigia* e non tipica secondo i criteri tradizionali.

Si differenzia in maniera univoca l'HHV 8, a bassa prevalenza nella popolazione generale (18%), più frequente nel soggetto immunodepresso e HIV, nel quale si associa al tipico sarcoma di Kaposi.

La particolare epidemiologia induce, di conseguenza, un elevato rischio d'infezione primaria da HHV 8 in soggetti trapiantati, con effetti frequentemente devastanti, come segnalato nei riceventi naive di fegato, che giustificano un attento *match* donatore/ricevente (5);

- **la necessità per l'epatologo di conoscere i diversi quadri** e l'utilizzo precoce di criteri clinici di diagnosi precoce, oggi ottimamente supportati dal laboratorio (sierologia anticorpale, determinazione e quantificazione della viremia).

Il ruolo degli altri virus HHV ubiquitari è invece prevalentemente legato alla risposta immunitaria e può condurre a riacutizzazioni severe o fungere da trigger per epatiti croniche immunomediate in soggetti predisposti

Lo scopo è instaurare in tempi rapidi la terapia antivirale diretta, efficace e gravata, fortunatamente, da una bassa frequenza di farmaco resistenza, a sua volta determinabile con test specifici e controllabile con terapie antivirali di seconda e terza linea. Analoga attenzione andrà riservata alla profilassi di soggetti naive o con ALF HHV-relata, trapiantati e/o fortemente immunodepressi, per controllare la frequente riacutizzazione post-operatoria.

Nei casi gravi e dubbi non andrà, inoltre, dimenticata la possibilità di ricorso alla biopsia epatica finalizzata alla diagnosi differenziale e alla documentazione di quadri istologici compatibili con HHV e ad analisi immunoistochimiche;

La conoscenza dei diversi quadri suggestivi di coinvolgimento degli HHV nella patologia epatica e l'utilizzo di criteri diagnostici clinici, istopatologici e laboratoristici può condurre all'attivazione precoce della terapia antivirale e/o immunomodulante

■ **la necessità di interpretare, come in tutte le epatiti virali, il bilanciamento tra la replicazione virale e la risposta immunologica,** ricorrendo allo steroide nelle forme ad aspetto immunomediato e/o cronicizzate dal *trigger* erpetico.

Bibliografia

1. *Little L, Rule J, Peng L, et al. Herpes simplex-virus-associated acute liver failure often goes unrecognized. Hepatology. 2019; 69:917-919.*
2. *Brennan PN, Donnelly MC, Simpson KJ. Systematic review: non A-E, seronegative or indeterminate hepatitis; what is this deadly disease? Aliment Pharmacol Ther. 2018; 47:1079-1091.*
3. *Noor A, Panwala A, Forouhar F, et al. Hepatitis caused by herpes viruses: a review. Journal of Dig Dis 2018; 19:446-455.*
4. *Grinde B. Herpesviruses: latency and reactivation-viral strategies and host response. J Oral Microbiology 2013; 5:22766.*
5. *Pietrosi G, Vizzini G, Pipitone L, et al. Primary and reactivated HHV8 infection and disease after liver transplantation: a prospective study. Am J Transpl 2011; 11:2715-2723.*
6. *Gallegos-Orozco J, Rakela-Brodner R. Hepatitis viruses: not always what it seems to be. Rev Med Chile 2010; 138:1302-1311.*

La sindrome da crioglobuline virus-indotte: anche HBV, non solo HCV

■ **Cesare Mazzaro**
Unità operativa di Onco-ematologia, Centro di Riferimento Oncologico IRCCS, Aviano (PN)

La crioglobulinemia è una malattia rara caratterizzata dalla presenza di immunoglobuline nel siero in grado di precipitare a bassa temperatura (<37°C) e di ridisciogliersi a temperatura ambiente.
Secondo *Bruet e coll.* (1), sulla base delle caratteristiche immunochimiche si classificano in crioglobulinemie di tipo I e crioglobulinemie miste (CM) di tipo II e di tipo III. La crioglobulinemia di tipo I è la più rara (5-25%), è costituita da una singola Ig monoclonale di tipo IgM o IgG. Si può riscontrare in corso di mieloma multiplo, malattia di Waldestrom o linfoma non Hodgkin.
La CM di tipo II è la più frequente (40-60%), deriva da una combinazione di una Ig monoclonale di classe IgM o IgA, con attività fattore reumatoide, e di una Ig policlonale IgG. La troviamo in associazione a infezioni virali (in particolare HCV, ma anche HBV, CMV, HIV), infezioni batteriche *(Clamydia, Rickettie, Streptococcus spp)*, malattie autoimmuni (sindrome di Sjogren, artrite reumatoide, LES) e linfoma non Hodgkin e forme idiopatiche. La CM di tipo III è presente nel 40-50%, ed è caratterizzata dalla combinazione di 2 classi di Ig policlonali IgM e IgG. Si riscontra in associazione a malattie infettive da HCV e HBV e malattie autoimmuni.
Le CM sono classificate come vasculiti sistemiche interessanti i vasi di piccolo calibro, caratterizzate da lesioni vasculitiche che interessano la cute, i nervi periferici e altri organi interni (rene), secondarie alla deposizione di immunocomplessi circolanti crioprecipitabili e di frazioni del complemento. Le CM possono dare luogo ad una *sindrome crioglobulinemica*, caraterizzata da porpora, astenia e artralgie (triade di Lo Spalluto-Meltzer) ulcere cutanee, neuropatie periferiche, nefropatie e malattie linfoproliferative (2).
Le CM sono correlate a infezione cronica da HCV nel 90-95% dei casi, ad infezione da HBV nel 1.7-4.5% (3, 4).
Il ruolo dell'HBV come responsabile eziopatogenetico delle CM è stato oggetto di numerosi studi. Un recente lavoro (5) suggerisce che come l'HCV anche l'HBV può provocare una stimolazione antigenica protratta del virus sui linfociti B che esprimeranno espansione di cellule B monoclonali e produzione di immunocomplessi tipo crioglobuline. Entrambe le crioglobuline e le cellule B monoclonali possono regredire dopo terapia antivirale con Peg-interferone (Peg-IFN) alfa e con analoghi nucleot(s)idici (NUC) (5, 6).

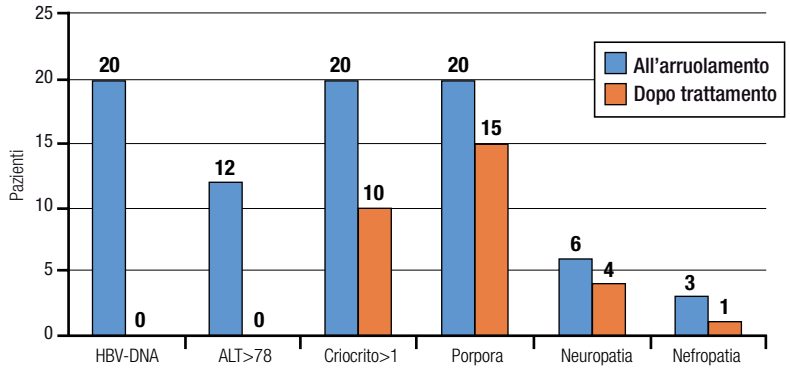
Come HCV, anche HBV è in grado di causare crioglobulinemie miste mediante stimolazione antigenica protratta sui linfociti B, espansione di cellule B monoclonali e produzione di immunocomplessi

Raccomandazioni per il management delle crioglobulinemie miste HBV correlate

Terapia antivirale con analoghi nucleot(s)idici
Analizzando una serie di *case report* e 8 studi pubblicati dal 2008 al 2016, lamivudina, tel-

Oltre alla soppressione di HBV-DNA e normalizzazione delle ALT, la terapia con NUC ha determinato riduzione del criocrito, scomparsa di porpora, artralgie, ulcere cutanee e neuropatie periferiche nella maggioranza dei casi

FIG. **1** Effetti della terapia con NUC in pazienti con epatite B e crioglobulinemia mista



bivudina, adefovir, entecavir e tenofovir è stata la terapia con analoghi nucleot(s)idici (NUC) utilizzata in 22 pazienti in monoterapia per un periodo di 58 mesi di media (6). E' stata osservata soppressione di HBV-DNA dopo 6-12 mesi di terapia e la viremia rimaneva soppressa durante i mesi successivi di trattamento in tutti i casi, mentre HBsAg restava positivo in tutti. Le transaminasi elevate all'arruolamento nella maggioranza dei pazienti si sono normalizzate in tutti i casi, il criocrito positivo è regredito dal siero nella metà dei casi (6) (**Figura 1**). Durante la terapia è stata osservata scomparsa della porpora, delle artralgie, delle ulcere cutanee e delle neuropatie periferiche nella maggioranza dei casi (6) (**Figura 1**).

Risultati sovrapponibili sono stati osservati con tutti i NUC utilizzati. Inoltre, la terapia antivirale ha mostrato un buon profilo di sicurezza e di compliance. E' stata segnalata una efficacia con entecavir sulla funzionalità renale nella CM con nefropatia (7, 8). I pazienti con nefropatia hanno una prognosi peggiore e il trattamento con NUC è nella maggioranza dei casi non efficace per controllare la malattia renale, pertanto in questi casi è indicato associare alla terapia con NUC steroidi, rituximab o plasmaferesi (6, 8) (**Figura 2**).

Il trattamento con NUC deve essere a lungo termine, pertanto sono di scelta entecavir e tenofovir disoproxil ad alta barriera di resistenza (9). Nei pazienti con CM HBsAg positivi, il trattamento antivirale dovrebbe essere continuato anche dopo la scomparsa dei sintomi, indefinitivamente. Nei casi in cui si ottiene risposta clinica, perdita di HBsAg e sieroconversione, la terapia antivirale può essere sospesa (6).

Interferone alfa

Secondo alcuni autori non è risultato efficace sui sintomi di vasculite e sulla soppressione della viremia (10); al contrario altri autori hanno segnalato che il trattamento con Peg-IFN alfa ha portato soppressione dell'HBV-DNA, regressione della porpora e riduzione del criocrito (5). IFN-alfa è un'alternativa alla terapia con NUC in casi selezionati, ma presenta numerose controindicazioni ed è responsabile di numerosi effetti collaterali (6) (**Figura 2**).

Terapia immunosoppressiva

Corticosteroidi

Gli steroidi sono risultati efficaci per controllare la porpora, artralgie, neuropatia periferica, ma inefficaci per la soppressione della viremia HBV (10). La terapia con steroidi a lungo termine è responsabile di importanti effetti collaterali. E' raccomandabile sempre associare la terapia con tenofovir o entecavir (6).

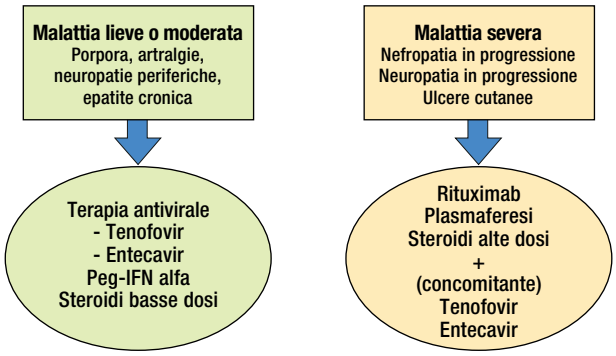
Rituximab

E' stato segnalato che rituximab è risultato efficace come terapia di seconda linea in alcuni pazienti con neuropatia periferica, nefropatia crioglobulinemica e ulcere cutanee (**Figura 2**) (8). Considerando il rischio di riattivazione virale in pazienti HBsAg positivi bisogna sempre iniziare

Le indicazioni per la gestione terapeutica delle vasculiti crioglobulinemiche nel paziente HBV positivo si basano sullo stadio di malattia

la terapia con tenofovir o entecavir prima del trattamento con rituximab (**Figura 2**) (9).

FIG. **2** Management terapeutico in vasculite crioglobulinemica HBV correlata



Conclusioni

Il management nelle vasculiti crioglobulinemiche HBV correlate si basa sullo stadio di malattia. In presenza di malattia lieve o moderata caratterizzata da porpora, artralgie, neuropatie periferiche, malattia cronica di fegato, è indicata terapia antivirale con tenofovir o entecavir. In casi selezionati può essere utile Peg-IFN alfa. Steroidi a basse dosi sono utili per controllare la porpora, le artralgie e le neuropatie periferiche (**Figura 2**).

In presenza di malattia severa caratterizzata da neuropatia periferica prevalentemente motoria in progressione, glomerulonefrite in progressione e ulcere cutanee sono consigliati steroidi ad alte dosi, rituximab o plasmaferesi. In concomitanza a terapie immunosoppressive è indicata l'associazione con tenofovir o entecavir (**Figura 2**).

Bibliografia

1. *Brouet JC, Cauvel JP, Danon F, et al. Biologic and clinical significance of cryoglobulins. A report of 86 cases. Am J Med 1974; 57: 775-88.*
2. *Invernizzi F, Galli M, Serino G, et al. Secondary and essential cryoglobulinemias. Frequency, nosological classification, and long-term follow-up. Acta Haematol 1983; 70:73-82.*
3. *Ferri C, Sebastiani M, Giuggioli D, et al. Mixed cryoglobulinemia: demographic, clinical, and serologicv features and survival in 231 patients. Semin Arthritis Rhem 2004; 33:355-74.*
4. *Mazzaro C, Dal Maso L, Mauro E, et at. Survival and prognostic factors in mixed cryoglobulinemia:data from 246 cases. 2018, Diseases 2018; 6:35.*
5. *Visentini M, Pascolini S, Mitrevski M, et al. Hepatitis B virus caused mixed cryoglobulinemia by driving clonal expansion of innate B-cells producing a VH1-69-encoded antibody. Clin Exp Rheum 2016; 34:S28-32.*
6. *Mazzaro C, Dal Maso L, Visentini M, et al. Hepatitis B-virus-related cryoglobulinemic vasculitis. The role of antiviral neucleot(s)ide analogues: a review. J Intern Med 2018; 286:290-98.*
7. *Viganò M, Martin P, Cappelletti M, et al. HBV-associatd cryoglobulinemic vasculitis: remission after antiviral therapy with Entecavir. Kidney Blood Press Res 2014; 39:65-73.*
8. *Terrier B, Marie I, Lacraz A, et al. Non HCV-related infectious cryoglobulinemia vasculitis: Results from the French nationwide Cryo-Vas survey and systematic review of the literature. J Autoimmun 2015; 65:74-8.*
9. *European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. J Hepatol 2017; 67:370-98.*
10. *Mazzaro C, Dal Maso L, Urraro T, et al. Hepatitis, B virus relate cryoglobulinemic vasculitis: A multicentre open label study from the Gruppo Italiano di Studio delle Crioglobulinemie (GISC). Dig Liver Dis 2016; 48:780-4.*

Immunopatogenesi dell'infezione cronica da virus dell'epatite B

■ **Carolina Boni**
UO Malattie Infettive ed Epatologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma

Una delle caratteristiche peculiari del virus dell'epatite B (HBV) è di essere uno scarso induttore di risposte immunitarie innate intracellulari, in particolare di interferoni di tipo I, che risultano debolmente dimostrabili nelle prime fasi di infezione. Lo scarso riconoscimento del virus da parte dei recettori dell'immunità innata si associa anche alla presenza di meccanismi di soppressione attiva dell'immunità innata stessa da parte di HBV. Questa inibizione è dimostrabile anche negli stadi cronici di infezione, come suggerito dalla *down-regolazione* di numerosi geni chiave dell'immunità innata nel fegato di pazienti con epatite cronica da HBV (1).

Un altro aspetto fondamentale nella patogenesi del controllo e della persistenza di HBV riguarda le caratteristiche delle risposte T linfocitarie virus-specifiche che, in corso di infezione acuta, sono più intense e di più ampia specificità nei pazienti che riescono a controllare l'infezione rispetto ai pazienti che sviluppano un'infezione cronica. Inoltre, il controllo spontaneo dell'infezione si associa alla maturazione di memoria T linfocitaria proteggente che non si realizza invece quando l'infezione cronicizza (2).

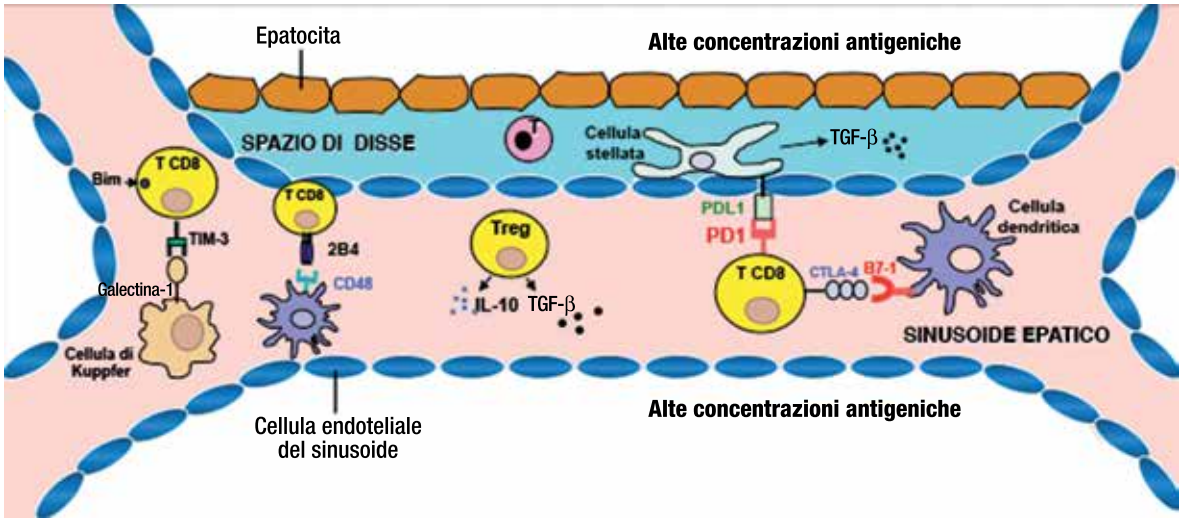
I pazienti con infezione cronica da HBV presentano difetti funzionali delle risposte T linfocitarie HBV-specifiche (3). Questo difetto rende inefficace il controllo immunitario antivirale, contribuendo in tal modo alla persistenza di HBV.

