ISSN: 2612-2618

ReAd files

www.readfiles.it

Trimestrale di aggiornamento medico Anno XXII - N.3 SETTEMBRE 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

Il controllo della pandemia: le maglie larghe della vaccinazione anti-SARS-CoV-2

pag. 5

Clinica HIV

Sorveglianza molecolare e filogenetica di HIV

pag. 24

Clinica epatiti

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

pag. 33

Clinica infezioni

Quali opzioni per il trattamento delle infezioni gravi da *Pseudomonas aeruginosa*?

pag. 48

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

Il controllo della pandemia: le maglie larghe della vaccinazione anti-SARS-CoV-2 pag. 5
Massimo Andreoni

Rapporto ospedale-territorio in Inghilterra: focus su COVID-19 pag. 8
Marta Boffito

Pandemia da COVID-19 in Italia e Inghilterra: due gestioni a confronto pag. 10
Margherita Bracchi, Alessia Dalla Pria

Le nuove varianti di SARS-CoV-2 e il loro impatto in salute pubblica pag. 13
Fabrizio Maggi

Quale approccio clinico-terapeutico a domicilio per COVID-19? pag. 17
Fredy Suter

Long acting coming soon: modalità di gestione in *real life* pag. 19
Stefano Bonora

Imaging nello *screening* cardiovascolare nelle persone con HIV pag. 21
Paolo Maggi, Angelo Iodice, Addolorata Masiello, Filomena Simeone

Sorveglianza molecolare e filogenetica di HIV pag. 24
Lavinia Fabeni, Giorgio Bozzi

La gestione dei *late presenters* e le terapie di salvataggio in corso di pandemia di COVID-19 pag. 28
Barbara Rossetti

Trasmissione del virus dell'epatite D tramite virus dell'epatite C:
esercizio di laboratorio o realtà clinica?
Gian Paolo Caviglia pag. 32

Epidemiologia ed impatto dell'infezione da virus dell'epatite E in Italia pag. 33
Maria Elena Tosti

Epatite E: aspetti clinici e trattamento pag. 35
Davide Giuseppe Ribaldone

Le prospettive nella terapia medica degli epatocarcinomi pag. 39
Tiziana Pressiani, Lorenza Rimassa

Le infezioni fungine nei pazienti con emopatie maligne nell'era dei nuovi farmaci antineoplastici pag. 44
Livio Pagano

Quali opzioni per il trattamento delle infezioni gravi da *Pseudomonas aeruginosa*? pag. 48
Antonio Vena, Laura Labate

ReAd*files*

TRIMESTRALE DI AGGIORNAMENTO MEDICO
N. 3 SETTEMBRE 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

Il controllo della pandemia: le maglie larghe della vaccinazione anti-SARS-CoV-2

Massimo Andreoni
Ordinario di Malattie Infettive, Unità operativa complessa di Malattie Infettive di Roma Tor Vergata,
Segretario scientifico SIMIT

Da quando, l'11 gennaio 2020, è stata pubblicata la sequenza genetica del virus SARS-CoV-2, industrie farmaceutiche e istituti scientifici e accademici in tutto il mondo hanno collaborato per sviluppare il più rapidamente possibile vaccini sicuri ed efficaci contro il COVID-19.
Alcuni vaccini impiegati utilizzano la stessa tecnologia (o "piattaforma") di vaccini attualmente in uso, altri sono stati realizzati mediante nuovi approcci quali quelli recentemente seguiti nello sviluppo di vaccini contro SARS e Ebola.

L'eccezionale rapidità con cui i vaccini per COVID-19 sono stati approntati ha sollevato dubbi sul fatto che tutte le diverse fasi della sperimentazione clinica fossero state effettuate in modo appropriato. Ovviamente, i vaccini prodotti hanno seguito regolarmente tutte le diverse fasi della sperimentazione essendo stati testati prima in laboratorio, poi sugli animali e infine su volontari umani. I tempi brevi che hanno portato alla registrazione rapida sono stati resi possibili grazie alle ricerche già condotte da anni sui vaccini a RNA, alle risorse umane ed economiche messe a disposizione in tempi rapidissimi e alla tempestiva valutazione delle agenzie regolatorie dei risultati ottenuti man mano che questi venivano prodotti e non, come si usa fare, soltanto quando tutti gli studi sono stati completati. Queste misure hanno portato ad abbassare di anni i tempi di approvazione. Pertanto l'EMA (*European Medicines Agency*) ha valutato tutti i vaccini contro il COVID-19 sulla base degli stessi standard (elevati!) di qualità, sicurezza ed efficacia applicati a tutti gli altri farmaci o vaccini da immettere sul mercato. L'EMA inoltre continua a valutare tutti i dati che emergono nel corso del regolare utilizzo nella pratica clinica dei vaccini in uso rispetto a benefici e sicurezza monitorando così gli eventuali effetti collaterali riportati dalla sorveglianza post-marketing.

> "I dati di efficacia e sicurezza ottenuti dai vaccini devono essere confermati in contesti epidemiologici diversi"

Tuttavia, anche se i vaccini hanno dato prova di efficacia e sicurezza in situazioni assistenziali diverse, in un contesto epidemiologico differente e con programmi vaccinali non convenzionali alcune domande devono avere ancora risposte certe.
I soggetti immunocompromessi presentano abitualmente una risposta agli stimoli vaccinali inferiore rispetto a quella della popolazione immunocompetente. In questi soggetti è difficile generalizzare la valutazione della risposta perché può essere sostanzialmente diversa in funzione della causa che determina l'immunocompromissione. Comunque, anche in assenza di anticorpi o con bassi titoli anticorpali, questi sogget-

ti possono sviluppare una risposta T-cellulare specifica che può conferire una valida profilassi. Conseguentemente negli immunodepressi i correlati della protezione nei confronti di SARS-CoV-2 non sono ancora definiti. Dati recenti dimostrano che una schedula vaccinale che prevede due richiami, invece di un singolo, sarebbe in grado di migliorare la risposta anticorpale in soggetti trapiantati o con patologia onco-ematologica. Sebbene siano riportati casi di COVID-19 di varia gravità in soggetti che hanno completato il ciclo vaccinale, è importante riconoscere che la vaccinazione può prevenire molte infezioni o ridurne la gravità. In conclusione, i pazienti immunocompromessi devono essere sottoposti regolarmente a vaccinazione anti-COVID-19.

Un'altra questione aperta è l'adozione di quale sia la migliore strategia vaccinale nei soggetti non responder: questa domanda non può prescindere dalla individuazione del livello soglia degli indicatori immunologici umorali e cellulari in grado di predire la protezione contro la malattia o l'infezione dopo la vaccinazione o dopo l'infezione naturale. Al momento il titolo ottimale di anticorpi che garantisca protezione non è noto e l'efficacia dei vaccini non può essere definita adeguatamente dalla semplice presenza o assenza di anticorpi. Inoltre, la risposta al vaccino è fortemente influenzata da vari fattori legati all'ospite (età, immunodeficienze primitive, immunodeficienze secondarie, trapianto, malattie onco-ematologiche, utilizzo di farmaci immunosoppressivi, ecc). Allo stato attuale non esistono prove di efficacia conclusive in merito alla necessità di effettuare una rivaccinazione completa o dosi di richiamo di vaccini COVID (anche utilizzando vaccini diversi) nei soggetti non responder.
Per quanto riguarda la vaccinazione in chi è guarito dall'infezione da SARS-CoV-2 si raccomanda l'esecuzione della vaccinazione dopo almeno 3 mesi dalla guarigione e non oltre i 6 mesi. La dose indicata è di una unica dose ad eccezione dei soggetti fragili o immunodepressi per i quali sono comunque indicate due dosi.

Un'altra questione relativa alla vaccinazione è la sua efficacia nei confronti delle diverse varianti virali emerse in questi ultimi mesi. Infatti, i virus a RNA come SARS-CoV-2 sono soggetti a frequenti mutazioni, la maggioranza delle quali non modifica significativamente l'assetto antigenico del virus. Molte varianti sono state segnalate, ma finora nessuna di queste ha alterato il comportamento naturale del virus. I dati fino ad oggi in nostro possesso dimostrano che una vaccinazione completata può avere una efficacia ridotta nei confronti di alcune varianti (vedi ad esempio quella delta o indiana) ma che l'attività protettiva è comunque mantenuta. Questa possibilità fa sì che si debba strettamente monitorare non solo l'emergere di nuove varianti ma anche l'efficacia dei vaccini nei loro confronti.

Un'ultima questione sollevata è rappresentata dagli effetti collaterali gravi ai vaccini anti-SARS-CoV-2; in particolare sono state segnalate delle trombosi venose profonde, in alcuni rari casi letali, soprattutto in giovani donne successive ai vaccini con adenovirus come vettore della proteina 2 spike. Deve essere ancora compreso il meccanismo patogenetico di questi eventi ma sicuramente l'estrema rarità degli eventi stessi deve far comprendere come il beneficio della vaccinazione per una malattia spesso mortale sia di gran lunga superiore al rischio di evento avverso. Comunque ad oggi per ridurre al massimo il rischio di trombosi venose profonde a tutti i soggetti di età inferiore ai 60 anni viene consigliata la vaccinazione con vaccini a mRNA.
In conclusione, seppur è vero che rimangono ancora alcuni quesiti senza una risposta definitiva, si può certamente affermare che i vaccini per COVID-19 si stanno dimostrando estremamente efficaci e rappresentano la migliore arma in nostro possesso per contrastare questa terribile pandemia.

> "Tra le altre questioni aperte, l'identificazione della migliore strategia vaccinale da adottare nei soggetti non responder e il mantenimento di efficacia nei confronti delle diverse varianti"

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

Rapporto ospedale-territorio in Inghilterra: focus su COVID-19

Marta Boffito
MD, PhD, FRCP Chelsea and Westminster Hospital & Imperial College Londra

Nel corso dell'ultimo anno i servizi sanitari di tutto il mondo si sono dovuti adeguare alle conseguenze dirette e indirette della pandemia di COVID-19 modificando l'organizzazione dell'offerta assistenziale con risultati spesso molto diversi tra loro. Le raccomandazioni iniziali dell' OMS come pure quelle emanate da numerosi governi nazionali si sono concentrate principalmente sull'assistenza ospedaliera e su misure di salute pubblica, mentre l'assistenza sanitaria a carico della medicina generale ha ricevuto minore attenzione politica sia a livello globale sia nel Regno Unito in particolare. Presentiamo a seguire una breve analisi di come il servizio sanitario britannico ha affrontato l'emergenza pandemica.

All'esordio della pandemia gli ospedali nei cui pronto soccorso si sono riversati i primi casi sintomatici sono stati i principali centri di trasmissione dell'infezione da coronavirus, con tassi di mortalità del 40% nei pazienti ricoverati nelle unità di terapia intensiva, e numeri elevati di pazienti deceduti in solitudine.

Sia gli ospedali che i centri di medicina generale hanno dovuto affrontare la pandemia con strutture inadeguate e strumenti di diagnosi e cura insufficienti, in assenza di strategie per supportare la gestione domiciliare dei pazienti, per ridurre i ricoveri o gli accessi non necessari in pronto soccorso, e per ottimizzare l'uso delle risorse del servizio sanitario nazionale.

Per quanto riguarda la risposta al COVID-19 fornita dalla medicina generale, la rapida trasformazione dell'assistenza resa possibile dall'introduzione di consultazioni telefoniche, via e-mail e tramite videochiamate ha permesso una certa continuità di assistenza, sebbene solo alcuni gruppi selezionati di persone abbiano potuto ricevere consultazioni di persona: si è trattato di quei pazienti per i quali l'esame obiettivo avrebbe potuto cambiarne la gestione in modo rilevante, e per i quali il beneficio della visita superava il rischio di contrarre l'infezione da SARS-CoV-2.

Per i pazienti sintomatici, è stato creato un call center dedicato (NHS 111) in grado di assicurare un rapido accesso ai test molecolari per SARS-CoV-2. Nonostante l'utilizzo del call center abbia favorito la diagnosi immediata, esso ha portato ad un utilizzo eccessivo delle risorse legate alla medicina generale a livello territoriale, contribuendo a ridurre la possibilità di fornire appropriate risposte diagnostiche e terapeutiche per far fronte all'ondata epidemica.
Tra i principali limiti mostrati dal servizio di call center spicca l'inaccessibilità da parte del personale alle cartelle cliniche dei pazienti: il mancato accesso ad alcune informazioni fondamentali, quali le condizioni di salute generale e la situazione sociale dei pazienti, si è di fatto tradotto in un supporto insufficiente. Inoltre poiché il personale impiegato nel call center era stato istruito soltanto sulla gestione della fase acuta del COVID-19, non è stata data ai pazienti l'opportunità di avere sup-

> "L'assistenza da remoto ha favorito una certa continuità assistenziale, sebbene non estesa a tutte le popolazioni di pazienti e con output non sempre sufficienti"

porto laddove c'era la necessità di assistenza prolungata per il COVID-19 (Long COVID) o per altre condizioni di salute.
Uno dei setting che ha maggiormente sofferto le conseguenze di un insufficiente supporto da parte della medicina generale è quello rappresentato dalle case di cura (care homes), dove l'assistenza fornita dai medici di medicina generale ha fortemente risentito della modalità di lavoro a distanza.

Inoltre, la situazione delle care homes nel Regno Unito, come in molti altri paesi, è stata aggravata dall'inadeguatezza dei dispositivi di protezione individuale e dall'insufficiente disponibilità di test diagnostici per il COVID-19 destinati al personale ed agli ospiti, perdendo di conseguenza l'opportunità di contenere la diffusione dell'infezione.

Nel corso degli ultimi sei mesi, la medicina generale è stata principalmente dedicata alla vaccinazione di milioni di persone, dato che a meno di un anno di distanza dalla scoperta di SARS-CoV-2, sono stati studiati ed approvati vaccini e piattaforme vaccinali in grado di ottenere risultati strabilianti.

Nel Regno Unito il programma vaccinale ha ottenuto risultati eccezionali attraverso l'utilizzo di tre canali di somministrazione dei vaccini: gli ospedali, le sedi coordinate dai medici di base e, più recentemente, gli hub vaccinali, spesso coordinati sia dallo staff ospedaliero che da quello del centro di medicina generale.

Il fatto non sorprende, dato che il Regno Unito - paese contraddistinto da uno dei programmi vaccinali tra i più rapidi - è caratterizzato da un solido ed efficiente Sistema di sanità pubblica e da uno dei sistemi di assistenza sanitaria tra i più solidi al mondo. La medicina generale si è trovata nella condizione ideale per ottenere alte percentuali di individui vaccinati contro il COVID-19 (con oltre il 50% della popolazione che ha ricevuto due dosi di vaccino ad oggi) grazie all'esistenza di programmi di vaccinazione su larga scala già collaudati ed organizzati ogni anno contro l'influenza, ed allo stretto rapporto che la popolazione ha con il medico di famiglia.

Purtroppo non mancano le notevoli conseguenze indirette della pandemia sulla salute delle persone, infatti, si stima siano milioni le persone attualmente in attesa di interventi diagnostici e terapeutici per altre patologie sia sul territorio che negli ospedali e si pensa che saranno necessari più di due anni per recuperare il tempo dedicato unicamente alla prevenzione e alla cura del COVID-19.

> "Il successo della campagna di vaccinazione è stato legato all'utilizzo di più canali di somministrazione e agli esistenti programmi annuali di vaccinazione"

Pandemia da COVID-19 in Italia e Inghilterra: due gestioni a confronto

Margherita Bracchi, Alessia Dalla Pria
Chelsea and Westminster Hospital, Department of HIV Medicine, Londra
Imperial College, Department of Infectious Diseases, Londra

All'inizio di marzo 2020, l'informazione su ciò che avveniva in Italia da colleghi, amici e dalle nostre famiglie giungeva in tempo reale a noi infettivologhe italiane a Londra. La situazione ci sembrò subito surreale. In Inghilterra, infatti, pareva mancare la consapevolezza di quello che sarebbe presto capitato: il virus SARS-CoV-2 veniva equiparato ad un'influenza che si poteva controllare lavandosi bene le mani. Addirittura dal governo era stato trasmesso il messaggio che forse sarebbe stato meglio non cercare di confinare i contagi, in modo da ottenere più rapidamente una "immunità di gregge".
Mentre in Italia gli ospedali del Nord erano già saturi di pazienti e all'inizio di marzo veniva disposto il primo lockdown nazionale, e nei vari paesi europei si attivavano misure stringenti per contenere il virus, in Inghilterra la quotidianità delle persone non subiva variazioni: le scuole restavano aperte e spostamenti e raduni di persone erano consentiti.

Interventi tardivi e diffusione del virus

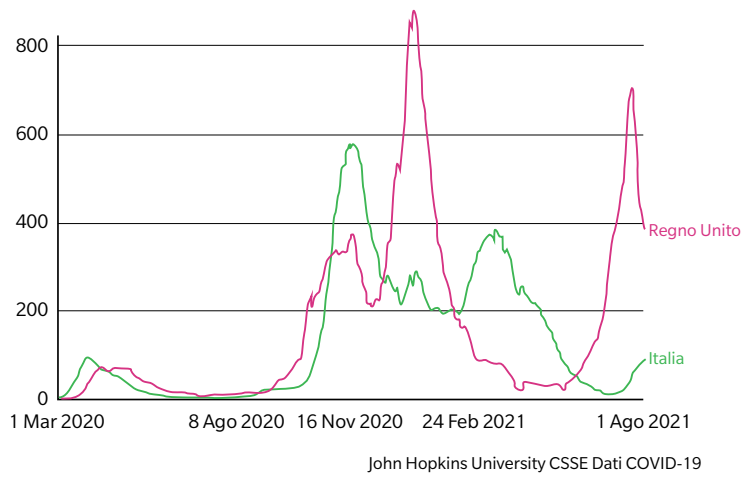
Indubbiamente la velocità e l'estensione della diffusione del virus, combinate alle tardive restrizioni di movimento delle persone, soprattutto agli inizi della pandemia, sono stati per entrambi i paesi il vero primo ostacolo al contenimento dei contagi, come è stato anche riportato dall'*Independent panel for pandemic preparedness and response* dell'OMS/UN (https://theindependentpanel.org/mainreport).
In Italia nella provincia di Bergamo, c'è stato un ritardo nell'imposizione della zona rossa, che ha comportato l'evoluzione di un focolaio epidemico di difficile controllo. Inoltre i problemi di approvvigionamento dei Dispositivi di Protezione Individuale (DPI) hanno accentuato le molteplici difficoltà gestionali iniziali.
In maniera simile, in Inghilterra, il ritardo nell'attivazione di misure restrittive forti, associato alla mancanza di DPI (oltre a raccomandazioni poco efficaci riguardo al loro uso) hanno giocato un ruolo cruciale nella diffusione precoce del virus, soprattutto all'interno delle strutture sanitarie. Diffusione che forse, almeno in parte, si sarebbe potuta limitare visto il preavviso di ciò che avveniva oltremare.

Spunti e riflessioni su differenze e similitudini nella risposta dei due sistemi sanitari all'infezione da SARS-CoV-2

La questione DPI

In Inghilterra sono state seguite le linee guida di *Public Health England*: mascherina chirurgica, schermi facciali/occhiali, un grembiule di plastica per la sola protezione anteriore e i guanti, erano considerati più che sufficienti per chiunque lavorasse a contatto con casi sospetti o confermati di COVID-19. L'uso di *respirators*, ovvero di maschere filtranti (tipo FFP2 o FFP3), veniva giustificato solo nelle aree "rosse" (terapia intensiva e aree semi-intensive di ventilazione non invasiva) o in caso di rianimazione cardio-polmonare, pena ammonizione per chi agiva diversamente. Inoltre, l'uso di mascherine chirurgiche all'interno di aree "pulite", non adibite cioè all'assistenza diretta del paziente, non solo non era obbligatorio all'interno dell'ospedale ma era addirittura proibito, al fine di evitare lo spreco di preziosi DPI.
Un approccio rischioso che avveniva nonostante fosse sempre più evidente la potenziale trasmissione virale da parte dei soggetti asintomatici (1). Questa situazione è rimasta invariata per mesi, fino al 15 giugno 2020 (l'uso obbligatorio di mascherina chirurgica nei mezzi pubblici e nei negozi è entrato in vigore ancora più tardivamente, solo il 24 luglio 2020).
Anche in Italia le linee guida dell'Istituto Superiore di Sanità erano basate su un approccio che supportava l'uso di filtranti facciali solo in caso di rischio di generazione di areosol. Qui però, a differenza dell'atteggiamento inglese molto più rigido nel seguire le linee guida, se disponibili (per esempio presso l'Ospedale Papa Giovanni XXIII, Bergamo) i filtranti venivano utilizzati per l`assistenza diretta a tutti casi di COVID-19.
L'evidenza scientifica del ruolo importante della trasmissione via areosol, piuttosto che principalmente droplets, a 18 mesi dall'inizio della pandemia ha poi dato ragione a questo comportamento più cautelativo (2).

FIG. 1 Numero di nuovi casi giornalieri confermati di COVID-19 per milione di persone in Italia e Regno Unito



In Inghilterra le indicazioni sui DPI sono cambiate il 1 giugno 2021, con raccomandazioni per l'uso di filtranti facciali per l'assistenza a malati di COVID-19 basate su una valutazione di rischio globale (ad esempio, considerando il tipo/durata di interazione con il paziente) e non limitata unicamente alla generazione o meno di aerosol.

Sorveglianza e gestione epidemiologica dei casi

L'approccio di sorveglianza epidemiologica in Italia e Inghilterra è stato alquanto distinto. Mentre in Italia si è assistito ad una grande variabilità inter-regionale dell'efficienza del *contact tracing* tramite sistema sanitario nazionale e medici di base, con aree di eccellenza come il Veneto (3), in Inghilterra, almeno nei mesi iniziali, la sorveglianza epidemiologica è stata quasi completamente inesistente. La carenza di test ha portato al loro utilizzo solo per i pazienti sintomatici con necessità di ricovero in ospedale. Mancava inoltre un sistema efficace di tracciamento dei contatti, la cui dichiarazione veniva lasciata alla buona volontà dei singoli "casi".

Inoltre nei mesi iniziali della pandemia, quando non vi erano dati certi sulla durata e modalità di transmissione del virus, in Italia l'atteggiamento è stato cautelativo: i malati dovevano rimanere in isolamento per un minimo di 14 giorni ed era inoltre necessaria la conferma di tampone molecolare negativo al termine della quarantena. In Inghilterra invece, l'isolamento era richiesto per 7-10 giorni, non era ritenuto indicato testare nessuno alla fine dell'isolamento, né in comunità né in ospedale prima della dimissione. Non venivano testati neppure gli anziani trasferiti dall'ospedale alle case di cura, a loro volta costrette, secondo la legistazione di quel periodo, ad accettare i pazienti. Il risultato è stato lo sviluppo di migliaia di fatali focolai pandemici tra marzo e agosto 2020, con un eccesso di mortalità di oltre 29.000 individui registrato nelle case di cura nella sola Inghilterra (4).

