ISSN: 2612-2618

ReAd files

www.readfiles.it

Trimestrale di aggiornamento medico Anno XXII - N.2 GIUGNO 2021

Fondata da **Mauro Moroni**

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

Editoriale

COVID-19 e telemedicina

pag. 8

Clinica HIV

La mancata offerta diagnostica in HIV durante la pandemia da COVID-19

pag. 18

Clinica epatiti

Il gene X del virus dell'epatite B: significato biologico e implicazioni mediche

pag. 32

Clinica infezioni

Aspergillosi polmonare invasiva associata a COVID-19

pag. 39

Dovato è indicato per il trattamento dell'infezione da HIV-1, negli adulti e negli adolescenti di età superiore a 12 anni, con peso corporeo di almeno 40 kg, con nessuna resistenza nota o sospetta verso la classe degli inibitori dell'integrasi o verso lamivudina.[1]

Classe di rimborsabilità: H* - Prezzo al Pubblico: € 1050,68 - Dovato 50 mg/300 mg compresse rivestite con film. Regime di dispensazione: medicinale soggetto a prescrizione limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti – infettivologo (RNRL) - *H: Legge n. 189 dell'8/11/2012, art. 12, comma 5.
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/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

1. DOVATO. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

PM-IT-DLL-ADVT-210001 - Depositato presso AIFA in data 17/02/2021.
© 2021 ViiV Healthcare group of companies. All right reserved.
Trademarkes are owned by or licensed to VIiV Healthcare group of companies.

ViiV Healthcare

Infection control ai tempi di COVID-19 pag. 5
Fabio Tumietto

More room for telemedicine durante e dopo COVID-19 pag. 8
Eugenio Santoro

Telemedicina in HIV: un'esperienza condivisa pag. 10
Giovanni Guaraldi, Giulio Maria Corbelli

Efficacia e ruolo terapeutico del plasma dei pazienti convalescenti da COVID-19 pag. 13
Francesco Menichetti, Giusy Tiseo

Sindrome Long-Covid: gestione degli ambulatori pag. 15
Patrizia Rovere Querini, Rebecca De Lorenzo

La mancata offerta diagnostica in HIV durante la pandemia da COVID-19 pag. 18
Diego Ripamonti

L'impatto di HIV sulla salute mentale in era COVID pag. 21
Simona Di Giambenedetto

Profilassi antimicrobica delle STI pag. 26
Silvia Nozza, Dario Sacchini

Limiti degli obiettivi "surrogati" nella valutazione delle terapie in epatologia pag. 28
Piero L. Almasio

Il gene X del virus dell'epatite B: significato biologico e implicazioni mediche pag. 32
Carlo Saitta

Approccio diagnostico e gestione della terapia antibiotica nel paziente con sospetto COVID-19 in Pronto Soccorso pag. 36
Alessandro Russo

Aspergillosi polmonare invasiva associata a COVID-19: aspetti epidemiologici e anatomopatologici pag. 39
Francesco Fortarezza, Fiorella Calabrese, Michele Bartoletti

Bulevirtide nella terapia dell'epatite cronica D pag. 44
Mario Rizzetto

Terapia COVID-19: anticorpi monoclonali attuali e di prossima registrazione pag. 48
Stefano Rusconi, Luca Meroni

Ibalizumab: primo anticorpo monoclonale e primo long-acting per i pazienti con HIV-MDR pag. 53
Antonella Castagna

Iperinfiammazione e COVID-19: chi, come e soprattutto quando trattare pag. 57
Lorenzo Dagna

Nuovi composti/target terapeutici: inibitori del capside di HIV pag. 61
Francesco Saladini

Salute globale: il primo Master in Italia pag. 64
Andrea Gori

ReAd*files*

TRIMESTRALE DI AGGIORNAMENTO MEDICO
N. 2 GIUGNO 2021 - ANNO XXII

ISSN 2612-2618

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

DIRETTORE SCIENTIFICO
Adriano Lazzarin, Milano

COORDINAMENTO SCIENTIFICO
Area HIV Adriano Lazzarin, Milano
Area Epatiti Mario Rizzetto, Torino
Area Infezioni batteriche e fungine Mario Venditti, Roma

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, Busto Arsizio (VA); M. Giuliano, Roma; P. Lampertico, Milano; M. Lichtner, Latina; S. Lo Caputo, Foggia; G. Madeddu, Sassari; P. Maggi, Caserta; 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, Legnano (MI); V. Svicher, Roma; C. Torti, Catanzaro; L.V. Valenti, Milano; M. Viganò, Milano

COMITATO SCIENTIFICO
A. Aghemo, Rozzano (MI); P. Andreone, Bologna; M. Andreoni, Roma; A. Andriulli, S.G. Rotondo (FG); 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; M. Galli, Milano; G.B. Gaeta, Napoli; A. Gori, Milano; C. Giaquinto, Padova; G. Ippolito, Roma; C.M. Mastroianni, Roma; C. Mussini, Modena; G. Nunnari, Messina; C.F. Perno, Roma; 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; M. Zazzi, Siena; A.L. Zignego, Firenze

Infection control ai tempi di COVID-19

Fabio Tumietto
Responsabile Rete Interaziendale per Stewardship Antimicrobica e Controllo delle Infezioni Correlate all'Assistenza; Azienda Ospedaliero Universitaria di Bologna - IRCCS Policlinico di S.Orsola Azienda USL di Bologna

Florence Nightingale (1820-1910) nasceva a Firenze 201 anni fa. Non aveva internet, non disponeva di PubMed, ma aveva una lampada e nel buio delle camerate illuminava l'oscurità vigilando i feriti ricoverati, provenienti dai campi di battaglia della guerra di Crimea. "*When all the medical officers have retired for the night and silence and darkness have settled down upon those miles of prostrate sick, she may be observed alone, with a little lamp in her hand, making her solitary rounds*": così il Times nell'articolo di cronache dalla Guerra in Crimea. *Lady with the lamp,* presenta l'immagine affettuosa con cui veniva ricordata dai sopravvissuti alle ferite o alle infezioni contratte nelle camerate asfittiche degli ospedali da campo improvvisati. Anche da quella esperienza maturò la convinzione che l'assistenza dovesse essere professionalizzata in base a principi ben codificati, e non tanto e solo in forza di una vocazione volta a migliorare le condizioni del prossimo sofferente.

Ignac Semmelweis (1818-1865), pressoché coetaneo di Florence, era invece un medico ostetrico di origine ungherese. L'ostetricia fu la sola possibilità che ebbe per poter diventare medico e non era propriamente la branca più in voga in quel momento, ma tant'è, quella era l'occasione e lui la colse. Essere poi in quegli anni un immigrato ungherese a Vienna non era di grande aiuto. ma da subito fu posto davanti al dramma delle tante, troppe donne morte per sepsi puerperale all'*Allgemeines Krankenhaus der Stadt* di Vienna dove viveva ed esercitava. Quelle scene drammatiche erano quotidiane soprattutto in uno dei due padiglioni dell'Ospedale: egli studiò il fenomeno ed ebbe una importante intuizione. Da lì a poco, comprendere che l'igiene delle mani abbatteva il rischio infettivo non fu solo una semplice dimostrazione scientifica ma anche una lezione che farà storia. Anni formidabili quelli del XIX secolo: la lezione impartita al mondo da Ignac e Florence, null'altro fu che la coerente e poderosa risposta e resa pratica delle grandi conquiste della Microbiologia moderna, che nel XIX secolo si giova delle intuizioni e scoperte di vere e proprie stelle polari della scienza, quali Pasteur, Lister e Koch.

> "Sugli esempi di Florence Nightingale e Ignac Semmelweis si sono formate la cultura del controllo e la politica di lotta alle infezioni ospedaliere"

Questo il fertile terreno scientifico e culturale, che permise il delinearsi del principio della *prevenzione*, ora più che mai riconosciuta come strumento decisivo per ridurre le infezioni ospedaliere, una delle principali cause di morbilità e mortalità che occorrono al malato, in ospedale certamente, ma in generale nel ricevere assistenza e cure. Ecco

perché il concetto è stato ulteriormente dilatato, e dalle infezioni nosocomiali si è giunti al concetto più ampio di infezioni correlate all'assistenza.

I due giganti appena ricordati spesero la propria vita pensando a come poter garantire il meglio per i malati accolti negli ospedali dell'epoca. Entrambi perseguirono lo stesso obiettivo, entrambi agirono da scienziati: l'uno posto davanti alle morti da febbre puerperale, l'altra davanti ai tanti reduci dalla Guerra di Crimea accolti in ospedali da campo in condizioni pessime, che le fecero ripensare il miglioramento degli ambienti e delle condizioni igieniche, ma anche le modalità assistenziali. Anche da questa esperienza di vita nasce il celebre aforisma *The first requirement in a hospital is that it should do the sick no harm* - il primo requisito in un ospedale è che non faccia del male ai malati-, che Florence nel 1863 riportò nel *Notes on hospitals*.

Dalla storia l'occasione per riflettere su una sfida dei nostri giorni

Anche e soprattutto su queste basi molte scuole di medicina costruirono la cultura del controllo e delle politiche di contrasto alle infezioni correlate all'assistenza. Cultura e politiche che si sono evolute al passo dell'evoluzione dell'assistenza sanitaria stessa. Dagli anni '50 dello scorso secolo in alcuni paesi l'*Infection Prevention and Control* definisce progressivamente la propria autonomia come disciplina, e su di essa i governi investirono, riconoscendo la necessità di mezzi e personale. E questo è avvenuto nel rispetto del progressivo aumento della complessità delle casistiche mediche trattate e delle differenti articolazioni organizzative che si realizza in maniera crescente in strutture alternative ai soli stabilimenti ospedalieri, ossia in luoghi quali ambulatori, ambulatori integrati, day-hospital, day-surgery. La cronicizzazione di molte patologie di grande diffusione rese e rende tuttora obbligatorio organizzare i necessari trattamenti in maniera nuova e soprattutto seguire il preciso obiettivo di rendere il singolo individuo che ne fruisce il più possibile autonomo e ancora capace di una vita di relazione. In tal senso basti pensare a trattamenti prolungati nel tempo come la dialisi, le medicazioni avanzate, le chemioterapie o le nutrizioni artificiali. Quando poi l'autonomia individuale e la vita di relazione risultano sempre più limitate da condizioni fisiologiche come l'invecchiamento, possono entrare in campo strutture di ospitalità diurne o a tempo pieno ove si erogano cure solo di bassa intensità e solo se necessarie, ma con attività assistenziali e di supporto di complessità sempre più crescenti: queste sono le case di riposo e le Residenze Sanitarie Assistenziali (RSA).

In questo scenario sempre più complesso e articolato, i microorganismi di Pasteur, Lister e Koch mostrano fenotipi di resistenza agli antimicrobici sempre più critici, anche perché questa classe di farmaci è divenuta sempre più accessibile e risulta sempre più prescritta e somministrata.

Ridotta o scarsa adesione alle precauzioni standard come l'igiene delle mani, alle precauzioni per la trasmissione per contatto, aerea o per goccioline, in paesi come il nostro determina nelle strutture assistenziali un'elevata circolazione di microorganismi multi-resistenti ai farmaci antimicrobici realizzando un'importante diffusione delle infezioni correlate all'assistenza sostenute da germi sempre più difficili da trattare: la ricaduta in termini di impatto umano, sociale, economico e strettamente sanitario assume in alcuni contesti aspetti drammatici.
E la recente pandemia da coronavirus è arrivata in questo scenario, ove peraltro stava maturando un significativo invecchiamento di tanti professionisti della sanità senza prospettiva di ricambio generazionale progressivo: tragica conseguenza di scelte quanto meno opinabili del passato che hanno visto nella Sanità un costo da tagliare linearmente, piuttosto che un investimento da rinnovare costantemente nel tempo,

> "Le problematiche della strategia di infection control sono rese ancora più attuali dalla recente pandemia"

adeguandolo alle mutate e mutevoli necessità e condizioni sociali.
E quando la detrazione delle risorse vitali diventa sistematica, il depauperamento diventa materiale nell'immediatezza, ma ancor peggio innesca un inesorabile inaridimento ideale.

Nella primavera del 2020, la prima ondata della pandemia ha svelato a tutti una sostanziale impreparazione conseguente all'ignoto della malattia, dell'agente eziologico, delle dinamiche di diffusione del tutto condivisi con il resto del mondo, ma soprattutto non tanto e solo la mancanza di Dispositivi di Protezione Individuale (DPI), quanto anche l'assenza di *training* sistematico condiviso per il loro corretto impiego.

Il danno concreto sarà a dir poco devastante: deflagra in tutta la sua tragicità l'assenza totale di percezione del rischio che ci era già stata ampiamente rimproverata dagli ECDC nel 2017 nel documento ECDC *country visit to Italy to discuss antimicrobial resistance issues*, e ne paghiamo in solido amare conseguenze in termini di malattie e vite perse fra migliaia di operatori sanitari.

Non conta il dilagare di soluzione idroalcolica nelle strutture sanitarie in quei mesi, conta piuttosto il fatto che tanti, troppi non sanno come si utilizza al meglio l'antisettico secondo le procedure e con gli obiettivi codificati dall'OMS. Medesime considerazioni per i DPI: per tante settimane sono pochi, pochissimi, ma in realtà il problema principale risiede nel fatto che troppi ignorano la sequenza corretta nella svestizione. Non è chiaro e non è condiviso il concetto di isolamento spaziale e di precauzioni per contatto.

E quando nelle ondate successive va a regime la terapia con steroidi, la diffusa colonizzazione sostenuta da microorganismi multiresistenti si conclama in modo facile ed inesorabile in malattia. E soprattutto nelle terapie intensive, come solo lì può accadere ed è sempre accaduto, si muore per polmoniti da ventilazione meccanica o con shock settico da batteriemie determinate da microorganismi multiresistenti che non riusciamo a dominare nella loro diffusione nei reparti. Dramma planetario in era COVID-19, che certamente non poteva risparmiare il nostro Paese.

In forza di queste considerazioni diventa un passaggio obbligato ripensare a Florence, alla sua lampada e alla necessità che *The first requirement in a hospital is that it should do the sick no harm*, o a Ignac che, pur del tutto inascoltato dai suoi contemporanei, aveva compreso, dimostrato e codificato quanto l'igiene delle mani potesse essere efficace nel ridurre i casi di sepsi puerperale.
La drammatica contingenza delineata dalla pandemia del secolo XXI diventa occasione storica per l'organizzazione sanitaria nazionale di impostare un reale *Recovery Plan*, che riconosca la necessità di non disperdere ciò che abbiamo imparato nel contrasto delle infezioni correlate all'assistenza e di promuovere una cultura troppo a lungo misconosciuta nel nostro Paese. E promuovere sottintende partire dalle università dove formiamo i professionisti sanitari di domani, puntando tutto sulla condivisione di obiettivi chiari da perseguire con investimenti altrettanto chiari e solidi, investendo in un *commitment* che attualmente è rappresentato in maniera disomogenea se non addirittura aneddotica.

> "Oggi l'organizzazione sanitaria nazionale deve promuovere una cultura dell'infection control basata su formazione e impegno"

More room for telemedicine durante e dopo COVID-19

Eugenio Santoro
Laboratorio di Informatica Medica, Dipartimento di Salute Pubblica. Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS

COVID-19 ha dato la spinta alla telemedicina e agli strumenti di digital health. Sono diverse le iniziative promosse a livello nazionale per fronteggiare l'emergenza così come gli strumenti sviluppati. Strumenti per effettuare il triage online, per controllare i sintomi della malattia, per eseguire una televisita, per attivare il telemonitoraggio da remoto e per condurre studi di sorveglianza epidemiologica locale, regionale e nazionale, insieme agli strumenti basati sull'intelligenza artificiale per diagnosticare casi di COVID-19 o per identificare pazienti a rischio sono solo alcuni esempi.

Un passo concreto verso la digitalizzazione della sanità è avvenuto nella primavera del 2020 con la decisione da parte di alcune regioni italiane, tra le quali Regione Veneto, Regione Toscana, Provincia autonoma di Trento e di recente la Lombardia, di rimborsare le prestazioni di telemedicina, considerandole una estensione della pratica medica tradizionale oltre gli spazi fisici abituali. Al fine di renderle omogenee in tutta Italia, lo scorso 17 dicembre la Conferenza Stato-Regioni ha approvato le nuove linee guida sulla telemedicina volute dal Ministero della Salute. Tali linee guida, fissando delle regole chiare e valide per ogni Regione, rappresentano un importante passo verso l'impiego della telemedicina in tutta Italia, che supera (aggiornandole) le linee guida del 2014.

Il merito di tale documento è di stabilire che le prestazioni rese in telemedicina sono una diversa modalità di erogazione di prestazioni sanitarie già incluse nei Livelli Essenziali di Assistenza, di identificare quali tipologie di prestazioni sono prescrivibili e rimborsabili dal SSN, di fissare dei criteri tecnici e di security che devono essere rispettati dai sistemi di telemedicina per erogare prestazioni rimborsabili.

Tuttavia, non mancano alcune aree di incertezza. Per esempio, la teleriabilitazione e il telemonitoraggio, seppur definiti nelle nuove linee guida, non sono da queste regolate. Un intervento rivolto a inserire e normare queste prestazioni potrebbe offrire possibilità di favorire ulteriormente la continuità assistenziale, specialmente nei periodi in cui COVID-19 costringe a casa i pazienti e tra loro soprattutto i pazienti cronici. La formazione, prevista tra i suggerimenti presenti nelle nuove linee guida sulla telemedicina, dovrebbe essere maggiormente organizzata ed estesa anche agli altri argomenti della digital health (non solo quindi quelli inerenti la telemedicina) perché è presumibile che in un futuro non molto distante strumenti come app e braccialetti/orologi intelligenti (o semplici dispositivi medici alla portata dei pazienti) possano essere utilizzati nelle prestazioni di telemonitoraggio o nelle campagne di prevenzione. Ma soprattutto il documento ricorda che è fondamentale operare una trasformazione profonda dal punto di vista dell'organizzazione e della governance dei sistemi di telemedicina, che non

> "Le nuove linee guida, pur fissando regole chiave e valide a livello regionale, lasciano aree di incertezza nella formazione, organizzazione e governance"

sembra essere alla portata di tutti. Per esempio, le nuove linee guida identificano il ruolo di Responsabile Sanitario della Telemedicina per ciascun luogo nel quale questa sarà praticata, ma non è ancora certo come identificare la persona che lo ricoprirà (sarà un medico o un tecnico?).

Nel fornire soluzioni di telemedicina occorre poi prestare attenzione a non introdurre diseguaglianze sociali. Recenti studi condotti negli Stati Uniti dimostrano infatti che in questi ultimi mesi il numero di prestazioni in telemedicina è stato maggiore nei centri urbani rispetto a quelli rurali (dove il loro impiego sarebbe stato certamente più utile per sopperire alla carenza di personale medico), tra i pazienti adulti ma non tra gli anziani, e tra le popolazioni più avvantaggiate economicamente. In altri casi, soprattutto nell'ambito della chirurgia ambulatoriale, si è assistito a un forte ridimensionamento delle prestazioni di telemedicina dopo una altrettanto forte espansione riscontrata la scorsa primavera in piena pandemia.

Restando agli Stati Uniti, c'è chi pensa di approfittare della diffusione dei sistemi di telemedicina per condurre studi clinici randomizzati al fine di identificare le aree mediche nelle quali i risultati sono migliori, le categorie di pazienti che possono beneficiarne maggiormente, la tipologia di strumenti di telemedicina (e di digital health) su cui è più utile (cost-effective) puntare. Sarebbe interessante che una simile proposta venisse lanciata anche in Italia per avere risposte pronte e affidabili quando si proporrà il problema della appropriatezza delle prestazioni in telemedicina.

I tempi che stiamo vivendo potrebbero infine fornire l'occasione per ripensare il Fascicolo Sanitario Elettronico, oggi distribuito in 21 differenti realtà, come il centro nevralgico dell'assistenza sanitaria del cittadino. Potrebbe essere ristrutturato in maniera tale da rappresentare il punto di accesso per cittadini e pazienti ai servizi essenziali forniti dal SSN, fornire ai professionisti sanitari informazioni cliniche omogenee che includano l'intera storia clinica del paziente, mettere a disposizione delle ASL strumenti per effettuare analisi di dati clinici e per migliorare la prestazione dei servizi sanitari. Su questi aspetti, fortunatamente, il Piano Nazionale di Rilancio e Resilienza appena approvato dal Consiglio dei Ministri sembra andare nella giusta direzione.

> "Lo sviluppo della telemedicina potrebbe rilanciare il Fascicolo Sanitario Elettronico, ristrutturato come centro nevralgico dell'assistenza sanitaria"

Telemedicina in HIV: un'esperienza condivisa

Giovanni Guaraldi[1], Giulio Maria Corbelli[2]
[1]Clinica delle Malattie Infettive, Università di Modena e Reggio Emilia
[2]Plus Roma

La pandemia da COVID-19 ha forse irreversibilmente modificato i modelli di cura delle persone che vivono con HIV (PLWH). HIV è una malattia infettiva cronica che richiede cure regolari, abituamente fornite in incontri "de visu" medico-paziente (detti faccia a faccia - F2F, oggi in realtà mascherina-mascherina) durante i quali si realizza il rapporto medico-paziente che molti studi indicano come utile a migliorare aderenza, qualità della vita e successo terapeutico. Tuttavia, per fare fronte alla pandemia i centri clinici hanno ridotto la disponibilità di accessi ambulatoriali di routine e le comunità delle PLWH hanno espresso preoccupazione che le limitazioni imposte alle visite cliniche possano ridurre la qualità del rapporto medico-paziente e in ultimo della loro presa in carico.

La clinica metabolica di Modena (MHMC) è stata decisamente interessata da queste restrizioni, rimanendo chiusa da febbraio a settembre 2020, mentre dal mese di ottobre è attiva solo 2 giorni alla settimana, facendo pertanto fatica a richiamare gli utenti che abitualmente accedevano ogni 12 o 18 mesi. Disporre della telemedicina diventa pertanto uno strumento necessario, concettualmente da abbinare in maniera ibrida rispetto agli incontri F2F, per fare fronte a una situazione che non è più solo emergenziale ma anche strutturale, legata alla necessità di prendere in carico anche i tanti pazienti con Sindrome post acuta da COVID (*Post Acute COVID Syndrome* – PACS). Appare pertanto urgente disporre di strumenti di telehealth e di telemedicina ma soprattutto di validare tali strumenti dal punto di vista della loro efficacia e verificarne il gradimento nelle PLWH.

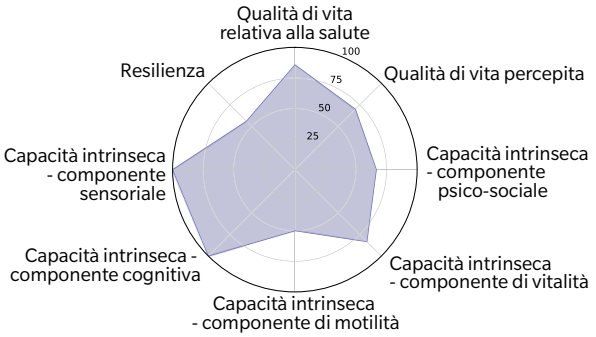
Resta anche aperto l'interrogativo, sollevato spesso dalle associazioni, se tali strumenti possano essere impiegati nel follow-up di tutte le PLWH o se sia necessario individuare i profili di coloro che possono beneficiarne, dedicando a chi invece non riesce o non può gestire l'uso degli strumenti di telemedicina risorse adeguate alle visite F2F. Nel rispondere a questo interrogativo, la valutazione della capacità dei singoli di utilizzare le televisite è sicuramente centrale. Ma per rendere questi strumenti accessibili al maggior numero di persone, è anche necessario che siano finalizzati alle esigenze degli individui: dovrebbero essere versatili per rispondere alle molteplici esigenze sia di persone con elevata qualità della vita (HRQoL) sia di persone con disabilità e una qualità della vita ridotta.

> La telemedicina apre nuove opportunità di offerta assistenziale per migliorare gli attuali percorsi di cura

Nuove opportunità

La telemedicina non dovrebbe essere considerata come il surrogato del modello di cura F2F che si avvale dei vantaggi delle nuove tecnologie, ma piuttosto come un'area poco esplorata che offre nuove opportunità in termini di offerta assistenziale, le cui potenzialità devono essere valorizzate. Già prima della emergenza COVID-19, molte associazioni di pazienti sollevavano il problema dei cambiamenti avvenuti nella sanità che hanno portato a modificare le modalità di gestione delle persone con HIV: visite meno frequenti, di minore durata, difficoltà nell'accesso al monitoraggio per le comorbidità, depersonalizzazione del percorso di cura. L'introduzione della telemedicina, oltre ad essere un modo per affrontare

FIG. 1. Qualità di vita relativa alla salute, capacità intrinseca e resilienza



La necessità di raccogliere con strumenti digitali i determinanti di salute delle PLWH deve basarsi su engagement e creazione di un percorso mirato a una più elevata qualità di vita

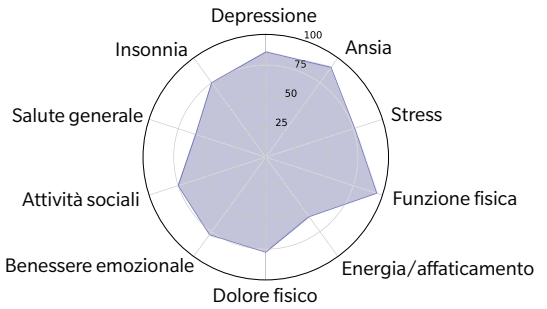
le necessità attuali legate all'emergenza, deve essere anche una occasione per riflettere su queste difficoltà e valutare la possibilità di individuare soluzioni migliorative agli attuali percorsi di cura.

Valutare vulnerabilità e qualità della vita

In questo contesto la ridefinizione dei servizi della MHMC è partita dalla somministrazione di una serie di questionari con uno strumento digitale di telehealth per verificare gli elementi di vulnerabilità e qualità della vita degli utenti. Sono stati somministrati i seguenti questionari: DASS-21, SF-36, Insomnia Severity Index, CD-RISC-25 e sono stati valutati come outcomes della ricerca i domini di qualità di vita raccolti con il questionario EQ-5D-5L e i domini di capacità intrinseca validati nella popolazione afferente al centro.

Senza entrare nel dettaglio dell'interpretazione dei vari domini, gli strumenti sono stati impiegati per valutare, con punteggi normalizzati da 1 a 100, qualità di vita relativa alla salute, capacità intrinseca e resilienza, descritti in otto domini: i risultati di questa valutazione sono stati restituiti graficamente ai partecipanti nella forma di un diagramma a stella (**Figura 1**).

FIG 2. I sintomi



Accanto a questo, un altro grafico a stella riassumeva in 10 punteggi i risultati di 3 diversi questionari (**Figura 2**).

Considerazioni finali

Questa esperienza vuole testimoniare il primo passo intrapreso dalla MHMC per la costruzione di una "assistenza specialistica virtuale". Il COVID-19 non ha che rafforzato la consapevolezza della necessità di raccogliere con strumenti digitali i determinanti di salute dei pazienti. La parte più importante però è che ogni progetto di modifica dell'offerta dei servizi per le PLWH e di introduzione di strumenti come la telemedicina deve partire dal coinvolgimento ("engagement") delle PLWH e della loro comunità in un percorso in cui il medico, il paziente e il sistema sanitario riescano a comunicare efficacemente e porsi gli stessi obiettivi di "care" verso il così detto 4° 90, ovvero il raggiungimento di una elevata qualità della vita per tutte le persone che vivono con HIV.

1. Guaraldi G, Milic J, Martinez E, et al. HIV care models during the COVID-19 era. Clin Infect Dis. 2020 Dec 19:ciaa1864.
2. UNAIDS. 90-90-90: An ambitious treatment target to help end the AIDS epidemic. 2020.
3. UNAIDS 2025 AIDS Targets https://www.unaids.org/sites/default/files/2025-AIDS-Targets_en.pdf. Ultimo accesso 28 Aprile 2021.
4. Lazarus J V, Safreed-Harmon K, Barton SE, et al. Beyond viral suppression of HIV - the new quality of life frontier. BMC Med. England; 2016. p. 94.
5. Shiau S, Krause KD, Valera P, Set al. The Burden of COVID-19 in People Living with HIV: A Syndemic Perspective. AIDS Behav. 2020. p. 2244–2249.
6. Guaraldi G, Milic J, Wu AW. What is the measure of success in HIV? The fourth 90: quality of life or healthy aging? Eur Geriatr Med (Internet). Springer International Publishing; 2019; 10(2):267–274. Available from: https://doi.org/10.1007/s41999-019-00168-2
7. NEJM Catalyst. What is telehealth? https://catalyst.nejm.org/doi/full/10.1056/CAT.18.0268#:~:text=Oxford's%20telemedicine%20definition%20is%20%E2%80%9Cthe,are%20geographically%20separated%20from%20providers. Ultimo accesso 28 aprile 2021.
8. EQ-5D-5L User Guide. Basic information on how to use the EQ-5D-5L instrument. https://euroqol.org/publications/user-guides/. Ultimo accesso 28 aprile 2021.
9. 36-Item Short Form Survey (SF-36) Scoring Instructions, https://www.rand.org/health-care/surveys_tools/mos/36-item-short-form/scoring.html. Ultimo accesso 28 aprile 2021.
10. Hays RD, Sherbourne CD, Mazel RM. User's Manual for the Medical Outcomes Study (MOS) Core Measures of Health-Related Quality of Life. : https://www.rand.org/content/dam/rand/pubs/monograph_reports/2008/MR162.pdf; Ultimo accesso 28 Aprile 2021.
11. Guaraldi G, Milic J. The Interplay Between Frailty and Intrinsic Capacity in Aging and HIV Infection. AIDS Res Hum Retroviruses. United States; 2019; 35(11–12):1013–1022.
12. ICOPE guidelines, https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/258981/9789241550109-eng.pdf;jsessionid=05F0E68283FCFBBB5972AB52FF91D343? sequence=1. Ultimo accesso: 4 ottobre 2020.