Una delle principali cause di disfunzione linfocitaria si pensa essere l'esaurimento da esposizione cronica dei linfociti alle alte concentrazioni di antigene costantemente presenti nei pazienti cronicamente infettati (4) (**Figura 1**). Oltre all'esaurimento funzionale da esposizione ad elevate concentrazioni di antigene, i linfociti T HBV-specifici vengono inibiti all'interno del fegato da una serie di ulteriori meccanismi che contemporaneamente contribuiscono all'*exhaustion* T linfocitario, quali elevate concentrazioni intraepatiche di citochine e molecole ad azione soppressiva, una iperattività di cellule T e B regolatorie a funzione inibitoria e l'*up-regolazione* di recettori co-inibitori (PD-1, CTLA-4, TIM-3, 2B4) che possono sopprimere la funzione linfocitaria dopo interazione con i rispettivi ligandi posti sulla superficie di cellule presentanti l'antigene (5) (**Figura 1**). In questo contesto, un ruolo particolare svolgono le cellule NK che possono acquisire la capacità di eliminare fisicamente o di sopprimere funzionalmente i linfociti T HBV-specifici, contribuendo in tal modo all'*exhaustion* T linfocitario.

Oltre ad essere poco riconosciuto dai recettori dell'immunità innata, HBV è in grado di attivare meccanismi di soppressione attiva dell'immunità innata

Le cellule NK risultano inoltre deficitarie nei pazienti cronici nella loro capacità di produrre citochine antivirali, quali IFN-γ e TNF-α, pur mantenendo inalterata la loro capacità citotossica. Questa dicotomia funzionale suggerisce che le cellule NK siano più patogeniche che proteggenti nell'epatite cronica B e che anche il loro difetto

FIG. **1** Meccanismi di disfunzione T linfocitaria operanti all'interno del fegato cronicamente infettato da HBV



Vari meccanismi possono simultaneamente contribuire alla disfunzione T linfocitaria, quali up-regolazione di molecole co-inibitorie (PD-1, TIM-3, CTLA-4, 2B4) che possono inibire la funzione linfocitaria dopo interazione con i rispettivi ligandi espressi sulla superficie di cellule presentanti l'antigene; elevata espressione di molecole pro-apoptotiche, come Bim; iperattività di cellule T regolatorie a funzione inibitoria e di citochine soppressive, come IL-10 e TGF-beta.

I pazienti con infezione cronica da HBV presentano difetti funzionali delle risposte T-linfocitarie HBV-specifiche, che rendono inefficace il controllo immunitario antivirale

funzionale possa contribuire alla persistenza di HBV (1).

Per caratterizzare a livello molecolare i meccanismi intracellulari fini che sottendono i vari difetti funzionali linfocitari identificati, sono stati recentemente eseguiti studi di trascrittomica, in particolare sui linfociti T HBV-specifici di pazienti cronici in cui il virus persiste, a paragone di pazienti capaci di controllarlo spontaneamente.

Tali studi hanno permesso di caratterizzare direttamente nei linfociti T HBV-specifici uno specifico profilo trascrizionale associato all'*exhaustion*, con una prevalente *down-regolazione* di geni coinvolti in varie funzioni cellulari, tra cui particolarmente significativa quella relativa a vari processi metabolici, soprattutto mitocondriali, identificando in tal modo una serie di potenziali target molecolari utilizzabili per il disegno di future terapie immunomodulanti innovative (6).

Non solo i linfociti T, ma anche i linfociti B HBV-specifici risultano funzionalmente inibiti a seguito del contatto persistente con HBV e mostrano un fenotipo di cellule memoria atipiche, inefficienti a livello di *signaling* intracellulare, funzione di *homing*, capacità di differenziazione in plasmacellule e di produzione di citochine proinfiammatorie/antivirali (7).

HBV: le terapie future

L'attuale terapia antivirale per l'infezione cronica da HBV si basa sul trattamento con interferone alfa peghilato (PEG-IFN-alpha) in regime a durata definita (generalmente pari a 48 settimane) o sulla somministrazione a lungo termine di analoghi nucleos(t)idici (NUC) (8).

Tuttavia, data la bassa percentuale di clearance di HBsAg e di sieroconversione anti-HBs ottenibile con i farmaci attualmente disponibili, che diminuiscono ma non annullano il rischio di epatocarcinoma, lo sviluppo di strategie terapeutiche innovative che possano accelerare la perdita di HBsAg e la produzione di anticorpi anti-HBs rappresenta un'esigenza clinica prioritaria.

Sebbene gli analoghi nucleosidici siano altamente efficaci nell'indurre soppressione virale e mostrino un'alta barriera di resistenza, grandi sforzi di ricerca basati sulle nuove conoscenze del ciclo biologico di HBV e delle risposte immunitarie

proteggenti sono attualmente indirizzati alla individuazione di nuovi farmaci antivirali diretti o immunomodulanti. Scopo di tali terapie è di permettere una riduzione della durata del trattamento con NUC accelerando l'effetto di *functional cure* o di migliorarne l'efficacia inducendo l'eradicazione del virus con un effetto completo di *sterilizing cure* (9, 10).

In considerazione dei vari livelli a cui l'immunità antivirale è inibita in corso di infezione cronica da HBV, differenti strategie di ripristino della funzione immunitaria sono oggi prospettabili come possibili immunoterapie per l'epatite cronica B.

Particolarmente attraente è la possibilità di ripristinare un'immunità T linfocitaria efficiente e protettiva, in considerazione del ruolo fondamentale dei linfociti T nel riconoscimento e nell'eliminazione dei virus una volta che questi abbiano infettato le cellule dell'ospite (9).

I principali approcci immunomodulanti che sono attualmente al vaglio clinico sono basati quindi sulla stimolazione dei recettori dell'immunità innata, nell'intento di potenziare in tal modo gli effettori sia dell'immunità innata che dell'immunità adattativa, sulla stimolazione diretta dei linfociti T e B virus-specifici attraverso vaccinoterapie, sulla correzione dei difetti funzionali linfocitari attraverso l'utilizzo di molecole capaci di bloccare checkpoint inibitori o di correggere difetti metabolici linfocitari (9, 10). Le nuove molecole ad azione antivirale diretta sono indirizzate a bloccare tutte le varie tappe del ciclo biologico del virus, a partire dalla fase di legame di HBV al recettore dell'epatocita e al suo successivo ingresso nella cellula, per arrivare al tentativo di inibire la sintesi o di degradare il cccDNA, che rappresenta il serbatoio di persistenza del virus all'interno del nucleo della cellula infettata.

Le conoscenze acquisite sul ciclo biologico di HBV e sulle risposte immunitarie proteggenti indirizzano verso l'individuazione di nuovi farmaci antivirali diretti o immunomodulanti

Di particolare interesse e in fase avanzata di sperimentazione sono inoltre composti capaci di inibire la tappa di trascrizione degli acidi nucleici virali o la secrezione degli antigeni dall'epatocita con possibile effetto sulla funzionalità linfocitaria, la cui depressione dipende in larga misura dalle alte concentrazioni di antigene presenti nell'organismo cronicamente infettato.

Data la complessità della patogenesi della persistenza virale nelle infezioni croniche da HBV l'idea ampiamente condivisa è che una terapia efficace dovrà probabilmente basarsi su un'associazione di varie molecole capaci di interferire con tappe differenti del ciclo vitale di HBV, in associazione o meno ai NUC attualmente disponibili.

Bibliografia

1. *Maini MK, Gehring AJ. The role of innate immunity in the immunopathology and treatment of HBV infection. J Hepatol 2016; 64:S60-70.*
2. *Bertoletti A, Ferrari C. Adaptive immunity in HBV infection. J Hepatol 2016; 64:S71-83.*
3. *Boni C, Fisicaro P, Valdatta C, et al. Characterization of hepatitis B virus (HBV)-specific T-cell dysfunction in chronic HBV infection. J Virol. 2007; 81:4215-4225.*
4. *Wherry EJ, Kurachi M. Molecular and cellular insights into T-cell exhaustion. Nat Rev Immunol. 2015; 15:486-99.*
5. *Protzer U, Maini MK, Knolle PA. Living in the liver: hepatic infections. Nat Rev Immunol. 2012; 12:201-13.*
6. *Fisicaro P, Barili V, Montanini B, et al. Targeting mitochondrial dysfunction can restore antiviral activity of exhausted HBV-specific CD8 T cells in chronic hepatitis B. Nat Med 2017; 23:327-336.*
7. *Salimzadeh L, Le Bert N, Dutertre C-A, et al. PD-1 blockade partially recovers dysfunctional virus-specific B cells in chronic hepatitis B infection. J Clin Invest. 2018; 128:4573-4587.*
8. *Lampertico P, Agarwal K, Berg T, et al. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. J Hepatol 2017; 67:370-98.*
9. *Fisicaro P, Boni C, Barili V, et al. Strategies to overcome HBV-specific T-cell exhaustion: checkpoint inhibitors and metabolic re-programming. Curr Opin Virol. 2018; 30:1-8.*
10. *Levrero M, Subic M, Villeret F, Zoulim F. Perspectives and limitations for nucleo(t)side analogs in future HBV therapies. Curr Opin Virol. 2018; 30:80-89.*

Il trattamento della steatoepatite non alcolica: prospettive terapeutiche

■ **Ramy Younes, Elisabetta Bugianesi**
Divisione di Gastroenterologia, Dipartimento di Scienze Mediche, Università degli Studi di Torino

Linee guida attuali: cambiamento dello stile di vita, pioglitazone e vitamina E

Dieta ed esercizio fisico sono il cardine terapeutico per i pazienti con steatosi epatica non alcolica (NAFLD), sia che si tratti di semplice fegato grasso o della forma più avanzata della malattia, ovvero la steatoepatite non alcolica (NASH) (1).
È noto, infatti, che una perdita di peso del 10% è in grado di migliorare tutti gli aspetti della NASH, dalla componente più semplice (l'accumulo lipidico) a quella più complessa (la fibrosi).
L'esercizio fisico deve necessariamente accompagnare il programma dietetico dei pazienti con NAFLD e risultati terapeutici sono stati descritti sia in pazienti che effettuano esercizio aerobico che anaerobico (2, 3).
Anche se il cambiamento dello stile di vita rimane il primo approccio terapeutico nella NASH, il ricorso alla terapia farmacologica diventa necessario in quei pazienti (molti) che non riescono ad aderire a programmi efficaci di dieta ed attività fisica.
In base alle Linee guida attuali, ***pioglitazone*** e ***vitamina E*** sono gli unici due agenti farmacologici che trovano indicazione nei pazienti con NASH. Studi randomizzati hanno evidenziato l'efficacia del pioglitazone, soprattutto alla dose di 45 mg/die, in pazienti con steatoepatite; tuttavia problemi di sicurezza e tollerabilità a lungo termine, quali incremento ponderale (non sempre reversibile), fratture ossee, insufficienza cardiaca congestizia (rara), ne limitano l'impiego, ed un sospetto aumentato rischio di tumore alla vescica ha portato alla sospensione del farmaco in alcuni paesi europei.
D'altro canto la vitamina E, al dosaggio di 800 UI/die, si è mostrata efficace nel migliorare alcuni parametri istologici chiave, come la steatosi, il *ballooning* e l'infiammazione (4). Anche per questo farmaco, la sicurezza a lungo termine è tuttora dibattuta, per cui è riservata a pazienti con NASH ed evidenza di fibrosi significativa e per un periodo non superiore ai 3 anni, soprattutto nei pazienti di sesso maschile.

L'impiego della terapia farmacologica è necessario nei molti pazienti che non riescono ad aderire a programmi efficaci di dieta e attività fisica

Principali composti farmacologici in trial di fase II e III

Diversi composti farmacologici sono in corso di valutazione in trial farmacologici di fase I, II e III (i maggiori dei quali sono indicati in **tabella 1**), agendo sui vari meccanismi cellulari coinvolti nella patogenesi della NAFLD e della fibrosi.

Agonisti dei PPAR

I PPAR sono fattori trascrizionali attivati da ligandi, con ruolo cruciale sia nel metabolismo lipidico che nella sensibilità all'insulina.
Il principale farmaco di questa categoria attualmente in studio è l'***elafibranor***, un doppio agonista PPAR α/δ che, nel trial di fase IIb (GOLDEN), ha evidenziato benefici nei confronti di NASH,

Sono in corso di valutazione trial di fase I, II e III su diversi composti farmacologici che agiscono sui vari meccanismi cellulari coinvolti nella patogenesi della NAFLD e della fibrosi

TAB. **1** Alcuni dei principali composti farmacologici per il trattamento della NASH, in corso di valutazione in trial farmacologici di fase II e III

Via patogenetica target	Composto	Meccanismo d'azione
Insulino-resistenza	Elafibranor Saroglitazar MSDC-0602	PPAR α/δ agonista PPAR α/γ agonista PPAR γ agonista
Metabolismo acidi biliari	Acido obeticolico GS-9674 LMB-763 LJN-452	FXR agonista (bile acid analogo) FXR agonista (non bile acid) FXR agonista (non bile acid) FXR agonista (non bile acid)
Infiammazione	Cenicriviroc	Anti-CCR2/CCR5
Apoptosi	Emricasan Selonsertib	Pan-caspasi inibitore ASK1 inibitore
Fibrosi	Simtuzumab GR-MD-02	Anti-LOXL2 Galactin-3-inibitore
Lipogenesi	Aramchol NDI-010976 MGL-3196	SCD1 inibitore ACC inibitore THR-β agonista
Vie ormonali	BMS986036 NGM282	FGF-21 analogo FGF-19 analogo
Microbioma intestinale	IMM-124e	LPS-translocation inhibitor

dislipidemia e diabete. Attualmente è in corso un trial di fase III (RESOLVE) con l'obiettivo di verificare l'efficacia di elafibranor (120 mg/die) rispetto a placebo nel trattamento di NASH e fibrosi correlata alla steatoepatite (5).

Il ***lanifibranor*** (IVA337) è invece un "pan" -PPAR (agonista di PPAR- α/δ/γ) impiegato in un trial di fase IIa, con principale obiettivo quello di migliorare l'attività di malattia, ovvero la steatoepatite, senza peggioramento della fibrosi.

Il ***saroglitazar***, agonista PPAR α/γ, in modelli animali è stato efficace nel ridurre steatosi ed infiammazione epatica. E' attualmente in fase di valutazione in un trial farmacologico di fase IIa, con endpoint primario la variazione percentuale dei livelli sierici di ALT rispetto al basale, dopo 16 settimane di terapia.

Agonisti del Farnesoid X Receptor (FXR) e dell'asse metabolico degli acidi biliari

Il recettore intracellulare FXR svolge un ruolo chiave nella sintesi e nel metabolismo del colesterolo e, quando attivato dagli acidi biliari, media la soppressione della colesterolo-7-alfa-idrossilasi (CYP7A1), enzima che limita la velocità nella biosintesi degli acidi biliari a partire da colesterolo.

L'esponente più significativo di questa categoria di farmaci è l'***acido obeticolico (OCA)***, attualmente impiegato in un trial farmacologico randomizzato di fase III (REGENERATE), in cui i pazienti sono randomizzati in modalità 1:1:1 per l'assunzione di OCA 25 mg, 10 mg o placebo. L'analisi *ad interim*, svolta dopo il completamento di 18 mesi di terapia dei primi 750 pazienti e presentata ad aprile 2019, ha evidenziato che i pazienti che assumono OCA al dosaggio di 25 mg/die mostrano un miglioramento della fibrosi istologica superiore di circa il doppio rispetto ai pazienti che assumono placebo. A questo si associa anche un miglioramento del quadro di steatoepatite (6, 7).

Sono stati sviluppati nuovi agonisti FXR, ora in fase di valutazione in studi clinici di fase II, di nomenclatura diversa dagli acidi biliari, per ovviare ad alcuni degli effetti collaterali dell'OCA, quali il prurito e l'aumento del colesterolo LDL a discapito dell'HDL. Questi includono ***GS-9674***, ***LMB763*** e ***LJN452***.

Cenicriviroc

Cenicriviroc (CVC) è un antagonista orale dei recettori delle chemochine 2 e 5 (CCR2/CCR5) con attività anti-infiammatoria e anti-fibrotica. L'azionamento di questi due recettori induce l'attivazione di monociti e macrofagi e la conseguente produzione di chemochine, che a loro volta attivano le cellule stellate epatiche (HSC), differenziandole in fibroblasti e portando a una produzione anormale di matrice extracellulare, che provoca fibrosi epatica.

Sebbene nello studio di fase IIb (CENTAUR), in cui veniva valutata l'efficacia di CVC 150 mg/die vs placebo in 289 pazienti, gli endpoint primari non siano stati raggiunti, una maggiore percentuale di pazienti in trattamento ha ottenuto un miglioramento della fibrosi di 2 o più stadi (e nessun peggioramento della NASH) rispetto al gruppo placebo. È attualmente in corso uno studio di fase III che valuta CVC 150 mg vs placebo, con endpoint primario la riduzione della fibrosi di uno o più stadi senza peggioramento della steatoepatite (8).

In conclusione, importanti sforzi si stanno compiendo affinché una terapia medica sia presto disponibile per la cura della steatoepatite non alcolica. In aggiunta, l'impegno dei ricercatori è oggi focalizzato sull'individuazione di biomarcatori di danno epatico non invasivi, che possano sostituire il ricorso alla biopsia epatica per la diagnosi di NASH.

Parallelamente, la ricerca è focalizzata sull'individuazione di biomarcatori non invasivi di danno epatico per permettere di evitare il ricorso alla biopsia nella diagnosi di NASH

Bibliografia

1. *European Association for the Study of the L, European Association for the Study of D, European Association for the Study of O. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. J Hepatol. 2016; 64:1388-1402.*
2. *Zelber-Sagi S, Salomone F, Mlynarsky L. The Mediterranean dietary pattern as the diet of choice for non-alcoholic fatty liver disease: Evidence and plausible mechanisms. Liver Int. 2017; 37:936-949.*
3. *Kantartzis K, Thamer C, Peter A, et al. High cardiorespiratory fitness is an independent predictor of the reduction in liver fat during a lifestyle intervention in non-alcoholic fatty liver disease. Gut. 2009; 58:1281-1288.*
4. *Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. N Engl J Med. 2010; 362:1675-1685.*
5. *Ratziu V, Harrison SA, Francque S, et al. Elafibranor, an Agonist of the Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-alpha and -delta, Induces Resolution of Nonalcoholic Steatohepatitis Without Fibrosis Worsening. Gastroenterology. 2016; 150:1147-1159 e1145.*
6. *Ratziu V, Sanyal AJ, Loomba R, et al. REGENERATE: Design of a pivotal, randomised, phase 3 study evaluating the safety and efficacy of obeticholic acid in patients with fibrosis due to nonalcoholic steatohepatitis. Contemp Clin Trials. 2019; 84:105803.*
7. *Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, Sanyal AJ, et al. Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. Lancet. 2015; 385:956-965.*
8. *Ratziu V, Sanyal A, Francque S, et al. Cenicriviroc treatment for adults with non-alcoholic steatohepatitis: Year 2 analysis of the Phase 2b CENTAUR study. EASL, International Liver Congress. 2018.*

Steatoepatite non alcolica, una patologia che nasce dall'intestino?