Dopo la prima ondata però il governo inglese ha investito fondi nel testing e nella sorveglianza delle nuove varianti. È stato creato un sistema efficace, rapido e di universale accesso sia per soggetti sintomatici sia per i contatti asintomatici con l'invito a testarsi il più possibile. I test molecolari e antigenici sono facilmente e gratuitamente accessibili dai cittadini tramite il sito web del governo, sia recandosi in centri di testing sparsi sul territorio sia con la possibilità di ricevere a casa i kit per test autodiagnostici in meno di 24 ore. Questo evita il problematico passaggio obbligato dalla medicina di base che in Italia intasa il sistema sanitario e rallenta la sorveglianza epidemiologica (**Figura 1**).

Dopo la prima ondata in Inghilterra molti fondi sono stati investiti nel testing e nella sorveglianza delle nuove varianti

Approccio terapeutico

Quando in Italia, nella disperata lotta al virus, si utilizzavano ampiamente cocktail di farmaci con indicazioni off label o ancora in via di sperimentazione senza il supporto di studi clinici randomizzati, in Inghilterra nessuno di questi farmaci poteva essere prescritto se non all'interno di trial clinici. L'approccio inglese di *Evidence Based Medicine* si è rivelato assolutamente vincente, ed ha portato all'arruolamento di migliaia di pazienti in studi clinici, come avvenuto per il *Recovery trial*, in cui sono stati reclutati a livello nazionale oltre 27.000 pazienti, e che per primo ha dimostrato una riduzione di mortalità e morbilità con l'uso di desametasone in pazienti ipossiemici (5), e ha gettato luce sull'inefficacia di altri farmaci usati ampiamente all'inizio dell'epidemia in Italia come idrossiclorochina, azitromicina o lopinavir/ritonavir. Queste terapie sono state utilizzate su larga scala in assenza di evidenza di clinica e con noto potenziale profilo di tossicità e interazioni farmacologiche importanti.

Altro aspetto fondamentale del diverso approccio dei due Paesi è quello delle linee guida. In Inghilterra l'ente NICE (*National Institute for Care Excellence*) ha rapidamente prodotto linee guida nazionali a cui i vari ospedali hanno fatto da subito riferimento, adattando in maniera pressoché uniforme le linee guida locali. In Italia invece ancora adesso si assiste ad un approccio clinico molto eterogeneo, forse per mancanza di divulgazione e applicazione di linee guida ufficiali di qualità come quelle della *Società italiana di malattie infetti-*

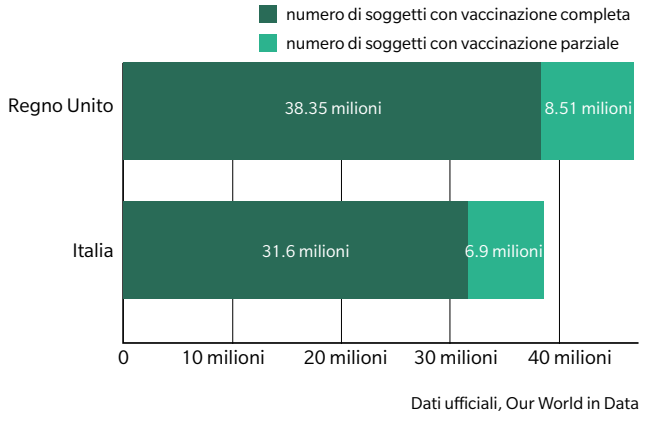
Ad oggi grazie ad una campagna vaccinale molto efficiente oltre il 50% della popolazione inglese ha ricevuto due dosi di vaccino

ve (SIMIT). Anche se, alla luce del crescente bagaglio di evidenza scientifica sulla pandemia da COVID-19, le difformità nella gestione terapeutica dei due paesi si sono attenuate nel corso dell'ultimo anno, continuano comunque a sussitere alcune differenze. Per esempio l'utilizzo degli anticorpi monoclonali (mAb) per le forme lievi/moderate. L'*Agenzia Italiana del Farmaco* (AIFA) ne ha approvato l'utilizzo mentre NICE sta aspettando un'evidenza scientifica di livello superiore e al momento in Inghilterra i mAb sono utilizzati solo all`interno di trial clinici.

L'approccio ai vaccini

Infine la scelta vincente delle autorità sanitarie inglesi è stata quella di investire sui vaccini, promuovendone la progressione della sperimentazione, lo sviluppo e la produzione su larga scala. Questo è avvenuto anche grazie alla possibilità di utilizzare una piattaforma vaccinale innovativa disponibile sul territorio, di Oxford/AstraZeneca, che ha portato ad ottenere con rigore scientifico e rapidità inaspettata la produzione di vaccini anti-SARS-CoV-2 efficaci e sicuri, seppur non infallibili.
Inoltre la possibilità di gestire a livello nazionale la compravendita di vaccini (senza essere cioè legati a scelte dettate dall'Unione Europea), insieme ad un approvvigionamento vaccinale rapidissimo e alla scommessa dell'efficacia del distanziamento delle dosi, hanno portato ad una campagna vaccinale tra le più efficienti d'Europa con, ad oggi (luglio 2021) oltre 78 milioni di dosi somministrate (più del 50% della popolazione con due dosi somministrate).
Altro punto di interessante confronto riguarda il differente approccio sul limite di età imposto per le vaccinazioni, in considerazione del rischio di trombosi e trombocitopenia associato al vaccino AstraZeneca. L'Inghilterra ha stabilito il limite di età sopra i 40 anni mentre in Italia il cut-off è 60 anni. L'approccio inglese, meno focalizzato sul rapporto rischio/beneficio individuale, ha dato nuovamente priorità all'aspetto di sanità pubblica.

FIG. 2 Numero di persone vaccinate in Italia e nel Regno Unito (1 agosto 2021) a confronto



Un aspetto che a nostro avviso ha avuto un impatto positivo sull'accettazione del piano vaccinale da parte della popolazione inglese rispetto a quella italiana (**Figura 2**) è stata la più chiara comunicazione dei piani attraverso una task force di esperti consolidata ed efficace guidata da Chris Whitty, infettivologo e chief medical officer.
In Italia si è assistito ad una mancanza di leadership e il continuo dibattito di colleghi infettivologi e microbiologi esperti con opinioni contrastanti divulgate dai media ha favorito confusione nell'opinione pubblica. In Inghilterra le voci dei singoli considerati esperti con opinioni contrastanti non sono state diffuse da media e social network nello stesso modo, e questo ha probabilmente favorito, in aggiunta alla policy di vaccinazione pianificata in UK, l'uptake vaccinale dei primi sei mesi.

Conclusioni

Un confronto sistematico della gestione pandemica tra i due paesi è in realtà molto complesso, e questo articolo vuole offrire spunti di riflessione sulle differenze e similitudini che più ci hanno colpito. La lotta al virus è oggi più che mai attiva sia in Italia sia in Inghilterra. Per poterne uscire vincitori, a nostro parere, bisogna continuare a usare le armi che si sono rivelate vincenti: investire sul testing, avere un approccio e linee guida uniformi *evidence based* ed infine, ovviamente, vaccinare.

1. Wilmes, P. et al. SARS-CoV-2 transmission risk from asymptomatic carriers: Results from a mass screening programme in Luxembourg. Lancet Reg. Health Eur. 2021; 4: 100056.
2. Greenhalgh, T. et al. Ten scientific reasons in support of airborne transmission of SARS-CoV-2. Lancet 2021: 397, 1603-1605.
3. Cassone A & Crisanti A. Can reasoned mass testing impact COVID-19 outcomes in wide community contexts?An evidence-based opinion: Mass testing and outcomes of COVID-19 in Lombardy and Veneto. Pathog. Glob. Health 2021; 115, 203-207.
4. Morciano M, et al. J. Excess mortality for care home residents during the first 23 weeks of the COVID-19 pandemic in England: a national cohort study. BMC Med. 2021; 19.
5. The RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. N. Engl. J. Med. 2021; 384, 693-704.

Le nuove varianti di SARS-CoV-2 e il loro impatto in salute pubblica

Fabrizio Maggi
Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università dell'Insubria

La storia dell'uomo è stata da sempre caratterizzata dalla comparsa di epidemie e/o pandemie anche prima di quella attuale, causata dal nuovo coronavirus SARS-CoV-2. Mai come adesso, però, forte è stato l'impatto che la pandemia ha avuto nel rendere universali conoscenze e concetti di Virologia, fin qui materia per pochi studiosi del settore. Ecco allora che termini come R0, spike, genoma, antigene e variante sono diventati di uso comune, spesso con conseguenti imprecisioni sulla loro esatta definizione ed interpretazione. Fra tutti, il termine "variante" è quello che forse ha assunto la più ampia universalità.

Come accade naturalmente a tutti i virus, in particolare quelli dotati di un genoma a RNA, il SARS-CoV-2 fin dalla sua comparsa ha iniziato a cambiare, introducendo nel genoma nuove mutazioni che il virus ha selezionato in base alla loro capacità di dare un vantaggio evolutivo. Sebbene la capacità di mutare sia minore per il SARS-CoV-2 rispetto a molti altri virus a RNA (1), il ceppo originario di Wuhan si è rapidamente diversificato in ceppi che, favoriti dall'introduzione di una o più mutazioni, hanno acquisito una migliore fitness e sono presto diventati prevalenti. Un isolato di SARS-CoV-2 mutato rispetto al virus originale è indicato col termine di "variante". Finora sono state identificate in tutto il mondo centinaia di varianti di SARS-CoV-2, molte delle quali caratterizzate da mutazioni che influenzano significativamente la biologia del virus. La comparsa di mutazioni ha infatti prevalentemente interessato il gene S del genoma di SARS-CoV-2, il cui prodotto proteico è deputato all'interazione con la cellula ospite ed è bersaglio principale della risposta immunitaria all'infezione. Altre regioni geniche hanno acquisito mutazioni, a dimostrazione di come l'intero genoma di SARS-CoV-2 stia subendo una forte pressione selettiva al cambiamento.

Classificazione delle varianti

L'evoluzione del virus è costantemente sotto attento monitoraggio da parte della comunità scientifica che, molto opportunamente, ha ritenuto di classificare le diverse varianti fin qui emerse in base al loro impatto sulla patogenesi, sulla clinica e sulla terapia del virus, attuando una sorta di screening volto a selezionare le sole varianti realmente significative. Attualmente, l'*Organizzazione Mondiale della Sanità* raccomanda di identificare le varianti con lettere dell'alfabeto greco e di suddividerle in due gruppi principali: le varianti di preoccupazione (*Variants of Concern*, VOC) e le varianti di interesse (*Variants of Interest*, VOI) (**Tabella 1**).

> Le VoC si associano a più elevata trasmissibilità, malattia più grave, maggior rischio di reinfezione e di *immune-escape*

È evidente come tale classificazione sia provvisoria perché dinamica e in costante aggiornamento, dovendo tener conto della continua comparsa di nuove varianti e dell'acquisizione di sempre più approfondite conoscenze su quelle già circolanti (2).

Un mutante di SARS-CoV-2 acquisisce la patente di VOI quando diventa capace di produrre cluster epidemici ad elevata trasmissibilità e/o risulta circolare in più aree del mondo. Ma è verso le VOC che è rivolta la più grande attenzione, visto che questi mutanti hanno acquisito le caratteristiche fenotipiche di maggior impatto sulle misure di prevenzione e controllo dell'infezione da SARS-CoV-2. Queste caratteristiche, infatti, possono essere associate ad una più elevata trasmissibilità, una maggior gravità della malattia, un più probabile rischio di reinfezione e un effetto di *immune escape* nei confronti di anticorpi monoclonali e/o risposta protettiva indotta dai vaccini (3). Non secondario è poi l'impatto che le VOC hanno sui test molecolari (e/o antigenici) usati per la diagnosi d'infezione. C'è evidenza, infatti, che le performance di alcuni saggi molecolari siano influenzate dalla presenza di mutazioni e forte è la raccomandazione all'uso di test multiplex che non abbiano esclusivamente il gene S come target d'amplificazione. Anche il possibile impatto di nuove mutazioni sui test diagnostici basati sulla rilevazione degli antigeni virali è in costante e attento monitoraggio.

La peculiarità più evidente e facilmente dimostrabile delle VOC è *la trasmissibilità*, sicuramente più elevata rispetto

Tab. 1 Principali varianti di SARS-CoV-2

Variante SARS-CoV-2	Origine (data d'identificazione)	Data di designazione	Lineage Pango	Lineage/clade GISAID	Clade Nextstrain	Mutazioni rilevate nella proteina Spike
Variant of Concern						
Alpha	Regno Unito (09/2020)	18/12/2020	B.1.1.7	GR/501Y.V1	20I (V1)	69del, 70del, 144del, (E484K*), (S494P*), N501Y, A570D, D614G, P681H, T716I, S982A, D1118H (K1191N*)
Beta	Sudafrica (05/2020)	18/12/2020	B.1.351	GH/501Y.V2	20H (V2)	D80A, D215G, 241del, 242del, 243del, K417N, E484K, N501Y, D614G, A701V
Gamma	Brasile (11/2020)	11/01/2021	P.1	GR/501Y.V3	20J (V3)	L18F, T20N, P26S, D138Y, R190S, K417T, E484K, N501Y, D614G, H655Y, T1027I
Delta	India (10/2020)	11/05/2021	B.1.617.2	G/478K.V1	21A	T19R, (G142D*), 156del, 157del, R158G, L452R, T478K, D614G, P681R, D950N
Variant of Interest						
Epsilon**	USA (03/2020)	05/03/2021	B.1.429	GH/452R.V1	21C	S13I, W152C, L452R, D614G
Zeta**	Brasile (04/2020)	17/03/2021	P.2	GR/484K.V2	20B/S.484K	E484K, (F565L*), D614G, V1176F
Eta	Vari paesi (12/2020)	17/03/2021	B.1.525	G/484K.V3	21D	A67V, 69del, 70del, 144del, E484K, D614G, Q677H, F888L
Theta	Filippine (01/2021)	24/03/2021	P.3	GR/1092K.V1	21E	LGV141-143del, E484K, N501Y, G593G, D614G, P681H, S875S, E1092K, H1101Y
Iota**	USA (11/2020)	24/03/2021	B.1.526	GH/253G.V1	21F	(L5F*), T95I, D253G, (S477N*), (E484K*), D614G, (A701V*)
Kappa	India (10/2020)	04/04/2021	B.1.617.1	G/452R.V3	21B	(T95I*), G142D, E154K, L452R, E484Q, D614G, P681R, Q1071H
Lambda	Perù (08/2020)	14/06/2021	C.37	GR/452Q.V1	20D	246del, 252del, G75V, T76I, L452Q, F490S, D614G, T859N

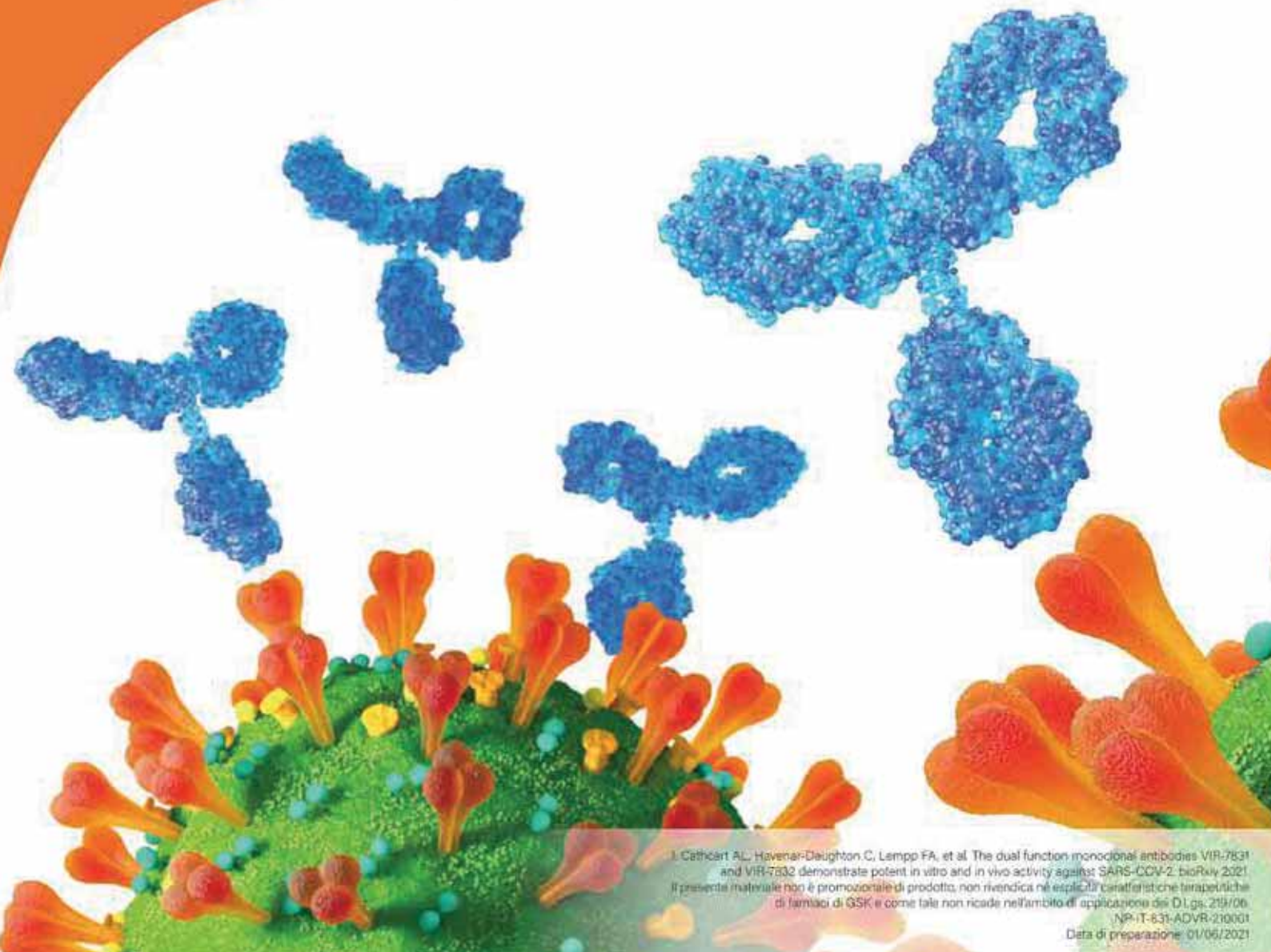
(*) = Mutazione rilevata soltanto in alcuni isolati
(**) = VOI recentemente declassate a "varianti sotto monitoraggio"

all'isolato non mutato di SARS-CoV-2 (4-5). La variante Alpha, identificata per la prima volta nel Regno Unito, e la Beta, originaria del Sudafrica, hanno dimostrato di essere circa 1,5 volte più trasmissibili del ceppo originario di Wuhan. Ancor più trasmissibile è la variante Gamma (2 volte in più rispetto al non mutato) e soprattutto la variante indiana Delta che, con una trasmissibilità di oltre 2,5 volte superiore alla variante Alpha, è oggi il mutante che desta la maggior preoccupazione in quanto a potenzialità di trasmissione.

Ancora non del tutto chiari i motivi alla base dell'aumento di trasmissibilità. Ci sono evidenze che le VOC possano produrre infezioni caratterizzate da livelli più elevati di virus. La variante Alpha, la più studiata sotto questo aspetto, appare produrre infezioni con titoli 1-2 volte superiori al ceppo originario (6), ed anche la capacità replicativa delle varianti Beta e Gamma risulta spesso particolarmente elevata. Tuttavia, questi dati meritano particolare attenzione: i saggi molecolari generalmente usati per la diagnosi di infezione da SARS-CoV-2 sono qualitativi e le differenze quantitative osservate sono misurate in Ct (*cycle threshold*), un parametro che di per sé non è un indicatore assoluto di quantità, tanto più quando l'analisi è condotta su campioni biologici (es. i tamponi respiratori) che mal si prestano ad indagini di tipo quantitativo. Anche la dimostrata capacità delle VOC (in particolare della Alpha) di indurre infezioni con più prolungata persistenza ed eliminazione del virus dall'apparato respiratorio è stata utilizzata per giustificarne la trasmissibilità. Ciò che maggiormente influenza la diffusibilità delle VOC è però il cambio conformazionale che alcune mutazioni determinano a carico della proteina Spike, in particolare della porzione RBD (*Receptor-binding domain*). La mutazione N501Y presente nelle varianti Alpha, Beta e Gamma e, in minor misura, la L452R, tipica della variante Delta, aumentano l'affinità di RBD per il recettore cellulare ACE2 (fino a più di 4 volte nel caso della variante Beta) determinando un legame molto più efficiente tra virus e cellula ospite che si traduce in un più efficace processo di infezione (7).

L'altro significativo aspetto associato alle VOC è la capacità di indurre *più severe manifestazioni cliniche*. Sebbene questa capacità osservata in tanti cluster epidemici sia stata spesso ritenuta solo conseguenza della rapidità di diffusione delle varianti, dati sempre più solidi stanno emergendo sul ruolo patogenetico diretto che le VOC potrebbero avere. In questa direzione, la dimostrazione di un'associazione

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

La selezione delle mutazioni fin qui acquisite sembra indirizzata all'incremento di trasmissibilità, ma le VOC impattano negativamente anche sulla risposta alla vaccinazione

fra infezione da variante Alpha e aumento del rischio di ospedalizzazione (10% in più rispetto al ceppo originale di Wuhan), di ricovero in terapia intensiva (1,5% in più) e di mortalità (fino all'8% in più in maschi oltre gli 84 anni di età). Ancor più elevato il rischio attribuito alle varianti Beta e Gamma: più 20% di ricovero in ospedale, più 2% in terapia intensiva.

Immune-escape e reinfezione

La maggior preoccupazione legata alle varianti è forse la loro *capacità di immune-escape*, ossia di innescare quel processo che può portare ad aggirare l'effetto protettivo dovuto agli anticorpi neutralizzanti prodotti a seguito di un'infezione naturale e/o di una vaccinazione o somministrati nel corso di una immunoterapia passiva (8). Il frammento RBD posto all'interno della proteina Spike di SARS-CoV-2 è l'hotspot della neutralizzazione del virus. Gli anticorpi anti-RBD, infatti, pur rappresentando una modesta proporzione delle IgG anti-Spike prodotte da soggetti naturalmente infettati, contribuiscono quasi alla totalità dell'attività neutralizzante. Ecco perché mutazioni introdotte nell'RBD, e più in particolare a livello dei residui amminoacidici 438-506 (es. la mutazione E484K), possono risultare le più dannose favorendo l'immune-escape della VOC che le ha acquisite.

