ISSN: 2612-2618

Pubblicazione registrata al Tribunale di Milano n. 71 del 7 febbraio 2006. Poste Italiane Spa - Spedizione in Abbonamento Postale - 70% - LO/MI

Anno 20 - N.4 DICEMBRE 2019

ReAdfiles

www.readfiles.it

Fondata da **Mauro Moroni**

Trimestrale di aggiornamento medico

pag. 5

Editoriale

C'era una volta l'epatite B…
Il riscatto dei vaccini

pag. 9

Percorsi clinici

Nuovi insight sulla tubercolosi

Come affrontare il problema dei lost to follow-up nella cura delle persone con HIV

Stato dell'arte sull'uso dei nucleosidici/nucleotidici

Antigene core dell'HCV (HCVcAg) per identificare l'infezione attiva da HCV e monitorare l'efficacia della terapia antivirale

Le meta-analisi in medicina: utilità clinica e limiti

Epidemiologia ed impatto dell'infezione da virus dell'epatite E in Italia

Marcatori sierologici tumorali per diagnosi precoce e follow-up dell'epatocarcinoma

La riscoperta degli antibiotici "vecchi ma buoni"

Controversie d'attualità

pag. 45

Meeting reports

American Association for the Study of Liver Diseases: the Liver Congress 2019
Boston, 8-12 novembre 2019

17th European AIDS Conference (EACS)
Basilea, 6-9 novembre 2019

BIKTARVY®

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

Depositato presso AIFA in data 08/05/2019 – Cod. HIV1909

GILEAD

Indice

Editoriale

- C'era una volta l'epatite B...Il riscatto dei vaccini pag. 5
  Rosa Cristina Coppola

Percorsi clinici

- Nuovi insight sulla tubercolosi pag. 9
  Fabio Franzetti
- Come affrontare il problema dei lost to follow-up nella cura delle persone con HIV pag. 13
  Enrico Girardi
- Stato dell'arte sull'uso dei nucleosidici/nucleotidici pag. 18
  Diego Ripamonti
- Antigene core dell'HCV (HCVcAg) per identificare l'infezione attiva da HCV e monitorare l'efficacia della terapia antivirale pag. 21
  Antonio Izzi
- Le meta-analisi in medicina: utilità clinica e limiti pag. 23
  Ciro Celsa, Giuseppe Cabibbo, Calogero Cammà
- Epidemiologia ed impatto dell'infezione da virus dell'epatite E in Italia pag. 26
  Enea Spada
- Marcatori sierologici tumorali per diagnosi precoce e follow-up dell'epatocarcinoma pag. 30
  Emanuela Rolle
- Epidemiologia della steatosi epatica associata a dismetabolismo pag. 33
  Stefano Bellentani
- La riscoperta degli antibiotici "vecchi ma buoni" pag. 35
  Mario Venditti
- **Controversie d'attualità**
  - Entecavir o tenofovir: uno dei due prevale? pag. 39
    Mario Rizzetto
  - Mancati progressi della diagnostica immuno-virologica in HIV/reservoir: un ostacolo sul percorso verso la cura? pag. 42
    Maria Rosaria Capobianchi, Stefano Rusconi

Meeting reports

- American Association for the Study of Liver Diseases: the Liver Congress 2019 pag. 45
  Boston, 8-12 novembre 2019
  Silvia Martini, Mario Rizzetto, Luca Valenti
- 17th European AIDS Conference (EACS) pag. 50
  Basilea, 6-9 novembre 2019
  Andrea Calcagno, Manuela Ceccarelli, Giuseppe Nunnari

ReAd*files*

TRIMESTRALE DI AGGIORNAMENTO MEDICO
N. 4 DICEMBRE 2019 - ANNO 20

ISSN 2612-2618

Pubblicazione registrata al Tribunale di Milano n. 71 del 7 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: Magicgraph srl, Busto Arsizio (VA)

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

C'era una volta l'epatite B...Il riscatto dei vaccini

Rosa Cristina Coppola
Specialista in Igiene Medicina Preventiva

Negli ultimi tempi si sta cercando di mettere in dubbio la validità di uno strumento che si è dimostrato essenziale nella lotta alle malattie infettive, causa di stragi umane ancora nel secolo scorso: la vaccinazione. A poco è servita l'intuizione e lo sforzo straordinario di un medico inglese, Edward Jenner, per la messa a punto di un vaccino contro il vaiolo nel 1798, primo vaccino efficace in grado di diminuire drasticamente il numero di morti da vaiolo, malattia in rapida diffusione tra la fine del XVIII ed inizio del XIX secolo. Neanche la disponibilità e l'efficacia di un vaccino contro un'infezione che nel primo ventennio del secolo scorso ha causato più morti della prima guerra mondiale, l'influenza, sono state motivo di apprezzamento, come non lo è stata la vittoria nella lotta alla poliomielite fino alla sua scomparsa grazie alla vaccinazione universale di tutti i bambini. E' evidente che nessun genitore di oggi ha mai visto un caso di vaiolo né di poliomielite e l'influenza, nella percezione generale, è una malattia "benigna" dalla quale si guarisce sempre (i 5.000-6.000 morti ogni anno per complicanze da influenza non fanno notizia) e spesso le categorie di soggetti che maggiormente beneficerebbero della vaccinazione (per esempio paradossalmente il personale sanitario) dimostrano scarsa adesione ai programmi vaccinali, probabilmente per carente considerazione dell'utilità della vaccinazione. Fino alla fine del secolo scorso la riluttanza/indecisione nei confronti delle vaccinazioni o "Vaccine Hesitancy" non era diffusa come ai giorni nostri né socialmente strutturata in veri e propri movimenti (es. "no Vax"), soprattutto di genitori, verosimilmente perché oggi il fenomeno è favorito ed amplificato dal facile reperimento da parte di chiunque di informazioni su internet, più o meno corrette, molte delle quali senza alcun rapporto con i vaccini.

L'adesione volontaria ai programmi vaccinali offerti dalla Sanità Pubblica in passato era certamente supportata dai timori della malattia di gran lunga superiori a quelli della somministrazione di vaccini, vale a dire da una percezione del rischio della malattia predominante.

Alla fine del secolo scorso è stata affrontata la lotta ad un altro importante agente virale, causa di gravi infezioni croniche che per la prima volta nella storia della medicina sono state associate alla comparsa di tumore: l'infezione da virus dell'epatite B (HBV). Quest'infezione è affiorata nello scenario sanitario mondiale a metà degli anni '60 quando Baruch Blumberg scoprì l'antigene di superficie del virus (HBsAg), marcatore sierologico dell'infezione e, nel 1970, Dane identificò il virione quale agente eziologico della malattia. L'entità delle problematiche correlate all'infezione da HBV nel mondo

si è dimostrata da subito eccezionale, così come la prevalenza globale dei marcatori dell'infezione tra la popolazione generale, stimata dall'OMS ancora del 3.9% nel 2016 con oltre 290 milioni di soggetti infetti. E' stata proprio la gravità riconosciuta delle sequele croniche dell'infezione a stimolare un'intensa attività di ricerca sulla preparazione di un vaccino che si è reso disponibile agli inizi degli anni '80 nella sua formulazione di plasma derivato e, qualche anno dopo, di vaccino ricombinante con produzione del solo HBsAg da parte del lievito Saccharomyces cerevisiae.

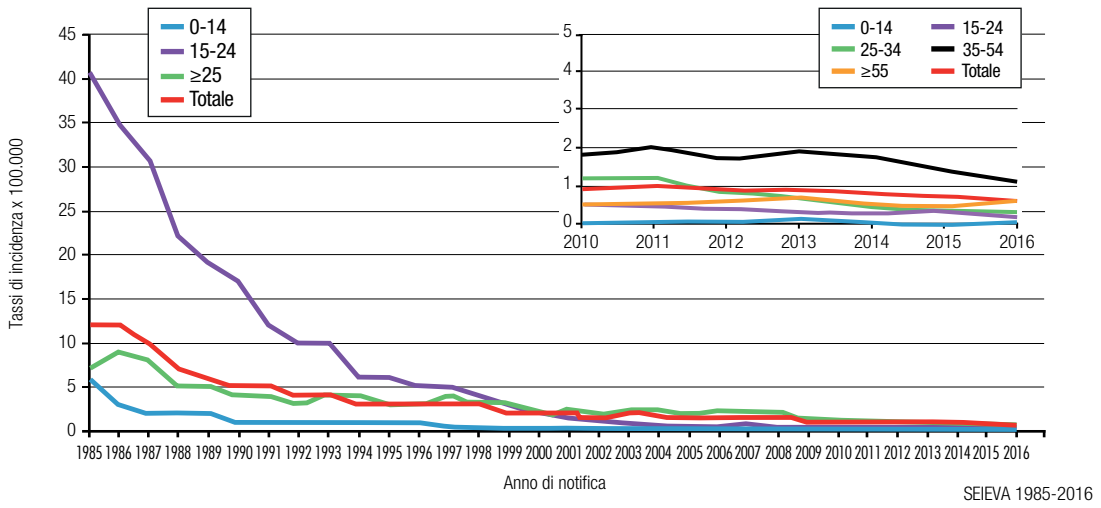
Le incoraggianti evidenze scientifiche sull'efficacia del vaccino disponibili durante gli anni '80 hanno indotto le Autorità Sanitarie Ministeriali ad offrire gratuitamente la vaccinazione ai gruppi di popolazione esposti ad elevato rischio di infezione, ma, nonostante l'offerta gratuita del vaccino, questa strategia non ha raggiunto le coperture vaccinali previste, inficiando la campagna vaccinale. E' stato solo agli inizi degli anni '90 che è stata adottata una nuova strategia vaccinale dall'esito vincente in teoria, ma che richiedeva una scelta coraggiosa, l'obbligatorietà, implicando un importante investimento economico in Sanità Pubblica ed un notevole impegno organizzativo, e per questo oggetto di vivaci dibattiti scientifico-politici. La strategia prescelta, infatti, prevedeva la vaccinazione obbligatoria contemporanea di due coorti: i neonati e gli adolescenti di 12 anni, età in cui iniziano normalmente le attività di socializzazione che possono esporre al rischio di acquisizione del virus. L'obbligo vaccinale è stato introdotto nel 1991 per le due coorti ed è stato programmato fino al 2003 quando sarebbe avvenuta la "saldatura" delle due coorti ossia il raggiungimento dei 12 anni da parte dei neonati vaccinati nel 1991. Il grande vantaggio di questa strategia "a forbice" è stata la contrazione dei tempi necessari al raggiungimento dell'immunizzazione della fascia di popolazione a maggior rischio: bambini, adolescenti e giovani adulti, vale a dire la popolazione da 0 a 24 anni dal 2003. Inoltre nello stesso anno, è stato introdotto l'obbligo dello screening dei marcatori HBV nelle donne durante l'ultimo trimestre di gravidanza allo scopo di poter intervenire precocemente alla nascita nel neonato da madre HBsAg positiva con il trattamento di immunoprofilassi passivo-attiva.

L'Italia è stata il primo Paese al mondo ad introdurre una strategia vaccinale in Sanità Pubblica così radicale, stimolando un forte interesse nella comunità scientifica internazionale. La scommessa era quella di indurre in breve tempo una drastica riduzione delle infezioni da HBV e di conseguenza della forma cronica dell'infezione con la sua complessa gestione terapeutica, realizzando il principio dell'efficienza degli investimenti economici in prevenzione ed inducendo consistenti risparmi, di gran lunga superiori all'investimento, nella gestione clinica delle malattie ed in particolare a lungo termine nelle forme croniche.

L'efficacia della vaccinazione si è tradotta nella diminuzione delle nuove infezioni e quindi dell'incidenza, dimostrata dai dati riportati dal Sistema Epidemiologico Integrato dell'Epatite Virale Acuta (SEIEVA) ***(Figura 1)*** *operativo presso l'Istituto Superiore di Sanità sin dagli anni '80, quando l'incidenza della malattia acuta era superiore a 10 casi ogni 100.000 abitanti.*

Il calo dell'incidenza di epatite acuta B nella fascia di età 15-24 anni, in realtà è iniziato a partire da metà degli anni '80 per effetto, verosimilmente, delle procedure di prevenzione delle infezioni da HIV con cui l'HBV condivide le modalità di trasmissione; il trend ha proseguito definitivamente dal 1991 per effetto della strategia vaccinale nella coorte dei dodicenni. Ad oggi la popolazione italiana da 0 a 40 anni ha ricevuto la vaccinazione o al momento della nascita o all'età di 12 anni e pertanto è in gran parte immunizzata, essendo stata raggiunta la copertura vaccinale in circa il 95% della popolazione target.

FIG. **1** Tassi di incidenza (x 100.000) dell'epatite B per età ed anno di notifica



Dopo 28 anni dall'introduzione della vaccinazione obbligatoria anti-epatite B e con una copertura vaccinale del 95% della popolazione target, l'incidenza della malattia in Italia si è praticamente azzerata

Nel 2016 l'incidenza di epatite B è stata praticamente azzerata essendo inferiore ad 1 caso/100.000 abitanti in tutte le fasce di età tranne che negli adulti di 35-54 anni del Nord Italia (1,25/100.000) (1).

Un successo straordinario, frutto combinato della strategia vaccinale e della conseguente indotta diminuzione della circolazione del virus in tutta la popolazione.

In passato gli studi sull'efficacia e sulla memoria immunologica, sierologica e cellulare, stimolata dalla vaccinazione nelle coorti coinvolte dall'obbligatorietà vaccinale sono stati numerosi ed orientati a definire eventuali strategie necessarie di richiamo della vaccinazione per il mantenimento dell'immunità. Fin dagli studi condotti agli inizi del 2000 è risultato evidente che la vaccinazione somministrata nei neonati o adolescenti era in grado di indurre una memoria immunologica, dimostrata dalla capacità dei soggetti vaccinati, pur con assenza di anticorpi sierologici verso l'HBsAg (anti-HBs), di montare una buona risposta anticorpale se esposti all'infezione, simulata da una dose supplementare di vaccino; pertanto la somministrazione di dosi di richiamo non è sembrata necessaria (2). Tale riscontro è stato confermato, nel corso degli anni, da studi sulla durata della memoria a lungo termine indotta dalla vaccinazione dei neonati/adolescenti fino oltre 20 anni dal ciclo primario (3-6).

Recentemente, i risultati di uno studio sulla persistenza della memoria immunologica in soggetti di 40-60 anni, sottoposti a vaccinazione in età adulta 20-30 anni prima, hanno dimostrato che il 90% dei soggetti vaccinati con ciclo completo avevano mantenuto livelli sierologici di anti-HBs superiori alla soglia ritenuta minima (10 mUI/ml); inoltre, al fine di valutare la memoria immunologica a lungo termine indotta dal ciclo vaccinale primario, tutti i soggetti, inclusi quelli con concentrazioni di anti-HBs <10 mUI/ml, hanno ricevuto una dose di richiamo e sono stati successivamente esaminati 7 o 30 giorni dopo per la valutazione della concentrazione di anti-HBs circolanti e della memoria immunologica cellulo-mediata con la determinazione delle cellule B e CD4+T (7). E' stato confermato quanto riportato in precedenza dagli studi riguardanti la vaccinazione nei

La strategia vaccinale anti-epatite B è un esempio di successo per aumentare il grado di fiducia nelle vaccinazioni e un supporto nella lotta contro la disinformazione

neonati ed adolescenti: la somministrazione di una dose di richiamo ha stimolato una risposta immunitaria completa, con picchi sierologici di anti-HBs ed elevate concentrazioni di cellule B secernenti l'anti-HBs e di cellule CD4+ T specifiche per HBsAg anche in quei soggetti che, prima della somministrazione della dose di richiamo, non avevano concentrazioni sierologiche determinabili di anti-HBs.

In conclusione questi risultati non possono non essere interpretati come buone notizie per svariati motivi: la vaccinazione anti-epatite B, introdotta obbligatoriamente 28 anni fa, superando la riluttanza nei confronti dei vaccini di questi ultimi tempi, ha mantenuto livelli di copertura vaccinali ottimali consentendo di indurre un'immunità duratura nella popolazione vaccinata, non dimostrando ad oggi alcuna necessità di ricorrere a somministrazioni di richiamo con consistente risparmio di risorse; a questo va aggiunto il vantaggio "umano" di una drastica riduzione delle malattie croniche e dell'epatocarcinoma con i conseguenti costi evitati dei dispendiosi trattamenti, inclusi i trapianti di fegato. L'esperienza della vaccinazione anti-epatite B rappresenta uno straordinario ed indiscutibile esempio di successo vaccinale in grado di aumentare la fiducia nelle vaccinazioni e quindi un evidente supporto nella lotta contro la disinformazione in ambito vaccinale, dichiarata dall'Oms uno dei maggiori pericoli per la salute pubblica.

Bibliografia

1. *ISS. Epidemiologia, sorveglianza e promozione della salute. SEIEVA. Dati epidemiologici. http://old.iss.it/index.php?lang=1.*
2. *Zanetti AR, Mariano A, Romanò L, et al; Study Group. Long-term immunogenicity of hepatitis B vaccination and policy for booster: an Italian multicentre study. Lancet. 2005; 366(9494):1379-84.*
3. *Boccalini S, Pellegrino E, Tiscione E, et al. Sero-epidemiology of hepatitis B markers in the population of Tuscany, Central Italy, 20 years after the implementation of universal vaccination. Hum Vaccin Immunother. 2013; 9(3):636-41. doi:10.4161/hv.23259. PMID:23354158. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].*
4. *Spada E, Romanò L, Tosti ME, et al; Study Group. Hepatitis B immunity in teenagers vaccinated as infants: an Italian 17-year follow-up study. Clin Microbiol Infect. 2014; 20(10):O680-6. doi:10.1111/1469-0691.12591. Epub 2014 Mar 13.*
5. *Romanò L, Galli C, Tagliacarne C, et al; Study Group. Persistence of immunity 18-19 years after vaccination against hepatitis B in 2 cohorts of vaccinees primed as infants or as adolescents in Italy. Hum Vaccin Immunother. 2017; 13(5):981-985.*
6. *Bini C, Grazzini M, Chellini M, et al. Is hepatitis B vaccination performed at infant and adolescent age able to provide long-term immunological memory? An observational study on healthcare students and workers in Florence, Italy. Hum Vaccin Immunother. 2018; 14(2):450-455.*
7. *Van Damme P, Dionne M, Leroux-Roels G, et al. Persistence of HBsAg-specific antibodies and immune memory two to three decades after hepatitis B vaccination in adults. J Viral Hepat. 2019; 26:1066-1075.*

Nuovi insight sulla tubercolosi

■ **Fabio Franzetti**
UO Malattie Infettive, Ospedale di Busto Arsizio (VA)

Secondo gli ultimi dati dell'*European Centre for Disease Prevention and Control* sulla tubercolosi (TB) in Europa, nel 2017 sono stati segnalati 55.337 casi nei 31 stati dell'area economica europea, con un tasso globale di notifiche del 10,7 per 100.000 abitanti. I casi di TB multiresistente (MDR-TB) rappresentavano il 3.8% del totale ed erano principalmente concentrati nei tre paesi baltici (dove i tassi di MDR-TB superano il 10% del totale). Tra i 43 paesi europei che hanno contribuito alle statistiche relative alla coinfezione HIV/TB, l'infezione da HIV è stata segnalata nel 12.9% dei casi di TB (1).

Le ricadute pratiche dei progressi nella diagnostica microbiologica hanno avuto le conferme più interessanti con il test per la ricerca del lipoarabinomannano (Lam) urinario, che è in grado di migliorare la diagnostica della TB polmonare in pazienti HIV+ critici, non in grado di fornire un espettorato idoneo per la diagnosi (2).

Interventi terapeutici

Le indicazioni standard della terapia della TB polmonare sensibile ai farmaci di prima scelta non ha subito modifiche, dopo i tentativi infruttuosi di identificare schemi semplificati con aggiunta di uno tra fluorochinoloni anti-TB (FQ) o di somministrare in modo intermittente la terapia convenzionale in pazienti HIV+ (3).

Nella TB con monoresistenza all'isoniazide, in base ai dati della letteratura che mostrano una superiorità dei regimi che includono i FQ, pur in assenza di studi controllati che confermino il dato, le recenti Linee guida WHO sulla TB farmaco-resistente raccomandano uno schema semestrale con rifampicina, etambutolo, pirazinamide e levofloxacina (4).

In Europa nel 2017 nei casi di tubercolosi incidente è stata stimata una prevalenza di HIV del 12%

Per fornire indicazioni aggiornate sul trattamento della MDR-TB, gli esperti WHO si sono avvalsi invece dell'analisi capillare effettuata dal *Collaborative Group for the Meta-Analysis of Individual Patient Data in MDR-TB treatment*, che ha utilizzato i dati retrospettivi su regimi di lunga durata *(longer regimens)* di più di 13.000 pazienti di 50 Paesi, per giungere a definire le probabilità di successo e il rischio di tossicità maggiore dei singoli farmaci (5).

I farmaci associati con i dati più favorevoli sono risultati, nell'ordine, linezolid, levofloxacina, imipenem/meropenem, moxifloxacina, bedaquilina e clofazimina. Il numero ottimale di farmaci suggerito è cinque nella fase iniziale, seguito da quattro nella fase di mantenimento.

Il farmaco gravato dalla maggior tossicità risultava linezolid: i dati su oltre 300 pazienti trattati per almeno 1 mese con dosi di 300-600 mg die mostravano un'incidenza di effetti collaterali gravi non trascurabile (17,2%), anche se inferiore all'atteso. Tossicità via via decrescente mostravano PAS (14,3%), kanamicina (10,8%), amikacina (10,3%), etionamide/protionamide (9,5%) e pirazinamide (8,8%).

TAB. **1** Riclassificazione WHO degli antitubercolari per MDR-TB (ultime Linee guida a confronto)

	Anno 2011		Anno 2016		Anno 2019	
Numero di farmaci	Cinque (includendo pirazinamide)		Almeno cinque farmaci attivi*		Almeno cinque farmaci attivi*	
Gruppo A	- amikacina - capreomicina - kanamicina	Uno dei tre	- levofloxacina - moxifloxacina - gatifloxacina	Uno dei tre	- levofloxacina o moxifloxacina - bedaquilina - linezolid	Tutti e tre
Gruppo B	- levofloxacina - moxifloxacina - gatifloxacina - ofloxacina	Uno dei quattro	- amikacina - capreomicina - kanamicina - streptomicina	Uno dei tre	- clofazimina - cicloserina o terizodone	Uno o due
Gruppo C	- etionamide o protionamide	Uno dei due	- etionamide o - protionamide - cicloserina o terizodone - linezolid - clofazimina	Almeno due	- etambutolo - delamanid - pirazinamide - imipenem o meropenem - amikacina o streptomicina - etionamide o protionamide - acido para-aminosalicilico	Aggiungi per completare lo schema di trattamento o quando non si possono usare farmaci dei gruppi A o B
	- cicloserina o terizodone - acido para-aminosalicilico	Uno dei tre (preferenza: cicloserina)				
Gruppo D1 (ex 5)	- clofazimine - linezolid - amoxicillina/clavulanato - tioacetazone - claritromicina - imipenem	+ quanti ne servono per arrivare a un totale di cinque farmaci attivi	- pirazinamide - etambutolo - isoniazide alte dosi	Pirazinamide + quanti ne servono per arrivare a un totale di cinque farmaci attivi	-	
Gruppo D2	-		- bedaquilina - delamanid		-	
Gruppo D3	-		- acido para-aminosalicilico - amoxicillina/clavulanato - imipenem o meropenem - claritromicina		-	
Durata	Regime prolungato: 8 mesi (fase intensiva) + 12 mesi (mantenimento)*		Regime prolungato: 8 mesi (fase intensiva) + 12 mesi (mantenimento)*		Regime prolungato (18-20 mesi)*	

*I regimi brevi *(shorter regimen)* hanno durate più brevi (9-12 mesi) e includono fino a 7 farmaci secondo schemi standardizzati (es.: gatifloxacina o moxifloxacina, kanamicina, protionamide, clofazimina, isoniazide ad alte dosi, pirazinamide ed etambutolo). Per i criteri per impiegare il regime breve vedi testo e riferimento bibliografico (4)

Tra gli update delle Linee guida per il trattamento della MDR-TB, l'inclusione di bedaquilina e delamanid ed una nuova suddivisione in gruppi, in cui hanno un ruolo principale bedaquilina, fluorochinoloni anti-TB e linezolid

Sulla base dei risultati di questo studio, il WHO ha elaborato l'aggiornamento delle Linee guida per il trattamento delle MDR-TB, con sostanziali differenze rispetto ai documenti precedenti (4) (**Tabella 1**). Queste variazioni non riguardano soltanto l'inclusione di bedaquilina e delamanid (non disponibili al tempo della versione del 2011), ma anche una nuova suddivisione in gruppi, in cui hanno un ruolo primario la stessa bedaquilina, i FQ e linezolid.