■ **Luca Miele[1,2], Antonio Gasbarrini[1,2], Antonio Grieco[1,2]**
[1] Università Cattolica del S. Cuore, Roma; [2] Fondazione Policlinico A. Gemelli IRCCS, Roma

La steatosi epatica non alcolica (NAFLD) è una patologia frequente nella popolazione generale e raggiunge tassi di prevalenza elevati nei soggetti con diabete e/o obesità. A fronte dei dati epidemiologici che la identificano come la maggiore causa di malattia epatica cronica, solamente una piccola percentuale di pazienti sviluppa un danno epatico progressivo con infiammazione e fibrosi di vario grado (steatoepatite non alcolica - NASH) fino alla cirrosi ed all'epatocarcinoma.
Inizialmente la progressione del danno epatico è stata spiegata con un modello sequenziale di danno (teoria del *double hit* di James e Day): dopo un primo evento che facilita l'accumulo del grasso, generalmente determinato dall'insulino-resistenza, un secondo evento, legato allo stress ossidativo, causa la progressione del danno attraverso l'attivazione di processi infiammatori che contribuiscono alla deposizione e progressione della fibrosi.
Con le successive scoperte circa i fattori genetici ed ambientali si è accreditato un modello di danno epatico con diversi tipi di insulti che possono incidere sul danno epatico in parallelo *(multiple parallel hits)* (**Figura 1**). In questo modello l'asse intestino fegato svolge un ruolo fondamentale.

Il microbiota intestinale

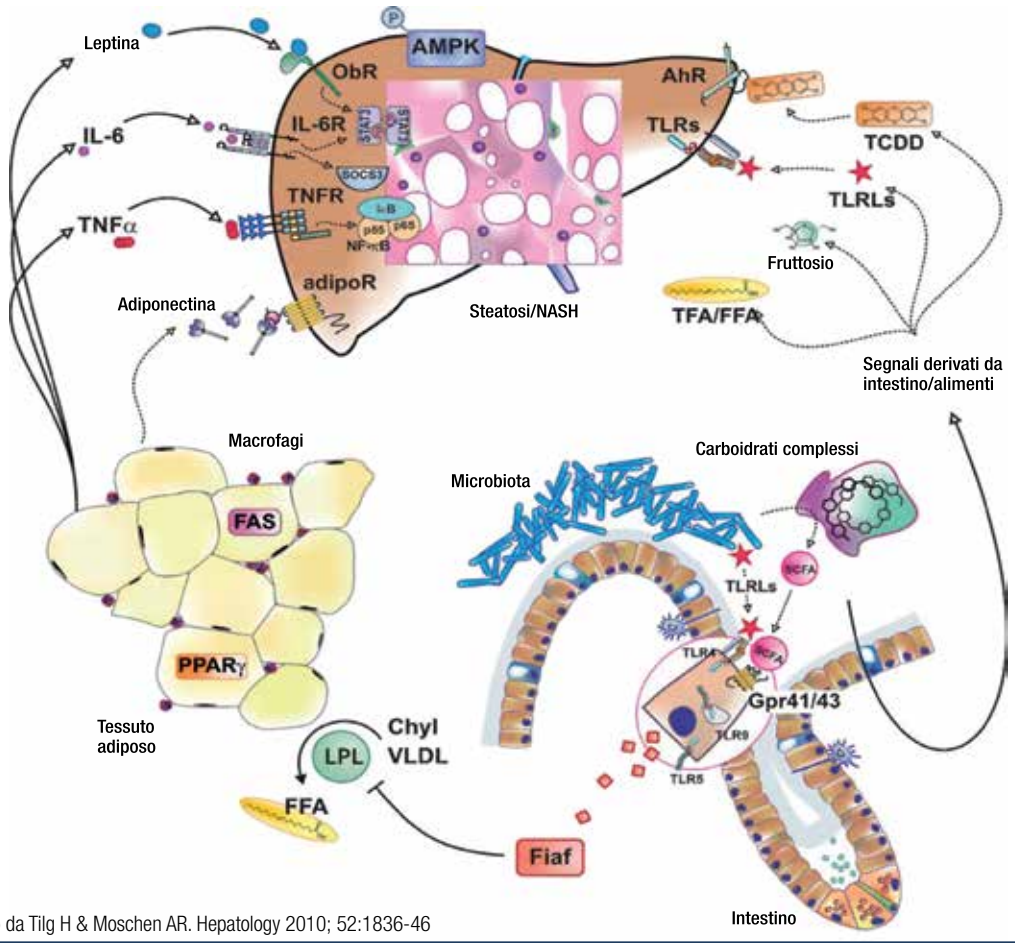
La composizione del microbiota intestinale è estremamente variegata e contiene oltre 10-100 trilioni di microorganismi, prevalentemente batteri che coesistono con archea, virus, fungi, lieviti.
Il microbiota è in simbiosi con l'organismo e contribuisce al completo funzionamento del metabolismo endogeno (1), alle funzioni del sistema immunitario (2) ed è continuamente modificato dalla dieta, dall'attività fisica, dall'eventuale tipo di terapia e da numerosi fattori che determinano una variabilità intra- ed inter-individuale. Dati recenti della letteratura sottolineano che il *core microbiota* è influenzato sin dalla nascita (3).

Gli studi sulla storia naturale della NAFLD, maggior causa di malattia epatica cronica, hanno portato a definire un modello di progressione del danno epatico in cui l'asse intestino-fegato svolge un ruolo cruciale

Interazione tra microbiota e danno epatico

L'alterazione del normale equilibrio del microbiota viene definita disbiosi e contribuisce ad alterazioni metaboliche che determinano alcune caratteristiche tipiche della NAFLD/NASH (4).
I meccanismi attraverso i quali il microbiota è in grado di determinare il danno epatico sono molteplici e possono aiutare a comprendere come possa contribuire al danno epatico tipico della NAFLD/NASH (**Figura 1**). In breve, il microbiota contribuisce alla fermentazione dei polisaccaridi con formazione di acidi grassi a catena corta (*Short Chain Fatty Acids* - SCFAs) acetato, propionato, e butirrato. Gli SCFAs possono modulare la sensazione di sazietà ma soprattutto possono regolare la *de-novo* lipogenesi, la sintesi del co-

FIG. **1** Il modello *multiple parallel hits*



Modificato da Tilg H & Moschen AR. Hepatology 2010; 52:1836-46

Il modello *multiple parallel hits* suggerisce che il microbiota è in grado di indurre infiammazione e fibrosi di vario grado fino alla cirrosi e HCC, attraverso molteplici meccanismi di progressione del danno epatico

lesterolo e la regolazione del glucosio. Anche il circolo enteroepatico degli acidi biliari viene interessato e contribuisce alle modifiche metaboliche modulando la regolazione del recettore nucleare farnesoid X receptor (FXR). Il microbiota può inoltre regolare la lipoprotein lipasi facilitando un aumentato rilascio degli acidi grassi liberi dalle VLDL favorendo lo sviluppo della steatosi. L'interazione tra microbiota e ospite è mediata da importanti strutture anatomico funzionali che caratterizzano la barriera intestinale, costituita dallo stesso microbiota, dallo strato mucoso ed epiteliale.

Contribuisce alla barriera anche il sistema immunitario, vascolare e linfatico, oltre al sistema neuroendocrino e neuroenterico. Il contributo del lipopolisaccaride batterico (LPS) alla progressione del danno in corso di NAFLD/NASH rappresenta un ulteriore elemento che pone attenzione al ruolo della barriera intestinale. L'alterazione delle *tight junction* (TJ) intestinali è stata associata all'aumento di permeabilità intestinale ed alla severità del danno epatico nell'uomo (5). Il sistema immunitario innato tramite i *toll-like receptor* controlla la risposta pro-infiammatoria che determina il fenotipo infiammatorio della NAFLD ed essendo influenzata dal microbiota contribuisce alla progressione del danno.

Disbiosi e NAFLD/NASH nei differenti stadi di malattia

La disbiosi spesso si associa ad una relativa riduzione della variabilità del microbiota ed è stata associata ad un aumento della insulino-resi-

stenza, della dislipidemia e della infiammazione di basso grado. La correlazione tra disbiosi e NAFLD/NASH è stata ben documentata negli studi di base, tuttavia i dati sull'uomo sono a volte contrastanti (6), anche se certamente documentano una correlazione tra la variazione della tassonomia batterica ed il danno epatico.

Nell'uomo sono stati identificati vari profili microbici che sono stati associati alla NASH, come ad esempio incremento di Proteobacteria, Enterobacteria, ed Escherichia o Bacteroides. E' stato anche documentato come un incremento di Proteobacteria ed una riduzione dei Firmicutes sono associati ad una progressione della steatosi verso la NASH (7). Un profilo particolare del microbiota è stato associato anche alla NASH nei soggetti non obesi in maniera indipendente dall'introito calorico (8). La dimostrazione che la modulazione della flora intestinale con antibiotici non assorbibili possa avere un effetto anche sui parametri clinici di danno epatico in corso di NASH rappresenta una ulteriore dimostrazione della correlazione tra microbiota e NASH.

Differenti studi hanno provato a correlare la severità del danno epatico, espressa come grado di fibrosi, e profilo del microbiota. E' stato osservato come Bacteroidi e Ruminococci sono maggiormente presenti in soggetti con fibrosi significativa (fibrosi F >2) con il genere Prevotella meno rappresentato, mentre i Proteobatteri sono più frequentemente osservati nelle forme avanzate. La predominanza dei Gram negativi sembra essere associata alla progressione verso la cirrosi NAFLD-correlata (9) e sembra essere specificamente correlata ad un profilo pro-infiammatorio dei soggetti con HCC correlato a NAFLD (10).

La maggior comprensione dei meccanismi di danno epatico in corso di NAFLD/NASH è determinante per lo sviluppo di potenziali terapie di modulazione della flora intestinale e l'identificazione di possibili nuovi biomarcatori di malattia

Conclusioni

La steatosi epatica non alcolica si caratterizza per una genesi multifattoriale e, nel modello dei *multiple parallel hits*, il microbiota sembra avere un ruolo determinante la progressione del danno epatico. Il miglioramento delle tecniche di tipizzazione e le replicazioni in ampie coorti indipendenti potrà aiutare a comprendere meglio i meccanismi alla base del danno epatico, favorendo pertanto lo sviluppo di potenziali terapie basate sulla modulazione della composizione della flora intestinale, oltre che di potenziali nuovi biomarcatori di malattia.

Bibliografia

1. *Bäckhed F. Shining light on microbial signaling to distant organs. Proc Natl Acad Sci USA 2019; 116:7617-9.*
2. *Balmer ML, Slack E, De Gottardi A, et al. The liver may act as a firewall mediating mutualism between the host and its gut commensal microbiota. Sci Transl Med 2014; 6;237ra66.*
3. *Soderborg TK, Clark SE, Mulligan CE J, et al. The gut microbiota in infants of obese mothers increases inflammation and susceptibility to NAFLD. Nat Commun 2018; 9:4462.*
4. *Sanduzzi Zamparelli M, Compare D, et al. The Metabolic Role of Gut Microbiota in the Development of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Cardiovascular Disease. Int J Mol Sci 2016; 17:1225.*
5. *Miele L, Valenza V, La Torre G, et al. Increased intestinal permeability and tight junction alterations in nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology 2009; 49:1877-87.*
6. *Jayakumar S, Loomba R. Review article: emerging role of the gut microbiome in the progression of nonalcoholic fatty liver disease and potential therapeutic implications. Aliment Pharmacol Ther 2019; 50:144-158.*
7. *Tripathi A, Debelius J, Brenner DA, et al. The gut-liver axis and the intersection with the microbiome. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2018; 5:397-411.*
8. *Duarte SMB, Stefano JT, Miele L, et al. Gut microbiome composition in lean patients with NASH is associated with liver damage independent of caloric intake: A prospective pilot study. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2018; 28:369-384.*
9. *Caussy C, Tripathi A, Humphrey G, et al. A gut microbiome signature for cirrhosis due to nonalcoholic fatty liver disease. Nat Commun 2019; 10:1406.*
10. *Ponziani FR, Bhoori S, Castelli C, et al. Hepatocellular Carcinoma Is Associated With Gut Microbiota Profile and Inflammation in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Hepatology. 2019; 69:107-20.*

L'aspergillosi invasiva: spettro attuale di una malattia in continua evoluzione

■ **Matteo Bassetti[1,2], Daniele Roberto Giacobbe[2]**
[1] Clinica Malattie Infettive, Dipartimento di Medicina, Università degli Studi di Udine e Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Udine, Udine, [2] Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Genova, Genova

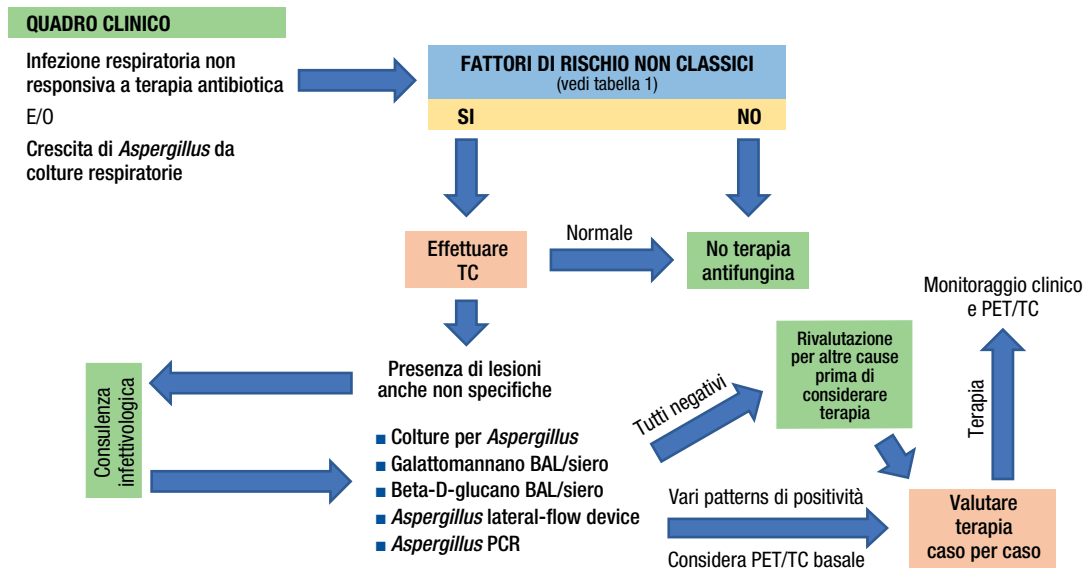
L'aspergillosi invasiva (AI) rappresenta un'infezione opportunistica grave, classicamente descritta nei pazienti profondamente immunodepressi, come il paziente ematologico neutropenico.
Tuttavia, negli ultimi decenni si è registrato un incremento dei casi di AI descritti nei pazienti non neutropenici senza evidenza di profonda immunodepressione.
Difatti, nuove popolazioni a rischio come il paziente con gravi comorbidità ricoverato nei reparti di terapia intensiva, o il paziente con grave broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), sono state identificate essere ad aumentato rischio di AI, con una prevalenza di malattia variabile, ma che in alcune casistiche può raggiungere il 6% (1).
Non è ancora del tutto chiaro se l'aumento di casi di AI registrato nei pazienti non neutropenici sia dovuto ad un aumento dei fattori di rischio o ad un miglioramento della diagnostica (probabilmente ad entrambe le cose), ma è indubbio che il problema del possibile sviluppo di AI in tali popolazioni non classiche vada sempre considerato attentamente, in virtù degli alti tassi di mortalità che possono superare l'80% in caso di diagnosi tardiva (2).
Pertanto, una buona conoscenza dei nuovi fattori di rischio per AI identificati nel paziente non neutropenico è essenziale per ridurre i casi di diagnosi mancate o ritardate.

Per comprendere il recente aumento di casi di aspergillosi invasiva nei pazienti non neutropenici, legato forse ad un aumento dei fattori di rischio o al miglioramento della diagnostica, è importante approfondire le cause

TAB. **1** Pazienti in terapia intensiva a rischio alto e intermedio di sviluppare aspergillosi invasiva

Pazienti ad alto rischio
Neutropenia
Neoplasia ematologica
Trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche
Pazienti a rischio intermedio
Prolungata terapia con steroidi prima del ricovero in terapia intensiva
Trapianto autologo di cellule staminali ematopoietiche
Infezione grave da virus dell'influenza
Broncopneumopatia cronica ostruttiva
Cirrosi epatica con degenza in terapia intensiva > 7 giorni
Neoplasia solida
Infezione da HIV
Trapianto di polmone
Malattia sistemica con necessità di terapia immunosoppressiva
Pazienti a basso rischio
Ustioni gravi
Altri trapianti di organo solido
Prolungata degenza in terapia intensiva (> 21 giorni)
Malnutrizione
Interventi maggiori di cardiochirurgia

FIG. **1** Possibile algoritmo diagnostico-terapeutico di aspergillosi invasiva nei pazienti non ematologici in terapia intensiva



Fattori di rischio per AI nel paziente non neutropenico

Tra i fattori di rischio per AI riscontrati nel paziente non neutropenico si annoverano la broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) grave che richiede una terapia steroidea ad alte dosi, la cirrosi epatica grave (Child-Pugh classe C), e la presenza di malattie autoimmuni sistemiche trattate con farmaci immunosoppressori (**tabella 1**).

Altri fattori predisponenti riscontrati nei reparti di terapia intensiva sono lo stato di immunoparalisi del paziente critico e lo sviluppo di sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS).

Infine, sono stati riscontrati casi di AI successivamente ad influenza grave che aveva determinato il ricovero in terapia intensiva (3).

Manifestazioni cliniche

L'AI si manifesta nel paziente non neutropenico prevalentemente come AI polmonare (o in alcuni casi come tracheobronchite).