Una prima conseguenza di questo *immune-escape* è associata alla possibilità delle VOC di contribuire a casi di *reinfezione*. La reinfezione da SARS-CoV-2 è un evento raro, con casi riportati al di sotto dell'1%, più frequenti in soggetti anziani e/o immunocompromessi. Ciò dimostra come gli anticorpi prodotti nel corso dell'infezione naturale siano efficaci nel neutralizzare le nuove infezioni con lo stesso ceppo di SARS-CoV-2, c'è tuttavia qualche evidenza che possano essere non completamente protettivi contro le infezioni dovute a VOC. Infatti, casi di reinfezione sono stati descritti con la variante Alpha, ma sono più numerosi quelli con le varianti Gamma e soprattutto Delta.

La recente introduzione dell'immunoterapia attiva e passiva nel contrasto alla diffusione dell'infezione da SARS-CoV-2 ha reso le VOC focus di moltissimi studi volti a definire la loro capacità di "sfuggire" al trattamento (9). La selezione delle mutazioni fin qui acquisite dal SARS-CoV-2 sembra soprattutto indirizzata verso l'incremento di trasmissibilità, però, è indubbio che le VOC abbiano qualche impatto negativo anche sulla risposta alla vaccinazione. L'entità dell'impatto è diversa per le differenti varianti e dipende molto anche dal tipo di vaccino utilizzato. I vaccini a mRNA, per esempio, sembrano pienamente efficaci contro la variante Alpha ma un po' meno protettivi contro la Beta, Gamma e Delta. La variante Beta appare anche più capace di sfuggire, sebbene parzialmente, agli anticorpi prodotti da altre tipologie di vaccino.

Impatto sulla terapia

Infine, per quanto riguarda la terapia in uso contro SARS-CoV-2, preliminari evidenze indicano che alcuni anticorpi monoclonali risultano meno efficaci contro le VOC ma soprattutto che il loro utilizzo è in grado, in alcuni casi, di contribuire alla selezione di mutazioni che pesantemente riducono la loro efficacia terapeutica (10).

In conclusione, l'impatto che le varianti di SARS-CoV-2 esercitano sulla salute pubblica rende prioritario il loro monitoraggio per caratterizzarne diffusione e potenzialità patogenetica e dimostra quanto importante sia la messa in atto di misure volte alla soppressione della replicazione del virus e della generazione di nuove e più pericolose varianti.

1. Rausch JW, Capoferri AA, Katusiime MG, et al. Low genetic diversity may be an Achilles heel of SARS-VoV-2. Proc Natl Acad Sci USA 2020; 117(40): 24614-24616.
2. Konings F, Perkins MD, Kuhn JH, et al. SARS-CoV-2 Variants of Interest and Concern naming scheme conducive for global discourse. Nat Microbiol 2021. https://doi.org/10.1038/s41564-021-00932-w.
3. ECDC. Public health impact of SARS-CoV-2 variants of concern: scoping review protocol. 18 May 2021.
4. Nicholas G. Davies NG, Sam Abbott S, et al. Estimated transmissibility, and impact of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in England. Science 2021; 372: 149.
5. Faria NR, Mellan TA, Whittaker C, et al. Genomics and epidemiology of the P.1 SARS-CoV-2 lineage in Manaus, Brazil. Science 2021; 372:815–821.
6. Kidd M, Richter A, Best A, et al. S-variant SARS-CoV-2 lineage B1.1.7 is associated with significantly higher viral load in samples tested by TaqPath polymerase chain reaction. J Infect Dis 2021; 223(10):1666-1670.
7. Binquan Luan B, Wang H, Huynh T, et al. Enhanced binding of the N501Y-mutated SARS-CoV-2 spike protein to the human ACE2 receptor: insights from molecular dynamics simulations. FEBS Lett 2021; 595:1454–1461.
8. Altmann DM, Boyton RJ, Beale R. Immunity to SARS-CoV-2 variants of concern. Science 2021; 371(6534):1103-1104.
9. Shapiro J, Dean NE, Madewell ZJ, et al. Efficacy estimates for various COVID-19 vaccines: what we know from the literature and reports. medRxiv May 21, 2021.
10. Starr TN, Greaney AJ, Dingens AS, et al. Complete map of SARS-CoV-2 RBD mutations that escape the monoclonal antibody LY-CoV555 and its cocktail with LY-CoV016. Cell Rep Med 2021; 2:100255.

Quale approccio clinico-terapeutico a domicilio per COVID-19?

Fredy Suter
MD, Azienda Socio-Sanitaria Territoriale (ASST) Papa Giovanni XXIII, Bergamo

L'attenzione dei sanitari si è concentrata, durante tutta l'epidemia di COVID-19, sulle possibili cure ospedaliere e solo marginalmente medici e ricercatori si sono dedicati all'assistenza domiciliare. Mancano, in questo senso, studi clinici specifici, se non relativi a qualche singolo farmaco. Un corretto e attivo approccio a domicilio è realmente possibile? Personalmente credo di sì. In collaborazione con alcuni clinici e ricercatori dell'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS di Bergamo, abbiamo perciò elaborato e proposto un algoritmo operativo con raccomandazioni clinico-terapeutiche per la cura a domicilio dei pazienti COVID-19 all'esordio dei sintomi, senza attendere l'esito di un eventuale tampone naso-faringeo, laddove vi fosse la difficoltà a farlo in tempo utile (1). Infatti, nei primi 2-3 giorni dell'infezione da coronavirus, la malattia è in fase di incubazione e il paziente presenta scarsi sintomi. Nei 4-7 giorni successivi la carica virale aumenta facendo comparire i primi sintomi (tra cui tosse, febbre, stanchezza, dolori muscolari, mal di gola, nausea, vomito, diarrea) che indicano un processo infiammatorio iniziale in risposta all'infezione virale. Ma ne può seguire una fase di eccessiva infiammazione che rappresenta il substrato su cui si può instaurare la polmonite interstiziale caratteristica di COVID-19. Iniziare a curare a domicilio il paziente trattandolo come si farebbe in qualsiasi altra infezione respiratoria assumendo un farmaco antinfiammatorio, fa sì che l'organismo limiti l'entità della risposta infiammatoria attivata per contrastare l'infezione virale. È da rilevare come dall'inizio dell'epidemia i farmaci antinfiammatori non-steroidei (FANS) e lo stesso cortisone erano stati sconsigliati per il rischio di peggiorare l'evoluzione dell'infezione. Di fatto queste obiezioni sono state smentite dalle esperienze cliniche e il cortisone è stato riconosciuto come il farmaco più efficace per contrastare la fase flogistica e in particolare la polmonite e la vasculite, nella malattia conclamata.

Le terapie domiciliari con antinfiammatori sono state recentemente autorizzate dalle Linee guida ministeriali

Agire sulla fase infiammatoria

Mentre nella prima fase della malattia, quando la replicazione virale è intensa, possono svolgere un ruolo rilevante i farmaci antivirali quali remdesivir, gli anticorpi monoclonali e il plasma iperimmune, nella fase infiammatoria, favorita principalmente dall'attivazione dell'enzima ciclo-ossigenasi-2 (COX-2), la terapia, specie in caso di danni d'organo, non può che essere rivolta a limitare la flogosi. Da qui l'interesse per i FANS, più specificamente quelli relativamente più selettivi nell'inibire l'attività di COX-2 rispetto a quella dell'enzima COX-1, quali nimesulide, celecoxib e simili (2). Altri FANS, inclusi acido acetilsalicilico, ketoprofene e ibuprofene hanno un effetto inibitorio equivalente su COX-1 e COX-2 o prevalente su COX-1.

Una proposta di intervento a domicilio

Da queste considerazioni nasce la proposta diagnostica-terapeutica per COVID-19 a domicilio presentata in una pubblicazione (versione aggiornata novembre 2020) in cui si illustra il razionale farmacologico e clinico per l'uso dei vari farmaci potenzialmente attivi nelle fasi iniziali infiammatorie della malattia (1). Con la collaborazione di 7 medici di famiglia e il coordinamento dell'Istituto Mario Negri, è stato condotto uno studio retrospettivo in 90 pazienti COVID-19 trattati a domicilio entro il 31 gennaio 2021, seguendo l'algoritmo di raccomandazioni proposto, partendo dai FANS (3). Questo gruppo è stato confrontato con 90 pazienti COVID-19 trattati a domicilio con regimi terapeutici diversi da quelli proposti. Questi soggetti erano paragonabili per età, genere, comorbidità e sintomatologia all'esordio e reclutati nella provincia di Bergamo durante la prima fase dell'epidemia (2020), nell'ambito di una ricerca precedente (studio ORIGIN), condotta dall'Istituto Mario Negri allo scopo di verificare eventuali fattori genetici che predispongono alla malattia (3). La durata della malattia e dei sintomi non sono apparsi sostanzialmente diversi nei due gruppi, mentre i soggetti ospedalizzati sono

Approccio clinico-terapeutico per COVID-19 a domicilio: una proposta

OBIETTIVI
- **Prevenire la fase infiammatoria della sindrome**
- **Limitare i ricoveri in ospedale**
- **Controllare rapidamente i sintomi e i disturbi clinici**

1. **Iniziare il più precocemente possibile nimesulide** 100 mg 1 cpr al mattino, 1 cpr alla sera o **celecoxib** 100/200 mg 1 cpr al mattino, 1 cpr alla sera o **acido acetilsalicilico** 500 mg 1 cpr al mattino, 1 cpr alla sera.
   (La scelta dell'uno o dell'altro farmaco può essere fatta sulla base di patologie epatiche che sconsigliano nimesulide o di patologie cardiache che sconsigliano celecoxib).
   Non consigliato paracetamolo per la sua limitata attività antinfiammatoria.
   Opportuna associazione con inibitori della pompa protonica.
2. **Dopo circa 3 gg dall'esordio** (o quando sono trascorsi più giorni e si vede il paziente per la 1° volta) eseguire prelievo**(a domicilio) per emocromo, PCR, D-dimero, creatinina, ALT, glicemia.
3. **Se non ci sono indici di flogosi alterati** e il D-dimero è normale si prosegue con nimesulide o celecoxib o acido acetilsalicilico per un totale variabile di 8-12 gg. Le dosi dei singoli farmaci possono essere ridotte dopo i primi giorni in base alla evoluzione clinica favorevole.
4. **Dopo ulteriori 4-8 giorni**, specie in presenza di sintomi anche modesti (febbricola, tosse, rinite, odinofagia, dolori, astenia marcata) si procede a un secondo prelievo, ripetendo gli stessi esami.
5. **In presenza anche di modesta alterazione del D-dimero** si inizia eparina 4000 U/die s.c.
6. **In presenza di rialzo degli indici di flogosi** (PCR, leucocitosi, neutrofilia) o saturazione O2 < 94% (in aa) si esegue un Rx o una ecografia del torace e, in genere, si inizia cortisone (la dose può essere variabile; si propone desametazone 8 mg 1 fl x os o im dopo colazione, x 3 gg, poi desametasone 4 mg x 3 gg, poi desametasone 2 mg x 3 gg la terapia steroidea può essere prolungata di qualche giorno, in caso di polmonite interstiziale o in base alla evoluzione clinica non favorevole). Quando si inizia lo steroide si sospende nimesulide/celecoxib/acido acetilsalicilico. Nei rari casi in cui persiste febbre o in presenza di una polmonite interstiziale si può aumentare la dose di cortisone o aggiungere allo steroide nimesulide 1 cpr da 100 mg/die. Si prosegue il trattamento con inibitori di pompa protonica.
7. L'antibiotico (azitromicina 500 mg 1 cpr/die o amoxiclavulanato 2-3 g/die x 6-8 gg) si riserva ai soggetti con sospetta o confermata polmonite batterica, sospetta infezione batterica secondaria delle vie respiratorie superiori, o in soggetti molto fragili.

** L'esecuzione del prelievo non è indispensabile, specie nei pazienti a decorso favorevole

Questa proposta consentirebbe ai medici di famiglia di assistere i pazienti in prima persona attraverso l'impiego di farmaci di uso comune

stati 2 (2,2%) nel gruppo dei soggetti trattati secondo l'algoritmo proposto e 13 (14,4%) nel gruppo di confronto trattato in modo tradizionale (principalmente con paracetamolo). Considerati i limiti dello studio che non è prospettico, né randomizzato, è ovvio che sono necessarie conferme di questi risultati. In termini descrittivi, sono stati trattati a domicilio circa altri 400 pazienti con il nostro protocollo e il tasso di ospedalizzazione si è mantenuto nell'ordine del 2%. Da segnalare anche che uno studio recente pubblicato da *Lancet Respiratory Medicine* propone un trattamento precoce per il COVID-19 utilizzando basse dosi di cortisone per via inalatoria (budesonide) con risultati simili a quelli da noi ottenuti in termini di riduzione dei casi gravi che richiedono ospedalizzazione (4). Sembra quindi che una terapia antinfiammatoria con FANS o con budenoside, iniziata fin dai primi sintomi manifesti del COVID-19, anche prima dell'esito del tampone, possa attenuare i disturbi della "fase virale" simil-influenzale, ma sia anche in grado di favorire un controllo, almeno parziale, della successiva esasperata risposta citochinica della malattia.

I nostri risultati sono stati ottenuti grazie a medici di famiglia attenti ed impegnati a seguire assiduamente i pazienti in tutte le fasi della malattia. Se confermata, la nostra proposta di approccio clinico-terapeutico ai pazienti COVID-19 a domicilio può consentire di assisterli in prima persona, per la sua semplicità e per l'impiego di farmaci di uso comune e potrebbe essere adottata diffusamente dai medici del territorio con lo scopo di riappropriarsi del loro ruolo insostituibile (e del loro prestigio messo a dura prova da questa pandemia!). È infine da sottolineare che nelle più recenti linee guida ministeriali per l'approccio domiciliare al COVID-19 è stato autorizzato l'impiego di farmaci antinfiammatori.

1. Suter F, Perico N, Cortinovis M, Remuzzi G. A recurrent question from a primary care physician: How should I treat my COVID-19 patients at home? An update. Clin Med Invest. 2020;5:1-9.
2. FitzGerald GA, Patrono C. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. N Eng J Med. 2001; 345(6):433-42.
3. Suter F, Consolaro E, Pedroni S, et al. A simple, home-therapy algorithm to prevent hospitalisation for COVID-19 patients: A retrospective observational matched-cohort study. EClinicalMedicine. 2021; Jun 9;100941.
4. Ramakrishnan S, Nicolau DV Jr, Langford B, et al. Inhaled budesonide in the treatment of early COVID-19 (STOIC): a phase 2, open-label, randomised, controlled trial. Lancet Resp Med.2021;9(7):763-772.

Long acting coming soon: modalità di gestione in *real life*

Stefano Bonora
Clinica Malattie Infettive, Università di Torino

La prossima disponibilità di cabotegravir (CAB) e rilpivirina (RPV) in formulazione long acting (LA) apre una nuova ed entusiasmante era della terapia antiretrovirale. A fronte dell'elevata efficacia e tollerabilità mostrate, tale strategia impone al clinico nuove modalità di gestione dei pazienti.

Un punto nodale è rappresentato dalla compliance dei pazienti nel senso di mancato rispetto delle tempistiche di somministrazione. In tali situazioni, infatti, devono essere disponibili precisi consigli gestionali al fine di evitare una esposizione farmacologica subottimale. Ricordiamo che, a fronte della emivita plasmatica massimale, l'esposizione media ai due farmaci LA è inferiore a quella assicurata dalla schedula orale, seppur entro i margini che garantiscono l'efficacia virologica. In caso di significativi ritardi nella somministrazione delle dosi il rischio è che le concentrazioni scendano al di sotto dei valori minimi di efficacia (per esempio EC50) con una lenta discesa temporale, causata dalla lunga emivita dei farmaci, e quindi un prolungato stazionamento nella zona di esposizione farmacologica subottimale, elemento di comprovato rischio di selezione di mutazioni di farmacoresistenza anche per composti considerabili a barriera genetica medio-alta (1).

La soglia temporale di ritardo: gli scenari ipotizzati

Un primo punto è la definizione della soglia temporale di tolleranza massima, ovvero sino a quando può essere posticipata (o anticipata) la somministrazione intramuscolare di CAB e RPV rispetto alla data indicata? E per contro cosa è necessario fare in caso il paziente si presenti oltre questa scadenza temporale?

La soglia temporale di ritardo è stata definita in 7 giorni, che va considerato dunque il ritardo massimo accettabile nella somministrazione delle dosi. Ne conseguono alcuni scenari che possono descrivere in modo sufficientemente accurato le diverse situazioni verificabili nel setting clinico (2,3).

Scenario A. Qualora il paziente si presenti o programmi di presentarsi con ritardo inferiore ai 7 giorni non deve assumere farmaci per os. Dopo la somministrazione ritardata il paziente prosegue con il calendario delle somministrazioni bimestrali definito in origine, senza alcuna variazione (**Figura 1**, **a-b**).

> Ritardi nella somministrazione possono ridurre le concentrazioni al di sotto dei valori minimi di efficacia con il rischio di esposizione farmacologica subottimale e selezione di mutazioni di resistenza

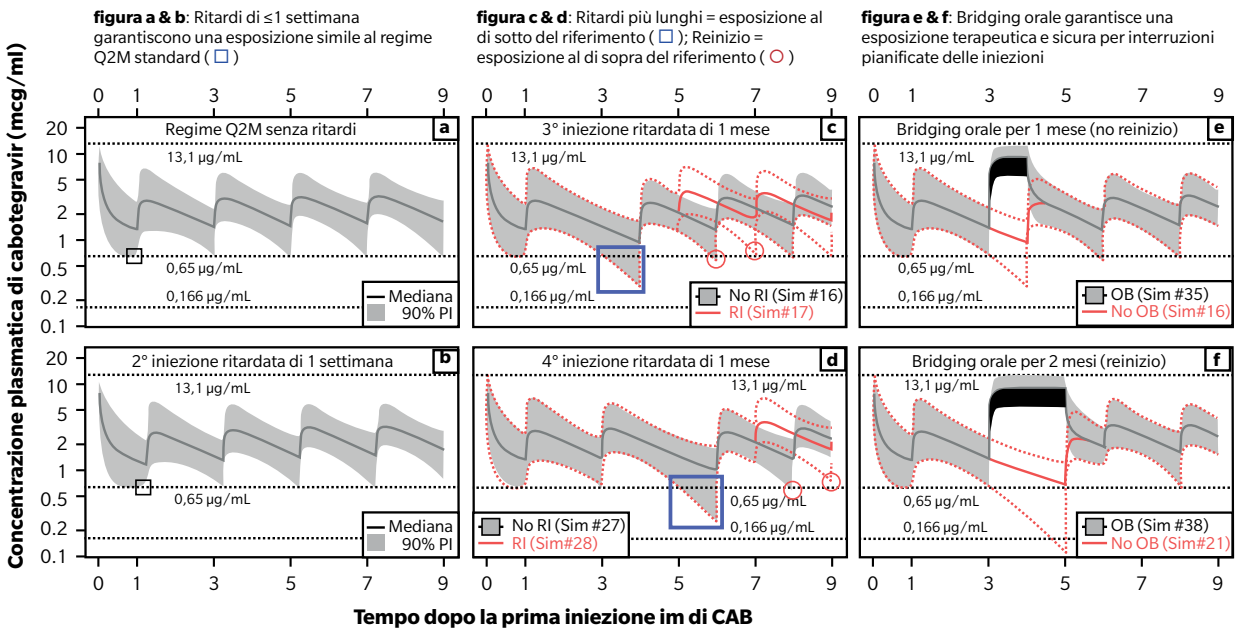
Scenario B. Qualora il paziente tardi o preveda di tardare oltre i 7 giorni gli viene consigliato di iniziare una bridging therapy con i medesimi composti CAB e RPV, assunti in monosomministrazione quotidiana per via orale (formulazione che sarà disponibile insieme alla sospensione orale iniettabile im). Questo sottende la disponibilità per il paziente di tali formulazioni quale strategia di emergenza.

La gestione delle iniezioni successive in caso di ritardi di somministrazione di oltre una settimana si differenzia in funzione della stessa durata del ritardo terapeutico, come sintetizziamo di seguito.

Scenario B-1: ritardo di somministrazione dei farmaci di un periodo compreso tra 1 e 4 settimane. In tal caso viene consigliata al paziente l'assunzione di CAB e RPV in formulazione orale daily sino alla successiva somministrazione intramuscolare (**Figura 1**, **c-d**). In seguito la schedula terapeutica per via im prosegue con somministrazione ogni due mesi calcolati dalla stessa somministrazione ritardata (2,3).

Scenario B-2: ritardo di somministrazione dei farmaci di un periodo oltre le 4 settimane. In tale situazione il paziente deve ovviamente proseguire l'assunzione dei composti orali sino alla somministrazione intramuscolare (**Figura 1**, **e-f**). Successivamente il paziente deve riprendere la schedula iniziale, ovvero una seconda somministrazione ad 1 mese di distanza e dopo questa la somministrazione abituale ogni 2 mesi (2,3).

FIG. 1 Simulazioni delle concentrazioni di CAB in funzione del ritardo di somministrazione: strategie di bridging con terapia orale



OB: bridging orale; PI: intervallo di previsione; RI: reinizio del regime Q2M

Modificata da Kelong H et al. IDWeek 2019, abstract 1532

La somministrazione dei farmaci: le problematiche

Un secondo elemento è la necessità di una adeguata somministrazione dei farmaci. Nell'analisi dei pochi fallimenti osservati negli studi registrativi, si sono evidenziati, oltre a fattori di rischio squisitamente virologici (presenza al baseline di mutazioni per NNRTI, sottotipo A6 o A1), anche elementi demografici quali il sesso femminile e, specialmente, un BMI uguale o superiore a 30 (4). Questo fa supporre che non rivestano un ruolo importante solo le modalità di conservazione e preparazione dei farmaci, nel senso di rispetto della catena del freddo e adeguata diluzione dei preparati, ma pure la modalità di iniezione. Laddove quest'ultima avvenga in regione anatomica senza componente adeguata, per esempio ove è presente un pannicolo adiposo ben rappresentato, il conseguente assorbimento dei farmaci potrebbe risultare alterato (1). Infatti, negli studi registrativi i soggetti in fallimento virologico hanno mostrato una esposizione plasmatica ai farmaci uniformemente ai livelli inferiori del range atteso.