La durata consigliata del trattamento per la maggior parte dei pazienti è di 18-20 mesi *(longer regimens)*, ma regimi standardizzati a durata più breve (*shorter regimens*, di 9-12 mesi) possono

TAB. **2** Terapia e vaccini per la TB polmonare: trial clinici randomizzati (RCT) 2018-2019

Paese [autore]	Tipologia	Schemi a confronto	n	Risultati
Terapia della TB con sensibilità alla terapia standard				
India [Gopalan, JAMA Intern Med, 2018]	RCT open-label	Terapia standard ($2EHRZ_7/4HR_7$) vs semi-intermittente ($2EHRZ_7/4HR_3$ vs intermittente ($2EHRZ_3/4HR_3$)	331 HIV-pos	Nei pz HIV+ la terapia intermittente è meno efficace rispetto a quella giornaliera
Corea del sud [Lee, Lancet 2019]	RCT open multicentrico Fase 2	HRZE vs HRZLnz (2 settimane) vs HRZLnz (4 settimane)	428 (2 HIV-pos)	Negativizzazione colture a 8 settimane e tossicità sovrapponibili. No resistenze a linezolid
Terapia della TB con multifarmaco-resistenza (MDR-TB)				
Etiopia, SudAfrica, Mongolia, Vietnam [Nunn, New Engl J Med 2019]	Studio STREAM RCT di fase 3	*Shorter regimen* (9-11 mesi) con Mxf ad alte dosi vs *longer regimen* (20 mesi)	383 MDR-TB non-XDR (125 HIV-pos)	In pz con TB sensibile a FQ e aminoglicosidi i regimi brevi non sono inferiori a quelli a lunga durata
Cina [Duan H, Clin Microb Inf 2019]	RCT multicentrico	OBR vs OBR + Cfz	150 MDR-TB non-XDR	Maggiore efficacia con aggiunta di clofazimina (OR 0,66, p=.03)
Est Europa, Peru, Filippine e SudAfrica [von Groote-Bidlingmaier F, Lancet Respir Med 2019]	RCT multicentrico di fase 3	OBR + Dlm 100 mg x 2 per 2 mesi, seguito da Dlm 200 mg x 1 per 2 mesi vs OBR + placebo	3.511 MDR-TB	Nessuna differenza nei tempi di negativizzazione delle colture a 6 mesi
Vaccini sperimentali				
SudAfrica [Nemes E, New Engl J Med 2018]	Studio di fase 2	Vaccino a subunità H4: IC31 vs BCG vs placebo	990 adolescenti HIV-neg BCG-vaccinati alla nascita	Protezione (30,5%) inferiore alla rivaccinazione con BCG (45,4%) (p= 0,04)
Africa centro-Sud [Van Der Meeren, New Engl J Med 2018]	RCT di fase 2b	Vaccino adiuvato M72/AS01E vs placebo	3.283 adulti HIV-neg con LTBI	Protezione del 54% (massima in pazienti di età < 25 anni)
India [Kumarasamy, Medicine 2018]	RCT di fase 2	Vaccino adiuvato M72/AS01E vs placebo	160 HIV-pos 80 HIV-neg	Risposta immune sia cellulare, sia umorale al vaccino persistente fino a 3 anni dopo la vaccinazione

BCG = bacillo di Calmette e Guerin (vaccino); OBR = *optimised background regimen.*
Farmaci anti-TB: Cfz = clofazimina; Dlm = delamanid; E = etambutolo; H = isoniazide; Lnz = linezolid; Mxf = moxifloxacina; R = rifampicina; Z = pirazinamide

essere contemplati in chi non ha avuto trattamenti precedenti per più di 1 mese con farmaci di 2ª linea o se è stata esclusa la resistenza a tali farmaci (FQ compresi) (4). Il riferimento principale a quest'ultimo schema è lo studio Stream, che impiegava moxifloxacina, clofazimina, etambutolo, pirazinamide, isoniazide, protionamide e kanamicina, variamente combinati (6). Il principale limite degli *shorter regimens* è l'estrema variabilità della sensibilità a FQ e a pirazinamide tra le MDR-TB: nella casistica internazionale raccolta da Zignol et al. quest'ultima risultava efficace nei pazienti con MDR-TB in percentuali variabili dal 19% al 63% (7).

Studi recenti di fase 2 hanno ottenuto risultati preliminari interessanti con i nuovi vaccini anti-TB

Un altro aspetto non trascurabile è il rischio aritmogeno che può derivare dall'assunzione contemporanea di farmaci che tendono a prolungare l'intervallo QT dell'elettrocardiogramma (FQ, bedaquilina, delamanid e clofazimina). Questi schemi terapeutici sono raccomandati anche nei pazienti HIV+ con MDR-TB, anche se può esserci un maggior rischio di tossicità, sia nel trattamento della TB attiva, sia dell'infezione tu-

bercolare latente (LTBI) e di interazioni farmacologiche tra bedaquilina ed efavirenz.
Studi successivi alla revisione sistematica di Ahmad et al. (5) non hanno fornito risultati che inducono a modificare l'impostazione del WHO, confermando la rilevanza di clofazimina, senza fornire dati conclusivi su efficacia e tollerabilità a lungo termine di linezolid, bedaquilina e delamanid (**tabella 2**).
Nel trattamento della tubercolosi latente (LTBI), invece, un risultato molto promettente è stato fornito dallo studio BRIEF TB, su 300 pazienti HIV+, trattati con uno schema di 1 mese di rifapentina più isoniazide, che si è dimostrato altrettanto efficace dello schema standard (9 mesi di isoniazide), però con tassi di completamento della terapia significativamente maggiori (8).
Anche la prevenzione della sindrome da immunoricostituzione (IRIS) associata alla TB conseguente all'inizio della HAART è stata oggetto di uno studio randomizzato controllato in 240 pazienti con linfociti CD4 <100/mmc, che ha mostrato l'efficacia di prednisone (40 mg/die per 14 giorni, poi 20 mg per altri 14 giorni) nel ridurre il rischio di IRIS, senza tuttavia evitarne l'insorgenza in più di un terzo dei casi (9). In ambito di prevenzione va, infine, segnalato un rifiorire di interesse per la vaccinazione antitubercolare. Mentre una recentissima revisione Cochrane ha confermato che la combinazione del vaccino BCG con il virus vaccinico modificato Ankara 85A non è in grado di ridurre il rischio di TB, (10) alcuni studi in fase 2 hanno prodotto risultati preliminari favorevoli ai nuovi preparati vaccinali (**tabella 2**).

Nel trattamento della TB latente HIV+ rifapentina + isoniazide per 1 mese ottengono tassi di completamento della terapia superiori allo schema standard

Bibliografia

1. *WHO Regional Office for Europe/European Centre for Disease Prevention and Control. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2019 - 2017 data. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2019.*
2. *Gupta-Wright A, Corbett EL, van Oosterhout JJ, et al. Rapid urine-based screening for TB in HIV-positive patients admitted to hospital in Africa (STAMP): a pragmatic, multicentre, parallel-group, double-blind, randomised controlled trial. Lancet. 2018, 28; 392(10144):292-301.*
3. *Gopalan N, Santhanakrishnan RK, Palaniappan AN, et al. Daily vs Intermittent AntiTB Therapy for Pulmonary TB in Patients With HIV: A Randomized Clinical Trial. JAMA Intern Med. 2018; 178(4):485-493.*
4. *World Health Organization 2019. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. 2019. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/311389/9789241550529-eng.pdf?ua=1*
5. *Ahmad N, for the Collaborative Group for the Meta-Analysis of Individual Patient Data in MDR-TB treatment-2017. Treatment correlates of successful outcomes in pulmonary multidrug-resistant TB: an individual patient data meta-analysis. Lancet. 2018, 8; 392(10150):821-834.*
6. *Nunn AJ, Phillips PPJ, Meredith SK, et al. STREAM Study Collaborators. A Trial of a Shorter Regimen for Rifampin-Resistant TB. N Engl J Med. 2019; 380(13):1201-1213.*
7. *Zignol M, Dean AS, Alikhanova N. Population-based resistance of Mycobacterium tuberculosis isolates to pyrazinamide and fluoroquinolones: results from a multicountry surveillance project. Lancet Infect Dis 2016; 16:1185-92.*
8. *Swindells S, Ramchandani R, Gupta A, et al. One Month of Rifapentine plus Isoniazid to Prevent HIV-Related Tuberculosis. N Engl J Med. 2019; 380(11):1001-1011.*
9. *Meintjes G, Stek C, Blumenthal L, et al. Prednisone for the Prevention of Paradoxical TB-Associated IRIS. N Engl J Med. 2018; 379(20):1915-1925.*
10. *Kashangura R, Jullien S, Garner P, et al. MVA85A vaccine to enhance BCG for preventing TB. Cochrane Database Syst Rev. 2019; 30;4:CD012915.*

Come affrontare il problema dei lost to follow-up nella cura delle persone con HIV

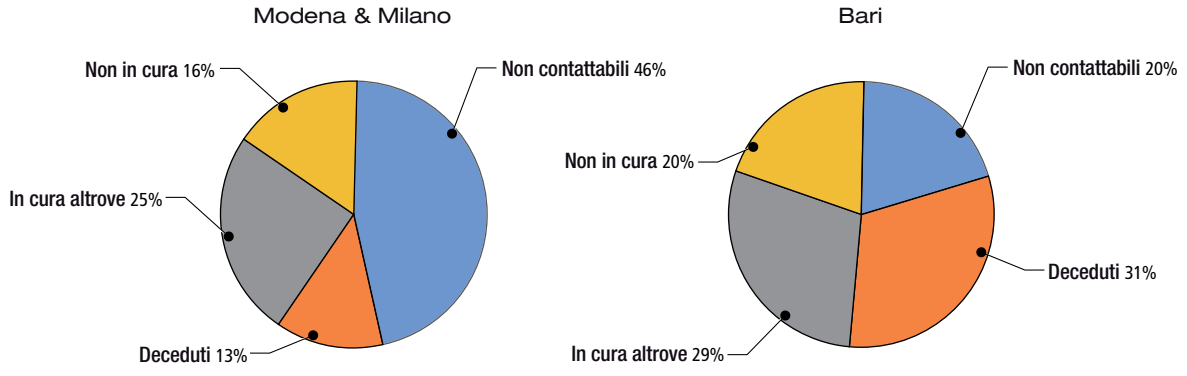
Enrico Girardi
UOC Epidemiologia Clinica, Istituto Nazionale per le Malattie Infettive L. Spallanzani - IRCCS, Roma

Nel corso dell'ultimo decennio si è sviluppato un vasto consenso intorno all'idea che potenziare l'offerta diagnostica dell'infezione da HIV, iniziare tempestivamente il trattamento per le persone positive ed ottenere una soppressione virale stabile nel tempo siano gli aspetti centrali di una strategia di controllo dell'epidemia.
Il WHO ha fissato come obiettivi per il 2020 di questa strategia di intervento di raggiungere il 90% di diagnosi tra le persone con HIV, il 90% di terapia antiretrovirale tra le persone diagnosticate ed il 90% di soppressione virale tra le persone trattate.
L'Italia ha compiuto importanti passi verso questo obiettivo. Secondo i dati elaborati nel contesto di uno studio europeo, è stato stimato che nel 2013 nel nostro Paese questi tre parametri del *continuum* della cura di HIV abbiano raggiunto un valore dell'89%, 80% e 81% (1).

Raggiunti in Italia gli obiettivi WHO 90-90-90; la sfida per il prossimo decennio è 95-95-95, favorendo linkage e retention in care

Una analisi preliminare sui dati del 2016 mostrava una sostanziale stabilità del primo parametro mentre le percentuali delle persone trattate e di quelle con soppressione virale erano aumentate rispettivamente all'89,5% ed al 90,1% *(Vourli G. in preparazione 2019)*.
Possiamo ritenere, quindi, di aver sostanzialmente raggiunto gli obiettivi fissati per il 2020, ma ora dobbiamo lavorare per arrivare al 95-95-95 nel prossimo decennio, ed in questo contesto dobbiamo non solo ridurre la frazione di persone non consapevoli dell'infezione, ma anche favorire un miglioramento dell'entrata e del

FIG. **1** Status assistenziale in persone con HIV perse al follow-up clinico a Modena, Milano e Bari (2, 3)



TAB. **1** Fattori associati con l'uscita dal follow-up clinico di persone con HIV in studi italiani (2, 5-7)

	ICONA	Roma-INMI	Genova San Martino	Regione Piemonte
In ART	↓		↓	
Soppressione virale	↓	↓		
Inizio recente della cura	↑	↑		
Migranti		↑	↑	↑
Età più giovane		↑		↑
Uso di sostanze		↑		↑
Livello di istruzione più basso		↑		
Disoccupazione o lavoro saltuario		↑		

A maggior rischio di perdita al follow-up i giovani, le persone con basso livello di istruzione, i migranti e i disoccupati

mantenimento in cura. Il mancato ingresso o l'uscita dalle cure per HIV ha un impatto rilevante sulla salute della persona e sul persistere del contagio nella popolazione.

In una analisi condotta sulla coorte ICONA, su 11.285 pazienti, non considerando i trasferiti ad altri centri, 3.963 (35,1%) erano stati persi all'osservazione dai centri di cura per almeno 18 mesi e di questi 1.062 sono rientrati successivamente nella coorte. In un modello multivariato, paragonati ai pazienti che avevano seguito regolarmente il percorso di cura, i pazienti con gap nella cura presentavano un rischio più elevato di sviluppare un evento clinico maggiore sia se rientrati con HIV RNA ≤ 200 (aHR = 1,48, IC al 95%: 1,18-1,85) sia se l'HIV-RNA era > 200 copie/mL (aHR= 1,60, IC 95%: 1,30-1,96) *(Mussini C et al, in preparazione 2019)*.

I risultati degli studi

In alcuni studi italiani è stata analizzata la frequenza con la quale i pazienti sono persi al follow-up clinico. Ad esempio nella coorte ICONA a partire dal 2000 la percentuale dei pazienti persi al follow-up ogni anno era intorno al 5% (2), e percentuali simili sono state riportate ad esempio in uno studio condotto a Bari tra il 2008 ed il 2017 (3). Queste percentuali potrebbero tuttavia essere una sovrastima perché non tutti i pazienti che vengono persi da un centro clinico hanno effettivamente interrotto le cure.

Uno studio americano su 797 pazienti persi al follow-up, non era riuscito ad ottenere informazioni per il 14% dei pazienti. Dei 689 per i quali erano disponibili ulteriori informazioni, il 33% era in cura altrove, il 5% si era traferito o era in carcere, il 2% era deceduto e il 59% aveva effettivamente abbandonato le cure (4). Dati simili sono stati riportati in due studi condotti a Modena e Milano e a Bari (5, 3) (**Figura 1**).

Altri studi hanno analizzato le caratteristiche associate ad una aumentata probabilità di essere persi al follow-up. I risultati di studi italiani (2, 5-7) sintetizzati in **tabella 1**, mostrano che il rischio di essere persi al follow-up aumenta per i più giovani, per coloro che hanno un basso livello di istruzione, sono migranti o non hanno una occupazione stabile e per chi ha iniziato recentemente il percorso di cura.

Di converso il rischio è più basso per i pazienti in ART e per chi raggiunge una soppressione virale. Un recente studio suggerisce, inoltre, che l'uscita dal percorso di cura è più probabile in pazienti che presentano sintomi di ansia o che riportano un uso patologico di alcol e stimolanti o che avevano un importante stigma internalizzato (8).

La possibilità di uscire dal follow-up è anche più elevata in alcuni momenti del percorso di cura. Ad esempio per gli adolescenti che avevano contratto l'infezione per via verticale, il passaggio da servizi pediatrici a strutture cliniche per adulti è un momento critico che determina un rischio significativo di perdita al follow-up. Ed allo stesso modo questo rischio è elevato per persone in trattamento per HIV durante un periodo di detenzione al momento del rilascio dal carcere. Non esistono, invece, dati che indichino una chiara correlazione con il tipo di terapia o gli effetti collaterali, mentre il rischio di essere persi al follow-up appare più basso nelle terapie efficaci.

Gli interventi

Gli interventi per contrastare il rischio di uscita dal percorso di cura devono articolarsi su più livelli. A livello individuale vanno identificate le persone a rischio più elevato, ad esempio i migranti, le persone con problemi relativi ad abuso di sostanze, e per queste persone vanno realizzati programmi di supporto che le aiutino ad affrontare i problemi che hanno un impatto negativo sul mantenimento in cura. Un secondo livello è quello dell'organizzazione dei servizi, che devono in particolare essere disegnati per gestire efficacemente i momenti critici del percorso di cura, come la fase iniziale, o il passaggio dai servizi pediatrici a quelli per adulti, la prosecuzione delle cure dopo un periodo di detenzione. Ed, infine, vanno sviluppati interventi per tracciare e riportare alle cure le persone che se ne sono allontanate. Vi è, infatti, evidenza che questi interventi, che idealmente dovrebbero essere basati sulla collaborazione tra servizi clinici e servizi territoriali, siano efficaci ed accettabili per i pazienti (9).

Gli interventi vanno attuati a livello individuale, dell'organizzazione dei servizi e per riportare alle cure le persone perse al follow–up

Bibliografia

1. *Gourlay A, Noori T, Pharris A, et al. The Human Immunodeficiency Virus Continuum of Care in European Union Countries in 2013: Data and Challenges. Clin Infect Dis. 2017; 64:1644-1656.*
2. *Mussini C, Mammone A, Marchetti G, et al. Risk of clinical progression among patients re-entering in care after being lost. IAS Conference 2016. Abstract TUPEB058IAS.*
3. *Poliseno M, Bavaro DF, Di Gennaro F, et al. Lost to follow-up: ten years challenge. ICAR 2019. Abstract OC40.*
4. *Udeagu CC, Webster TR, Bocour A, et al. Lost or just not following up: Public health effort to re-engage HIV-infected persons lost to follow-up into HIV medical care. AIDS 2013; 27:2271-2279.*
5. *Fusco FM, Scappaticci L, Navarra A, et al. Factors determining the Retention in Care in 798 persons living with HIV newly diagnosed at National Institute for Infectious Diseases "L. Spallanzani", Rome, in 2005-2011: a retrospective cohort study. ICAR 2014. Abstract OC24.*
6. *Prinapori R, Giannini B, Riccardi N, et al. Predictors of retention in care in HIV-infected patients in a large hospital cohort in Italy. Epidemiol Infect 2018; 146:606-611.*
7. *Camoni P, Pezzotti C, Pasqualini, et al. HIV positive people not-retained in care in Piedmont: an evaluation of data from the regional surveillance Italian Conference on AIDS and Retrovirus. ICAR 2017. Abstract OC52.*
8. *Johnson MO, Neilands TB, Koester KA, et al. Detecting Disengagement From HIV Care Before It Is Too Late: Development and Preliminary Validation of a Novel Index of Engagement in HIV Care. J Acquir Immune Defic Syndr 2019; 81:145-152.*
9. *Grimes RM, Hallmark CJ, Watkins KL, et al. Re-engagement in HIV Care: A Clinical and Public Health Priority. J AIDS Clin Res 2016; 7:2.*

12° CONGRESSO NAZIONALE

ICAR

Italian Conference on AIDS and Antiviral Research

5-7 maggio 2020

Riccione

Palazzo dei Congressi

Presidenza del Congresso

Massimo Clementi, Milano
Sandro Mattioli, Bologna
Cristina Mussini, Modena
Guido Silvestri, Atlanta
Marcello Tavio, Ancona

Reach out for including all

Abstracts form on web site

www.icar2020.it

Promosso da

SIMIT Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali

e da

INMI, Istituto Nazionale per le Malattie Infettive
ISS, Istituto Superiore di Sanità
AMCLI, Associazione Microbiologi Clinici Italiani
SIICA, Società Italiana di Immunologia, Immunologia Clinica e Allergologia
SIMaST, Società Interdisciplinare per lo Studio delle Malattie Sessualmente Trasmissibili
SITA, Società italiana per la Terapia Antinfettiva
SIV-ISV, Società Italiana di Virologia - Italian Society for Virology
ANLAIDS, Associazione Nazionale per la lotta all'AIDS
ARCIGAY, Associazione LGBT Italiana
ASA Onlus, Associazione Solidarietà AIDS Onlus
EpaC Onlus, Associazione EpaC Onlus
LILA, Lega Italiana per la Lotta contro l'AIDS
MARIO MIELI, Circolo di Cultura Omosessuale
NADIR, Associazione Nadir Onlus
NPS Italia Onlus, Network Persone Sieropositive
PLUS, Persone LGBT Sieropositive onlus

Sede Congressuale
Palazzo dei Congressi
Viale Virgilio, 17 - 47838 Riccione

Main Topics

- Bacterial and fungal infections in immunocompromised host
- Basics in viral hepatitis
- Cancers in HIV
- Gender issues
- HCV elimination
- Hepatitis epidemiology
- HIV-associated tuberculosis
- HIV and nervous system
- HIV cure
- HIV epidemiology and retention in care
- HIV immunology and immune-based therapies
- HIV pathogenesis
- HIV prevention (PrEP and PEP)
- HIV virology
- Issues on antiretroviral therapy
- Issues on antiviral strategy research
- Management and treatment of viral hepatitis
- Management of HIV infection
- Non infectious comorbidities in HIV
- Pediatric, adolescent, maternal, fetal aspects
- Pharmacology, pharmacogenomics and drug interactions
- Social and behavioural science, marginalized groups, community aspects and community surveys
- Vaccines

DEADLINE ABSTRACT **FEBRUARY 24, 2020**

Segreteria Scientifica
C. Agrati, Roma
G. Antonelli, Roma
P. Bagnarelli, Ancona
A. Bandera, Milano
M. Biasin, Milano
M. Borderi, Bologna
V. Borghi, Modena
L. Butini, Ancona
A. Calcagno, Torino
L. Calza, Bologna
A. Caruso, Brescia
D. Cattaneo, Milano
R. Cavallo, Torino
F. Ceccherini-Silberstein, Roma
S. Cicalini, Roma
A. Cingolani, Roma
P. Cinque, Milano
N. Coppola, Napoli
G. M. Corbelli, Bologna
A. Cossarizza, Modena
G. d'Ettorre, Roma
A. De Maria, Genova
A. Di Biagio, Genova
S. Di Giambenedetto, Roma
C. Gervasoni, Milano
E. Girardi, Roma
G. Guaraldi, Modena
G. Lapadula, Monza
S. Lo Caputo, Foggia
L. Lopalco, Milano
G. Madeddu, Sassari
P. Maggi, Napoli
G. Marchetti, Milano
A. Matteelli, Brescia
S. Menzo, Ancona
A. Moznich, Pordenone
S. Nozza, Milano
G. Nunnari, Messina
M. Pistello, Pisa
T. Prestileo, Palermo
D. Ripamonti, Bergamo
S. Rusconi, Milano
A. Saracino, Bari
L. Sighinolfi, Ferrara
E. Vicenzi, Milano
Coordinatore Abstract
F. Maggiolo, Bergamo
Segreteria
Corsi Precongressuali
L. Badia, Bologna
I. Bon, Bologna
G. Cuomo, Modena
M. Gatti, Lecco
A. Mondi, Roma
B. Rossetti, Siena
R. Rossotti, Milano
C. Tincati, Milano
Comitato Annuale di Programma
A. Antinori, Roma
V. Calvino, Roma
A. Castagna, Milano
M. Clementi, Milano
M.L. Cosmaro, Milano
A. d'Arminio Monforte, Milano
S. Mattioli, Bologna
C. Mussini, Modena
G. Silvestri, Atlanta
M. Tavio, Ancona
Direzione di ICAR
M. Andreoni, Roma
A. Antinori, Roma
M. Clementi, Milano
A. d'Arminio Monforte (Presidente), Milano
M. Farinella, Roma
E. Girardi, Roma
F. Maggiolo, Bergamo
M. Manfredini, Milano
C. Mussini, Modena
M. Puoti, Milano
M. C. Re, Bologna
M. Tavio, Ancona

Provider e Segreteria Organizzativa
Effetti srl Via G.B. Giorgini 16, 20151 Milano
Tel. +39 02 3343281 - Fax +39 02 38002105 icar2020@effetti.it - @ICARcongress

Seguici su:

Stato dell'arte sull'uso dei nucleosidici/nucleotidici

■ **Diego Ripamonti**
Malattie Infettive, Ospedale di Bergamo ASST Papa Giovanni XXIII

Fin dal 1996 la terapia triplice per l'infezione da HIV (HAART) si è fondata sulla combinazione di 2 analoghi nucleosidici/nucleotidici (NRTIs) associati ad un terzo farmaco di un'altra classe, in genere con maggiore potenza e barriera genetica più elevata.