INFLAMMOLOGY

RETHINK INFLAMMATION. GOING BEYOND.

INFLAMMOLOGY, il nuovo portale d'informazione e aggiornamento medico-scientifico dedicato alle **CONSEGUENZE CLINICHE DELL'IMMUNO-DISREGOLAZIONE E DELL'INFIAMMAZIONE**.

www.inflammology.org

Efficacia e ruolo terapeutico del plasma dei pazienti convalescenti da COVID-19

Francesco Menichetti, Giusy Tiseo
Unità di Malattie Infettive, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana, Università di Pisa

Il plasma iperimmune (*convalescent plasma*, CP), prelevato da pazienti con pregressa infezione da SARS-CoV-2 convalescenti, ha suscitato grande interesse fin dalle prime fasi della pandemia. Il presupposto fisiopatologico della sua potenziale efficacia si basa sulla possibile utilità di infondere anticorpi (policlonali nel caso del plasma) diretti contro SARS-CoV-2 che possano neutralizzare l'attività del virus. Nonostante tale ipotesi, l'evidenza clinica dei benefici del CP è limitata. Diversi studi clinici, dei quali alcuni pubblicati su riviste internazionali (1-3) ed altri ancora in fase di valutazione e disponibili come preprints (4-10), non hanno dimostrato un chiaro vantaggio del CP nel ridurre il rischio di progressione a insufficienza respiratoria grave o mortalità a 30 giorni (**Figura 1**). Tuttavia O'Donnell ha mostrato una significativa diminuzione del tasso di mortalità a 28 giorni nei pazienti trattati con CP ad alto titolo di anticorpi neutralizzanti (NAbs) rispetto al plasma standard (11). Inoltre, in pazienti ospedalizzati con COVID-19 che non ricevevano ventilazione meccanica, la trasfusione di CP con livelli di anticorpi IgG anti-SARS-CoV-2 più elevati era associata a un rischio di mortalità inferiore rispetto alla trasfusione di CP con bassi livelli di anticorpi (12).

Pertanto la Food and Drug Administration (FDA) ha emesso un'autorizzazione per uso emergenziale che limita l'uso di CP ad alto titolo in pazienti ospedalizzati con COVID-19 nelle prime fasi della malattia. L'uso di CP a basso titolo non è stato autorizzato.

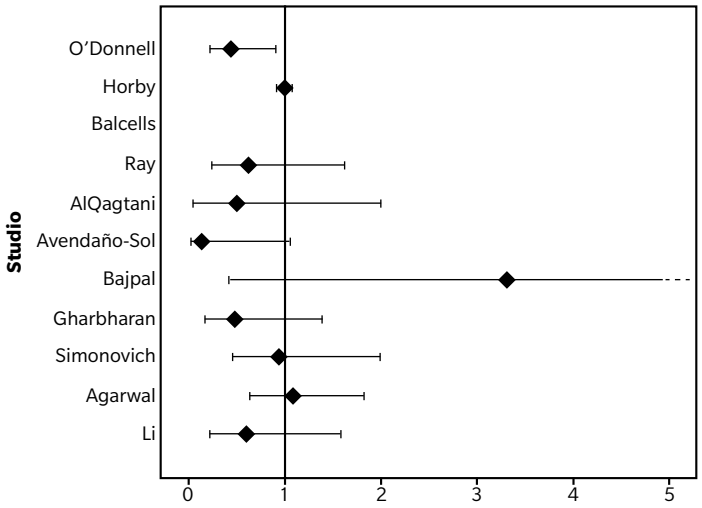
Lo studio Tsunami

Partendo da questi dati, lo studio Tsunami si pone l'obiettivo di valutare l'efficacia di CP ad elevato titolo anticorpale. Si tratta di uno studio randomizzato controllato multicentrico condotto in 27 centri clinici distribuiti su tutto il territorio nazionale che hanno arruolato un totale di 487 pazienti (di cui 324 in Toscana, 77 in Umbria, 66 in Lombardia e 20 da altre regioni). Lo studio ha confrontato CP + terapia standard (TS) versus sola TS.

> In linea con i dati di letteratura, lo studio Tsunami non ha dimostrato un evidente vantaggio del plasma iperimmune nel ridurre il rischio di progressione verso l'insufficienza respiratoria o la mortalità

Obiettivo primario è stato quello di valutare la progressione di COVID-19, definita endpoint composito di necessità di ventilazione meccanica (espressa dal raggiungimento di un PiO2/FiO2 <150) oppure decesso entro 30 giorni dalla somministrazione del CP. Nello studio sono stati inclusi pazienti con polmonite da SARS-CoV-2 diagnosticata radiologicamente con PiO2/FiO2 tra 200 e 350, con esordio della malattia da non oltre 10 giorni e non in ventilazione meccanica.

FIG. 1 Forest Plot sulla mortalità in pazienti con COVID-19 trattati con plasma iperimmune versus terapia standard.



Risultati e prospettive

Un totale di 487 pazienti con polmonite da SARS-CoV-2 da moderata a grave sono stati randomizzati: 241 sono stati assegnati a ricevere CP + TS e 246 a ricevere sola TS. Nella popolazione modified intention to treat (mITT), l'endpoint primario è stato documentato nel 25.5% dei pazienti che hanno ricevuto CP+TS e nel 28% di coloro che hanno ricevuto sola TS, differenza non statisticamente significativa. Pertanto, lo studio Tsunami non ha dimostrato alcuna efficacia in termini di evoluzione a insufficienza respiratoria grave o morte dei pazienti trattati con CP+TS rispetto a pazienti trattati con sola TS. L'analisi dei differenti sottogruppi ha confermato l'assenza di differenze significative tra i due gruppi. Un cenno merita tuttavia l'analisi effettuata nel sottogruppo di pazienti con insufficienza respiratoria lieve (PiO2/FiO2>300). In tale sottogruppo, il raggiungimento dell'endpoint primario era inferiore nei pazienti trattati con CP+TS rispetto ai controlli, risultato che non raggiunge comunque la significatività statistica, seppur ci sia un trend al test statistico di interazione (p=0.059).

Dallo studio Tsunami emergono diverse riflessioni: la prima osservazione, che resta ferma e chiara, è che il CP anche se ad alto titolo non è associato ad un beneficio clinico in pazienti con COVID-19. In tal senso questo studio è in linea con quanto già dimostrato in letteratura. Tale conclusione, nonostante le potenziali limitazioni che purtuttavia tutti gli studi clinici posseggono, deriva da un'analisi scrupolosa e rigorosa. I risultati, pur tenendo in considerazione diverse variabili (ad esempio l'eterogeneità dei centri e la tempistica di infusione del plasma), confermano la mancanza di efficacia clinica del CP; la seconda osservazione è che lo studio Tsunami lascia aperto lo spiraglio dell'utilizzo di CP ad alto titolo in pazienti con insufficienza respiratoria lieve. Resta un'ipotesi, che necessita di essere dimostrata da studi specificatamente disegnati con questo obiettivo ed in una tale popolazione.

Lo studio Tsunami è stato un esempio di collaborazione nazionale che ha portato alla realizzazione di trial randomizzato controllato durante la fase pandemica e segna quindi la scia per futuri studi clinici di alto valore scientifico.

> Studi futuri disegnati ad hoc valuteranno l'ipotesi dell'utilizzo del plasma iperimmune nei pazienti con insufficienza respiratoria lieve

1. Li L, Zhang W, Hu Y, et al. Effect of convalescent plasma therapy on time to clinical improvement in patients with severe and life-threatening COVID-19: a randomized clinical trial. JAMA. 2020;324:460-470.
2. Agarwal A, Mukherjee A, Kumar G, et al. Convalescent plasma in the management of moderate COVID-19 in adults in India: open label phase II multicentre randomised controlled trial (PLACID Trial). BMJ. 2020;371:m3939.
3. Simonovich VA, Burgos Pratx LD, Scibona P, et al. A randomized trial of convalescent plasma in Covid-19 severe pneumonia. N Engl J Med. N Engl J Med. 2021;384:619-629.
4. Gharbharan A, Jordans CCE, Geurtsvankessel C, et al. Convalescent plasma for COVID-19: a randomized clinical trial. medRxiv. Published online July 3, 2020.
5. Bajpai M, Kumar S, Maheshwari A, et al. Efficacy of convalescent plasma therapy compared to fresh frozen plasma in severely ill COVID-19 patients: a pilot randomized controlled trial. medRxiv. Published online October 27, 2020.
6. Avendaño-Solà C, Ramos-Martinez A, Muñez-Rubio E, et al. Convalescent plasma for COVID-19: a multicenter, randomized clinical trial. medRxiv. Published online September 29, 2020.
7. AlQahtani M, Abdulrahman A, Almadani A, et al. Randomized controlled trial of convalescent plasma therapy against standard therapy in patients with severe COVID-19 disease. medRxiv. Published online November 4, 2020.
8. Ray Y, Paul SR, Bandopadhyay P, et al. Clinical and immunological benefits of convalescent plasma therapy in severe COVID-19: insights from a single center open label randomised control trial. medRxiv. Published online November 29, 2020.
9. Balcells ME, Rojas L, Le Corre N, et al. Early Anti-SARS-CoV-2 Convalescent Plasma in Patients Admitted for COVID-19: A Randomized Phase II Clinical Trial. medRxiv 2020: 2020.09.17.20196212.
10. Horby P, Estcourt L, Peto L, et al. Convalescent plasma in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. medRxiv 2021; Preprint.
11. O'Donnell MR, Grinsztejn B, Cummings MJ, et al. A randomized double-blind controlled trial of convalescent plasma in adults with severe COVID-19. J Clin Invest. 2021:150646.
12. Joyner MJ, R.E. Carter, J.W. Senefeld, et al. Convalescent Plasma Antibody Levels and the Risk of Death from Covid-19. N Engl J Med. 2021;384:1015-1027.

Sindrome Long-COVID: gestione degli ambulatori

Patrizia Rovere Querini, Rebecca De Lorenzo
Area Autoimmunità e Medicina di Genere nella Unità Operativa di Medicina Interna ad Indirizzo di Immunologia Clinica dell'Istituto Scientifico San Raffaele, Milano

Attualmente è la fase acuta di COVID-19 quella che preoccupa e spaventa. Tuttavia, a più di un anno dalla dichiarazione di emergenza globale da parte dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, è ormai chiaro che sopravvivere alla malattia non è la fine di questa sfida. Dopo la guarigione dalla polmonite molti pazienti continuano ad accusare sintomi, spesso debilitanti. L'apparato respiratorio non è l'unico coinvolto nella sindrome definita Long-COVID, termine che descrive i postumi a lungo termine di COVID-19 (1): anche cuore, reni, apparato muscolo-scheletrico e Sistema Nervoso Centrale sono bersagli frequenti, come conseguenza della risposta infiammatoria al virus (2). Sintomi comuni sono stanchezza, debolezza muscolare, dispnea, anosmia e ageusia, palpitazioni o pressione sanguigna alterata, disturbi intestinali, difficoltà di concentrazione e di memoria, disturbo da stress post-traumatico, insonnia, ansia e depressione (3-4). Alcuni sintomi riflettono un danno d'organo permanente, il cui riconoscimento tempestivo faciliterebbe la gestione del paziente. Pazienti con altre manifestazioni, specialmente quelle neuropsichiatriche, possono beneficiare di supporto psicologico o neurocognitivo.

Verso standard di riferimento

Definire gli standard clinico-assistenziali per pazienti con Long-COVID rappresenta una sfida per i clinici, data la variabilità delle manifestazioni e l'assenza di percorsi condivisi di diagnosi e cura. L'esperienza accumulata dai centri, come l'Ospedale San Raffaele di Milano ed altri Ospedali lombardi, che hanno seguito fin dalla prima ondata i pazienti anche dopo la dimissione ha permesso di identificare alcune caratteristiche utili per venire incontro ai bisogni assistenziali dei pazienti che hanno superato la fase acuta della malattia (5).

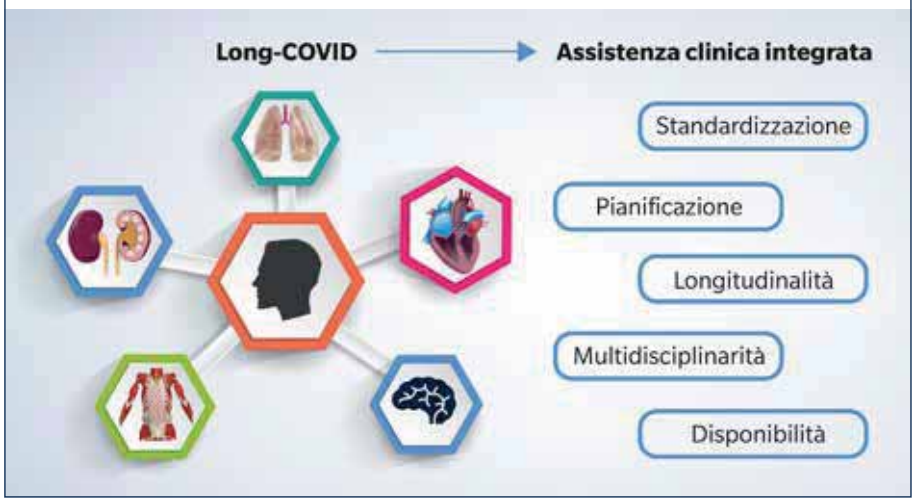
Pianificazione. Non è il paziente a dover chiedere la continuità di cura, è la struttura a dover offrire supporto in modo sistematico. Per non correre il rischio di "dimenticare" pazienti vulnerabili, ogni Centro dedicato deve registrare i pazienti dimessi e pianificare per ciascuno di essi le visite di controllo in anticipo; un percorso definito aiuta ad evitare la possibilità di approcci frammentari ed autogestiti da parte dei pazienti dopo la dimissione.

> Il coinvolgimento di altri apparati oltre a quello respiratorio richiede un'assistenza clinica multidisciplinare integrata di questi pazienti

Longitudinalità. La conoscenza ancora parziale della sindrome Long-COVID impone un monitoraggio consecutivo a vari momenti della convalescenza (al San Raffaele abbiamo scelto ad esempio 1, 3 e 6 mesi dopo la dimissione), per garantire l'identificazione di cambiamenti clinici che possono verificarsi nel tempo.

Multidisciplinarità. In quanto nuova condizione con interessamento multiorgano, la Long-COVID necessita di specialisti in grado di riconoscere condizioni patologiche eterogenee e guidare l'iter assistenziale in modo competente ed efficace. Figure imprescindibili sono l'internista/infettivologo, il neurologo, lo psichiatra e psicologo, pneumologo, nefrologo, e cardiologo integrano il team in casi selezionati per le malattie organo-specifiche. Il follow-up deve iniziare con la raccolta di un'anamnesi dettagliata, relativa sia alla storia di COVID-19 che alle comorbilità preesistenti. Successivamente, la misurazione dei parametri vitali e un esame obiettivo completo aiuteranno il clinico a discriminare l'origine organica o funzionale dei disturbi. Si procede poi con test diagnostici per vagliare la presenza di anomalie anatomiche e/o funzionali residue. Un test funzionale elementare, quale il test del cammino, permette di valutare in modo semplice la tolleranza all'esercizio fisico e la capacità polmonare. La spirometria con studio della diffusione alveolo-capillare o l'oscillometria a impulsi possono essere necessarie per definire interventi terapeutici. La condizione cognitiva e

FIG. 1 La gestione integrata dei pazienti con sindrome da Long-COVID



La gestione a lungo termine dei pazienti con sindrome da Long-COVID è un processo eterogeneo mirato all'integrazione tra ricerca ed assistenza clinica

psichiatrica deve essere indagata dallo specialista tramite colloquio e somministrazione di questionari e test validati. Il supporto psicologico va offerto a tutti i pazienti al fine di valutare l'impatto della malattia sulla qualità della vita. Ulteriori approfondimenti diagnostici possono essere richiesti per escludere complicanze o in caso di quadri dubbi, specialmente per pazienti che hanno avuto malattia più grave. La competenza ed esperienza acquisita in questo anno dai radiologi in questi casi è di notevole importanza.

Standardizzazione. La definizione di un percorso assistenziale specifico in base alle risorse disponibili riduce la variabilità nel livello di assistenza fornita e permette, quando possibile, la raccolta di dati omogenei per lo studio della Long-COVID e della sua gestione.
Trovandoci di fronte a una malattia nuova è fondamentale la presenza di personale infermieristico che gestisca la raccolta dati e il flusso di pazienti nelle varie tappe del percorso, con finalità di ricerca oltre che di assistenza.

Disponibilità. L'assistenza ai pazienti con Long-COVID non si limita al momento della visita. È importante fornire ai medici di famiglia i contatti dell'équipe per poter condividere la gestione momento per momento a seconda della necessità.
La gestione della Long-COVID è un processo dinamico e poliedrico. Molto resta ancora da imparare, ma l'unione degli sforzi e l'integrazione tra assistenza clinica e ricerca possono fare la differenza.

1. Perego E, Callard F, Stras L, et al. Why we need to keep using the patient made term "Long Covid", The BMJ, 1° ottobre 2020 https://blogs.bmj.com/bmj/2020/10/01/why-we-need-to-keep-using-the-patient-made-term-long-covid/.
2. Mahase E. Long covid could be four different syndromes, review suggests. BMJ 2020; 371 :m3981.
3. Carfì A, Bernabei R, Landi F. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. JAMA. 2020;324(6):603–605.
4. De Lorenzo R, Conte C, Lanzani C, et al. Residual clinical damage after COVID-19: A retrospective and prospective observational cohort study. PLoS One. 2020;15(10):e0239570.0239570.
5. Rovere Querini P, De Lorenzo R, Conte C, et al. Post-COVID-19 follow-up clinic: depicting chronicity of a new disease. Acta Biomed. 2020 Jul 20;91(9-S):22-28.

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 dell'Agricoltura 7, 37135 Verona - Italy
© 2020 ViiV Healthcare group of companies. All right reserved.
Trademarkes are owned by or licensed to ViiV Healthcare group of companies
PM-IT-DGR-ADVT-190002 - Depositato presso AIFA in data 29/11/2019.

ViiV Healthcare

La mancata offerta diagnostica in HIV durante la pandemia da COVID-19

Diego Ripamonti
Unità di Malattie Infettive, ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo

L'avvento della pandemia da COVID-19 ha drasticamente sovvertito le priorità delle organizzazioni sanitarie e delle strutture ospedaliere in tutto il mondo. Il conseguente deragliamento della rete assistenziale e relazionale rischia di compromettere oggi, non solo nei Paesi economicamente più fragili, quei successi faticosamente ottenuti nella lotta contro le malattie infettive come HIV, malaria e tubercolosi (1). Infatti, il lockdown imposto per contenere la pandemia (con le sue regole di distanziamento sociale, le limitazioni allo spostamento e la paura del contagio di coloro che si percepivano a maggior rischio in quanto soggetti "immunodepressi"), ha svolto un ruolo rilevante nella interruzione del servizio di prevenzione e trattamento della infezione da HIV. Tutto questo ha creato difficoltà nel mantenere lo standard di servizio, sia per lo screening delle malattie infettive che per l'approvvigionamento dei farmaci rispetto all'era pre-pandemica.
È proprio il monitoraggio degli indicatori di diagnosi e cura della infezione da HIV, ovvero il numero dei self test, delle visite ambulatoriali, degli esami ematici, delle prescrizioni dei farmaci, degli episodi di profilassi post-esposizione (PEP) e pre-esposizione (PrEP) a indicare come la gestione del paziente sia stata largamente influenzata dall'evento pandemico.

Quale è stato l'impatto della pandemia da COVID-19 sull'offerta diagnostica a livello globale?

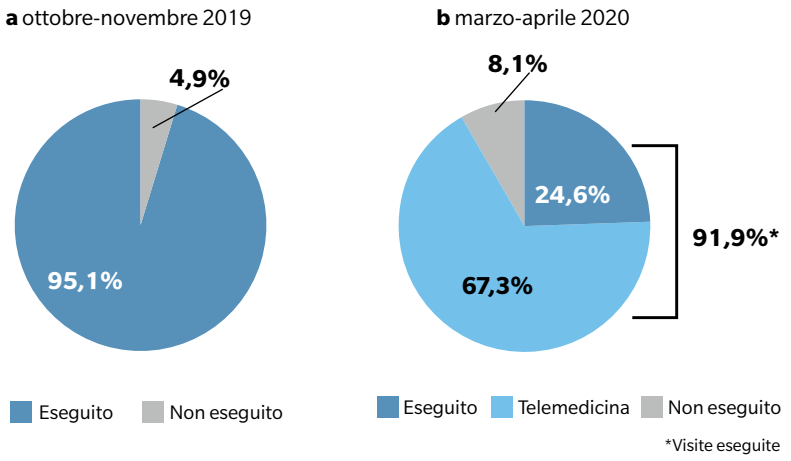
Un minore numero di tests di screening per HBV, HCV, HIV ed STI. Durante i primi mesi della epidemia (marzo-maggio 2020), vi è stata una riduzione superiore al 50% del numero di screening attesi nella maggior parte dei 98 servizi contattati in 53 Paesi appartenenti alla WHO European Region (2). In Costa d'Avorio, Kenya e Zambia, nell'intervallo gennaio-giugno 2020, il numero di persone che hanno effettuato il test per HIV è calato del 45%, del 37% e del 46%, rispettivamente (3). Negli stessi Paesi, il numero di soggetti che hanno iniziato la loro prima HAART in quell'intervallo di tempo si è ridotto del 41%, del 9% e del 15%, rispettivamente (3). In Sud Africa (4), nel mese successivo al severo lockdown imposto, nei 65 centri sparsi per tutta la regione, vi è stata la riduzione del numero di test per HIV e del numero di inizi di terapia ARV del 46% e 47%, rispettivamente. Il ritardo diagnostico e terapeutico per alcune di queste infezioni può comportare effetti deleteri sul singolo individuo e può causare un rallentamento dei progressi ottenuti nel controllo delle infezioni a livello di popolazione. Un modello predittivo ha suggerito che l'interruzione di 6 mesi della terapia ARV nel 50% della popolazione nelle regioni sub-sahariane possa causare un incremento del 39-87% della mortalità HIV-correlata nell'anno successivo (5).

> Dal monitoraggio degli indicatori di diagnosi e cura di HIV emergono le conseguenze sulla riduzione dei test, delle visite e della prescrizione dei farmaci ARV

Un minore numero di nuovi casi di infezione da HIV diagnosticati conseguente al minore numero di tests effettuati. In tutti gli 11 Paesi sub-sahariani inclusi nel programma PEPFAR (3), il numero totale delle persone testate per HIV e di quelle risultate positive al test è diminuito del 20% e del 23% rispettivamente, rispetto all'era pre-COVID-19. In India (6), il numero dei test di screening per HIV si è ridotto dell'88% a marzo-aprile 2020, senza un significativo ritorno ai livelli pre-pandemia nel luglio 2020. In particolare, nella popolazione di Men who have sex with Men (MSM) c'è stata una sola nuova diagnosi di HIV nel periodo aprile-luglio 2020, rispetto a circa 30 diagnosi al mese nel periodo gennaio-febbraio 2020.

Un minore numero di accessi ai centri ospedalieri, con minori occasioni di supporto alla aderenza terapeutica per chi era già in cura, come osservato in 20 Paesi (7). I dati di 8 centri per HIV della corte HOPS negli USA (1251 pazienti

FIG. 1 Modifica della tipologia di visite ambulatoriali, prima e dopo l'inizio della pandemia da COVID-19



Quiros Roldan E et al. AIDS Res Ther 2020

arruolati) confermano il drastico calo delle visite presso i centri di cura dal marzo 2020 (8). In Kenya (9), il 14% di 841 donne con infezione da HIV ha riferito difficoltà di accesso al servizio sanitario durante la pandemia, per lo più (64%) riferibile al costo e/o alla mancanza di trasporti. Anche in India (6) si è registrata una marcata riduzione dell'utilizzo dei servizi sanitari in 16 centri di cura con 14.415 pazienti in carico dove, nel mese di maggio e di luglio 2020, il numero di accessi al centro si è ridotto del 25% e del 35%, rispettivamente. La virtual medicine (contatto telefonico/videochiamata), adottata in alcuni centri (**Figura 1**), ha cercato di mitigarne l'impatto (8, 10,11).

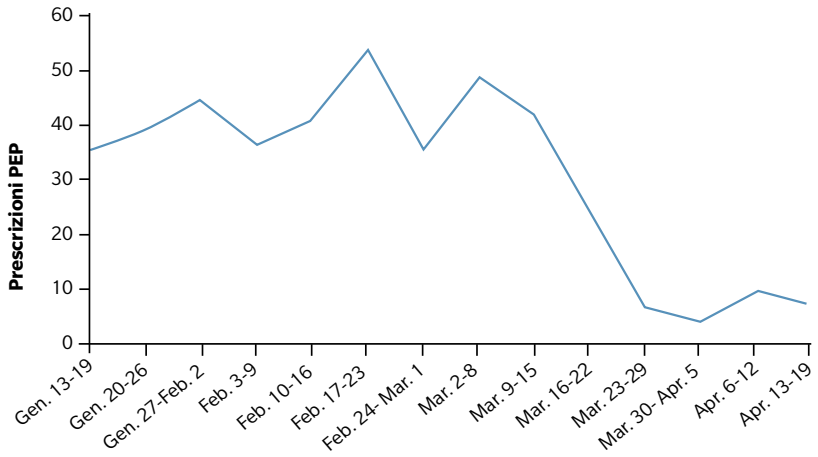
Un minore refill dei farmaci antivirali dispensati dalla struttura ospedaliera per diversi motivi (restrizioni di movimento, paura di esporsi al SARS-CoV-2 nelle strutture ospedaliere e fenomeni di depressione nei pazienti a causa dell'isolamento sociale) con potenziali effetti sulla aderenza terapeutica, sulle viremie plasmatiche e sui rischi di trasmissione. In Kenya, il 32% delle donne intervistate ha riferito difficoltà al refill di farmaci, per lo più (79%) ascrivibile all'esaurimento delle scorte nel centro (9). L'approvvigionamento dei farmaci ai centri di distribuzione/farmacie distrettuali non è stato ugualmente salvaguardato in tutte le aree geografiche, anche se spesso, al fine di facilitare l'accesso alle cure, si è modificata la strategia di consegna dei farmaci (allungando il refill a 2-3 o 6 mesi), oppure si è decentralizzata la loro dispensazione in aree più facilmente raggiungibili (11).

L'approccio di virtual medicine ha tentato di ridurre le conseguenze del ridotto accesso ai centri ospedalieri

Un minore tasso di controllo della viremia nella popolazione in trattamento. Nella corte HOPS in USA, il numero dei dosaggi di viremie plasmatiche nei pazienti testati nel 2019 è calato del 50% nel primo semestre del 2020 (8). A San Francisco, il lockdown si è associato all' incremento del 31% del rischio di mancata soppressione virale nelle popolazioni più vulnerabili, nonostante l'incremento della telemedicina (12).

Il periodo pandemico è stato l'occasione di ripensare l'interazione medico-paziente e di ottimizzare strategie di dispensazione di farmaci e di supporto all'aderenza

FIG. 2 Variazione del numero di prescrizioni settimanali di PEP presso il Centro 56 Dean Street di Londra nel mese successivo all'inizio dell'epidemia da COVID-19



Juneio M et al. Lancet HIV 2020

Un minore numero di prescrizioni PrEP. Nell'aprile 2020, a Sidney (13), una survey su 847 soggetti HIV negativi ha evidenziato che il 41.8% (167) ha interrotto la PrEP, per lo più in ragione della riduzione del numero di partners durante il lockdown. In Brasile (11), nell'aprile 2020, le prescrizioni di PrEP si sono ridotte del 53%, rispetto al gennaio precedente, con una riduzione del 70% dei nuovi utilizzatori. A Cape Town (14), il numero delle missing visits presso il centro PrEP dedicato alle donne è aumentato dal 29% al 63%, nel mese prima e dopo l'inizio del lockdown, rispettivamente.

Un minore numero di prescrizioni PEP dispensate durante il lockdown per la limitazione agli spostamenti. A Melbourne (15), durante il primo mese dopo l'inizio del lockdown vi è stata una riduzione del 66% delle prescrizioni PEP, nonostante il servizio sia rimasto aperto. A Londra, presso il centro 56 Dean Street (16), un mese dopo l'inizio del lockdown vi è stata una riduzione dell'80% delle prescrizioni PEP (**Figura 2**).
In Brasile, nel mese di aprile 2020, la prescrizione di PEP si è ridotta del 57% rispetto a quella registrata nel gennaio 2020 (11).

Conclusioni

Nonostante l'esperienza della pandemia abbia messo a dura prova il sistema di diagnosi e cura della infezione da HIV, ha nello stesso tempo offerto l'occasione di ripensare l'interazione medico-paziente e di ottimizzare le strategie di distribuzione dei farmaci, di supporto alla aderenza e di screening della popolazione (come il self-testing o self-sampling).
La sfida attuale per i clinici è quella di trasformare la crisi in una opportunità capace di generare nuovi modelli gestionali per rispondere all'ambiziosa sfida dell'OMS (verso il target 95-95-95) nella lotta contro HIV.