È molto importante l'adeguata somministrazione dei farmaci LA, così come la loro modalità di conservazione e preparazione

In conclusione, la preparazione gestionale della terapia LA deve coinvolgere tutte le figure sanitarie implicate assieme ai pazienti stessi, al fine di rinnovare una nuova alleanza terapeutica che consenta di conoscere e condividere le strategie già individuate per trattare con successo tutte le situazioni di *real life* che si discostano dagli schemi preordinati.

1. Hodge D, Back DJ, Gibbons S et al. Pharmacokinetics and Drug–Drug Interactions of Long-Acting Intramuscular Cabotegravir and Rilpivirine. Clin Pharmacokinet 2021; 60, 835–853.
2. Han K, Baker M, Pate P et al. Population Pharmacokinetic (PPK) Modeling and Simulation of Long-Acting (LA) Cabotegravir (CAB) to Inform Strategies Following Dosing Interruptions in HIV-1 Infected Subjects. IDWeek 2019, abstract 1532.
3. Rossenu S, Neyens M, Van Solingen-Ristea R et al. Population pharmacokinetic (PopPK) modeling and simulation of monthly intramuscular (IM) long-acting rilpivirine (RPV LA) to inform strategies following dosing interruptions in HIV-1 infected subjects. IAC 2020, PEB0264.
4. Jaeger H, E. Overton T and Richmond G. Week 96 Efficacy and Safety of Cabotegravir + Rilpivirine every 2 months: ATLAS-2M. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections Boston 2021, abstract 401.

Imaging nello *screening* cardiovascolare nelle persone con HIV

Paolo Maggi, Angelo Iodice, Addolorata Masiello, Filomena Simeone
Unità Operativa Complessa di Malattie Infettive e Tropicali a Direzione Universitaria. Azienda Ospedaliera di Rilevanza Nazionale ed Alta Specializzazione S. Anna e S. Sebastiano – Caserta

Negli ultimi vent'anni circa la prevalenza di patologie croniche non infettive, o comorbilità, tra le persone che vivono con HIV (PLWHI) è progressivamente aumentata come conseguenza dell'invecchiamento fisiologico, dell'infiammazione cronica, dell'attivazione immunitaria sistemica e, in alcuni casi, dell'esposizione a lungo termine a regimi antiretrovirali con specifiche tossicità. Indubbiamente le patologie cardiovascolari rappresentano, al pari di quanto avviene nella popolazione libera, le più frequenti comorbilità nelle PLWH e richiedono particolare attenzione in termini di diagnosi precoce e di appropriata gestione. Le attuali linee-guida raccomandano l'utilizzo di algoritmi per la stima del rischio cardiovascolare (Framingham, ASCVD, D:A:D, etc.). Sebbene essi siano uno strumento utile, va sempre ricordato che possono sottostimare il reale rischio individuale.
Considerato che il PLWH è di per sé a maggior rischio cardiovascolare in quanto soggetto potenzialmente esposto ad uno stato infiammatorio cronico, nel caso le carte del rischio lo collochino ad un livello intermedio o elevato, è sempre opportuno riclassificarlo con indagini strumentali per individuare la presenza di un danno subclinico. A questo fine, al pari di quanto avviene nella popolazione libera, sono stati proposti vari approcci diagnostici basati su metodiche di *imaging* cardiovascolare. In sintesi, l'attuale diagnostica strumentale nello screening cardiovascolare può essere classificata come indicato in **Tabella 1**.

Tab. 1 Diagnostica strumentale nello screening cardiovascolare

Test diagnostici di danno funzionale
Velocità dell'onda di polso carotido-femorale (carotid- femoral pulse wave velocity -cfPWV)
Indice pressorio caviglia braccio (brachial-ankle pulse wave velocity-ABI)
Indice vascolare cuore-caviglia (cardio-ankle vascular index-CAVI)
Test diagnostici di danno strutturale
Valutazione dello spessore medio intimale (IMT)
Valutazione del coronary calcium score (CAC)
Angio-TC coronarica

I pazienti con rischio intermedio/elevato, vanno riclassificati con indagini strumentali per individuare la presenza di un danno subclinico

Test diagnostici di danno funzionale: in soggetti sani, i valori di pressione sistolica sono fisiologicamente più elevati a livello delle estremità inferiori rispetto a quelle superiori. La relazione tra i due valori pressori può essere quantificata dall'indice pressorio caviglia-braccio (ABI). Sebbene una riduzione di questa ratio è prognostica di malattia aterosclerotica di stadio avanzato (1), la rigidità di parete arteriosa è primariamente causata dall'arteriosclerosi, che è una patologia della media correlata all'invecchiamento normale o patologico, diversamente dalla aterosclerosi, che è una patologia dell'intima-media che coinvolge in maniera non uniforme le pareti vascolari. La rigidità di parete (*stiffness*) dovuta all'arteriosclerosi determina una accelerazione della velocità dell'onda sfigmica proporzionale al grado di danno.
Sono state descritte diverse tecniche, invasive e non, per la misurazione della *stiffness* della parete arteriosa: la *carotid-femoral pulse wave velocity* (cfPWV) e la *brachial-ankle PWV* (baPWV) sono attualmente considerate, almeno in parte, un surrogato clinico di endpoint. Più di recente è stato introdotto il *cardio-ankle vascular index* (CAVI). Il CAVI è stato correlato con diverse patologie aterosclerotiche e arteriosclerotiche (1).

Test diagnostici di danno strutturale: (valutazione dello spessore medio-intimale - IMT - mediante *eco-color Doppler* dei vasi epi-aortici e valutazione del *coronary calcium score-CAC*) hanno dimostrato di essere in grado di predire gli eventi cardiovascolari in maniera indipenden-

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);

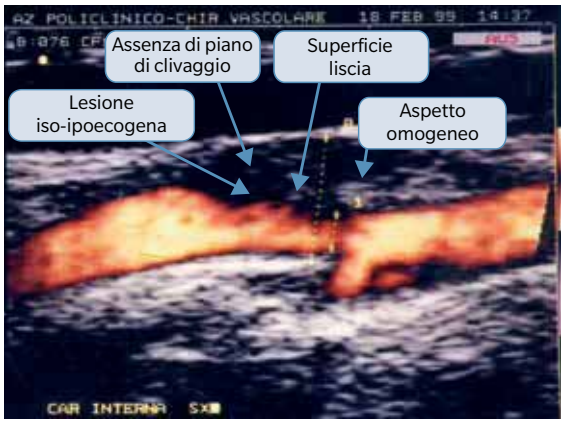
▼Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni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

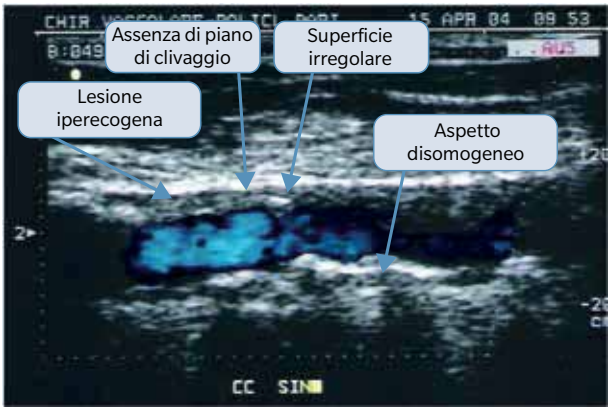
ViiV Healthcare Srl, Via dell'Agricoltura 7, 37135 Verona - Italy
© 2020 ViiV Healthcare group of companies. All right reserved.
Trademarkes are owned by or licensed to ViiV Healthcare group of companies
PM-IT-DGR-ADVT-190002 - Depositato presso AIFA in data 29/11/2019.

ViiV Healthcare

FIG. 1 e **2** Eco Doppler dei tronchi sovra aortici



Esempio di placca infiammatoria caratterizzata da una struttura omogenea, iso-ipoecogena, superficie endoluminale liscia, assenza di piano di clivaggio con gli strati sottostanti



Esempio di placca ateromasica caratterizzata da struttura disomogenea, iperecogena, con presenza di calcificazioni all'interno e relativi coni d'ombra, superficie endoluminale irregolare, piano di clivaggio con gli strati profondi presente

L'eco-color Doppler dei vasi carotidei è considerato strumento diagnostico e prognostico valido, economico, non invasivo e ripetibile

te dai fattori di rischio classici e, pertanto, possono essere utilizzati per riclassificare il rischio cardiovascolare intermedio. In realtà alcuni dubbi sono stati sollevati sul reale valore predittivo di score intermedi di CAC (2). Peraltro, l'eco-color Doppler dei vasi carotidei è attualmente considerato uno strumento diagnostico e prognostico valido, economico, non invasivo e ripetibile. Evidenze hanno dimostrato la presenza di un elevato IMT in soggetti ad alto rischio o con malattia aterosclerotica subclinica. La presenza di una placca ateromasica all'ecocolor-doppler carotideo (ovvero uno spessore >1.5 mm in qualunque distretto) conferisce un'accuratezza diagnostica superiore per il rischio di un futuro infarto del miocardio rispetto a IMT ed ha un significativo potenziale di riclassificazione nei soggetti a rischio intermedio.

Individuare pertanto una placca all'indagine eco-color Doppler richiede un approccio più incisivo nella correzione dei fattori di rischio tradizionali (1). Nelle **figure 1** e **2** sono illustrati due esempi di *eco Doppler* dei tronchi sovra aortici.

Negli ultimi anni sono emersi diversi studi basati su metodiche più sofisticate, costose e meno facilmente disponibili come la *angio-TC* coronarica (3).

Lo studio della placca, sia con angio-TC (4), che con eco color Doppler (5) ha recentemente consentito di monitorizzare i benefici delle terapie con statine nella riduzione e nella modifica delle caratteristiche infiammatorie delle lesioni. Le placche infiammatorie, che sono facilmente individuabili sia all'*imaging* con angio-TC coronarica che a quella ecografica sono infatti più vulnerabili e, dunque, a maggior rischio di rottura. Un ulteriore possibile limite della diagnostica basata su TC coronarica, oltre al costo e alla difficile accessibilità, è il fatto che non fornisce informazioni su un distretto importante quale è l'arteria carotidea che, fra l'altro, rifornendo l'encefalo, è critica nel monitoraggio del rischio stroke.

1. Vlachopoulos C, Xaplanteris P, Aboyans V, et al. The role of vascular biomarkers for primary and secondary prevention. A position paper from the European society of cardiology working group on peripheral circulation: endorsed by the association for research into arterial structure and physiology (ARTERY) society. Atherosclerosis. 2015;241(2):507–532.
2. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on clinical practice guidelines. Circulation. 2019; 139:e1046–e1081.
3. Post WS, Budoff M, Kingsley L, et al. Associations between HIV infection and subclinical coronary atherosclerosis. Ann Intern Med. 2014;160(7):458-67.
4. Foldyna B, Lo J, Mayrhofer T, et al. Individual coronary plaque changes on serial CT angiography: Within-patient heterogeneity, natural history, and statin effects in HIV.J Cardiovasc Comput Tomogr. 2020;14(2):144-148.
5. Longenecker CT, Sattar A, Gilkeson R, et al. Rosuvastatin slows progression of subclinical atherosclerosis in patients with treated HIV infection. AIDS. 2016 30(14):2195-203.

Sorveglianza molecolare e filogenetica di HIV

Lavinia Fabeni[1], Giorgio Bozzi[2]
[1]Laboratorio di Virologia e Biosicurezza, Istituto Nazionale per le Malattie Infettive "Lazzaro Spallanzani"- IRCCS, Roma
[2]Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Unità di Malattie Infettive, Dipartimento di Medicina Interna, Milano

Secondo i dati dell'ultimo report UNAIDS, nel 2020 ci sono state, in tutto il mondo, 1.5 milioni di nuove diagnosi di infezione da HIV e sono 38 milioni le persone che vivono con l'infezione da HIV (1).
Il 2019 ha fatto registrare 24.801 nuove diagnosi di HIV nei 30 paesi dell'Unione/Area Economica Europea (2).
In Italia, alla fine del 2019 sono state riportate 2.531 nuove diagnosi, con un'incidenza di 4.2 per 100.000 residenti. Il dato, seppure in lieve diminuzione dal 2012, rende testimonianza della necessità di affinare gli interventi di prevenzione internazionali e locali. (3).

L'analisi filogenetica come strumento di sorveglianza

L'introduzione del test genotipico di resistenza per HIV come elemento integrante l'assistenza clinica fornisce da anni una fonte di dati per diversi tipi di studi.
L'abbondanza di sequenze del gene *pol* di HIV ci consente di utilizzare approcci filogenetici - metodi che utilizzano la distanza genetica per stabilire le relazioni tra un gruppo di organismi - per indagare su diversi aspetti (**Figura 1**).
Accanto ai tradizionali metodi epidemiologici, l'analisi filogenetica è oggi infatti uno strumento per caratterizzare la dinamica della trasmissione di HIV, localizzare cluster molecolari di trasmissione locali o estesi (e quindi identificare i fattori che si associano alla trasmissione), tracciare la circolazione di nuovi sottotipi virali o sottotipi che fino a un determinato momento circolavano solamente in altri luoghi, come conseguenza dei numerosi flussi migratori.
Una considerevole proporzione delle nuove diagnosi è infatti coinvolta in cluster molecolari di trasmissione (4-7).

L'importanza di conoscere il sottotipo virale

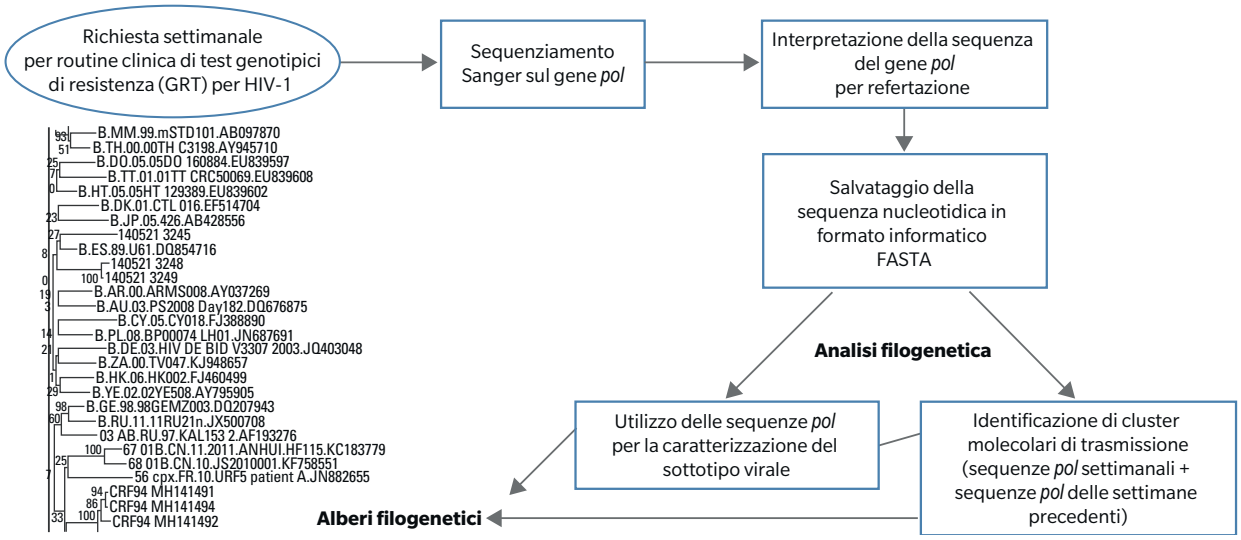
Sebbene esistano algoritmi online in grado di predire i sottotipi di HIV, l'analisi filogenetica rimane il gold standard per identificarli nel modo più corretto ed è fondamentale per migliorarne la caratterizzazione (8).
Conoscere il sottotipo virale è molto importante, oltre che dal punto di vista epidemiologico, anche da quello clinico, poiché diversi sottotipi possono influire sull'attività di alcuni farmaci antiretrovirali e sulla progressione della malattia (9,10). In Italia e nel resto d'Europa, i flussi migratori degli ultimi anni hanno contribuito a determinare un cambiamento della variabilità di HIV in termini soprattutto di circolazione di sottotipi non-B puri e forme ricombinanti circolanti (CRFs) (11,12), tale da raggiungere ad oggi una situazione di circolazione di sottotipi non-B in Italia al pari di quelli B e, non solo a carico dei migranti, ma ormai anche a carico degli italiani (6,7,11).

Caratterizzazione dei cluster molecolari di trasmissione

Nel contesto del monitoraggio epidemiologico risulta estremamente importante anche la caratterizzazione tramite analisi filogenetica di cluster molecolari di trasmissione, che possono includere individui con comportamenti a rischio e spesso infettati da virus resistenti ai farmaci antiretrovirali (4-6,11). Questo ci aiuta a comprendere più approfonditamente le dinamiche di trasmissione di HIV tra determinati gruppi di persone, cruciali per le strategie di prevenzione, e la diffusione della resistenza trasmessa, che può compromettere l'efficacia della terapia nel paziente con nuova diagnosi di HIV.
Diversi studi italiani (4,6,7,11,12) hanno messo in evidenza come il contributo delle indagini molecolari tramite filogenesi abbia permesso la caratterizzazione di diversi gruppi più o meno estesi di individui accomunati dall'essere infettati dallo stesso virus. Per la maggior parte dei casi gli individui inclusi nei cluster molecolari di trasmissione, rispetto agli individui infettati da HIV non riscontrati in cluster, erano omosessuali o bisessuali, più giovani, italiani, con una conta di CD4 più elevata. Gli individui in cluster erano inoltre spesso infettati, oltre che da sottotipo B, da sottotipi

L'analisi filogenetica è in grado di caratterizzare la dinamica di trasmissione, localizzare cluster molecolari e tracciare la circolazione di nuovi sottotipi virali

FIG. 1 Dalla richiesta del test genotipico di resistenza alla costruzione di alberi filogenetici



non-B, quali C, F1 e diversi CRFs come il CRF02_AG e vari CRFs_BF.

La resistenza trasmessa, in Italia, rimane costante intorno al 9-10% (6,7), ma comunque da tenere sotto controllo. A tal proposito, in alcuni casi sono stati riscontrati cluster di trasmissione includenti individui con resistenza trasmessa, soprattutto a carico degli inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (6,11).

Valido aiuto in ambito epidemiologico

Nonostante le strategie di prevenzione attuate per limitare l'infezione, HIV continua comunque a diffondersi rapidamente. L'analisi filogenetica può dare un valido aiuto nel monitoraggio della dinamica della circolazione e della trasmissione di HIV, soprattutto come supporto all'indagine epidemiologica tradizionale.

Dal punto di vista di sanità pubblica, un'accurata identificazione della circolazione dei ceppi circolanti e dei cluster molecolari di trasmissione è molto importante per poter quindi intervenire e prevenire nel modo più rapido possibile le nuove infezioni e bloccarne la trasmissione.

Dal punto di vista clinico il sottotipo virale può influire sull'attività di alcuni farmaci ARV e sulla progressione di malattia

1. https://www.unaids.org/en
2. https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/hivaids-surveillance-europe-2020-2019-data
3. Regine V, Pugliese L, Boros S, et al. Aggiornamento delle nuove diagnosi di infezione da HIV e dei casi di AIDS in Italia al 31 dicembre 2019. Notiziario ISS November 2020, 33:11.
4. Lai A, Bergna A, Simonetti FR, et al. Contribution of transgender sex workers to the complexity of the HIV-1 epidemic in the metropolitan area of Milan. Sex Transm Infect. 2020; 96(6):451-456.
5. Yerly S, Junier T, Gayet-Ageron A, et al. The impact of transmission clusters on primary drug resistance in newly diagnosed HIV-1 infection. AIDS. 2009; 23(11), 1415–1423.
6. Fabeni L, Alteri C, Di Carlo D, et al. Dynamics and phylogenetic relationships of HIV-1 transmitted drug resistance according to subtype in Italy over the years 2000-14. J Antimicrob Chemother. 2017; 1;72(10):2837-2845.
7. Rossetti B, Di Giambenedetto S, Torti C, et al. Evolution of transmitted HIV-1 drug resistance and viral subtypes circulation in Italy from 2006 to 2016. HIV Med. 2018; 19(9):619-628.
8. Pineda-Peña AC, Faria NR, Imbrechts S, et al. Automated subtyping of HIV-1 genetic sequences for clinical and surveillance purposes: performance evaluation of the new REGA version 3 and seven other tools. Infect Genet Evol. 2013; 19:337–348.
9. Abecasis AB, Deforche K, Snoeck J, et al. Protease mutation M89I/V is linked to therapy failure in patients infected with the HIV-1 non-B subtypes C. F or G. AIDS. 2005; 19:1799-1806.
10. Kouri V, Khouri R, Aleman Y, et al. CRF19_cpx is an evolutionary fit HIV-1 variant strongly associated with rapid progression to AIDS in Cuba. EBioMedicine. 2015; 2:244-254.
11. Fabeni L, Santoro MM, Lorenzini P, et al. Evaluation of HIV Transmission Clusters among Natives and Foreigners Living in Italy. Viruses. 2020; 23;12(8):791.
12. Sagnelli C, Uberti-Foppa C, Bagaglio S, et al. Molecular epidemiology of HIV-1 infection in immigrant population in northern Italy. Epidemiol Infect. 2020; 5;148:e19.

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

La gestione dei *late presenters* e le terapie di salvataggio in corso di pandemia di COVID-19

Barbara Rossetti
UOC Malattie Infettive e Tropicali, AOU Senese, Siena

Epidemiologia di HIV e momento storico

Nel 2019 i dati nazionali sulla sorveglianza delle nuove diagnosi di infezione da HIV hanno documentato 2531 nuove diagnosi di infezione da HIV e 571 segnalazioni di nuovi casi di AIDS (1). Il 70% dei casi di AIDS segnalati nel 2019 era costituito da persone che non sapevano di essere HIV positive con una quota di casi diagnosticati con un numero di CD4 inferiore a 350 cell/µL pari al 58,7%. La proporzione di queste diagnosi tardive, con bassi conteggi di CD4 o al momento dell'insorgenza dell'AIDS, non sembra diminuire sostanzialmente dal 2010 ed è sostanzialmente in linea con i report di altri paesi ad alto reddito (2). Questo potrebbe essere dovuto a una bassa percezione del rischio di contrarre l'infezione da HIV nella popolazione generale (3).