Il progresso farmacologico ha contribuito all'evoluzione del backbone di NRTIs che, però, ha mantenuto un ruolo chiave nella costruzione dei moderni regimi terapeutici.

Lasciata l'era dei d-drugs (d4T, ddI, ddC) abbandonati in ragione della loro tossicità, il backbone di NRTI si è nel tempo ristretto a due opzioni, una includente abacavir (ABC), l'altra tenofovir disoproxil fumarato (TDF). La combinazione di ABC/3TC ha trovato un minor impiego nella pratica clinica, sia per il rischio di reazione di ipersensibilità che per il rischio cardiovascolare riportato in alcuni studi osservazionali, nonostante sia il backbone della single-tablet regimen (STR), includente dolutegravir, che ha confermato la propria alta efficacia virologica, anche in confronto ai regimi più moderni (1).

Per contro, TDF, utilizzato ad oggi in Italia in decine di migliaia di pazienti, ha consentito ai clinici di maturare una lunga esperienza con i regimi contenenti questo analogo nucleotidico, confermandone sia l'efficacia virologica che la tossicità renale ed ossea, specie quando associato ai PI con booster di ritonavir. La sua evoluzione farmacologica (2), ovvero il profarmaco tenofovir alafenamide (TAF), con concentrazioni plasmatiche di tenofovir di gran lunga inferiori (-90%) ed un elevato accumulo intracellulare, presenta minore tossicità, a fronte di una simile efficacia antivirale. Oggi TAF, in associazione a FTC, è incluso in ben 4 STR, coformulate rispettivamente con rilpivirina, elvitegravir/cobicistat, darunavir/cobicistat e bictegravir, rappresentando una opzione di prima scelta anche nei pazienti coinfetti con HBV.

L'ampio uso di tenofovir ha permesso di maturare una lunga esperienza con i regimi basati sugli analoghi nucleotidici: per vent'anni HAART ha significato regime triplice

Sotto il profilo delle resistenze, l'alta barriera genetica di alcuni regimi a tre farmaci (con inibitore delle proteasi, dolutegravir o bictegravir) ha protetto molto efficacemente il backbone nucleosidico/nucleotidico, azzerando il tasso di resistenza genotipica nei fallimenti virologici dei pazienti naive.

Tutte queste opzioni hanno risposto alle esigenze di massima semplificazione dei regimi terapeutici, integrando gli antivirali in una singola pillola, ma lasciando inalterato il paradigma della triplice combinazione. Infatti, per oltre due decadi, la HAART si è identificata nel regime triplice, seppur diversi siano stati i tentativi di strategie alternative NRTI-sparing finalizzati a evitarne la tossicità che offrissero la stessa efficacia virologica anche nei setting più complessi.

Tuttavia gli studi NEAT (con darunavir/r + RAL) (3), MODERN (con darunavir/r + maraviroc) (4) o le strategie di monoterapia con inibitori delle proteasi (studi MONET e MONOI) (5-6) hanno dimostrato come tali alternative non fossero ugualmente efficaci rispetto ai regimi includenti 2 NRTI, suggerendo che l'inibizione della transcrittasi inversa sia necessaria per una ottimale inibizione della replicazione di HIV.

Per tale motivo, altre opzioni terapeutiche hanno esplorato l'ipotesi di mantenere l'inibizione della trascrittasi inversa con regimi duplici includenti un solo NRTI (**Tabella 1**).

In particolare, le associazioni di inibitori delle proteasi boosterati con 3TC (negli studi SALT, ATLAS-M e DUAL), anche se limitatamente alle strategie di switch, hanno dimostrato di poter garantire il controllo viroimmunologico a 48 settimane (7).

Successivamente, la combinazione di dolutegravir e 3TC ha dimostrato, sia nella popolazione naive (studi GEMINI) (8) che nelle strategie di switch (studio TANGO) (9), di ottenere un controllo virologico e di garantire una alta barriera genetica simile al regime a 3 farmaci, includente 2NRTI.

Il successo dei regimi a due farmaci ha riproposto 3TC come protagonista di regimi semplificati ed efficaci, in ragione della alta tollerabilità, della scarsa tossicità, dell'assenza di interazione tra farmaci, dell'efficacia su HBV e, infine, del suo basso costo.

Infine, molti dati emergenti suggeriscono il ruolo di 3TC anche in pazienti con un virus che ha documentato una pregressa mutazione M184V

I regimi a uno o due farmaci hanno mostrato la necessità di mantenere l'inibizione della trascrittasi inversa per una ottimale soppressione della replicazione di HIV

(10), a patto che il farmaco sia inserito in un regime ad alta barriera genetica e che il paziente abbia una lunga storia di soppressione virologica (in genere della durata di anni) dopo l'emergenza della resistenza. Questo a conferma della sua possibile scomparsa nel tempo, dato inatteso e non coerente con l'assunto generale che una mutazione genotipica, una volta verificatasi, sia sempre pronta a riemergere.

Opzioni future

L'orizzonte degli NRTI/NtRTI è ancora promettente, in particolare con un nuovo farmaco nucleosidico in fase avanzata di sviluppo. Questo farmaco (islatravir), che è un inibitore della traslocazione (NRTTI), presenta un doppio meccanismo di azione che consente un blocco più efficiente della transcrittasi inversa, con maggiore potenza antivirale e minor rischio di resistenze.

Sono stati presentati i risultati dello studio randomizzato e controllato di fase 2, sulla combinazione di islatravir (a dosaggi di 0.5, 0.75 e 2.25 mg) con doravirina e 3TC, in 121 pazienti naive alla terapia e con CD4 > 200 cellule/mmc (11). Il braccio di controllo era la singola compressa di doravirina/3TC/TDF.

Alla settimana 24, coloro che avevano < 50 co-

TAB. **1** Studi randomizzati con regimi di terapia duplice contenenti lamivudina (3TC)

Studio	Disegno	Bracci di terapia	Pazienti (numero)	Follow-up (settimane)	Outcome (%)	Resistenze genotipiche
GEMINI 1,2	naive	DTG/3TC vs DTG + FTC/TDF	716 vs 717	96	91 vs 93	0
TANGO	switch	DTG/3TC vs HAART (TAF)§	513 vs 511	48	93 vs 93	0
ATLAS-M	switch	ATV/r + 3TC vs 2NRTI + ATV/r	133 vs 133	48	89 vs 80*	0
SALT	switch	ATV/r + 3TC vs 2NRTI + ATV/r	143 vs 143	48	83 vs 77*	0
DUAL	switch	DRV/r + 3TC vs 2NRTI + DRV/r	123 vs 126	48	89 vs 93*	0

§ regime triplice con TAF, * non statisticamente significativo

L'efficacia delle 2-DR ripropone 3TC al centro di regimi semplici e tollerati, anche in pazienti con una pregressa mutazione M184V

Islatravir, nuovo inibitore della traslocazione, mediante un doppio meccanismo d'azione permette un blocco più efficiente della transcrittasi inversa, confermando la centralità degli NRTI nella strategia terapeutica

pie/ml toglievano 3TC, rimanendo con islatravir + doravirina. I risultati alla settimana 48 indicano una soppressione virologica rispettivamente pari a 89.7%, 90.0% e 77.4% nei pazienti con i tre dosaggi di islatravir, rispettivamente, e comunque simile al braccio di controllo (83.9%).
Un altro NRTI (GS-9131) è in fase preliminare di sviluppo ed ha la caratteristica di mantenere in vitro una attività antivirale anche nei confronti di virus resistenti agli NRTI di precedente generazione, compresa la presenza della mutazione K65R (12). Come sopra dimostrato, a distanza di oltre venti anni dalla introduzione della HAART, gli NRTI continuano a giocare un ruolo chiave nei regimi moderni e nelle future strategie terapeutiche.

Bibliografia

1. *Gallant J, Lazzarin A, Mills A, et al. Bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir, abacavir, and lamivudine for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380-1489): a double-blind, multicentre, phase 3, randomised controlled non-inferiority trial. Lancet. 2017; 390(10107):2063-2072.*
2. *Ray AS, Fordyce MW, Hitchcock M. Tenofovir alafenamide: A novel prodrug of tenofovir for the treatment of Human Immunodeficiency Virus. Antiviral Res. 2016; 125:63-70.*
3. *Raffi F, Babiker AG, Richert L, et al. Ritonavir-boosted darunavir combined with raltegravir or tenofovir-emtricitabine in antiretroviral-naive adults infected with HIV-1: 96 week results from the NEAT001/ANRS143 randomised non-inferiority trial. Lancet. 2014; 384(9958):1942-51.*
4. *Stellbrink HJ, Le Fevre E, Carr A, et al. Once-daily maraviroc versus tenofovir/emtricitabine each combined with darunavir/ritonavir for initial HIV-1 treatment. AIDS. 2016; 30:1229-38.*
5. *Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/1/adult-and-adolescent-arv/05-6.*
6. *European AIDS Clinical Society. Treatment guidelines. Version 9.0. 2019. https://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacs-guidelines.html.*
7. *Perez-Molina JA, Pulido F, Di Giambenedetto S, et al. Individual patient data meta-analysis of randomized controlled trials of dual therapy with a boosted PI plus lamivudine for maintenance of virological suppression: GeSIDA study 9717. J Antimicrob Chemother. 2018; 73:2927-2935.*
8. *Cahn P, Sierra Madero J, Arribas J, et al. Durable efficacy of dolutegravir (DTG) plus lamivudine (3TC) in antiretroviral treatment-naïve adults with HIV-1 infection - 96-week results from the GEMINI studies. 10th IAS Conference on HIV Science (IAS 2019), 21-24 July 2019, Mexico City. Late-breaker oral Abstract WEAB0404LB.*
9. *Van Wyk, Ajana JF, Bisshop F, De Wit S, 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). Presented at the 10th International AIDS Conference for HIV Science (IAS 2019), 21-24 July 2019, Mexico City, Mexico. Slides WEAB0403LB.*
10. *Ripamonti D, Zazzi M. Rethinking recycling nucleoside reverse transcriptase inhibitors in HIV treatment: learning from dual therapy studies. AIDS 2018; 32:835-840.*
11. *Molina J-M, Yazdanpanah Y, Afani Saud A, et al. MK-8591, at doses of 0.25 to 2.25 mg QD, in combination with doravirine establishes and maintains viral suppression through 48 weeks in treatment-naive adults with HIV-1 infection. Late-breaking Oral Presentation. Wednesday, July 24. Abstract WEAB0402LB.*
12. *Ibanescu R-I, Oliveira M, Spira B, et al. Favourable outcome on in vitro selections with novel prodrug GS-9131. CROI 2019, Seattle. Abstract Number: 482.*

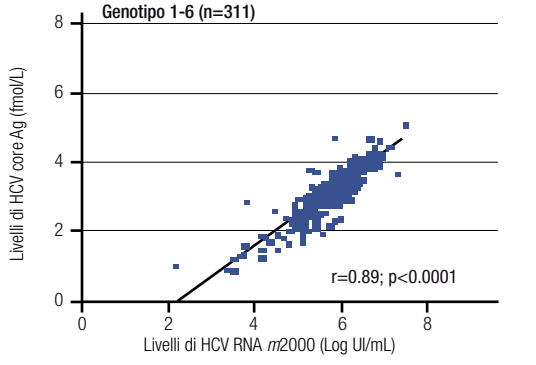
Antigene core dell'HCV (HCVcAg) per identificare l'infezione attiva da HCV e monitorare l'efficacia della terapia antivirale

Antonio Izzi
Azienda Ospedaliera dei Colli - Ospedale Domenico Cotugno, Napoli

L'infezione cronica da HCV è uno dei principali problemi di sanità pubblica internazionale con un *burden* attuale stimato di circa 66 milioni di persone infette a livello mondiale ed un peso ancora importante di morbidità e mortalità con circa 260.000 nuovi casi di epatocarcinoma (HCC) HCV correlato/anno e circa 365.000 morti all'anno per *End Stage Liver Diseases* (ESLD) (1). L'infezione rimane asintomatica a lungo per cui la maggior parte dei soggetti (fino all'80%) non sono al corrente di essere portatori del virus.
L'Organizzazione Mondiale della Sanità si è posta l'obiettivo ambizioso di incrementare la diagnosi di infezione da HCV al 90% dei soggetti entro il 2030 con l'80% degli infetti trattati entro la stessa data (2). Pertanto, a tal fine, è necessario uno screening su larga scala e l'adozione di algoritmi diagnostici per incrementare il testing per HCV, il *linkage-to-care* dei pazienti ed il numero delle terapie (3).
L'attuale screening per l'infezione da HCV si basa sul riscontro della positività per anticorpi anti-HCV totali con metodica immunoenzimatica (*Enzyme-linked immunoassay*, ELISA). La conferma dell'infezione virale in atto si ha mediante il rilievo della positività per l'HCV-RNA plasmatico con metodica molecolare quali-quantitativa con un limite internazionale standard di sensibilità analitica di 15 UI/ml. Le ultime Linee guida della Associazione Europea per lo Studio del Fegato (EASL) evidenziano che, laddove ci si trovi in particolari situazioni a risorse limitate, in cui il test per l'HCV-RNA plasmatico non sia disponibile e/o non sia economicamente conveniente, la misurazione dei livelli sierici dell'antigene core di HCV (HCVcAg) con metodica ELISA può essere usata in alternativa per valutare l'efficacia del trattamento antivirale. Tale misurazione dovrebbe essere effettuata al *baseline* e a 12-24 settimane dalla fine della terapia per determinare la risposta virologia sostenuta a 12 o 24 settimane (SVR12 oppure SVR24) (4).
L'HCVcAg è costituito dal peptide nucleocapsidico p 22, rilasciato, durante l'assemblaggio del virione completo, dalle cellule infette nel plasma ed è rilevato precocemente nella storia naturale della infezione da HCV (5). La misurazione dei livelli sierici di HCVcAg viene attualmente effettuata mediante l'Architect® HCV Antigen Assay EIA su piattaforma

L'HCVcAg è un valido marcatore surrogato di replicazione virale, come mostrato dalla significativa correlazione tra i livelli di HCVcAg e di HCV-RNA

FIG. **1** Correlazione tra livelli di HCV core Ag e livelli di HCV-RNA



Chevaliez S et al. J Clin Virol 2014

TAB. **1** Vantaggi di HCVcAg

Importanza della quantificazione di HCVcAg
Rispetto ai tool molecolari Molto meno costoso (7-20 euro) Risultati entro 60 minuti
Consente contemporaneamente lo screening e la diagnosi di infezione attiva
Consente di monitorare la risposta alla terapia con DAA e di individuare anche i relapse
E' un tool alternativo a quelli molecolari, particolarmente in paesi a risorse limitate

L'impiego estensivo di HCVcAg, test più economico delle metodiche molecolari, dovrebbe implementare la diagnosi e favorire l'accesso al trattamento anti-HCV

Architect della Abbott Diagnostici, test rapido che fornisce i risultati in circa 60 minuti, approvato in atto per la pratica clinica in Europa ma non ancora dalla FDA americana. Il *range* della quantificazione della metodica va da 3 a 20.000 fmol/L. I livelli sierici di HCVcAg correlano significativamente con i livelli di HCV-RNA (**Figura 1**) (6): l'HCVcAg è pertanto un indicatore di infezione virale attiva e marcatore surrogato della replicazione virale.

Una recente revisione sistematica dei risultati su 8.136 campioni testati, ha evidenziato che soltanto lo 0.56% di essi era HCVcAg positivo ed HCV-RNA negativo, mentre il 3.2% dei campioni è risultato HCV-RNA positivo ed HCVcAg negativo (7). Il limite della sensibilità analitica della metodica (LLOD) è di 3 fmol/L e corrisponde a 500-3.000 UI/ml di HCV-RNA alla RT-PCR, in base al genotipo virale (8). Il *range* dinamico della metodica di quantificazione dell'HCVcAg va da 3 a 20.000 fmol/L.

La determinazione dei livelli di HCVcAg è risultata di utilità clinica durante e dopo il trattamento con i farmaci antivirali ad azione diretta (*Direct-Acting Antivirals*, DAA) con una similarità predittiva a quella del HCV-RNA plasmatico per la SVR, nonché una concordanza > 99% con l'HCV-RNA ed una equivalenza nell'identificare i relapse (9-10). L'HCVcAg si è rivelato in grado di identificare correttamente il 99.6% dei pazienti con viremia in atto e discriminare il 100% dei pazienti che hanno fallito il trattamento (9). I livelli di HCVcAg possono essere tranquillamente usati come marcatori surrogati della replicazione di HCV per la diagnosi ed il monitoraggio dell'efficacia della terapia *on treatment* e post-trattamento (**Tabella 1**).

L'impiego più estensivo di HCVcAg, test molto meno costoso rispetto alle metodiche molecolari, dovrebbe, in prospettiva futura, implementare le diagnosi e favorire un incrementato accesso alle terapie nonché la semplificazione del monitoraggio dell'efficacia della stessa in contesti a limitate risorse economiche (11).

Bibliografia

1. *Razavi H. Polaris Observatory 2019. The short and long term impact of scaling up treatment for hepatitis B and C on diseases burden. EASL Liver Meeting, Vienna 2019.*
2. *Thomas DL. Global elimination of viral hepatitis. N Engl J Med 2019; 380:2041-50.*
3. *Hellard ME, Chou R, Easterbrook P. WHO guidelines on testing for hepatitis B and C-meeting targets for testing. BMC Infect Dis 2017; 17:703.*
4. *European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C. J Hepatol 2018; 69:461-511.*
5. *Fourati S, Feld JJ, Chevaliez S, Luhmann N. Approaches for simplified HCV diagnostic algorithms. JIAS 2018; 21:e25058.*
6. *Chevaliez S, Soulier A, Poiteau L, et al. Clinical utility of hepatitis C virus core antigen quantification in patients with chronic hepatitis C. J Clin Virol 2014; 61:145-8.*
7. *Khan H, Hill A, Main J, et al. Can Hepatitis C Virus Antigen Testing Replace Ribonucleic Acid Polymerase Chain Reaction Analysis for Detecting Hepatitis C Virus? A Systematic Review. Open Forum Infect Dis 2017; 4, ofw252.*
8. *Ross RS, Viazov S, Salloum S, et al. Analytical performance characteristics and clinical utility of a novel assay for total hepatitis C virus core antigen quantification. J Clin Microbiol 2010; 48:1161-1168.*
9. *Chevaliez S, Feld J, Cheng K, et al. Clinical utility of HCV core antigen detection and quantification in the diagnosis and management of patients with chronic hepatitis C receiving an all-oral, interferon-free regimen. Antivir Ther. 2018; 23:211-217.*
10. *Lamoury FMJ, Sokera A, Martinez D, et al. Hepatitis C virus core antigen: A simplified treatment monitoring tool, including for post-treatment relapse. J Clin Virol 2017; 92:32-38.*
11. *van Tilborg M, Al Marzooqi SH, Wong WM, et al. HCV core antigen as alternative to HCV RNA testing in the era of direct-acting antivirals: retrospective screening and diagnostic cohort studies. Lancet Gastroenterol Hepatol 2018; 12:856-64.*

Le meta-analisi in medicina: utilità clinica e limiti

■ **Ciro Celsa, Giuseppe Cabibbo, Calogero Cammà**
Sezione di Gastroenterologia ed Epatologia, Dipartimento di Promozione della Salute, Materno-Infantile, di Medicina Interna e Specialistica di Eccellenza (PROMISE), Università di Palermo

La meta-analisi di dati aggregati

L'aumento esponenziale del numero di trial randomizzati controllati (RCT) in gastroenterologia, epatologia o oncologia digestiva, e la crescente complessità strutturale e metodologica degli studi pubblicati hanno contribuito a generare risultati talvolta conflittuali e non conclusivi. Le cause sono ascrivibili alla diversità delle popolazioni reclutate nei RCT, l'insufficiente dimensione campionaria e la diversa qualità metodologica.

I RCT rappresentano ad oggi il migliore strumento per la valutazione dell'efficacia comparativa di un nuovo intervento terapeutico. Nel caso di RCT multipli, i loro risultati possono essere valutati cumulativamente in una (o più) revisioni sistematiche o in una meta-analisi (MA). La MA è una tecnica clinico-statistica che, attraverso un processo formale di integrazione sistematica dei dati provenienti da diverse sperimentazioni cliniche su uno stesso trattamento, consente una successiva aggregazione dei risultati dei singoli studi (non necessariamente RCT) in un'unica stima quantitativa cumulativa *(pooled)* degli effetti.

Il numero delle MA pubblicato negli ultimi dieci anni in epatologia è aumentato significativamente, soprattutto in alcuni ambiti di ricerca come la terapia delle epatiti croniche virali, la terapia dell'ipertensione portale, il trattamento dell'epatocarcinoma. In presenza di uno specifico problema clinico, l'obiettivo della MA è sintetizzare i risultati disponibili in modo da incrementare la potenza statistica rispetto ai singoli studi ed ottenere una stima più precisa dell'efficacia degli interventi terapeutici. La metodologia alla base della MA dev'essere precisa e rigorosa in termini di definizione dell'obiettivo dello studio e dei criteri di inclusione ed esclusione degli studi; esaustività nella ricerca e nell'analisi critica degli studi secondo protocolli prestabiliti; estrazione dei dati ed analisi statistica; interpretazione dei risultati e dell'eventuale eterogeneità osservata; valutazione della qualità dei trial e dei possibili bias.

Obiettivo delle meta-analisi è sintetizzare i risultati disponibili e, incrementando la potenza statistica, ottenere una stima più precisa dell'efficacia degli interventi terapeutici

Gli studi eleggibili per l'inclusione in una MA possono presentare eterogeneità sia nelle caratteristiche cliniche dei pazienti inclusi e dei trattamenti ricevuti, sia nel disegno e nella qualità metodologica e tale eterogeneità si ripercuote sull'accuratezza della stima.

Un punto centrale nella conduzione di una MA è la combinabilità dei risultati dei singoli studi: per ottenere una stima cumulativa accurata dell'effetto del trattamento e della sua variabilità, le caratteristiche cliniche dei pazienti e le caratteristiche metodologiche dei trial devono essere omogenee. Inoltre, è chiaro che errori strutturali o metodologici dei singoli trial, riducono l'affidabilità delle conclusioni della MA: una MA che include studi di bassa qualità, sarà una MA di bassa qualità.

La meta-analisi di dati individuali

L'utilizzo di dati aggregati rappresenta un altro limite delle MA convenzionali, poiché chi conduce una MA raramente dispone della possibilità di accedere direttamente ai database degli studi originali. L'utilizzo dei dati aggregati rende difficile la valutazione di potenziali modificatori di effetto importanti come età, sesso o severità di malattia. In questa prospettiva la MA per dati individuali (MIPD), avendo l'accesso ai database dei singoli trial, consente un'analisi più accurata sia dei risultati globali sia dei risultati in differenti sottogruppi di pazienti. Ad esempio, in epatologia, diverse MA di dati aggregati avevano generato risultati non conclusivi sull'efficacia del *transjugular porto-systemic shunt* (TIPS) nel miglioramento della sopravvivenza dei pazienti con ascite refrattaria. Successivamente, una MIPD ha identificato profili clinici con maggiore o minore probabilità di ottenere un beneficio clinico dall'intervento terapeutico. In tal senso, la MIPD permette una migliore identificazione di sottogruppi di pazienti in cui l'effetto dell'intervento terapeutico è diverso e può contribuire ad una migliore personalizzazione delle cure.