La diagnosi di AI polmonare nel paziente non neutropenico è spesso difficile per la combinazione del basso indice di sospetto con la non specificità della sintomatologia, che frequentemente consiste in febbre e tosse, manifestazioni indistinguibili da quelle di una polmonite batterica.

Accanto ai fattori di rischio costituiti da BPCO grave, cirrosi epatica grave, malattia sistemica trattata con immunosoppressori, lo stato di immunoparalisi nel paziente critico e lo sviluppo di ARDS sono fattori predisponenti

Insieme alle manifestazioni radiologiche aspecifiche e all'assenza dei fattori di rischio classici come la neutropenia, ciò può contribuire sensibilmente al ritardo diagnostico (4).

Manifestazioni radiologiche

Mentre nel paziente neutropenico classico alla tomografia computerizzata (TC) possono osservarsi con buona frequenza lesioni dotate di buona sensibilità (80%) e specificità (fino a > 90%) per AI polmonare, tali lesioni (rappresentate per esempio dall'*"halo sign"* e dall'*"air crescent sign"*) hanno una bassa sensibilità nel paziente non neutropenico (5-25%) e offrono quindi un aiuto limitato nella diagnosi di AI in tale popolazione, ove le lesioni radiologiche sono molto più frequentemente aspecifiche e variabili da lesioni nodulari a infiltrati bilaterali diffusi.

Per quanto riguarda il futuro, se ulteriormente studiate e validate per questo scopo, l'angiografia polmonare tomografica computerizzata (CTPA) e

la tomografia ad emissione di positroni (PET)/TC hanno dimostrato un buon potenziale per poter contribuire alla diagnosi di AI nell'ambito di un approccio diagnostico multidisciplinare clinico, radiologico e laboratoristico (3).

Il laboratorio nella diagnosi di AI

La diagnosi certa di AI è ottenibile tramite biopsia ed esame istologico, una strada poco frequentemente percorribile nel paziente critico. La sensibilità delle colture sia da espettorato che da campioni respiratori profondi non è ottimale. Inoltre, può essere espressione di colonizzazione e non di malattia, e quindi potenzialmente complicare invece che risolvere il percorso diagnostico.

A tale scopo, le definizioni AspICU sono state proposte come un possibile strumento per discriminare, in terapia intensiva, il paziente non neutropenico con colonizzazione respiratoria da aspergillo da quello con AI (5).

Successive proposte sono state avanzate per includere nel percorso diagnostico definente la diagnosi anche la valutazione dei livelli di galattomannano, che hanno un ruolo consolidato nella diagnosi di AI nel paziente ematologico, ma che offrono una performance differente nel paziente non neutropenico, dove possono essere utili quando valutati nel liquido di lavaggio broncoalveolare, ma meno utili quando ricercati su siero alla luce della sensibilità ridotta rispetto al paziente neutropenico (**Figura 1**). Al fine di inquadrare adeguatamente il ruolo del galattomannano e di altre tecniche di laboratorio, come le indagini molecolari, congiuntamente ai dati clinici e radiologici, diverse società e gruppi scientifici si sono recentemente incontrati con l'obiettivo di sviluppare nel prossimo futuro delle definizioni condivise per guidare la diagnosi di AI nel paziente in terapia intensiva (4).

La presenza di una infezione polmonare persistente, malgrado l'antibioticoterapia ad ampio spettro o di imaging toracico PET alterato, insieme ad almeno un fattore di rischio dovrebbero innescare ulteriori analisi diagnostiche (raccolta secrezioni respiratorie e marcatori di laboratorio)

Terapia

Le recenti Linee guida europee indicano voriconazolo o isavuconazolo come i farmaci antifungini di prima linea nell'AI polmonare (6).

Un'attenta considerazione della combinazione tra comorbidità del paziente e profilo di tollerabilità delle molecole deve essere effettuata in ogni singolo caso (7). Auspicabilmente, lo sviluppo e diffusione di apposite definizioni potrebbe portare ad un aumento dell'indice di sospetto diagnostico, incrementando i tassi di adeguata terapia precoce dell'AI anche nel paziente non neutropenico.

Bibliografia

1. *Meersseman W, Lagrou K, Maertens J, Van Wijngaerden E. Invasive aspergillosis in the intensive care unit. Clin Infect Dis 2007; 45(2):205-216.*
2. *Cornillet A, Camus C, Nimubona S, et al. Comparison of epidemiological, clinical, and biological features of invasive aspergillosis in neutropenic and nonneutropenic patients: a 6-year survey. Clin Infect Dis 2006; 43(5):577-584.*
3. *Bassetti M, Peghin M, Vena A. Challenges and Solution of Invasive Aspergillosis in Non-neutropenic Patients: A Review. Infect Dis Ther 2018; 7(1):17-27.*
4. *Bassetti M, Scudeller L, Giacobbe DR, et al. Developing definitions for invasive fungal diseases in critically ill adult patients in intensive care units. Protocol of the FUNgal infections Definitions in ICU patients (FUNDICU) project. Mycoses 2019; 62(4):310-319.*
5. *Blot SI, Taccone FS, Van den Abeele AM, et al. A clinical algorithm to diagnose invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients. Am J Respir Crit Care Med 2012; 186(1):56-64.*
6. *Ullmann AJ, Aguado JM, Arikan-Akdagli S, et al. Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. Clin Microbiol Infect 2018; 24 Suppl 1:e1-e38.*
7. *Bassetti M, Carnelutti A, Righi E. Issues in the management of invasive pulmonary aspergillosis in non-neutropenic patients in the intensive care unit: A role for isavuconazole. IDCases 2018; 12:7-9.*

Complicanze cardiovascolari nelle polmoniti: uno scenario per nuove terapie?

■ **Marco Falcone**
Clinica delle Malattie Infettive, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa

La polmonite acquisita in comunità (CAP) continua a rappresentare una delle principali cause di ricovero in ospedale, e identifica una sindrome clinica complessa caratterizzata da una elevata mortalità. Nonostante la disponibilità di moderne terapie antibiotiche e sofisticate terapie di supporto, recenti studi epidemiologici mostrano che la mortalità per polmonite è rimasta sostanzialmente invariata negli ultimi decenni, specialmente nei pazienti con polmonite grave (1). Tale dato epidemiologico si deve mettere in correlazione con i progressi compiuti dalla Medicina moderna, che permettono oggi ad una ampia popolazione di pazienti con patologie un tempo considerate rapidamente mortali una prolungata sopravvivenza o la guarigione. Tali avanzamenti, se da una parte favoriscono un progressivo aumento dell'età media, dall'altro determinano un aumento della popolazione di persone "fragili" o ad alto rischio di complicanze infettive quali la polmonite, e rendono ragione del fatto che questa patologia sia oggi più attuale che mai e colpisca una variegata popolazione di pazienti.

I pazienti con polmonite ed età superiore ai 65 anni hanno una alta frequenza di patologia aterosclerotica e una elevata incidenza di complicanze acute di tipo cardiovascolare che comprendono lo scompenso cardiaco, la fibrillazione atriale e l'infarto del miocardio (2). Questi eventi compaiono generalmente nei 30 giorni successivi alla diagnosi di polmonite e influenzano negativamente la prognosi dell'infezione essendo causa di un significativo aumento della mortalità (3).

In un paziente su tre dopo la diagnosi di polmonite possono comparire eventi cardiovascolari, influenzando negativamente la prognosi

Uno studio multicentrico condotto in alcuni centri italiani e canadesi ha dimostrato che il 32.2% dei pazienti ospedalizzati per polmonite sviluppa nelle 4 settimane successive un evento acuto di tipo cardiovascolare (4): si tratta di un dato molto significativo poiché nella pratica un paziente su tre va valutato per questo tipo di complicanza.

Gli eventi cardiovascolari più frequenti sono scompenso cardiaco (23.8%), fibrillazione atriale (9.2%), infarto miocardico (8%), e ictus ischemico (0.9%). La maggioranza degli eventi viene registrata nei primi 10 giorni dopo la diagnosi di polmonite, e l'impatto sulla mortalità è descritto nelle curve di sopravvivenza presentate in **figura 1** (4).

I soggetti a rischio

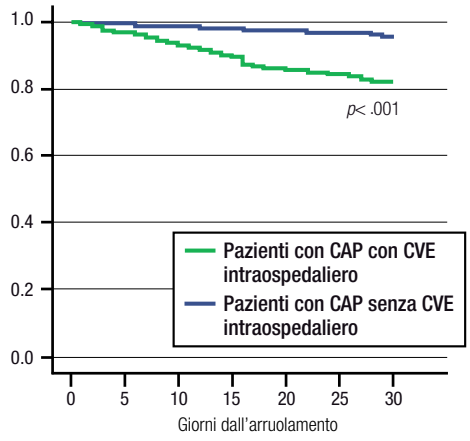
La categoria a maggior rischio di sviluppare una complicanza cardiovascolare è rappresentata dai pazienti anziani con sottostante patologia aterosclerotica o con una storia di patologia cardiaca o cerebrovascolare. Infatti all'analisi multivariata l'età è risultata una delle variabili significativamente associate a morte (Hazard ratio HR 1.017, 95% CI 1.007-1.028, p 0.001), insieme allo scompenso cardiaco (HR 1.848

95% CI 1.483-2.304 p < 0.001) e alla gravità dell'infezione stratificata con il Pneumonia Severity Index (PSI classe IV vs II HR 4.229 95% CI 2.005-8.919 p < 0.001; PSI classe V vs II HR 5.959 95% CI 2.752-12.900 p < 0.001) (4).
Un marcatore di danno miocardico che può essere utilizzato per identificare i pazienti a rischio cardiovascolare è la troponina T, che, pur dotata di bassa specificità, tuttavia ha una elevata sensibilità e un alto potere predittivo negativo e può essere, quindi, utile nella valutazione precoce dei soggetti a rischio (5).
I pazienti che sviluppano una sindrome coronarica acuta dopo una CAP spesso presentano un infarto sub-endocardico, raramente associato ai sintomi e segni tipici (dolore, sudorazione, pre-sincope), che insorge in un paziente con storia di diabete mellito, ipertensione arteriosa, dislipidemia (6). E' necessario, quindi, per il clinico porre il sospetto in tutti i pazienti con patologia predisponente e rialzo della troponina sierica, i quali devono essere sottoposti ad uno stretto follow-up clinico e laboratoristico teso ad identificare precocemente l'insorgenza di una complicanza cardiovascolare. Ciò è di particolare importanza quando il paziente viene ricoverato in reparti specialistici tra cui i reparti di Malattie Infettive.

Correlazione tra polmonite e danno cardiaco

I meccanismi fisiopatologici alla base di tale complicanza della polmonite sono compresi solo in parte e rappresentano un'area di ricerca di grosso interesse. E' stato dimostrato che la polmonite induce una attivazione dei meccanismi di stress ossidativo e un aumento in circolo di alcuni marker di attivazione piastrinica tra cui il trombossano A2 (6), molecola caratterizzata da una elevata attività vasocostrittrice che può favorire la trombosi o l'alterazione del flusso coronarico o cerebrale (7). L'alta frequenza di scompenso cardiaco e fibrillazione atriale dimostrano tuttavia come durante una polmonite un danno miocardico possa svilupparsi anche in assenza di una reale ischemia coronarica, in rapporto all'infiammazione del microcircolo che si innesca in risposta all'interazione tra microrganismo e miocardio: ciò è stato elegantemente dimostrato in uno studio prospettico in cui venivano studiati i pazienti con polmonite che sviluppavano una fibrillazione atriale di nuova insorgenza, i quali risultavano essere caratterizzati da alti livelli circolanti di Nox-2 (una isoforma della ossido-nitrico sintetasi che è aumentata nelle condizioni di stress ossidativo) direttamente proporzionali ai livelli circolanti di endotossina (LPS) (8).
Uno studio condotto negli USA su 6 scimmie cui veniva sperimentalmente provocata una polmonite grave da *Streptococcus pneumoniae* ha fornito nuove evidenze circa il ruolo del microrganismo nel causare un danno miocardico acuto (9); gli animali, infetti, svilupparono inizialmente alterazioni aspecifiche elettrocardiografiche (**Tabella 1**) ed ecocardiografiche, con rialzo significativo della troponina T, successivo riscontro istologico a livello miocardico di inclusioni batteriche (da pneumococco) e, nella fase di convalescenza, danno fibrotico da rimodellamento (9).
Tutti questi dati dimostrano inequivocabilmente una relazione tra infezione batterica acuta del polmone e danno cardiaco.

FIG. **1** Mortalità a 30 giorni in pazienti con un evento acuto cardiovascolare (CVE) dopo la diagnosi di polmonite vs pazienti senza complicanza cardiovascolare



Adattato da Violi F et al. Clin Infect Dis. 2017

Anche in assenza di una reale ischemia coronarica emerge la correlazione tra polmonite e sviluppo di danno miocardico

Il ricorso ai trattamenti adiuvanti

Alla luce di queste evidenze, esiste un razionale per l'utilizzo di terapie "adiuvanti" in corso di polmonite che possano contenere o prevenire gli eventi cardiovascolari nelle settimane successive alla infezione.

Il nostro gruppo dimostrò come l'utilizzo cronico di aspirina a basse dosi (100 mg/die per via orale) fosse associato ad una minore mortalità per polmonite in pazienti anziani ricoverati in un ampio ospedale universitario italiano (10).

La prognosi della polmonite risultò migliore nei soggetti in trattamento con aspirina nonostante questi ultimi avessero una maggiore frequenza di patologia cardiovascolare di base e a parità di gravità clinica (10).

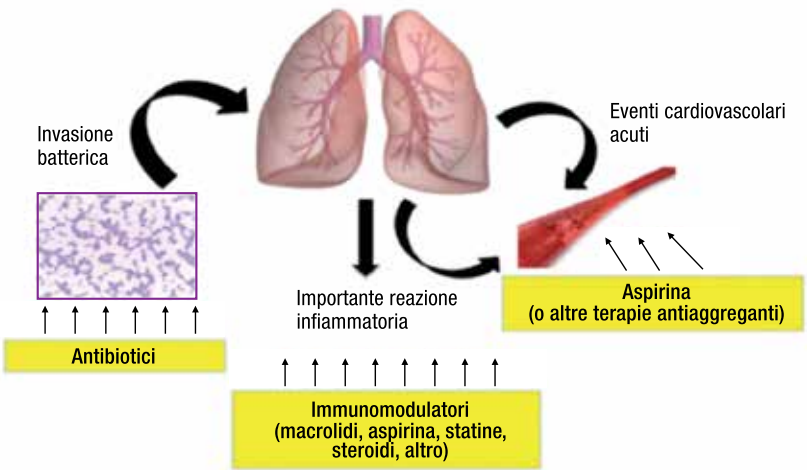
Il ruolo dell'aspirina sembra essere particolarmente evidente nei pazienti con shock settico e polmonite (11). Tale dato è stato confermato anche da una successiva meta-analisi che ha coinvolto più di 17.000 pazienti estratti da vari studi clinici pubblicati e che ha evidenziato come aspirina possa ridurre la mortalità per sepsi con effetti dal 2 al 12% (12).

TAB. **1** Alterazioni elettrocardiografiche acute e post-acute in scimmie sottoposte sperimentalmente a infezione grave da *Streptoccoccus pneumoniae*

		Alterazioni elettrocardiografiche	
	Animale	**Baseline**	**Fine dell'esperimento**
Polmonite acuta	1	Onda T bifasica nelle derivazioni laterali	Onde T invertite nelle derivazioni inferiori e antero-laterali
	2	Assenza di alterazioni della ripolarizzazione	Onde Q in sede laterale, sottoslivellamento del tratto ST e inversione dell'onda T nelle derivazioni infero-laterali
	3	Alterazioni diffuse del tratto ST e dell'onda T	
Fase di convalescenza	4	Assenza di alterazioni della ripolarizzazione	Alterazioni diffuse del tratto ST e dell'onda T
	5	Accorciamento del QT	Alterazioni diffuse del tratto ST e dell'onda T
	6	Assenza di alterazioni della ripolarizzazione	Comparsa di onda Q e inversione dell'onda T nelle derivazioni laterali, sottoslivellamento del tratto ST nelle derivazioni inferiori

Reyes LF et al. Am J Respir Crit Care Med 2017

FIG. **2** Target terapeutici nel paziente con polmonite grave



Diversi studi suggeriscono un effetto sinergico di aspirina e macrolidi nei pazienti con polmonite grave

Un ulteriore studio osservazionale multicentrico che ha coinvolto ospedali dall'Italia, USA, Giappone e Cina ha cercato di mettere in correlazione il ruolo dell'aspirina, dei macrolidi e della combinazione aspirina + macrolide nel migliorare l'outcome dei pazienti con CAP grave (13).

Lo studio ha dimostrato, tramite analisi con il propensity score, che il gruppo dei pazienti che ricevevano la combinazione di aspirina + macrolide aveva una mortalità significativamente inferiore rispetto al gruppo dei pazienti trattati solo con macrolide e al gruppo dei pazienti che non ricevevano né aspirina né macrolide (ma la differenza non era significativa rispetto ai pazienti trattati con la sola aspirina) (13).

Questi risultati si prestano a varie interpretazioni: la combinazione di un farmaco antinfiammatorio (macrolide) con un farmaco ad attività antiaggregante (aspirina) potrebbe ottenere un effetto si-

nergico nel ridurre l'impatto dell'infiammazione in corso di sepsi e nel ridurre il rischio di ischemia coronarica. La **Figura 2** mostra una rappresentazione semplificata dei fattori terapeutici che determinano la prognosi del paziente con polmonite.

Oltre alla terapia antibiotica, che rappresenta comunque il "cornerstone" della terapia, i dati della letteratura suggeriscono un ruolo per farmaci ad attività antinfiammatoria (macrolidi, corticosteroidi, statine e altri) e per gli antiaggreganti piastrinici, *in primis* l'aspirina, che possono sinergicamente contribuire a ridurre il rischio di eventi avversi dopo la diagnosi di infezione.

Naturalmente questo approccio necessita di future validazioni e di studi prospettici randomizzati controllati. Nondimeno esistono anche dei potenziali effetti cardiotossici di alcuni macrolidi e, quindi, il loro utilizzo andrà ulteriormente verificato. Tuttavia la precisa comprensione dei meccanismi di danno cardiaco in corso di polmonite e l'identificazione di specifici target terapeutici potrebbero nel prossimo futuro ridurre significativamente la mortalità associata a questa condizione morbosa.