Le Regioni più colpite sono Liguria, Lombardia, Lazio, Toscana, Emilia-Romagna, Umbria, con l'evidente persistenza di un gradiente Nord-Sud nella diffusione della malattia nel nostro Paese (1).

Dai dati presenti in letteratura emerge che la pandemia di COVID-19 sta costringendo a un radicale rimodellamento dell'assistenza sanitaria, compromettendo la capacità di assistere i pazienti affetti da malattie croniche. È importante sottolineare che le esperienze cliniche hanno dimostrato una significativa riduzione delle strategie di screening, di prevenzione dell'HIV, ma anche un incremento delle visite disattese ed una riduzione delle prescrizioni della terapia antiretrovirale (ART) (4).

Soggetti naive

Le attuali linee guida raccomandano di iniziare la ART in tutti i soggetti con infezione da HIV indipendentemente dalla conta delle cellule CD4, poiché l'inizio precoce dell'ART è risultato associato a una ridotta morbilità e mortalità e ad un migliore recupero immunologico (5).

L'inizio del trattamento subito dopo la diagnosi è raccomandato prioritariamente nei *late presenters* (LP), con l'eccezione di quei soggetti con diagnosi di alcune infezioni opportunistiche per i quali si raccomanda di differire l'inizio della ART per evitare la sindrome infiammatoria da immunoricostituzione (IRIS) (5), tuttavia la strategia terapeutica ottimale in questo contesto è ancora dibattuta.

Il regime antiretrovirale ottimale per l'inizio della terapia dei LP dovrebbe essere caratterizzato da elevata efficacia, tollerabilità e barriera genetica, in modo che il trattamento possa essere iniziato tempestivamente, anche prima dell'acquisizione dei risultati del test di resistenza genotipica eseguiti alla diagnosi, che spesso richiede troppo tempo nella maggior parte dei contesti clinici, in particolare in era pandemica.

Gli inibitori dell'integrasi di seconda generazione (INSTI) sono raccomandati in regimi di prima linea dalle attuali linee guida (5), poiché presentano tutte queste citate caratteristiche, insieme ad un'elevata tollerabilità e ad un basso rischio di interazioni farmacologiche. Tuttavia, sono disponibili pochissimi dati sul loro impiego in prima linea in pazienti LP, poiché questi soggetti sono scarsamente rappresentati negli studi clinici e sono disponibili pochi dati da studi osservazionali (6).

Inoltre, il più rapido abbattimento del viral load osservato con regimi basati su INSTI, che favorisce un più rapido recupero immunologico, potrebbe avere come conseguenza lo sviluppo di IRIS, che potrebbe essere deleterio in questo contesto clinico. Nonostante siano associati ad una minore tollerabilità, gli inibitori della proteasi (PI), in particolare darunavir (DRV), potrebbero avere alcune caratteristiche che li rende un'opzione alternativa interessante nei pazienti LP. Tuttavia, pochi studi hanno messo a confronto INSTI e PI di ultima generazione in questo contesto.

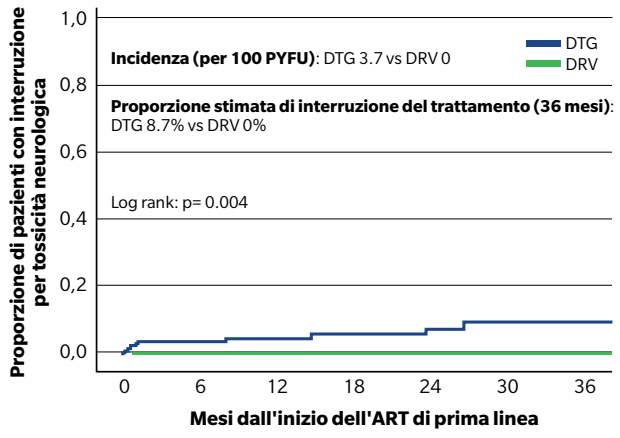
Di recente, lo studio presentato da *Masini M. et al.* come oral poster ad ICAR 2020 (7) ha descritto e confrontato l'efficacia e la durata dei regimi di prima linea a 3 far-

Nell'inizio della ART nelle persone con meno di 350 CD4/mmc un'opzione interessante è rappresentata dagli inibitori della proteasi, potenti e ad alta barriera genetica

Nei pazienti AIDS o *late presenters* naive darunavir e dolutegravir presentano un profilo di efficacia simile, con un maggior rischio di interruzione entro un anno per DTG

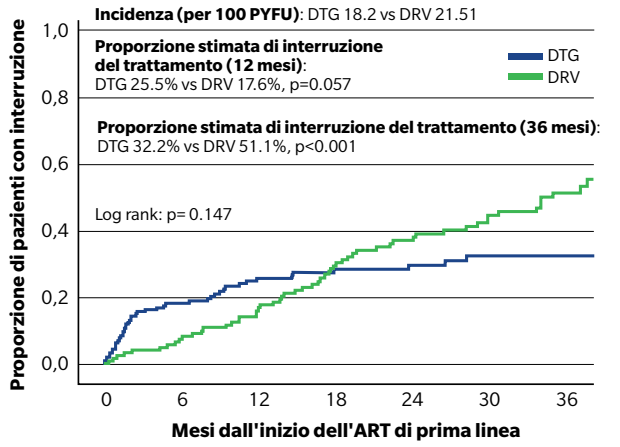
maci a base di dolutegravir (DTG) (n=181) e darunavir (DRV) (n=127) in soggetti con infezione da HIV naive all'ART nella pratica clinica. Sono stati inclusi un totale di 308 individui LP di cui 124 (40,3%) con un quadro clinico di AIDS al momento dell'inizio dell'ART e con una conta mediana dei CD4 al basale pari a 66 cellule/µl (IQR 25-122). In questo studio osservazionale, retrospettivo, multicentrico, i due farmaci DTG e DRV impiegati nell'ART di prima linea in pazienti naive AIDS- o *late presenters*, hanno mostrato un'efficacia simile con un rischio più elevato di interruzione del trattamento nei primi 12 mesi per DTG (**Figura 1**), principalmente a causa della tossicità del sistema nervoso centrale.
DRV ha mostrato invece un rischio più elevato di interruzione del trattamento dopo i primi 12 mesi, principalmente dovuto alla semplificazione della terapia o causato dalle interazioni farmacologiche (**Figura 2**).

FIG. 1 Interruzione del trattamento per tossicità neurologica



Masini M et al. ICAR 2020. OP 33

FIG. 2 Interruzione del trattamento per qualunque causa



Masini M et al. ICAR 2020. OP 33

Soggetti treatment-experienced

Per quanto riguarda invece i soggetti con infezione da HIV già in ART, le raccomandazioni per i clinici impegnati a gestire l'infezione da HIV durante la pandemia da COVID-19 sono quelle di compiere ogni sforzo per garantire una fornitura adeguata di ART, di ritardare il cambio di regime antiretrovirale per ragioni diverse da tossicità o fallimento virologico fino a quando non sarà possibile un attento follow-up e monitoraggio e di non modificare i regimi ART allo scopo di prevenire o curare l'infezione da SARS-CoV-2. Inoltre è essenziale valutare il vantaggio delle visite mediche in presenza per la gestione dell'infezione da HIV e la salute generale del soggetto, considerando il rischio della trasmissione locale di COVID-19 e soppesare la necessità effettiva di un monitoraggio di laboratorio, in particolare in caso di HIV-RNA stabilmente soppresso (8).
In un'esperienza multicentrica italiana (Capetti et al.) su 130 soggetti treatment-experienced e nel 91% casi portatori di resistenza ad almeno 1 classe di farmaci antiretrovirali, lo switch a DTG più DRV-boosted si è dimostrato sicuro ed efficace senza particolare impatto sui parametri metabolici. La percentuale di soggetti con replicazione di HIV in atto è scesa dal 40% al 6,1%, mentre quella dei soggetti con carica virale non rilevabile è aumentata dal 38,5% al 76,2% (9).
Più recentemente tale regime terapeutico semplificato a due farmaci è stato confermato sicuro e ben tollerato anche in uno studio randomizzato in aperto condotto in Europa (*DUALIS study*), in particolare lo switch a DTG più DRV-boosted non ha mostrato svantaggi per quanto riguarda la qualità della vita percepita in una coorte di soggetti che passano a tale regime in condizione di soppressione virologica (10).

Duplice terapia con DRV/c 800/150 mg QD e DTG 50 mg QD in pazienti con difficoltà di soppressione virologica

Sulla base della valutazione del genotipo di resistenza nel nostro centro abbiamo seguito due casi interessanti: il primo riguarda una donna di 43 anni, sieropositiva dal 2006, eterosessuale, stadio CDC B3, con un nadir di CD4 di 108 cellule/µl e di uno zenith di HIV-1 RNA di 690.000 copie/ml, sottotipo virale B. La prima linea

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

Sicurezza e tollerabilità dello switch a dolutegravir + darunavir/cobicistat nei pazienti in soppressione virologica emergono dalla letteratura più recente

di terapia antiretrovirale è stata effettuata nel periodo 10/2013-01/2015 con abacavir/lamivudina e lopinavir/r senza mai ottenere soppressione virologica e ripresa immunologica a causa delle scarse tollerabilità ed aderenza al regime consigliato.
Nel febbraio 2015 la paziente è passata a tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina/rilpivirina, senza raggiungere però la soppressione virologica. Ad aprile 2016 il test genotipico su RNA virale ha evidenziato un profilo di resistenza diffusa verso NRTI e NNRTI dovuta alla presenza di multiple mutazioni (K65R, Y115F, E138K, V179L, M184V, Y188L), mentre non sono state evidenziate mutazioni nei domini INSTI e PI. A maggio 2016 è stata pertanto intrapresa terapia con DRV/c e DTG.
La paziente ha riferito completa aderenza, buona tollerabilità e durante 5 anni di follow-up è stato riscontrato incremento ponderale, miglioramento dei profili lipidici e della funzione renale, soppressione virologica con 3 blips viremici non consecutivi e pieno recupero immunologico.
La stessa dual therapy è stata utilizzata per un uomo di 57 anni, sieropositivo dal 1986, eterosessuale, con coinfezione con HCV genotipo 3, (fibrosi epatica F4) eradicata, dopo 3 tentativi terapeutici, con sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir + ribavirina. Riferiva un precedente uso di NRTI e PI con frequenti blips virali. In terapia con tenofovir alafenamide/emtricitabina + raltegravir da aprile 2018 (HIV-1 RNA 151 copie/ml, CD4+ 629 cellule/µl).
Il genotipo di resistenza su DNA provirale ha evidenziato mutazioni compatibili con precedente esposizione a NRTI (M41L, D67G, M184V, T215Y, K219N), non aveva invece mutazioni verso PI, NNRTI e INSTI.
In seguito a switch a DRV/c e DTG (11/2018) ha conseguito una soppressione virologica stabile.

Conclusioni

Gli inibitori della proteasi mantengono un ruolo nel trattamento dell'infezione da HIV, specialmente nei pazienti naive quando un regime ART deve essere iniziato il prima possibile e i test di resistenza non sono disponibili. Come anche nei soggetti già trattati, dopo attenta valutazione delle potenziali interazioni farmacologiche, il loro impiego è utile se non necessario in caso di fallimenti virologici e resistenze pregresse agli antiretrovirali, in caso di necessità di regimi che richiedano una elevata barriera genetica e abbiano basso profilo di tossicità.
Appare fondamentale ottimizzare il regime terapeutico dei pazienti con HIV sia in fase di diagnosi che di follow-up, anche attraverso una scelta "tailored" sul singolo paziente dello schema di terapia antiretrovirale, favorendo regimi ad alta barriera genetica sia in caso di pazienti naive che nello switch, con particolare attenzione ai soggetti più vulnerabili con pregresse resistenze e storia di aderenza subottimale e fallimenti virologici. Anche il difficile accesso alle strutture sanitarie per problematiche sociali, personali o contingenti sanitarie, in particolare in questo frangente spesso legate alla pandemia da COVID-19, rappresenta un driver per la scelta del regime di ART più opportuno.

1. Notiziario dell' Istituto Sup. Sanità, vol. 33, num.11, nov 2020.
2. Late Presentation Working Groups in EuroSIDA and COHERE. Estimating the burden of HIV late presentation and its attributable morbidity and mortality across Europe 2010-2016. BMC Infect Dis. 2020 Oct 7;20(1):728.
3. van Opstal SEM, van der Zwan JS, Wagener MN, et al. Late Presentation of HIV Infection in the Netherlands: Reasons for Late Diagnoses and Impact on Vocational Functioning. AIDS Behav. 2018; 22(8): 2593–2603.
4. Power L. COVID-19 has had a major impact on PrEP, sexual behaviour and service provision, 9 July 2020; Available at: https://www.aidsmap.com/news/jul-2020/covid-19-has-had-major-impact-prep-sexual-behaviour-and-service-provision.
5. European AIDS Clinical Society (EACS). Guidelines version 10.1, Oct 2020.
6. Rossetti B, Baldin G, Sterrantino G, et al. Efficacy and safety of dolutegravir-based regimens in advanced HIV-infected naïve patients: results from a multicenter cohort study. Antiviral Res. 2019;169:104552.
7. Masini M, Rossetti B, Ciccullo A, et al. Efficacy and durability of dolutegravir- or darunavir-based regimens in ART-naïve AIDS- or late-presenter patients. ICAR 2020. OP 33.
8. DHHS. Guidance for COVID-19 and People with HIV. Last Update February 26, 2021.
9. Capetti A, Cossu MV, Orofino G, et al. A dual regimen of ritonavir/darunavir plus dolutegravir for rescue or simplification of rescue therapy: 48 weeks' observational data. BMC Infect Dis. 2017; 17: 658.
10. Olliges E, Bührlen B, Fischer F, et al. Health-related quality-of-life in people living with HIV after switching to dual therapy with ritonavir-boosted darunavir + dolutegravir: a DUALIS sub-study. AIDS Care. 2021;1-10.

Trasmissione del virus dell'epatite D tramite virus dell'epatite C: esercizio di laboratorio o realtà clinica?

Gian Paolo Caviglia
Dipartimento di Scienze Mediche, Università degli Studi di Torino

Sin dalla sua scoperta (1), il virus dell'epatite delta/D (HDV) è stato riconosciuto come un agente epatotropo difettivo che necessita della contemporanea presenza del virus dell'epatite B (HBV) per propagare l'infezione. Pur indipendente dall'HBV nella replicazione intracellulare, il virus necessita ed utilizza le glicoproteine di superfice di HBV (HBsAg) per circolare nel torrente ematico e per infettare nuovi epatociti.

Recenti studi hanno rivelato la presenza di sequenze Deltavirus simili in diverse specie del mondo animale in assenza di concomitante infezione da parte di virus della famiglia Hepadnaviridae (2,3), suggerendo la possibilità che altri virus possano supportare l'incapsidazione, la secrezione e la disseminazione di HDV anche nell'uomo. A prova di tale ipotesi, *Perez-Vargas e coll.* hanno dimostrato nel 2019 che l'HDV è in grado di incorporare glicoproteine del pericapside di virus non-epatotropi, dando origine a particelle virali in grado di infettare *in vitro* cellule dotate di specifici recettori (4); inopinatamente, l'HDV è risultato anche capace di incorporare mediante farnesilazione dell'antigene Delta large (HDAg-L) le glicoproteine E1 ed E2 del virus dell'epatite C (HCV), e nel modello animale l'ibrido HCV/HDV è stato in grado di sostenere la viremia di HDV, sebbene con efficienza ridotta rispetto al modello di co-infezione HBV/HDV (4). A fronte di questo riscontro sperimentale apparentemente rivoluzionario, ci si è ovviamente chiesti se esso potesse rappresentare una modalità inusitata di trasmissione dell'HDV nell'uomo. Ad oggi, tuttavia non ci sono solide conferme nel versante clinico.

Uno studio francese ha testato i campioni di plasma di donatori di sangue HBsAg-negativi/anti-HCV-positivi per la ricerca di anticorpi anti-HD; 41 su 2123 (1,9%) campioni testati sono risultati anti-HD-positivi, ma nessun campione è risultato HDV RNA-positivo (5). Risultati analoghi sono stati riportati da uno studio tedesco su una coorte di pazienti HBsAg-negativi/HCV RNA-positivi, con una prevalenza di anti-HD positività del 2,5% (8 su 316) (6). Anche in quest'ultimo studio, nessun paziente con anticorpi anti-HD è risultato HDV RNA-positivo. In entrambi gli studi la maggior parte dei soggetti anti-HD-positivi presentava marcatori di pregressa esposizione ad HBV (anticorpi diretti verso l'antigene *core* di HBV [anti-HBc]), suggerendo quindi una precedente co-infezione con i due virus. Al contrario, un recente studio di *Chemin e coll.* su una coorte di 160 pazienti venezuelani HCV RNA-positivi, ha identificato un caso di HDV RNA-positività in assenza di marcatori sierologici di HBV (7); non è stato tuttavia possibile escludere un'infezione occulta da HBV data la mancanza del rispettivo campione di tessuto epatico.

Sebbene da questi dati non si può né escludere né affermare con certezza che l'HCV possa contribuire alla propagazione di HDV nell'uomo, è verosimile che l'impatto clinico della scoperta di Perez-Vargas sia limitato; a differenza di quanto osservato *in vitro* o nel modello murino con fegato-umanizzato, le particelle HCV/HDV non sembrerebbero sufficientemente stabili nell'uomo per consentire un'efficace propagazione del virus e la trasmissione interumana dell'infezione. Tuttavia, i donatori di sangue non rappresentano il modello umano più appropriato per lo studio del chimerismo naturale dell'HDV con l'HCV, in quanto essi sono a basso rischio di duplice infezione HDV/HCV; il modello più idoneo potrebbe essere quello dei tossicodipendenti, notoriamente ad alto rischio non solo di infezione da HCV ma anche di HBV ed HDV.

1. Rizzetto M, et al. Immunofluorescence detection of new antigen-antibody system (delta/anti-delta) associated to hepatitis B virus in liver and in serum of HBsAg carriers. Gut 1977;18:997-1003.
2. Hetzel U, et al. Identification of a Novel Deltavirus in Boa Constrictors. mBio 2019;10:e00014-19.
3. Szirovicza L, et al. Snake Deltavirus Utilizes Envelope Proteins of Different Viruses to Generate Infectious Particles. mBio 2020;11:e03250-19.
4. Perez-Vargas J, et al. Enveloped Viruses Distinct from HBV Induce Dissemination of Hepatitis D Virus in Vivo. Nat Commun 2019;10:2098.
5. Cappy P, et al. No Evidence of Hepatitis C Virus (HCV)-Assisted Hepatitis D Virus Propagation in a Large Cohort of HCV-Positive Blood Donors. J Infect Dis 2020;223:1376-1380.
6. Pflüger LS, et al. Hepatitis delta virus propagation enabled by hepatitis C virus-Scientifically intriguing, but is it relevant to clinical practice? J Viral Hepat 2021;28:213-216.
7. Chemin I, et al. Preliminary Evidence for Hepatitis Delta Virus Exposure in Patients Who Are Apparently Not Infected With Hepatitis B Virus. Hepatology 2021;73:861-864.

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

Maria Elena Tosti
Centro Nazionale per la Salute Globale, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Per molti anni si è ritenuto che il virus dell'epatite E (HEV) si trovasse quasi esclusivamente nei paesi in via di sviluppo, dove rappresenta un grave problema di salute, in quanto è causa di larghe epidemie veicolate da acqua contaminata. È invece ormai dimostrato che l'HEV causa infezioni acute e croniche nei paesi sviluppati, dove si presenta come zoonosi (1).

In forma acuta si manifesta principalmente attraverso sintomi quali febbre, ittero, dolori articolari e addominali, perdita di appetito e nausea. Il periodo d'incubazione varia da 2 a 6 settimane, tuttavia un'alta percentuale delle infezioni è asintomatica. Dati recenti mostrano che l'HEV è associata a una serie di sindromi neurologiche tra cui la sindrome di Guillain-Barré e l'amiotrofia nevralgica (1), possibile quadro clinico che differenzia l'epatite E dalle altre forme di epatite virale acuta.

L'aumento di casi autoctoni riscontrati negli ultimi anni nei paesi europei, compresa l'Italia (2), ha spinto l'EASL (*European Association for the Study of the Liver*) a redigere specifiche linee guida nelle quali si raccomanda, tra l'altro, di testare per HEV tutti i pazienti con sintomi consistenti con l'epatite, come parte dei test di prima linea, indipendentemente dalla storia di viaggi (3).

Elevata percentuale di infezioni asintomatiche e mancata ricerca delle IgM anti-HEV nei casi di epatite acuta rendono conto della probabile sottonotifica dell'infezione da HEV in Italia

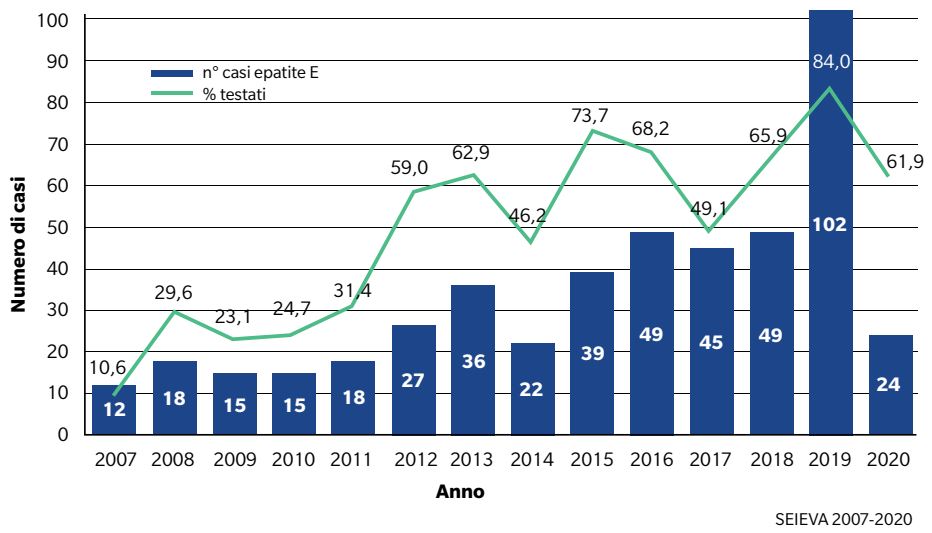
Andamenti epidemiologici in Italia

La sorveglianza epidemiologica dell'epatite E in Italia nasce nel 2007 con l'introduzione, nel questionario epidemiologico SEIEVA (*sorveglianza speciale dell'epatite virale acuta*) (4), della ricerca delle IgM anti-HEV.