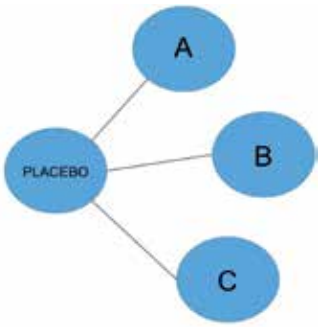
Network Meta-Analysis

Affinchè il processo clinico decisionale si svolga in maniera corretta, è necessario che tutti gli interventi terapeutici disponibili e rilevanti vengano confrontati fra di loro. Tuttavia, nei trial registrativi, i nuovi farmaci vengono quasi sempre confrontati con il placebo o con lo standard di cura, ma non fra di loro. In assenza di trial *head to head* che confrontano direttamente due interventi terapeutici, un confronto indiretto può fornire un'evidenza sulla loro differenza di efficacia. Se due trattamenti non sono mai stati confrontati fra di loro, ma sono stati confrontati con un comparatore comune, è possibile utilizzare gli effetti relativi dei due trattamenti verso il comparatore. I confronti indiretti possono essere utilizzati non solo quando i confronti diretti mancano, ma anche quando questi ultimi sono disponibili, in modo da rendere più precisa la stima dell'efficacia di un intervento.

La *network meta-analysis* (NMA) è uno strumento clinico-metodologico che consente di analizzare e combinare simultaneamente sia confronti diretti derivati da RCT *head to head* che confronti indiretti in un network di RCT che hanno un comparatore comune, ampliando gli scopi della MA convenzionale. L'inclusione di confronti multipli fra coppie di interventi permette di ottenere una stima dell'efficacia relativa di un trattamento, necessaria alla valutazione comparativa dell'efficacia. Il network viene rappresentato graficamente con punti (che indicano gli interventi terapeutici) e linee (continue se sono disponibili RCT con confronti diretti, discontinue se il confronto è indiretto).

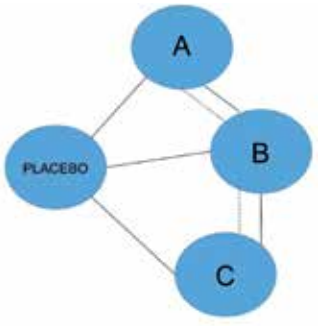
La NMA può anche basarsi esclusivamente su confronti indiretti (**Figura 1**) oppure, in presenza di trial *head to head* che confrontano due interventi terapeutici, è possibile combinare evidenze dirette e indirette e ottenere un confronto misto *(mixed treatment comparison)* (**Figura 2**).

FIG. **1** NMA su confronti indiretti



Tre farmaci (A, B e C) sono stati confrontati con placebo (P) in tre o più RCT: poiché tutti gli interventi sono connessi tra di loro nel network, è possibile confrontare indirettamente A versus B, A versus C e B versus C.

FIG. **2** NMA per confronto misto



Il confronto fra A e B (e allo stesso modo fra A e C e fra B e C) è basato sia su evidenze dirette, derivanti dal RCT A versus B, che su evidenze indirette, derivanti dai confronti A versus P e B versus P. Graficamente il network viene rappresentato come un'ansa chiusa.

Le network meta-analysis consentono di combinare evidenze dirette o indirette, in caso di trial head to head che confrontano due interventi terapeutici

Una questione chiave riguardo la significatività dei risultati ottenuti dalla NMA è quella della randomizzazione, che è mantenuta solo all'interno dei trial individuali. Se gli RCT inclusi sono diversi fra di loro (eterogeneità clinica) e queste differenze riguardano caratteristiche cliniche, di laboratorio o strumentali in grado di influenzare la efficacia del trattamento (i cosiddetti modificatori di effetto), la valutazione quantitativa indiretta del beneficio di un determinato trattamento può risultare distorta. Il confronto indiretto si basa infatti su una assunzione di somiglianza, cioè i trial del trattamento A vs Placebo, trattamento B vs Placebo e trattamento C vs Placebo devono essere simili tra di loro in termini di modificatori di effetto per poter ottenere una stima indiretta precisa degli effetti di A vs B, B vs C e A vs C (**Figura 1**).

Nuovi sviluppi metodologici delle tecniche di meta-analisi

Una altra criticità negli attuali meccanismi di implementazione e registrazione dei nuovi trattamenti innovativi, oltre alla già sottolineata mancanza di confronti diretti tra l'attuale standard di cura e il trattamento innovativo, è rappresentata dal crescente utilizzo di marcatori surrogati *(surrogate endpoints)* per quantificare in tempi più brevi il beneficio del trattamento innovativo. Tuttavia questo utilizzo di marcatori surrogati pone il problema della valutazione e validazione del marcatore surrogato rispetto all'endpoint vero rappresentato dalla sopravvivenza.

Le multivariate network meta-analysis sono in grado di combinare e incorporare gli effetti terapeutici misurati su endpoint surrogati

Pertanto nuove tecniche di meta-analisi sono in via di implementazione con lo scopo di incorporare multipli marcatori surrogati nella valutazione dell'impatto che il trattamento innovativo potrebbe avere sugli endpoint veri, in particolare sulla sopravvivenza. Queste tecniche innovative vengono definite come *multivariate network meta-analysis* (MVNMA) in quanto sono in grado di combinare ed incorporare gli effetti terapeutici misurati su endpoint surrogati con il beneficio clinico valutato con l'utilizzo di endpoint veri.

Bibliografia

1. *Egger M, Smith GD, Sterne JA. Uses and abuses of meta-analysis. Clin Med 2001; 1:478-84.*
2. *Egger M, Smith GD. Meta-analysis. Potentials and promise. BMJ 1997; 315:1371-4.*
3. *Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003; 327:557-60.*
4. *Smith GD, Egger M, Phillips AN. Meta-analysis. Beyond the grand mean? BMJ 1997; 315:1610-4.*
5. *Smith GD, Egger M. Meta-analysis. Unresolved issues and future developments. BMJ 1998; 316:221-5.*
6. *Sterne JA, Egger M, Smith GD. Systematic reviews in health care: Investigating and dealing with publication and other biases in meta-analysis. BMJ 2001; 323:101-5.*
7. *Jansen JP, Fleurence R, Devine B, et al. Interpreting indirect treatment comparisons and network meta-analysis for health-care decision making: report of the ISPOR Task Force on Indirect Treatment Comparisons Good Research Practices: part 1. Value Health. 2011; 14:417-28.*
8. *Bujkiewicz S, Thompson JR, Riley RD, et al. Bayesian meta-analytical methods to incorporate multiple surrogate endpoints in drug development process. Stat Med. 2016; 35:1063-89.*

Epidemiologia ed impatto dell'infezione da virus dell'epatite E in Italia

■ **Enea Spada**
Dipartimento di Malattie Infettive, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Il virus dell'epatite E (HEV) è un virus a RNA, senza involucro, appartenente alla famiglia degli *Hepeviridae* (genere *Orthohepevirus*, specie *Orthohepevirus A*), i quali infettano mammiferi, uccelli e pesci. Nella specie *Orthohepevirus A*, almeno quattro genotipi (da HEV1 a HEV4) causano epatite nell'uomo (1).

HEV1 e HEV2 infettano solo l'uomo nelle aree sottosviluppate di Asia, Africa e Centro-Sud America; la trasmissione è feco-orale, di solito attraverso l'acqua contaminata, provocando spesso epidemie. La malattia si manifesta principalmente in giovani adulti, ed è severa in gravidanza e negli epatopatici (1).

HEV3 e HEV4 infettano l'uomo e vari mammiferi domestici e selvatici (suini, cinghiali, cervi e conigli) che sono i serbatoi del virus per l'uomo (zoonosi). HEV3 è diffuso nelle aree sviluppate di Europa, Nord America, Asia (Cina, Giappone) e Oceania; HEV4 è prevalente in Asia ma si trova anche in Europa (1, 2). Questi ultimi due genotipi si trasmettono all'uomo principalmente attraverso l'ingestione di carne (ed organi) di animali infetti consumata cruda o poco cotta, o per contatto diretto con essi (es. allevatori, macellai). La trasmissione può avvenire anche attraverso il consumo di verdure, frutta, molluschi e acqua potabile contaminata da feci infette.

Infine, è dimostrata anche la trasmissione mediante trasfusione di sangue, emoderivati ed organi trapiantati (1). Il rischio di trasmissione trasfusionale dell'HEV ha dato origine a studi di prevalenza su donatori di sangue in quasi tutto il mondo ed ha dato impulso all'implementazione dello screening per HEV delle donazioni di sangue in vari paesi (2, 3). Il rischio di trasmissione sessuale del virus appare invece trascutabile. L'infezione da HEV3 e HEV4 è di solito lieve ed asintomatica, ma i soggetti immunodepressi (pazienti trapiantati, in trattamento chemioterapico, affetti da neoplasie ematologiche, soggetti HIV positivi) possono sviluppare epatite cronica e cirrosi. Tali pazienti rispondono bene, ma non sempre, alla terapia con ribavirina (1).

Mentre i genotipi HEV1 e HEV2 infettano solo l'uomo, HEV3 e HEV4 infettano l'uomo e mammiferi domestici e selvatici che diventano serbatoi del virus per l'uomo

Diffusione dell'infezione umana da HEV in Europa

Studi condotti in Europa tra la popolazione generale e i donatori di sangue hanno riportato tassi di prevalenza di anticorpi anti-HEV (IgG) tra 0.6% e 52.5%, con ampie variazioni anche nello stesso paese (2, 3).

Questa variabilità sembra dovuta principalmente alla diversa performance dei vari test anti-HEV utilizzati, ma anche a fattori geografico-ambientali (natura locale, abitudini alimentari, presenza di animali serbatoio e contaminazione territoriale) ed alle caratteristiche della popolazione esami-

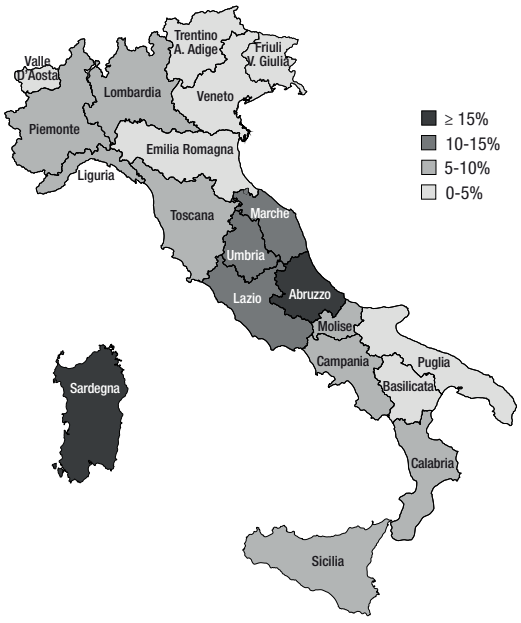
In Italia il tasso di prevalenza media di anti-HEV è dell'8.7% con importanti variazioni in alcune aree geografiche dovute ad abitudini alimentari e a fattori ecologici/ambientali

nata (età, sesso, ecc.). I tassi di anti-HEV più elevati (52.5%) sono stati rilevati nella regione dei Midi-Pirenei, nella Francia meridionale, e sono stati correlati all'abitudine al consumo di salsicce di fegato di maiale poco cotte *(figatellu)* (4). La prevalenza rilevata negli altri paesi europei era del 27% in Olanda, 22.4% in Francia, 19,9% in Catalogna, 19.8% in Danimarca, 13.5% in Austria, 5.3% in Irlanda, 16.2% in Inghilterra, 10% in Galles, 4.7% in Scozia, e 6.8% in Germania. In tutti questi paesi la prevalenza aumentava con l'età ed in alcuni di essi era più elevata nei maschi (2-4).

L'infezione umana da HEV in Italia

In Italia, uno studio recente condotto tra i donatori di sangue in tutte le regioni ha mostrato una prevalenza di anti-HEV complessiva dell'8.7%, con variazioni interregionali fino a 10 volte (dal 22.8% in Abruzzo al 2.2% in Basilicata) (5).

FIG. **1** Prevalenza di anticorpi anti-HEV IgG nelle regioni italiane



Modificato da: Spada E et al. Blood Transfus. 2018; 16:413-421

Tassi di prevalenza regionali assai superiori alla media nazionale si sono osservati oltre che in Abruzzo anche in Sardegna (19,9%).

Tassi superiori alla media, ma intorno al 10-15%, sono stati rilevati in diverse regioni dell'Italia centrale (Lazio, Umbria e Marche) (**Figura 1**). Inoltre, in alcune regioni vi erano province con tassi di anti-HEV superiori al 30%, come in Sardegna (**Figura 2**) ed Abruzzo (L'Aquila 31.6%). Le ragioni di tali importanti variazioni non sono perfettamente note, ma probabilmente risiedono nelle abitudini alimentari locali ed in fattori geografici ed ecologici/ambientali. In Italia, il ruolo di certe abitudini alimentari nella diffusione dell'HEV è stato chiaramente dimostrato da uno studio condotto a L'Aquila, in cui la prevalenza di anti-HEV tra gli emodonatori fu del 49% ed il consumo di salsicce essiccate di fegato di maiale crude risultò essere la causa principale dell'infezione (6).

Relativamente al ruolo dei fattori ecologici/ambientali nella diffusione dell'HEV, è paradigmatica la situazione osservata in Sardegna nello studio sopra citato (5). In questa regione, è stata documentata una corrispondenza geografica precisa tra le aree di allevamento brado di suini e quelle ad elevata prevalenza di HEV (**Figura 2**) (7).

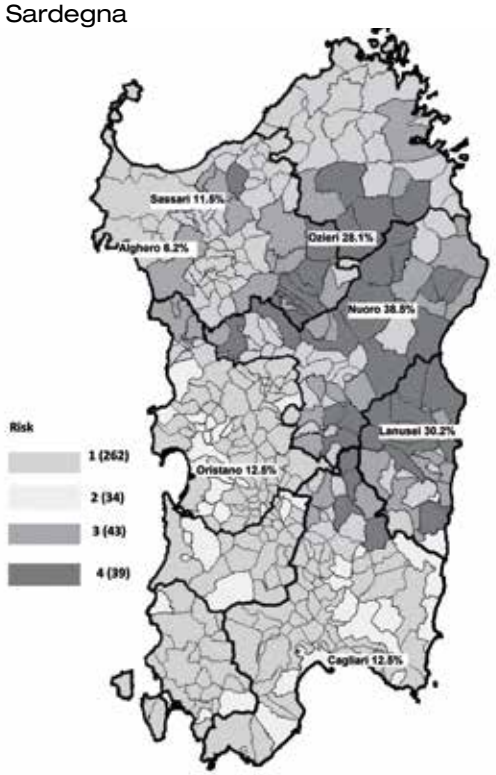
Negli allevamenti bradi di suini aumenta il rischio di trasmissione di infezioni (non solo di HEV) ad altri suini o altri animali selvatici e viceversa. In particolare, i cinghiali sono stati implicati nella trasmissione dell'HEV a suini allo stato brado. L'espansione delle popolazioni di cinghiali e di suini allo stato brado causa inoltre una diffusa contaminazione del suolo e dei corsi d'acqua circostanti (5, 6).

Questa situazione potrebbe riscontrarsi anche in altre regioni che soffrono il problema del sovrappopolamento dei cinghiali quali Abruzzo, Lazio e Toscana.

Uno studio molto recente condotto tra gli emodonatori dell'Abruzzo ha rilevato una incidenza di

A differenza di altri paesi europei, l'impatto clinico in Italia dell'epatite E in termini di morbilità e mortalità è abbastanza modesto

FIG. **2** Allevamento di suini allo stato brado in Sardegna



Nelle tonalità più scure del grigio (3 e 4) sono indicate le aree a maggior rischio di infezione da Virus della peste suina africana a causa della produzione di suini allo stato brado. Queste aree corrispondono perfettamente a quelle in cui, nello studio di Spada, et al. (5) sono stati riscontrati i più alti tassi di prevalenza di IgG anti-HEV tra i donatori di sangue sardi.

Modificato da Programma straordinario 2015-2017 per l'eradicazione dell'infezione da peste suina africana. https//www.regione.sardegna.it/documenti/1_73_20141230130127.pdf (aggiornato il 24.11.2017)

L'infezione da HEV è una grave minaccia per i pazienti immunocompromessi, per i quali il rischio di infezione risiede nel consumo di cibi contaminati poco cotti e nelle trasfusioni di sangue

nuove infezioni (2.1/100 anni persona) assai superiore a quella rilevata per HEV3 nella popolazione generale di altri paesi occidentali. In tale studio il consumo di salsicce di cinghiale essiccate risultò una assai probabile causa di infezione (8).

Non sembra invece esserci in Italia una correlazione tra diffusione dell'HEV e livello di produzione suinicola. Infatti nelle regioni a più intenso allevamento suinicolo (Lombardia, Piemonte, Emilia-Romagna e Veneto), le prevalenze di HEV sono pari o più basse rispetto alla media del Paese (5). Malgrado la trasmissione dell'HEV attraverso la trasfusione di sangue sia stata documentata in alcuni paesi europei, essa non è finora stata mai osservata in Italia. Comunque, sono necessari ulteriori studi, specie nelle aree ad alta prevalenza, per identificare chiaramente tutte le possibili fonti e i fattori favorenti la trasmissione del virus in Italia.

L'impatto clinico dell'infezione umana da HEV in Italia

La notifica dell'epatite E al sistema di sorveglianza italiano per l'epatite virale acuta (SEIEVA) è iniziata solo nel 2007. Nel periodo 2007-2018, sono stati segnalati 345 casi di epatite E, passando da 12 casi nel 2007 a 49 casi nel 2018 (9). L'incidenza annuale è stata pari a circa 1/1.000.000 abitanti.

Dal 2007 i casi autoctoni (cioè, acquisiti in Italia e causati da HEV3) sono aumentati progressivamente e rappresentavano nel 2018 oltre il 90% del totale dei casi.

Tutti gli anni, la maggior parte delle notifiche sono pervenute da regioni aventi laboratori attrezzati per la diagnosi della malattia.

La bassa incidenza registrata dal SEIEVA sembra essere in disaccordo con il quadro epidemiologico mostrato dagli studi più recenti sopra riportati. Sarebbe perciò opportuno implementare l'esecuzione del test HEV in caso di sospetto di epatite acuta. Tuttavia, è bene notare che mentre praticamente tutti i casi segnalati al SEIEVA sono casi sintomatici, la maggior parte delle infezioni da HEV3 e HEV4 sono asintomatiche, passando misconosciute. Finora non vi sono stati casi di epatite cronica E documentati in Italia.

Conclusioni

Da quanto riportato, è chiaro come l'impatto clinico dell'epatite E (in termini di morbilità e mortalità) sia in Italia abbastanza modesto.

L'infezione da HEV è una grave minaccia soprattutto per le persone immunocompromesse e per esse il rischio d'infezione risiede soprattutto nel consumo di cibi contaminati poco cotti e nella trasfusione di sangue o emoderivati contenenti il virus. Tuttavia, mentre questi pazienti sono di solito avvertiti di evitare di mangiare cibi crudi o poco cotti, sono d'altra parte quelli più inclini a ricevere trasfusioni di sangue.

Anche se nei donatori di sangue italiani i tassi di anti-HEV sono tra i più bassi in Europa, esistono in Italia alcune aree iperendemiche. Lo screening universale per HEV RNA delle donazioni di sangue è già stato implementato in alcuni paesi europei (Regno Unito, Irlanda, Olanda) mentre in altri (Germania, Francia) è stato adottato lo screening selettivo (cioè, sul sangue destinato alla trasfusione nei pazienti immunocompromessi) (3).

L'Italia è in fase di valutazione. Considerato il quadro epidemiologico esistente probabilmente anche per l'Italia lo screening selettivo (associato all'adozione di misure di prevenzione da parte di pazienti a rischio, particolarmente nelle regioni iperendemiche) potrebbe essere una valida soluzione (8).

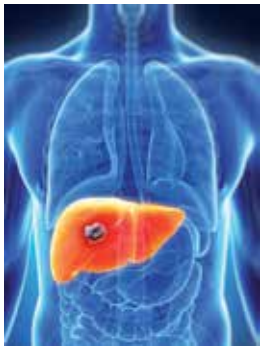
Come in altri paesi europei anche in Italia potrebbero risultare utili azioni come lo screening selettivo sul sangue destinato ai soggetti immunocompromessi, insieme a misure di prevenzione nei pazienti a rischio

Bibliografia

1. *Donnelly MC, Scobie L, Crossan CL, et al. Review article: hepatitis E-a concise review of virology, epidemiology, clinical presentation and therapy. Aliment Pharmacol Ther 2017; 46:126-41.*
2. *Hartl J, Otto B, Madden RG, et al. Hepatitis E seroprevalence in Europe: a meta-analysis. Viruses. 2016; 8.pii:E211.*
3. *Domanovic D, Tedder R, Blümel J, et al. Hepatitis E and blood donation safety in selected European countries: a shift to Screening? Euro Surveill 2017; 22.pii:30514.*
4. *Mansuy JM, Gallian P, Dimeglio C, et al. A nationwide survey of hepatitis E viral infection in French blood donors. Hepatology. 2016; 63:1145-54.*
5. *Spada E, Pupella S, Pisani G, et al. A nationwide retrospective study on prevalence of hepatitis E virus infection in Italian blood donors. Blood Transfus. 2018; 16:413-421.*
6. *Lucarelli C, Spada E, Taliani G, et al. High prevalence of anti-hepatitis E virus antibodies among blood donors in central Italy, February to March 2014. Euro Surveill. 2016; 21.pii:30299.*
7. *Programma straordinario 2015-2017 per l'eradicazione dell'infezione da peste suina africana. https//www.regione.sardegna.it/documenti/1_73_20141230130127.pdf (aggiornato il 24.11.2017).*
8. *Marcantonio C, Pezzotti P, Bruni R, et al. Incidence of hepatitis E virus infection among blood donors in a high endemic area of Central Italy. J Viral Hepat. 2019; 26:506-512.*
9. *Epicentro. Bollettino Seieva. https://www.epicentro.iss.it/epatite/Bollettino-Seieva (accesso in data 28/9/2019).*

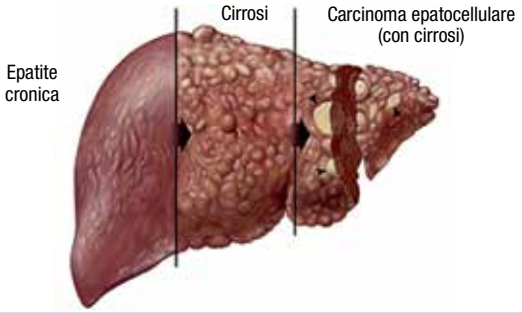
Marcatori sierologici tumorali per diagnosi precoce e follow-up dell'epatocarcinoma

Emanuela Rolle
Città della Salute e della Scienza - Ospedale Molinette, Torino



Il carcinoma epatocellulare (HCC) è la quinta neoplasia più frequente al mondo e rappresenta la seconda causa di morte per cancro (1). Il 90% circa degli epatocarcinomi è associato all'infezione cronica da HCV e da HBV, all'eccessivo consumo di alcol e all'esposizione all'aflatossina. La cirrosi epatica è il fattore di rischio più importante per l'HCC, poiché può essere causata da epatiti croniche virali (HCV e HBV), dall'abuso cronico di alcol, da malattie metaboliche acquisite, come la NAFL *(non-alcoholic fatty liver disease)* o da malattie metaboliche ereditarie, come l'emocromatosi genetica (**Tabella 1**).
Il rischio annuale di sviluppare HCC nel paziente affetto da cirrosi epatica è dell'1-8%; circa 1/3 dei pazienti affetti da cirrosi epatica sviluppa questa neoplasia nel corso della vita.

Evoluzione dal fegato normale alla cirrosi e all'epatocarcinoma



Le possibilità terapeutiche disponibili vanno dalla chirurgia resettiva, ai trattamenti loco-regionali termoablativi e angiografici, alla radioterapia stereotassica, alla terapia medica farmacologica fino al trapianto di fegato. Purtroppo, la diagnosi viene frequentemente effettuata in stadi avanzati di malattia, limitando le possibilità terapeutiche e l'efficacia delle stesse.
Questi dati determinano la necessità di una diagnosi tumorale precoce, al fine di migliorare una prognosi altrimenti infausta. I pazienti a rischio di sviluppo di HCC dovrebbero, infatti, a tal scopo essere inseriti in appositi programmi di screening.
I programmi di screening prevedono per i soggetti a specifico rischio di sviluppo di malattia, secondo le attuali Linee Guida, l'esecuzione di ecografia addominale epatica semestrale in combinazione o meno al dosaggio sierico del marcatore tumorale alfafetoproteina (AFP) (2, 3, 4).
In ragione dell'elevata eterogeneità dell'epatocarcinoma nel corso degli anni, diversi biomarcatori espressi da questo tumore sono stati studiati e sono attualmente in valutazione.