L'approfondimento dei meccanismi di danno cardiaco e l'identificazione di target terapeutici potranno ridurre la mortalità di questi pazienti

Bibliografia

1. *Cillóniz C, Liapikou A, Martin-Loeches I, et al. Twenty-year trend in mortality among hospitalized patients with pneumococcal community-acquired pneumonia. PLoS One 2018; 13(7):e0200504.*
2. *Corrales-Medina VF, Musher DM, Wells GA, et al. Cardiac complications in patients with community-acquired pneumonia: incidence, timing, risk factors, and association with short-term mortality. Circulation 2012; 125:773-81.*
3. *Cangemi R, Calvieri C, Falcone M, et al; SIXTUS Study Group. Relation of cardiac complications in the early phase of community-acquired pneumonia to long term mortality and cardiovascular events. Am J Cardiol 2015; 116:647-51.*
4. *Violi F, Cangemi R, Falcone M, et al. Cardiovascular complications and short-term mortality risk in community-acquired pneumonia. Clin Infect Dis. 2017; 64(11):1486-1493.*
5. *Restrepo MI, Reyes LF. Pneumonia as a cardiovascular disease. Respirology 2018; 23:250-259.*
6. *Cangemi R, Casciaro M, Rossi E, et al. Platelet activation is associated with myocardial infarction in patients with pneumonia. J Am Coll Cardiol. 2014; 64:1917-25.*
7. *Fitzgerald GA. Mechanisms of platelet activation: thromboxane A2 as an amplifying signal for other agonists. Am J Cardiol 1991; 68:11B-15B.*
8. *Violi F, Carnevale R, Calvieri C, et al; SIXTUS Study Group. Nox2 up-regulation is associated with an enhanced risk of atrial fibrillation in patients with pneumonia. Thorax 2015; 70:961-9.*
9. *Reyes LF, Restrepo MI, Hinojosa CA, et al. Severe pneumococcal pneumonia causes acute cardiac toxicity and subsequent cardiac remodeling. Am J Respir Crit Care Med 2017; 196(5):609-620.*
10. *Falcone M, Russo A, Cangemi R, et al. Lower mortality rate in elderly patients with community-onset pneumonia on treatment with aspirin. J Am Heart Assoc. 2015; 4(1):e001595.*
11. *Falcone M, Russo A, Farcomeni A, et al. Septic shock from community-onset pneumonia: is there a role for aspirin plus macrolides combination? Intensive Care 2016; 42(2):301-2.*
12. *Trauer J, Muhi S, McBryde ES, et al. Quantifying the effects of prior acetyl-salicylic acid on sepsis-related deaths: an individual patient data meta-analysis using propensity matching. Crit Care Med. 2017; 45:1871-1879.*
13. *Falcone M, Russo A, Shindo Y, et al. A hypothesis-generating study of the combination of aspirin plus macrolides in patients with severe community-acquired pneumonia. Antimicrob Agents Chemother. 2019; 63(2).*

La terapia dell'epatite cronica B con antivirali: si può sospendere?

■ **Giuseppina Brancaccio**
Malattie Infettive, Università di Padova, Dipartimento di Medicina Molecolare

Lunga durata o durata indefinita?

La terapia dell'epatite cronica B con gli analoghi ad alta barriera genetica tenofovir o entecavir è in grado di raggiungere la soppressione della replica virale nella quasi totalità dei pazienti; ad essa consegue un miglioramento istologico e clinico, pur persistendo il rischio di sviluppare un epatocarcinoma. Una criticità legata alla terapia rimane la sua durata lunga o indefinita; infatti, la possibilità di sospensione è limitata ai rari pazienti nei quali si verifica la scomparsa di HBsAg, con o senza sieroconversione ad anti-HBs, o ai pazienti non cirrotici nei quali si raggiunge la sieroconversione HBeAg/anti-HBe e la stabile negatività di HBV DNA.

Se e quando sospendere

Nei pazienti con epatite cronica anti-HBe positiva, una volta raggiunta la soppressione virologica, manca un biomarcatore che indichi la probabilità di mantenimento della risposta dopo sospensione del trattamento. Di fatto, la terapia è raccomandata per una durata indefinita.

Nel 2012 *Hadzyiannis e coll.* (1) hanno riportato l'outcome virologico dopo sospensione di adefovir somministrato per 4 o 5 anni in 33 pazienti con epatite cronica anti-HBe positiva, non cirrotici.

Durante un follow-up di 5 anni, il 55% dei pazienti manteneva la risposta virologica e il 38% perdeva l'HBsAg. In questo studio il livello di HBsAg alla sospensione correlava con l'outcome favorevole. Numerosi i quesiti sollevati dallo studio: da quanto tempo i pazienti dovevano essere in soppressione virologica alla sospensione della terapia? Quale cut-off di HBsAg alla sospensione correlava con la risposta? Quando doveva essere reintrodotta la terapia antivirale in presenza di rebound virologico? Quale il rischio residuo di epatocarcinoma?

Sussistono ancora incertezze sulla possibilità e la fattibilità di interrompere la terapia con analoghi ad alta barriera genetica nei pazienti con epatite cronica B

Numerosi studi successivi hanno utilizzato lo stesso disegno; essi sono stati sintetizzati in una meta-analisi da *Papatheodoridis e coll.* (2) che hanno evidenziato come una durata di soppressione virologica > 24 mesi era associata ad una migliore risposta; non emergevano caratteristiche dei pazienti legate indipendentemente alla risposta. Tuttavia, l'analisi evidenziava anche l'estrema eterogeneità dei lavori in termini di tipologia dei pazienti, durata del trattamento antivirale, definizione di risposta virologica (da < 200 a < 20.000 UI/mL) e criteri di ripresa del trattamento antivirale.

Flare viremico, indice di ripresa del trattamento?

Quest'ultimo punto appare di estremo interesse dal momento che un modesto flare viremico, con o senza fluttuazioni di ALT, è molto comune dopo sospensione e potrebbe indurre ad una rapida ripresa del trattamento; tuttavia spesso rientra spontaneamente o prelude a una risposta durevole.

In uno studio randomizzato (sospensione di tenofo-

vir vs continuazione) *Berg e coll.* (3) hanno predefinito in maniera stringente le caratteristiche dei flare che richiedevano la ripresa del trattamento; nel braccio della sospensione, 13 su 21 pazienti (62%) rimanevano in sospensione dopo 144 settimane di follow-up e di essi 4 (19%) avevano perso l'HBsAg.

Linee guida: raccomandazioni o indicazioni?

Di certo, l'incertezza del clinico ad intraprendere la sospensione è ancora grande. Le raccomandazioni EASL o AASLD (4, 5) sono improntate alla cautela in quanto indicano di considerare la sospensione in casi selezionati, in soppressione da almeno 3 anni, tassativamente senza cirrosi all'inizio della terapia; naturalmente, i pazienti devono impegnarsi alla piena compliance ad uno stretto follow-up.

Più permissive sono le Linee guida APASL (6) che considerano eligibili alla sospensione anche i pazienti con cirrosi ben compensata.

Uno studio effettuato a Taiwan (7) su 1.075 pazienti HBeAg negativi, trattati con analoghi per un tempo mediano di 156 settimane, ha registrato la perdita di HBsAg durante la terapia in solo 5 casi (tasso annuale 0.15%); di questo gruppo, il trattamento è stato interrotto in 691 pazienti dei quali 308 con cirrosi compensata, selezionati e seguiti secondo le raccomandazioni APASL. La perdita di HBsAg si è registrata in 42 casi, con un tasso annuale di 1.78%. La probabilità di scompenso post-sospensione era del 4% a 6 anni nei pazienti con cirrosi, con una mortalità dell'1%. Percentuali che, per quanto piccole, sono poco accettabili per i nostri standard clinici ed etici. L'incidenza di epatocarcinoma è stata del 4% a 6 anni in presenza di cirrosi e dell'1% in assenza di cirrosi.

Mentre le Linee guida EASL e AASLD raccomandano cautela e considerano l'interruzione della terapia solo in casi selezionati, le Linee guida APASL sono più permissive includendo come eleggibili alla sospensione anche i pazienti con cirrosi ben compensata

In conclusione, l'interruzione del trattamento con analoghi, in particolare in pazienti HBeAg negativi, resta un'area dalle molte incertezze. Le motivazioni a tentare l'interruzione sono state inizialmente un'ipotetica tossicità dei farmaci sul lungo periodo e una altrettanto ipotetica riduzione della compliance al trattamento con il passare degli anni. Di fatto, i dati suggeriscono che la motivazione più forte viene dall'incremento dei tassi di perdita di HBsAg, che rappresenta ad oggi il migliore end-point raggiungibile nella terapia della infezione cronica da HBV.

Bibliografia

1. *Hadziyannis SJ, Sevastianos V, Rapti I, Vassilopoulos D, Hadziyannis E. Sustained responses and loss of HBsAg in HBeAg-negative patients with chronic hepatitis B who stop long-term treatment with adefovir. Gastrenterology. 2012; 143:629-636.*
2. *Papatheodoridis G, Vlachogiannakos I, Cholongitas E, et al. Discontinuation of oral antivirals in chronic hepatitis B: a systematic review. Hepatology. 2016; 63:1481-1492.*
3. *Berg T, Simon KG, Mauss S, et al. Long-term response after stopping tenofovir disoproxil fumarate in non-cirrhotic HBeAg-negative patients - FINITE study. J Hepatol. 2017; 67:918-924.*
4. *European Association for the Study of the liver. EASL 2017 Clinical Practice Giudelines on the management of hepatitis B virus infection, J Hepatol. 2017; 67:370-398.*
5. *Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. Hepatology. 2018; 67:1560-1599.*
6. *Sarin SK, Kumar M, Lau Gk, et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the managment of hepatitis B: a 2015 update. Hepatol Int. 2016; 10:1-98.*
7. *Jeng W-J, Yang H-I, Chen Y-C, et al. Increased incidence of HBsAg seroclearance in HBeAg-negative chronic hepatitis B patients discontinued Nuc therapy comparing to natural course a propensity score matched study. J Hepatol. 2018; 68 (Suppl.1):5.*

U=U anche per l'allattamento al seno?

I medici in attesa di informazioni aggiornate su rischi e benefici

■ **Giuseppina Liuzzi**
Centro per la Prevenzione e la Cura delle Infezioni in Gravidanza, Istituto Nazionale per le Malattie Infettive "Lazzaro Spallanzani", Roma

La TasP *(Treatment as prevention)*, terapia come prevenzione, è l'uso dei farmaci antiretrovirali come strumento per ridurre il rischio di trasmissione dell'HIV. La prima applicazione di questo approccio profilattico è stata la prevenzione della trasmissione da madre a figlio, che comprende tre componenti:

1) terapia antiretrovirale durante la gravidanza per ridurre la carica virale materna

2) trattamento profilattico pre-esposizione del feto in utero e intrapartum

3) trattamento neonatale post-esposizione. Ciò ha determinato una drastica riduzione della trasmissione da madre a figlio, ben al di sotto dell'1%.

La TasP è ora ampiamente raccomandata per prevenire la trasmissione sessuale: raggiungere e sostenere una carica virale non rilevabile è un mezzo importante per ridurre il rischio di trasmissione sessuale nelle coppie sierodiscordanti e anche per controllare la pandemia a livello mondiale.

Ma può la campagna *Undetectable = Untransmittable (U=U),* rivolta alla trasmissione sessuale dell'HIV, essere applicata anche alla prevenzione della trasmissione dell'HIV attraverso l'allattamento al seno? European AIDS Clinical Society (1) e, in una certa misura, le Linee guida USA (2) ora affermano che le madri con HIV che desiderano allattare al seno dovrebbero essere supportate, con aumento del monitoraggio clinico e virologico. Ma quale monitoraggio virologico dovrebbero ricevere le donne che allattano al seno? Non vi sono dati specifici per guidare, per esempio, la frequenza di richiesta della viremia, oppure se la carica virale debba essere monitorata solo nel plasma o anche nel latte materno, o, ancora, che azione intraprendere in caso di un risultato inaspettato o di un blip virologico.

Dopo l'apertura di alcune Linee guida, va seguita una certa cautela per applicare la campagna anche alla prevenzione della trasmissione verticale di HIV

La British HIV Association raccomanda test mensili su madre e bambino se si sceglie l'allattamento al seno (3), le Linee guida svizzere suggeriscono di testare la madre ogni mese (per 6 mesi) e il bambino dopo 1 mese e dopo 6 mesi a seconda della durata dell'allattamento, fino allo svezzamento (4), le Linee guida americane raccomandano di effettuare la viremia materna 1-2 volte per mese e consultare un esperto in caso di viremia rilevabile. Devono essere disponibili, anche per i medici che supportano la donna in questa decisione, informazioni accurate e aggiornate sui rischi e i benefici per consentire una scelta consapevole. Bisogna anche capire cosa fare in caso di rebound virale, se interrompere l'allattamento al seno, se e quale profilassi post-esposizione per il bambino debba essere effettuata.

Ad oggi non ci sono prove sufficienti per affermare con certezza quella U=U nel contesto dell'allattamento al seno. Occorre sicuramente uno scambio di conoscenze basato su casi in tempo reale e diventa di fondamentale importanza la collaborazione multicentrica nella ricerca clinica.

PER I PAZIENTI HIV+ NAÏVE[1]

Tivicay + lamivudina
dolutegravir

REGIME COMPLETO CON SOLI 2 ARV[1]

BASATO SULLA POTENZA DI DOLUTEGRAVIR[2,3]

EFFICACIA NON-INFERIORE
vs Tivicay+TDF/FTC nel paziente naïve,
CON 0 RESISTENZE[3]

NUMERO MINORE DI ARV
vs un regime a 3 farmaci; TDF, TAF e ABC free[1]

Tivicay + Lamivudina ha dimostrato un profilo di tollerabilità simile al braccio DTG+TDF/FTC.[3]

ViiV Healthcare

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.[1]

1. Tivicay, Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto. **2.** Cottrel et al. Clinical Pharmacokinetic, Pharmacodynamic and Drug-Interaction Profile of the Integrase Inhibitor Dolutegravir. Clin Pharmacokinet. 2013;52(11):981-994. **3.** 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, doubleblind, randomised, non-inferiority, phase 3 trials. Lancet 2019;393(10167):143-155.

PM-IT-DLM-ADVT-190001 DEPOSITATO PRESSO L'AIFA IN DATA 02/09/2019 RCP incluso nella rivista

Il sostegno alle donne che non vogliono rinunciare ad allattare

■ **Maria Grazia Di Benedetto**
LILA Catania

Il ruolo protettivo della TasP era noto per la dimostrata efficacia nel prevenire HIV durante la gravidanza già da prima che lo studio PARTNER comprovasse definitivamente che le persone che vivono con l'HIV (PLWH) non trasmettono il virus per via sessuale se la viremia non è rilevabile (U=U). Oggi è possibile far nascere bambini senza HIV e raggiungere questo obiettivo deve essere una priorità: in Italia, in media, si registrano 10 nuove diagnosi l'anno, 12 nel 2017 (5). Uguale importanza va data al perseguimento del "quarto 90": una buona qualità della vita per le PLWH. Un concepimento naturale, una gravidanza serena e più sicura possono contribuire al maggior benessere delle donne che vivono con l'HIV (WLWH) che desiderano essere madri.

La TasP ha certamente contribuito a migliorare l'esperienza della gravidanza ed ha un potenziale enorme per la normalizzazione dell'infezione ma fatica ad affermarsi. Ad esempio, se le Linee guida italiane indicano che con viremia < 50 copie/ml è possibile un parto vaginale, da uno studio di coorte italiano è emerso che il 76.9% dei parti cesarei programmati non erano giustificati dalle indicazioni delle Linee guida nazionali e internazionali (6).

Altro nodo cruciale che necessita di un dibattito in Italia e di ulteriori studi è l'allattamento al seno. U=U vale anche per l'allattamento? Nel 2010 l'OMS

La TasP presenta un enorme potenziale di normalizzazione dell'infezione da HIV

(7), per la prima volta, lo indica come possibile nei paesi con scarse risorse dove il rischio di mortalità infantile per cause legate all'alimentazione è di gran lunga superiore al rischio di contrarre il virus attraverso il latte materno se la madre è in terapia e con viremia non rilevabile. Da allora sono stati condotti diversi studi che confermano il ruolo della terapia antiretrovirale nel ridurre il rischio di trasmissione verticale anche durante l'allattamento senza però eliminarlo.

In Svizzera una recente analisi di tutta la letteratura non è stata in grado di identificare con certezza alcuna trasmissione avvenuta all'interno di quello che gli autori definiscono lo "scenario ottimale": aderenza alla terapia, controlli regolari, viremia sotto le 50 copie/ml (8). Fin quando non ci saranno dati certi, il latte in formula resta la soluzione migliore ma dire che l'allattamento al seno è controindicato non è più sufficiente, serve offrire alle WLWH in gravidanza informazioni chiare perché scelgano la soluzione migliore per sé e per il bambino, sostenendo senza atteggiamenti giudicanti le donne che non si sentono di rinunciare ad allattare al seno.

Bibliografia

1. *EACS. Guidelines version 9.0. European AIDS Clinical Society (EACS), 2017.*
2. *AIDSinfo. Panel on treatment of pregnant women with HIV infection and prevention of perinatal transmission. Recommendations for use of antiretroviral drugs in transmission in the United States. 2018. https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/3/perinatal/0.*
3. *British HIV Association guidelines for the management of HIV in pregnancy and postpartum 2018 (2019 interim update).*
4. *Bundesamt für Gesundheit BAG. Empfehlungen der Eidgenössischen Kommission fur sexuelle Gesundheit (EKSG) zur Pravention der HIV-Ubertragung von der Mutter auf das Kind. BAG Bulletin (Bern), 2016; 4:80-81.*
5. *Istituto Superiore di Sanità - Aggiornamento delle nuove diagnosi di infezione da HIV e dei casi di AIDS in Italia al 31 dicembre 2017. http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2661_allegato.pdf*
6. *Grignolo S, Agnello R, Gerbaldo D. Pregnancy and neonatal outcomes among a cohort of HIV-infected women in a large Italian teaching hospital: a 30-year retrospective study - Epidemiol Infect 2017; 145(8):1658-1669.*
7. *WHO. Guidelines on HIV and infant feeding 2010 Principles and recommendations for infant feeding in the context of HIV and a summary of evidence. https://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/9789241599535/en/.*
8. *Kahlert CR, Aebi-Popp K, Bernasconi E. Is breastfeeding an equipoise option in effectively treated HIV-infected mothers in a high-income setting? Swiss Medical Weekly - 2018 https://smw.ch/en/article/doi/smw.2018.14648.*

Morbillo

Antonella Amendola
Dipartimento di Scienze Biomediche per la Salute, Università degli Studi di Milano, Laboratorio di riferimento per la sorveglianza del morbillo e della rosolia della Regione Lombardia, rete MoRoNet

Il morbillo è una malattia infettiva acuta esantematica causata da un virus appartenente alla famiglia *Paramyxoviridae*, genere *Morbillivirus*. Prima dell'introduzione del vaccino (1963), il morbillo era responsabile di 2,6 milioni di decessi ogni anno (1). Con la vaccinazione di massa l'incidenza è diminuita dell'83% e dal 2000 al 2017 si stima che siano state evitate 21,1 milioni di morti a livello globale (2). Tuttavia, l'obiettivo di eliminare il morbillo entro il 2015 in almeno 4 regioni dell'OMS - *Global Measles and Rubella Strategic Plan (3)* - non è stato raggiunto (il morbillo è stato eliminato solo nelle Americhe) e dal 2016 l'incidenza è aumentata globalmente.