1. Hogan AB, Jewell BL, Sherrard-Smith E, et al. Potential impact of the COVID19 pandemic on HIV, tuberculosis, and malaria in low-income and middle income countries: a modelling study. Lancet Glob Health 2020;8:e1132–e1141.
2. Simões D, Stengaard A R, Combs L, Raben D. The EuroTEST COVID-19 impact assessment consortium of partners. Impact of the COVID-19 pandemic on testing services for HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections in the WHO European Region, March to August 2020. Euro Surveill. 2020;25(47):pii=2001943.
3. Drammeh B, Dee A, Arielle Lasry A et al. Changes in HIV testing services after COVID-19 in 11 sub-saharan countries. CROI 2021. Abs 143.
4. Dorward J,Khubone T, Gate K et al. The impact of the COVID-19 lockdown on HIV care in 65 South African primary care clinics: an interrupted time series analysis. Lancet HIV 2021;8:e158-e165.
5. Jewell BL, Mudimu E, Stover J et al. Potential effects of disruption to HIV programmes in sub-Saharan Africa caused by COVID-19: results from multiple mathematical models. Lancet HIV. 2020;7(9):e629-e640.
6. McFall AM, Shruti H, Mehta H et al. COVID-19 pandemic impact on access to HIV services for Key populations in India. CROI 2021. Abs 737.
7. Rao A, Rucinski K, Jarrett B, et al. Potential interruptions in HIV prevention and treatment services for gay, bisexual, and other men who have sex with men associated with COVID-19. https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.08.19.20178285v1.
8. Tedaldi EM, Hou Q, Armon C et al. HIV ambulatory care during COVID-19 pandemic in US: visits and viral load testing. CROI 2021. Abs 752.
9. Bernard C, Humphrey JM, Thorne J, et al. Changes in access to care for women living with HIV during the COVID-19 pandemic. CROI 2021. Abs 743
10. Quiros-Roldan E, Paola Magro P, Carriero C, et al. Consequences of the COVID-19 pandemic on the continuum of care in a cohort of people living with HIV followed in a single center of Northern Italy. AIDS Res Ther. 2020; 17: 59.
11. Pascom ARP, Veras N, Pinho REG et al. Impact of COVID-19 pandemic on HIV care in Brazil. CROI 2021. Abs 741.
12. Spinelli MA, Hickey MD, Glidden DV, et al. Viral suppression rates in a safety net HIV clinic in San Francisco destabilized during COVID-19. AIDS 2020.
13. Hammoud MA, Grulich A, Holt M et al. Substantial Decline in Use of HIV Preexposure Prophylaxis Following Introduction of COVID-19 Physical Distancing Restrictions in Australia: Results From a Prospective Observational Study of Gay and Bisexual Men. J Acquir Immune Defic Syndr 2021;86:22-30.
14. Davey DLJ,Bekker LG, Mashele N, et al. PrEP retention and prescriptions for pregnant women during COVID-19 lockdown in South Africa. Lancet HIV. 2020;7:e735.
15. Chow EPF, Hocking JS, Ong JJ, et al. Postexposure prophylaxis during COVID-19 lockdown in Melbourne, Australia. Lancet HIV. 2020;7:e528–e529. Junejo M, Girometti N, McOwan A et al. HIV postexposure prophylaxis during COVID-19. Lancet HIV 2020; 3018:30146-6.

L'impatto di HIV sulla salute mentale in era COVID

Simona Di Giambenedetto
Malattie Infettive, Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli, Roma

Dai dati presenti ad oggi in letteratura è ormai evidente che la pandemia da COVID-19 sta avendo un importante impatto psicologico sulla popolazione, specialmente nei paesi maggiormente colpiti.
I CDC hanno suggerito, già durante le prime fasi della pandemia, che i soggetti affetti da patologie croniche come i pazienti con HIV avrebbero potuto sviluppare una risposta di stress più forte rispetto al resto della popolazione (1), con un possibile aumento del rischio di problemi di salute mentale (2). Sembra infatti che la pandemia da COVID-19 funzioni per i pazienti con HIV in un contesto sindemico, ossia la coesistenza di due o più epidemie che interagiscono sinergicamente per produrre un aumento del carico di malessere in una popolazione (3), e che far fronte ad essa possa avere effetti significativi su aspetti biologici, psicologici e sociali di questi pazienti impattando sulla loro qualità di vita (2) (**Figura 1**).

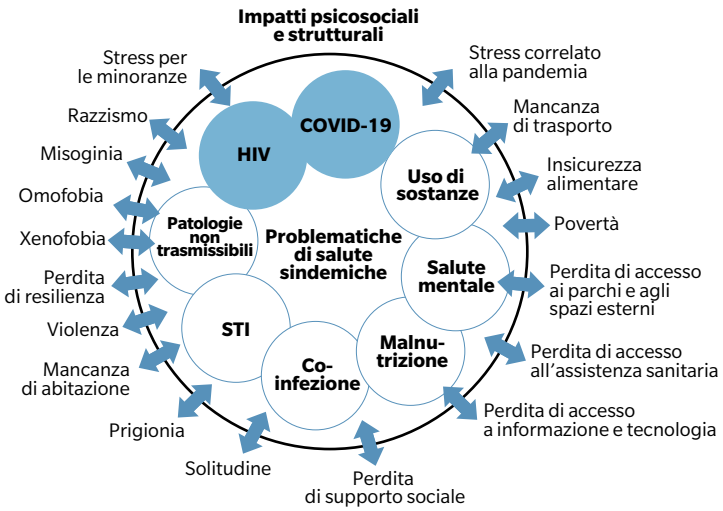
Maggiore esposizione ai disturbi mentali

Innanzitutto i pazienti con HIV sono maggiormente esposti a problematiche di salute mentale; ad esempio sembrano essere più a rischio di mostrare sintomi depressivi, che emergono 2-4 volte più frequentemente rispetto agli individui HIV negativi (4). Proprio i sintomi depressivi possono essere esacerbati dalla solitudine dovuta al distanziamento fisico necessario per contenere il COVID-19 e potrebbero avere effetti avversi sull'aderenza al trattamento (5). Inoltre molte visite e cure ambulatoriali sono state interrotte o posticipate come conseguenza del lockdown e la paura di contrarre il COVID-19 ha portato ad una diminuzione dell'impegno nella partecipazione alle cure tra i pazienti con HIV in vari paesi (2).
L'impatto psicologico della pandemia da COVID-19 sui pazienti con HIV è stato confermato dai risultati di una survey rivolta ad una coorte di 98 pazienti con HIV, svolta presso l'Ambulatorio di Malattie Infettive dell'IRCCS Policlinico A. Gemelli di Roma tra marzo e maggio 2020, con lo scopo di esplorare lo stato di salute mentale e valutare i possibili fattori protettivi e di rischio ad essa collegati (6).

> Nelle persone con HIV l'interazione sindemica con SARS-CoV-2 produce effetti importanti di tipo biologico, psicologico e sociale

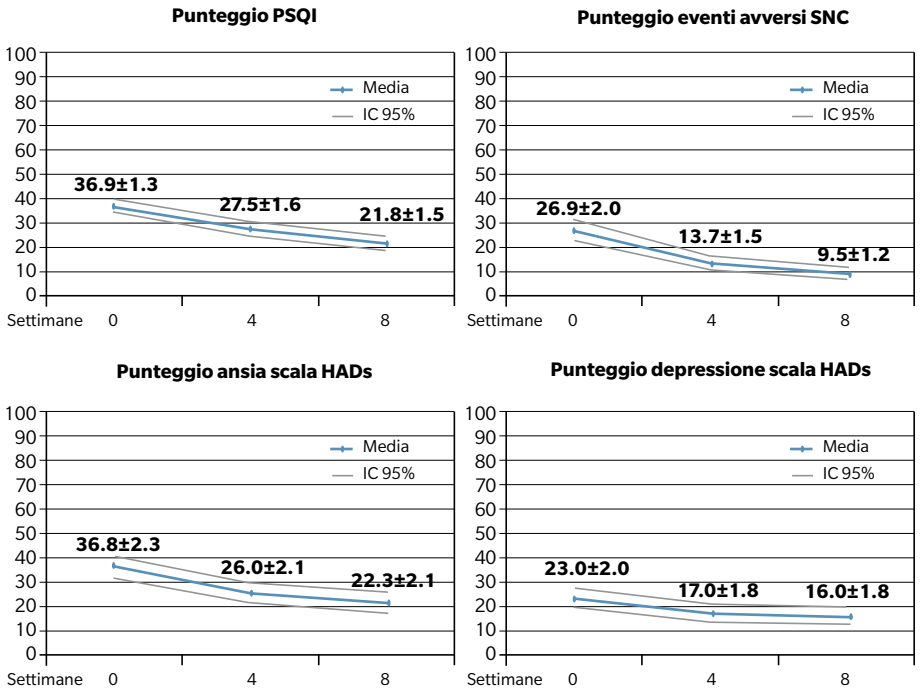
Dai risultati è emerso che durante i primi 2 mesi dall'inizio della pandemia da COVID-19 in Italia, circa la metà (45% n=44) della coorte soffriva di un disagio psicologico da lieve a grave e questa proporzione è apparsa maggiore rispetto a quella osservata nella popolazione generale, confermando che i pazienti con HIV siano una popolazione più fragile e con bisogno di cura particolare. Inoltre il 14.3% (n=14),

FIG. 1 Concettualizzazione sindemica della coinfezione da HIV e COVID-19 nelle persone con HIV



Shiao S et al, AIDS & Behaviour 2019

FIG. 2 Variazioni di insonnia, eventi avversi, ansia e depressione dopo switch a DRV/c/F/TAF



PSQI: Pittsburgh Sleep Quality Index; HADs: Hospital Anxiety and Depression

Perez-Valero I et al. vCROI 2021 abstract 102

Nelle persone con HIV più vulnerabili DRV/c/F/TAF appare come una valida alternativa agli INI sia in prima linea che nello switch

l'11.2% (n=11) ed il 6.1% (n=6) del nostro gruppo di pazienti soffriva rispettivamente di un livello da lieve a severo di depressione, ansia e stress.

I pazienti con particolari caratteristiche, in modo specifico le donne, i più anziani, le persone prive di occupazione lavorativa, con una diagnosi più recente e con un maggior numero di sintomi fisici, potrebbero essere a maggior rischio di distress dovuto alla pandemia da COVID-19 e richiedono perciò un'attenzione e una cura particolari.

COVID-19: impatto nelle donne con HIV

L'evidenza che le donne insieme agli stranieri siano le popolazioni di pazienti con HIV che maggiormente hanno risentito dell'impatto dalla pandemia viene confermato anche da uno studio osservazionale svolto presso l'Ospedale di Brescia (7), che ha confrontato il periodo ottobre-novembre 2019 con marzo-aprile 2020 valutando il numero di visite effettuate, ART dispensate, nuove diagnosi e ospedalizzazioni.

È emerso che nel 2020 la quantità di visite disattese da parte dei pazienti è incrementata in modo significativo (5% vs 8%) e la dispensazione della terapia antiretrovirale è diminuita del 23% in confronto al 2019. Proprio le pazienti di sesso femminile e non italiane sono risultate quelle che più spesso hanno saltato le visite di routine (11% e 13% rispettivamente) in modo significativo rispetto agli uomini e ai pazienti italiani: nei loro confronti, inoltre, si è verificato un maggior decremento nella dispensazione di ART (-24% e -27% rispettivamente), rappresentando quindi una popolazione particolarmente a rischio per la perdita al follow-up in questo periodo di emergenza sanitaria.

Questa tipologia di pazienti complessi sembra rappresentare una proporzione significativa delle nuove diagnosi da HIV. L'Istituto Superiore di Sanità ha infatti indicato che tra le nuove diagnosi di HIV le donne rappresentano il 17% delle trasmissioni eterosessuali, mentre il 25.2% delle nuove diagnosi totali si verifica nei pazienti non italiani, la maggior parte dei quali rappresentata da donne. Anche dallo studio di Quiros-Roldan (7) è emerso che il 28% delle nuove diagnosi eseguite presso l'ospedale di Brescia nel 2019 è rappresentato da donne e il 18.8% da pazienti non italiani.

Come gestire la popolazione vulnerabile

È quindi necessario che venga posta particolare attenzione a questa popolazione per evitarne la perdita al follow-up e con lo scopo di aumentare la comprensione della fondamentale importanza di un'aderenza continua anche durante i periodi di emergenza.

Infatti, in periodo di emergenza socio-sanitaria, l'aderenza terapeutica può essere a rischio a causa sia delle conseguenze sul legame tra medico e paziente, che può risentire del diradamento delle visite, sia della possibile condizione in cui si trova il paziente, di isolamento e di mancanza di un supporto nell'assunzione della terapia (2).

Quindi nel contesto della pandemia da COVID-19, a causa delle molteplici conseguenze sulla salute mentale e sulla continuità del percorso di cura e dell'aderenza

TAB. 1 Variazione dei sintomi a carico del Sistema Nervoso Centrale (SNC)

	Basale (n=69)	Settimana 4/8 (n=66)	Settimana 8/12 (n=66)
Insonnia (%)**	94.2	48.5*	39.4*
Sogni anormali (%)**	65.2	21.2*	19.7*
Vertigini (%)**	33.3	18.2*	9.1*
Mal di testa (%)**	43.5	25.8*	22.7*
Ridotta concentrazione (%)**	53.6	30.3*	21.2*
Nervosismo o irritabilità (%)**	65.2	48.5	42.4*
Astenia o fatigue (%)**	75.4	49.2*	36.4*
Sintomi di ansia (%)**	63.3	43.9*	33.3*
Sintomi di depressione (%)**	46.4	31.8	18.2*
Suicidalità (%)	5.8	6.1	3.0

***Variazione significativa dal basale a questo setpoint**
****Variazioni significative osservate nel modello lineare**

Perez-Valero I et al. vCROI 2021 abstract 102

Nello studio DETOX lo switch da DTG/3TC/ABC a DRV/c/F/TAF ha comportato una significativa riduzione di depressione, ansia e insonnia

terapeutica dei pazienti con HIV, in particolare di pazienti donne e non italiani, sembra necessario adattare i servizi di assistenza per HIV al contesto di emergenza ai fini di una migliore gestione.

La scelta della terapia antiretrovirale

Tra gli adattamenti che possono essere utili, alla luce dei dati in letteratura, può esserci l'utilizzo di darunavir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamide (DRV/c/F/TAF) come una valida alternativa agli inibitori dell'integrasi (INI) sia nei pazienti naive che nello switch. Infatti DRV/c/F/TAF può costituire una scelta ottimale grazie all'elevata barriera genetica nei pazienti naive in cui emerge il rischio di scarsa aderenza, proprio come nei casi di fragilità sociale (8). Ad esempio i pazienti stranieri, a causa delle barriere linguistico-culturali, e le donne, che possono avere più frequentemente problemi di salute mentale o stili di vita specificamente a rischio, (come es. le sex workers), possono mostrare scarsa affidabilità nell'aderenza.

Anche nel paziente in switch DRV/c/F/TAF trova spazio in alcuni setting quali i casi di aderenza imperfetta e nei casi di disturbi al Sistema Nervoso Centrale in pazienti in terapia con INI, in particolare per l'emergere di ansia e depressione, di cefalea e insonnia e di disturbi cognitivi (9).

Lo studio DETOX

Un'ulteriore prova a sostegno degli aspetti favorevoli legati allo switch a DRV/c/F/TAF in caso di problematiche di salute mentale emerge dai risultati dello studio DETOX presentati al CROI 2021 (10). È stato rilevato infatti che pazienti con HIV con viremia non rilevabile in terapia con la combinazione dolutegravir/lamivudina/abacavir (DTG/3TC/ABC) hanno migliorato la qualità del sonno e disturbi neuropsichiatrici come ansia e depressione dopo essere passati al regime DRV/c/FTC/TAF per 8 settimane, rispetto a quanti hanno mantenuto la terapia con DTG/3TC/ABC senza la segnalazione di fallimenti virologici (**Figura 2**).

La significativa riduzione dei sintomi cronici del SNC è emersa dopo 4 settimane dallo switch: la percentuale di disturbi del sonno è infatti diminuita rispetto al baseline passando dal 94% al 48%, di disturbi di ansia dal 63% al 43%, e di disturbi depressivi dal 46% al 31% (**Tabella 1**).

I cambiamenti si sono rafforzati anche dopo 8 settimane, con un calo ulteriore dei disturbi del sonno al 39%, dei disturbi di ansia al 33% e dei disturbi depressivi al 18%, dimostrando quindi una reversibilità della sintomatologia psicologica e neuropsichiatrica nei pazienti con HIV.

In conclusione appare fondamentale portare all'attenzione degli infettivologi l'importanza di monitorare e valutare lo stato di salute mentale dei pazienti con HIV sia in fase di diagnosi che di follow-up. Inoltre sembra utile adattare i servizi di assistenza al contesto di emergenza anche attraverso la modifica della terapia preferendo DRV/c/F/TAF sia in caso di pazienti naive che nello switch, con particolare attenzione alle popolazioni che sembrano più vulnerabili.

Tali accorgimenti sono indispensabili specialmente durante una crisi pandemica che sembra condurre a problematiche di salute mentale, perdita al follow-up e scarsa aderenza terapeutica.

1. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in People with HIV. https://www.hiv.gov/hiv-basics/staying-in-hiv-care/other-related-health-issues/coronavirus-covid-19.
2. Siewe Fodjo JN, Faria de Moura Villela E, et al. Impact of the COVID-19 pandemic on the medical follow-up and psychosocial well-being of people living with HIV: A cross-sectional survey. J Acquir Immune Defic Syndr. 2020; 85: 257-62.
3. Shiau S, Krause KD, Valera P, Swaminathan S, Halkitis PN. The Burden of COVID-19 in People Living with HIV: A Syndemic Perspective. AIDS Behav. 2020; 24: 2244-9.
4. Nanni MG, Caruso R, Mitchell AJ, Meggiolaro E, Grassi L. Depression in HIV infected patients: A review. Curr Psychiatry Rep. 2015; 17: 530.
5. Blashill AJ, Perry N, Safren SA. Mental health: A focus on stress, coping, and mental illness as it relates to treatment retention, adherence, and other health outcomes. Curr Hiv Aids Rep. 2011; 8 4), 215-22.
6. Delle Donne V, Ciccarelli N, Massaroni V, Lombardi F, Lamonica S, Borghetti A, Fabbiani M, Cauda R, Di Giambenedetto S. Psychological distress during the initial stage of the COVID-19 pandemic in an Italian population living with HIV: an online survey. Infez Med. 2021 Mar 1;291):54-64. PMID: 33664173.
7. Quiros-Roldan E, Magro P, Carriero C, Chiesa A, El Hamad I, Tratta E, Fazio R, Formenti B, Castelli F. Consequences of the COVID-19 pandemic on the continuum of care in a cohort of people living with HIV followed in a single center of Northern Italy. AIDS Res Ther. 2020 Oct 4;171):59. doi: 10.1186/s12981-020-00314-y. PMID: 33012282; PMCID: PMC7533114.
8. Gómez Ayerbe C, Santos González J, Palacios Muñoz R. Symtuza® DRV/c/FTC/TAF) in the management of treatment-naive HIV-patients. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2018 Dec;36 Suppl 2:17-21. doi: 10.1016/S0213-005X18)30393-8. PMID: 30545467.
9. Galindo Puerto MJ. Symtuza® DRV/c/FTC/TAF) in the management of previously treated patients. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2018 Dec;36 Suppl 2:22-30. English, Spanish. doi: 10.1016/S0213-005X18)30394-X. PMID: 30545468.
10. Perez-Valero I et al. Reversibility of sleep disturbances after switching from DTG/3TC/ABC to DRV/c/FTC/TAF. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections 2021, abstract 102.

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

Nel paziente complesso

* La condizione di migrante, soprattutto se di recente ingresso nel nostro Paese, pone un rischio di non aderenza circa doppio rispetto alla popolazione generale ed alle persone straniere stanziali.[1]

** Le donne sono meno aderenti alla terapia antiretrovirale rispetto agli uomini.[2]

1. SIMIT, Linee Guida Italiane sull'utilizzo della Terapia Antiretrovirale e la gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1. Edizione 2017. Disponibile online:http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2696_allegato.pdf. Ultimo accesso 12-11-2020.
2. Puskas CM et al. Curr HIV/AIDS Rep 2011; 8 (4): 277-87.

Classe di rimborsabilità: H.
Classificazione ai fini della fornitura: medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti - infettivologo (RNRL).
SYMTUZA® 800 mg/150 mg/200 mg/10 mg - 30 compresse rivestite con film - Flacone HDPE - A.I.C. n. 045660014/E. Prezzo al pubblico: € 1.650,93.#
#Sono fatte salve eventuali riduzioni e/o modifiche imposte dall'Autorità Sanitaria competente.

Depositato presso AIFA in data 21/04/2021 - RCP di SYMTUZA® comprensivo di classe, prezzo e regime di fornitura incluso nel materiale - Codice iMR: CP-222541

indHIViduality

janssen
PHARMACEUTICAL COMPANIES of Johnson & Johnson

Profilassi antimicrobica delle STI

Il punto di vista del clinico

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

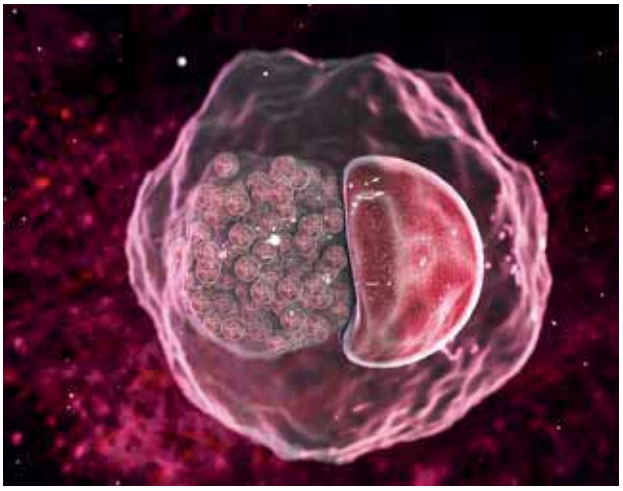
Le infezioni sessualmente trasmissibili (STI) sono tra le infezioni più comuni in tutto il mondo con un importante impatto sulla salute pubblica. L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) stima più di 400 milioni di nuovi casi ogni anno delle quattro STI più comuni: Clamidia trachomatis (CT), Neisseria gonorrhoeae (NG), Treponema pallidum (TP/sifilide) e Trichomonas vaginalis (TV). Molte di queste malattie hanno presentazioni insidiose, spesso asintomatiche, che facilitano la trasmissione e predispongono alle co-infezioni. È stato chiaramente dimostrato che le STI possono aumentare fino a 10 volte il rischio di acquisire infezioni da HIV.

La profilassi pre-esposizione (PrEP) dell'infezione da HIV ha dimostrato una riduzione del rischio di acquisizione dell'infezione in trial clinici e in popolazioni ad alto rischio, in particolare MSM (1).

Con la disponibilità della PrEP e l'uso diffuso della terapia antiretrovirale (ART), che elimina il rischio di trasmissione dell'infezione da HIV nelle persone con HIVRNA<200 copie/mL, ci sono stati cambiamenti attitudinali con diminuzione dell'uso del preservativo e aumento dei casi di STI.

Alcuni studi hanno valutato l'uso di doxiciclina per la profilassi delle STI. In particolare nello studio IPERGAY 232 partecipanti sono stati randomizzati 1:1 a ricevere o non ricevere 200 mg di doxiciclina 24-72 ore dopo un rapporto sessuale non protetto (Doxy PEP) (2); nel gruppo Doxy PEP si è osservata una minore incidenza di STI, con una riduzione relativa del 70-73% dei casi di CT e sifilide, nessuna riduzione significativa di NG. Con questi dati di efficacia uno studio di modellazione australiano esamina l'impatto di Doxy PEP sulla sifilide tra gli MSM e ha stimato una diminuzione dei casi di sifilide del 50% dopo 12 mesi e dell'85% dopo 10 anni con l'utilizzo di questa strategia nel 50% degli MSM (3).

Nonostante l'efficacia a breve termine, le conseguenze a lungo termine di questa strategia di profilassi antibiotica non sono ancora conosciute, in particolare il rischio di selezione e diffusione di sifilide e ceppi di CT con resistenza a doxiciclina, che non sono ancora stati segnalati. È invece già noto l'aumento di antibioticoresistenza di NG e Mycoplasma genitalium (MG).



Clamydia trachomatis

1. Grulich AE, Guy R, Amin J et al. Population-level effectiveness of rapid, targeted, high-coverage roll-out of HIV pre-exposure prophylaxis in men who have sex with men: the EPIC-NSW prospective cohort study. Lancet HIV. 2018 Nov;5(11):e629-e637.
2. Molina JM, Charreau I, Chidiac C et al. ANRS IPERGAY Study Group Post-exposure prophylaxis with doxycycline to prevent sexually transmitted infections in men who have sex with men: an open-label randomised substudy of the ANRS IPERGAY trial. Lancet Infect Dis 2018; 18:308–17.
3. Wilson DP, Prestage GP, Gray RT et al. Chemoprophylaxis is likely to be acceptable and could mitigate syphilis epidemics among populations of gay men. Sex Transm Dis 2011; 38:573–9.

Il punto di vista del bioeticista

Dario Sacchini, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma;
Dipartimento di Sicurezza e Bioetica, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Una questione (bio)etica insorge quando uno o più valori sono messi a rischio o entrano in conflitto tra loro. Nel caso delle STI lo snodo etico sulla prevenzione ruota essenzialmente attorno a due contestuali istanze da contemperare: la protezione della società (i soggetti non infetti) e la protezione della persona contagiata, in uno scenario di complessità che riguarda tanto le molteplici dimensioni della salute sia fisico-organica che psichica, socio-culturale, economica, etica (individuale e pubblica)) quanto lo statuto della Medicina contemporanea, sempre tesa fra nomotetica (pathology, disease, evidence, RCTs) e idiografia (illness, real life).

In generale, i mezzi preventivi sono finalizzati ad annullare il rischio (astensione da rapporti sessuali "a rischio", relazione reciproca monogamica fra due soggetti siero-concordanti/discordanti [con adeguate misure protettive], procedure di sicurezza per gli addetti socio-sanitari, diagnosi prenatale e maternità "assistita" per eliminare la trasmissione verticale) o a diminuirlo (stili di vita "responsabili": basso numero di partner, conoscenza dello stato infettivo proprio e del partner, uso del condom [per rapporti occasionali e stabili]), PrEP ad es. nel caso dell'HIV, PEP in seguito a contatto accertato con materiale infetto, ricerca sulla prevenzione delle STI.

La materia impatta su tutti i principi etici di riferimento in Biomedicina. Il principio di autonomia rileva in merito alla scelta di comportamenti a rischio infettivo, alla riservatezza/privacy, alla non discriminazione, alla libertà di movimento, al segreto professionale e personale, alla decisione di procreare. Dunque risultano eticamente rilevanti, da posizioni diverse, la "partner notification" (ovvero la comunicazione da parte della persona contagiata al/ai propri partner della propria condizione) e il "contact tracing" (il tracciamento delle persone con le quali il soggetto contagiato ha avuto rapporti "a rischio") anche attraverso eHealth tools, il counselling e la relazione medico-paziente. Il principio di beneficità-non maleficienza insiste sul tema dell'offerta di tutte le terapie preventive (e curative) per le STI e dell'avanzamento della ricerca, sul contenuto e l'efficacia delle campagne di informazione e prevenzione, sulla deroga alla riservatezza sullo status infettivo individuale di fronte ad un rischio infettivo per terzi. Il principio di giustizia richiama la necessità di un equo accesso per il paziente sia ad un efficace regime profilattico già in uso sia in sperimentazione, alle priorità di allocare le risorse per le STI rispetto ad altre nosologie, ad adeguate e corrette strategie informative circa i mezzi preventivi.

In tema di etica della prevenzione, la letteratura segnala diversi orientamenti: nell'approccio medico-epidemiologico, si prende atto della situazione epidemiologica dovuta alla trasmissione di noxae patogene per la quale i rapporti sessuali fuori di una relazione stabile sono un dato di fatto, la sessualità spesso non si colloca all'interno di un nucleo familiare e le STI si determinano anche fra chi ha scelto la castità come stile di vita. Pertanto, l'obiettivo è attuare strategie preventive che offrano mezzi pratici, almeno per contenere il carico di malattia ("riduzione del danno"). D'altra parte, la comunicazione individuale e sociale del rischio dovrebbe evidenziare i "comportamenti a rischio" in ordine ad una loro libera e matura modificazione da parte del soggetto, evitando sia di minimizzare sia di terrorizzare in merito alle conseguenze di tali comportamenti.

Il modello centrato sull'autonomia postula il diritto a praticare liberamente un comportamento scelto, anche se a rischio, muovendo da due assunti: primo, una determinata patologia non può mettere in discussione i "diritti di libertà" individuali, pur esprimibili in stili di vita "a rischio"; secondo, le STI non devono essere strumentalizzate per porre vincoli agli individui. L'obiettivo di tale orientamento è dunque di ridurre il rischio garantendo comunque libere scelte.

Infine, l'approccio personalista vede nella persona, quale unitotalità corporeo-psichica sessuata, il valore cardine. Pertanto, il bene "integrale" della persona precede e accompagna quello della società. La persona è chiamata a determinarsi nelle scelte con libertà e responsabilità. La prevenzione è dunque giocata su: promozione di strategie educative volte a favorire/promuovere comportamenti personali "salubri"; offerta di screening "mirati" garantendo la riservatezza, la possibilità di trasmissione del segreto professionale in condizioni di rischio di salute per terzi; misure specifiche atte a contrastare i fattori di malattia nei luoghi di vita e di lavoro (educazione alla salute, medicina scolastica, vaccinazioni, controllo di fasce di popolazione a rischio, ecc.).