A causa del frequente ritardo diagnostico, l'HCC rappresenta la quinta neoplasia più diffusa e la seconda causa di morte per cancro al mondo

La cirrosi, determinata da infezioni da HBV e HCV, abuso di alcol e malattie metaboliche, è il fattore di rischio più importante per l'HCC

TAB. **1** Principali fattori di rischio per HCC nel mondo

	Alcol (%)	HBV (%)	HCV (%)	Altro (%)
Europa				
Occidentale	32	13	44	10
Centrale	46	15	29	10
Orientale	53	15	24	8
Nord America	37	9	31	23
Latino America Andino	23	45	12	20
Asia				
Est	32	41	9	18
Pacifico	18	22	55	6
Sud	31	26	22	21
Africa				
Nord, Medio Oriente	13	27	44	16
Sud (sub-Sahariana)	40	29	20	11
Ovest (sub-Sahariana)	29	45	11	15

EASL Clinical Practice Guidelaines: Management of hepatocellular carcinoma. Journal of Hepatology 2018; 69:182-236

Fra questi l'alfafetoproteina (AFP), la des-gamma-carbossiprotrombina (DCP), anche nota come PIVKA II (protrombina indotta dall'assenza di vitamina K), l'alfafetoproteina glicosilata (frazione L3), l'alfa-L fucosidasi, il Glypican 3 (GPC3). Questo ultimo risulta infatti iper-espresso nel 75% dei tumori epatici e nel 72% degli HCC, con valori circolanti incrementati nel 40-53% dei pazienti affetti da epatocarcinoma (5).

La DCP si è dimostrata elevata nei pazienti affetti da HCC, come esito di un difetto acquisito nella fase di carbossilazione post-traduzionale del precursore della protrombina all'interno delle cellule tumorali. Questa caratteristica del marcatore rende però necessario "colmare" la carenza di vitamina K spesso presente nei pazienti affetti da cirrosi epatica, prima di dosare il marcatore stesso.

Per quanto riguarda la recidiva tumorale, la risposta terapeutica, la progressione di malattia e la sopravvivenza del paziente, sono stati valutati marcatori di proliferazione (PCNA, Ki67, Mcm2, Mb1), regolatori dell'apoptosi (Fas, Fas L) e del ciclo cellulare (Cyclin E, Cdc2, p27), promotori tumorali (Ras, C Myc, C Erb2, EGF R), molecole di adesione (caderina E, ICAM1, CD44) e di invasività tumorale (MMP, uPa) e promotori dell'angiogenesi (VEGF, bFGF). Essi si sono mostrati talora prognosticamente utili, sebbene ad oggi nessuno di questi abbia evidenziato le caratteristiche necessarie per essere considerato marcatore tumorale applicabile in ambito di screening e sorveglianza.

Più recentemente è stata dimostrata con tecniche di immunoistochimica l'iper-espressione delle varianti proteiche dell'antigene Squamous Cell Carcinoma (SCCA-1, 2 e PD) all'interno di biopsie chirurgiche di resezioni tumorali di HCC.

I livelli di SCCA IgM nei pazienti affetti da cirrosi epatica ad alto rischio di sviluppare HCC risultano più alti rispetto a quelli a basso rischio e questo dato potrebbe in futuro dimostrarsi utile nell'ambito della sorveglianza (6).

Il marcatore più noto e usato nell'HCC rimane certamente l'AFP che, sebbene risulti elevata (valori superiori a 20 ng/mL) in molti dei pazienti affetti da questa neoplasia, mostra percentuali di sensibilità (5-20%) e specificità (70-80%) basse.

I pazienti con HCC mostrano valori elevati di AFP in una quota molto variabile secondo gli studi presenti in letteratura (30-70%), e questi valori, purtroppo, sono elevati nelle fasi iniziali solo in una piccola percentuale (10-20%), limitandone così l'utilità nella fase diagnostica (7). Questa caratteristica consente però di identificare un sottogruppo di tumori particolarmente aggressivi.

È noto come livelli persistentemente elevati di AFP rappresentino un fattore di rischio per lo sviluppo del tumore, sebbene valori fluttuanti possano essere anche essere correlati ad oscillazioni viremiche, nei pazienti ad eziologia HBV e HCV o a peggioramenti della funzione epatica.

Data l'elevata eterogeneità di HCC, non è ad oggi definito il marcatore tumorale clinicamente più utile nello screening e nella sorveglianza dei pazienti

In questo setting i valori di AFP possono essere utili per definire una popolazione a rischio, con un ruolo maggiore nella fase diagnostica, ma non in quella di sorveglianza.
Alcuni studi suggeriscono poi la combinazione di AFP e AFP-L3 per aumentare la sensibilità diagnostica dell'HCC nella sue fasi iniziali (8).
In conclusione, specie a causa della forte eterogeneità dell'epatocarcinoma, ad oggi non è possibile definire quale sia "il marcatore tumorale" clinicamente più utile nello screening e nella sorveglianza dei pazienti affetti da questa neoplasia, sebbene sicuramente, oltre alla nota AFP, l'affiancamento di questa ad altre molecole, la continua ricerca e l'affacciarsi di nuovi marcatori nel panorama più recente, potranno in futuro dare utili risposte.

L'affiancamento di AFP ad altre molecole, così come la ricerca e la disponibilità di altri marcatori daranno in futuro utili risposte

Bibliografia

1. *Akinyemiju T, Abera S, Ahmed M. The burden of primary liver cancer and underlying etiologies from 1990 to 2015 at the global, regional, and national level. JAMA Oncol 2017; 3:1683-1691.*
2. *Heimbach JK, Kulik LM, Finn RM. AASLD Guidelines for the treatment of hepatocallular carcinoma. Hepatology. 2018; 67:358-380.*
3. *EASL Clinical Practice Guidelines: Managment of hepatocellular carcinoma. Journal of Hepatology 2018; 69:182-236.*
4. *Zhu AX. Hepatocellular carcinoma: are we making progress? Cancer Invest 2003; 2:418-28.*
5. *Hsu HC, Cheng W, Lai PL. Cloning and expression of a developmentally regilated tran script MXR7 in hepatocellular carcinoma: biological significance and temporospatial distribution. Cancer Res 1997; 57:5179-84.*
6. *Pontisso P, Calabrese F, Benvegnù L. Overexpression ofd squamous cell carcinoma antigen variants in hepatocellular carcinoma. Br J Cancer, 2004; 90:833-37.*
7. *Chaiteerakij R, Addissie BD, Roberts LR. Update on biomarkers of hepatocellular carcinoma. Clin Gastroenterol Hepatol 2015; 13:237-245.*
8. *Choi J, Kim GA, Han S. Longitudinal Assesment of three serum biomarkers to detect very early stage of hepatocellular carcinoma. Hepatology 2019; 6:1983-1994.*

Epidemiologia della steatosi epatica associata a dismetabolismo

■ **Stefano Bellentani**
Consulente Gastroenterologo-Epatologo, Studio-Gastro SA ed Epatocentro, Ticino, Svizzera
Corresponding author email: bellentanistefano@gmail.com

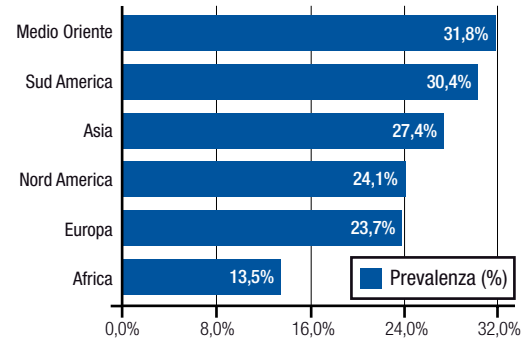
Il fegato grasso, o steatosi epatica, che comprende di solito sia il fegato grasso di origine alcolica (da uso inadeguato di alcol o AFLD: dall'Inglese *Alcoholic Fatty Liver Disease*) che quello di origine non-alcolica (NAFLD: dall'Inglese *NonAlcoholic Fatty Liver Disease*) o dismetabolica, che quello misto (sia di origine alcolica che non alcolica) è la più frequente causa di danno epatico e colpisce il 35-45% della popolazione italiana, in modo diverso a seconda della zona geografica (1). Un adulto su quattro, cioè circa il 25% della popolazione Italiana, è affetto da NAFLD (2). Tale prevalenza sembra essere anche la prevalenza media della popolazione mondiale con percentuali diverse nei vari continenti (3). In una recente metanalisi, infatti (4), la prevalenza di NAFLD è stata stimata essere del 25,2% con il massimo di prevalenza in Medio Oriente e Sud America (31,8% e 30,4%, rispettivamente) e percentuali più basse riportate in Africa (13,5%). In **Figura 1** sono riportati i tassi di prevalenza della NAFLD in Nord America, Europa e Asia, pari rispettivamente a 24,1%, 23,7% e 27,4%.

La NAFLD può trasformarsi in steatoepatite nonalcolica (NASH) ed evolvere in fibrosi e successivamente in cirrosi epatica e/o epatocarcinoma (HCC), soltanto nel 10-15% dei casi, equivalente al 2-4% della popolazione generale, quantomeno in Italia (3). La prevalenza della NASH nella popolazione generale è, infatti, stata stimata tra l'1,5% e il 6,5% (3, 4). Sebbene NAFLD e NASH siano terminologie ancora ampiamente utilizzate da tutto il mondo scientifico, per non escludere la possibile sovrapposizione con danno alcolico definendo allo stesso tempo più chiaramente l'eziologia, andrebbero verosimilmente modificate in termini positivi ed occorrerebbe, quindi, parlare di malattie epatiche dismetaboliche (per esempio steatosi epatica/steatoepatite dismetabolica) (5).

Si stima che nel 2030 il 30% circa di italiani sarà affetto da NAFLD e il 6% da NASH

Esistono alcune categorie a maggior rischio per NAFLD/NASH in cui ovviamente la prevalenza è ancora più alta: in particolare i soggetti con disturbi metabolici, come i pazienti con diabete mellito di tipo 2 (DMT2), dislipidemia, sindrome metabolica e obesità. Non esistono dati italiani recenti derivanti da studi sistematici, se escludiamo quelli provenienti dal progetto Dionysos (2) e dallo studio Bagnacavallo (6); poichè la prevalenza della NAFLD e della NASH in Italia è molto simile alla prevalenza media mondiale, è verosimile che non ci siano differenze importanti tra i risultati di una

FIG. **1** Prevalenza della NAFLD nel mondo



recente meta-analisi di studi condotti in 25 paesi per un totale di oltre 200.000 pazienti (7), in cui la prevalenza della NAFLD era del 55,5% (*range* 47,3-63,7%) con il picco in Europa (in media 68%). I dati sono però molto eterogenei a seconda della età media e della regione geografica. Sempre in questa metanalisi, in 10 studi è anche stato dimostrato che la prevalenza stimata della NASH nei pazienti con DMT2 era del 37% (24,7-50,0%). In 7 di questi studi sottoposti ad analisi meta-analitica, la prevalenza di fibrosi avanzata nei pazienti con NAFLD e DMT2 era del 17% (7,2-34,8%) (7).

La NAFLD è anche strettamente legata all'obesità e aumenta con l'aumentare dell'indice di massa corporea (8) e tra le persone con obesità grave, sottoposte a chirurgia bariatrica, la prevalenza della NAFLD supera l'80% (2, 4).

Altri fattori sono tuttora considerati fattori di rischio per NAFLD/NASH come l'età (più prevalente negli anziani che nei giovani), il sesso (più prevalente negli uomini rispetto alle donne), l'etnia (più prevalente nei soggetti di origine ispanica rispetto alle persone di colore) e il persistente aumento delle transaminasi o delle GGT senza altra causa nota (6). Infine esiste una particolare forma di NAFLD/NASH che insorge in soggetti magri e non obesi, spesso in età giovanile (*Lean NASH* o *Nonobese NASH* o *Juvenile NASH*), che potrebbe essere legata ad un difetto genetico del metabolismo lipidico epatico (è il caso della ipobetalipoproteinemia sempre associata a steatosi epatica, o della variante di PNPLA3 che altera il metabolismo epatico di trigliceridi e fosfolipidi) o del fruttosio (è noto l'effetto steatogenico del fruttosio artificiale assunto in grandi quantità) (4, 9). L'esatto contributo del background genetico e dell'esposizione a determinati fattori ambientali di rischio nel promuovere lo sviluppo della NAFLD tra soggetti magri non è comunque ancora stato interamente chiarito.

Età avanzata, sesso maschile e persistente aumento di transaminasi e GGT sono tra i fattori di rischio per NAFLD/NASH

Per quel che riguarda l'incidenza futura della NAFLD, un recente studio basato su dati europei ed italiani, stima che nel 2030, circa il 30% degli italiani sarà affetto da NAFLD e che la NASH, oggi al 4,4%, supererà il 6% (10).

Poiché oggi controlliamo bene le epatiti causate dai fattori virali, mentre si evidenzia l'aumento dei casi e delle complicanze legate alla NASH, come l'HCC, ed è noto che la storia naturale della NASH porta inesorabilmente o ad una elevata mortalità per malattie cardiovascolari o ad una evoluzione a cirrosi e/o HCC, occorre concentrare i nostri sforzi ad individuare nuovi marker non invasivi di NASH e soprattutto aumentare la consapevolezza dei rischi della NASH a livello sia di medici di medicina generale che di popolazione.

Bibliografia

1. *Bellentani S, et al. Prevalence of chronic liver disease in the general population of northern Italy: the Dionysos Study. Hepatology. 1994; 20:1442-1449.*
2. *Bellentani S, et al. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in Northern Italy. Ann Intern Med. 2000; 132:112-117.*
3. *Araújo AR, et al. Global epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease/non-alcoholic steatohepatitis: What we need in the future. Liver Int. 2018; 38 Suppl 1:47-51.*
4. *Younossi ZM, et al. Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis: Implications for Liver Transplantation. Transplantation. 2019; 103:22-27.*
5. *Bellentani S, Tiribelli C. Is it time to change NAFLD and NASH nomenclature? Lancet Gastroenterol Hepatol. 2017; 2:547-548.*
6. *Foschi FG, et al. Prevalence of and risk factors for fatty liver in the general population of Northern Italy: the Bagnacavallo Study. BMC Gastroenterol. 2018; 18:177-186.*
7. *Younossi ZM, et al. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. J Hepatol. 2019; 71:793-801.*
8. *Ong JP, et al. Predictors of nonalcoholic steatohepatitis and advanced fibrosis in morbidly obese patients. Obes Surg. 2005; 15:310-315.*
9. *Eslam M, Valenti L, Romeo S. Genetics and epigenetics of NAFLD and NASH: Clinical impact. J Hepatol. 2018; 68:268-279.*
10. *Estes C, et al. Modeling NAFLD disease burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016-2030. J Hepatol. 2018; 69:896-904.*

La riscoperta degli antibiotici "vecchi ma buoni"

■ **Mario Venditti**
Dipartimento di Sanità Pubblica e Malatte Infettive, Università "Sapienza", Roma

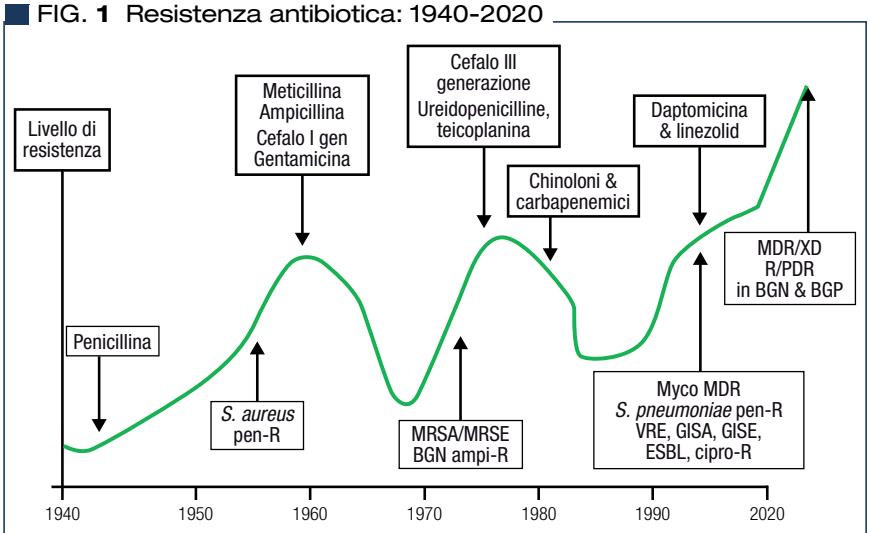
Le infezioni batteriche rappresentano uno degli aspetti più straordinariamente mutevoli in una patologia, quella infettiva, già di per sé in continua evoluzione. Di fatto uno degli elementi che ne sono alla base è la ormai quasi secolare contrapposizione tra gli agenti batterici e gli antibiotici: infatti, come mostra la **Figura 1**, la resistenza agli antibiotici esisteva ben prima che questi farmaci fossero introdotti in terapia. Nel grafico sono esposti da una parte gli antibiotici sviluppati dall'industria ed immessi in commercio, dall'altra parte il loro effetto solo transitorio sulla riduzione della resistenza antibiotica per l'emergenza di volta in volta di nuovi microrganismi resistenti. …E da ultimo pare che non solo stiano vincendo i "cattivi" ma anche che, a dispetto di tutti gli sforzi dell'industria farmaceutica, mai si è giunti al disotto del primissimo livello di resistenza antibiotica: appare evidente un certo grado di fallimento.

Tutti i farmaci sviluppati finora hanno avuto un effetto solo transitorio sulla diminuzione dell'antibioticoresistenza

Nuovi patogeni emergenti

A corroborare quanto suddetto, nella **Tabella 1** si riassumono i patogeni emersi in tempi anche recenti nel segno della resistenza antibiotica. Alcuni esempi tra i Gram-positivi: i nuovi *Corynebacterium* (*C. jeikeium*, agenti di batteriemie su "devices" intravascolari, *C. striatum*, agente di polmoniti nosocomiali, *C. urealyticum*, agente della "cistite crostosa") hanno uno spettro di sensibilità agli antibiotici simile a MRSA (1), o gli enterococchi dopo l'alta resistenza agli aminoglicosidi, ora presentano anche ceppi dotati di una subdola forma di resistenza in vitro alla pe-

■ FIG. **1** Resistenza antibiotica: 1940-2020



Legenda
Pen-R: penicillina resistente; BGN: bacilli Gram-negativi; Myco: micobatteri; MDR: multiantibiotico-resistente; GISA: *S. aureus* con sensibilità intermedia al glicopeptide; GISE: *S. epidermidis* con con sensibilità intermedia al glicopeptide; VRE: *Enterococcus* vancomicina resistente; ESBL: betalattamasi a spettro esteso; cipro-R: resistenza a ciprofloxacina; MDR/XDR/PDR: rispettivamente, resistenza ad almeno tre classi antibiotiche, a tutte tranne una, o tutte le classi antibiotiche; BGP: batteri Gram-positivi.

Importante negli ospedali italiani l'emergenza di multiantibiotico-resistenza nei Gram-negativi fermentanti e non fermentanti

TAB. **1** Patogeni batterici: evoluzione nel senso della resistenza antibiotica

Patogeni "classici"	Patogeni emersi nel 1980/2000	Patogeni "emergenti"
C. diphteriae	MRSA, GISA, MRCons	*C. jelkeium, C. striatum C. urealyticum*
S. pneumoniae	HLGR/HLSR *E. faecalis & E. faecium... E. casseliflavus...VRE*	Lin R/MR Cons
S. pyogenes		*Lactobacillus spp* (probiotico?)
Viridans Streptococcus spp & E. faecalis	*S. milleri group*	*E. faecalis* ampi-S/pen-R
S. aureus	*Erysipelothrix rusiopathiae*	*Enterobacteriaceae*
N. meningidis		ESBL+/carba-R
Salmonella, Shigella, Brucella	*Serratia, Enterobacter*	PDR/XDR *P. aeruginosa*
K. pneumoniae	*P. aeruginosa & S. maltophilia*	PDR/XDR *Acinetobacter*
Clostridium tetani & botulinum	*Clostridium difficile*	*Raistonia spp*
		Clostridium innocuum

TAB. **2** "Nuovi" & "vecchi" farmaci

Vecchi farmaci	Nuovi farmaci
Vancomicina, teicoplanina & daptomicina	Oritavancina & dalbavancina
Cefazolina, oxacillina	Ceftarolina & ceftobiprole
Linezolid	Tedizolid
Cotrimossazolo	Iclaprim
Macrolidi, levofloxacina & co	Delafloxacina, lefamulina
Fosfomicina	.....
Rifampicina	.....
Piperacillina-tazobactam; ceftazidime	Ceftozolane-tazobactam; ceftazidime-avibactam
Imipenem & meropenem	Imipenem-relebactam; meropenem-vaborbactam
Colistina	NAB739
Vancomicina & metronidazolo orale	Fidaxomicina & vari
Minociclina	Eravaciclina, omadaciclina
Gentamicina	Plazomicina

nicillina, ma non ampicillina, che però di fatto rende meno efficiente la terapia con betalattamina (2).
Infine l'emergenza di *Clostridium innocuum*, patogeno vancomicina-resistente, che va sospettato quando una sindrome di colite pseudomembranosa risulta negativa al test per *Clostridium difficile* (3).
Più consistenti, specialmente negli ospedali italiani, le varie forme di multiantibiotico-resistenza tra i Gram-negativi sia fermentanti, quali *Klebsiella pneumoniae, Escherichia coli*, *Enterobacter* (mediate prevalentemente sia da enzimi idrolizzanti betalattamine e carbapenem), che non fermentanti, quali *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii, Stenotrophomonas maltopihlia*, e le emergenti *Ralstonia species*.

Evoluzione farmacologica

Va da sé che in questo contesto così mutevole l'armamentario antibatterico si è sempre dotato di nuovi farmaci come mostra sia la **Figura 1** che la **Tabella 2**. Quest'ultima elenca vecchi e nuovi antibiotici disponendoli per appartenenza di classe (ad esempio eravaciclina e omadaciclina rappresentano l'evoluzione della "vecchia" minociclina) o per analogia di uso (ad esempio, fidaxomicina rappresenta un nuovo farmaco topico per la terapia della colite da *C. difficile*). Nella stessa **Tabella 2** i vecchi farmaci sono riportati con vari colori. In nero (come i nuovi farmaci) sono riportati alcuni antibiotici il cui brevetto è scaduto più (linezolid, daptomicina) o meno (alcuni macrolidi, levofloxacina, carbapenem) recentemente. In verde sono riportati altri farmaci "sempre verdi" in quanto nel tempo non è venuta meno la loro principale indicazione.

La scelta dei farmaci

Tra questi, oxacillina e cefazolina rimangono i farmaci di prima scelta per le infezioni gravi da *Staphylococcus aureus* meticillino sensibile: il primo antibiotico sembrerebbe più attivo in senso battericida (da preferire, quindi, per le endocarditi), il secondo è meno nefrotossico. Di fatto, però, recenti osservazioni da studi retrospettivi sembrano dimostrare una pari efficacia clinica tra le due betalattamine antistafilococche.

Uno studio prospettico randomizzato potrebbe chiarire se è reale questa pari efficacia: così fosse, cefazolina si farebbe preferire per la più semplice modalità di somministrazione e la più facile disponibilità per le farmacie (oxacillina spesso non è reperibile sul mercato).

■ Allo stesso modo "sempre verdi" sono vancomicina e teicoplanina: la prima si fa preferire rispetto alla seconda per le infezioni intravascolari (rimane intatto il ruolo di vancomicina nelle relative Linee guida internazionali); la seconda conserva ancora intatto un ruolo importante soprattutto per le infezioni di ossa ed articolazioni per la possibilità di trattamenti extra-ospedaliero che offre la sua lunga emivita.