Cenni clinici

Le prime manifestazioni cliniche sono rappresentate da tosse, raffreddore, congiuntivite e febbre alta. Le macchie di Koplik (lesioni biancastre della mucosa orale), precedono di 48 ore la comparsa dell'esantema maculo-papulare che ha un esordio tipicamente dal volto per poi estendersi al collo, al tronco e agli arti.

L'epidemia in corso in Europa ha fatto registrare dal 2016 quasi 45.000 casi, concentrati in alcuni paesi tra cui l'Italia

FIG. **1** Distribuzione dei casi di morbillo. Regione Europea dell'OMS: gennaio 2015 – marzo 2019

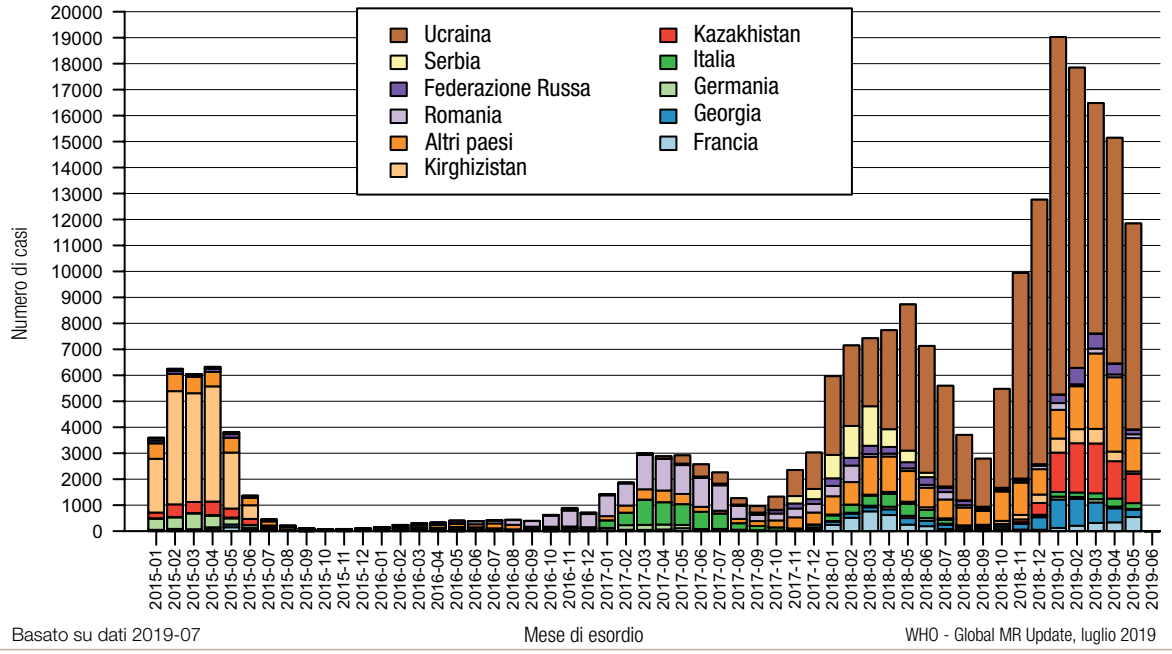
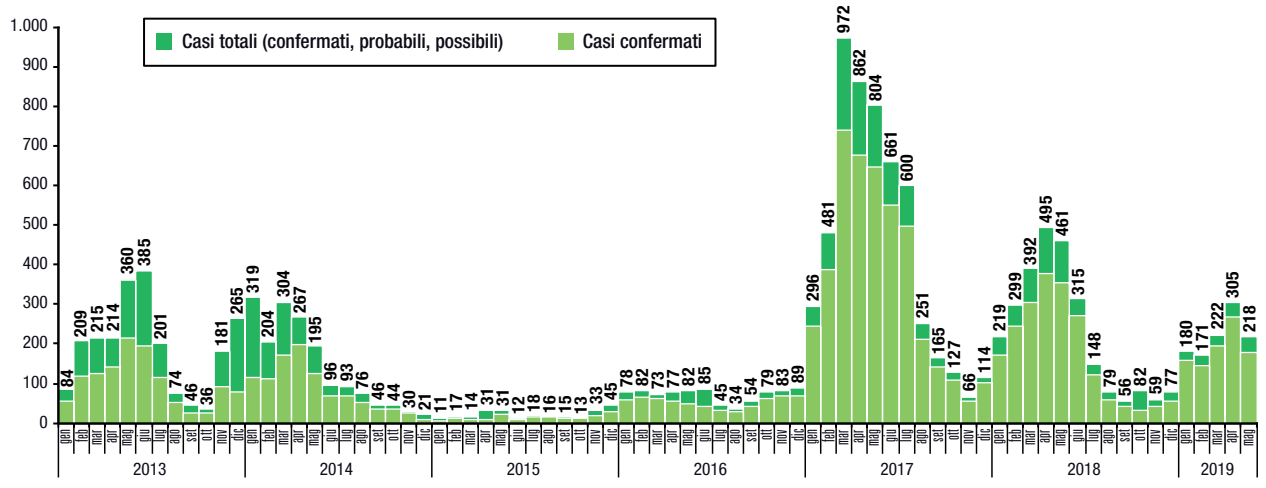


FIG. **2** Casi di morbillo per mese di insorgenza. Italia: gennaio 2013 - maggio 2019



Il quadro clinico è severo nei neonati, nei bambini malnutriti, negli adulti e negli immunocompromessi. Le complicanze che possono insorgere sono molteplici e alcune possono essere fatali. La letalità è compresa tra 30 e 100/100.000 infetti. La polmonite, spesso causata da sovrainfezioni batteriche, è la causa più comune di mortalità. Altre gravi complicanze sono l'encefalite acuta e la panencefalite sclerosante subacuta (PESS), una rara forma cronica e progressiva di encefalite che si manifesta a distanza di qualche anno dal morbillo esantematico. E' causata dalla persistenza del virus del morbillo nel tessuto cerebrale, si pensa in conseguenza di una mutazione del genoma virale (1).

Epidemiologia

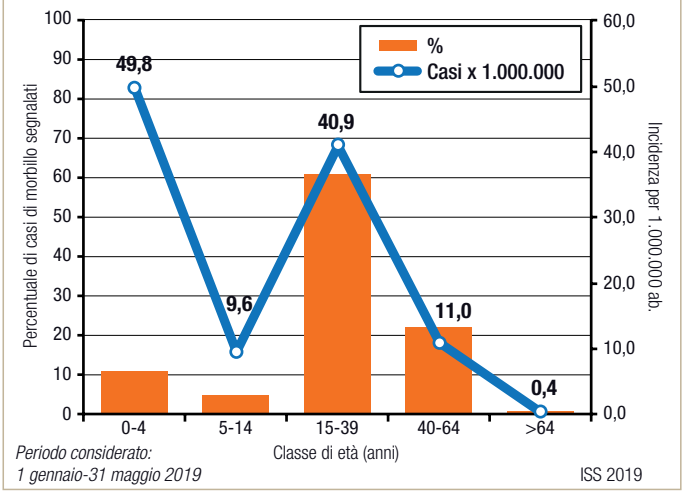
La trasmissione è aerea e la contagiosità (da 10 giorni prima a 5 giorni dopo il rash) è molto elevata. Il tasso di riproduzione di base - R0 = numero medio di casi secondari generati in una popolazione suscettibile - è stimato di 9-18 (4) e per ottenere l'interruzione della trasmissione sono necessarie coperture vaccinali > 95% (5).
Il calo delle coperture vaccinali osservato

La maggior parte dei casi avviene tra i soggetti adulti ma l'incidenza è maggiore tra i neonati non protetti, con alto rischio di complicanze

In Italia l'attività epidemica è molto intensa, con oltre 14.000 casi notificati dal 2013 al 2019 e oltre 5.300 solo nel 2017

negli ultimi anni (soprattutto per timori del tutto infondati di reazioni avverse come l'autismo) ha causato la ricomparsa della malattia. Casi di morbillo si verificano in tutto il mondo, anche in America dove è stata certificata l'eliminazione (6).
In Europa è in corso un'epidemia e da gennaio 2016 a marzo 2019 (**Figura 1**) è stato segnalato al Centro Europeo per la Prevenzione e il Controllo delle Malattie (ECDC) un numero molto ele-

FIG. **3** Distribuzione percentuale e incidenza (per 1.000.000 abitanti) dei casi di morbillo segnalati per classe d'età in Italia (N= 1.096)



vato di casi (44.074 casi) rispetto agli anni precedenti, l'88% dei quali in 6 Paesi, tra cui l'Italia (7). In Europa esiste il rischio di una diffusa e continua circolazione del morbillo per la presenza di un elevato numero di persone suscettibili, oltre 4,5 milioni di bambini e adolescenti nati dal 1999 (7).

Per quanto riguarda l'Italia, da gennaio 2013 a maggio 2019 sono stati notificati 14.259 casi (**Figura 2**). Dal 2017 (anno in cui si sono verificati 5.399 casi), l'attività epidemica risulta particolarmente intensa (8).

La maggior parte dei casi si verifica tra gli adulti, tuttavia l'incidenza più elevata si registra nei neonati che, per motivi anagrafici, non possono essere protetti dal vaccino (**Figura 3**). In entrambi i casi il rischio di complicanze è elevato (8).

Diagnosi

Viene effettuata attraverso la ricerca di IgM specifiche e mediante le tecniche di amplificazione genica (PCR) che consentono di identificare molto precocemente il genoma virale.

In Europa è alto il rischio di circolazione di morbillo, per la presenza di oltre 4,5 milioni di persone suscettibili, nate dal 1999; dal 2017 in Italia il vaccino è obbligatorio per l'ingresso nelle scuole

La conferma di laboratorio va oltre la semplice diagnosi, essendo un importante strumento di sorveglianza come previsto dal Piano Nazionale di Eliminazione.

Prevenzione

Il vaccino contro il morbillo è vivo e attenuato in combinazione con quello contro rosolia, parotite e varicella (MPRV). Sono previste due dosi, la prima tra il 13° e il 15° mese di vita e la seconda a 5-6 anni. Dal 2017 è obbligatorio in Italia per l'ingresso nelle comunità scolastiche. Come tutti i vaccini vivi e attenuati, anche il vaccino MPRV è controindicato per gli immunodepressi e per le donne in gravidanza.

Bibliografia

1. *Moss Wj. Measles. Lancet. 2017; 390:2490-2502.*
2. *https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/measles.*
3. *https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44855/9789241503396_eng.pdf;jsessionid=8D0F4C5F76F5FBB24FF42BAD-5D4C3FFF?sequence=1.*
4. *Dietz K. The estimation of the basic reproduction number for infectious diseases. Stat Method Med Res 1993; 2:23-41.*
5. *Durrheim DN, Crowcroft NS, Strebel PM. Measles-the epidemiology of elimination. Vaccine 2014; 32:6880-83.*
6. *https://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/vpd/surveillance_type/active/Global_MR_Update_July_2019.pp-tx?ua=1.*
7. *https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/risk-assessment-measles-eu-eea-2019.*
8. *https://www.epicentro.iss.it/morbillo/bollettino/RM_News_2019_53.pdf.*

17th European Meeting on HIV & Hepatitis

Roma, 22-24 maggio 2019

Alessia Lai
Università degli Studi di Milano

Il 17th European Meeting on HIV & Hepatitis si è aperto con il tributo a due grandi esponenti della clinica e ricerca su HIV e HCV venuti recentemente a mancare, Andrea De Luca e Ricardo Camacho, ai quali sono state dedicate due letture magistrali.

Apertura dedicata ai risultati in HIV: dalla dual therapy, alla diffusione dei test di resistenza basati su NGS, ai vaccini preventivi, agli Ab monoclonali anti HIV, da U=U ai dati di cura funzionale

In apertura del meeting, **R. Gupta** *(University of Cambridge)* ha evidenziato le dieci più importanti osservazioni dell'ultimo anno che riguardano la pratica clinica di HIV:

- la non inferiorità della duplice verso la triplice terapia nei pazienti naive (Studio GEMINI-1 e 2, dati a 48 settimane: TDF/FTC/DTG vs. 3TC/DTG) (1),
- la non inferiorità in seconda linea di DTG rispetto ai PI nella triplice (Studio DAWNING: DTG vs. LPV + 2 NRTI) (2),
- l'utilità del Next Generation Sequencing (NGS) nella pratica clinica per l'esecuzione del test di resistenza e la necessità di fissare un opportuno threshold tra 5%-20% per l'interpretazione del dato,
- i dati dell'associazione della ARV con la terapia diretta contro i CD4 nei pazienti con multiresistenza, avanzato grado di malattia e opzioni terapeutiche limitate (Studio di fase 3 di ibalizumab) (3),
- la mancanza di correlazione tra il DNA virale dei provirus intatti come fonte di rebound virale nel plasma e il loro contributo alla formazioni di virus ricombinati (4),
- i dati relativi al progresso dei vaccini preventivi (trial fase 1/2 APPROACH) (5),
- il mantenimento della soppressione a lungo termine anche in assenza di terapia antiretrovirale mediante l'utilizzo degli anticorpi monoclonali anti HIV (6),
- l'azzeramento della probabilità di trasmissione nei soggetti con viremia non rilevabile (U=U, Undetectable=Untrasmittable) (7),
- gli ultimi dati riguardanti la cura funzionale nelle "Miami monkeys" (8) ed, infine,
- il recente caso del paziente di Londra (9).

Farmaci antiretrovirali e resistenze trasmesse

Nonostante la comprovata efficacia in prima e seconda linea degli inibitori dell'integrasi (INSTI), **A. Marcelin** *(UPMC, Paris)* conclude la sua lettura affermando che tra i punti da chiarire vi è quello di stabilire la barriera genetica di cabotegravir (CAB) e identificare i possibili nuovi meccanismi di resistenza associati a mutazioni in target differenti dall'integrasi.

Nonostante la resistenza trasmessa (TDR) mostri bassi livelli e il test di resistenza non sia universalmente raccomandato, rimane necessaria una continua sorveglianza e l'inserimento delle mutazioni negli elementi della sequenza/INSTI.

FIG. **1** Prevalenza della mutazione L741 a livello globale

Sottotipo	A	B	C	D	F	G	CRF01-AE	CRF02-AG
Numero di sequenze in questo sottotipo	1.034	644	2.517	335	244	203	1.824	843
Prevalenza di L741 in questo sottotipo	21%	4%	6%	2%	4%	12%	1%	16%

Stanford Database

Sottotipo	A	A1	A6
Numero di sequenze in questo sottotipo	57	266	338
Prevalenza di L741 in questo sottotipo	12.3%	9.5%	91.9%

Los-Alamos Database

Secondo il Database di Stanford, la L741 è una mutazione comune per gli INSTI. Da sola ha un effetto minimo sulla sensibilità agli INSTI, ma contribuisce a ridurre la sensibilità ad ognuno degli INSTI quando associata insieme alle mutazioni principali di resistenza agli INSTI.

A questo proposito, i dati presentati da **C. Deveaux** *(Luxembourg Insitute of Health)* sullo studio Europeo SPREAD basati sull'analisi di Next Generation Sequencing di 275 campioni di soggetti naive, non hanno riscontrato un aumento della TDR in Europa per gli INSTI; la prevalenza rimaneva bassa, in linea con i dati riportati dalla sorveglianza nel periodo 2016-2018 e mutazioni legate a resistenza (S147G in due soggetti e Y143C in uno) erano presenti come varianti minoritarie (cut-off 5%).

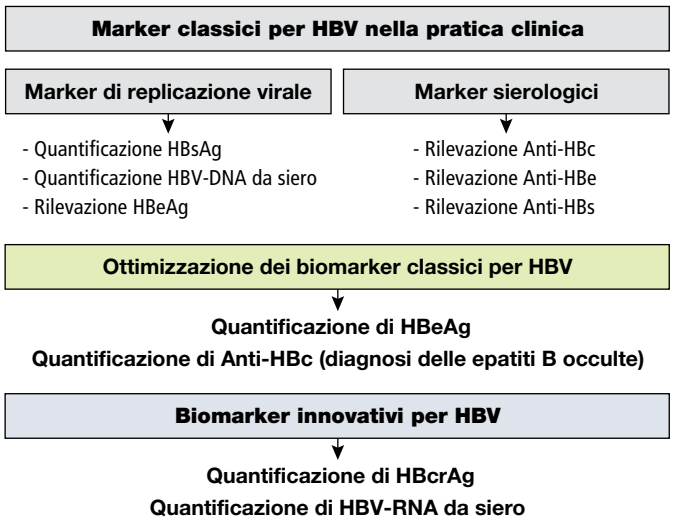
A. Kirinchenko *(Central Research Institute of Epidemiology)* ha valutato in 412 soggetti arruolati tra il 2008-2018 in Russia la presenza della mutazione L74I sul gene dell'integrasi. La sua presenza isolata verosimilmente non conferisce alcun grado di resistenza ai farmaci della classe, tuttavia associata ad altre mutazioni maggiori contribuisce a ridurre ulteriormente la suscettibilità a tutti gli INSTI (**Figura 1**).
Poiché la quasi totalità dei soggetti dello studio con ceppo A (97.9% tra gli ART naive e 95.7 tra gli INSTI naive) e una larga parte dei soggetti con CRF02_AG (44.4% tra gli ART naive e 25% tra gli INSTI naive) albergavano la mutazione, gli autori affermano la necessità di considerare tale dato per l'introduzione del trattamento con CAB in Russia o in Paesi dove questi sottotipi sono largamente presenti.