1. Lee ASD, Cody SL. The Stigma of Sexually Transmitted Infections. Nurs Clin North Am. 2020;55(3):295-305.
2. Godongwana M, et al. Ethical Implications of eHealth Tools for Delivering STI/HIV Laboratory Results and Partner Notifications Curr HIV/AIDS Rep . 2021;18(3):237-246.
3. Di Pietro ML & Minacori,R. Dimensioni della salute e prevenzione dei comportamenti a rischio in adolescenza. Medicina e Morale, 2005; 54(1).
4. Fetz A. Ethical Information Transparency and Sexually Transmitted Infections. Curr HIV Res. 2015;13(5):421-31.
5. Chersich MF, Delany-Moretlwe S, Martin G, et al. Advancing STI priorities in the SDG era: priorities for action. Global Health. 2018; 14: 6.

Limiti degli obiettivi "surrogati" nella valutazione delle terapie in epatologia

Piero L. Almasio
Dipartimento di Promozione della Salute, Materno-Infantile, di Medicina Interna e Specialistica di Eccellenza "G. D'Alessandro" (ProMISE), Università di Palermo, Palermo

Gli obiettivi cosiddetti *surrogati* sono stati spesso impiegati negli studi clinici quando il tempo per valutare i risultati clinici risulta particolarmente lungo e quindi gli eventi più solidi, come il decesso, sono raramente registrabili (1). Nei pazienti affetti da malattie del fegato questi obiettivi surrogati sono raramente validati rispetto alla loro reale attendibilità. Senza una verifica metodologicamente solida, ci sono prevedibili e, per certi versi, negative conseguenze per i pazienti che partecipano a sperimentazioni cliniche nonché per quei soggetti esposti ai farmaci dopo la loro immissione in commercio.

Gli obiettivi surrogati sono stati spesso usati per identificare e valutare i possibili benefici del trattamento senza la necessità di aspettare una chiara dimostrazione di un avvenuto miglioramento degli esiti clinici. Lo sviluppo e la convalida dei risultati surrogati richiede almeno due passaggi: il primo è la identificazione di un'associazione tra il surrogato e un risultato clinico rilevante, il secondo richiede una conferma che l'effetto dell'intervento terapeutico modifichi il surrogato proposto.

È stato sostenuto che per i pazienti con malattia epatica, l'intervallo tra un trattamento e gli esiti clinici della malattia epatica (cioè insufficienza epatica o sviluppo di carcinoma epatocellulare) è troppo lungo e al loro posto devono essere utilizzati gli *end-point* surrogati.

Forse il surrogato più noto in epatologia è la cosiddetta "risposta virologica sostenuta" nel trattamento della infezione da virus dell'epatite C (HCV) (2). Apparentemente semplice poiché indica la cura dell'infezione, anche questa misura del risultato atteso è stata spesso criticata. Ciò ha suscitato un vivace dibattito sulla reale efficacia dei farmaci antivirali ad azione diretta (DAA) per il trattamento dell'infezione da HCV ed ha evidenziato i problemi che circondano l'uso degli *end-point* surrogati negli studi clinici per i pazienti con malattia cronica di fegato.

Queste problematiche includono le difficoltà nella definizione della consistenza dei benefici clinici con il trattamento, dovendo determinare l'impatto sia delle variabili confondenti nell'analisi di beneficio di studi non controllati di trattamenti antivirali che delle cause di mortalità concomitanti durante un lungo follow-up richiesto per identificare i benefici del trattamento. Quest'ultimo punto è rilevante in studi con DAA in cui una percentuale significativa della mortalità per malattia epatica è determinata da cause alternative della malattia di fegato, in particolare l'alcol. Questo principio è anche di fondamentale importanza nelle sperimentazioni di nuove terapie per i pazienti con steatosi epatica non alcolica (NAFLD) dove coesiste anche il rischio di morte a causa di malattia coronarica o per mortalità per cancro non epatico, anche se la progressione della malattia epatica viene bloccata.

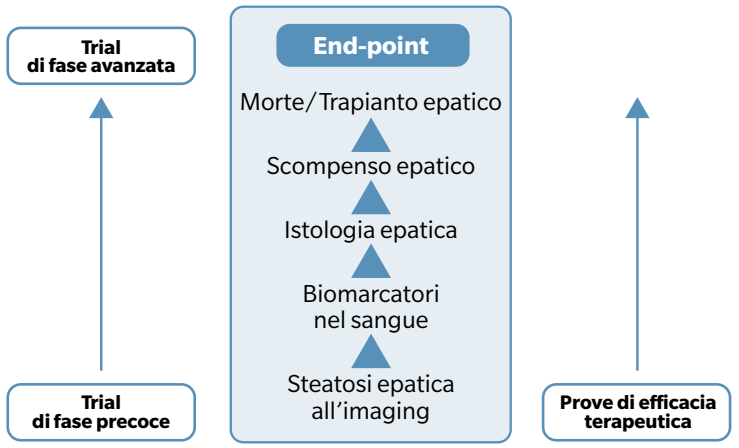
> L'utilità di un end-point surrogato dipende dalla rilevanza che riveste per la storia naturale della malattia e dalla capacità di essere accurato, affidabile e valutabile in un determinato lasso di tempo

Criteri di rilevanza clinica

Per essere utile, un *end-point* deve soddisfare determinati criteri. Innanzitutto dovrebbe essere rilevante per la storia naturale della malattia ed anche accurato, in quanto la misurazione possa essere eseguita con il minimo errore o variabilità. L'*end-point* dovrebbe infine essere affidabile, vale a dire, prove ripetute utilizzando la stessa metodologia ed un uguale trattamento dovrebbero ottenere lo stesso risultato. L'*end-point* più ampiamente accettato dalle agenzie di regolamentazione è la sopravvivenza, definita come il tempo dal reclutamento iniziale fino alla morte o alla fine dello studio. L'*end-point* dovrebbe poi essere valutabile entro un ragionevole lasso di tempo.

Negli studi clinici sul trattamento del cancro la sopravvivenza come *end-point* di solito soddisfa questi criteri nella maggior parte dei casi. Tuttavia, in studi

FIG. 1 Valutazione dell'efficacia terapeutica rispetto agli end-point dei trial clinici



Molti studi condotti in ambito epatologico utilizzeranno end-point surrogati vista la complessità e i costi di condurre sperimentazioni con la sopravvivenza quale obiettivo terapeutico finale

sull'epatocarcinoma in fase precoce che confrontano due forme di trattamento, ad es. ablazione locale rispetto alla resezione, la sopravvivenza può essere prolungata rendendo non fattibile utilizzare la sopravvivenza come *end-point* primario (3).

Nel carcinoma epatocellulare una questione a parte è che anche la gravità della cirrosi può influenzare la sopravvivenza globale, causando una morte non correlata alla progressione del cancro o da una consequenziale riduzione della tolleranza al farmaco in esame ed aumento della sua tossicità che può mascherare l'efficacia terapeutica. Inoltre, anche le misure prese per migliorare la tossicità, come la riduzione della dose, possono comportare la somministrazione di una dose sub-terapeutica del farmaco. Questi sono quei casi in cui la sopravvivenza globale non è in grado di valutare accuratamente l'efficacia del trattamento. L'analisi dei rischi competitivi può teoricamente identificare alcuni di questi fattori e isolare la reale sopravvivenza relativa al trattamento in esame (4).

In sintesi, il disegno dello studio clinico e la selezione degli *end-point* continuano a essere problematici nelle sperimentazioni in ambito epatologico (**Figura 1**). Tuttavia, il successo di diversi studi clinici controllati randomizzati tradizionali suggerisce che almeno alcuni farmaci possono essere testati in quel modo.

La spesa e la complessità di eseguire studi usando la sopravvivenza come obiettivo terapeutico finale imporrà che molti di questi utilizzeranno il surrogato *end-point*. Diventa quindi sempre più rilevante per il ricercatore dimostrare che l'*end-point* surrogato è correlato alla sopravvivenza, e, data la molteplicità degli scenari in cui verranno testati i farmaci, ciò implicherà anche l'impiego di un metodo più efficiente per completarli. Nonostante le difficoltà, il futuro del trattamento dell'epatocarcinoma sembra più roseo che mai, ed in definitiva i nostri futuri pazienti possono aspettarsi una migliore sopravvivenza.

1. Yudkin JS, Lipska KJ, Montori VM. The idolatry of the surrogate. BMJ. 2011;343:d7995.
2. Jakobsen JC, Nielsen EE, Feinberg J, et al. Direct-acting antivirals for chronic hepatitis C. Cochrane Database Syst Rev. 2017;6:CD012143.
3. Mandrekar SJ, Dahlberg SE, Simon R. Improving clinical trial efficiency: thinking outside the box. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2015. https://doi.org/10.14694 /EdBook_AM.2015.35.e141.
4. Llovet JM, Di Bisceglie AM, Bruix J, et al. Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma. J Natl Cancer Inst. 2008;100:698–711.

re-search for re-start together

Riccione 21-23 Ottobre 2021
Palazzo dei Congressi

13° CONGRESSO NAZIONALE **I**talian **C**onference on **A**IDS and **A**ntiviral **R**esearch

Cari Colleghi

Siamo lieti di annunciare la **13° edizione ICAR**, a Riccione **dal 21 al 23 ottobre 2021**.

Il claim del Congresso "re-search for re-start together" già sottolinea lo spirito con cui ci apprestiamo a rinnovare l'appuntamento nazionale: tutta la comunità scientifica è comprensibilmente desiderosa di riprendere le attività di ricerca che sono state sospese o rallentate a causa di COVID-19.

Con questo spirito ci apprestiamo a supportare ancora di più i **nostri giovani ricercatori**, il **personale sanitario non-medico**, **la Community**, **la società civile**, consapevoli che il 2020 è stato un anno come nessun altro e sarà ricordato come un chiaro momento di demarcazione: ci sarà sempre un mondo pre-COVID e un mondo post-COVID.

Un cordiale arrivederci a Riccione,

I Presidenti

Giulia Valeria Calvino **Maria Rosaria Capobianchi** **Anna Maria Cattelan** **Cristina Mussini**

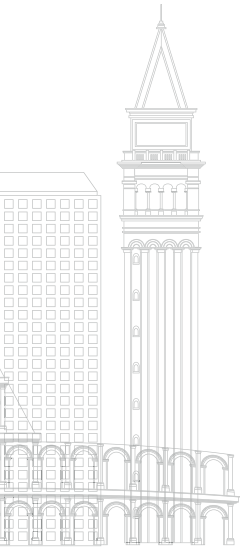
Provider e Segreteria Organizzativa
Effetti srl
Via G.B. Giorgini, 16 - 20151 Milano
Tel. +39 02 3343281
Fax +39 02 38002105
icar2021@effetti.it

deadline abstract
July 26, 2021

Seguici su @ICARcongress

To submit abstracts visit the official web site **www.icar2021.it**

Main Topics and Abstract Tracks



Antiretroviral therapy
- Issues on antiretroviral therapy
- Issues on antiviral strategy research

Pathogenesis and Immunology
- COVID-19 pathogenesis
- HIV cure
- HIV immunology and immune-based therapies
- HIV pathogenesis

Clinical HIV, Clinical COVID-19
- Management of HIV infection
- HIV and COVID-19
- Pediatric, adolescent, maternal, fetal aspects in HIV
- Management of COVID-19
- Issues on COVID-19 therapy

Comorbidities
- Cancers in HIV
- HIV and nervous system
- Non infectious comorbidities in HIV

Coinfections and Hepatitis
- Bacterial and fungal infections in immunocompromised host
- Basics in viral hepatitis
- HCV elimination
- Hepatitis epidemiology
- HIV-associated tuberculosis
- Management and treatment of viral hepatitis

Social science, Epidemiology and Prevention
- Gender issues
- HIV epidemiology and retention in care
- HIV prevention (PrEP and PEP)
- Impact of COVID-19 on HIV care
- SARS-CoV-2 epidemiology
- Social and behavioural science, marginalized groups, community aspects and community surveys

Virology and Pharmacology
- HIV virology
- Pharmacology, pharmacogenomics and drug interactions
- SARS-CoV-2 virology
- Vaccines

Segreteria Scientifica
Chiara Agrati, Roma
Guido Antonelli, Roma
Alessandra Bandera, Milano
Marco Borderi, Bologna
Andrea Calcagno, Torino
Annapaola Callegaro, Bergamo
Dario Cattaneo, Milano
Francesca Ceccherini-Silberstein, Roma
Stefania Cicalini, Roma
Antonella Cingolani, Roma
Paola Cinque, Milano
Nicola Coppola, Napoli
Giulio Maria Corbelli, Bologna
Andrea Cossarizza, Modena
Gabriella d'Ettorre, Roma
Antonio Di Biagio, Genova
Cristina Gervasoni, Milano
Enrico Girardi, Roma
Giovanni Guaraldi, Modena
Miriam Lichtner, Latina
Sergio Lo Caputo, Foggia
Lucia Lopalco, Milano
Giordano Madeddu, Sassari
Giulia Marchetti, Milano
Ada Moznich, Pordenone
Silvia Nozza, Milano
Giuseppe Nunnari, Messina
Massimo Puoti, Milano
Stefano Rusconi, Legnano MI
Annalisa Saracino, Bari
Lolita Sasset, Padova
Valentina Svicher, Roma

Coordinatore Abstract
Franco Maggiolo, Bergamo

Segreteria Corsi precongressuali
Isabella Abbate, Roma
Lorenzo Badia, Bologna
Isabella Bon, Bologna
Gianluca Cuomo, Modena
Manuela Gatti, Lecco
Roberto Rossotti, Milano
Camilla Tincati, Milano

Comitato Annuale di Programma (CAP)
Andrea Antinori, Roma
Giulia Valeria Calvino, Roma
Maria Rosaria Capobianchi, Roma
Antonella Castagna, Milano
Anna Maria Cattelan, Padova
Giulio Maria Corbelli, Bologna
Maria Luisa Cosmaro, Milano
Antonella d'Arminio Monforte, Milano
Cristina Mussini, Modena
Carlo Federico Perno, Roma

Direzione di ICAR
Massimo Andreoni, Roma
Andrea Antinori, Roma
Massimo Clementi, Milano
Antonella d'Arminio Monforte, Milano (Presidente)
Massimo Farinella, Roma
Enrico Girardi, Roma
Franco Maggiolo, Bergamo
Michele Manfredini, Milano
Cristina Mussini, Modena
Massimo Puoti, Milano
Maria Carla Re, Bologna
Marcello Tavio, Ancona

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, Rete persone LGBT+ sieropositive Aps

Il gene X del virus dell'epatite B: significato biologico e implicazioni mediche

Carlo Saitta
U.O.C. di Medicina ad Indirizzo Epatologico, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "Gaetano Martino", Università degli Studi di Messina

L'infezione da virus dell'epatite B (HBV) rappresenta un importante problema di salute pubblica mondiale, con un'epidemiologia che va modificandosi a causa di numerosi fattori, quali le politiche vaccinali ed i flussi migratori. Circa 240 milioni di individui nel mondo sono portatori cronici dell'antigene di superficie di HBV (HBsAg), con un'ampia variabilità geografica tra zone a bassa (< 2%) ed elevata (> 8%) endemia (1). I flussi migratori stanno attualmente modificando la prevalenza e l'incidenza in numerosi paesi a bassa endemia, come ad esempio Italia e Germania, a causa dell'elevata prevalenza di positività per HBsAg tra i migranti ed i rifugiati (2). Il numero di decessi correlati alla cirrosi epatica ed all'epatocarcinoma (HCC) in soggetti con infezione da HBV è incrementato di circa il 33% nelle ultime decadi.

Il virus dell'epatite B appartiene alla famiglia degli HepaDNAviridae. Nell'ospite, il virus si replica ed assembla esclusivamente negli epatociti, ed i virioni sono rilasciati attraverso *pathwhay* secretori cellulari. Il piccolo DNA (3.2 kb) circolare a doppia elica parziale presenta 4 open reading frames codificanti varie proteine: PreS1/PreS2/HBsAg (glicoproteine della superficie virale grande, media e piccola), HBeAg (antigene e di HBV), HBcAg (antigene core di HBV, proteina del capside virale), HBV Pol/RT (polimerasi, attività di trascrittasi inversa) ed HBx (antigene X di HBV) (**Figura 1**).

La proteina X è così chiamata perché, al momento della sua scoperta all'inizio degli anni '80, la sua sequenza aminoacidica non presentava omologie con altre proteine note e pertanto non si avevano indizi circa la sua funzione. Da tale epoca numerosi passi avanti sono stati compiuti nella comprensione delle sue implicazioni biologiche e patologiche. Essa risiede nel citoplasma e nel nucleo degli epatociti infettati da HBV, ed ha la capacità di modulare numerose vie di trasduzione del segnale intracellulare e di interagire con varie proteine cellulari. Vari studi condotti all'inizio degli anni '90 avevano portato a ipotizzare un ruolo marginale di HBx nella replicazione virale. In realtà, studi più recenti hanno dimostrato l'importanza della proteina X nel ciclo replicativo di HBV. HBx è infatti in grado di attivare elementi regolatori della trascrizione sia virali che cellulari (3). Esso era stato inizialmente descritto come un *debole* attivatore della trascrizione, ma questa ipotesi è stata successivamente smentita da numerosi studi *in vitro* ed *in vivo* che hanno dimostrato il suo notevole impatto sull'espressione dei trascritti e sulla replicazione di HBV.

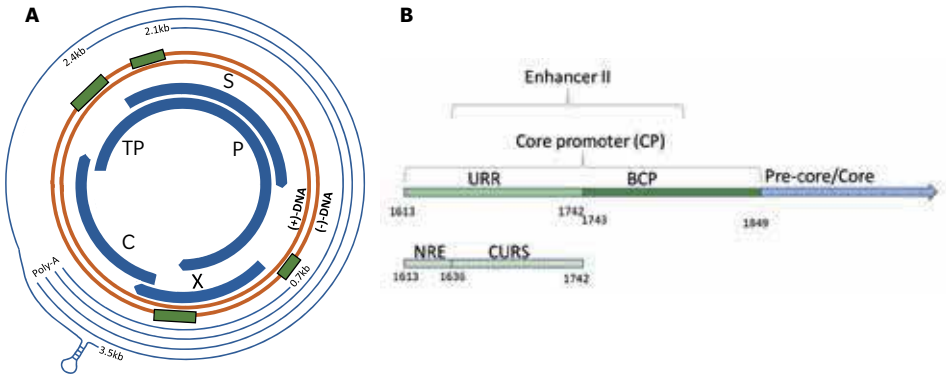
> Al contrario di quanto ipotizzato inizialmente, la proteina X ha dimostrato di avere un notevole impatto sull'espressione dei trascritti e sulla replicazione virale di HBV

HBx e processo carcinogenico

L'infezione cronica da HBV rimane la causa più comune di HCC nel mondo, e la risposta infiammatoria all'infezione e l'integrazione del virus nel DNA dell'ospite sono senz'altro centrali nella patogenesi del tumore primitivo del fegato HBV-correlato. D'altra parte, ci sono numerose evidenze che HBx contribuisca in modo significativo al processo carcinogenico. Innanzitutto, la variabilità del genoma di HBV sembra giocare un ruolo importante.

Le mutazioni del *Basal Core Promoter* (BCP) sembrano essere le più frequentemente riscontrate nei pazienti con HCC. Queste varianti di HBV mostrano una più efficiente capacità replicativa rispetto al *wild-type* in condizioni sperimentali. A tale proposito bisogna ricordare che la regione BCP presenta un completo *overlap* con il gene X, e le mutazioni di BCP provocano sostituzioni aminoacidiche nella proteina X, cosa che si sospetta essere molto importante nel determinare l'oncogenicità di HBV. Vi è inoltre evidenza che isolati virali con HBx mutato ottenuti da pazienti con HCC sono in grado di stimolare la proliferazione cellulare e di

FIG. 1 Rappresentazione schematica della struttura genomica di HBV



(**A**) Dal DNA del filamento, reading frame sovrapposti codificano per i segmenti genici C, P, S e X. Le trascrizioni sono rappresentate dalle linee sottili esterne e terminano con la sequenza di adenilazione di poli-A. Le regioni del promotore X e Core sono evidenziate da rettangoli verdi che precedono il gene corrispondente. (**B**) Schema del Core promoter

Meier-Stephenson V et al. Viruses 2018; 10: 603

HBx contribuisce in modo significativo al processo carcinogenico poiché in grado di regolare la replicazione virale e di interagire con molteplici pathway cellulari

determinare trasformazione neoplastica quando espressi *in vitro* (4). È stato dimostrato che sequenze di HBx delete nella porzione C-terminale sono frequentemente riscontrabili in cellule di HCC, ed analisi *in vitro* hanno evidenziato come tali mutazioni di HBx siano in grado di indurre trasformazione epatocellulare.

La maggior parte degli epatocarcinomi HBV correlati mostra integrazione di sequenze genomiche virali che includono HBx. Le forme integrate di HBx sono spesso riarrangiate e possono presentare mutazioni puntiformi, delezioni o amputazioni con fusione col DNA cellulare; ciononostante, l'HBx integrato può codificare proteine funzionalmente attive con capacità transattivanti. È stato inoltre dimostrato che HBx può interagire con p53 causando la sua delocalizzazione citoplasmatica e l'inattivazione di numerose, importanti attività p53-dipendenti, inclusa l'apoptosi p53-mediata. Sembra infine che HBx possa contribuire all'epatocarcinogenesi tramite la modulazione di *pathways* angiogenici, inducendo overespressione del *vascular endothelial growth factor* (VEGF) e la stabilizzazione dell'*hypoxia-inducible factor-1*, un importante fattore angiogenetico indotto in condizioni di ipossia (5).

1. Schweitzer A, Horn J, Mikolajczyk RT, et al. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: A systematic review of data published between 1965 and 2013. Lancet 2015;386:1546–1555.
2. Coppola N, Alessio L, Gualdieri L, et al. Hepatitis B virus, hepatitis C virus and human immunodeficiency virus infection in undocumented migrants and refugees in southern Italy, January 2012 to June 2013. Euro Surveill 2015;20:30009.
3. Gearhart TL, Bouchard MJ. The hepatitis B virus X protein modulates hepatocyte proliferation pathways to stimulate viral replication. J Virol 2010;84:2675–2686.
4. Brechot C. Pathogenesis of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma: old and new paradigms. Gastroenterology 2004;127:S56–S61.
5. Kremsdorf D, Soussan P, Paterlini-Brechot P, et al. Hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma: paradigms for viral-related human carcinogenesis. Oncogene 2006;25:3823–3833.

Dovato
dolutegravir/lamivudina

PER IL TRATTAMENTO DELL'INFEZIONE DA HIV-1[1]

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

Dovato è indicato per il trattamento dell'infezione da HIV-1, negli adulti e negli adolescenti di età superiore a 12 anni, con peso corporeo di almeno 40 kg, con nessuna resistenza nota o sospetta verso la classe degli inibitori dell'integrasi o verso lamivudina.[1]

Classe di rimborsabilità: H* - Prezzo al Pubblico: € 1050,68 - Dovato 50 mg/300 mg compresse rivestite con film. Regime di dispensazione: medicinale soggetto a prescrizione limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti – infettivologo (RNRL) - *H: Legge n. 189 dell'8/11/2012, art. 12, comma 5.
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/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

1. DOVATO. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

PM-IT-DLL-ADVT-210003 - Depositato presso AIFA in data 17/02/2021.
© 2021 ViiV Healthcare group of companies. All right reserved.
Trademarkes are owned by or licensed to VIiV Healthcare group of companies.

ViiV Healthcare

Approccio diagnostico e gestione della terapia antibiotica nel paziente con sospetto COVID-19 in Pronto Soccorso

Alessandro Russo
Clinica di Malattie Infettive e Tropicali, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università "Magna Graecia", Catanzaro

La diagnosi e la gestione terapeutica del paziente con sospetta infezione da SARS-CoV-2, durante l'emergenza pandemica, rappresentano una delle sfide maggiori per il personale medico di Pronto Soccorso ed il consulente infettivologo. I pazienti affetti da COVID-19, valutati nei Dipartimenti di Emergenza e Accettazione, presentano nella quasi totalità dei casi sintomi aspecifici e comuni ad altre patologie infettive e non infettive molto diffuse. Di fatto, COVID-19 non presenta segni patognomonici e può risultare completamente indistinguibile da altre patologie fino al giungere del risultato del tampone nasofaringeo RT-PCR per SARS-CoV-2, test di riferimento per la diagnosi precoce di questa infezione. In un tale contesto appare importante da subito, ed in attesa del tampone, un inquadramento diagnostico-terapeutico adeguato già nelle prime ore dall'arrivo in Pronto Soccorso (1).

Approccio diagnostico al paziente con febbre e/o insufficienza respiratoria acuta in PS

Il medico di PS ed il consulente infettivologo si trovano di fronte ad una serie di sfide gestionali e di scelte terapeutiche che richiedono necessariamente un approccio standardizzato e condiviso (**Figura 1**). Innanzitutto, appare evidente la necessità di valutare ed interpretare l'eventuale negatività per SARS-CoV-2 del 1° tampone eseguito. In assenza di chiari contatti a rischio con soggetti già noti COVID-19, risulta fondamentale valutare la necessità di ripetere un 2° tampone ed eventualmente (nei casi più gravi) l'esecuzione di un lavaggio broncoalveolare con ricerca del virus SARS-CoV-2.

Gli esami ematochimici di routine e l'emogasanalisi restano esami essenziali ed il supporto della diagnostica per immagini, rappresentata principalmente dall'esecuzione della TC del torace, è strumento fondamentale: le caratteristiche radiologiche dei pazienti COVID-19 sono state ampiamente documentate, tuttavia alcune caratteristiche possono risultare indistinguibili dalla polmonite batterica, dallo scompenso cardiaco o altre patologie che rientrano nella diagnosi differenziale.

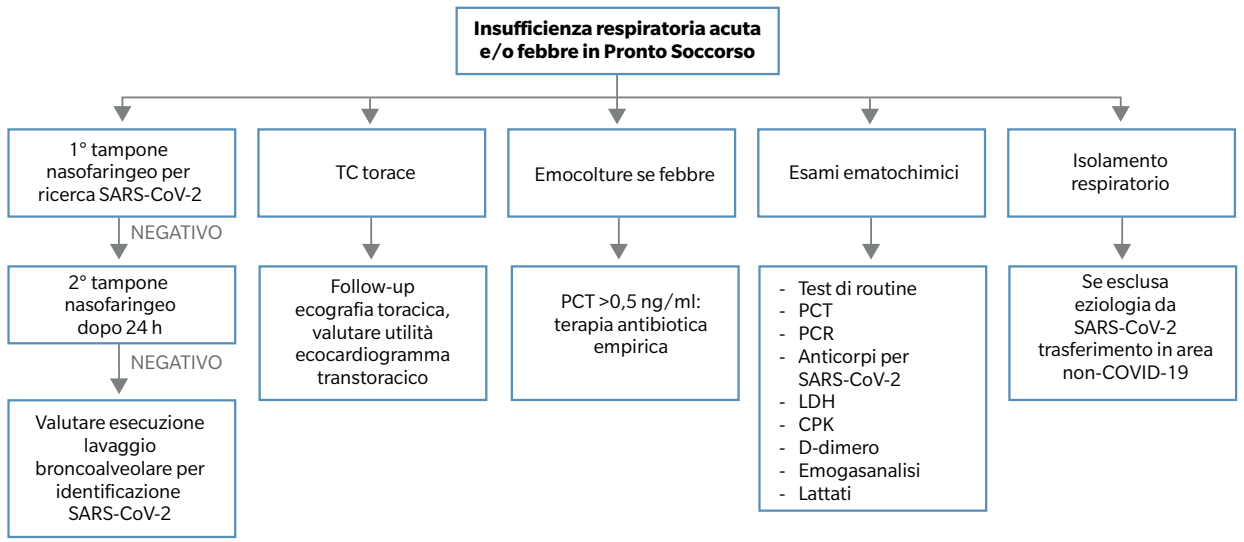
> Il sospetto di una coinfezione batterica guida gli algoritmi decisionali mirati alla diagnosi differenziale e alla scelta della terapia antibiotica

La febbre rappresenta uno dei segni clinici di maggiore significato, soprattutto nei primi giorni della sospetta infezione da SARS-CoV-2. Il paziente con febbre in Pronto Soccorso deve essere attentamente valutato per individuare eventuali fonti di infezione oltre che polmonari (infezioni del tratto urinario, ecc) con un'accurata anamnesi che possa definire le caratteristiche della febbre e la durata. La febbre con una durata superiore alle 72 h, in un paziente con sospetto COVID-19, deve sempre indirizzare verso la conferma o l'esclusione di una patologia infettiva ad eziologia batterica, anche nei pazienti in cui sia poi successivamente confermata l'infezione da SARS-CoV-2 (2). Ciò appare molto significativo dal momento che anche alcune patologie non infettive molto gravi, come l'embolia polmonare, possono presentarsi con febbre all'esordio. Pertanto, il prelievo delle emocolture rimane sempre il *gold-standard* nel paziente febbrile, anche nei pazienti con COVID-19.

Gestione della terapia antimicrobica nei pazienti con sospetto o confermato COVID-19

Una delle problematiche di più difficile gestione, che richiede il parere di un consulente infettivologo esperto di antibiotico-terapia, è appunto la valutazione di un'eventuale coinfezione batterica in corso di COVID-19. La procalcitonina (PCT) è ampiamente considerata uno strumento essenziale per l'identificazione e il monitoraggio di pazienti con infezioni batteriche sospette e provate, per determinare la gravità clinica

FIG. 1 Gestione del paziente con sospetto COVID-19 in Pronto Soccorso



e per valutare la risposta alla terapia antibiotica. Ad oggi, la PCT può essere considerata uno strumento utile per i medici per gestire al momento del ricovero i pazienti con sospetta infezione da SARS-CoV-2 e per distinguere prontamente questa popolazione dai pazienti con eziologia batterica. Inoltre, la PCT risulta essere uno dei determinanti più importanti per monitorare durante il ricovero le coinfezioni batteriche e valutare l'emergenza di superinfezioni batteriche anche nei pazienti COVID-19. In una recente esperienza su 1461 pazienti con COVID-19 un valore PCT> 0.5 ng/mL era correlato ad un aumentato rischio di mortalità intraospedaliera (3); in una meta-analisi sui fattori di rischio per gravità e morte durante COVID-19, un valore PCT> 0,5 ng/mL è risultato associato ad un rischio più elevato di progressione verso una malattia critica (4).