Dal 2007 al 2020 sono stati segnalati 471 casi di epatite E (il 2,7% di tutte le epatiti acute notificate), con un andamento annuo crescente. Oltre il 50% dei casi sono diagnosticati in 3 sole regioni, Lazio, Lombardia e Marche, nelle quali la diagnostica per l'epatite E viene già eseguita da molti anni presso laboratori di riferimento regionali. La distribuzione geografica dei casi sembra così riflettere la propensione ad eseguire i test e fa supporre che ci sia un forte problema di sottonotifica che limita la sorveglianza dell'epatite E.

Per approfondire questo aspetto, si può analizzare la per-

FIG. 1 Distribuzione dei casi di epatite E notificati per anno e percentuale di esecuzione del test tra i casi possibili di epatite E. SEIEVA 2007-2020



L'EASL raccomanda di testare per HEV tutti i pazienti con sintomi consistenti con l'epatite, come test di prima linea e a prescindere dalla storia di viaggi

centuale dei casi di epatite acuta testati per le IgM anti-HEV tra quelli notificati al SEIEVA, nei quali è stata già esclusa la presenza dei virus dell'epatite A, B e C: *casi possibili* di epatite E. Complessivamente, meno del 50% di questi casi sono correttamente testati per rilevare la presenza delle IgM anti-HEV. La percentuale è cresciuta negli anni, anche se da qualche anno sembra essersi stabilizzata intorno al 60%.
La **Figura 1** mostra come le notifiche di epatite E siano andate aumentando di pari passo con la maggiore propensione ad effettuare il test.

Impatto dell'epatite E negli ultimi anni: 2018-2020

Negli ultimi 3 anni sono stati notificati al SEIEVA 175 casi di epatite E. Nel 2019, si è osservato un picco di casi che ha interessato prevalentemente le regioni Abruzzo (23 casi), Marche (21 casi) e Lazio (13 casi). I casi hanno un'età mediana di 59 anni (range: 5-91) e sono prevalentemente maschi (74%). Il 91% delle infezioni risultano essere acquisite in Italia (casi autoctoni), mentre 15 casi riportavano di aver effettuato un viaggio in area endemica, principalmente nel Sud Asia (Bangladesh, Pakistan e India).
Riguardo i fattori di rischio, le esposizioni più frequentemente riportate dai casi autoctoni sono il consumo di carne di maiale cruda o poco cotta (75% dei casi) e di cinghiale (20%) soprattutto insaccati poco stagionati. Cinque casi riportavano una trasfusione di sangue.
Per quanto riguarda l'aspetto clinico, il 66% dei casi presentava ittero, un caso, congiuntamente all'ittero, presentava un quadro clinico neurologico (amiotrofia nevralgica). Sono stati notificati inoltre 6 decessi in soggetti prevalentemente maschi tra i 54 e gli 81 anni. Dodici casi riportavano in anamnesi una causa di immunodepressione che espone a rischio di evoluzione in forma cronica.

Conclusioni

È importante sottolineare che i casi che giungono all'osservazione della sorveglianza sono sicuramente la punta dell'iceberg delle nuove infezioni a causa dell'alta percentuale di infezioni asintomatiche; sono state infatti riscontrate alte prevalenze di anticorpi sui donatori di sangue (5), non giustificate dai casi clinici osservati. I dati SEIEVA dimostrano inoltre come una parte della sottonotifica sia attribuibile alla mancata ricerca delle IgM anti-HEV nei casi di epatite acuta. Le considerazioni fatte ci portano a concludere che il *burden* reale dell'epatite E è probabilmente ancora sconosciuto.
Riguardo alle trasfusioni di sangue, ormai è appurato che il virus dell'HEV può essere trasmesso per via ematica, anche se il rischio rimane basso. Per questo motivo, e per il crescente numero di casi di epatite E diagnosticati in Europa, 8 Paesi europei hanno introdotto lo screening sul sangue con 2 diverse modalità: screening universale (Irlanda, Regno Unito e Olanda) o selettivo sul sangue destinato a pazienti a rischio di complicazioni (Francia, Austria e Lussemburgo). In Italia la discussione è ancora aperta.

Nel corso del 2020 il SEIEVA ha registrato un numero di notifiche di epatite acuta nettamente inferiore a quanto registrato negli anni precedenti. Sicuramente le misure di contenimento adottate per la pandemia da SARS-CoV-2 hanno contribuito a diminuire anche il rischio di contrarre altre malattie infettive, tra cui l'epatite. Non si può però escludere la possibilità che l'interesse massimo concentrato sulla pandemia possa aver ridotto l'attenzione su altre patologie, anche per ciò che riguarda la diagnostica e la conseguente notifica. I dati qui presentati possono risentire di questa problematica

1. Dalton HR, Kamar N, Izopet J. Hepatitis E in developed countries: current status and future perspectives. Future Microbiol 2014;9:1361-72.
2. Alfonsi V, Romanò L, Ciccaglione AR, et al. Hepatitis E in Italy: 5 years of national epidemiological, virological and environmental surveillance, 2012 to 2016. Euro Surveill 2018;23:pii=1700517.
3. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis E virus infection. J Hepatol. 2018;68:1256-1271.
4. Tosti ME, Longhi S, de Waure C, et al. Assessment of timeliness, representativeness and quality of data reported to Italy's national integrated surveillance system for acute viral hepatitis (SEIEVA). Public Health 2015;129:561-68.
5. Spada E, Pupella S, Pisani G, et al. A nationwide retrospective study on prevalence of hepatitis E virus infection in Italian blood donors. Blood Transfusion 2018;16:413-421.

Epatite E: aspetti clinici e trattamento

Davide Giuseppe Ribaldone
Gastroenterologia-U, Dipartimento di Scienze Mediche, Università degli Studi di Torino

Epatite E acuta

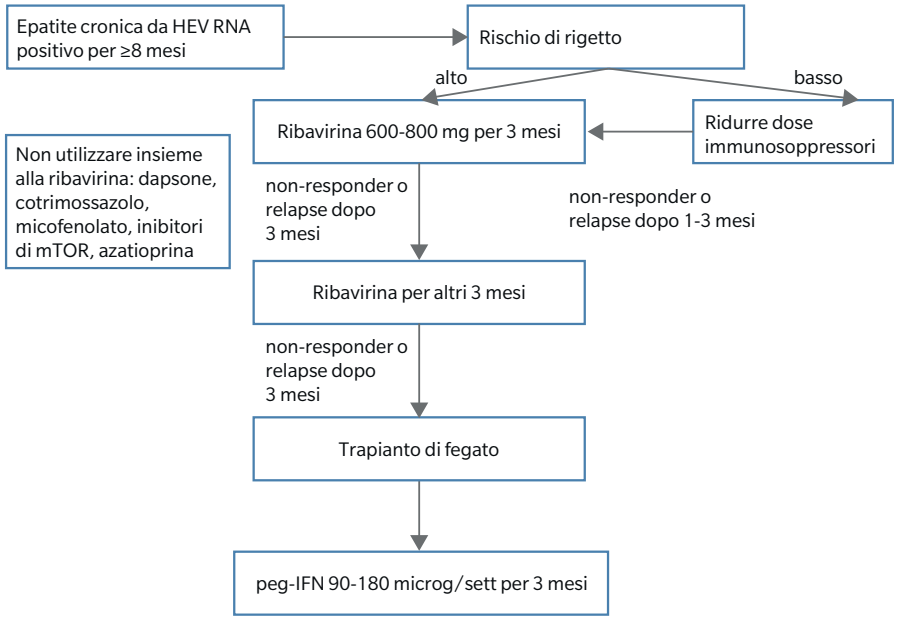
Il virus dell'epatite E (HEV) è una delle principali cause di epatite acuta nei cosiddetti "paesi in via di sviluppo", sostenuta dai genotipi 1 e 2 trasmessi per via oro-fecale (1).
L'epatite da HEV era inizialmente conosciuta come un'epatite acuta, autolimitantesi, della durata di 1-3 mesi, in genere clinicamente silente, con decorso simile a quello dell'epatite A.
Il decorso in genere poco aggressivo contrasta nettamente con il decorso nelle donne gravide dove può decorrere come epatite fulminante con mortalità intorno al 25% nel terzo trimestre di gravidanza (2).
Purtroppo, le terapie attualmente utilizzate per trattare l'epatite cronica da HEV (ribavirina [RBV], interferon-alpha pegilato [peg-IFN], *vedi sotto*) da un lato sono controindicate in gravidanza a causa del loro rischio di teratogenicità, dall'altro hanno scarsa efficacia in un quadro di danno sistemico ormai instaurato. Anche un parto anticipato sembra non cambiare la prognosi, quindi, a oggi, tali pazienti possono essere trattate solo con una terapia di supporto (3).
Nei soggetti per altro sani, dato il suo decorso pressoché asintomatico e il bassissimo tasso di mortalità, anche se fosse disponibile, la terapia avrebbe un ruolo nei pochi casi sintomatici, a patto di avere un basso tasso di effetti collaterali e un rapporto costo/beneficio favorevole.
In particolari classi di soggetti invece, oltre alle donne in gravidanza, quelli affetti da epatopatie croniche o altre comorbidità significative, la mortalità può arrivare fino al 25% e una terapia specifica sarebbe necessaria per cambiare la storia naturale della malattia (4).
A tal proposito, vi sono segnalazioni aneddotiche sull'utilizzo della RBV in pazienti con epatite acuta grave da HEV a decorso ingravescente, con possibile miglioramento dello stesso (5–7).
Per quanto riguarda i genotipi 3 e 4, questi sono patogeni zoonotici emergenti endemici nel mondo occidentale (8), la cui trasmissione avviene ingerendo carne di maiale, di cervo, di coniglio, frutti di mare non cotti a sufficienza, oppure venendo in contatto con maiali o animali selvatici infetti o, in rari casi, tramite trasfusione di sangue infetto (9). Il decorso in gravidanza non sembra essere diverso dal decorso al di fuori della gravidanza (10) ed è, in genere, autolimitantesi, senza la necessità di una terapia specifica (che peraltro ad oggi non è disponibile).

> L'infezione da HEV è sostenuta dai genotipi 1 e 2 nei paesi in via di sviluppo, e dai genotipi 3 e 4 nel mondo occidentale; l'infezione da HEV da genotipo 3 e 4 può cronicizzare

Epatite E cronica

L'infezione da HEV da genotipo 3 o 4 può diventare cronica, definita dalla persistenza della viremia per più di 3-6 mesi a livello sierico o fecale; i soggetti più a rischio sono gli immunodepressi a causa di trapianto di organo solido, i pazienti affetti da malattie ematologiche, da sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS), da patologie immunomediate in terapia immunosoppressiva profonda; è rara l'evoluzione cronica nei soggetti immunocompetenti (11,12). Più è grave l'immunosoppressione, più è alto il rischio di cronicizzare l'infezione da HEV.
L'epatite cronica da HEV può evolvere verso la fibrosi epatica e anche la cirrosi dopo un intervallo di tempo relativamente breve (13,14): nonostante l'assenza di sintomi, il 60% dei pazienti sviluppa fibrosi epatica e il 10% cirrosi. Inoltre l'infezione cronica da HEV può causare diverse patologie extra-epatiche, coinvolgendo in particolare il rene (glomerulonefriti), il sistema emopoietico, il sistema nervoso centrale e periferico, il pancreas (15).
Per tale motivo è importante poter trattare l'infezione cronica da HEV.
Ad oggi nessun farmaco è stato testato in *trial* randomizzati controllati in doppio cieco, né tantomeno approvato con tale indicazione. I dati che ci provengono dalla letteratura e dalle linee guida al riguardo sono frutti di esperienza in *real life* (16).

FIG. 1 Flow-chart per la gestione terapeutica dei pazienti con epatite cronica da HEV



Le strategie terapeutiche che ad oggi hanno mostrato di essere efficaci sono la riduzione della terapia immunosoppressiva, la RBV e il peg-IFN.

Riduzione della terapia immunosoppressiva

Quando possibile, la diminuzione della dose della terapia immunosoppressiva in corso è la prima linea terapeutica in questi pazienti, con tassi di risposta virologica sostenuta a 3 mesi (SVR) intorno al 33% (16). Ovviamente tale strategia mette il paziente a rischio di rigetto dell'organo trapiantato e va instaurato un accurato monitoraggio al riguardo.

Ribavirina

Da una recentissima meta-analisi si evince che ad oggi sono stati pubblicati in letteratura i dati riguardanti 395 pazienti trattati con RBV (17). In tali pazienti la terapia con RBV è cominciata dopo una media di 8 mesi dalla diagnosi di infezione da HEV; in poco meno di un terzo è stata ridotta anche la dose degli immunosoppressori. La durata media di terapia è stata di 3 mesi e il dosaggio utilizzato è stato compreso nel range da meno di 400 mg/gg a 1200 mg/gg. Il tasso di SVR è stato del 76%, il tasso dei non-responder del 6%, il tasso di recidiva nei primi 3 mesi dopo la fine della terapia del 18%. I ben noti effetti collaterali della RBV si sono manifestati nel 31% dei casi: la maggioranza ha manifestato anemia con un tasso di interruzione del trattamento del 2%, metà dei pazienti sono stati gestiti con una riduzione della dose e metà con eritropoietina, sporadici casi con trasfusioni; solo 2 pazienti hanno dovuto sospendere il trattamento a causa di effetti collaterali di tipo psichiatrico.

In caso di persistenza dell' RNA virale dopo 3 mesi, l'ulteriore terapia con RBV per altri 3 mesi ha permesso di ottenere un tasso di SVR del 76%. Da sottolineare che il meccanismo d'azione della RBV nell'infezione cronica da HEV ad oggi non è completamente chiaro.

In attesa dei risultati di ampi studi prospettici, la terapia con ribavirina rimane il cardine del trattamento dei pazienti affetti da epatite cronica da HEV

Interferon-alpha pegilato

Sono disponibili in letteratura solo i dati di 13 pazienti trattati con peg-IFN, la maggior parte dei quali hanno anche ridotto la terapia immunosoppressiva in corso (17). La terapia è stata iniziata dopo una media di 50 mesi dalla diagnosi, con un dosaggio di 90-180 microg/sett, per 3-8 mesi. Il tasso di SVR è risultato essere dell'84%. Uno su 13 pazienti ha dovuto sospendere la terapia a causa dell'insorgenza di effetti collaterali.

Un aspetto particolarmente delicato è il potenziale rischio dell'interferon di provocare il rigetto dell'organo trapiantato: 2 pazienti sono andati incontro a rigetto acuto e uno di questi è andato incontro a ritrapianto renale. Il peg-IFN è noto per aumentare il rischio di rigetto del trapianto di rene (18), ma si è dimostrato relativamente sicuro nel trapianto di fegato (16).

La combinazione della RBV con peg-IFN non sembra migliorare l'efficacia dei singoli regimi in monoterapia (17).

Farmaci in studio

È ancora lontana la possibilità di avere nell'armamentario terapeutico un farmaco diretto contro l'HEV, sul modello di quello che è accaduto negli ultimi 10 anni con il virus dell'epatite C. Il sofosbuvir, farmaco antivirale che inibisce l'enzima RNA polimerasi RNA-dipendente

Il trattamento precoce dell'infezione da HEV in evoluzione cronica è in grado di bloccare la progressione del danno epatico verso la cirrosi

(NS5B), essenziale per la replicazione del virus dell'epatite C, è stato studiato per il trattamento dell'epatite cronica da HEV poiché aveva dato risultati promettenti *in vitro* (19), ma l'efficacia in questo contesto si è rivelata deludente (20).

Vaccino

Un vaccino ricombinante (HEV 239) ha dimostrato di essere ben tollerato e efficace nel prevenire l'infezione da HEV; è attualmente disponibile solo in Cina (21).

Nella **Figura 1** viene proposta una potenziale flowchart per la gestione del trattamento dei pazienti con epatite cronica da HEV. Dal momento che la RBV causa anemia emolitica dose dipendente, in pazienti anemici o con insufficienza renale, la dose deve essere di 600 mg/gg; inoltre bisogna evitare le interazioni farmacologiche che ne accentuano i rischi di effetti collaterali.

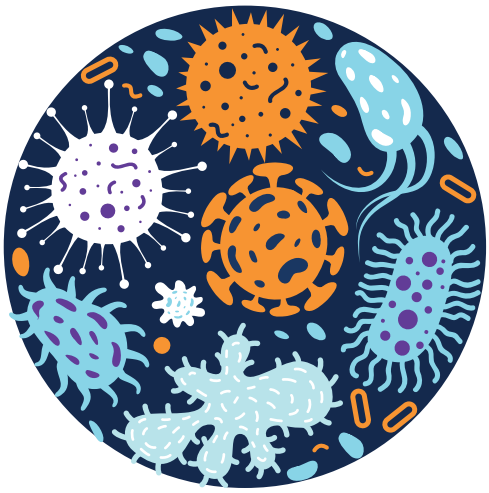
Conclusioni

È indicato un precoce trattamento dell'infezione da HEV in evoluzione cronica, sia perché sembra permettere di raggiungere tassi di risposta migliori (22), sia perché può bloccare la progressione del danno epatico verso la cirrosi.

Sono tuttavia necessari ulteriori studi prospettici, con ampia casistica, randomizzati e controllati per confermare l'efficacia delle terapie attualmente utilizzate, così come lo studio di nuovi agenti specifici per trattare l'HEV. Fino a quel momento la terapia con la RBV rimane il fondamento per la cura dei pazienti affetti da epatite cronica da HEV.

1. Debing Y, Moradpour D, Neyts J, Gouttenoire J. Update on hepatitis E virology: Implications for clinical practice. J Hepatol. 2016;65:200-212.
2. Crum-Cianflone NF. Therapy for chronic hepatitis E virus infection-current recommendations and future aspirations. Clin Infect Dis. 2020;71:1212-1214.
3. Pérez-Gracia MT, Suay-García B, Mateos-Lindemann ML. Hepatitis E and pregnancy: current state. Rev Med Virol. 2017;27:e1929.
4. Shrestha A, P Gupta B, K Lama T. Current treatment of acute and chronic hepatitis E virus infection: role of antivirals. Euroasian J Hepatogastroenterol. 2017;7:73-77.
5. Goyal R, Kumar A, Panda SK, et al. Ribavirin therapy for hepatitis E virus-induced acute on chronic liver failure: a preliminary report. Antivir Ther. 2012;17:1091-6.
6. Péron JM, Dalton H, Izopet J, Kamar N. Acute autochthonous hepatitis E in western patients with underlying chronic liver disease: a role for ribavirin? J Hepatol; 2011;54:1323-4.
7. Péron JM, Abravanel F, Guillaume M, et al. Treatment of autochthonous acute hepatitis E with short-term ribavirin: a multicenter retrospective study. Liver Int. 2016;36:328-33.
8. Wedemeyer H, Pischke S, Manns MP. Pathogenesis and treatment of hepatitis E virus infection. Gastroenterology. 2012;142:1388-1397.e1.
9. Dalton HR, Webb GW, Norton BC, Woolson KL. Hepatitis E virus: time to change the textbooks. Dig Dis. 2016;34:308-16.
10. Lachish T, Erez O, Daudi N, et al. Acute hepatitis E virus in pregnant women in Israel and in other industrialized countries. J Clin Virol. 2015;73:20-24.
11. Grewal P, Kamili S, Motamed D. Chronic hepatitis E in an immunocompetent patient: a case report. Hepatology. 2014;59:347-8.
12. Loyrion E, Trouve-Buisson T, Pouzol P, et al. Hepatitis E virus infection after platelet transfusion in an immunocompetent trauma patient. Emerg Infect Dis. 2017;23:146-147.
13. Kamar N, Mansuy JM, Cointault O, et al. Hepatitis E virus-related cirrhosis in kidney- and kidney-pancreas-transplant recipients. Am J Transplant. 2008;8:1744-8.
14. Gérolami R, Moal V, Colson P. Chronic hepatitis E with cirrhosis in a kidney-transplant recipient. N Engl J Med. 2008;358:859-60.
15. Kamar N, Abravanel F, Lhomme S, et al. Hepatitis E virus: chronic infection, extra-hepatic manifestations, and treatment. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2015;39:20-7.
16. Dalton HR, Kamar N, Baylis SA, et al. EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis E virus infection. J Hepatol. 2018;68:1256-1271.
17. Gorris M, van der Lecq BM, van Erpecum KJ, de Bruijne J. Treatment for chronic hepatitis E virus infection: a systematic review and meta-analysis. J Viral Hepat. 2020;28:454-463.
18. Magnone M, Holley JL, Shapiro R, et al. Interferon-alpha-induced acute renal allograft rejection. Transplantation. 1995;59:1068-70.
19. Dao Thi VL, Debing Y, Wu X, et al. Sofosbuvir inhibits hepatitis E virus replication in vitro and results in an additive effect when combined with ribavirin. Gastroenterology. 2016;150:82-85.e4.
20. van Wezel EM, de Bruijne J, Damman K, et al. Sofosbuvir add-on to ribavirin treatment for chronic hepatitis E virus infection in solid organ transplant recipients does not result in sustained virological response. Open Forum Infect Dis. 2019;6:ofz346.
21. Zhu FC, Zhang J, Zhang XF, et al. Efficacy and safety of a recombinant hepatitis E vaccine in healthy adults: a large-scale, randomised, double-blind placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2010;376:895-902.
22. Moal V, Legris T, Burtey S, et al. Infection with hepatitis E virus in kidney transplant recipients in southeastern France. J Med Virol. 2013;85:462-471.

FAD Formazione on-line dalla rivista ReAd*files*



INFECTIONS

Malattie infettive nella pratica clinica

Coordinatore Scientifico
Adriano Lazzarin
IRCCS Ospedale San Raffaele, Università Vita-Salute Milano

Disponibili 5 corsi online gratuiti

www.fadinfections.org

Con la sponsorizzazione non condizionante di
GILEAD
Creating Possible

Le prospettive nella terapia medica degli epatocarcinomi

Tiziana Pressiani[1], Lorenza Rimassa[1,2]
[1]Oncologia Medica e Ematologia, Humanitas Cancer Center, IRCCS Humanitas Research Hospital [2]Dipartimento di Scienze Biomediche, Humanitas University

L'epatocarcinoma è il più frequente tumore primitivo del fegato e la seconda causa di morte per cancro nel mondo. I pazienti candidati a terapia medica devono avere una buona funzione epatica (classe di Child-Pugh A) e non essere non suscettibili di trattamenti locoregionali.

Prima linea

Il trattamento di prima linea in Italia è rappresentato da sorafenib e lenvatinib, due inibitori multichinasici, assunti per via orale.