Malgrado la comprovata efficacia degli INSTI in prima e seconda linea e i bassi livelli di resistenza è necessaria una sorveglianza continua

C.F. Perno *(University of Milan)* ha indicato come, nonostante le moderne terapie permettano la soppressione in circa il 95% dei soggetti, i livelli di HIV-DNA rimangono presenti.
La quantificazione dell'HIV totale nei PBMC può rappresentare un test affidabile e di facile esecuzione in grado di misurare correttamente l'entità del reservoir virale di HIV ed essere predittivo di progressione immuno-virologica e del tempo di rebound virologico, seppur occorra definire un cut-off clinico per la sua interpretazione.

I dati di **M. Pigarilho** *(Institute of Hygiene and Tropical Medicine, Lisbon)* hanno indicato una riduzione della resistenza acquisita in Portogallo dall'86.6% nel 2001 al 51% nel 2017 e un aumento della resistenza trasmessa (TDR) dal 7.9% nel 2003 al 13.1% nel 2017. Ad aumentare erano le mutazioni associate a NNRTI (da 2.9 a 8.9%) e NRTI (da 5.6% a 6.7%) mentre le mutazioni per i PI diminuivano (da 4% a 2.2%). L'analisi in multivariata ha indicato come predittori indipendenti della TDR il sottotipo B e la viremia inferiore a 5.1 log.

FIG. **2** Evoluzione dei marcatori per HBV



Reservoir virale: come quantificarlo

M. Buzon *(Vall D'Hebron Research Institute)* ha indicato vantaggi e svantaggi delle diverse metodiche per la quantificazione del reservoir di HIV.

Alcuni metodi basati sulla PCR permettono di quantificare il virus libero (qPCR, p24 Elisa su plasma), l'HIV-DNA o RNA associato alle cellule o i genomi intatti (IPDA o ddPCR su CD4 o cellule di tessuto, si tratta di un metodo poco costoso, altamente sensibile, accurato, rapido).

Altri metodi basati su coltura cellulare portano ad una sottostima della dimensione del reservoir: qVOA è un metodo poco sensibile, costoso, laborioso, mentre mVOA, non quantitativo, richiede esperimenti in vivo e strutture specializzate, ha protocolli lunghi e non standardizzati, è altamente sensibile anche in soggetti con livelli di DNA non rilevabili.

Altri metodi ancora sono in grado di quantificare il virus inducibile: TILDA richiede piccoli volumi, è meno laborioso, porta ad una sovrastima della dimensione del reservoir; RNA/flow permette di valutare la singola cellula, è meno laborioso, porta ad una sovrastima della dimensione del reservoir, per la simultanea identificazione di RNA e proteine, ma richiede un elevato numero di cellule, è costoso, e quindi non è consigliato per ampie casistiche.

Da diverse relazioni emergono i potenziali nuovi target per il monitoraggio dell'infezione da HBV

Altri metodi basati sull'analisi di tessuti consentono, infine, la visualizzazione diretta delle cellule infette nel tessuto (RNAscope: costoso, non è consigliato per ampie casistiche).

HIV: nuovi aspetti epidemiologici

E. Kostaki *(Univerisity of Athens)* ha valutato, in una popolazione di migranti parigini, con sottotipo A1 e CRF02_AG, per lo più provenienti dall'Africa Sub-sahariana, prevalentemente eterosessuali, il luogo di acquisizione dell'infezione.

I dati hanno mostrato nei migranti una proporzione di trasmissione avvenuta in Francia pari al 23.3% per A1 e al 33.3% per CRF02_AG. Le percentuali di trasmissione autoctona di questi sottotipi sono sostanzialmente sovrapponibili a quelle dei non-migranti.

Come conclude **P. Reiss** *(Amsterdam UMC & Stichting HIV Monitoring)* il trattamento antiretrovirale immediato viene sempre più messo in pratica, tuttavia la diagnosi precoce rimane il "collo di bottiglia" da risolvere rappresentando, soprattutto nei soggetti con infezione acuta e recente, un importante modo per contribuire al controllo epidemico in associazione all'inizio contestuale della ART.

Lo studio condotto su un largo dataset francese e italiano (n= 9.199) di **A. Marcelin** *(UPMC, Paris)* sulla presenza di mutazioni per doravirina (DOR) ha mostrato una prevalenza più bassa (12.1%) rispetto agli altri componenti della stessa classe soprattutto nei pazienti con pregresso fallimento agli NNRTI, supportandone quindi l'utilizzo anche nei pazienti experienced.

Verso nuovi target per il monitoraggio dell'infezione da HBV

Le presentazioni di **P. Lampertico** *(University of Milan)* e **V. Svicher** *(University of Rome)* hanno fatto il punto su HBV indicando potenziali nuovi target per il monitoraggio dell'infezione (**Figura 2**); i dieci anni di trattamento con ETV o TDF hanno mostrato una eccellente risposta virologica e biochimica (>95%) permettendo di prevenire la progressione verso la cirrosi, l'ipertensione portale, migliorando la fibrosi, diminuendo l'epatocarcinoma e migliorando la sopravvivenza in generale. Rimangono tuttavia alcune questioni irrisolte come la parziale risposta virologica nei pazienti con alte cariche virali, la sicurezza dell'utilizzo di TDF in alcuni soggetti, il rischio di epatocarcinoma durante le terapie con analoghi nucleos(t)idici orali (NUC) a lungo termine, stabilire delle regole per l'interruzione dei NUC e i bassi livelli di riduzione di HBsAg.

La perdita di HBsAg porterebbe ad una maggior sicurezza durante l'interruzione dei NUC anche nei cirrotici compensati, permetterebbe un minore monitoraggio (tranne nei cirrotici) e la riduzione del numero delle cellule infette e/o del cccDNA e meno complicanze; questo si potrebbe ottenere attraverso differenti strategie quali Peg-IFN + NUC, interruzioni mirate ma solo su soggetti selezionati e porterebbe ad una cura funzionale.

Dalle presentazioni su HCV emerge la necessità di un continuo monitoraggio dei network di trasmissione e l'applicazione di strategie di controllo mirate

Studi su HCV

S. Popping *(Erasmus MC, Rotterdam)* ha studiato i network di trasmissione in 45 soggetti MSM, HIV positivi con infezione da HCV acuta di genotipo 1 arruolati tra il 2013-2014. L'analisi filogenetica ha indicato l'inclusione della maggior parte delle sequenze (84%) in 4 cluster di genotipo 1a e una recente origine per l'epidemia da HCV nei Paesi Bassi (progenitore comune dei cluster datato dopo il 2000) con un vasto coinvolgimento dei soggetti MSM, indicando la necessità di un continuo monitoraggio e l'applicazione di strategie mirate di controllo.

K. Alkhatib *(University of Rome Tor Vergata, Italy)* ha indicato la presenza di 4 mutazioni (S3T, T122M, M133I, Q181E) nel dominio 1 della porzione NS5A potenzialmente associate ad epatocarcinoma in soggetti cirrotici con infezione cronica da HCV che, se confermate in una più vasta casistica, potrebbero rappresentare un marker prognostico in grado di identificare pazienti con un aumentato rischio di epatocarcinoma.

Bibliografia

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. November 28, 2018 DOI:https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)33041-1.*
2. *Aboud M, et al. Dolutegravir versus ritonavir-boosted lopinavir both with dual nucleoside reverse transcriptase inhibitor therapy in adults with HIV-1 infection in whom first-line therapy has failed (DAWNING): An open-label, non-inferiority, phase 3b trial. Lancet Infect Dis 2019 Mar; 19:253.*
3. *Emu B, et al. Phase 3 Study of Ibalizumab for Multidrug-Resistant HIV-1. N Engl J Med 2018; 379:645-654.*
4. *Lu C-L, et al. Relationship between intact HIV-1 proviruses in circulating CD4+ T cells and rebound viruses emerging during treatment interruption. Proc Natl Acad Sci USA. 2018; 115(48):E11341-E11348.*
5. *Barouch D, et al. Evaluation of a mosaic HIV-1 vaccine in a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2a clinical trial (APPROACH) and in rhesus monkeys (NHP 13-19). Lancet 2018 July 06, 2018 DOI:https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31364-3.*
6. *Mendoza P, et al. Combination therapy with anti-HIV-1 antibodies maintains viral suppression. Nature 2018; 561(7724):479-484.*
7. *Rodger AJ, et al. Risk of HIV transmission through condomless sex in serodifferent gay couples with the HIV-positive partner taking suppressive antiretroviral therapy (PARTNER): final results of a multicentre, prospective, observational study. Lancet 2019.*
8. *Martinez Navio JM, et al. Adeno-Associated Virus Delivery of Anti-HIV Monoclonal Antibodies Can Drive Long-Term Virologic Suppression. Immunity 2019 March 05, 2019 DOI:https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.02.005.*
9. *Gupta RK, et al. HIV-1 remission following CCR5Δ32/Δ32 haematopoietic stem-cell transplantation. Nature. 2019 Apr; 568 (7751): 244-248.*
10. *Orkin C, et al. Long-acting cabotegravir + rilpivirine for HIV manteinance: < FLAIR week 48 results. CROI 2019, Abstract 3947.*

11° CONGRESSO NAZIONALE

ICAR

Italian Conference on AIDS and Antiviral Research

Milano, 5-7 giugno 2019

Il ricordo di Andrea De Luca e del suo importante percorso scientifico in HIV a livello nazionale ed internazionale, ripercorso dalle sue allieve ed allievi, ha aperto questa edizione di ICAR 2019, presieduto da **Antonella Castagna**, **Antonella d'Arminio Monforte**, **Massimo Puoti** e **Giuliano Rizzardini**, e caratterizzata da novità interessanti in tema di prevenzione e di gestione clinica del paziente con HIV.

Il percorso verso 90-90-90

Ad oggi, infatti, benchè uno degli ostacoli principali verso i target WHO 2030 sia rappresentato dalle perdite al follow-up, pari al 5% all'anno, i risultati di utilizzo della ART al 95% e di virosoppressione al 96% (coorte ICONA) ripagano gli sforzi degli infettivologi italiani, impegnati a ridurre l'impatto clinico dei gap nel percorso di cura e a sviluppare modelli di gestione long term particolarmente attenti a fattori di rischio e momenti-chiave (inizio terapia, transizione, scarcerazione) e al re-engagement in care *(Girardi E)*. L'obiettivo 90-90-90 è davvero ottenibile, come emerge da diverse presentazioni: a Bergamo, Fast Track city, la proporzione di virosoppressi è del 78.5% *(Maggiolo F, OC35)*, nella coorte ICONA negli ultimi 3 anni il tempo dalla diagnosi al linkage to care si è ridotto ad una mediana di 12 giorni, il ritardo riguarda giovani, stranieri, consumatori di sostanze *(Piselli P, OC37)*.

In ICONA le caratteristiche dei pazienti non impattano sulla retention in care: l'85% dei pazienti diagnosticati nel 2016-2017 ha iniziato la ART entro 4 mesi dalla diagnosi, mentre solo il 7% inizia entro

ICAR2019 si è svolto sotto il segno dei successi ottenuti nella terapia di HIV e HCV e nella gestione ottimale del paziente

7 giorni e il 63% entro 30 giorni, iniziano prima la terapia i soggetti con infezione da HIV in stadio avanzato e immunodepressi *(d'Arminio Monforte A, OC38)* (**Figura 1**).

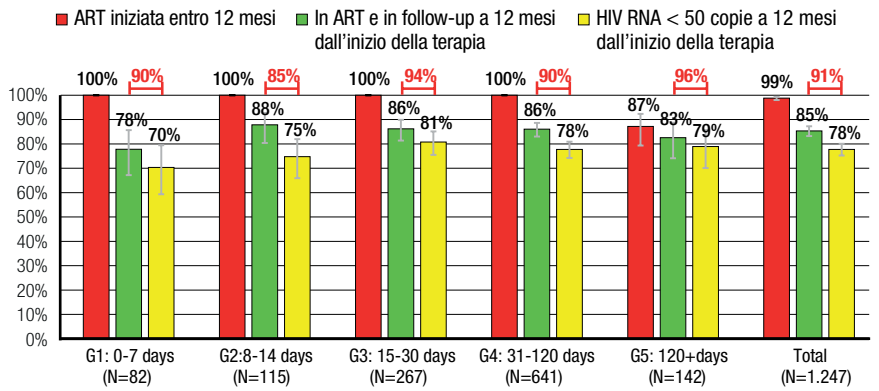
Nella cascade of care di Bari, il 50% dei pazienti persi al follow-up (LTFU, soprattutto maschi, italiani, PWID) è stato reingaggiato *(Poliseno M, OC40)*. Importante il risultato ottenuto mediante lo screening basato sulle condizioni indice di HIV che, nell'ASST Santi Carlo e Paolo di Milano, ha potuto identificare un 2.4% di pazienti infetti *(Tincati C, OC36)*. Nella realtà italiana sono, però, ancora pochi i casi in cui si utilizza l'approccio "one day treatment" a favore di uno più cauto, basato sui risultati biochimici e viro-immunologici: in 188 pazienti il tempo medio dalla diagnosi all'inizio della terapia è di 14 giorni *(Baldin G, PD15)*, così come emerge uno scarso impatto dell'auto test sulla diagnosi in 188 utenti del centro di counselling e test dell'INMI Spallanzani di Roma, insieme ad una scarsa conoscenza (61%) di questa possibilità *(Chiaradia G, PD14)*.

La PrEP in Italia: le esperienze

Alto l'interesse per le esperienze di PrEP a livello nazionale: da marzo 2017 a marzo 2019 i 24 centri prescrittori italiani hanno accolto 531 users, per il 98% MSM, 6 HIV+ alla prima visita e 1 al

Nella coorte ICONA le caratteristiche dei pazienti non impattano sulla retention in care: soggetti con infezione da HIV in stadio avanzato e immunodepressi iniziano prima la ART

FIG. **1** Coorte ICONA: cascade of care secondo il tempo all'inizio della terapia (% di pazienti con diagnosi di HIV)



Solo pazienti che hanno iniziato la ART prima di gennaio 2018

d'Arminio Monforte A, ICAR 2019 OC38

follow-up. 32 hanno interrotto la PrEP, solo 4 per eventi avversi. L'età media è di 40 anni, i costi sono ancora un limite per le persone più giovani. L'accesso è ancora difficile in molte aree del Sud. Ampia la variabilità tra centri per i servizi offerti, si attende una strategia a livello nazionale *(Corbelli GM, OC28)*. Il campione di 83 persone osservato dal Checkpoint milanese sembra essere "tendenzialmente" attento: il 19% sceglie la PrEP a causa dell'ansia e ipocondria legata alla sua vita sessuale. Una volta iniziato il percorso, quasi tutto il campione lo segue facilmente e mostra cambiamenti negli aspetti emotivi del sesso, la PrEP si conferma come strumento valido per la prevenzione, per la lotta contro lo stigma e per una migliore autocoscienza *(Bianchi A, OC29)*. A Roma si registra una diffusione ancora limitata della PrEP tra la comunità MSM, Chemsex è fattore di rischio nel 24%, il 7.7% presentava STI alle visite di follow-up (54% prima della PrEP) *(De Zottis F, OC31)*. Nell'esperienza di Modena, la PrEP è efficace nel prevenire nuove infezioni da HIV ma non altre STI, 1/5 degli users non aveva necessità di iniziarla *(Raimondi A, OC30)*.

Gestione ottimale del paziente con HIV

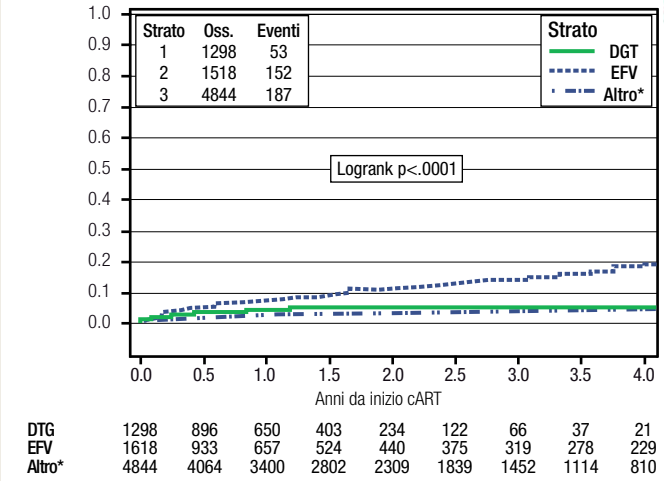
Esempi di una gestione integrata del paziente con HIV emergono da più lavori: il 90% dei pazienti dello studio DIAMANTE, prima esperienza di inclusione delle narrazioni come PRO, mostra una relazione ottimale col clinico, basso l'impatto della malattia sulla vita quotidiana ma l'86% ha sperimentato discriminazione *(Vergori A, PD5)*, mentre alta è risultata l'accettazione del Progetto di test and treat PIPSA svolto dagli attivisti AIDS in Angola *(Baldoni T, PD6)*. Nell'esperienza della Sapienza di Roma, un programma personalizzato di esercizi fisici corretti di livello moderato può contribuire a ridurre in modo significativo l'immunoattivazione nei pazienti con HIV, con buona compliance *(Vassalini P, PD8)*.

Importante l'impatto della terapia sul mantenimento della funzione neurocognitiva: in 7.854 pazienti ICONA, il rischio di interrompere la terapia con DTG per eventi neuropsichiatrici è inferiore rispetto a chi inizia con EFV ma superiore rispetto ad altri farmaci *(Mondi A, OC14)* (**Figura 2**), mentre in uno studio caso controllo su 800 pazienti, l'unico fattore associato allo sviluppo di neurocognitive impairment è la conta basale di CD4, viene escluso il ruolo dell'esposizione agli INSTI *(Mondi A, OC15)*. In quasi 400 pazienti virosoppressi la performance neuropsicologica migliora *(Brita AC, OC18)*, mentre in un'ampia coorte di 500 pazienti > 50 anni età e frailty index predicono il neurocognitive impairment *(Guaraldi G, OC19)*.

In tema di safety, dalla coorte ODOACRE emerge la tollerabilità degli INSTI, con differenze tra farmaci per quanto riguarda le cause (per RAL treatment failure, per DTG CNS toxicity, per EVG le DDI) *(Ciccullo A, OC48)*, mentre la coorte CISAI conferma l'impatto degli eventi avversi di DTG a inizio terapia *(Madeddu G, OC49)*.