Tutto ciò è riconducibile a modelli in vitro e in vivo che hanno mostrato come la sintesi di PCT sia stimolata dall'aumento di IL-6 e TNFα (5).

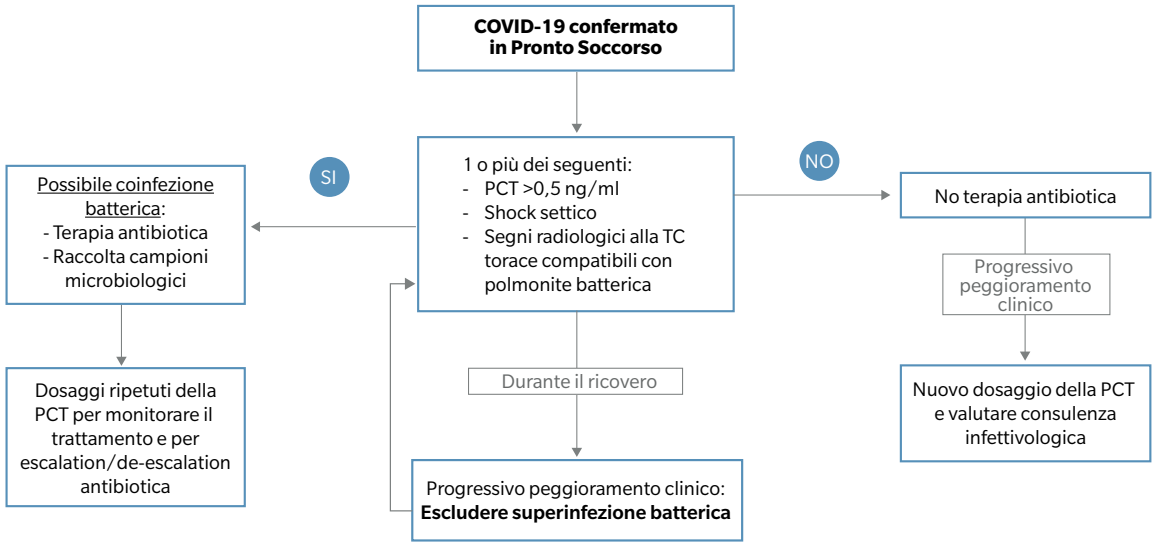
Le risposte infiammatorie indotte nelle cellule immunitarie (ma anche nelle cellule epiteliali ed endoteliali) si sono dimostrate cruciali nello stimolare la tempesta citochinica tipica di COVID-19, associata ad una progressione sfavorevole della malattia. IL-6 è considerato uno dei mediatori chiave di questa tempesta citochinica, causando danni polmonari significativi fino a quadri conclamati di ARDS. Come riportato in diversi studi, i livelli sierici di IL-6 risultano elevati e i recettori IL-6 espressi in modo significativo nei pazienti affetti da infezione da SARS-CoV-2 (6). Pertanto, valori elevati di PCT possono anche essere associati alla gravità dell'infezione da SARS-CoV-2 e la misurazione ripetuta della PCT, specialmente nei primi giorni di ricovero, può aiutare i medici a valutare l'attività iperinfiammatoria e ad escludere le coinfezioni batteriche (7).

È importante sottolineare che il monitoraggio dei livelli di PCT può consentire la diagnosi precoce di infezioni batteriche, riducendo la prescrizione inappropriata di antibiotici o permettere di avviare una terapia antibiotica precoce per trattare le prime fasi della sepsi e altre gravi condizioni infettive. In un tale contesto appare evidente come la valutazione dello stato clinico del paziente, con lo sviluppo di segni riferibili ad uno stato settico, e le caratteristiche radiologiche emerse alla TC del torace possono evidenziare la presenza di alterazioni compatibili con coinfezione batterica in atto (**Figura 2**). Pertanto, se gli alti valori di PCT riportati nei pazienti COVID-19 potrebbero essere associati semplicemente alla gravità dell'infezione e non solo alla presenza di coinfezione batterica, la combinazione dello stato clinico del paziente con test di laboratorio ed *imaging* risulta essere un passaggio cruciale nella pratica clinica quotidiana per valutare la probabilità di coinfezione batterica nei pazienti con COVID-19.

Nell'algoritmo gestionale uno dei segni clinici più importanti è la febbre; nel paziente febbrile il gold standard resta l'emocoltura

Infine, la scelta della terapia antibiotica nei pazienti con sospetto o confermato COVID-19 non può sfuggire alle raccomandazioni di *antimicrobial stewardship* che sono emerse

FIG. 2 Gestione della terapia antibiotica nei pazienti COVID-19



La combinazione di stato clinico con test di laboratorio ed imaging centrale nella valutazione della probabile coinfezione batterica

in letteratura negli ultimi anni. Il rischio di germi multi-resistenti (MDR) agli antibiotici deve essere adeguatamente pesato e valutato nella scelta della terapia antibiotica appropriata, evitando la prescrizione di una terapia antibiotica inappropriata che potrebbe ulteriormente peggiorare il quadro clinico del paziente e favorire la diffusione intraospedaliera di patogeni MDR (8).

È importante sottolineare come dati molto significativi pubblicati nei pazienti con COVID-19 abbiano evidenziato una correlazione tra questa patologia e lo sviluppo di aspergillosi polmonare invasiva. Tali dati, ancora in corso di definizione per incidenza e caratteristiche cliniche, potrebbero essere direttamente correlati ad una predisposizione in alcuni soggetti ma anche all'utilizzo prolungato e ad alti dosaggi della terapia steroidea già a domicilio per le infezioni da SARS-CoV-2 (9).

Conclusioni

L'approccio diagnostico e l'eventuale terapia antibiotica nei pazienti con sospetto COVID-19 richiede la condivisione di algoritmi decisionali tra i medici di Pronto Soccorso ed i consulenti infettivologi in modo da poter giungere il più precocemente possibile ad una diagnosi differenziale e alla scelta di una terapia antibiotica, nel sospetto di una coinfezione batterica in corso di COVID-19, adeguata allo stato clinico e all'anamnesi del paziente.

1. Russo A, Bellelli V, Ceccarelli G, et al. Comparison between hospitalized patients affected or not by COVID-19 (RESILIENCY study). Clin Infect Dis. 2020 Nov 18:ciaa1745. doi: 10.1093/cid/ciaa1745. Epub ahead of print.
2. Munblit D, Nekliudov NA, Bugaeva P, et al. StopCOVID cohort: An observational study of 3,480 patients admitted to the Sechenov University hospital network in Moscow city for suspected COVID-19 infection. Clin Infect Dis. 2020 Oct 9:ciaa1535. doi: 10.1093/cid/ciaa1535. Epub ahead of print.
3. Bahl A, Van Baalen MN, Ortiz L, et al. Early predictors of in-hospital mortality in patients with COVID-19 in a large American cohort. Intern Emerg Med 2020;15:1485-1499.
4. Zheng Z, Peng F, Xu B, et al. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. J Infect. 2020;81:e16-e25.
5. Nijsten MW, Olinga P, The TH et al. Procalcitonin behaves as a fast responding acute phase protein in vivo and in vitro. Crit Care Med 2000;28:458–461.
6. Azkur, A. K., Akdis, M., Azkur, D., et al. Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19. Allergy 2020;75:1564–1581.
7. Russo A, Venditti M, Ceccarelli G, et al. Procalcitonin in daily clinical practice: an evergreen tool also during a pandemic. Intern Emerg Med. 2021;16:541-543.
8. Falcone M, Tiseo G, Giordano C, et al. Predictors of hospital-acquired bacterial and fungal superinfections in COVID-19: a prospective observational study. J Antimicrob Chemother. 2021;76:1078-1084.
9. Bartoletti M, Pascale R, Cricca M, et al. Epidemiology of invasive pulmonary aspergillosis among COVID-19 intubated patients: a prospective study. Clin Infect Dis. 2020 Jul 28:ciaa1065. doi: 10.1093/cid/ciaa1065. Epub ahead of print.

Aspergillosi polmonare invasiva associata a COVID-19: aspetti epidemiologici e anatomopatologici

Francesco Fortarezza[1], Fiorella Calabrese[1], Michele Bartoletti[2]
[1]Dipartimento di Scienze Cardio-Toraco-Vascolari e Sanità Pubblica; Unità di Anatomia Patologica; Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Padova [2]Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche; Alma Mater Studiorum Università di Bologna IRCCS di Sant'Orsola, Unità Operativa di Malattie Infettive

La pandemia da malattia da coronavirus 2019 (COVID-19) causata dal *Severe Acute Respiratory Syndrome 2* (SARS-CoV-2) rappresenta ancora una sfida sanitaria mondiale, in particolare per quanto riguarda le forme gravi, caratterizzate da sindrome da *distress* respiratorio acuto che spesso richiede l'utilizzo di ventilazione meccanica o, nei casi più severi, di ossigenazione extracorporea. La gestione clinica di tali pazienti è resa problematica dal subentrare di complicanze, tra le più importanti delle quali si annoverano le superinfezioni di natura batterica o fungina, inclusa l'aspergillosi polmonare invasiva, conosciuta con l'acronimo inglese di *Invasive Pulmonary Aspergillosis* – IPA, che rappresenta un addizionale fattore di rischio per una prognosi infausta.

Le infezioni fungine invasive sono patologie caratterizzate da una prevalenza relativamente bassa ma elevate morbidità e mortalità. Se nei decenni scorsi la IPA era considerata una malattia esclusiva del paziente gravemente immunocompromesso, negli ultimi anni sono state individuate nuove categorie di soggetti a rischio di infezioni da funghi filamentosi. Tra queste si annoverano gli individui affetti da polmonite virale con decorso grave o critico. Infatti, sebbene ritenuta inizialmente aneddotica, recenti studi hanno mostrato come l'aspergillosi polmonare associata all'influenza (*Influenza-Associated Pulmonary Aspergillosis* – IAPA) complichi il decorso clinico di molti pazienti critici con sindrome da *distress* respiratorio acuto (ARDS) (1).

Un recente studio multicentrico condotto durante sette stagioni influenzali in sette nosocomi ha dimostrato che l'influenza è un fattore di rischio indipendente per lo sviluppo di IPA. I risultati hanno anche mostrato che il tasso di mortalità a 90 giorni per i pazienti in terapia intensiva con IAPA era quasi raddoppiato rispetto a quello dei pazienti con influenza in terapia intensiva senza IAPA (51% contro 28%) (2).

Similarmente, durante i primi mesi della pandemia da SARS-CoV-2 sono emerse in letteratura diverse segnalazioni di aspergillosi polmonare associata a COVID-19 (*COVID-19-associated pulmonary aspergillosis* – CAPA), che hanno sollevato preoccupazioni legate ad un possibile fattore aggiuntivo che contribuisce alla mortalità, già particolarmente elevata per i pazienti con COVID-19 critico (3, 4). Anche in questo caso la reale incidenza/prevalenza di CAPA non è stata ancora ben chiarita in quanto gli studi a disposizione hanno mostrato una grande variabilità, verosimilmente correlata, da una parte, ad una possibile differente epidemiologia locale e, dall'altra, a differenti approcci diagnostici in maniera del tutto analoga a quanto già visto per IAPA.

> Come già dimostrato nei pazienti con ARDS per l'influenza, sono aumentate le segnalazioni di aspergillosi polmonare invasiva associata a COVID-19

I virus respiratori causano danni diretti all'epitelio delle vie aeree, consentendo ad alcune specie patogene come batteri e miceti di invadere i tessuti. Inoltre, l'infezione virale ostacola la clearance ciliare e porta a disfunzione immunitaria e/o disregolazione, a livello locale o sistemico. L'entità della disregolazione associata all'ARDS è non ancora del tutto compresa, tuttavia, alcuni pazienti sviluppano una pronunciata immunosoppressione, facilitando la superinfezione batterica e fungina. Inoltre, un evento distintivo delle cellule immunitarie che si osserva nei pazienti con COVID-19 è la diminuzione delle popolazioni di cellule T, specialmente nei pazienti con malattia grave, e tale riduzione della conta dei linfociti può essere accompagnata da una loro funzione difettosa. La linfopenia grave è stata stabilita come fattore predittivo del rischio di muffe invasive in pazienti con neoplasie ematologiche. Va infine ricordato che uno dei principi di trattamento del COVID-19 è basato sulla riduzione della risposta infiammatoria con farmaci immunomodulanti come i corticosteroidi. Questa a sua volta incrementa il rischio di aspergillosi invasiva (3-5).

La diagnosi di IAPA e CAPA rimane piuttosto difficile in quanto gli elementi clinici e radiologici spesso sono in sovrapposizione con la malattia virale sottostante.

TAB. 1 Definizioni proposte per *Influenza associated pulmonary aspergilloisis* (IAPA) e *Coronavirus associated pulmonary aspergilloisis* (CAPA)

Criterio iniziale: diagnosi di influenza o COVID-19 con test antigenici o PCR per RNA		
	Aspergillosi tracheobronchiale	**IAPA o CAPA in pazienti senza Aspergillosi tracheobronchiale**
Provata	Identificazione di ife e coltura o PCR positiva per *Aspergillus* spp in biopsia o brush di campione prelevato dalle vie aeree in corrispondenza di placche, pseudomembrane o ulcere	Evidenza di elementi fungini invasivi a livello tissutale e coltura o PCR positiva per *Aspergillus* spp di biopsia polmonare
Probabile	Presenza di placche, pseudomembrane o ulcere a livello delle vie aeree maggiori e almeno uno tra: GM sierico > 0.5 *o* GM su BAL ≥ 1.0 *o* Coltura BAL positiva per *Aspergillus* spp *o* Coltura tracheoaspirato positiva per *Aspergillus* spp *o* Coltura espettorato positiva per *Aspergillus* spp *o* Riscontro di ife compatibili con *Aspergillus*	**A**: Infiltrato polmonare nuovo o in peggioramento e almeno uno tra: GM sierico > 0.5 *o* GM su BAL ≥ 1.0 *o* Coltura BAL positiva per *Aspergillus* spp *Oppure* **B**: Infiltrato cavitato (non attribuibile ad un'altra causa) e almeno uno tra: Coltura tracheoaspirato positiva per *Aspergillus* spp *o* Coltura espettorato positiva per *Aspergillus* spp

Gli algoritmi proposti per la diagnosi probabile di aspergillosi invasiva associata a COVID-19 si basano su esami colturali di liquidi di broncolavaggio e su test microbiologici non colturali

Utilizzando i criteri classici *European Organisation for Research and Treatment of Cancer and the Mycosis Study Group* (EORTC/MSG), sviluppati e validati per condurre studi clinici sulla popolazione di pazienti gravemente immunodepressi, vi è quindi il rischio di sottostimare la reale incidenza di CAPA (6).

In maniera del tutto simile i fattori di rischio utilizzati dagli stessi criteri non tengono conto dell'ARDS da malattia virale. Un secondo algoritmo diagnostico, denominato AspICU è stato sviluppato e dedicato ai pazienti ricoverati in terapia intensiva. Tale algoritmo prevede per la diagnosi di IPA almeno il colturale positivo per *Aspergillus* spp. Tuttavia, è noto come le metodiche diagnostiche colturali per la diagnosi di micosi invasive soffrano di una limitata sensibilità.

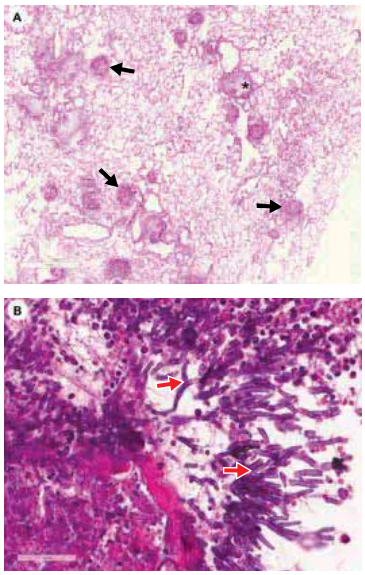
Per questo motivo negli anni sono stati messi a punto una serie di test antigenici non colturali come il galattomannano (GM - componente eteropolisaccaridico della parete cellulare di *Aspergillus* spp) ed il 1,3-β-D-glucano (BDG). La determinazione seriata del GM su sangue è stata validata in pazienti neutropenici non in profilassi antifungina, ove l'aspergillosi polmonare ha patogenesi angioinvasiva. In tutti gli altri casi, non caratterizzati da una spiccata angioinvasività, la sensibilità del GM su sangue è modesta, ma la determinazione di GM sul liquido di lavaggio broncoalveolare (BAL) mantiene un reale significato diagnostico, con sensibilità vicina al 70% (7).

Per questi motivi un recente documento di consenso di esperti ha proposto i criteri per la diagnosi di IAPA/CAPA basati sull'uso di biomarcatori non colturali (**Tabella 1**).

Tuttavia, va considerato che il *gold standard* per la diagnosi di aspergillosi invasiva è rappresentato dall'analisi cito-istologica di campioni polmonari che mostrino la crescita di ife fungine settate. L'ottenimento di campioni istologici o citologici non è sempre attuabile in pazienti SARS-CoV-2 positivi meccanicamente ventilati per il carattere invasivo della procedura diagnostica in pazienti fragili e per il rischio infettivo legato alla generazione di aerosol.

Gli algoritmi diagnostici proposti per CAPA si basano su esami colturali di liquidi di broncolavaggio e sui già menzionati test microbiologici non colturali (BDG o galattomannano) senza l'evidenza di una prova citologica o istologica diretta che possa far porre diagnosi di certezza di CAPA (la cosiddetta *proven* CAPA) che avrebbe permesso l'esclusione di aspergillosi non invasive e quindi clinicamente non rilevanti (8) o di contaminazioni delle alte vie aero-digestive. È opportuno sottolineare che agenti micotici facenti parte delle *Aspergillus* spp fanno parte del normale microbiota delle vie aeree di soggetti sani (9) potendosi rendere responsabili di contaminazioni e di test falsamente positivi. Pertanto, l'individuazione diretta attraverso esame microscopico della crescita fungina invasiva aspergillare

FIG. 1 Focolaio di crescita invasiva aspergillare



Immagini istologiche di campioni polmonari prelevati in corso di autopsia di un paziente maschio di 60 anni SARS-CoV-2 positivo.
La prima microfotografia mostra un'immagine panoramica di una sezione di parenchima polmonare. Si evidenziano numerosi aggregati fungini che mostrano una crescita invasiva negli spazi alveolari (*frecce nere*) e in alcuni vasi sanguigni (*asterisco*) (**A**, *colorazione con ematossilina e eosina, ingrandimento originale x20*).
Ad ingrandimenti maggiori è possibile apprezzare i dettagli morfologici delle ife fungine che appaiono come bastoncelli settati, fittamente stipati, con biforcazioni dicotomiche a 45 gradi (*frecce rosse*). Tali reperti sono compatibili con funghi appartenenti alle *Aspergillus* spp
(**B**, *colorazione con ematossilina e eosina, ingrandimento originale x400*).

L'evidenza di una prova cito-istologica diretta è il gold standard per porre diagnosi di certezza di aspergillosi polmonare invasiva, ma non sempre attuabile nei pazienti con SARS-CoV-2

è fondamentale per l'identificazione di una malattia aspergillare invasiva e conseguentemente per la diagnosi della *proven* CAPA, al fine di poter fornire non soltanto una più precisa epidemiologia della malattia, ma soprattutto per pianificare appropriati interventi terapeutici.

Il ruolo dell'anatomopatologo

In questo contesto s'inserisce la figura dell'anatomopatologo, la cui pratica medica e scientifica ha giocato un ruolo determinante nel dipanare alcuni dei meccanismi patogenetici della malattia attraverso lo studio patologico di organi e tessuti prelevati in corso di autopsie di pazienti deceduti SARS-CoV-2 positivi. Per esempio, gli studi autoptici hanno messo in evidenza la presenza di un diffuso danno polmonare vascolare caratterizzato da microtrombosi che ha permesso l'implementazione di terapie anticoagulanti nella gestione di tali pazienti (10, 11). Per quel che riguarda CAPA, saranno gli studi autoptici su larga scala basati sulla valutazione istologica dei campioni polmonari a valutare la presenza di focolai di crescita invasiva aspergillare e quindi a fornire dati certi sull'incidenza di questa superinfezione.
Ad oggi ci sono delle segnalazioni in letteratura in prevalente forma di *case-report*, ma mancano delle casistiche che studino in modo mirato l'incidenza di CAPA. Questo è uno dei primari obiettivi del gruppo di ricerca che si è focalizzato sulla revisione dei preparati istologici polmonari di oltre 50 pazienti affetti da polmonite severa COVID-19 deceduti presso il Policlinico di Padova durante la prima e la seconda ondata pandemica. Lo studio è mirato ad identificare con le metodiche proprie dell'armamentario anatomopatologico (esame istologico, esecuzione di colorazioni speciali per l'identificazione di ife o spore fungine) ogni singolo focolaio di aspergillosi invasiva. I risultati di queste analisi (in corso di revisione scientifica presso una rivista internazionale) confermano parzialmente i dati epidemiologici allarmanti di questa importante complicanza recentemente segnalati come CAPA probabile. Infatti, in circa il 20% dei casi è stato individuato almeno un focolaio di aspergillosi invasiva polmonare con presenza di quadri severi che mostravano diffusi aspetti angioinvasivi e l'interessamento di tutti i lobi polmonari. Le immagini istologiche di un caso emblematico sono mostrate nella **Figura 1**.
Un altro dato interessante emerso è che la maggior parte delle lesioni polmonari aspergillari si riscontravano maggiormente durante la seconda ondata pandemica rispetto alla prima. Ciò potrebbe essere dovuto a un uso più ampio della terapia corticosteroidea, almeno nella nostra esperienza. Le terapie steroidee sono state maggiormente utilizzate a seguito dei risultati dello studio RECOVERY (5), che ha mostrato un decremento della mortalità nei pazienti ventilati trattati con desametasone. L'utilizzo e l'efficacia degli steroidi necessita di ulteriori verifiche, tuttavia tali trattamenti possono rendere i pazienti più suscettibili alle superinfezioni, come osservato nella nostra casistica.
Pertanto, oltre alla definizione epidemiologica, gli studi patologici possono avere il vantaggio di fornire informazioni utili alla definizione di un fenotipo clinico che può essere maggiormente a rischio di sviluppare un'infezione fungina, e nei confronti del quale dovrebbero essere profusi maggiori sforzi nel diagnosticare e trattare tempestivamente le superinfezioni.
Per ciò che concerne quest'ultimo aspetto, l'anatomopatologo riveste un ulteriore importante ruolo, affiancando il clinico in questo difficile percorso diagnostico. Infatti, uno dei migliori strumenti per la diagnosi di CAPA è rappresentato dal BAL, la cui analisi ottimale è frutto di un lavoro multidisciplinare che vede come protagonisti il microbiologo e l'anatomopatologo. Grazie a tale procedura è possibile ottenere una rappresentanza delle cellule infiammatorie e di altre componenti che abitano le porzioni più profonde del parenchima polmonare, gli alveoli. Per l'anatomopatologo esso rappresenta un

AmBisome®

Amfotericina B liposomiale 50 mg

Depositato presso AIFA in data 05/03/2021 – Cod. AMB2126

GILEAD

Il ruolo dell'anatomopatologo è centrale per individuare i meccanismi patogenetici e definire con maggior precisione l'incidenza della malattia e per fornire informazioni utili per la gestione multidisciplinare dei casi complessi

surrogato della biopsia polmonare in quanto permette il rilievo di eventuali ife fungine responsabili di CAPA o di altri microorganismi di natura batterica o fungina, la quantificazione delle cellule infiammatorie presenti o la presenza di reperti citologici suscettibili di aspirazione polmonare. Inoltre, l'analisi citologica del BAL consente di attestarne l'adeguatezza e la giusta rappresentatività del parenchima polmonare profondo: questa informazione è utile per le analisi colturali e molecolari del liquido in quanto consente di escludere contaminazioni delle alte vie aero-digestive, il quale microbiota normalmente residente potrebbe falsarne i risultati.

Partendo da questi presupposti il nostro gruppo, in stretta collaborazione con anestesisti e microbiologi, ha concordato un protocollo di studio con precisi criteri d'inclusione (immunodepressione, mancata risposta ai trattamenti, ecc.) per effettuare una broncoscopia con BAL da analizzare accuratamente sia da un punto di vista microbiologico che anatomopatologico. Nei primi 10 casi analizzati sono state individuate tre infezioni fungine, di cui una sostenuta da *Aspergillus* spp e due da *Candida* spp, ed in un caso segni di una severa aspirazione polmonare.

Questi dati rimarcano l'importanza di un approccio multidisciplinare alla gestione di casi complessi in cui l'utilizzo di strumenti diagnostici sempre più accurati possano permettere una gestione terapeutica mirata per una prognosi favorevole. In particolare, per la diagnosi di CAPA e altre superinfezioni che possano complicare il decorso clinico dei pazienti COVID-19 è necessario implementare strumenti diagnostici che possano rendere tali diagnosi il più "*proven*" possibile.

Al momento non esistono studi comparativi su farmaci antifungini per il trattamento di CAPA.

Il trattamento di IAPA e di CAPA, quindi, riflette i principi terapeutici dell'aspergillosi invasiva già noti per ambiti e popolazioni diverse dove i polieni quali amfotericina B liposomiale e i farmaci azoli, quali voriconazolo, isavuconazolo e posaconazolo, rappresentano i farmaci di prima linea o delle valide alternative (6). La durata di trattamento non è stata ancora ben stabilita sebbene la maggior parte degli esperti consiglia almeno 6-12 settimane di trattamento.

Per un approfondimento dei principi di terapia antifungina è di prossima pubblicazione il nuovo Quaderno di ReAdfiles: **Infezioni fungine invasive: evoluzione epidemiologica, diagnosi e terapia**

1. Verweij PE, Rijnders BJA, Bruggemann RJM, et al. Review of influenza-associated pulmonary aspergillosis in ICU patients and proposal for a case definition: an expert opinion. Intensive Care Medicine. 2020;46(8):1524-35.
2. Schauwvlieghe A, Rijnders BJA, Philips N, et al. Invasive aspergillosis in patients admitted to the intensive care unit with severe influenza: a retrospective cohort study. The Lancet Respiratory Medicine. 2018;6(10):782-92.
3. Alanio A, Delliere S, Fodil S, et al. Prevalence of putative invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients with COVID-19. The Lancet Respiratory Medicine. 2020;8(6):e48-e9.
4. Bartoletti M, Pascale R, Cricca M, et al. Epidemiology of invasive pulmonary aspergillosis among COVID-19 intubated patients: a prospective study. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2020. Epub 2020/07/29.
5. Horby P, Lim WS, Emberson JR, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. The New England Journal of Medicine. 2021;384(8):693-704.
6. Koehler P, Bassetti M, Chakrabarti A, et al. Defining and managing COVID-19-associated pulmonary aspergillosis: the 2020 ECMM/ISHAM consensus criteria for research and clinical guidance. The Lancet Infectious Diseases. 2020; 21(6): e149 - e162.
7. Zhou W, Li H, Zhang Y, et al. Diagnostic Value of Galactomannan Antigen Test in Serum and Bronchoalveolar Lavage Fluid Samples from Patients with Nonneutropenic Invasive Pulmonary Aspergillosis. Journal of Clinical Microbiology. 2017;55(7):2153-61.
8. Fekkar A, Poignon C, Blaize M, Lampros A. Fungal Infection during COVID-19: Does Aspergillus Mean Secondary Invasive Aspergillosis? American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2020;202(6):902-3.
9. Nguyen LD, Viscogliosi E, Delhaes L. The lung mycobiome: an emerging field of the human respiratory microbiome. Frontiers in Microbiology. 2015;6:89.
10. Calabrese F, Pezzuto F, Fortarezza F, et al. Machine learning-based analysis of alveolar and vascular injury in SARS-CoV-2 acute respiratory failure. The Journal of Pathology. 2021; 254: 173 - 184.
11. Borczuk AC, Salvatore SP, Seshan SV, et al. COVID-19 pulmonary pathology: a multi-institutional autopsy cohort from Italy and New York City. Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc. 2020;33(11):2156-68.

Bulevirtide nella terapia dell'epatite cronica D

Mario Rizzetto
Professore Onorario di Gastroenterologia, Università di Torino

Il progresso degli ultimi 20 anni ha portato alla cura dell'infezione da virus epatite C (HCV) ed alla remissione clinica dell'epatite cronica B, pur non eradicando l'infezione da virus epatite B (HBV).
Rimane mal controllata l'epatite cronica D (CHD) sostenuta dal virus dell'epatite D (HDV) (1); l'interferone alfa nella sua versione peghilata (Peg-IFN), rappresenta l'unico trattamento tuttora disponibile, ma la sua efficacia è limitata. L'HDV non è sensibile alle terapie antivirali convenzionali perché ha un genoma ad RNA molto piccolo, di circa 1700 nucleotidi, incapace di codificare gli enzimi necessari alla sua sintesi, come le polimerasi e le proteasi dell'HBV e dell'HCV, che sono il bersaglio di tenofovir (TDF) e di sofosbuvir; il virus viene replicato dalle RNA polimerasi dell'epatocita infetto, deviate a riprodurne l'RNA come fosse un costituente della cellula (2).
Espresso sulla superficie delle cellule epatiche è il *Polipeptide Cotrasportatore del Sodio Taurocolato* (NTCP), che garantisce l'accesso intracellulare dei sali biliari ma funziona pure come recettore specifico per l'HBsAg, consentendo l'ingresso nell'epatocita sia dell'HBV che dell'HDV (3).