■ Cotrimossazolo conserva ancora un ruolo per le infezioni acute della cute per la sua intatta attività antistafilococcica (incluso MRSA): sembra però aver perso un po' della sua attività verso *Stenotrophomonas maltophilia* ma è una buona notizia la segnalazione recente che levofloxacina ne rappresenterebbe un'alternativa altrettanto valida (5, 6). In tal senso, sia cotrimossazolo che levofloxacina sono i farmaci di scelta nei confronti di *Ralstonia species*, bacilli Gram-negativi non fermentanti emergenti, anche questi intrinsecamente carbapenem resistenti (7).

■ "Sempre verde" è anche minociclina: questa tetraciclina presenta tutt'oggi una rilevante attività anti stafilococcica, incluso MRSA, con attività anche nel biofilm: è quindi tuttora attuale il suo impiego, in associazione con rifampicina, nella terapia orale per le infezioni su corpo estraneo. Ma minociclina ha anche una interessante attività sia verso *Acinetobacter baumanii complex* carbapenem resistente che verso *Stenorophomonas maoltophilia* che ha incoraggiato lo sviluppo e l'impiego, apparentemente soddisfacente, (al momento solo in negli Stati Uniti) della formulazione endovenosa (8, 9).

Di interesse la recente descrizione di un sinergismo tra minociclina a azitromicina (altro "grande vecchio"!) in vitro e nel modello sperimentale di polmonite da *Acinetobacter* carbapenem resistente (10). Infine, se per rifampicina rimangono intatte tutte le sue indicazioni di farmaco di associazione per le infezioni tubercolari o stafilococciche su corpo estraneo, gentamicina ha perso parte del suo lustro nella combinazione classica anti-enterococcica con ampicillina per l'adozione della combinazione sinergica e meno nefrotossica ampicillina-ceftriaxone. Tale farmaco tuttavia, in virtù della sua concentrazione urinaria e della discreta attività anche nei confronti di *enterobacteriaceae* ESBL produttrici e/o carbapenem resistenti, sta ricevendo una significativa considerazione come terapia *carbapenem sparing* delle relative infezioni urinarie comunitarie e nosocomiali (11).

Farmaci "antichi" riscoperti

Nella **Tabella 2** sono riportati in rosso colistina e fosfomicina, farmaci "antichi", addirittura usciti di commercio in molte nazioni, ma recentemente riscoperti per il crescente fenomeno della carbapenem resistenza.

■ Di colistina si è dovuto ristudiare la farmacocinetica per un soddisfacente impiego endovenoso e per ridurne la nefrotossicità (ad esempio associando la vitamina C) e l'eventuale maggiore efficacia di una terapia di combinazione: su questo ultimo aspetto vi è tuttavia ancora controversia. Dati i problemi di scarsa tollerabilità e i limiti farmacocinetici (penetrazione subottimale nel tessuto polmonare e nel liquor cefalorachidiano) è auspicabile una sostituzione con impiego dei nuovi farmaci betalattamici come ceftazidime-avibactam, meropenem-vaborbactam o cefiderocol.

■ Infine fosfomicina, antibiotico fosfonico con meccanismo di azione simile alle betalattamine, è rimasta eterna incompiuta nonostante lo spettro di azione che include Gram-positivi (incluso MRSA) e Gram-negativi (incluse *enterobactriaceae* carbapenem resistenti) perché in monoterapia seleziona facilmente mutanti resistenti (13). Di questo farmaco tuttavia si riconosce oggi il frequente sviluppo in vitro di sinergismo con pressochè tutte le molecole verso vari microrganismi multiantibiotico-resistenti: con i

Per l'emergenza della resistenza ai carbapenemici, tra i vecchi antibiotici sono state riscoperte colistina e fosfomicina

Fosfomicina ha avuto un recente sviluppo clinico in sinergia con tutte le molecole attive verso i microrganismi multiresistenti

glicopeptidi verso MRSA, con colistina o ceftazidime-avibactam verso varie specie Gram-negative carbapenem resistenti, con amikacina verso *Pseudomonas aeruginosa*.

In tal senso l'adozione di dosaggi fino a 24-36 gr/die in terapia di combinazione per le infezioni gravi sembra fornire risultati incoraggianti che, però, necessitano di una definitiva validazione (13).

Bibliografia

1. *Campanile F, Carretto E, Barbarini D, et al. Clonal multidrug-resistant Corynebacterium striatum strains, Italy. Emerg Infect Dis. 2009; 15:75-8.*
2. *Kim D, Lee H, Yoon EJ, et al. Prospective observational study of the clinical prognoses of patients with bloodstream infections caused by ampicillin-susceptible but penicillin-resistant Enterococcus faecalis. Antimicrob Agents Chemother. 2019; 63(7). pii:e00291-19.*
3. *Chia JH, Wu TS, Wu TL, et al. Clostridium innocuum is a vancomycin-resistant pathogen that may cause antibiotic-associated diarrhoea. Clin Microbiol Infect. 2018; 24(11):1195-1199.*
4. *Karchmer AW. Definitive Treatment for Methicillin-Susceptible Staphylococcus aureus Bacteremia: Data Versus a Definitive Answer? Clin Infect Dis. 2017; 65:100-106.*
5. *Gajdács M, Urban E. Prevalence and Antibiotic Resistance of Stenotrophomonas maltophilia in Respiratory Tract Samples: A 10-Year Epidemiological Snapshot. Health Serv Res Manag Epidemiol. 2019; Aug 15; 6:2333392819870774.*
6. *Ko JH, Kang CI, Cornejo-Juárez P, et al. Fluoroquinolones versus trimethoprim-sulfamethoxazole for the treatment of Stenotrophomonas maltophilia infections: a systematic review and meta-analysis. Clin Microbiol Infect. 2019; 25:546-554.*
7. *Basso M, Venditti C, Raponi G, et al. A case of persistent bacteraemia by Ralstonia mannitolilytica and Ralstonia pickettii in an intensive care unit. Infect Drug Resist. 2019; 2:2391-2395.*
8. *Flamm RK, Shortridge D, Castanheira M, et al. In Vitro Activity of Minocycline against U.S. Isolates of Acinetobacter baumannii-Acinetobacter calcoaceticus species complex, Stenotrophomonas maltophilia, and Burkholderia cepacia complex: Results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2014-2018). Antimicrob Agents Chemother. 2019; Aug 19. pii:AAC.01154-19 [Epub ahead of print].*
9. *Fragkou PC, Poulakou G, Blizou A, et al. The Role of Minocycline in the Treatment of Nosocomial Infections Caused by Multidrug, Extensively Drug and Pandrug Resistant Acinetobacter baumannii: A Systematic Review of Clinical Evidence. Microorganisms. 2019; 7(6). pii:E159.*
10. *Dillon N, Holland M, Tsunemoto H, et al. Surprising synergy of dual translation inhibition vs. Acinetobacter baumannii and other multidrug-resistant bacterial pathogens. EBioMedicine. 2019; 46:193-201.*
11. *Wie SH, Kim HW, Chang UI. Effects of gentamicin monotherapy for the initial treatment of community-onset complicated non-obstructive acute pyelonephritis due to Enterobacteriaceae in elderly and non-elderly women. Clin Microbiol Infect. 2014; 20(11):1211-8.*
12. *Dalfino L, Puntillo F, Mosca A, et al. High-dose, extended-interval colistin administration in critically ill patients: is this the right dosing strategy? A preliminary study. Clin Infect Dis. 2012; 54(12):1720-6.*
13. *Múñez Rubio E, Ramos Martínez A, Fernández Cruz A. Fosfomycin in antimicrobial stewardship programs. Rev Esp Quimioter. 2019; 32 Suppl 1:62-66.*

Entecavir o tenofovir: uno dei due prevale?

■ **Mario Rizzetto**
SCDU Gastroenterologia, AO Città della Salute e della Scienza, Torino

L'avvento di entecavir (ETV) nel 2005 e di tenofovir (TDF) nel 2008, ha drammaticamente cambiato lo scenario terapeutico e la prognosi dell'epatite cronica B. I due farmaci sono di pari ed alta efficacia (1, 2), entrambi sono raccomandati dalle Linee guida internazionali (3) per sopprimere la replicazione del virus dell'epatite B (HBV) ed il momento infiammatorio, prevenendo la progressione dell'epatite cronica ed inducendo la regressione della fibrosi epatica. Unico screzio, un potenziale danno di TDF sul rene, che comporta precauzioni nel suo uso a lungo termine in pazienti con epatite cronica B e compromissione renale originale (4, 5): rischio minimizzato, se non abolito, dalla nuova versione del farmaco, tenofovir alafenamide.

Cosa emerge dal confronto tra i due farmaci?

La concorrenza tra i due farmaci ha nondimeno suscitato il confronto di vari aspetti della loro terapia. A 3 mesi dalla sua sospensione, la terapia con TDF sarebbe seguita da recidiva più precoce della viremia HBV rispetto a ETV (6, 7), problema peraltro relativo visto che di regola il farmaco è usato continuativamente nell'epatite cronica B; viceversa, TDF diminuirebbe in modo significativo le lipoproteine sieriche rispetto ad ETV, e ciò potrebbe avere un riflesso positivo in malattie cardiovascolari concomitanti all'epatopatia (8).

Si dibatte di recente se il rischio di sviluppo dell'epatocarcinoma (HCC) nei pazienti con epatite cronica B in risposta terapeutica, sia inferiore con TDF rispetto ad ETV.

Ci sono differenze rispetto al rischio di HCC?

In uno studio retrospettivo condotto in Corea, in 24.156 pazienti ambulatoriali e 2.701 ospedalizzati, trattati in parti uguali con TDF ed ETV, l'incidenza di HCC è risultata significativamente inferiore nei pazienti trattati con TDF (9).
Tuttavia, in un successivo studio di 2.897 pazienti, sempre in Corea, dopo 5 anni di terapia il rischio cumulativo di HCC come quello di morte o di trapianto non è risultato diverso fra TDF ed ETV (10).
Una simile discrepanza emerge da altri studi. In uno studio in Hong Kong (11), dal confronto fra 28.041 pazienti trattati con ETV e 1.309 con TDF, Yip ha rilevato che il rischio di sviluppo di HCC era inferiore con TDF; viceversa, in uno studio americano che ha arruolato 822 pazienti trattati in parti uguali con TDF e ETV, il rischio di HCC non era differente tra i due gruppi (12),

E' in atto un dibattito sul maggior rischio di HCC associato all'impiego di ETV in pazienti con epatite cronica B in risposta terapeutica

indipendentemente dalle loro caratteristiche demografiche/cliniche, e nella coorte europea dello studio PAGE-B che ha incluso 2.000 pazienti, il rischio cumulativo di HCC dopo 5 e 10 anni di terapia non differiva nei pazienti trattati con l'uno o l'altro farmaco (13).

Dai dati disponibili non emerge dunque convincente motivazione per ritenere che la terapia con TDF sia meno a rischio di quella con ETV nell'associarsi allo sviluppo di HCC. Le discrepanze fra i vari studi sono verosimilmente da attribuire alle differenze nella casistica esaminata ed ai loro diversi disegni.

Dai dati disponibili non emergono motivazioni convincenti per stabilire differenze tra TDF e ETV rispetto al rischio di HCC

Bibliografia

1. *Cai D, Pan C, Yu W, et al. Comparison of the long-term efficacy of tenofovir and entecavir in nucleos(t)ide analogue-naïve HBeAg-positive patients with chronic hepatitis B. A large, multicentre, randomized controlled trials. Medicine (Baltimore). 2019; 98: e13983.*
2. *Wong GL, Seto WK, Wong VW, et al. Review article: long-term safety of oral anti-viral treatment for chronic hepatitis B. Aliment Pharmacol Ther. 2018; 47:730-737.*
3. *Terrault N, Bzowej NH, Chang K, et al. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. Hepatology. 2015; 63:261-83.*
4. *Gitman MD, Hirschwerk D, Baskin CH, Singhal PC. Tenofovir-induced kidney injury. Expert opinion drug safety. 2007; 6:155.*
5. *Jung WJ, Jang JY, Baymbaiav B. Effect of tenofovir on renal function in patients with chronic hepatitis B. Medicine (Baltimore) 2018; 97:e97568.*
6. *Su TH, Yang HC, Tseng TC, et al. Distinct Relapse Rates and Risk Predictors After Discontinuing Tenofovir and Entecavir Therapy. J Infect Dis. 2018; 217:1193-1201.*
7. *Höner Zu Siederdissen C, Hui AJ, Sukeepaisarnjaroen W, et al. Contrasting Timing of Virological Relapse After Discontinuation of Tenofovir or Entecavir in Hepatitis B e Antigen-Negative Patients. J Infect Dis. 2018; 218:1480-1484.*
8. *Shaheen AA, AlMattooq M, Yazdanfar S, et al. Tenofovir disoproxil fumarate significantly decreases serum lipoprotein levels compared with entecavir nucleos(t)ide analogue therapy in chronic hepatitis B carriers. Aliment Pharmacol Ther. 2017; 46: 599-604.*
9. *Choi J, Kim HJ, Lee J, et al. Risk of hepatocellular carcinoma in patients treated with entecavir vs tenofovir for chronic hepatitis B: a Korean nationwide cohort study. JAMA Oncol 2019; 5:30-36.*
10. *Kim SU, Seo YS, Lee HA, et al. A multi-center study of entecavir vs tenofovir on prognosis of treatment-naive chronic hepatitis B in the Republic of Korea. J Hepatol 2019; 71:456-464.*
11. *Yip TC, Wong VW, Tse YK, et al. Tenofovir treatment has lower risk of hepatocellular carcinoma than entecavir treatment in patients with chronic hepatitis B. J Hepatol 2019; 70 e128.*
12. *Gordon SC, Zhou Y, Li J, et al. Effect of treatment of hepatitis B patients with tenofovir disoproxil or entecavir on risk of hepatocellular cancer death in a U.S. Cohort. J Hepatol 2019; 70:e147.*
13. *Wong G-L-H, Lampertico P. Residual risk of HCC during long-term oral nucleos(t)ide analogues (NUCs) in patients with CHB - Is one NUC better than the other? J Hepatol 2019; 71:453-455.*

Tivicay + lamivudina

dolutegravir

Consulta il Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto allegato alla rivista o attraverso il QR code

Tivicay è indicato in associazione con altri medicinali antiretrovirali per il trattamento di adulti, adolescenti e bambini con più di 6 anni di età con infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV). Il regime Tivicay+lamivudina è appropriato solo per il trattamento dell'infezione da HIV-1 in assenza di resistenza nota o sospetta alla classe degli inibitori dell'integrasi o a lamivudina.[1]

1. Tivicay Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto

Classe di rimborsabilità; H
Tivicay 10 mg flacone (HDPE) da 30 compresse rivestite con film – uso orale Prezzoal pubblico: Euro 180,16*;
Tivicay 25 mg flacone (HDPE) da 30 compresse rivestite con film – uso orale; Prezzoal pubblico: Euro 450,41*;
Tivicay 50 mg flacone (HDPE) da 30 compresse rivestite con film – uso orale; Prezzoal Pubblico: Euro 900,79*;
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.

Si sottolinea l'importanza di segnalare tutte le sospette reazioni avverse ad un medicinale/vaccino.
Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sito web dell'Agenzia Italiana del Farmaco: https://www.aifa.gov.it/web/guest/content/segnalazioni-reazioni-avverse

ViiV Healthcare Srl, Via A. Fleming 2, 37135 Verona – Italy
© 2019 ViiV Healthcare group of companies.
All rights reserved Trademarks are owned by or licensed to the ViiV Healthcare group of companies.
PM-IT-DLM-ADVT-190002 Depositato presso AIFA in data 29/11/2019

ViiV Healthcare

Mancati progressi della diagnostica immuno-virologica in HIV/reservoir: un ostacolo sul percorso verso la cura?

■ **Maria Rosaria Capobianchi**
Laboratorio di Virologia, Istituto Nazionale per le Malattie Infettive "L. Spallanzani", IRCCS, Roma

Il quesito clinico di quanto sia grande il serbatoio di virus realmente in grado di replicarsi ad oggi ancora non può contare su strumenti diagnostici pienamente soddisfacenti. Dal punto di vista virologico i parametri misurabili per stimare l'entità del reservoir virale sono raggruppabili in due categorie: test molecolari, tesi a misurare il DNA provirale, ed esami colturali, tesi a misurare il virus "replication competent". Questi due approcci misurano aspetti biologicamente differenti ed ovviamente, come tutti i metodi di laboratorio, hanno dei limiti. Il primo limite sta nel campione da scegliere per la misurazione del reservoir virale. Infatti il campione di più semplice utilizzo, cioè il sangue periferico, rappresenta soltanto una piccola frazione del reservoir virale, che popola molto più intensamente i tessuti linfoidi ed ha altri tessuti bersaglio "minori". Altri limiti sono insiti nelle sfaccettature dei metodi. I metodi molecolari sovrastimano la misura dell'HIV DNA provirale perché quantificano anche il virus difettivo. Al contrario, i saggi colturali, che rilevano virus capaci di replicare (*virus outgrowth assay*, VOA), forniscono sottostime, perché non tutto il virus *replication competent* viene attivato dagli stimoli usati in vitro per attivare i genomi provirali (1).
Mentre i saggi biologici sono indaginosi, richiedono tecniche virologiche avanzate, sono molto complicati e costosi, e difficimente standardizzabili, i saggi molecolari sono più semplici e rapidi, meno costosi, e più idonei alla standardizzazione.

Metodi molecolari per la misura del reservoir

La quantificazione dell'HIV DNA totale nei linfomonociti periferici (PBMC) è il metodo più semplice, sensibile e riproducibile. Tale parametro include varie forme di DNA provirale: l'HIV DNA integrato nel genoma della cellula ospite, l'HIV DNA circolare non integrato (a 1-LTR o 2-LTR) e l'HIV DNA lineare non integrato. La forma integrata è la più persistente, viene trasmessa in maniera mendeliana quando la cellula si divide, e può produrre virus infettante quando la cellula viene attivata, propagando l'infezione ed amplificando il reservoir.
Tra le forme di genoma provirale integrato si accumulano nel corso del tempo forme difettive, che, pur non potendo produrre virioni infettanti, possono produrre trascritti e proteine virali che potrebbero partecipare alla patogenesi della immunodeficienza. I sistemi molecolari di rilevazione correnti non permettono di distinguere le forme difettive da quelle *replication competent* (2).
Le varie forme di HIV DNA possono essere quantizzate individualmente ma, tranne la misura del DNA provirale totale, i metodi sono piuttosto complicati e soprattutto non ve ne è uno condiviso. Nel complesso, ad oggi le evidenze indicano che la misura dell'HIV DNA totale, soprattutto nei pazienti trattati, dà una buona rappresentazione della popolazione provirale e, quindi, è idonea per la quantificazione del reservoir (3).

E' ancora lunga la strada verso uno strumento validato e diffuso per la misura del reservoir virale

L'esigenza di standardizzazione

Da anni è molto forte l'esigenza di standardizzare il metodo di quantificazione dell'HIV DNA provirale totale per stabilire cut-off clinici utili alla diagnosi. Sono state intraprese varie iniziative di standardizzazione (4), e sono recentemente apparsi sul mercato kit basati su PCR in *real time* che hanno come target la regione del genoma provirale dotata di maggiore stabilità genetica, cioè LTR (5). La disponibilità di kit commerciali, e la loro validazione in iniziative di network laboratoristici, marca sicuramente un punto in favore della risoluzione di un gap metodologico che finora ha limitato la diffusione dell'uso del DNA provirale nella gestione clinica dei pazienti. Alla ribalta degli strumenti di misura disponibili si sta inoltre affacciando una nuova tecnologia, Droplet Digital PCR, che probabilmente rappresenta un balzo in avanti nella possibilità di generalizzare dati di quantificazione, in quanto il calcolo è basato sulla distribuzione di Poisson e non su di una curva standard.

Spunti per il futuro

Nel complesso, mentre la pressione per avere a disposizione un armamentario diagnostico più ampio si intensifica in seguito alle nuove prospettive di gestione terapeutica, vi è ancora molta strada per chiudere il cerchio della fruibilità capillare dei metodi di misura del reservoir virale. D'altra parte al momento solo realtà cliniche avanzate, che interagiscono in maniera stretta e "creativa" con il laboratorio, hanno accumulato sufficiente esperienza e familiarità con il dato del DNA provirale per farne un uso appropriato nella gestione delle terapie; quindi è chiaro che prima di poter disporre di uno strumento validato e capillarmente diffuso c'è ancora molta strada da fare, clinici e virologi insieme.

Bibliografia

1. *Bruner KM, et al. Towards an HIV-1 cure: measuring the latent reservoir. Trends Microbiol. 2015; 23(4):192-203.*
2. *Pollack RA, et al. Defective HIV-1 Proviruses Are Expressed and Can Be Recognized by Cytotoxic T Lymphocytes, which Shape the Proviral Landscape. Cell Host Microbe. 2017; 21:494-506.e4.*
3. *Avettand-Fènoël V, et al. Total HIV-1 DNA, a Marker of Viral Reservoir Dynamics with Clinical Implications. Clin Microbiol Rev. 2016; 29:859-80.*
4. *De Rossi A, et al. Quantitative HIV-1 proviral DNA detection: a multicentre analysis. New Microbiol. 2010; 33(4):293-302.*
5. *Rozera G, et al. Comparison of real-time PCR methods for measurement of HIV-proviral DNA. J Virol Methods. 2010; 164(1-2):135-8.*

■ Stefano Rusconi

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

Dal punto di vista clinico la diagnostica del reservoir di HIV è legata alla possibile applicazione delle strategie di cura/eradicazione (1) (**Figura 1**) che finora, però, hanno avuto successo solo in due casi confermati. Ciò che interesserebbe all'infettivologo è avere una batteria di test solidi al pari di CD4 e HIV-RNA, che hanno fornito negli anni informazioni fondamentali, ma al momento appaiono a volte superati soprattutto se impiegati senza altre metodiche di accompagnamento.

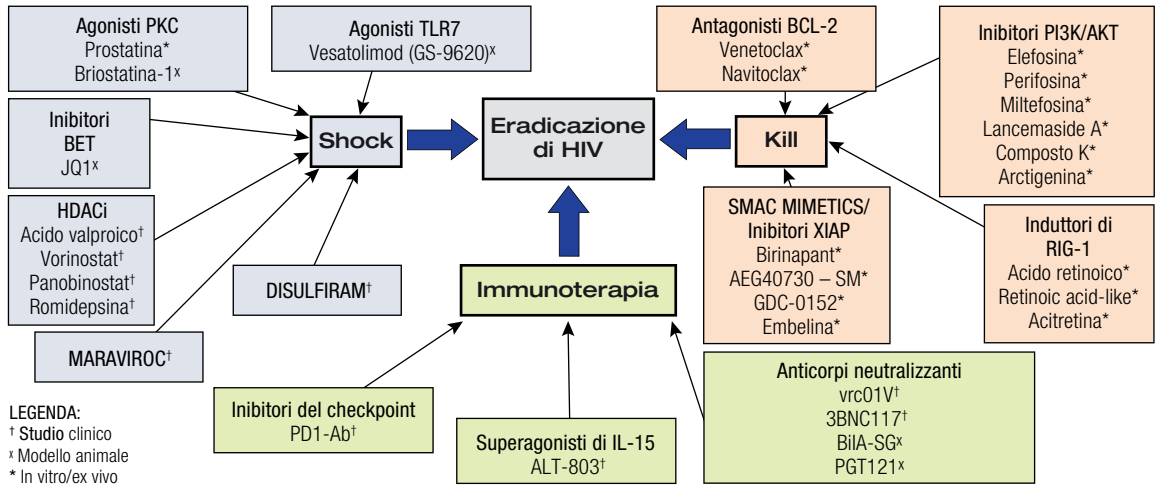
Principali barriere alla cura di HIV

Tra i "desiderata" del clinico vi sono i test che possano quantificare in maniera adeguata i passaggi del ciclo di replicazione di HIV che rappresentano un ostacolo alla cura (2): la latenza di HIV, le forme virali intatte o defettive, la proliferazione delle cellule latentemente infettate e la viremia residua. Durante livelli persistenti di bassa viremia plasmatica può emergere la resistenza farmacologica, compromettendo opzioni terapeutiche future a causa del fenomeno della resistenza crociata (3). La misurazione di questi parametri sarebbe opportuno, quando possibile, venisse effettuala non solo su sangue periferico ma anche nei tessuti.