In ambito cardiovascolare, lo switch da regimi rilpivirina-based con TDF a regimi con TAF non peggiora il profilo lipidico nei pazienti ipercolesterolemici *(Taramasso L, OC51)*. Nei pazienti HIV+ maschi, con eco-colordoppler carotideo patologico e score ASCVD > 7.5% a 10 anni, si prospetta per l'ECG da sforzo un ruolo nello screening della malattia coronarica *(Spagnuolo V, OC50)*.

FIG. **2** Tossicità neuropsichiatrica



* Terapie di prima linea (principali o alternative) secondo Linee guida EACS

Mondi A, ICAR 2019 OC14

Il rischio di interrompere DTG per eventi neuropsichiatrici è inferiore vs chi inizia la terapia con EFV ma superiore rispetto ad altri farmaci antiretrovirali

Le resistenze sono ancora un problema?

Si conferma l'impatto delle resistenze agli INSTI nei pazienti con infezione verticale, *(Armenia D, OC54)*, mentre il 18.6% dei pazienti naive dello studio INIMAGE ha almeno una mutazione, ma la probabilità di mantenimento della risposta correla con la viremia basale *(Armenia D, OC55)*. I regimi 2-DR con DTG mantengono elevata efficacia in real life anche nei pazienti con resistenze pregresse in particolare la mutazione M184I/V *(Giacomelli A, OC56)*.

Efficacia della ART nei pazienti (da naive a HTE)

La coorte ICONA mostra il rischio elevato di fallimento virologico e di mortalità nei pazienti AIDS presenter e lo switch verso l'utilizzo degli INSTI in questi soggetti fragili *(Mondi A, OC61)*, che rappresentano oggi il 14% dei pazienti naive, e mostrano come fattori di rischio età avanzata, rapporti eterosessuali, origine non italiana, basso livello di istruzione e occupazione occasionale *(Antinori A, OC68)*.

Nello studio Be-One lo switch da un regime 2-DR a E/C/F/TAF risulta non superiore rispetto a proseguire il 2-DR *(Gianotti N, OC64)*, mentre il registro PRESTIGIO mostra che il 22% dei pazienti con resistenza a 4 classi sviluppa un evento clinico o decesso a 48 mesi, importante il ruolo dei tumori (32% degli eventi clinici, 45% degli eventi clinici non-AIDS) *(Parisi MR, OC66)*. Il 10% dei pazienti arruolati in ICONA sono multitrattati (HTE, heavily treated experienced) ed hanno, quindi, poche opzioni terapeutiche disponibili, ogni anno il 2% dei pazienti diventa HTE *(Lo Caputo S. OC67)*.

Come cambia l'epidemiologia di HIV

Tra i dati più interessanti, le nuove dinamiche della trasmissione nel Nord Italia, con l'emergenza dei ceppi non B, concentrati in larghi cluster *(Colagrossi L, OC69)*, una analoga analisi nello studio INACTION nell'infezione primaria mostra che il 31% delle infezioni è causata da ceppi non B *(Bozzi G, OC70)*, mentre da ARCA emerge il maggior rischio di fallimento virologico (3.5 volte) nei migranti africani che giungono in Italia vs soggetti nati in Italia e stranieri da altri paesi *(Lagi F, OC71)*.

Progressi nell'eliminazione di HCV

In tema di coinfezione, in oltre 2.000 detenuti milanesi dal 2017 al 2018 si è registrata una forte riduzione dei soggetti viremici con l'aumento della copertura dei DAA *(Giuliani R, OC3)*, mentre nello studio NoCo (No Coinfection) il 70% dei pazienti testati ha eliminato HCV, il fattore di rischio principale è il consumo di sostanze, mentre negli MSM la prevalenza del 5.7% è inferiore rispetto ad altri paesi europei *(Tavelli A, OC5)*.

IAS Conference on HIV Science

Città del Messico, 21-24 luglio 2019

Simona Di Giambenedetto
Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Quella di quest'anno è stata una edizione che ha visto tante novità portate all'attenzione della comunità scientifica sia per quanto concerne la ricerca clinica che riguardo l'epidemiologia e la prevenzione, con un'attenzione particolare verso il sempre più difficile traguardo da raggiungere, il "90-90-90".

Nuove strategie terapeutiche

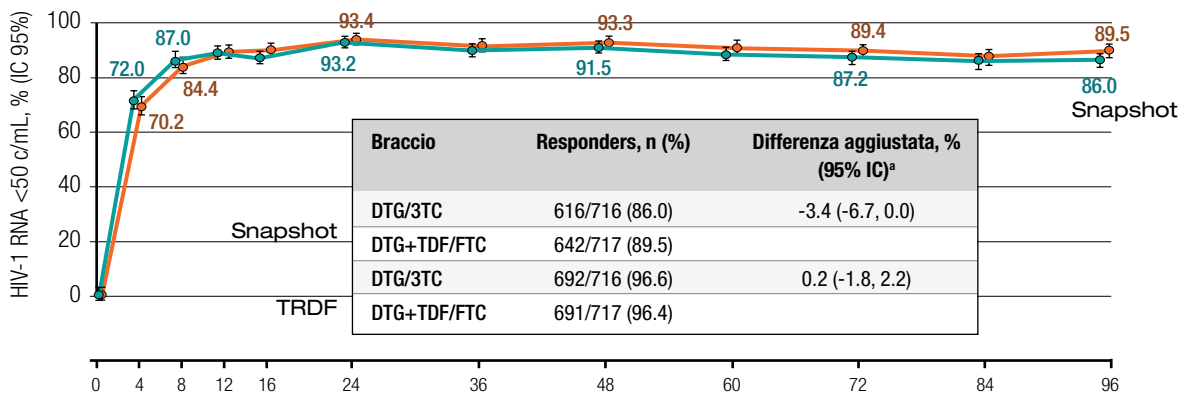
Grande aspettativa per la presentazione dei dati a 96 settimane degli studi GEMINI (1), che hanno confermato gli ottimi risultati in termini di efficacia registrati già nelle prime 48 settimane del regime di prima linea composto da lamivudina e dolutegravir (**Figura 1**).

Nei pazienti con carica virale al baseline superiore alle 100.000 copie/ml i ricercatori hanno registrato risultati non dissimili tra i due bracci, mentre si è confermato il dato che vedeva una efficacia inferiore del braccio a due farmaci nei pazienti con conta dei CD4 al basale inferiore alle 200 cell/mmc. Per quanto concerne la safety del regime, degli 11 pazienti che hanno abbandonato il braccio dual, in nessun caso si è verificato lo sviluppo di resistenze. Confermata, infine, la miglior tollerabilità del regime 3TC/DTG rispetto al braccio di controllo.

Gli attesi risultati degli studi GEMINI a 96 settimane confermano il mantenimento di efficacia e safety di DTG/3TC

Molto attesi (seppur preliminari) erano i risultati a 48 settimane dello studio TANGO (2), mirato a confrontare l'efficacia di un single-tablet di 3TC/

FIG. **1** Studio GEMINI: efficacia virologica a 96 settimane

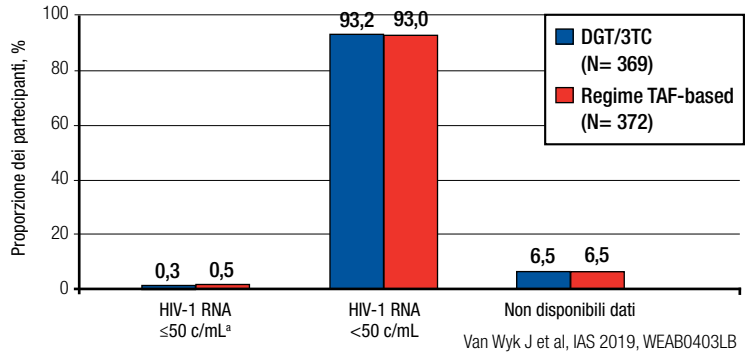


Braccio	Responders, n (%)	Differenza aggiustata, % (95% IC)[a]
DTG/3TC	616/716 (86.0)	-3.4 (-6.7, 0.0)
DTG+TDF/FTC	642/717 (89.5)	
DTG/3TC	692/716 (96.6)	0.2 (-1.8, 2.2)
DTG+TDF/FTC	691/717 (96.4)	

TRDF= Treatment-related discontinuation= Failure

Cahn P et al, IAS 2019, NEAB0404 LB

FIG. **2** Studio TANGO: outcome virologico a 48 settimane



Van Wyk J et al, IAS 2019, WEAB0403LB

Lo studio TANGO ha dimostrato nei pazienti virosoppressi la non inferiorità di DTG/3TC rispetto al regime basato su TAF

DTG con regimi a 3 farmaci contenenti TAF in pazienti virologicamente soppressi (**Figura 2**).
I risultati hanno dimostrato la non inferiorità del regime a 2 farmaci, con lo 0.3% di fallimenti virologici (1/369), nessuna mutazione di resistenza osservata al fallimento. Da segnalare come tutti i 4 pazienti del braccio di studio con mutazione M184V al baseline abbiano mantenuto la soppressione virologica nel primo anno di follow-up. Come nello studio GEMINI, la tollerabilità del braccio 2-DR è risultata buona.

Sono stati, inoltre, presentati i promettenti risultati a 48 settimane di MK-8591 (3), primo inibitore nucleosidico della traslocazione della trascrittasi inversa (NRTTI), somministrato con posologia QD con doravirina e 3TC in pazienti naive. Rispetto al comparator, rappresentato da DOR/3TC/TDF, il braccio di studio ha presentato simile efficacia nel raggiungimento della soppressione virologica, con una minore incidenza di eventi avversi (7.8% vs 19.4%).

Ampio spazio poi, tra i lavori selezionati, è stato riservato alle terapie long-acting: **E.T. Overton** ha presentato i dati di una pooled analysis dagli studi di fase 3 ATLAS e FLAIR (4), confermando la non inferiorità del regime long-acting costituito da cabotegravir e rilpivirina rispetto alla terapia per os.

Ad eccezione di reazioni a livello del sito d'iniezione, autolimitantesi, che si sono sviluppate in circa l'80% dei pazienti del braccio di studio, la terapia long-acting si è dimostrata meglio tollerata e più apprezzata dai pazienti.
Dati simili sono quelli presentati da **M. Murray** (5), nel cui studio il 95% dei pazienti in terapia col regime long-acting si è detto "molto soddisfatto", rispetto all'81% dei pazienti nel braccio con terapia orale (in questo studio DTG/ABC/3TC). Si vede confermata, quindi, la chiara preferenza dei pazienti per il regime iniettivo rispetto alla terapia orale quotidiana.

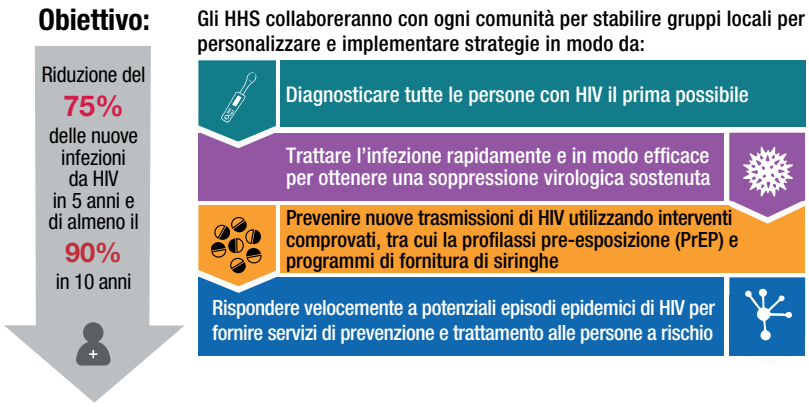
Novità sulla prevenzione

Argomento di primo piano in questa edizione di IAS è stato senza dubbio quello del controllo della diffusione dell'infezione da HIV.
A. Fauci, ha illustrato l'iniziativa dell'US Department of Health and Human Services (HHS), per combattere la diffusione di HIV negli USA, incoraggiando la diffusione delle strategie di profilassi pre-esposizione (PrEP) e della terapia come prevenzione (TasP) (6) (**Figura 3**).

Il progetto più ambizioso rimane quello del vaccino, come ricordato da **G. Gray**, la quale ha poi illustrato quali sono i prodotti più avanti nella pipeline, soffermandosi sullo stato dell'arte degli anticorpi neutralizzanti (*broadly neutralizing antibodies*, bnAbs) HVTN 702 e 705. Altri bnAbs con più lunga emivita sono attualmente in fase di sperimentazione (7).

Molti i lavori dedicati alle terapie long-acting: l'analisi degli studi di fase 3 ATLAS e FLAIR conferma, rispetto alla terapia orale, la non inferiorità di CAB + RPV, regime ben tollerato e apprezzato dai pazienti

FIG. **3** Porre fine dell'epidemia di HIV: un piano per l'America



Gli HHS propongono un'opportunità unica per eliminare le nuove infezioni da HIV negli Stati Uniti. Il programma pluriennale comprenderà 48 contee, Washington, DC, San Juan, Portorico e 7 stati che hanno un grave carico rurale sull'HIV con le competenze, la tecnologia e le risorse aggiuntive necessarie per porre fine all'epidemia di HIV negli Stati Uniti. Le quattro strategie - diagnosticare, trattare, proteggere e rispondere - saranno implementate in tutti gli Stati Uniti entro 10 anni.

US Department of Health and Human Services, 2019

La nuova iniziativa prevede la diffusione delle strategie di PrEP e di TasP in quasi 50 contee rurali e in tutti gli USA entro i prossimi 10 anni

Ampio spazio è stato dato nel corso del congresso, ovviamente, alla PrEP. Sono stati presentati i trial HPTN 077, HPTN 083 e HPTN 084, in corso, mirati a confrontare lo standard of care attuale per la PrEP, FTC/TDF, con il farmaco long-acting cabotegravir, sulla scia degli ottimi risultati del trial di fase 2a ECLAIR (6).

Altri studi in corso stanno, invece, valutando metodi mini-invasivi quali impianti sottocutanei con TAF o patch cutanei a lento rilascio di cabotegravir.

Destano preoccupazione, invece, i dati presentati da **J.M. Molina** (9) e **D. Kuritzkes** (10) circa l'emergenza di selezione di resistenze in pazienti in PrEP che contraggono l'infezione da HIV, con le mutazioni K65R e M184V che si sono rivelate essere le più selezionate nelle, seppur ridotte, casistiche e che potrebbero inficiare nel lungo periodo l'efficacia dell'uso di FTC/TDF come PrEP.

Bibliografia

1. *Cahn P, Sierra Madero J, Arribas J, et al. Durable efficacy of dolutegravir (DTG) plus lamivudine (3TC) in antiretroviral treatment-naive adults with HIV-1 infection--96-week results from the GEMINI studies. IAS 2019. Abstract WEAB0404LB.*
2. *Van Wyk J, Ajana F, Bisshop F, et al. Switching to DTG+3TC fixed dose combination (FDC) is non-inferior to continuing a TAF-based regimen (TBR) in maintaining virologic suppression through 24 weeks (TANGO Study). IAS 2019. Abstract WEAB0403LB.*
3. *Molina JM, Yazdanpanah Y, Afani Saud A, et al. Tolerability, safety and efficacy of MK-8591 at doses of 0.25 to 2.25 mg QD, in combination with doravirine and lamivudine through 24 weeks in treatment-naïve adults with HIV-1 infection. IAS 2019. Abstract WEAB0402LB.*
4. *Overton ET, Orkin C, Swindells S, et al. Monthly long-acting cabotegravir and rilpivirine is non-inferior to oral ART as maintenance therapy for HIV-1 infection: Week 48 pooled analysis from the phase 3 ATLAS and FLAIR studies. IAS 2019. Abstract MOPEB257.*
5. *Murray M, Bernal E, Chounta V, et al. Patient reported outcomes on long-acting cabotegravir + rilpivirine as maintenance therapy: FLAIR 48 Week results. IAS 2019. Abstract MOPEB258.*
6. *Fauci A. Achieving HIV control. IAS 2019 MOSY 1002.*
7. *Gray G. The role of HIV vaccines in archiving HIV epidemic control. IAS 2019 Abstract MOSY 1003.*
8. *Markowitz M, Frank I, Grant RM, et al. Safety and tolerability of long-acting cabotegravir injections in HIV-uninfected men (ECLAIR): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2a trial. Lancet HIV. 2017 Aug; 4(8):e331-e340.*
9. *Molina JM. Considerations in the clinical management of PrEP users who test positive for HIV. IAS 2019 Abstract TUSY 0203.*
10. *Kuritzkes D. HIV resistance in the context of PrEP. IAS 2019 Abstract TUSY 0205.*

PER I PAZIENTI VIROLOGICAMENTE SOPPRESSI[1]

2-DRUG REGIMEN[1]

- **Basato sulla potenza di Dolutegravir**, in 1 singola compressa[1,2]
- **Efficacia non-inferiore** vs i regimi a 3 farmaci*[2]
- Mantenimento della **soppressione virologica a lungo termine**[3]
- **Profilo di tollerabilità nel lungo termine** consistente con quello osservato con i singoli componenti[3]
- **Numero minore di ARV** vs un regime a 3 farmaci; TDF, TAF e ABC-free[1]

* Regimi a 3 farmaci di confronto negli studi SWORD-1&2
Juluca è bioequivalente alla compressa di dolutegravir 50 mg e alla compressa di rilpivirina 25 mg somministrato con un pasto.[1]

Classe di rimborsabilità: C (nn)* Prezzo al Pubblico: € 1.743,72. Juluca (dolutegravir/rilpivirina) 50mg/25mg Flacone da 30 compresse rivestite con film. A.I.C. n. 046638019/E (confezione da 30 compresse). 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)
* C(nn): Legge n. 189 dell'8/11/2012, art. 12, comma 5

1. Juluca, Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto. **2.** Llibre JM 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;391:839-849. **3.** Aboud M et al. Efficacy and safety of dolutegravir–rilpivirine for maintenance of virological suppression in adults with HIV-1: 100-week data from the randomised, open-label, phase 3 SWORD-1 and SWORD-2 studies. Lancet HIV 2019 Jul 12. pii: S2352-3018(19)30149-3. doi: 10.1016/S2352-3018(19)30149-3.

PM-IT-DGR-ADVT-190001 DEPOSITATO PRESSO L'AIFA IN DATA 02/09/2019 RCP incluso nella rivista

ViiV Healthcare

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