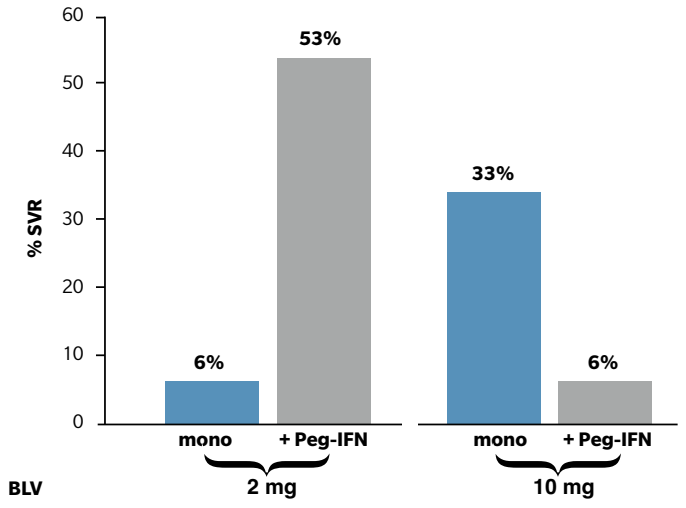
NTCP come target farmacologico

Il ruolo cruciale di NTCP ha stimolato la valutazione di farmaci capaci di interferire con la sua funzione recettoriale, per un uso terapeutico contro l'HDV che usa l'HBsAg per penetrare negli epatociti.
Il primo di essi entrato nella scena clinica è il bulevirtide (BLV), conosciuto nei primi studi come Myrcludex. Si tratta di un lipopolipeptide sintetico composto da 47 aminoacidi copiato dal dominio preS1 della proteina HBsAg maggiore (*large HBsAg*); esso è capace di bloccare l'accesso intracellulare dell'HBsAg virale legandosi competitivamente a NTCP (4).
Si assume che BLV prevenga la reinfezione intraepatica dell'HDV bloccando la trasmissione dell'HBsAg da epatocita ad epatocita, cosicché cellule rigeneranti "sane" sostituiscono progressivamente quelle infette che decadono, finché il fegato non contiene più HBsAg (quindi HBV) e l'infezione da HDV scompare per default.

NTCP è espresso sulla superficie delle cellule epatiche e, agendo come recettore specifico di HBsAg, consente l'ingresso di HBV e HDV nell'epatocita

Nel considerare l'efficacia di BLV, va tenuto conto che CHD risulta dalla doppia infezione con HBV e HDV, pertanto la valutazione della risposta al farmaco deve considerare la dinamica di entrambe le infezioni.
Seguendo il paradigma della risposta virale sostenuta (SVR) derivato dall'epatite C, nei trial di CHD con Peg-IFN è stato considerato lo stesso obiettivo terapeutico, cioè la clearance dell'HDV-RNA dal sangue mantenuta per sei mesi post-terapia; rispondeva il 25% circa dei pazienti pur rimanendo quasi invariabilmente l'HBsAg nel siero (1). Tuttavia, quando il follow-up è stato prolungato oltre i sei mesi canonici della SVR, recidive tardive dell'infezione si sono spesso verificate nei pazienti che avevano eliminato l'HDV; nel follow-up a lungo termine del classico studio HIDIT (5), condotto con Peg-IFN, l'HDV è recidivato in oltre il 50% dei casi e la recidiva ha avuto luogo fino a 9 anni dopo la terapia (6,7).
Negli scimpanzé HBsAg positivi, HDV è stato trasmesso da inoculi di sangue infetto diluito 10_{-11} (8), mentre la sensibilità massima dei test analitici attuali per l'HDV-RNA è di 15 copie/ml, corrispondenti a circa 930 IU/mL; ne deriva che il virus può persistere nel fegato in minime quantità non misurabili, e venir riattivato a ricapitolare l'epatite D dall'HBsAg sottostante.
Poiché la clearance dell'HDV-RNA determinabile con i test sierologici disponibili non è parametro sicuramente attendibile, l'unico vero end-point terapeutico è rappresentato dall'eliminazione dell'HBsAg dal sangue, oltre che dell'HDV-RNA. Bulevirtide (BLV), come gli altri nuovi farmaci in studio per la terapia della CHD, si muove in questo scenario.
Dopo uno studio pilota iniziale, che ha dimostrato la

FIG. 1 Risposta HDV sostenuta in pazienti trattati con 2 mg e con 10 mg di bulevirtide (BLV), con e senza Peg-IFN



BLV, bulevirtide
mono, BLV in monoterapia
Peg-IFN, BLV in combinazione con Peg-interferone alfa
% SVR, HDV-RNA non misurabile alla 24esima settimana dalla fine della terapia

potenzialità di BLV (allora Myrcludex) di inibire l'HDV (9), il farmaco è stato valutato in successivi studi clinici codificati come Myr 202, 203, 204. I risultati sono stati finora riportati solo in forma di abstract; è impossibile analizzarli in dettaglio e valutare le caratteristiche dei singoli pazienti.

Invece del classico end-point della clearance virale, negli studi Myr è stato usato come end-point di efficacia virologica un declino di due o più logaritmi del titolo dell'HDV per qualsiasi valore originale di viremia. Quest'approccio appare bizzarro, in quanto implicherebbe che ci sono due tipi di pazienti con lo stesso titolo di HDV-RNA: quelli in cui il titolo è il risultato di un calo della viremia originale ottenuto con la terapia (in cui non v'è più problema clinico) e quelli con lo stesso titolo in cui la viremia non è variata in seguito alla terapia (che rimangono un problema clinico). Appare più logico valutare i risultati sulla base dell'eliminazione del virus, quindi sul dato della negatività del test per HDV-RNA sierico.

In Myr 202, 120 pazienti sono stati trattati per 24 settimane con più dosaggi di BLV insieme a tenofovir (dato solo per prevenire una ipotetica riattivazione dell'HBV sottostante in caso di inibizione farmacologica dell'HDV; TDF è inattivo contro HDV) (10). I risultati sono stati espressi solo come riduzione di 2 log; con la dose di 10 mg di BLV, la viremia è calata di due logaritmi nel 77% dei pazienti ma in quasi tutti è risalita nel follow-up post-terapia, e non c'è stata riduzione dell'HBsAg circolante (11). Nel successivo Myr 203, BLV è stata dato in combinazione con Peg-IFN. Quattro gruppi di 15 pazienti sono stati randomizzati a ricevere per 48 settimane 180 µg di Peg-IFN in monoterapia od in combinazione con 2 mg o 5 mg di BLV, oppure 2 mg di BLV in monoterapia. Mentre la risposta alla monoterapia è stata scarsa, alla fine del follow-up post-terapia l'HDV-RNA era indeterminabile in 8 dei 15 pazienti (53%) trattati con 2 mg BLV/Peg-IFN (**Figura 1**). Le ALT sono ritornate nei livelli normali in 7 e 5 dei 15 pazienti trattati con le due combinazioni e l'HBsAg è divenuto indeterminabile in 4 dei 15 pazienti trattati con la combinazione che ha usato 2 mg di BLV (12).

> I dati iniziali in pazienti con epatopatia compensata suggeriscono che bulevirtide possa essere una valida opzione nello scenario terapeutico dell'epatite cronica D

Nello studio Myr 204, due gruppi di 15 pazienti hanno ricevuto per 48 settimane 10 mg di BLV insieme a Peg-IFN, oppure BLV in monoterapia diviso in due dosi di 5 mg, accompagnato da TDF. La risposta virologica sostenuta è stata del 6% alla combinazione e del 33% alla monoterapia (**Figura 1**); un paziente ha eliminato l'HBsAg (13).

Aspettando gli studi a lungo termine

I dati iniziali in un numero limitato di pazienti con epatopatia compensata suggeriscono che BLV possa costituire una valida opzione nello scenario terapeutico di CHD. Il 53% di risposte sostenute con 2 mg di BLV combinato con Peg-IFN è decisamente superiore alla SVR del 25-30% attesa con Peg-IFN da solo, ed il 33% ottenuto con la dose più alta di 10 mg in monoterapia ne è di poco superiore, senza gli effetti collaterali importanti che gravano Peg-IFN; la combinazione ha permesso di eliminare l'HBsAg in 4 pazienti, curando sia l'infezione da HBV che quella da HDV.

Rimangono discrepanze non ancora spiegate; perché BLV da sola alla dose più bassa di 2 mg di BLV non funziona ma insieme al Peg-IFN ha permesso di eliminare l'HDV-RNA nel 53% dei casi, mentre la dose cinque volte superiore di 10 mg insieme al Peg-IFN non funziona ma da sola ha indotto risposta virale sostenuta nel 33% dei pazienti? Considerato l'elevato potenziale patogeno dell'HDV, confermato da tutti gli studi clinici, appare strana la normalizzazione delle ALT in vari pazienti che rimanevano viremici a titolo diverso di viremia.

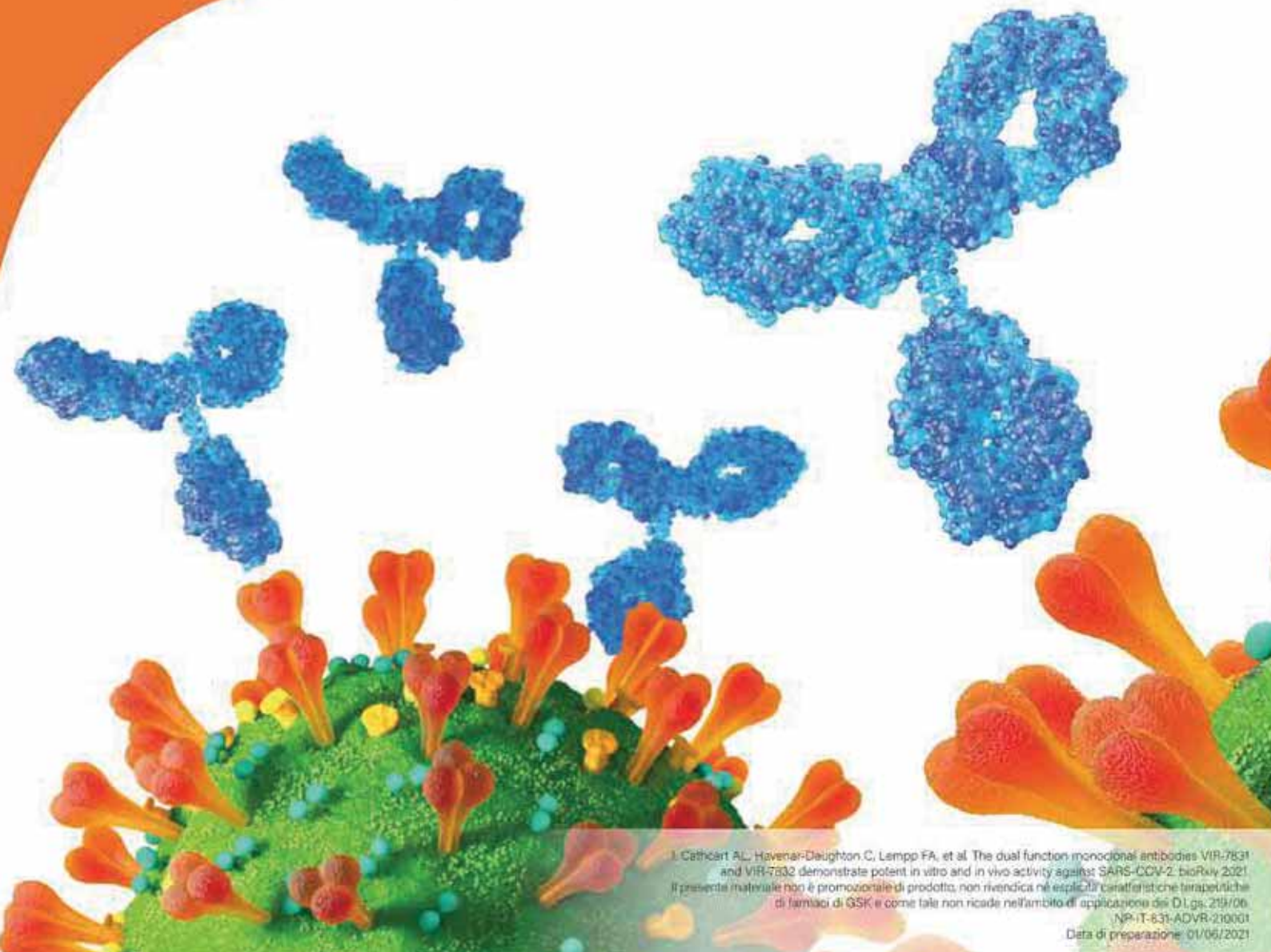
Sono in corso studi a lungo termine che consentiranno di definire più precisamente le modalità di gestione della terapia con bulevirtide

Sono necessari ulteriori confronti farmacologici e analisi cliniche più sostanziali, come la biopsia epatica, per spiegare le differenti risposte virologiche e valutare se BLV sia effettivamente capace di mantenere uno stato di normalità clinica anche in presenza di infezione in atto da HDV.

Poiché nei differenti studi Myr la viremia è recidivata alla sospensione di BLV (con e senza Peg-IFN), per essere di giovamento la terapia va prolungata; il dilemma è quanto a lungo. Non essendo l'eliminazione dell'HBsAg un obiettivo realistico ed essendo la clearance dell'HDV-RNA un indice inaffidabile di guarigione, solo un follow-up continuato per qualche anno, mirato a valutare le condizioni virologiche e cliniche e la progressione della CHD, potrà determinare se BLV è a gioco lungo capace di eliminare l'HDV, oppure è in grado di mantenere inattiva e clinicamente quiescente l'infezione da HDV, come fanno TDF ed entecavir nell'epatite cronica B. I trattamenti prolungati suscitano il problema degli effetti collaterali, ma questo è un problema del Peg-IFN, non del ben tollerato BLV: invero, se confermata la sua tollerabilità, alla dose di 10 mg in monoterapia BLV potrebbe diventare l'opzione preferita per i pazienti con cirrosi HDV avanzata che non reggono il Peg IFN. Vari studi a lungo termine sono in corso, che presumibilmente porteranno a definire più precise modalità di gestione della terapia con BLV. Il 31 luglio 2020, *la European Medicines Agency* (EMA) ha concesso a BLV autorizzazione all'uso clinico (14).

1. Ciancio A, Rizzetto M. Peg-IFN for the treatment of hepatitis D. Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2011; 8:304-306.
2. Taylor JM. Infection by Hepatitis Delta Virus. Viruses. 2020;12:648.
3. Ni Y, et al. Hepatitis B and D viruses exploit sodium taurocholate co-transporting polypeptide for species-specific entry into hepatocytes. Gastroenterology 2014;146:1070-1083.
4. Blank A, et al. First-in-human application of the novel hepatitis B and hepatitis D virus entry inhibitor myrcludex B. J Hepatol 2016;65:483e9.
5. Wedemeyer H, et al. Peginterferon plus adefovir versus either drug alone for hepatitis delta. N Engl J Med 2011;364:322-331.
6. Heidrich B, e al. Late HDV RNA relapse after peginterferon alpha-based therapy of chronic hepatitis delta. Hepatology 2014;60:87–97.
7. Wranke A, et al. Ten- year follow-up of a randomized controlled clinical trial in chronic hepatitis delta. J Viral Hepat 202;27:1359-1368.
8. Ponzetto A, et al. Titration of the infectivity of hepatitis D virus in chimpanzees. J Infect Dis 1987;155:72-78.
9. Bogomolov P, et al. Treatment of chronic hepatitis D with the entry inhibitor Myrcludex B: first results of a phase Ib/IIa study. J Hepatol 2016;65:490-498.
10. Wedemeyer H, et al. Peginterferon alfa-2a plus tenofovir disoproxil fumarate for hepatitis D (HIDIT-II): a randomised, placebo controlled, phase 2 trial. Lancet Infect Dis 2019;19:275-286.
11. Wedemeyer H, et al. Final results of a multicenter, open-label phase 2b clinical trial to assess safety and efficacy of Myrcludex B in combination with tenofovir in patients with chronic HBV/HDV co-infection. J Hepatol 2018;68(suppl):S3.
12. Wedemeyer H, et al. Final results of a multicenter, open-label phase 2 clinical trial (MYR203) to assess safety and efficacy of Myrcludex B in with PEG-interferon alpha 2a in patients with chronic HBV/HDV co-infection [abstract no. GS-13]. J Hepatol. 2019;70(1):e81.
13. Wedemeyer H, et al. 48 weeks of high dose (10 mg) bulevirtide as monotherapy or with peginterferon alfa-2a in patients with chronic HBV/HDV coinfection. J Hepatol 2020;73:S52.
14. Kang C, Syed YY. Bulevirtide: first approval. Drugs 2020;80:1601-1605.

Produciamo in Italia soluzioni innovative contro COVID-19[1]



1. Cathcart AL, Havenar-Daughton C, Lempp FA, et al. The dual function monoclonal antibodies VIR-7831 and VIR-7832 demonstrate potent in vitro and in vivo activity against SARS-CoV-2. bioRxiv 2021.

Il presente materiale non è promozionale di prodotto, non rivendica né esplicita caratteristiche terapeutiche di farmaci di GSK e come tale non ricade nell'ambito di applicazione del D.Lgs. 219/06.

NP-IT-631-ADVR-210001
Data di preparazione: 01/06/2021

Terapia COVID-19: anticorpi monoclonali attuali e di prossima registrazione

Stefano Rusconi, Luca Meroni
Unità Operativa di Malattie Infettive, Ospedale Civile di Legnano, ASST Ovest Milanese e Dipartimento di Scienze Cliniche L. Sacco, Università degli Studi di Milano.
Divisione Clinicizzata di Malattie Infettive, Azienda Ospedaliera L. Sacco, ASST FBF-Sacco, Milano

Gli anticorpi monoclonali (MoAb) rappresentano la classe di farmaci che negli ultimi 20 anni ha conosciuto la maggiore espansione e il cui impiego ha profondamente cambiato la gestione delle patologie oncologiche, infiammatorie e degenerative. Ciononostante solo per tre patologie microbiche l'uso di MoAb è approvato da alcuni anni (colite da Clostridioides, antrace, polmonite da virus respiratorio sinciziale), utilizzando uno scaffold appartenente alla classe delle immunoglobuline IgG1 (1). Più recentemente risultati incoraggianti sono stati ottenuti nella terapia della malattia da Ebola virus. Alla data odierna non sono disponibili trattamenti eziologici efficaci per la malattia da SARS-CoV-2. Anche per questo motivo, come è stato per remdesivir e per i numerosi vaccini disponibili, un certo numero di anticorpi monoclonali anti-SARS-CoV-2 ha ottenuto l'autorizzazione per l'uso in emergenza (EUA), prima dagli enti regolatori sovranazionali e subito dopo da quelli nazionali, riducendo notevolmente i tempi normalmente necessari per la registrazione di un nuovo medicinale. Le indicazioni attuali di Regione Lombardia per l'impiego di questi monoclonali sono riportate in **Tabella 1**.

La prima registrazione di MoAb specifici per SARS-CoV-2 ha riguardato **bamlanivimab** (**LY-CoV555**) ed **etesevimab** (**LY-CoV016**). È stato dapprima valutato bamlanivimab come terapia singola per i pazienti ambulatoriali. Il trial di fase 2 (BLAZE-1) ha indagato una singola somministrazione di bamlanivimab in 3 dosaggi differenti (700, 2800 o 7000 mg EV) versus placebo in 452 pazienti con un'infezione da SARS-CoV-2 lieve o moderata. Gli outcome sono stati virologici e clinici, in dettaglio l'endpoint primario è stato il delta della carica virale di SARS-CoV-2 dalla somministrazione (giorno 1) al giorno 11. I risultati del trial sono stati favorevoli ma non straordinari: la riduzione della carica virale, misurata in logRNA, è stata di −3.47 nel gruppo placebo versus −3.70 nel gruppo trattato con bamlanivimab, indipendentemente dalla dose. I soggetti che hanno ricevuto la dose di 2800 mg hanno mostrato una differenza di −0.53 rispetto al placebo e questo delta è risultato significativo (p=0.02). I pazienti trattati con

Tab. 1 Criteri per la somministrazione dei MoAb diretti contro SARS-CoV-2

Criteri fondamentali: esordio sintomi da non più di 10 giorni e positività al tampone rino-faringeo molecolare <72 ore, oltre all'assenza di necessità di ricovero o di O2 terapia per COVID-19. **I sintomi lievi-moderati, di cui deve esserne presente almeno uno, sono: febbre, tosse, ageusia/disgeusia, anosmia, faringodinia, astenia, cefalea, mialgie, sintomi gastrointestinali, dispnea e tachipnea.**	
Paziente adulto età ≥ 18 anni +1 dei seguenti fattori	
BMI ≥ 35	
Dialisi cronica (peritoneale o emodialisi)	
Diabete mellito non controllato (emoglobina glicata >9.0% o <75mmol/mol) o con complicanze croniche	
Immunodeficienza primitiva	
Immunodeficienza secondaria (pazienti oncoematologici in trattamento con farmaci mielo/immunosoppressori o a meno di 6 mesi dalla sospensione delle cure)	
Specificare immunodeficienza e terapia in corso	
Paziente adulto età ≥ 55 anni +1 dei seguenti fattori	
Malattia cardiocerebrovascolare (inclusa ipertensione arteriosa con danno d'organo) BPCO o altra malattia respiratoria cronica (es. fibrosi polmonare o in ossigenoterapia per ragioni differenti da COVID-19 che *non ha avuto bisogno di incremento di ossigeno dopo insorgenza di COVID-19)*	
Paziente pediatrico età 12-17 anni +1 dei seguenti fattori	
BMI ≥ 85° percentile per età e genere	Anemia falciforme
Malattie cardiache congenite o acquisite	Malattie del neurosviluppo
Dipendenza da dispositivo tecnologico (es. tracheotomia, gastrostomia, ecc.)	Asma o altre malattie respiratorie che richiedono terapie giornaliere

Altre informazioni da raccogliere:
Presenza di allergie, paziente sottoposto a vaccinazione. Se sì specificare tipo vaccino, numero dosi, data ultima dose, eventuali indici rilevati e score relativo.

I primi MoAb specifici per SARS-CoV-2 sono stati bamlanivimab + etesevimab che hanno ottenuto risultati controversi in diversi studi clinici

bamlanivimab hanno mostrato, nei giorni 2-6, sintomi leggermente meno severi rispetto a chi aveva ricevuto placebo, mentre per quanto riguarda il principale outcome secondario, l'ospedalizzazione o l'accesso in pronto soccorso al giorno 29, l'incidenza nel gruppo placebo è stata del 6.3% versus il 1.6% nel gruppo trattato con bamlanivimab (5 pazienti totali, con un gradiente dalla dose più alta alla dose più bassa). L'analisi post-hoc ha evidenziato che tra i pazienti con più di 65 anni di età o un BMI ≥35 chi aveva ricevuto bamlanivimab il tasso di ospedalizzazione era il 4% versus il 15% in chi aveva ricevuto placebo (2).

Gottlieb e colleghi hanno esteso la descrizione del trial BLAZE-1 alla terapia combinata bamlanivimab 2800 mg + etesevimab 2800 mg (combo), condotta in parallelo ai 3 gruppi trattati con bamlanivimab ed al gruppo che riceveva placebo. In questa analisi, per quanto riguarda l'endpoint primario virologico, il gruppo combo si mostrava significativamente diverso dal gruppo placebo. I risultati derivati da questa seconda analisi erano diversi da quelli descritti nel precedente lavoro, in particolare emergeva una differenza significativa del gruppo combo ai giorni 7 e 11 rispetto agli altri gruppi di pazienti. La differenza nei risultati è da imputare alla chiusura del database in maniera definitiva, che ha causato la perdita della significatività virologica nel gruppo che aveva ricevuto bamlanivimab 2800 mg rispetto a placebo. L'analisi estesa del trial BLAZE-1 ha anche mostrato una differenza nell'endpoint secondario delle ospedalizzazioni ed accessi al pronto soccorso: 5.8% nel gruppo placebo, 1% 700 mg bamlanivimab, 1.9% 2800 mg bamlanivimab, 2% 7000 mg bamlanivimab e 0.9% nel gruppo combo (3). Questi risultati non hanno avuto la conferma nel trial ACTIV-3/TICO nei pazienti ospedalizzati, trattati con bamlanivimab. In questo caso i pazienti, che non dovevano presentare deficit d'organo, ricevevano bamlanivimab 7000 mg versus placebo accompagnato se ritenuto opportuno dal medico da corticosteroidi, remdesivir e supplementazione di ossigeno. Questo trial è stato interrotto dal DSMB per futilità, es. l'intervento sperimentale non portava alcun vantaggio rispetto al controllo. La sperimentazione ha pertanto concluso che bamlanivimab insieme a remdesivir non ha portato ad una maggiore efficacia, misurata con la guarigione durante il follow-up di 90 giorni. I dati dimostrano che il trattamento con MoAb deve essere instaurato molto precocemente ed in assenza di sintomi, pertanto non è raccomandato nei pazienti che al contrario hanno necessità di ospedalizzazione (4).

È in corso un altro trial di fase 2, BLAZE-4, in cui bamlanivimab potrebbe iniziare una seconda vita: nello studio viene testata **l'associazione di bamlanivimab + VIR-7831** (**GSK4182136**), un altro MoAb che si lega a una diversa regione della proteina spike rispetto a bamlanivimab e che era stato inizialmente identificato legarsi alla proteina spike di SARS-CoV-1.

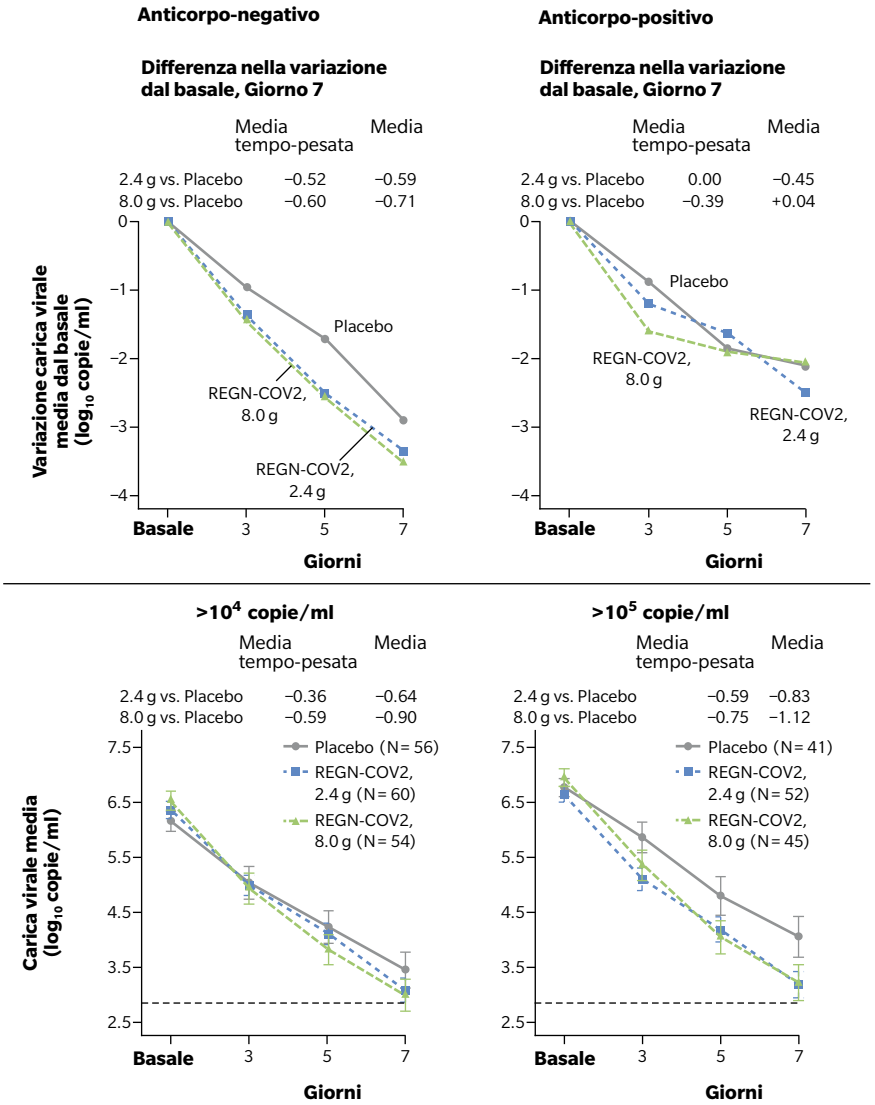
VIR-7831 (**GSK4182136**) è un MoAb dotato di una doppia azione: blocco dell'entrata virale nelle cellule suscettibili ed eliminazione delle cellule già infette. Questo MoAb è stato testato in un trial di fase 3 (COMET-ICE) come monoterapia per il trattamento precoce di pazienti adulti ad alto rischio di ospedalizzazione. Il DSMB di valutazione del trial ne ha raccomandato l'interruzione perché il MoAb era nettamente più efficace del placebo nel ridurre (-85%, p=0.002) sia i ricoveri che i decessi. Le ditte che stanno sviluppando VIR-7831 (GSK4182136) hanno intenzione di presentare domanda autorizzativa all'FDA per l'uso emergenziale di questo MoAb. Grazie al legame del MoAb con un epitopo altamente conservato della proteina spike, studi *in vitro* ne hanno evidenziato l'efficacia contro le varianti inglese, sudafricana e brasiliana. È in corso uno studio di fase 2 (COMET-PEAK) allo scopo di valutare la sicurezza e l'efficacia virologica di VIR-7831 (GSK4182136) somministrato per via im versus ev in soggetti con infezione lieve-moderata da SARS-CoV-2 per valutarne la farmacocinetica.