Popolazioni target

Nel prossimo futuro anche i centri italiani parteciperanno ad uno studio vaccinale preventivo, che coinvolgerà soggetti maschi che hanno rapporti sessuali con maschi (MSM) e soggetti transgender (TGW). Considerando le popolazioni di interesse in vista dell'applicazione di strategie di cura (4), queste sono sicuramente i soggetti intercettati

FIG. **1** Strategie di cura/eradicazione di HIV



Giacomelli A, De Rose S, Rusconi S. Expert Rev Clin Pharmacol. 2019

durante l'infezione acuta, gli ELITE controllers e i post-treatment controllers (PTC). L'applicazione di cure innovative, quali anticorpi neutralizzanti ad ampio spettro (bnAbs), anticorpi monoclonali (MoAbs) e candidati vaccini terapeutici, è assolutamente imprescindibile dall'avere strumenti laboratoristici parimenti innovativi.

Ciò che il clinico immagina che il laboratorio possa fornire

E' necessaria una continua interazione tra i clinici e il personale di laboratorio per confrontarsi su ciò che è possibile, auspicabile o al contrario irrealizzabile (5).

Al momento attuale, nell'immaginario del clinico, ciò che appare necessario è un saggio che misuri il reservoir latente *(high-throughput)*, un test facilmente interpretabile che quantifichi HIV-DNA, anche alla luce di interventi di de-intensificazione terapeutica o interruzione terapeutica (ATI).

I saggi possibili potrebbero essere PCR-*based* o *culture-based*, anche se il clinico informato sa che le sperimentazioni cliniche finora condotte sul tema cura/eradicazione non hanno impiegato quasi mai lo stesso saggio di laboratorio sul reservoir.

Prospettive future

Anche se "Il futuro è un'ipotesi" (Enrico Ruggeri), l'infettivologo deve possedere una *gestalt* sul futuro delle metodiche laboratoristiche utili nel percorso di cura/eradicazione.

Un'altra occasione di applicazione è nelle fasi iniziali della presa in carico della persona con infezione da HIV: accanto all'inizio rapido della terapia antiretrovirale, queste metodiche potrebbero consentire di raccogliere informazioni preziosissime e non altrimenti raccoglibili nel prosieguo della storia terapeutica.

Ultimo elemento, ma non meno importante: qualsiasi forma di saggio di laboratorio dovrebbe essere resa il più possibile "capillare", per aumentare il suo impiego e per non favorire differenze o discriminazioni tra diversi centri clinici. Tutto bene in teoria, anche se ciò stride con il fatto che nemmeno il test di resistenza genotipica è ugualmente disponibile sul territorio nazionale.

Bibliografia

1. *Giacomelli A, et al. Clinical pharmacology in HIV cure research-what impact have we seen? Expert Rev Clin Pharmacol. 2019; 12:17-29.*
2. *Pitman MC, et al. Barriers and strategies to achieve a cure for HIV. Lancet HIV. 2018; 5(6):e317-e328.*
3. *Delaugerre C, et al. Impact of low-level-viremia on HIV-1 drug-resistance evolution among antiretroviral treated-patients. PLoS One. 2012; 7:e36673.*
4. *Muccini C, et al. Leveraging early HIV diagnosis and treatment in Thailand to conduct HIV cure research. AIDS Res Ther. 2019; 16:25.*
5. *Bruner KM, Wang Z, Simonetti FR, et al. A quantitative approach for measuring the reservoir of latent HIV-1 proviruses. Nature. 2019; 566(7742):120-125.*

American Association for the Study of Liver Diseases: the Liver Congress 2019

Boston, 8-12 novembre 2019

L'abstract pertinente, il cui numero è citato a fianco di ogni riassunto, è pubblicato in Hepatology, Novembre 2019, Volume 70, n°5

Epatiti virali e trapianto di fegato

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

L'edizione 2019 è stata meno ricca di novità degli anni precedenti. Diminuito l'impatto della terapia per HCV perchè il problema è in gran parte risolto; le nuove terapie contro l'HBV sono promettenti ma rimangono sperimentali. Rimangono come al solito numerosi spunti di novità soprattutto nel campo dei trapianti. In ambito di trapianti, il tema principale è stato l'uso di donatori HCV viremici in riceventi HCV naive.

HCV

37. Li J, et al. Antiviral treatment status and risk of renal and cardiovascular outcomes in patients with chronic hepatitis C.

Dal confronto tra 6.972 pazienti con HCV non trattati e 8.300 trattati, dei quali 4.843 hanno ricevuto DAA (con SVR del 91.4%), e 3.467 hanno ricevuto IFN (con SVR del 54.2%), lo studio ha evidenziato che in coloro che hanno ottenuto SVR l'incidenza di danno ischemico cerebrale, di coronaropatia acuta e di malattia renale avanzata è stata significativamente minore che nei non trattati.

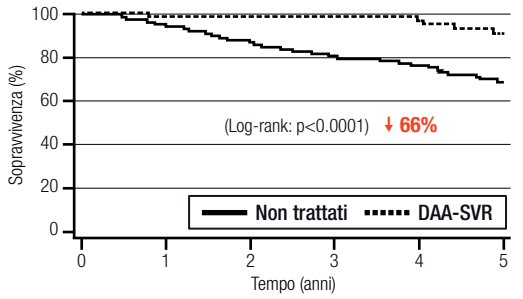
Non vi è stata differenza nell'incidenza di danno renale e di crisi coronariche acute nei soggetti con SVR trattati con DAA o con IFN, mentre in quelli con SVR trattati con DAA l'incidenza di danno ischemico cerebrale è stata inferiore rispetto a quelli con SVR trattati con IFN.

La terapia con DAA riduce l'incidenza di danno ischemico cerebrale e la mortalità per causa epatica e nei pazienti con HCC aumenta la sopravvivenza

40. Dang H, et al. HCV cure by all oral DAA improves 5-year overall and liver-related survival in HCV-related HCC patients: a real-world, propensity score-matched study from both East and West.

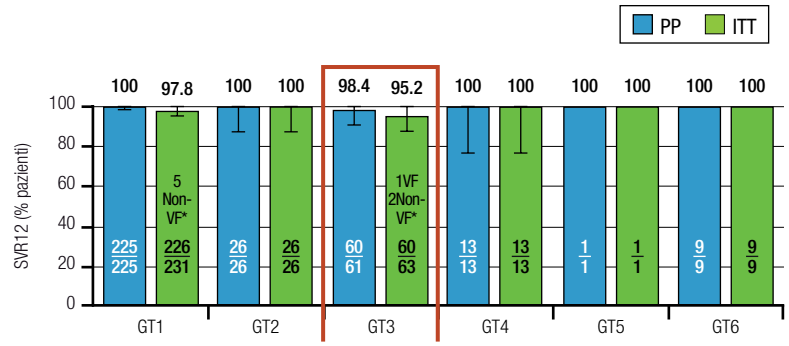
Dal confronto di 321 pazienti HCV mono-infetti con epatocarcinoma negli USA e in Estremo Oriente, trattati per HCC e con DAA per HCV e che avevano raggiunto SVR, e di 321 pazienti simili trattati per HCC ma non trattati per HCV, è emerso che nei pazienti trattati per HCV la sopravvivenza a 5 anni è stata significativamente superiore (**Figura 1**); gli AA concludono

FIG. **1** Tasso di sopravvivenza



Tipo di mortalità	Stato terapia HCV	Adjusted HR* (95% CI)	P-value
Fegato-correlata	Non trattato per HCV	Riferimento	Riferimento
	SVR	0.34 (0.13-0.88)	0.026

FIG. **2** EXPEDITION-8: tassi di SVR12



che i pazienti HCV-HCC candidabili alla terapia dell'HCC vanno considerati anche per la terapia con DAA per l'HCV.

39. Butt A, et al. DAA Regimens are associated with significant reduction in liver related mortality driven largely by higher SVR rates: results from the Erchives Cohort.

Dal confronto di 37.197 pazienti con epatite cronica C trattati con DAA e di 24.432 controlli non trattati, reclutati in 14 anni, lo studio ha dimostrato che nei pazienti trattati la mortalità per causa epatica diminuisce e ciò è in rapporto alla risposta virale sostenuta indotta dalla terapia.

LP9. Brown RS Jr. et al. Efficacy and safety of 8-week glecaprevir/pibrentasvir in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus genotype 1, 2, 3, 4, 5, or 6 infection and compensated cirrhosis: EXPEDITION-8 complete results.

Lo studio di fase 3b, multicentrico, con un solo braccio, ha valutato l'efficacia di glecaprevir/pibrentasvir (G/P) 300/120 mg una volta al giorno per 8 settimane in pazienti naive alla terapia con cirrosi compensata. La terapia è stata molto efficace (**Figura 2**), con profilo di sicurezza favorevole in tutti i genotipi di HCV dall'1 al 6, compreso il genotipo 3.

Sospendere gli analoghi nucleos(t)idici non si associa ad un maggior rischio di sieroreversione di HBsAg

HBV

198. Kim MA, et al. The discontinuation of nucleos(T)ide analogue treatment is not associated with higher risk of HBsAg-seroreversion after antiviral-induced HBsAg-seroclearance: a multicenter cohort study.

Questo studio ha incluso 327 pazienti che hanno eliminato l'HBsAg durante la terapia con antivirali: 173 (52.9%) hanno sospeso la terapia entro 2 mesi dall'eliminazione dell'HBsAg e 154 (47.1%) hanno continuato la terapia. Le probabilità cumulative di sieroreversione dell'HBsAg a 1, 3 e 5 anni erano del 4.4%, 7.7%, 7.7% nel gruppo che ha interrotto la terapia e del 8.2%, 13.3%, e 13.3% in quello che l'ha continuata (**Figura 3**).

934. Yip TC-F, et al. Dual antiplatelet therapy is associated with a lower risk of hepatocellular carcinoma compared with aspirin in patients with chronic hepatitis B.

E' noto che l'aspirina riduce il rischio di epatocarcinoma. In questo studio sono stati confrontati per rischio di insorgenza di epatocarcinoma, pazienti con epatite cronica B in trattamento antivirale non trattati con antipiastrinici (26.933) e

FIG. **3** Probabilità di sieroreversione di HBsAg

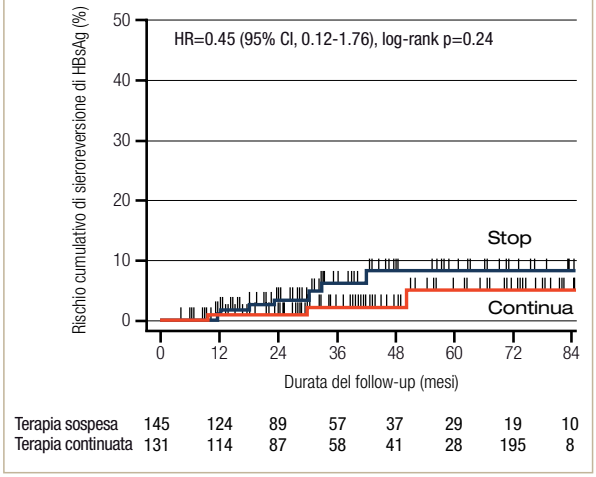


FIG. **4** Rischio di sviluppo di epatocarcinoma

	Analisi multivariata		
Parametri	**Adjusted HR**	**95% CI**	**P value**
Terapia antipiastrinica	0.83	0.72-0.95	0.007
Aspirina monoterapia		Riferimento	
Non uso	1.12	0.96-1.30	0.152
DAPT	0.72	0.54-0.97	0.029

pazienti in trattamento antivirale che usavano come terapia antipiastrinica aspirina (2.013 pazienti) oppure duplice terapia di aspirina e un inibitore P2Y12 (clopidogrel, prasugrel o ticagrelor) (1.207 pazienti). Rispetto alla sola aspirina, il rischio di HCC è risultato ulteriormente diminuito dalla doppia terapia con antipiastrinici (DAPT) (**Figura 4**).

Di seguito i farmaci più promettenti in valutazione per la terapia dell'epatite cronica B presentati all'AASLD.

- Vaccino terapeutico per HBV *(88. Yoshida O, et al).*
- Modulatore dell'assemblaggio del core (CAM)- *(89. Gane EJ, et al).*
- Doppia terapia CAM (ABI H0731) + NA *(LP1. Sulkowski M, et al).*
- Tripla terapia: RNAi + CAM + NA *(LP4. Yuen N-F, et al).*
- GSK 3389404 (oligonucleotide antisenso) in pazienti soppressi con gli antivirali anti-HBV *(695. Yuen N-F, et al).*
- Toll-like receptor-8 agonista (TLR8) GS-9688 in pazienti soppressi con gli antivirali anti-HBV *(697. Gane EJ, et al*).

Trapianti epatici

Il tema principale è stato l'uso di donatori HCV viremici in riceventi HCV naive.

3. Wijarnpreecha K, et al. Multicenter experience evaluating outcomes of HCV-seropositive donors to HCV-seronegative recipients liver transplantation.

24 pazienti hanno ricevuto un fegato da donatori HCV anticorpo positivi, di cui 10 non viremici e 14 viremici. Età mediana dei donatori 39 anni; 29% a cuore fermo, 21% in riceventi di trapianto combinato fegato-rene e 17% in pazienti sottoposti a ritrapianto di fegato. I riceventi di fegati non viremici non hanno presentato viremia post-trapianto, a differenza dei 14 riceventi di fegati viremici, tutti viremici entro 5 giorni dal trapianto.

Questi ultimi sono stati trattati con G/P o sofosbuvir/ledipasvir con o senza ribavirina per 12 settimane. La viremia media pre-inizio della terapia antivirale era 7.4 log (*range* 3.5-8). Il tempo mediano tra il trapianto ed inizio terapia antivirale era di 27.5 giorni (*range* 6-67).

Tutti i pazienti hanno raggiunto una risposta virologica sostenuta a 12 settimane. Il 17% dei pazienti trattati ha mostrato un rigetto cellulare acuto, documentato istologicamente, 4% una colangiopatia ischemica, 1 paziente è deceduto dopo aver sviluppato una insufficienza renale in glomerulonefrite HCV relata.

La doppia terapia antipiastrinica si associa ad un rischio inferiore di sviluppare HCC nei pazienti con infezione cronica da HBV

38. Feld JJ, et al. Transplantation from HCV-infected donors to HCV-uninfected recipients: short course therapy to prevent transmission.

Sono stati arruolati 16 donatori HCV viremici e 25 riceventi HCV naive (12 polmoni, 8 reni, 1 rene-pancreas e 4 cuori).

I riceventi sono stati trattati con un inibitore di ingresso cellulare del virus C (ezetimibe) + glecaprevir/pibrentasvir dal pre-trapianto (singola dose) e per 7 giorni successivi al trapianto al fine di prevenire l'infezione da virus C. 9 pazienti hanno presentato HCV RNA quantificabile (max 2.96 log IU/mL), 9 hanno presentato HCV RNA < 15 IU/mL, 7 non hanno presentato viremia post-trapianto.

Tutti i riceventi sono attualmente HCV RNA negativi; la carica virale del donatore è stato l'unico predittore di viremia transitoria post-trapianto. Tra gli eventi avversi si segnala un modesto e reversibile rialzo di ALT e CK.

42. Durand C, et al. Short course pre and post exposure DAA prophylaxis in hepatitis C negative recipients of hepatitis C nucleid acid positive kidney transplants.
Sono stati arruolati 10 donatori di rene HCV viremici in riceventi HCV naive. Età mediana dei donatori 39 anni, *range* di HCV RNA 12.9-19 x 10^6 IU/mL. Nella prima settimana post operatoria 5/10 hanno presentato viremia (max 161 IU/mL).
Tutti e 10 i pazienti sono stati trattati con G/P dal pre-trapianto (singola dose) e per 4 settimane post-trapianto.
9/9 hanno raggiunto una risposta virologica sostenuta a 12 settimane; non si sono verificati eventi avversi e/o rigetti.

Novità in tema di trattamento della NAFLD

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

Ampio spazio è stato dedicato alle novità in tema di steatosi epatica non alcolica (NAFLD). Le principali sono rivolte allo sviluppo di nuove terapie, in ambito sia preclinico che clinico. Dati molto interessanti sono emersi dalla presentazione dei risultati degli studi di fase 2, in più avanzato stadio di sviluppo clinico.
Nella **Tabella 1** è riportata una sinossi dei risultati dei principali studi di fase 2 presentati oralmente.
In generale, sono stati presentati diversi risultati promettenti da nuovi approcci, ciascuno con specifici punti di forza e possibili debolezze, senza però ancora dimostrazioni di impatto sulla severità istologica di malattia. La maggior parte degli studi ha previsto una valutazione di breve durata (12-26 settimane) avendo come outcome principale la riduzione del grasso epatico e marcatori non invasivi di danno.

Tra le nuove molecole in studio, un inibitore di ACC1/2 disegnato per distribuirsi preferenzialmente al fegato (**PF-05221304, 035**) ha dimostrato di poter indurre rapidamente una drammatica riduzione della concentrazione di grasso epatico, determinando anche un miglioramento del controllo glicemico in pazienti diabetici. Il meccanismo è legato ad inibizione della sintesi di malonyl-CoA con inibizione della lipogenesi ed induzione dell'ossidazione lipidica.
Come altri inibitori di ACC con meccanismo simile, è risultato associato ad un peggioramento almeno transiente del profilo dei lipidi circolanti. Non sono stati riportati, però, possibili effetti di questo approccio sulla riduzione della conta piastrinica.

Un agonista combinato dei recettori di GLP-1 e del glucagone (**cotadutide, O35**) si è dimostrato, in particolare, più efficace non solo di placebo, ma anche di liraglutide, un agonista specifico di GLP-1 approvato per il trattamento di diabete ed obesità che ha già mostrato un impatto positivo sulla NAFLD nel ridurre peso corporeo ed alterazioni metaboliche. Inoltre ha indotto in miglioramento più marcato anche di liraglutide degli enzimi epatici e marcatori non invasivi di fibrosi.
Tuttavia, nonostante la maggiore efficacia il profilo di eventi avversi è risultato peggiore per la somministrazione di cotadutide vs. liraglutide, perchè gravata soprattutto all'inizio dall'insorgenza di effetti collaterali gastroenterici importanti.

TAB. **1** Novità relative alla farmacoterapia della NAFLD dagli studi di fase 2

Abstract	Molecola	Attività terapia	Durata (settimane)	% riduzione grasso epatico (dose maggiore)	Peso	Hb A1c	Lipidi	Svantaggi
031, Amin et al	PF-05221304	Inibitore ACC1/2 diretto al fegato	16	90%	NA	↓ (T2D)	↑	↑lipidi, ↑ transiente ALT/AST
035, Nahra et al	Cotadutide	Doppio agonista recettore GLP-1/glucagone	26	↓ ALT, AST, ↓ score di fibrosi	↓	↓	↓	Nausea e vomito
L04, Lucas et al	Tropifexor	Agonista FXR	12	65%	↓	↓IR	↑	Prurito, ↑LDL
L07, Harrison et al	Licoglifozin	Inibitore SGLT1/2	12	67%	↓	↓	↓	Diarrea
L10, Gawrieh et al	Saroglitazar	Agonista PPAR α/γ	16	41%	NS	↓	↓	↑lieve creatinina

HbA1c: emoglobina glicata, GLP-1: glucan-like peptide-1, SGLT: sodium-glucose linked transporter, FXR: Farnesoid X receptor; PPAR: peroxisome proliferative activating receptor, ACC: Acetyl-CoA carboxylase inhibitor, IR: insulin resistenza, T2D: diabete tipo 2, NS: non significativo

Un agonista non steroideo di FXR (**tropifexor, L04**), recettore nucleare con larga influenza su metabolismo di acidi biliari, lipidi, infiammazione e fibrogenesi epatica, ha confermato un impatto positivo di questo approccio su grasso epatico, marcatori di danno non invasivi ed insulinoresistenza, rimanendo gravato da aumento dei lipidi circolanti e frequente insorgenza di prurito.
Sono già stati peraltro dimostrati la possibilità di controllare le alterazioni lipidiche con co-somministrazione di statine ed un impatto positivo sul danno istologico e sulla fibrosi epatica di altri FXR agonisti (in particolare acido obeticolico).

Un inibitore doppio di SGLT1/2, che blocca il riassorbimento di glucosio sia a livello intestinale che renale (**licoglifozin, L07**), ha anch'esso evidenziato di poter ridurre il grasso epatico, portando ad un miglioramento sia del peso corporeo (probabilmente inducendo un bilancio energetico negativo) che dell'insulinoresistenza e del profilo lipidico. In questo caso l'impatto del farmaco non è stato paragonato direttamente a quello degli inibitori puri di SGLT2 (che bloccano il riassorbimento di glucosio a livello renale), indicati per il trattamento del diabete, ma con impatto dubbio sulla NAFLD. Il principale effetto collaterale è stato lo sviluppo di diarrea.

I dati più interessanti sono emersi dai risultati degli studi di fase 2 in più avanzato stadio di sviluppo clinico

Infine, un agonista combinato di PPAR α/γ (**saroglitazar, L10**) ha mostato un impatto più modesto sul grasso epatico, ma associato a miglioramento di tutti i parametri metabolici, senza indurre un aumento del peso corporeo tipico degli agonisti di PPAR γ puri. E' da notare che la molecola non sembra gravata da effetti collaterali significativi, ciò che potrebbe rappresentare un grande vantaggio ai fini della somministrazione a lungo termine.

Risultati dunque positivi, ma non ancora da studi di fase 3 o da terapie di combinazione. Sono stati invece anche riportati risultati del fallimento dell'inibitore di ASK1/2 selonsertib (**O64**, *Harrison et al*), che in studi di Fase 3 (STELLAR 3/4) non ha raggiunto gli outcome prefissati, e dell'inibitore delle caspasi emricasan (**O61**, *Harrison et al*) che ha mostrato un segnale di possibile danno, risultando associato ad un peggioramento della fibrosi nei pazienti esposti al farmaco rispetto al placebo. L'inibizione del danno epatico tramite inibizione dell'apoptosi non sembrerebbe dunque un approccio promettente, neanche per possibili e futuri approcci di combinazione.

17th European AIDS Conference (EACS)

Basilea, 6-9 novembre 2019

Andrea Calcagno[1], Manuela Ceccarelli[2,3], Giuseppe Nunnari[2]
[1] Clinica Universitaria di Malattie Infettive, Ospedale Amedeo di Savoia, Torino
[2] Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Messina
[3] Department of Pathology and Laboratory Medicine, "Perelman" School of Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, US

Clinica e gestione degli eventi avversi

A Basilea è stato molto discusso l'argomento dell'aumento di peso osservato con i farmaci antiretrovirali "moderni", con un'intera sessione, aperta dalla lettura di **A. Hill**, che ha evidenziato i fattori confondenti (come il ritorno alla salute in pazienti che iniziano terapia con CD4 bassi) ma anche l'assenza della misurazione del peso e la scarsità di pazienti di origine africana e di genere femminile (in cui l'effetto sembrerebbe essere predominante) in moltissimi trial *(ML1)*. Queste le evidenze dai lavori presentati:

- L'aumento di peso osservato con DTG sembra maggiore quando il farmaco è associato a TAF *(PS3/3, PE2/55)*, in pazienti di origine africana *(PS3/3, PS3/5)* e di genere femminile *(PS3/3)* (con un dato in controtendenza, invece, nella Swiss cohort e in una coorte italiana in cui è stato osservato maggiormente in pazienti di genere maschile) *(PS3/5, PE32/3)* (**Tabella 1**).
- L'aumento di peso osservato dopo switch a TAF è stato correlato sostanzialmente alla rimozione di TDF *(PE32/9)*.
- In un piccolo gruppo di pazienti sottoposti a switch a DTG + RPV o 3TC si è osservato un aumento di peso a 1 anno di 2.5 Kg con dati DXA di aumento del grasso a livello del tronco e degli arti e, come determinanti, la massa grassa al baseline e il nadir dei CD4 nonostante la lunga soppressione virologica (dato confermato in 2 studi su naive) *(PE32/3, PS3/6, PE2/32)*.
- Nella coorte europea (AGEhIV) di pazienti di età media più elevata rispetto ad altri studi/coorti in terapia non è stato osservato un aumento di peso allo switch a regimi contenenti INSTI *(PE32/8)* e questo minore effetto in pazienti anziani è confermato da un'altra coorte (che ha osservato un aumento di peso con DTG ed EVG/c) *(PE32/6)*.
- In un piccolo gruppo di pazienti incarcerati l'utilizzo di RAL è stato associato ad un aumento di peso di circa 4.1 Kg *(PE2/49)*.
- DTG e RAL hanno un effetto diretto sul tessuto adiposo in termini di adipogene-

TAB. **1** Studio ADVANCE: variazioni di peso, obesità e sindrome metabolica

Outcome alla settimana 96	DTG + FTC/TAF (n= 351)	DTG + FTC/TDF (n= 351)	EFV/FTC/TDF (n= 351)
Aumento peso corporeo >10%, %			
Uomini	42	27	18
Donne	51	32	23
Obesità emergente con il trattamento, %			
Uomini	7	3	2
Donne	27	17	11
Sindrome metabolica emergente con il trattamento*, n/N (%)			
Settimana 48	20/290 (7)	16/297 (5)	9/275 (3)
Settimana 96	17/189 (9)†	9/189 (5)	6/180 (3)

* Basata sulla definizione della Federazione Internazionale Diabete. † $P < .05$ vs DTG + FTC/TDF

Mc Cann K, EACS 2019, Abstract PS3/3

Maggiori gli incrementi di peso nei pazienti africani e nelle donne in terapia con DTG + FTC/TAF

si, fibrosi e resistenza all'insulina *(PS3/4)*.