L'efficacia di sorafenib alla dose di 400 mg due volte al giorno continuativamente, è stata dimostrata in due studi di fase 3 randomizzati verso placebo, lo studio SHARP, nei paesi occidentali, e lo studio Asia-Pacific, in Asia.

In entrambi gli studi, il trattamento con sorafenib ha ottenuto un prolungamento statisticamente significativo della sopravvivenza globale (10,7 mesi vs 7,9 mesi) e del tempo alla progressione di malattia rispetto al placebo. Il trattamento è stato discretamente tollerato e gli eventi avversi più frequenti sono stati diarrea (39%), tossicità cutanea (*hand-foot skin reaction*, HFSR 21%; rash 16%), astenia (22%), ipertensione arteriosa (5%); gli eventi avversi di grado 3 sono stati HFSR e diarrea (8%).

L'insorgenza di eventi avversi dermatologici nei primi due mesi di trattamento è correlata con una migliore sopravvivenza ed è quindi importante la corretta gestione degli stessi per evitare l'interruzione definitiva della terapia. Analisi esploratorie hanno identificato fattori prognostici come alfafetoproteina (AFP) e invasione macrovascolare ma nessun marcatore predittivo di risposta a sorafenib. La riduzione dei livelli di AFP in corso di trattamento è correlata alla sopravvivenza.

Lo studio REFLECT randomizzato di fase 3 ha confrontato lenvatinib (12 mg/die per i pazienti con peso ≥60 Kg e 8 mg/die per i pazienti <60 Kg) con sorafenib, raggiungendo l'obiettivo primario di non inferiorità in termini di sopravvivenza globale (13,6 mesi vs 12,3 mesi). Lenvatinib è risultato superiore a sorafenib in tutti gli obiettivi di efficacia (**Tabella 1**).

I pazienti con coinvolgimento epatico ≥50%, invasione del tronco comune della vena porta o del dotto biliare erano esclusi dallo studio. Il profilo di tossicità e la qualità di vita con lenvatinib e sorafenib sono risultati simili, con una maggiore incidenza di ipertensione arteriosa, proteinuria e ipotiroidismo con lenvatinib e di HFSR e diarrea con sorafenib. Anche per lenvatinib è stata dimostrata la correlazione tra eventi avversi tra cui ipertensione, diarrea e proteinuria e miglior prognosi.

Un'analisi esploratoria ha mostrato nei pazienti respon-

Tab. 1 Risultati di efficacia dello studio REFLECT secondo i criteri mRECIST

Obiettivo	Lenvatinib (n=478)	Sorafenib (n=476)	Hazard Ratio (IC 95%)	p
OS (mesi), mediana (IC 95%)	13,6 (12,1-14,9)	12,3 (10,4-13,9)	0,92 (0,79-1,06)	-
PFS (mesi), mediana (IC 95%)	7,4 (6,9-8,8)	3,7 (3,6-4,6)	0,66 (0,57-0,77)	<0,0001
TTP (mesi), mediana (IC 95%)	8,9 (7,4-9,2)	3,7 (3,6-5,4)	0,63 (0,53-0,73)	<0,0001
Tasso di risposta (%) Completa Parziale	24,1 (20,2-27,9) 1 23	9,2 (6,6-11,8) <1 9	OR 3,13 (2,15-4,56) - -	<0,0001
Stabilità di malattia (%)	51	51	-	-
Tasso di controllo di malattia (%)*	75,5 (71,7-79,4)	60,5 (56,1-64,9)	-	-

mRECIST: criteri RECIST modificati per epatocarcinoma; IC: intervallo di confidenza; OS: sopravvivenza globale; PFS: sopravvivenza libera da progressione; TTP: tempo alla progressione; OR: odds ratio; *percentuale di pazienti con risposta obiettiva o stabilità di malattia mantenuta per almeno 28 giorni dalla prima osservazione.

Il trattamento di prima linea dell'epatocarcinoma non suscettibile di trattamenti locoregionali in Italia è rappresentato da sorafenib e lenvatinib

sivi a lenvatinib trattati con una terapia di seconda linea, incluso sorafenib, una sopravvivenza mediana di 26 mesi.
Nel maggio 2020 sono stati pubblicati i risultati dello studio IMbrave150, studio di fase 3 randomizzato che ha dimostrato la superiorità della combinazione di immunoterapia con atezolizumab (anti-PD-L1) 1200 mg e bevacizumab 15 mg/Kg ev ogni 3 settimane rispetto a sorafenib. I pazienti con varici esofagee non trattate o ad elevato rischio di sanguinamento erano esclusi dallo studio ed era richiesta l'esecuzione di esofagogastroduodenoscopia prima dell'attivazione del trattamento.
I dati sono stati aggiornati nel gennaio 2021 e hanno mostrato una mediana di sopravvivenza globale di 19,2 mesi nel braccio di combinazione e di 13,4 mesi con sorafenib, la sopravvivenza libera da progressione mediana è risultata di 6,9 vs 4,3 mesi.
La combinazione di atezolizumab e bevacizumab è risultata superiore a sorafenib anche in tutti gli altri obiettivi di efficacia (**Tabella 2**). Il trattamento con atezolizumab e bevacizumab si è dimostrato ben tollerato, con un vantaggio in termini di qualità di vita e gli eventi avversi più frequenti sono stati ipertensione (29,8%), fatigue (20,84%) e proteinuria (20,1%). Analisi esploratorie hanno confermato l'efficacia e il profilo di tollerabilità della combinazione atezolizumab più bevacizumab in tutti i sottogruppi di pazienti analizzati. Sulla base dei risultati dello studio IMbrave150 la combinazione di atezolizumab e bevacizumab è stata approvata negli Stati Uniti (FDA) e in Europa (EMA) ma al momento della stesura dell'articolo non è ancora disponibile in Italia.

Seconda linea e successive

In Italia il trattamento di seconda linea per pazienti pretrattati con sorafenib prevede due inibitori multichinasici: regorafenib, assunto per via orale alla dose di 160 mg al giorno per 3 settimane ogni 4 settimane, e cabozantinib, alla dose di 60 mg al giorno consecutivamente. Non vi sono invece dati di studi di fase 3 per il trattamento di seconda linea dopo prima linea con lenvatinib o atezolizumab e bevacizumab. Per questi pazienti in Italia la seconda linea di trattamento deve prevedere sorafenib eventualmente seguito da cabozantinib in terza linea.

Lo studio IMbrave150 ha dimostrato la superiorità della combinazione di atezolizumab e bevacizumab rispetto a sorafenib in prima linea

Regorafenib è stato valutato nello studio RESORCE di fase 3 randomizzato verso placebo in pazienti in progressione di malattia a sorafenib che avessero tollerato il precedente trattamento con sorafenib. Lo studio ha dimostrato un vantaggio statisticamente significativo in termini di sopravvivenza globale (10,6 mesi vs 7,8 mesi) e regorafenib è risultato statisticamente superiore al placebo in tutti gli obiettivi di efficacia (**Tabella 3**).
Regorafenib è risultato complessivamente ben tollerato, non è stato osservato un peggioramento della qualità di vita e gli eventi avversi di grado 3-4 più frequenti sono stati ipertensione (15%), HFSR (13%), astenia (9%) e diarrea (3%). Analisi esploratorie hanno confermato il ruolo prognostico dei valori basali di AFP e la correlazione tra riduzione dell'AFP in corso di terapia e tra tossicità cutanea e sopravvivenza globale. Inoltre, in un sottogruppo selezionato di pazienti che avevano ricevuto sorafenib seguito da regorafenib è stata osservata una sopravvivenza mediana di 26 mesi dall'inizio della terapia con sorafenib, rispetto a 19,2 mesi con placebo.
Cabozantinib è stato testato nello studio CELESTIAL di

Tab. 2 Risultati di efficacia dello studio IMbrave150 secondo i criteri RECIST versione 1.1

Obiettivo	Atezolizumab-Bevacizumab (n=326)	Sorafenib (n=165)	Hazard Ratio (IC 95%)	p
Dati pubblicati				
OS (mesi), mediana (IC 95%)	NE	13,2 (10,4-NE)	0,58 (0,42-0,79)	<0,001
PFS (mesi), mediana (IC 95%)	6,8 (5,7-8,3)	4,3 (4,0-5,6)	0,59 (0,47-0,76)	<0,001
Tasso di risposta (%) Completa Parziale	27,3 (22,5-32,5) 5,5 21,8	11,9 (7,4-18) 0 11,9	- - -	<0,001
Stabilità di malattia (%)	46,3	43,4	-	-
Tasso di controllo di malattia (%)*	73,6	55,3	-	-
Dati aggiornati				
OS (mesi), mediana (IC 95%)	19,2 (17,0–23,7)	13,4 (11-16,9)	0,66 (0,52-0,85)	<0,001
PFS (mesi), mediana (IC 95%)	6,9 (5,7-8,6)	4,3 (4,0-5,6)	0,65 (0,53-0,81)	<0,001
Tasso di risposta (%) Completa Parziale	29,8 (24,8-35,0) 7,7 22,1	11,3 (6,9-17,3) 0,6 10,7	- - -	<0,001
Stabilità di malattia (%)	44,2	43,4	-	-
Tasso di controllo di malattia (%)*	74	50,7	-	-

IC: intervallo di confidenza; OS: sopravvivenza globale; NE: non stimabile; PFS: sopravvivenza libera da progressione; *percentuale di pazienti con risposta obiettiva o stabilità di malattia mantenuta per almeno 28 giorni dalla prima osservazione.

ReAdfiles Clinica

Tab. 3 Risultati di efficacia dello studio RESORCE secondo i criteri mRECIST e dello studio CELESTIAL secondo i criteri RECIST versione 1.1

Obiettivo	Regorafenib (n=379)	Placebo (n=194)	Hazard Ratio (IC 95%)	p
OS (mesi), mediana (IC 95%)	10,6 (9,1-12,1)	7,8 (6,3-8,8)	0,63 (0,50–0,79)	<0,0001
PFS (mesi), mediana (IC 95%)	3,1 (2,8–4,2)	1,5 (1,4–1,6)	0,46 (0,37–0,56)	<0,0001
TTP (mesi), mediana (IC 95%)	3,2 (2,9–4,2)	1,5 (1,4–1,6)	0,44 (0,36–0,55)	<0,0001
Tasso di risposta (%) Completa Parziale	40 (11%) 2 (1%) 38 (10%)	8 (4%) 0 8 (4%)	- - -	0,0047 - -
Stabilità di malattia (%)	206 (54%)	62 (32%)	-	-
Tasso di controllo di malattia (%)*	247 (65%)	70 (36%)	-	<0,0001

Obiettivo	Cabozantinib (n=470)	Placebo (n=237)	Hazard Ratio (IC 95%)	p
OS (mesi), mediana (IC 95%)	10,2 (9,1-12,0)	8,0 (6,8-9,4)	0,76 (0,63–0,92)	0,005
PFS (mesi), mediana (IC 95%)	5,2 (4,0–5,5)	1,9 (1,9–1,9)	0,44 (0,37–0,56)	<0,001
TTP (mesi), mediana (IC 95%)	5,4	1,9	0,41 (0,34–0,49)	-
OS seconda-linea** (mesi), mediana (IC 95%)	11,3 (9,5-13,9)	7,2 (5,8-9,3)	0,70 (0,55–0,88)	-
PFS seconda-linea** (mesi), mediana (IC 95%)	5,5 (2,8–4,2)	1,9 (1,9–1,9)	0,40 (0,32–0,50)	-
Tasso di risposta (%) Completa Parziale	4 0 4	0,4 0 4	 - -	0,0086 - -
Stabilità di malattia (%)	60	33	-	-
Tasso di controllo di malattia (%)*	64	33	-	-

mRECIST: criteri RECIST modificati per epatocarcinoma; IC: intervallo di confidenza; OS: sopravvivenza globale; PFS: sopravvivenza libera da progressione; TTP: tempo alla progressione; *percentuale di pazienti con risposta obiettiva o stabilità di malattia mantenuta per almeno 28 giorni dalla prima osservazione; **(n=331 vs 164).

Regorafenib rappresenta uno standard di seconda linea nei pazienti in progressione e che hanno tollerato sorafenib. Cabozantinib è approvato in Italia per il trattamento di seconda e terza linea nei pazienti in progressione o intolleranti a sorafenib

fase 3 randomizzato verso placebo, come trattamento di seconda e terza linea, in pazienti pretrattati con sorafenib. Lo studio ha dimostrato un vantaggio statisticamente significativo in termini di sopravvivenza globale con una mediana di 10,2 mesi rispetto a 8,0 mesi. Cabozantinib è risultato statisticamente superiore al placebo anche negli altri obiettivi di efficacia.

L'efficacia è stata confermata nei pazienti in seconda linea pretrattati con solo sorafenib, con una sopravvivenza globale di 11,3 mesi rispetto a 7,2 mesi e una sopravvivenza libera da progressione di 5,5 mesi rispetto a 1,9 mesi (**Tabella 3**).

Cabozantinib è risultato complessivamente ben tollerato, è stato osservato un beneficio in termini di qualità di vita e gli eventi avversi di grado 3-4 sono stati tossicità cutanea (17%), ipertensione (16%), incremento delle transaminasi (12%), astenia e diarrea (10%).

Analisi esploratorie hanno confermato l'efficacia e la tollerabilità di cabozantinib in tutti i sottogruppi analizzati, il ruolo prognostico dei valori basali di AFP e la correlazione tra riduzione dell'AFP in corso di terapia e tra tossicità cutanea e ipertensione di grado ≥3 e prognosi.

Inoltre, in un sottogruppo selezionato di pazienti che avevano ricevuto sorafenib per almeno 6 mesi e cabozantinib come terapia di seconda linea è stata osservata una sopravvivenza mediana di 29,9 mesi dall'inizio della terapia con sorafenib, rispetto a 25,8 mesi con placebo.

Un ulteriore studio di fase 3, lo studio REACH-2, ha valutato ramucirumab, anticorpo monoclonale anti-VEGFR2, in pazienti pretrattati con sorafenib e con valori basali di AFP ≥400 ng/ml, dimostrando un vantaggio statisticamente significativo con ramucirumab rispetto a placebo, una buona tollerabilità e un beneficio in termini di qualità di vita.

Lo studio REACH-2 è il primo studio di fase 3 positivo in pazienti con epatocarcinoma selezionati sulla base di un biomarcatore predittivo. Il farmaco non è ad oggi disponibile in Italia.

Ulteriori dati di immunoterapia e studi in corso

La combinazione di atezolizumab e bevacizumab è ad oggi l'unica immunoterapia che ha dimostrato la sua efficacia nell'epatocarcinoma in uno studio di fase 3. Studi di fase 1/2 hanno mostrato dati molto promettenti in termini di efficacia e di tollerabilità per nivolumab e pembrolizumab (anti-PD1) in monoterapia e per la combinazione di nivolumab e ipilimumab (anti-CTLA4) e di durvalumab (anti-PD-L1) e tremelimumab (anti-CTLA4) nei pazienti pretrattati con sorafenib. Sono stati osservati tassi di risposta fino a circa il 30%, sopravvivenza

La combinazione di atezolizumab e bevacizumab rappresenterà il nuovo standard terapeutico di prima linea rendendo più efficace ma più complesso l'algoritmo terapeutico

mediana in prima linea di 28,6 mesi e in seconda linea fino a circa 24 mesi. Questi dati hanno portato all'approvazione FDA di nivolumab, pembrolizumab e nivolumab più ipilimumab in seconda linea.
Successivi studi di fase 3 con nivolumab verso sorafenib in prima linea e con pembrolizumab verso placebo in seconda linea sono risultati negativi pur confermando la buona tollerabilità e qualità di vita associati all'immunoterapia. Inoltre, studi di fase 1b hanno evidenziato risultati molto promettenti per la combinazione di inibitori tirosinchinasici e immunoterapia, come lenvatinib e pembrolizumab in prima linea con tassi di risposta di circa il 40% e sopravvivenza mediana di circa 22 mesi.
Sulla base di questi dati sono in corso studi di fase 3 che stanno valutando combinazioni di inibitori tirosinchinasici e inibitori dei checkpoint immunitari o di due inibitori dei checkpoint immunitari in prima linea rispetto a sorafenib o lenvatinib.

1. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. N Engl J Med 2008;359:378-90.
2. Cheng AL, Kang YK, Chen Z, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Oncol. 2009;10:25-34.
3. Kudo M, Finn RS, Qin S, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. Lancet 2018;391:1163-73.
4. Finn RS, Qin S, Ikeda M, et al. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. N Engl J Med 2020;382:1894-1905.
5. Finn RS, Qin S, Ikeda M, et al. IMbrave150: Updated overall survival (OS) data from a global, randomized, open-label phase III study of atezolizumab (atezo) + bevacizumab (bev) versus sorafenib (sor) in patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC). J Clin Oncol. 2021;39(3_suppl):267-267.
6. Bruix J, Qin S, Merle P, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2017;389:56-66.
7. Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL, et al. Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma. N Engl J Med 2018;379:54-63.
8. Zhu AX, Kang YK, Yen CJ, et al. Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased α-fetoprotein concentrations (REACH-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2019; 20:282-296.
9. Rimassa L, Danesi R, Pressiani T, Merle P. Management of adverse events associated with tyrosine kinase inhibitors: Improving outcomes for patients with hepatocellular carcinoma. Cancer Treat Rev. 2019; 77:20-28.
10. El-Khoueiry AB, Sangro B, Yau T, et al. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial. Lancet. 2017;389:2492-2502.
11. Zhu AX, Finn RS, Edeline J, et al. Pembrolizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib (KEYNOTE-224): a non-randomised, open-label phase 2 trial. Lancet Oncol. 2018;19:940-952.
12. Finn RS, Ryoo BY, Merle P, et al. Pembrolizumab As Second-Line Therapy in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma in KEYNOTE-240: A Randomized, Double-Blind, Phase III Trial. J Clin Oncol. 2020;38:193-202.
13. Yau T, Kang YK, Kim TY, et al. Efficacy and Safety of Nivolumab Plus Ipilimumab in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma Previously Treated With Sorafenib: The CheckMate 040 Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2020;6:e204564.
14. Yau T, Park JW, Finn RS, et al. CheckMate 459: A randomized, multi-center phase III study of nivolumab (NIVO) vs sorafenib (SOR) as first-line (1L) treatment in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (aHCC). Ann Oncol. 2019;30:v875-v875.
15. AIOM Linee Guida Epatocarcinoma Edizione 2020. https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2020/10/2020_LG_AIOM_HCC.pdf

AmBisome®

Amfotericina B liposomiale 50 mg

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

GILEAD

Le infezioni fungine nei pazienti con emopatie maligne nell'era dei nuovi farmaci antineoplastici

Livio Pagano
Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli-IRCCS, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

La gestione delle infezioni fungine invasive (IFI) nei pazienti con neoplasie ematologiche rimane ancora oggi impegnativa a causa delle difficoltà nella diagnosi e nel trattamento. Tra tutte le infezioni fungine, l'aspergillosi invasiva (AI) rappresenta la complicanza più frequente in questo sottogruppo di pazienti ed è caratterizzata da un alto tasso di morbilità e mortalità. A seguire sicuramente più importanti come frequenza e drammaticità nei pazienti con neoplasie ematologiche sono le infezioni da Mucorales, mentre le infezioni da *Candida* spp ed in generale da lieviti hanno mostrato una netta flessione in questi pazienti ed anche il tasso di mortalità si è decisamente ridotto nel tempo (1).

Aspergillosi invasiva

L'AI si verifica principalmente nei pazienti che manifestano neutropenia prolungata a seguito di chemioterapia di induzione intensiva, tipicamente leucemia mieloide e linfoide acuta (LMA e LLA) e in coloro che sono sottoposti a trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche (allo-HSCT) (2). Vari parametri potrebbero influenzare l'insorgenza di aspergillosi in questi pazienti, non solo la neutropenia, che rimane il fattore più importante, ma anche le comorbidità, l'età, gli stili di vita, il tipo di trapianto, il grado di compatibilità tra il donatore e il paziente, ma è davvero importante anche il tipo di chemioterapia per la neoplasia sottostante (3).

Il trattamento dell'aspergillosi, e delle IFI in generale, in questi pazienti, è stato oggetto di numerosi studi per identificare i farmaci più efficaci. Per molto tempo l'amfotericina B desossicolato (d-AmB) è stata considerata il farmaco di elezione per il trattamento dell'AI, anche perché era l'unico a disposizione. A causa degli effetti collaterali dell'infusione e della marcata nefrotossicità, le formulazioni lipidiche di AmB e principalmente l'amfotericina B liposomiale (L-AmB), decisamente meno tossica e con pari se non maggiore efficacia, l'ha definitivamente sostituita (4). In seguito il voriconazolo è diventato la prima scelta per la terapia dell'aspergillosi invasiva dopo la pubblicazione di uno studio che dimostrava che il voriconazolo era più efficace della d-AmB come terapia di prima linea nei pazienti con AI immunocompromessi e no. Più recentemente, l'isavuconazolo, è risultato non inferiore al voriconazolo per il trattamento primario dell'aspergillosi e di altre infezioni da muffe con minore tossicità e interazione farmacologica (5-6).

Vari panel di esperti, dopo un'attenta revisione della letteratura, hanno redatto linee guida per standardizzare gli approcci terapeutici alle IFI, principalmente AI, in tutti i pazienti con grande attenzione al sottogruppo dei neutropenici. Le linee guida più seguite sono quelle di ECIL (*European Conference on Infections in Leukemia*), IDSA (*Infectious Diseases Society of America*), ESCMID (*European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*) (7-9).

Attualmente, secondo queste linee guida, i farmaci di scelta per il trattamento dell'AI nei pazienti con neoplasie ematologiche sono considerati voriconazolo e isavuconazolo con lo stesso grado di raccomandazione. L-AmB è considerata una valida alternativa in tutte le linee guida internazionali, ma con un livello di raccomandazione inferiore a causa della nefrotossicità della molecola dell'amfotericina. Tutti gli altri azoli, echinocandine e altre formulazioni lipidiche di seconda generazione dell'AMB hanno un livello inferiore di raccomandazione per l'uso, basato sull'efficacia e sulla tossicità.