Il secondo cocktail di monoclonali (REGN-COV2) che ha ottenuto l'EUA è la **combinazione di REGN-COV10933** (**casirivimab**) **e REGN-COV10987** (**imdevimab**). Entrambi sono anticorpi IgG1 umani che si legano a due siti differenti del receptor binding domain (RBD) della proteina spike (S) di SARS-CoV-2 e lo neutralizzano impedendone l'ingresso nella cellula ospite. Il trial registrativo è stato condotto su pazienti non ospedalizzati, che non necessitavano di supporto respiratorio e con esordio dei sintomi entro la precedente settimana. Al momento della somministrazione (t0), il 45% dei pazienti randomizzati aveva già sviluppato una risposta anticorpale anti-SARS-CoV-2. Dopo 7 giorni dalla somministrazione si è osservata, nei pazienti

VIR-7831, caratterizzato dal legame con un epitopo conservato di spike, ha dimostrato efficacia contro le varianti virali inglese, sudafricana e brasiliana

La combinazione di casirivimab e imdevimab ha ottenuto la riduzione della carica virale di SARS-CoV-2 e della necessità di cure mediche nei pazienti trattati

FIG. 1 Andamento carica virale media dal basale ad ogni visita fino al giorno 7 secondo lo stato anticorpale basale (in alto) e la carica virale basale (in basso)



Le barre nelle figure sotto indicano gli errori standard. La differenza media tra i gruppi nella variazione media nel tempo ponderata della carica virale (media TWA LS) dal basale fino al 7° giorno, espresso come log10 copie per millilitro, era basata su modelli di analisi di covarianza con gruppo di trattamento, fattore di rischio e stato anticorpale al basale come effetti fissi e carica virale di base e trattamento carica virale gruppo per basale come covariate. Il più basso limite di rilevamento (linea tratteggiata) è di 714 copie per millilitro (2,85 log10 copie per millilitro).

Weinreich DM et al. N Engl J Med 2021; 384 (2): 238-251.

sieronegativi (quelli con infezione più recente) una riduzione di 0.56 log copie/ml del viral load su tampone nasofaringeo. La riduzione è risultata significativamente superiore nei pazienti con viral load più elevato al t0 (**Figura 1**).

Nel mese successivo alla somministrazione, complessivamente, i pazienti trattati hanno richiesto cure mediche nel 3% dei casi, contro il 6% del braccio placebo. Tra i pazienti sieronegativi al t0, la necessità di cure mediche a 30 giorni, è stata del 59% inferiore nei trattati rispetto al braccio placebo (5).

I risultati di un RCT di prossima pubblicazione, condotto su una casistica molto ampia trattata con REGN-COV2, non confermano le differenze precedentemente descritte nella riduzione del viral load e dell'outcome clinico in relazione alla presenza o meno di anticorpi anti-SARS-CoV-2 (6). Gli studi nel modello animale, sia nell'hamster siriano - che sviluppa una forma grave di malattia da SARS-CoV-2, con grave insufficienza respiratoria - che nel Macacus rhesus - nel quale la malattia è più lieve e autolimitantesi - suggeriscono comunque come l'efficacia di REGN-COV2 è massima quando il trattamento viene effettuato molto precocemente dopo l'infezione oppure come profilassi pre-esposizione.

La somministrazione di REGN-COV2 72 ore prima, oppure 24 ore dopo l'inoculo del virus per via nasale o intratracheale, determina una rapida riduzione del viral load nelle alte (tampone nasofaringeo) e nelle basse vie respiratorie (liquido di broncolavaggio) rispetto al placebo. Analogamente il reperto autoptico di danno polmonare da COVID-19 è ridotto negli animali trattati preventivamente o molto precocemente rispetto a quelli del braccio placebo. La somministrazione di REGN-COV2 non si è mai associata ad aumento del viral load o a fenomeni di esacerbazione della malattia anticorpo-mediati (7).

Nell'uomo è stata testata la validità dell'approccio con gli MoAb nella **prevenzione dell'infezione da SARS-CoV-2**. Questa strategia è perfettamente sensata perché questi anticorpi neutralizzanti agiscono all'esterno della cellula suscettibile ed hanno la massima azione nelle primissime fasi dell'incontro tra virus e cellula ospite. Il trial BLAZE-2 ha indagato la strategia di prevenzione nelle nursing homes e assisted living facilities negli Stati Uniti. Gli ospiti erano trattati con bamlanivimab,

La coformulazione di più MoAb ha l'obiettivo di limitare l'escape delle varianti virali che hanno mutazioni in grado di conferire resistenza totale o parziale agli anticorpi oggi disponibili

Tab. 2 Mutazioni associate a possibile resistenza nei confronti di MoAb anti-SARS-CoV-2

	Bamlanivimab	Etesevimab	Casirivimab	Imdevimab
K417N		+		
N439K				+
L452R	+			
Y453F		+	+	
N501Y	±			

bamlanivimab + etesevimab o placebo. Il trial è in corso ed al momento sono disponibili i risultati di bamlanivimab versus placebo: dopo che tutti i partecipanti hanno raggiunto la settimana 8 è stato possibile rilevare una frequenza inferiore di infezione sintomatica negli ospiti che hanno ricevuto bamlanivimab (odds ratio 0.43, p=0.00021). Inoltre, nel gruppo dei residenti nelle nursing homes è apparsa una frequenza significativamente ridotta nei soggetti trattati con bamlanivimab versus placebo (odds ratio 0.20, p=0.00026), il che indica che coloro che hanno ricevuto bamlanivimab in questo studio hanno l'80% di riduzione del rischio di contrarre l'infezione rispetto a coloro che ricevevano placebo (8).

Un altro aspetto importante e complesso della terapia con MoAb anti-COVID-19 è quello relativo alle **varianti virali**. La proteina spike di SARS-CoV-2 è il target sia delle terapie che si basano sull'uso di anticorpi (monoclonali, immunoglobuline, plasma da pazienti guariti), sia dei vaccini, ma anche della risposta immunitaria neutralizzante.
La pressione selettiva esercitata da ogni intervento terapeutico esterno in questo caso coincide con quella della risposta immunitaria naturale all'infezione: entrambe possono favorire la selezione di virus mutati. La modalità di emergenza delle varianti virali è verosimilmente molteplice: sia la persistenza del virus nei soggetti con risposta immunitaria inadeguata, che il passaggio in altre specie animali e quindi il ritorno nella specie umana, potrebbero favorirla. La coformulazione di più monoclonali è finalizzata a limitare la possibilità di escape da parte di ceppi resistenti. Il 16 aprile scorso, l'FDA ha annullato l'autorizzazione di bamlanivimab in monoterapia a causa dell'emergenza di varianti virali resistenti.
Le mutazioni che si verificano nelle posizioni dalla 438 alla 506 della sequenza che codifica la proteina S, sono quelle che hanno una rilevanza maggiore in termini di potenziale escape alla risposta immunitaria. Nelle varianti virali ad oggi isolate sono state identificate un certo numero di mutazioni che potenzialmente conferiscono resistenza totale o parziale ai MoAb attualmente disponibili (in **Tabella 2** sono elencate le mutazioni identificate con maggiore frequenza).
Tra le varianti circolanti che destano maggiore preoccupazione dal punto di vista epidemiologico: la B.1.351 (Sud Africa) presenta resistenza parziale a casirivimab ed elevata a bamlanivimab e etesevimab; la B.1.1.28/P1 (Brasile) presenta parziale resistenza a casirivimab e etesevimab e resistenza elevata a bamlanivimab (9).

1. Irani V, Guy AJ, Andrei D, et al.. Molecular properties of human IgG subclasses and their implications for designing therapeutic monoclonal antibodies against infectious diseases. Mol Immunol. 2015;67:171-182.
2. Chen P, Nirula A, Heller B et al. SARS-CoV-2 Neutralizing antibody LY-CoV555 in outpatients with Covid-19. N Engl J Med. 2021;384(3):229-237.
3. Gottlieb RL, Nirula A, Chen P et al., Effect of bamlanivimab as monotherapy or in combination with etesevimab on viral load in patients with mild to moderate COVID-19: a randomized clinical trial. JAMA. 2021;325(7):632-644.
4. ACTIV-3/TICO LY-CoV555 Study Group. A neutralizing monoclonal antibody for hospitalized patients with COVID-19. N Engl J Med.2021;384(10):905-914.
5. Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, et al. REGN-CoV2, a neutralizing antibody cocktail, in outpatients with Covid-19. N Engl J Med 2021; 384 (2): 238-251.
6. Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T et al: REGEN-COV antibody cocktail clinical outcomes study in Covid-19 outpatients. Submitted/in press.
7. Baum A, Ajithdoss D, Copin R, et al. REGN-COV2 antibodies prevent and treat SARS-CoV-2 infection in rhesus macaques and hamsters. Science 2020; 370: 1110-1115.
8. NCT044979897; clinicaltrials.gov
9. Focosi D, Maggi F. Neutralising antibody escape of SARS-CoV-2 spike protein: risk assessment for antibody-based Covid-19 therapeutics and vaccine. Rev Med Virol 2021; 1-21.

THERA technologies

Committed to making lives better through
Innovation, Agility & Tenacity

Our mission is to make a real difference to the lives of patients requiring specialised therapies including those living with HIV

Theratechnologies Europe Limited 4th Floor | 2 Hume Street | Dublin 2 | D02 DV24 | Ireland

IT-065-20210301-THERA-PRINTED-ADVERT-EN-V01-00 February 2021

Ibalizumab: primo anticorpo monoclonale e primo long-acting per i pazienti con HIV-MDR

Antonella Castagna
Divisione di Malattie Infettive, IRCCS Ospedale San Raffaele, Università Vita-Salute, Milano

Ibalizumab (IBA) è finora l'unico anticorpo monoclonale (MoAb) approvato da FDA e EMA per la terapia dell'infezione da HIV-1. È indicato in combinazione con altri antiretrovirali (ARV) per il trattamento di pazienti con infezione da HIV-1 e virus multiresistenti per i quali non sia possibile costruire un regime antivirale soppressivo. È un anticorpo ricombinante umanizzato IgG4 con un meccanismo d'azione unico poichè interferisce con i processi di "post-attachment" del ciclo virale (**Figura 1**). La gp120 si lega al dominio 1 extracellulare del recettore CD4 determinando una variazione nella conformazione dei loops V1 e V2 e una conseguente esposizione del loop V3, fenomeno preparatorio e necessario per il successivo legame con il co-recettore e per l'avvio del processo di fusione. IBA si lega ad un epitopo del secondo dominio del recettore CD4, in posizione opposta ai siti di legame con gp120 e MCH-II e impedisce i cambiamenti conformazionali del complesso gp120-CD4, ostacolando di conseguenza il processo di fusione, senza interferire con la risposta immune MHC-II mediata (1-2).

Attività antivirale e resistenza

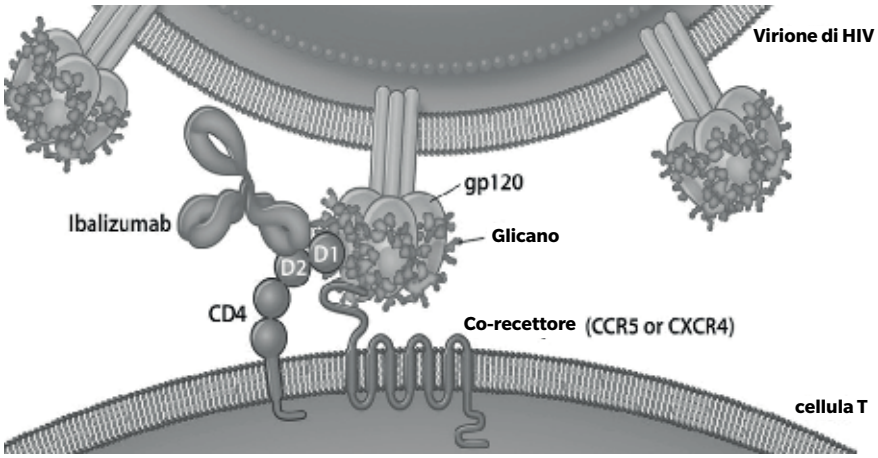
L'attività antivirale è ben documentata in vitro: IBA inibisce virus CCR5 e CXCR4 tropici e previene la formazione di sincizi tra cellule infette e non infette. Non si è osservato un effetto antagonista tra IBA e numerosi ARV, inclusi fostemsavir e maraviroc (MVC), mentre si è osservato un effetto sinergico in vitro tra IBA ed enfuvirtide (ENF) (3). L'attività antivirale è correlata alla quota di occupazione del recettore CD4; generalmente si osserva un'occupazione completa per concentrazioni a 5 microgrammi/mL, che si mantiene stabile per 15-35 giorni a seguito di una singola infusione di 25 mg/Kg.

Il nuovo MoAb si lega al dominio 2 del CD4 e interferisce con le fasi successive al legame necessarie per l'entry virale

La suscettibilità ad IBA si misura con la MPI (Maximum Percentage of Inhibition) e i dati al basale provenienti da 160 isolati virali, da tre studi durante lo sviluppo clinico di IBA, dimostrano una MPI media del 97% in ogni studio; questo dato supporta il fatto che non sia necessario il test di resistenza al baseline. La riduzione della sensibilità del virus ad IBA è stata associata alla diminuzione del numero di potenziali siti di glicosilazione (PNGS) nella V5 loop della GP120. In vitro i virus con 2 PNGS hanno un'alta suscettibilità con una media dell' 89%. In virus con 1 PNGS la MPI dipende dalla posizione del sito stesso nella V5 e va da un 83% ad un 72% di media. Virus senza PNGS hanno una ridotta suscettibilità con una MPI media del 37%, pur continuando a mantenere una parziale suscettibilità ad IBA.

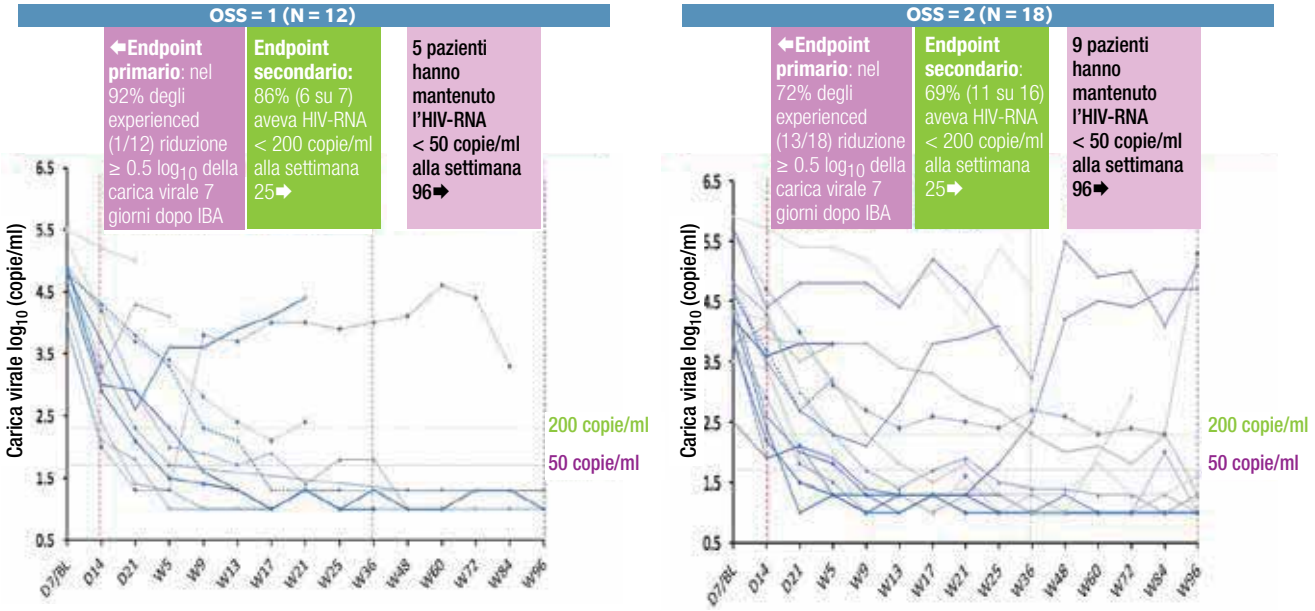
Non è stata documentata cross-resistenza con gli ARV: sebbene i dati in vivo siano molto limitati, varianti virali

FIG. 1 Primo MoAb inibitore "post-attachment" del ciclo virale di HIV



Adattato da Beccari MV, AAC 2019

FIG. 2 Studio TMB-311: efficacia di ibalizumab in relazione al numero di farmaci attivi nel regime ARV



Adattato da DeJesus E, CROI 2020, abstract 507

Lo sviluppo di ibalizumab risponde alle esigenze attuali dei pazienti HTE in fallimento virologico di avere a disposizione nuovi farmaci attivi per la costruzione di nuovi regimi terapeutici

resistenti a IBA mantengono suscettibilità a ENF, MVC, fostemsavir e viceversa (4-6).

Dai risultati degli studi all'utilizzo clinico

Lo sviluppo clinico di IBA è stato lungo e complesso, nel 2018 sono stati finalmente pubblicati i dati dello studio registrativo TMB-301 che ha portato all'approvazione FDA, in accordo con i principi che regolano la sperimentazione nella gestione delle "malattie rare". TMB-301 è uno studio a braccio singolo, in aperto, che ha arruolato 40 pazienti con infezione da HIV-1 multiresistente e numerosi fallimenti virologici (7). L'end-point primario, caratteristico della tipologia di studi condotti in questa popolazione e volto ad evidenziare l'attività antivirale del farmaco nel periodo di monoterapia funzionale, è definito dalla proporzione di pazienti con una riduzione di HIV-RNA > 0.5 log10 copie/mL dal giorno 7 (data della somministrazione della leading dose) al giorno 14. All'ingresso nello studio i pazienti avevano un'età media di 53 anni, 85% maschi, una durata di infezione da HIV di 20 anni, un'esposizione a 11 farmaci ARV, HIV-RNA 4.5 log10 e CD4+ 150 cellule/mmc.

A 14 giorni l'83% dei pazienti ha raggiunto l'end-point primario, a 25 settimane, con l'utilizzo di IBA in associazione a una terapia di background ottimizzata (OBT) che includeva in alcuni casi anche fostemsavir, si è osservata una riduzione media di HIV-RNA 1.6 log10 copie/mL e il 43% dei pazienti ha raggiunto la soppressione virologica con un incremento medio di 62 cellule CD4+/mmc; la percentuale di pazienti con un'occupazione del recettore > 85% era del 97% al giorno 21 e dell'81% alla settimana 25.

La dimensione numerica dello studio, coerente con la rarità della popolazione studiata, nonché la mancanza di un gruppo di controllo, eticamente non proponibile in questa popolazione, limitano notevolmente la generalizzabilità della valutazione di efficacia e soprattutto affidano al post-marketing una delineazione più chiara del profilo di sicurezza.

Come per altri monoclonali, particolare attenzione è stata posta negli studi registrativi alla valutazione del rischio di reazioni di ipersensibilità e di immunogenicità comune ad altri farmaci biologici. IBA appare generalmente ben tollerato: nello studio TMB-301 (7) la maggioranza dei pazienti ha avuto eventi avversi lievi o moderati. Gli eventi avversi più comunemente riportati includono diarrea, vertigini, nausea, febbricola, rash. Cinque pazienti hanno interrotto il trattamento, in un caso per una IRIS (riesacerbazione di una diagnosi di PML), nei rimanenti 4 casi si è osservato un decesso non correlato al farmaco ma verosimilmente alla severità della malattia di base (Sarcoma di Kaposi, insufficienza epatica, linfoma, end-stage AIDS). Non si sono aggiunti segnali negativi sulla sicurezza del farmaco nei pazienti che hanno proseguito il trattamento per oltre 96 settimane.

Lo schema di somministrazione raccomandato prevede una

leading dose di 2000 mg ev, seguita dalla somministrazione di 800 mg ev ogni 2 settimane. In fase di mantenimento l'emivita di IBA è stimata intorno alle 72-84 ore; la degradazione di IBA è in parte mediata dal processo di internalizzazione del complesso IBA-recettore CD4.
Non vi è necessità di modificazioni della dose in base al peso del paziente (8), alla presenza di insufficienza renale e epatica. Pur in assenza di studi dedicati, non sono attese interazioni farmacologiche tra IBA e i farmaci ARV. I gap da colmare sono numerosi, mancano ad oggi dati di sicurezza in gravidanza, in età pediatrica e geriatrica, preliminari ma incoraggianti i dati sull'attività antivirale di IBA in santuari quali il Sistema Nervoso Centrale (9).

Pratica clinica: la gestione degli HTE

Pur tenendo conto dei costi di IBA, la disponibilità è indubbiamente una risposta concreta ad un "unmet need".
In Italia il numero di soggetti con resistenza agli inibitori della trascrittasi inversa, della proteasi e dell'integrasi virale è limitato (2%) e stabile negli ultimi anni, ma non dobbiamo sottovalutare che anche nel nostro paese sono stati riportati casi di panresistenza a tutti gli ARV, inclusi gli inibitori dell'ingresso virale.
Le linee guida attuali raccomandano di introdurre nel regime di salvataggio dei pazienti HTE (highly treatment experienced) in fallimento virologico due o preferibilmente tre farmaci attivi con l'obiettivo di riconquistare la soppressione virologica.
Nel futuro a medio termine lo scenario appare favorevole perché la disponibilità di IBA, fostemsavir e di altri farmaci oggi in sviluppo clinico nei pazienti HTE (islatravir, lenacapavir, leronlimab) consentirà di valutare approcci terapeutici di nuova concezione, basati sul blocco sinergico di nuovi target del ciclo virale, sulla somministrazione long-acting e sul risparmio delle tossicità associate alle vecchie classi di ARV.
Oggi tuttavia la gestione dei pazienti HTE con virus MDR non è semplice e la possibilità di costruire un regime di salvataggio che includa due o tre farmaci attivi è poco frequente. Ci vengono in aiuto i dati presentati al CROI 2020 (10), che hanno valutato l'efficacia di ibalizumab in relazione al numero di farmaci attivi presenti nel regime nei pazienti arruolati nello studio TMB-311, l'expanded access di prosecuzione per i pazienti dello studio TMB-301 che avevano completato le 25 settimane di trattamento (**Figura 2**).
5/7 pazienti con OSS (overall sensitivity score) =1 (in maggioranza dolutegravir (DTG) o fostemsavir e 9/11 pazienti con OSS=2 (uno dei quali DTG) hanno mantenuto una soppressione virologica a 96 settimane, a documentare, pur con numeri limitati, che anche in questo segmento di popolazione così fragile, l'efficacia non dipende solo dal numero di ARV, ma anche dalla potenza, dalla barriera genetica e dalla tollerabilità dei singoli farmaci nel regime.
Con queste premesse abbiamo impostato in pazienti panresistenti regimi di salvataggio avvalendoci di una valutazione accurata delle resistenze su plasma e nel reservoir in modo da definire una OBT ottimale e della sinergia tra ibalizumab ed enfuvirtide in fase di induzione.
I risultati sono incoraggianti e il possibile ostacolo legato alla necessità della somministrazione endovenosa ospedaliera quindicinale, si è trasformato in uno strumento utile nel verificare regolarmente con il paziente i progressi di un percorso condiviso che ha come obiettivo cruciale il mantenimento a lungo termine della soppressione virologica (11).
Speriamo di averlo al più presto disponibile per tutti i pazienti con infezione da HIV-MDR e opzioni terapeutiche limitate.

1. Beccari MV, Mogle BT, Sidman EF, et al. Ibalizumab, a Novel Monoclonal Antibody for the Management of Multidrug-Resistant HIV-1 Infection. Antimicrob Agents Chemother 2019; 63: e00110-9.
2. Blair HA, Ibalizumab: A review in Multidrug-resistant HIV-1 infection. Drugs 2020 80: 189-196.
3. Zhang XQ, Sorensen M, Fung M et al. Synergistic in vitro antiretroviral activity of a humanized monoclonal anti-CD4 (TNX-355) and enfuvirtide (t-20). Antimicrob Agents Chemother 2006; 50 (6): 2231-3.
4. Pace CS, Fordyce MW, Franco D, et al. Anti-CD4 monolconal antibody ibalizumab exhibita breadth and potency against HIV-1, with natural resistance mediated by the loss of a V5 glycan in envelope. J Acquir Immune Defic Syndr. 2013; 62 (1): 1-9.
5. Rose B, Gartland M, Stewart E, et al. Reduced susceptibility to temsavir is not linked to IBA or MCV resistance. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections 2021, Abstract 442.
6. Jullien H et al. Assessment of genotypic patterns associated with HIV-1 sensitivity to ibalizumab. European workshop HIV and Hepatitis. Poster #27.
7. Emu B, Fessel J, Schrader S, et al. Phase 3 study of ibalizumab for multidrug-resistant HIV-1. N Engl J Med. 2018: 379 (7) 645-54.
8. Gathe JC, Hardwicke RL, Garcia F et al. Efficacy, Pharmacokinetics, and Safety Over 48 Weeks With Ibalizumab-Based Therapy in Treatment-Experienced Adults Infected With HIV-1: A Phase 2a Study. J Acquir Immune Defic Syndr 2021;86:482–489.
9. Muccini C, Spagnuolo V, Canetti D, et al. Cerebrospinal fluid viral replication and burden of resistance in three HIV-1-infected people taking Ibalizumab with multiple drug class-wide resistance. AIDS 2020; 34: 2152- 2155.
10. DeJesus E, McGary C, Mesquita P, et al. Comparable efficacy of ibalizumab in combination with one or two fully active agents. Conference on Retroviruses and opportunistic infections 2020. Abstract 507.
11. Canetti D, Franzin M, Bigoloni A, et al. Use of ibalizumab in a heavily treatment-experienced HIV-1-infected subject harbouring a multidrug-resistant virus. 17th European AIDS Conference (EACS) 6–9 November 2019. Abstract PE7/6.

rare strength
forza rara
Sobi porta qualcosa di raro alle malattie rare:
la forza della nostra focalizzazione,
la forza della nostra agilità, la forza delle nostre
persone, con le loro potenzialità e competenze.
Ecco perché diciamo: rare strength, forza rara.
sobi
rare strength

Iperinfiammazione e COVID-19: chi, come e soprattutto quando trattare

Lorenzo Dagna
Unità Operativa di Immunologia, Reumatologia, Allergologia e Malattie Rare
IRCCS Ospedale San Raffaele; Facoltà di Medicina, Università Vita-Salute San Raffaele, Milano

La pandemia di COVID-19 ha provocato milioni di morti in tutto il mondo. Tale cifra è destinata a crescere sino a quando vaccini efficaci non saranno accessibili a livello globale. Nella patogenesi di tale malattia sono riconosciute due fasi (1): una fase iniziale dominata dalla replicazione virale in cui viene a crearsi la risposta immunitaria dell'ospite. In questa fase dominano sintomi clinici lievi. La maggior parte dei pazienti che si trovano in questa fase guarisce spontaneamente. Una quota minoritaria di pazienti, al contrario, sviluppa un eccesso di risposta immunitaria con iperinfiammazione che non solo non contribuisce in modo efficace all'eliminazione del patogeno, ma determina danni all'ospite. In questa fase successiva vengono rilasciate grandi quantità di citochine pro-infiammatorie e si può sviluppare la temuta insufficienza respiratoria che caratterizza le forme gravi di COVID-19 e che è associata a elevata mortalità (polmonite, sepsi, insufficienza respiratoria, sindrome da distress respiratorio acuto, tempesta citochinica).

Sin dai primi mesi dell'epidemia, nella primavera del 2020, è parso logico che aggredire questo stato di iperinfiammazione, andando quindi ad inibire l'eccessiva produzione di citochine, potesse essere una strategia utile a ridurre la progressione verso le forme gravi o letali di malattia (2).

A prova di ciò, come è noto, lo studio RECOVERY ha dimostrato che il trattamento con corticosteroidi, farmaci che inibiscono in modo non selettivo l'infiammazione e la produzione di citochine, è associato ad una lieve ma significativa riduzione della mortalità rispetto alle cure standard per i pazienti con COVID-19 da moderato a grave. Di interesse, la somministrazione di corticosteroidi a pazienti con COVID-19 lieve è al contrario associata ad un incremento della mortalità (3).

Ulteriori studi hanno valutato inibitori specifici delle citochine associate all'iperinfiammazione da COVID-19. In particolare, gli inibitori di interleuchina (IL)-6 e di IL-1 hanno attratto molto interesse clinico, sebbene gli studi abbiano mostrato spesso risultati contrastanti (4-6). La spiegazione di queste discrepanze va verosimilmente cercata nella non omogeneità delle caratteristiche dei pazienti trattati. Molti studi anche randomizzati e controllati hanno difatti reclutato pazienti con caratteristiche cliniche e di malattia molto differenti, talvolta includendo sia pazienti in fasi troppo avanzate di malattia sia pazienti in una fase molto precoce di malattia e/o senza segni di laboratorio di quello stato iperinfiammatorio che più di tutti sembra predire una prognosi negativa. Nel primo caso, verosimilmente qualsiasi trattamento medico non sarebbe stato in grado di modificare la storia naturale di malattia, essendo i pazienti in fase avanzata maggiormente dipendenti dalle strategie di assistenza intensivistica avanzata rispetto che dalle terapie mediche aggiuntive. Nel secondo caso, la probabilità di guarigione spontanea era elevata, diluendo di conseguenza l'effetto del farmaco in studio e rendendo quindi impossibile documentare un reale beneficio se non su numeri molto grandi – spesso superiori a quelli previsti negli studi stessi.