Doravirina sembra avere un effetto simile a quello di DRV/r ma leggermente superiore a EFV *(PS3/2)*.

Comorbosità

Fra le comorbosità assume una notevole importanza l'incidenza di neoplasie.

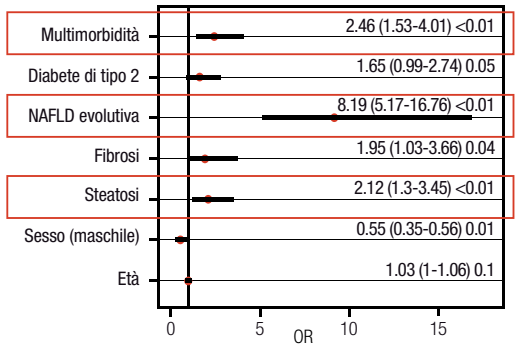
I tumori non associati ad AIDS sono in aumento (nettamente prevalenti vs. quelli associati ad AIDS dal 2006) e con una notevole mortalità (25.3%); il 66.8% dei tumori sono associati a virus oncogeni (HPV, HHV8, EBV, HBV, HCV) *(PS4/1)*. In una piccola coorte italiana si è osservato un aumento dei tumori non-AIDS e non-virus correlati associati ad una significativa mortalità (51.6%) *(PE14/8)*.

In tema di funzionalità renale e densità minerale ossea (BMD), lo studio ADVANCE ha confrontato (351 pz per braccio) TAF/FTC/DTG vs. TDF/FTC/DTG vs. TDF/FTC/EFV, dimostrando una maggiore sicurezza renale/ossea del braccio TAF/FTC/DTG con minor incidenza di osteopenia e di ridotto danno tubulare *(PS4/3)*. La coorte D:A:D ha, invece, presentato i dati sul rischio di insufficienza renale cronica nei naive mostrando il mancato impatto di TDF ma il rischio al baseline (in base a un risk score sviluppato dalla coorte, che stratifica i pazienti in rischio basso, moderato e elevato) *(PS4/2)*. L'effetto, invece, sulla BMD potrebbe essere più marcato in menopausa (soprattutto nel periodo iniziale) ove è stato riportato un ruolo significativo per TDF sconsigliandone l'uso, quindi, alle pazienti in quello specifico periodo della vita *(PE9/52)*.

In un lavoro inglese in pazienti (prevalentemente maschi) di età superiore a 50 anni è stata osservata un'elevata prevalenza di osteoporosi/osteopenia (12.2/63.7%) ma una scarsa associazione con il punteggio FRAX (risultato nella norma nel 98.9% dei casi) *(BPD2/1)*.

Alcuni studi si sono concentrati sulla "fragilità" (frailty), componente importante della salute dei pazienti anziani e fattore di rischio rilevante per outcome negativi. Un interessante lavoro italiano ha studiato la steatosi epatica (e la forma "evolutiva" associata a fibrosi): questa è risultata associata (insieme a età, diabete e multimorbidità) alla frailty, evidenziando l'importanza dell'assetto metabolico in pazienti anziani *(PS12/7)* (**Figura 1**).

FIG. **1** Risultati: regressione multivariata per fragilità



Milic J et al. EACS 2019. PS12/7

Multimorbidità, steatosi e NAFLD evolutiva risultano associate alla frailty, insieme a età e diabete

In una coorte di Hong Kong frailty e pre-frailty (presenza di 1-2 deficit) sono risultate prevalenti (6/52%) e la riduzione di massa muscolare (sarcopenia, osservata nel 41.8% dei partecipanti) è stata associata a molte componenti della frailty, suggerendo il suo ruolo chiave in questa sindrome *(PE9/65)*. In un'altra coorte francese (509 pazienti, età media 58.4 anni) la prevalenza di frailty/pre-frailty è risultata di 8.2/58.5% *(PE9/76)*.

Un'altra coorte europea con caratteristiche particolari (età media 44 anni, basso numero di comorbosità) ha riportato bassa prevalenza di frailty/pre-frailty (1/25%) ma un numero consistente di cadute (13%), utilizzando un strumento digitale denominato "mHealth" che suggerisce la possibilità di monitorare in remoto, almeno in un gruppo di PLHV, alcuni outcome rilevanti *(PE9/45)*.

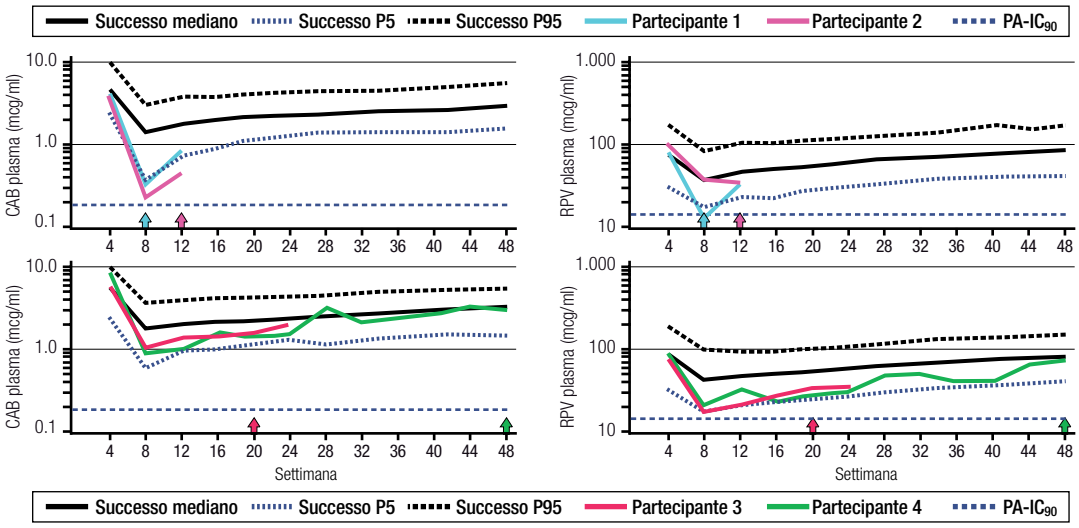
Farmacologia

Tra i temi discussi le interazioni farmacologiche (DDI) e la politerapia, i farmaci long-acting (LA) e le differenze di genere.

Per quanto riguarda le differenze di genere **F. Stader** ha evidenziato i dati a supporto di differenze PK degli ARV in base al genere, soffermandosi sull'approvazione recente di TDF/FTC per la PrEP soltanto per maschi e donne transgender *(ML1)*.

I dati in letteratura riportano lievi aumenti di esposizione nelle donne di ATV, RTV e DTG; ciononostante da una metanalisi sulla PK di farmaci non

FIG. **2** Profili concentrazione individuale-tempo di cabotegravir e rilpivirina in donne in fallimento virologico, confronto con profili mediani di successo



PA-IC90 per CAB è 0.166 mcg/ml, per RPV è 12 ng/ml

Quercia R et al. EACS 2019 PS1/1

I dati sui fallimenti virologici degli studi ATLAS e FLAIR suggeriscono un'eziologia multifattoriale (BMI elevato, esposizione ridotta, genotipo A)

ARV emergevano un aumento di Cmax (20%), AUC (17%) e una riduzione di clearance (11%) nelle partecipanti di genere femminile. I dati sulle differenze in base al genere potrebbero, però, essere diversi in certe cellule (ratio intracellulare più alta) e comparti cellulari (muscolare e rettale dopo somministrazione di rilpivirina intramuscolo).

M. Boffito ha, invece, analizzato i dati disponibili sulla farmacocinetica dei LA sottolineando ciò che sappiamo sui farmaci a breve disponibili (CAB e RPV LA), ma anche evidenziando le conoscenze da approfondire, come la necessità della fase di induzione per os, la gestione della lunga "coda" farmacocinetica in caso di salto di dose, le DDI *(ML2)*.

Un importante contributo è stato portato da **R. Quercia** di Viiv Healthcare, che ha presentato i dati degli studi ATLAS e FLAIR sull'utilizzo di CAB e RPV LA. In entrambi gli studi un maggior numero di partecipanti di genere femminile presentava un BMI > 30 Kg/m^2 (27/29%) rispetto ai partecipanti maschi. Non sono stati riportati outcome significativamente differenti tra maschi e femmine per quanto concerne efficacia virologica, numero di fallimenti virologici, tollerabilità (con le partecipanti che avevano riportato minor dolore dopo iniezione rispetto ai partecipanti), retention in the study e soddisfazione con la terapia. Tuttavia 3 delle 4 partecipanti che hanno dimostrato un fallimento virologico presentavano un BMI > 30 Kg/m^2 al baseline e concentrazioni plasmatiche minori (ma ancora nel range dell'atteso) rispetto alla PK di popolazione (soprattutto alla settimana 8 e più marcate per RPV) suggerendo un'eziologia dei fallimenti multifattoriale (BMI elevato, esposizione ridotta, genotipo A, etc) *(PS1/1)* (**Figura 2**).

Interazioni farmacologiche

Gli studi che hanno analizzato il pattern delle DDI hanno confermato il loro numero significativo, il rischio maggiore riguarda i farmaci con booster e i corticosteroidi (e secondariamente gli inibitori di pompa protonica e gli estroprogestinici) che sono tra le molecole co-somministrate a più elevato potenziale di interazione *(BPD1/2, BPD1/3, BPD1/4,*

Tra le combinazioni a maggior rischio di DDI nella pratica clinica, i farmaci antiretrovirali con booster, i corticosteroidi, gli inibitori di pompa protonica e gli estroprogestinici

Ps13/3, PS13/2). Sebbene gli INSTI siano associati ad un minor rischio di DDI potenzialmente gravi viene segnalato un aumento delle DDI che richiedono un intervento: il maggior numero negli anni recenti viene attribuito all'utilizzo di cationi divalenti e complessi multivitaminici *(BPD172)*.

I dati del Liverpool HIV Drug Interactions (principale riferimento per l'analisi e la gestione delle interazioni farmacologiche) hanno analizzato i regimi suggeriti in prima linea dalle Linee guida internazionali in rapporto ai principali cluster di comorbidità: i regimi unboosted oggi suggeriti hanno un basso tasso di DDI che necessitano di un intervento (definite "operational", tra l'1 e il 5%) *(BPD1/3)*.

Uno studio inglese ha valutato l'efficacia (in uno studio randomizzato su 200 PLWH) di un approccio di revisione attiva dei farmaci: nei pazienti in cui veniva applicata questa strategia di riconciliazione farmacologica (Medicines Management Optimisation Review "MOR") veniva riscontrato (e risolto nella maggior parte dei casi) un maggior numero di problemi prescrittivi rispetto allo standard of care *(PS13/2)*.

Scienze di base in HIV

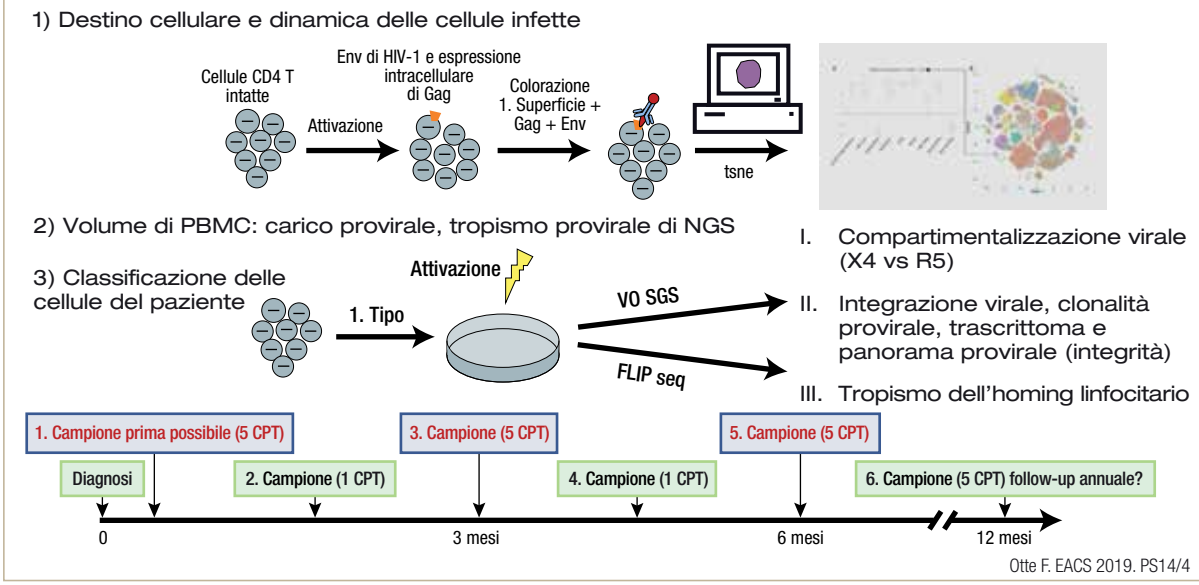
A Basilea la lecture di **M. Perrau** incentrata sul reservoir latente di HIV-1 ha puntato l'attenzione sulla necessità di *identificare il fenotipo immunologico delle cellule infettate dal virus (PL1)*. Questo, sottolinea Perrau, porterebbe alla possibilità di colpire in maniera specifica le cellule infettate e quindi eradicare il virus. Purtroppo, per la complessità dell'HIV reservoir e il suo continuo oscillare tra uno stato di latenza e uno stadio di attivazione, non è ancora stato possibile ottenere questo risultato. Perrau ha inoltre illustrato come l'uso di *broad neutralizing antibodies* (bnAbs) ad elevata efficacia potrebbe dimostrarsi risolutivo *(PL1)*.

A. Sáez-Cirión e **M. Altfeld** hanno sottolineato come l'utilizzo di strategie già studiate nella terapia oncologica quali la riprogrammazione del metabolismo cellulare e la stimolazione dell'attività delle cellule NK potrebbero risultare vincenti nel campo dell'HIV *(ML2, ML3)*. In particolare, Sáez-Cirión ha mostrato come nei pazienti definiti "controllers" la strategia metabolica delle cellule CD8+, sfruttando il ciclo di Krebs piuttosto che la glicolisi, conferisce a queste cellule una maggiore adattabilità agli stress *(ML2)*. Altfeld, invece, ha ipotizzato la possibilità che una strategia di CAR-T possa essere risolutiva *(ML3)*.

Sono stati mostrati piccoli avanzamenti nella ricerca sui reservoir e sull'immunologia di base.

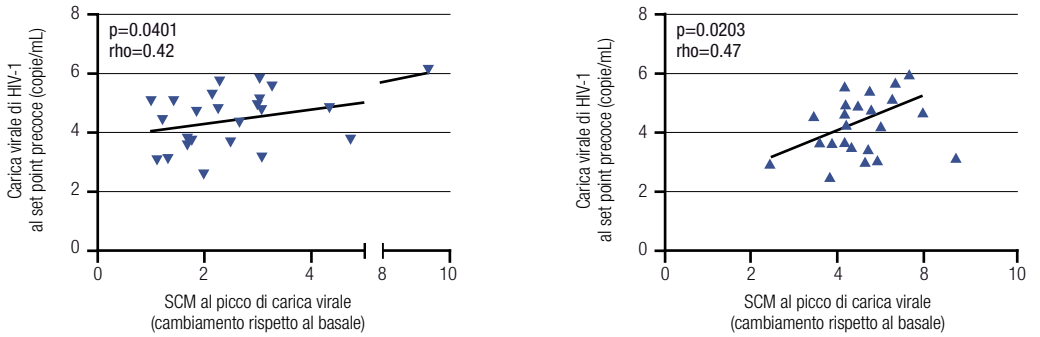
E' importante identificare il fenotipo immunologico delle cellule infettate dal virus per colpirle in modo specifico ed eradicare HIV

FIG. **3** Come decifrare la dinamica del reservoir virale



Otte F. EACS 2019. PS14/4

FIG. **4** Correlazione tra espansione delle stem-cell memory e progressione di malattia



Pusnik J. EACS 2019. PS5/1

In particolare, i risultati dell'HEATHER study hanno mostrato come nei pazienti trattati durante l'infezione primaria il reservoir virale all'interno della mucosa intestinale resti quantitativamente stabile nel tempo *(PS14/1)*. Allo stesso tempo, il nostro gruppo ha presentato una ricerca che mostra i vantaggi della terapia ARV nell'infezione primaria con riguardo alla quantità di virus intatto nel comparto ematico del reservoir *(PS14/2)*. Inoltre, sono state presentate nuove tecniche per la differenziazione delle cellule attive e latenti del reservoir virale *(PS14/4)* (**Figura 3**).

Immunologia

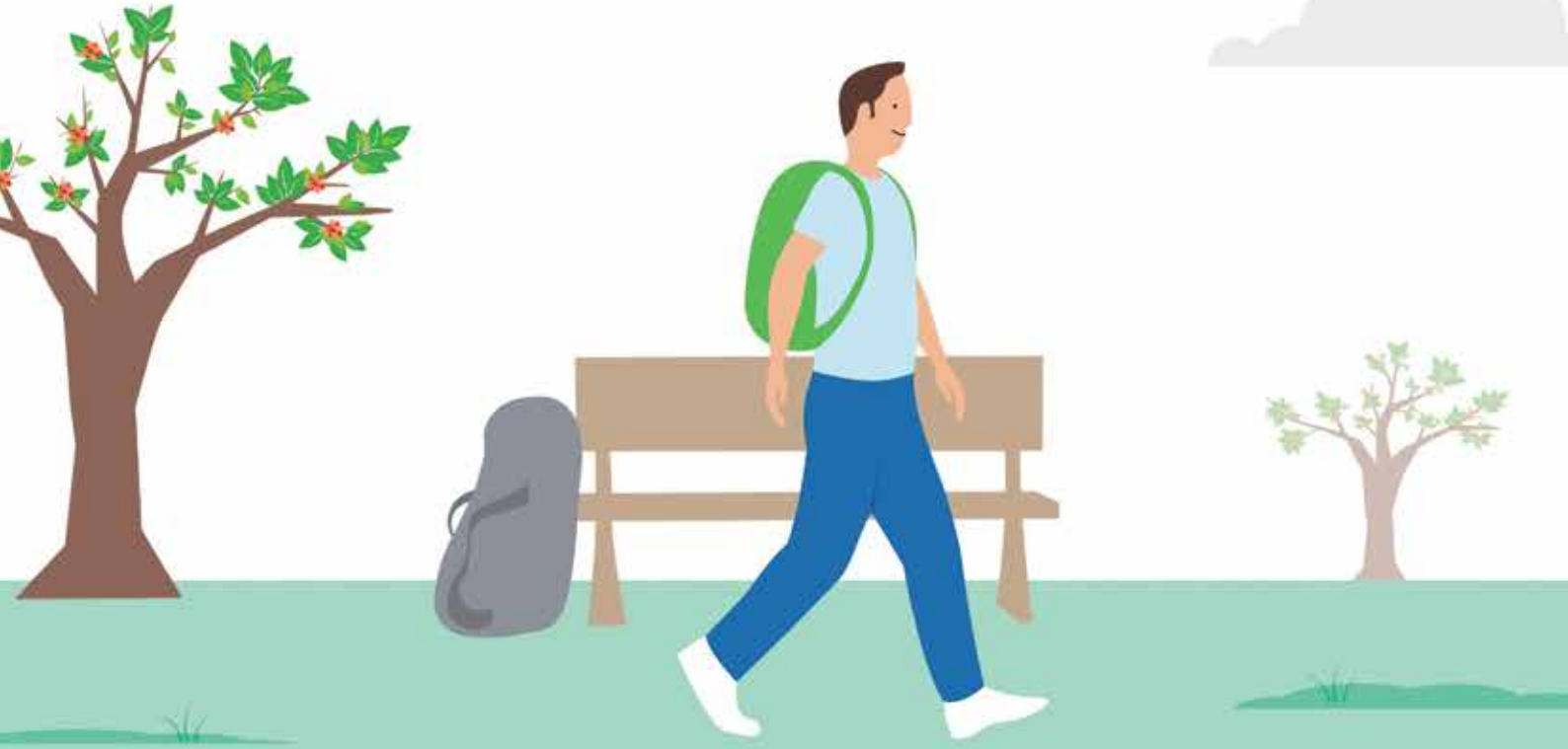
Due studi hanno presentato interessanti risultati *(PS14/3, PS5/1)*.

Il primo si è focalizzato sull'identificazione di un pattern citochinico e di marker cellulari che differenzino i pazienti controller dai non-controller, mostrando come l'espressione di CXCR5 è significativamente maggiore sui CD8+ dei pazienti controller rispetto ai non-controller, mentre le cellule CD4+ esprimono molto meno CD38 *(PS14/3)*. Inoltre, i livelli di Interleuchina-18 sono significativamente inferiori nei controller rispetto ai non-controller *(PS14/3)*.

Il secondo studio si è, invece, incentrato sulle cellule Stem-Cell Memory *(SCM, CD95+)*, mostrando come esse si espandono in maniera importante subito dopo l'infezione e questa espansione è correlata con la progressione della malattia *(PS5/1)* (**Figura 4**). I risultati di questo studio hanno anche mostrato come, nonostante le cellule SCM siano più resistenti alla terapia e mostrino una bassissima concentrazione di HIV-DNA, i pazienti con un fenotipo high-SCM sono, in generale, meno resistenti all'infezione *(PS5/1)*.

L'ampia espansione delle stem-cell memory post-infezione correla con la progressione di malattia: i pazienti con genotipo high-SCM sono meno resistenti all'infezione

Juluca▼
dolutegravir/rilpivirina



Consulta il Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto allegato alla rivista o attraverso il QR code

JULUCA è indicato per il trattamento dell'infezione da virus dell'immunodeficienza umana di tipo 1 (HIV-1) negli adulti in soppressione virologica (HIV-1 RNA <50 copie/mL), in un regime antiretrovirale stabile da almeno sei mesi, con nessuna storia di fallimento virologico e con nessuna resistenza nota o sospetta a qualsiasi inibitore non nucleosidico della trascrittasi inversa o inibitore dell'integrasi.[1]

1. Juluca, Riassunto delle caratteristiche di prodotto

Juluca (dolutegravir/rilpivirina) 50mg/25mg; Flacone da 30 compresse rivestite con film
Classe di rimborsabilità: H;
Prezzo al Pubblico: € 1.308,11*;
Regime di dispensazione: medicinale soggetto a prescrizione limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti – infettivologi (RNRL).

▼Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

Si sottolinea l'importanza di segnalare tutte le sospette reazioni avverse ad un medicinale/vaccino.
Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sito web dell'Agenzia Italiana del Farmaco: https://www.aifa.gov.it/web/guest/content/segnalazioni-reazioni-avverse

ViiV Healthcare Srl, Via A. Fleming 2, 37135 Verona – Italy
© 2019 ViiV Healthcare group of companies. All rights reserved
Trademarks are owned by or licensed to the ViiV Healthcare group of companies.
PM-IT-DGR-ADVT-190002 Depositato presso AIFA in data 29/11/2019

ViiV Healthcare

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

GILEAD

Janssen
PHARMACEUTICAL COMPANIES
OF Johnson&Johnson

ViiV
Healthcare