> I risultati contrastanti degli studi condotti con inibitori specifici delle citochine associate a iperinfiammazione sono verosimilmente riconducibili all'eterogeneità delle caratteristiche cliniche e di malattia dei pazienti arruolati

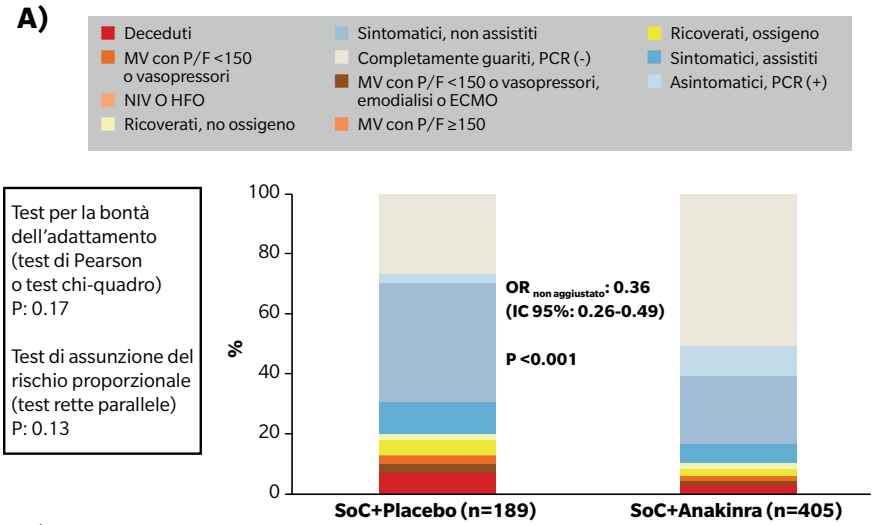
Va inoltre ricordato che, come il citato studio RECOVERY ha dimostrato con il cortisone, se somministriamo un immunosoppressore al di fuori di una specifica finestra temporale di opportunità, rischiamo che gli effetti collaterali superino i benefici attesi, in quanto non solo andiamo ad interferire con la risposta immune efficace ad eliminare il virus, ma anche determiniamo un rischio aumentato di infezioni secondarie.

Per questo motivo, una delle sfide principali della lotta al COVID-19 è proprio stato identificare quei pazienti che avrebbero potuto beneficiare maggiormente dei

Lo studio SAVE-MORE ha dimostrato che il trattamento con anakinra guidato da suPAR determina un beneficio quasi triplo nel prevenire la progressione verso l'insufficienza respiratoria grave rispetto ai trattamenti standard

FIG. 1 Risultati sull'endpoint primario dello studio SAVE-MORE

A)



B)

Variabili	Analisi univariata			Analisi multivariata		
	OR	IC 95%	P-value	OR	IC 95%	P-value
Anakinra vs placebo	0.36	0.26-0.49	<0.001	0.36	0.26-0.50	<0.001
Assunzione desametasone (sì/no)	1.90	1.28-2.83	0.002	1.49	0.59-3.80	0.39
COVID-19 grave per OMS (sì/no)	1.95	1.31-2.90	0.001	1.29	0.51-3.27	0.58
BMI >30 kg/m² (sì/no)	1.27	0.87-1.61	0.27	1.10	0.81-1.50	0.53
Italia vs Grecia	1.18	0.74-1.88	0.48	1.25	0.77-2.03	0.35

A) Distribuzione della scala di progressione clinica dell'OMS al giorno 28. **B)** Modello di regressione logistica ordinale della scala di progressione clinica dell'OMS al giorno 28. Le covariate inserite nella multivariata sono le stesse utilizzate per stratificare i pazienti alla randomizzazione secondo la task force COVID-19 dell'EMA

ECMO, ossigenazione extracorporea a membrana. HFO, ossigenoterapia ad alto flusso. MV, ventilazione meccanica. NIV, ventilazione non invasiva. PCR, reazione a catena della polimerasi. P/F, insufficienza respiratoria. SoC, standard of care

Kyriazopoulou E, MedRxiv 2021.05.16.21257283

trattamenti proposti, sia attraverso una corretta tempistica di somministrazione, sia attraverso la tassonomia molecolare delle risposte infiammatorie individuali (7).

Molti studi sono stati condotti per meglio prevedere precocemente quali soggetti infettati da SARS-CoV-2 avessero un rischio maggiore elevato di sviluppare una forma grave di malattia. Alcuni studi hanno dimostrato che la presenza di elevati livelli plasmatici di una particolare molecola chiamata suPAR (la forma solubile del recettore per l'attivatore del plasminogeno urochinasi) è in grado di predire precocemente una evoluzione sfavorevole del COVID-19 (8).

L'elevazione di suPAR è un indicatore del rilascio da parte del sistema immunitario innato di molecole proinfiammatorie dell'immunità innata, quali la calprotectina e l'IL-1α, a loro volta in grado di amplificare la risposta infiammatoria attraverso l'induzione della produzione di IL-1β.

Queste osservazioni hanno costituito la base per ipotizzare che un aumento precoce di suPAR possa aiutare a selezionare quei pazienti che più di tutti beneficeranno di terapie atte a bloccare IL-1α e IL-1β. A prova di ciò, è stato condotto uno studio di fase II in aperto denominato SAVE, che ha dimostrato che la somministrazione precoce di anakinra guidata da suPAR è in grado di ridurre del 70% il rischio relativo di progressione verso l'insufficienza respiratoria ed è stata associata anche ad una significativa riduzione della mortalità a 28 giorni dei pazienti trattati (9). Il farmaco impiegato nello studio, anakinra, è un antagonista ricombinante del recettore dell'IL-1 in grado di bloccare sia IL-1α che IL-1β.

Per confermare questi dati preliminari, è stato disegnato e condotto lo studio SAVE-MORE, protocollo clinico randomizzato di fase III, che mira a valutare l'efficacia e la sicurezza di un trattamento con anakinra guidato dai livelli di suPAR in pazienti con polmonite COVID-19. Ai pazienti con malattia iniziale (che quindi non necessitavano di alcuna forma di supporto ventilatorio) sono stati misurati i livelli plasmatici di suPAR e, qualora tali livelli fossero stati elevati, venivano randomizzati a ricevere 100 mg al giorno di anakinra per 10 giorni consecutivi, sotto forma di iniezione sotto cute, o placebo, in aggiunta ai trattamenti standard previsti per la malattia (corticosteroidi inclusi) (10). L'obiettivo primario dello studio è stato valutare se l'aggiunta di anakinra sarebbe stata in grado di migliorare lo stato clinico dei pazienti dopo 28 giorni, valutato secondo la scala ordinale di progressione clinica (CPS) dell'OMS a 11 punti.

L'analisi dei dati dello studio ha permesso di concludere che il trattamento con anakinra *guidato* dalla presenza di

valori elevati di suPAR è stato in grado di determinare un beneficio quasi triplo nel prevenire la progressione verso l'insufficienza respiratoria grave rispetto ai soli trattamenti standard (**Figura 1**). Anakinra ha ridotto del 55% la mortalità e di 4 giorni la durata media di degenza in terapia intensiva. Il numero di pazienti dimessi dall'ospedale in guarigione completa è stato 2,8 volte superiore nel braccio trattato con anakinra rispetto quanto osservato nel braccio placebo. Di interesse, l'incidenza di effetti collaterali gravi è stata inferiore tra i pazienti trattati con anakinra rispetto a quella osservata nei pazienti che hanno ricevuto terapia standard.

Nel complesso, questi dati supportano il concetto che l'inibizione dell'IL-1 abbia un forte razionale terapeutico nel COVID-19: tale citochina si trova alla base della cascata infiammatoria innescata da numerosi patogeni, incluso SARS-CoV-2. La sua neutralizzazione precoce è quindi verosimilmente in grado di bloccare la progressione della cascata iperinfiammatoria verso livelli dannosi e pericolosi. Oltre ad anakinra, le strategie al momento disponibili per inibire l'IL-1 includono l'anticorpo monoclonale canakinumab e il rilonacept (quest'ultimo al momento non disponibile in Europa) (7). Ma qual è quindi il motivo per il quale lo studio SAVE-MORE è riuscito – a differenza di molti altri studi pubblicati – a dimostrare un beneficio della neutralizzazione delle citochine in pazienti con COVID-19? Molto probabilmente la capacità nel disegno dello studio di identificare precocemente, attraverso l'analisi dei livelli circolanti di suPAR, quei pazienti in cui era presente uno stato iperinfiammatorio in grado a sua volta di determinare una prognosi infausta e, parallelamente, una possibile maggiore sensibilità alla neutralizzazione di IL-1. Bloccare precocemente questa citochina ha permesso di inibire anche la cascata infiammatoria a valle e i suoi effetti dannosi sulla risposta immune e sulla salute del paziente.

La presenza di livelli circolanti elevati di suPAR ha permesso di identificare precocemente i pazienti con uno stato iperinfiammatorio in grado di determinare una prognosi infausta e una possibile maggiore sensibilità alla neutralizzazione di IL-1

1. Dos Santos WG. Natural history of COVID-19 and current knowledge on treatment therapeutic options. Biomed Pharmacother. 2020;129:110493.
2. Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. Lancet. 2020; 395: 1033-1034.
3. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. N Engl J Med. 2021;384(8):693-704.
4. Cavalli G, Larcher A, Tomelleri A, et al. Interleukin-1 and interleukin-6 inhibition compared with standard management in patients with COVID-19 and hyperinflammation: a cohort study. Lancet Rheumatol. 2021;3(4):e253-e261.
5. The CORIMUNO-19 Collaborative group. Effect of anakinra versus usual care in adults in hospital with COVID-19 and mild-to-moderate pneumonia: a randomised controlled trial. Lancet Respir Med. 2021 doi: 10.1016/S2213-2600(20)30556-7.
6. Lan SH, Lai CC, Huang HT, et al. Tocilizumab for severe COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Int J Antimicrob Agents. 2020;56(3):106103.
7. Cavalli G, Dagna L. The right place for IL-1 inhibition in COVID-19. Lancet Respir Med. 2021;9(3):223-224.
8. Rovina N, Akinosoglou K, Eugen-Olsen J, et al. Soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) as an early predictor of severe respiratory failure in patients with COVID-19 pneumonia. Crit Care. 2020;24:187.
9. Kyriazopoulou E, Panagopoulos P, Metallidis S, et al. An open label trial of anakinra to prevent respiratory failure in COVID-19. eLife 2021;10:e66125.
10. Kyriazopoulou E, Poulakou G, Milionis H, et al. Early anakinra treatment for COVID-19 guided by urokinase plasminogen receptor. MedRxiv 2021.05.16.21257283.

CONVEGNO NAZIONALE

impact

HIV & COVID-19: NEW CHALLENGES IN THE TWIN PANDEMICS

Coordinatori Scientifici: M. Andreoni, A. Antinori, C.F. Perno

martedì 13 LUGLIO 2021

giovedì 15 LUGLIO 2021

giovedì 22 LUGLIO 2021

Tutti gli appuntamenti a partire dalle ore 15.15

Per registrarsi agli eventi:

- Si colleghi al sito www.impact2021.it dove troverà anche il programma scientifico
- Inserisca i suoi dati e le credenziali di accesso
- Per qualsiasi necessità contatti la Segreteria Effetti: effetti@effetti.it

DIGITAL EDITION

WWW.IMPACT2021.IT

Nuovi composti/target terapeutici: inibitori del capside di HIV

Francesco Saladini
Dipartimento di Biotecnologie Mediche, Università di Siena

La ricerca di nuove molecole capaci di inibire la replicazione di HIV-1 prosegue per andare oltre i traguardi raggiunti dalle combinazioni di antiretrovirali attualmente approvate per uso clinico. Oltre a profili adeguati di farmacocinetica e tollerabilità, lo sviluppo di nuovi antiretrovirali passa dall'identificazione di molecole in grado di mantenere una completa attività antivirale contro virus multi-resistenti e di essere somministrate con frequenza minore rispetto ai farmaci in uso. Dai risultati ottenuti dalla sperimentazione *in vitro* e dai primi riscontri dei trials clinici, l'inibitore del capside lenacapavir (GS-6207) ha dimostrato di soddisfare entrambi i requisiti.

Lenacapavir

Lenacapavir è il primo inibitore di capside di HIV a raggiungere la sperimentazione clinica ed ha un meccanismo di azione in grado di bloccare il ciclo di replicazione di HIV in più fasi. La proteina del capside o p24, oltre a dare origine all'involucro proteico che riveste il genoma del virus durante la maturazione delle nuove particelle virali, partecipa anche alle fasi iniziali del ciclo di replicazione regolando la sintesi del DNA virale e del suo trasporto verso il nucleo della cellula ospite. Esperimenti *in vitro* hanno dimostrato che lenacapavir inibisce la replicazione di HIV-1 principalmente nelle fasi precoci del ciclo di replicazione, tuttavia le particelle virali generate in presenza di lenacapavir osservate attraverso microscopia elettronica sono caratterizzate da un significativo aumento di aberrazioni della conformazione del capside (1, 2).

Lenacapavir ha dimostrato una potentissima attività antivirale *in vitro* con concentrazioni effettive di inibizione del 50% della replicazione del virus (EC_{50}) nell'ordine del sub-nanomolare e scarsissima citotossicità, risultando in un elevato indice di selettività. L'attività antivirale è mantenuta sia verso tutti i principali sottotipi di HIV-1, sia verso ceppi resistenti agli antiretrovirali appartenenti alle classi dei PI, NRTI, NNRTI, INSTI, oltre che a virus con mutazioni sul gene gag coinvolte nella resistenza ai PI e all'inibitore di maturazione bevirimat (1, 4). Inoltre, lenacapavir è capace di inibire la replicazione di HIV-2 e SIV *in vitro* con minore potenza rispetto ad HIV-1 ma sempre con concentrazioni sub-nanomolari. Mutazioni emergenti *in vitro* in seguito ad esposizione a concentrazioni crescenti di lenacapavir sono state riscontrate su sette posizioni aminoacidiche (L56, N57, M66, Q67, K70, N74 e T107) della regione codificante per p24. Queste sostituzioni aminoacidiche, da sole o in combinazione, sono associate ad una riduzione variabile della suscettibilità a lenacapavir ma tutte determinano una notevole riduzione della capacità replicativa del virus, ad eccezione della singola mutazione Q67H. Tutte le mutazioni selezionate da lenacapavir non alterano la suscettibilità agli antivirali delle altre classi (1).

> Lenacapavir inibisce il ruolo delle proteine del capside durante la traslocazione di RNA/DNA virale verso il nucleo e interrompe l'assemblaggio del nucleo del capside

Le esperienze cliniche

I primi studi clinici hanno evidenziato che la somministrazione sottocutanea del farmaco è risultata sicura, ben tollerata e una singola somministrazione di farmaco è stata in grado di mantenere la concentrazione plasmatica al di sopra del valore di EC_{95} per oltre 24 settimane. Durante il trattamento in monoterapia dopo una singola somministrazione è stata osservata una riduzione della viremia proporzionale alla dose di farmaco (riduzioni di 1.35, 1.79, 1.76 e 2.20 log10 HIV-1 RNA copie/mL rispettivamente alle dosi di 20, 50, 150 o 450 mg). È stato osservato un solo caso di comparsa di mutazione emergente Q67H mista a wild-type in un paziente in trattamento con la dose di 20 mg associata ad una minima riduzione della suscettibilità a lenacapavir (fold-change 1.6) (2).

Lenacapavir è attualmente in fase di valutazione in alcuni trial clinici. In particolare, nel corso dell'ultimo

TAB. 1 Risultati preliminari dello studio CAPELLA

	Lenacapavir	Placebo	p
Riduzione di HIV-1 RNA ≥0.5 log_{10} copie/ml dopo monoterapia funzionale	21/24 (88%)	2/12 (17%)	<0.0001
Variazione media di HIV-1 RNA dopo monoterapia funzionale, log_{10} copie/ml	-1.93	-0.29	<0.0001
Partecipanti con HIV-1 RNA <50 copie/ml in trattamento con lenacapavir			
Giorno 2	2/72 (3%)		
Giorno 15	20/72 (28%)		
Settimana 4	21/36 (58%)		
Settimana 26	19/26 (73%)		

Lo studio CAPELLA ha dimostrato elevati tassi di soppressione virologica fino alla settimana 26 in pazienti highly treatment experienced con HIV multiresistente

congresso CROI sono stati presentati i dati preliminari dello studio CAPELLA di fase 2/3 su pazienti con virus multiresistente. L'aggiunta di questo farmaco al regime terapeutico al fallimento virologico ha conseguito una riduzione di almeno 0.5 log_{10} HIV-1 RNA copie/mL dopo 15 giorni nell'88% degli individui, mentre il trattamento con lenacapavir somministrato ogni sei mesi assieme al regime terapeutico ottimizzato ha portato alla soppressione della viremia nel 73% degli individui dopo 26 settimane (**Tabella 1**) (4).

In un altro studio presentato al congresso CROI, la singola somministrazione di lenacapavir in un modello di infezione in macaco è risultata ridurre il rischio dell'infezione dopo ripetute esposizioni al virus del 86% e 96% degli animali trattati rispettivamente con le dosi di 150 mg/kg e 300 mg/kg rispetto ad animali trattati con placebo (5).

Prospettive future

I dati incoraggianti finora ottenuti e il vantaggio della somministrazione sottocutanea ogni sei mesi supportano li programmi per valutare ulteriormente l'efficacia di lenacapavir non soltanto negli individui con infezione da HIV, ma anche come trattamento di profilassi pre-esposizione.

1. Yant SR, Mulato A, Hansen D, et al. A highly potent long-acting small-molecule HIV-1 capsid inhibitor with efficacy in a humanized mouse model. Nat Med. 2019;25(9):1377-1384. doi:10.1038/s41591-019-0560-x
2. Link JO, Rhee MS, Tse WC, et al. Clinical targeting of HIV capsid protein with a long-acting small molecule. Nature. 2020;584(7822):614-618. doi:10.1038/s41586-020-2443-1
3. Margot N, Ram R, Rhee M, Callebaut C. Absence of Lenacapavir (GS-6207) Phenotypic Resistance in HIV Gag Cleavage Site Mutants and in Isolates with Resistance to Existing Drug Classes. Antimicrob Agents Chemother. 2021;65(3):e02057-20. Published 2021 Feb 17. doi:10.1128/AAC.02057-20
4. Segal-Maurer S, Castagna A, Berhe M, et al. Potent antiviral activity of lenacapavir in phase 2/3 in heavily ART-experienced PWH. Abstract 127, virtual Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, March 6-10, 2021
5. Bekerman E, Vidal SJ, Hansen D, et al. Long-Acting HIV Capsid Inhibitor Effective as PrEP in a SHIV Rhesus Macaque Model. Abstract 717, virtual Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, March 6-10, 2021

GILEAD

Enough said?

Learn if BIKTARVY is right for your patients.

BIKTARVY è indicato per il trattamento degli adulti con infezione da virus dell'immunodeficienza umana di tipo 1 (HIV-1) senza evidenza presente o passata di resistenza virale alla classe degli inibitori dell'integrasi, a emtricitabina o a tenofovir (vedere paragrafo 5.1 del RCP).[1]

Inquadrare il QR CODE per accedere al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto

BIBLIOGRAFIA: 1. BIKTARVY. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. BIKTARVY (bictegravir 50 mg/emtricitabina 200 mg/tenofovir alafenamide 25 mg) 30 compresse rivestite con film in flacone – A.I.C. n. 046773014/E – Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, da rinnovare volta per volta (RNRL) – Centri ospedalieri o specialisti: infettivologo – Classe di rimborsabilità H – Prezzo ex-factory (IVA esclusa): 953,00 euro – Prezzo al pubblico (IVA inclusa): 1.572,83 euro – Su tale prezzo si applicano le riduzioni previste dalle Determinazioni AIFA vigenti e lo sconto obbligatorio sulle forniture cedute alle strutture pubbliche e private accreditate con SSN come da accordi negoziali. BIKTARVY (bictegravir 50 mg/emtricitabina 200 mg/tenofovir alafenamide 25 mg) 30 compresse rivestite con film in blister non disponibile sul mercato. BIKTARVY (bictegravir 50 mg/emtricitabina 200 mg/tenofovir alafenamide 25 mg) 90 compresse rivestite con film in blister non disponibile sul mercato

▼ 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 del RCP per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

Materiale di informazione medico scientifico destinato ai medici infettivologi/farmacisti ospedalieri con inserito il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto comprensivo delle informazioni relative alla classe, al prezzo e al regime di dispensazione. Vietata la distribuzione o esposizione al pubblico.

BIKTARVY® ▼
bictegravir 50 mg/emtricitabina 200 mg/tenofovir alafenamide 25 mg cpr

Depositato presso AIFA in data 01/06/2021 – Cod. HIV2163

Salute globale: il primo Master in Italia

Andrea Gori
Direttore di Unità Operativa Complessa Professore ordinario di Malattie Infettive all'Università degli Studi di Milano

Salute globale: il primo Master in Italia

È attivo il primo Master di II livello in Italia in Salute Globale (il ***Master in Global Health* - MGH**) organizzato dall'Università Statale di Milano e il suo centro MACH, *Centre for Multidisciplinary Research in Health Science*, dedicato alle scienze biomediche, nato dalla sinergia tra l'Ateneo e la Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico. Il suo coordinamento scientifico è affidato ai Professori Mario Raviglione e Andrea Gori dell'Università degli Studi di Milano.

Che cos'è il MACH?

Il MACH è un centro di ricerca multidisciplinare di eccellenza e di riferimento in ambito della salute globale, con un approccio che integra i vari settori dello sviluppo in linea con gli Obiettivi di Sviluppo Sostenibile (SDG) dell'Organizzazione delle Nazioni Unite.
Tra le sue attività non vi è solamente la ricerca, ma, con la creazione del *Master in Global Health*, anche l'educazione e la formazione di giovani professionisti, provenienti da diversi ambiti e settori.

Che cos'è la salute globale?

Innanzitutto bisogna riprendere la definizione di salute come utilizzata nella Costituzione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), cioè *lo stato di completo benessere fisico, psichico e sociale e non semplice assenza di malattia*. Si tratta quindi di un concetto onnicomprensivo che guarda la salute nelle sue varie dimensioni. Pertanto, per migliorare lo stato di salute degli individui e delle popolazioni non è sufficiente agire esclusivamente in ambito sanitario ma diversi settori devono essere posti in comunicazione. L'obiettivo è ideare soluzioni innovative con cui agire sui diversi determinanti della salute e sull'accesso ai servizi, alle cure, ai farmaci e, in generale, a una serie di iniziative atte a migliorare lo stato di salute psico-fisica e socio-economica, soprattutto dei più vulnerabili che spesso vivono ai margini della società.

Come può un giovane professionista o neo-laureato affrontare al meglio queste importanti e attuali tematiche?

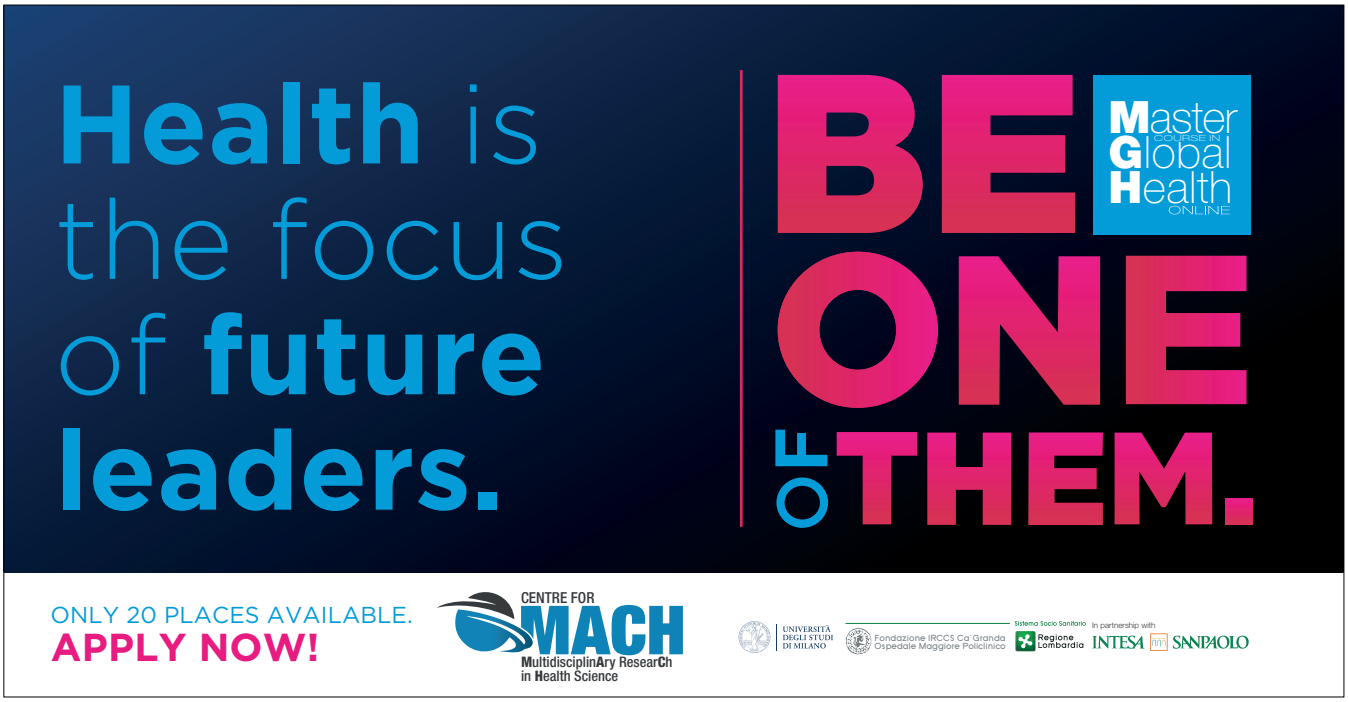
Fondamentale è investire nella propria formazione su tali tematiche, che sono spesso affrontate separatamente nei diversi ambiti accademici. Da qui la necessità di un corso che possa coniugare efficacemente diverse discipline e che permetta ai professionisti provenienti da diversi settori di essere esposti a tematiche trasversali.
Il *Master in Global Health* (MGH) ha quindi un corpo docente ampio e internazionale con professori ed esperti di numerosi e diversi settori, come quello della salute, biostatistica, agro-ambientale, sociologico, economico, giuridico e manageriale. Coloro che conseguiranno il Master avranno pertanto una visione a 360 gradi dei diversi elementi che compongono la salute, attraverso i quali si devono delineare gli interventi perché tutti i destinatari, soprattutto quelli più fragili, ne possano beneficiare.

Come si struttura il Master?

L'MGH dura un anno, viene erogato in inglese ed è quasi interamente online, tranne che per alcuni stage previsti in Paesi a medio-basso reddito, tra cui Cameroon, Etiopia,

Swaziland, Tanzania, Guatemala e Pakistan. Il Master offerto dal MACH e dall'Università degli Studi di Milano è l'unico in Italia ad affrontare la tematica della salute globale.
La struttura dell'MGH prevede 18 moduli; si avvale del contributo di docenti sia della Statale, sia di altri provenienti da circa 25 prestigiose Università ed agenzie italiane e straniere, tra cui l'Università Columbia (NY, USA), l'Istituto Karolinska (Stoccolma, Svezia), l'Università di Ginevra (Ginevra, Svizzera), la Scuola di igiene e medicina tropicale di Londra (Londra, Regno Unito), e l'Organizzazione Mondiale della Sanità (Ginevra, Svizzera). Su oltre 50 docenti, la metà è straniera proprio per rafforzare lo spirito internazionale e "globale" dell'insegnamento.
In conclusione, partecipare al *Master in Global Health* offerto dal MACH e dall'Università degli Studi di Milano è un'occasione altamente professionalizzante per chi vuole avere un ruolo chiave nelle iniziative volte a migliorare la salute e che spaziano dalle epidemie e pandemie, come quella che stiamo vivendo, fino al cambiamento climatico e alla salute dei più fragili (migranti, senza dimora, donne e bambini).

Per ulteriori informazioni contattare: **mgh@unimi.it** o visitare il sito **https://www.machresearch.it/**



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
Coordinamento Redazionale: L. Annovazzi, A. Invernizzi, M. Luciani
Direzione grafica: F. Tacconi
Impaginazione: G. Mazzetti
Segreteria di Redazione: A. Nespolon, E. Valli
Stampa: Magicgraph srl, Busto Arsizio (VA)

© Effetti srl 2021 - Tutti i diritti di riproduzione, traduzione e adattamento parziale o totale, con qualunque mezzo, sono riservati.

made in iconomia

Il valore della ricerca.

Avere soluzioni terapeutiche innovative significa migliorare la vita delle persone dal punto vista umano, sociale ed economico.
Ma non sarebbe possibile senza nuove e incoraggianti scoperte in ambito farmaceutico: per questo motivo Janssen sostiene la ricerca globale all'interno dei propri laboratori e collabora con le realtà accademiche, scientifiche, industriali, istituzionali.

Giorno dopo giorno, Janssen affronta sfide sempre più complesse nel campo della medicina, rimanendo al fianco dei pazienti in molte delle principali aree terapeutiche: neuroscienze, infettivologia e vaccini, immunologia, malattie cardiovascolari e metaboliche, oncologia ed ematologia. Al tempo stesso promuove la sostenibilità del sistema salute con modelli innovativi di accesso e programmi di formazione e informazione.

Il valore della ricerca è solo uno dei cardini sui cui si basa l'operato di Janssen in Italia: da 40 anni al servizio della ricerca per un mondo più sano.

Janssen. Più vita nella vita.

Janssen-Cilag SpA
www.janssen.com/italy
@JanssenITA

janssen
PHARMACEUTICAL COMPANIES OF
Johnson & Johnson

effetti

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

GILEAD Creating Possible · gsk · janssen PHARMACEUTICAL COMPANIES OF Johnson & Johnson · sobi rare strength · THERA technologies · ViiV Healthcare