Mucormicosi

Se per il trattamento della aspergillosi possono esserci diverse opzioni, per le mucormicosi, altra muffa che purtroppo causa frequentemente quadri devastanti nei

Nel paziente con emopatie maligne, la problematica infettiva fungina più importante è rappresentata dalla aspergillosi invasiva. Le mucormicosi devono essere considerate complicanze con rilievo maggiore rispetto alle infezioni da lieviti

pazienti neutropenici, le alternative sono decisamente minori. La L-AmB è considerata dalle linee guida, come il trattamento di scelta con il livello di evidenza più alto rispetto a tutte le altre possibili alternative. La dose di L-AmB di 5 mg/Kg/die è stata associata a un migliore tasso di risposta e sopravvivenza (10).
Studi recenti hanno dimostrato l'efficacia anche di isavuconazolo e posaconazolo per il trattamento della mucormicosi. Sebbene gli studi registrativi abbiano reclutato solo un piccolo numero di pazienti, l'efficacia di queste molecole ha portato al loro utilizzo come farmaci idonei per il trattamento della mucormicosi (11-12).
Considerata l'estrema aggressività di questa complicanza e l'elevatissimo tasso di mortalità, si è cercato di migliorare i tassi di risposta combinando i diversi farmaci antifungini. Di solito, la combinazione più utilizzata è con composti lipidici di AMB e posaconazolo. In un'analisi retrospettiva multicentrica sono stati identificati 32 pazienti con neoplasie ematologiche trattati con questa combinazione. Una risposta favorevole è stata osservata nel 56% dei pazienti e solo il 28% di questi pazienti è morto a causa della mucormicosi (13).

Terapia antifungina combinata

Le combinazioni di diverse classi di antimicotici sono state prese in considerazione non solo per la mucormicosi, ma i benefici dell'approccio antifungino combinato sono stati rafforzati nel contesto dell'emergenza di aspergillosi azolo-resistenti. L'uso di farmaci antifungini in combinazione può includere una terapia sequenziale in cui un secondo agente antifungino viene aggiunto al precedente a causa della sua efficacia bassa o insoddisfacente o una terapia più farmaci vengono utilizzati tutti insieme dall'inizio.
La terapia antifungina combinata può idealmente aumentare l'attività o ampliare lo spettro della terapia antifungina, ridurre al minimo la resistenza, ridurre la durata del trattamento. Tuttavia, la possibilità che la combinazione di due agenti possa comportare un effetto antagonista con conseguente riduzione dell'efficacia antifungina e dell'efficacia clinica, aumentare il potenziale di interazioni farmacologiche e tossicità e, inevitabilmente, aumentare i costi con il rischio di nessuna chiara evidenza dei benefici, dovrebbe anche essere considerata. Nessuno studio clinico prospettico ha finora dimostrato la superiorità della terapia di combinazione rispetto alla monoterapia (14).
Mentre le indicazioni dalla letteratura e dalle linee guida sono chiare riguardo alla terapia mirata, il dibattito sull'uso della terapia empirica o preventiva è molto più controverso.

La profilassi con azoli attivi verso le muffe ha cambiato notevolmente l'epidemiologia negli ultimi anni. Voriconazolo è riconosciuto ancora nelle linee guida internazionali come "golden standard" per il trattamento dell'aspergillosi invasiva

In caso di "breakthrough aspergillosi" in corso di profilassi con azoli, tuttavia assume un ruolo prioritario amfotericina B liposomiale

Terapia empirica e pre-emptive

In merito alla terapia empirica, L-AmB ha mostrato la stessa efficacia della d-AmB, ma con una minore tossicità correlata all'infusione e una minore nefrotossicità; di conseguenza, è diventato lo standard per l'uso empirico. L-AmB è stata quindi confrontata con voriconazolo o caspofungina in un disegno di non inferiorità in aperto. L'endpoint primario di non inferiorità di voriconazolo rispetto a L-AmB non è stato raggiunto e, pertanto, voriconazolo non è stato approvato per il trattamento empirico di pazienti neutropenici febbrili. Per contro, la caspofungina ha soddisfatto i criteri statistici di non inferiorità nel confronto con la L-AmB, ed i pazienti trattati con caspofungina hanno avuto una sopravvivenza leggermente migliore a 7 giorni e una minore interruzione del trattamento. Alla luce di quello studio, la caspofungina è stata approvata per il trattamento empirico delle IFI parimenti alla L-AmB (15-16).
Sia la terapia empirica che la terapia pre-emptive sono molto frequentemente utilizzate nei pazienti con neoplasie ematologiche. Molti fattori possono rendere preferita la terapia empirica. Di solito, i pazienti con LMA eseguono la profilassi antifungina, principalmente con posaconazolo. La marcata neutropenia unita all'azione di un potente antimicotico sistemico può modificare la risposta immunologica del paziente, come consequenza i test microbiologici a nostra disposizione non riescono a consentire una corretta diagnosi (es. galattomannano sierico), oppure modificare l'aspetto radiologico con l'assenza dei quadri radiologici tipico delle infezioni fungine polmonari. Queste variabili rendono estremamente complicato arrivare ad una diagnosi di infezione possibile e provata, per cui spesso il trattamento viene iniziato solo sulla base della neutropenia e della febbre non responsiva alla terapia anatibiotica in maniera del tutto empirica. L-AmB è stata ampiamente studiata per trattamenti sia empirici che pre-empive di AI in pazienti con neoplasie ematologi-

che sottoposti a chemioterapia o allo-HSCT. Uno studio randomizzato in aperto si è basato sui risultati ottenuti dal test del galattomannano sierico seguito dal trattamento con d-AmB o L-AmB.
La sopravvivenza è stata del 97,3% per il trattamento empirico e del 95,1% per il trattamento pre-emptive, che soddisfaceva ancora i criteri di non inferiorità. Tuttavia, infezioni probabili o provate erano più comuni nel gruppo pre-emptive (12/73 pre-emptive vs 3/78 empirico, p = 0,05). Risultati simili sono stati ottenuti in un altro studio in cui i destinatari di allo-HSCT sono stati assegnati a ricevere L-AmB per febbre neutropenica persistente (gruppo empirico) o febbre più positività alla PCR (gruppo pre-emptive). Non sono state riscontrate differenze nella sopravvivenza, ma il 57% dei pazienti nel gruppo pre-emptive ha ricevuto il farmaco in studio rispetto al 37% dei pazienti nel gruppo empirico (17).
Negli ultimi anni, il rischio di infezione fungina che in precedenza era prevalente dei pazienti con LMA e i riceventi allo-HSCT sembra essere completamente diverso da quanto riportato. Questo perché l'armamentario farmacologico a disposizione degli ematologi per il trattamento delle neoplasie ematologiche sia acute che croniche si è notevolmente arricchito di nuovi farmaci estremamente efficaci ed i trattamenti chemioterapici convenzionali sono stati accoppiati a immunoterapie e terapie target, i cui effetti immunologici sono in gran parte indeterminati ma con caratteristiche tali da modificare le nostre vecchie conoscenze in materia di profilassi e trattamento delle infezioni fungine.

L'uso di una profilassi con posaconazolo o con voriconazolo può modificare sensibilmente la risposta dei test microbiologici per cui è ancora valido in questi pazienti l'approccio empirico

1. Pagano L, Dragonetti G, Cattaneo C, et al. Changes in the incidence of candidemia and related mortality in patients with hematologic malignancies in the last ten years. A SEIFEM 2015-B report. Haematologica. 2017;102(10):e407-e410.
2. Pagano L, Caira M, Candoni A, et al. The epidemiology of fungal infections in patients with hematologic malignancies: the SEIFEM-2004 study. Haematologica. 2006; 91:1068-75.
3. Caira M, Candoni A, Verga L, et al. Pre-chemotherapy risk factors for invasive fungal diseases: prospective analysis of 1,192 patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia (SEIFEM 2010-a multicenter study). Haematologica. 2015;100:284-92.
4. Hamill RJ. Amphotericin B formulations: a comparative review of efficacy and toxicity. Drugs. 2013;73:919-34.
5. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive Aspergillosis. N Engl J Med. 2002;347:415.
6. Maertens JA, Raad II, Marr KA, et al. Isavuconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive mould disease caused by Aspergillus and other filamentous fungi (SECURE): a phase 3, randomised-controlled, non-inferiority trial. Lancet. 2016 20;387:760-9.
7. Tissot F, Agrawal S, Pagano L, Petrikkos G, Groll AH, Skiada A, et al. ECIL-6 guidelines for the treatment ofinvasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients. Haematologica. 2017 Mar;102:433-444.
8. Patterson TF, Thompson GR 3rd, Denning DW, et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2016; 63:e1-e60.
9. Ullmann AJ, Aguado JM, Arikan-Akdagli S, et al. Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. Clin Microbiol Infect. 2018;24 Suppl 1:e1-e38.
10. Cornely OA, Alastruey-Izquierdo A, Arenz D, et al. Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. Lancet Infect Dis. 2019, 19: e405-e42.
11. Marty FM, Ostrosky-Zeichner L, Cornely OA, et al. Isavuconazole treatment for mucormycosis: a single-arm open-label trial and case-control analysis. Lancet Infect Dis. 2016;16:828-837.
12. Greenberg RN, Mullane K, van Burik JA, et al. Posaconazole as salvage therapy for zygomycosis. Antimicrob Agents Chemother. 2006;50:126-33.
13. Pagano L, Cornely OA, Busca A, et al. Combined antifungal approach for the treatment of invasive mucormycosis in patients with hematologic diseases: a report from the SEIFEM and FUNGISCOPE registries. Haematologica. 2013;98:e127-30.
14. Candoni A, Caira M, Cesaro S, et al. Survey of antifungal combination therapy for treatment of proven or probable invasive fungal diseases in Italian haematological centres. The seifem-combo study. Mycoses. 2014;57:342–350.
15. Walsh TJ1, Pappas P, Winston DJ, et al. Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. N Engl J Med. 2002;346:225–234.
16. Walsh TJ, Teppler H, Donowitz GR, et al. Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. N Engl J Med. 2004;351:1391–1402.
17. Cordonnier C, Pautas C, Maury S, et al. Empirical versus preemptive antifungal therapy for high-risk, febrile, neutropenic patients: a randomized, controlled trial. Clin Infect Dis. 2009;48:1042–1051.

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

Quali opzioni per il trattamento delle infezioni gravi da *Pseudomonas aeruginosa*?

Antonio Vena, Laura Labate
Clinica di Malattie Infettive, Ospedale Policlinico San Martino – IRCCS, Genova
Dipartimento di Scienze della Salute (DISSAL), Università degli Studi di Genova, Genova

Pseudomonas aeruginosa è una causa comune di gravi infezioni associate all'assistenza sanitaria, tra cui la polmonite nosocomiale e le batteriemie (1). Nel corso degli ultimi anni si è osservato un progressivo aumento delle infezioni da *P. aeruginosa* multi-antibiotico resistente (MDR), con la conseguente comparsa di una serie di importanti problematiche relative alla scelta e alla tempistica del trattamento antibiotico più adeguato, cosi come al dosaggio e alle modalità di infusione dello stesso (1). Scopo di questa revisione è di descrivere gli approcci terapeutici ottimali (**Tabella 1**) alle infezioni da *P. aeruginosa*, con particolare attenzione alla gestione dei ceppi multi-antibiotico resistenti.

Terapia empirica

Diversi studi che includono pazienti con gravi infezioni da *P. aeruginosa* hanno documentato alti tassi di mortalità se la terapia antibiotica empirica non era appropriata secondo i test di suscettibilità *in vitro*. Pertanto, la somministrazione precoce di un'adeguata terapia antibiotica presenta notevoli implicazioni cliniche, soprattutto quando l'infezione si verifica in pazienti gravi con importanti comorbidità o immunosoppressione (1). Nel momento in cui si decide di impostare un trattamento antibiotico empirico nei confronti di *P. aeruginosa*, i clinici dovrebbero considerare i seguenti aspetti: (i) le patologie di base del paziente; (ii) il tipo di infezione; (iii) la gravità della presentazione clinica; e (iv) l'eventuale presenza di allergie. Si dovrebbe inoltre considerare anche il rischio di sviluppare un'infezione da un ceppo di *P. aeruginosa* MDR, soprattutto nel caso in cui il paziente presenti una storia di recente colonizzazione da *P. aeruginosa* MDR, abbia già ricevuto un trattamento con un β-lattamico anti-*Pseudomonas* nei 3 mesi precedenti o sia ricoverato in un reparto ospedaliero con una prevalenza di ceppi di *P. aeruginosa* MDR superiore al 15-20% (1-3). Tutte queste variabili devono essere attentamente considerate al fine di individuare il trattamento antibiotico empirico più adeguato a ogni singolo paziente (**Figura 1**).

Per quanto riguarda il tipo di infezione, *P. aeruginosa* dovrebbe essere coperto empiricamente in tutti i pazienti con polmonite acquisita in ambito ospedaliero, nei pazienti con neutropenia febbrile, e nella maggior parte dei casi di pazienti critici con sepsi di origine sconosciuta (1). D'altra parte, per quei pazienti con infezioni acquisite in comunità, la terapia empirica con un agente anti-*Pseudomonas* dovrebbe essere impostata solo nei casi in cui *P. aeruginosa* è altamente probabile, in funzione dei dati epidemiologici o di specifici fattori di rischio (1, 4, 5). Data la crescente resistenza agli antibiotici (6), le infezioni gravi sospettate di essere causate da *P. aeruginosa* dovrebbero essere empiricamente trattate con almeno due agenti di classi diverse, in attesa dei dati di suscettibilità *in vitro* (1). Il razionale della doppia copertura antibiotica è quello di aumentare la probabilità che il trattamento antibiotico empirico sia attivo contro *P. aeruginosa*, specialmente nei contesti epidemiologici ad alto rischio di resistenza antimicrobica. Tuttavia, al fine di bilanciare il beneficio di un'adeguata terapia antibiotica precoce e il rischio di selezionare nuove resistenze, si raccomanda una rapida de-escalation a un regime di mono-terapia, non appena sia disponibile l'antibiogramma dell'isolato.

Per quanto riguarda le classi di antibiotici (**Figura 1**), i β-lattamici (ceftolozano-tazobactam, ceftazidime-avibactam, carbapenemici, piperacillina-tazobactam o ceftazidime, cefepime) costituiscono la "spina dorsale" del regime anti-*Pseudomonas*. In questo senso un approccio pratico potrebbe consistere nella somministrazione di un β-lattamico anti-*Pseudomonas* (possibilmente diverso da quello ricevuto nei 3 mesi precedenti) e di un secondo agente, quale un aminoglicoside, la fosfomicina, la colistina o un fluorochinolone (scelto in base al tasso di resi-

Il razionale della doppia copertura antibiotica è quello di aumentare la probabilità che il trattamento antibiotico empirico sia attivo contro *P. aeruginosa*, specialmente nei contesti epidemiologici ad alto rischio di resistenza antimicrobica

Tab. 1 Trattamento di infezioni gravi causate da *P. aeruginosa*: raccomandazioni

	Profilo di sensibilità in vitro di *P. aeruginosa*	
Tipo di Infezione	**Fenotipo XDR/MDR**	**Sensibile a tutti i beta-lattamici**
Batteriemia	Ceftolozano–tazobactam 3 g/8 h infusione estesa **OPPURE** ceftazidime–avibactam 2.5 g/8 h **+/-** Colistina 9 MU dose da carico e poi 4.5 MU/12 h **OPPURE** fosfomicina 4 g dose da carico e poi 24 g/24h in infusione continua	Piperacillina-tazobactam 4.5 g dose da carico e poi 16 g/24 h **OPPURE** cefepime 2 g dose da carico e poi 6 g/24 h **OPPURE** ceftazidime 2 g dose da carico e poi 6 g/24 h **OPPURE** meropenem 2 g dose da carico e poi 2 g/8 h infusione estesa
Polmonite nosocomiale/polmonite associata alla ventilazione meccanica	Ceftolozano–tazobactam 3 g/8 h infusione estesa **OPPURE** ceftazidime–avibactam 2.5 g/8 h **+/-** Colistina 9 MU dose da carico e poi 4.5 MU/12 h **OPPURE** amicacina 25 mg/kg/24 h **OPPURE** fosfomicina 4 g dose da carico e poi 24 g/24 in infusione continua	Piperacillina-tazobactam 4.5 g dose da carico e poi 16 g/24 h **OPPURE** cefepime 2 g dose da carico e poi 6 g/24 h **OPPURE** ceftazidime 2 g dose da carico e poi 6 g/24 h **OPPURE** meropenem 2 g dose da carico e poi 2 g/8 h infusione estesa
Infezioni urinarie complicate	Ceftolozano–tazobactam 1.5 g/8 h infusione estesa **OPPURE** ceftazidime–avibactam 2.5 g/8 h	Piperacillina-tazobactam 4.5 g dose da carico e poi 16 g/24 h **OPPURE** cefepime 2 g dose da carico e poi 6 g/24 h **OPPURE** ceftazidime 2 g dose da carico e poi 6 g/24 h **OPPURE** meropenem 2 g dose da carico e poi 2 g/8 h infusione estesa
Infezioni intra-addominali complicate	Ceftolozano–tazobactam 1.5 g/8 h infusione estesa **OPPURE** ceftazidime–avibactam 2.5 g/8 h **PIÙ** metronidazolo	Piperacillina-tazobactam 4.5 g dose da carico e poi 16 g/24 h **OPPURE** meropenem 2 g dose da carico e poi 2 g/8 h infusione estesa

MDR: Multi-antibiotico resistente. XDR: Estremamente resistente agli antibiotici.
Nel caso di infezioni da ceppi pan-antibiotico resistenti si consiglia di consultare l'infettivologo.

stenza locale), soprattutto quando i pazienti sono ricoverati in unità dove più del 15-20% dei gram-negativi sono resistenti ai farmaci utilizzati come "spina dorsale" del trattamento.

Terapia definitiva

Una volta ottenuta l'identificazione microbiologica definitiva, la terapia antibiotica dovrebbe essere modulata in funzione dell'antibiogramma, utilizzando un solo antibiotico da scegliere in funzione della più alta attività antimicrobica *in vitro* e della più bassa propensione a selezionare resistenze *in vivo* (7). Le raccomandazioni di terapia antibiotica per le infezioni da *P. aeruginosa* più frequenti sono elencate nella **Tabella 1**. Oltre ad un'adeguata copertura antibiotica, i medici devono essere consapevoli che altri fattori quali un adeguato dosaggio ed un intervallo di somministrazione ottimale rappresentano fattori chiave che influenzano fortemente l'evoluzione clinica del paziente (**Tabella 1**).

A nostro parere, il modo migliore per ottimizzare il dosaggio degli antibiotici β-lattamici può essere l'uso di un'infusione prolungata o continua con l'uso di una dose da carico per garantire il raggiungimento anticipato dei parametri farmacocinetici/farmacodinamici ottimali (8). Inoltre, se disponibile nel proprio ospedale, incoraggiamo anche l'uso di routine del monitoraggio terapeutico dei farmaci.

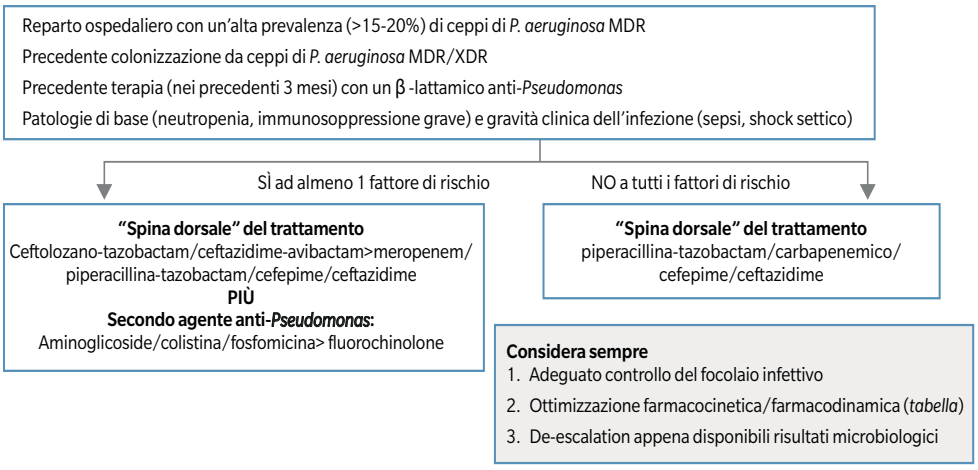
> Un'adeguata copertura antibiotica, un corretto dosaggio e un intervallo di somministrazione ottimale influenzano l'evoluzione clinica del paziente

Nuovi farmaci anti-*Pseudomonas*

Ceftolozano-tazobactam è il β-lattamico, attualmente disponibile sul mercato, con la piu potente attività *in vitro* ed *in vivo* nei confronti di *P. aeruginosa* MDR. (9). Il farmaco è al momento approvato al dosaggio di 1.5 g ogni 8 ore per il trattamento delle infezioni complicate intra-addominali (cIAI) e del tratto urinario (cUTI) (9). Inoltre, visti i risultati del trial clinico ASPECT-NP, ceftolozano-tazobactam è stato anche recentemente approvato, al dosaggio di 3 g ogni 8 ore, per il trattamento delle polmoniti nosocomiali, compresa la polmonite associata alla ventilazione meccanica (9). Nel corso degli ultimi anni sono stati pubblicati diversi lavori relativi all'esperienza accumulata nella pratica clinica diaria relativa al trattamento delle infezioni gravi da *P. aeruginosa* con questa nuova molecola. A tal proposito, in un recente studio clinico multicentrico italiano, è stata descritta l'evoluzione clinica di 101 pazienti con infezioni gravi da *P. aeruginosa* trattate con ceftolozano-tazobactam. In questo studio, la maggior parte dei pazienti era affetto da una polmonite nosocomiale (31,7%) seguita da un'infezione di cute e tessuti molli (20,8%), cITU (13,9%), cIAI (12,9%), osteomieliti (8,9%) e batteriemie primarie (5,9%). Nonostante più della metà dei ceppi di *P. aeruginosa* fosse multi-antibiotico resistente, il successo clinico complessivo è stato dell'83,2%, mentre gli eventi avversi lievi sono stati riportati solo in tre pazienti (10).

Ceftazidime-avibactam è la combinazione tra un vecchio β-lattamico (ceftazidime) con un nuovo inibitore delle β-lattamasi (avibactam). Questo farmaco presenta un alto livello di attività *in vitro* nei confronti di *P. aeruginosa*, come

FIG. 1 Trattamento antibiotico empirico per infezioni gravi da *P. aeruginosa*



Per individuare il trattamento empirico è importante valutare variabili come patologie di base, tipo di infezione, gravità della presentazione clinica ed eventuale presenza di allergie

suggerito da studi di sorveglianza che riportano tassi di suscettibilità superiori al 90% (11). L'aggiunta di avibactam, ripristina infatti l'attività di ceftazidime contro i ceppi di *P. aeruginosa*, specialmente per quelli con AmpC depresso (12). Ceftazidime-avibactam è attualmente approvato al dosaggio di 2,5 g ogni 8 ore per il trattamento delle cITU, cIAI, delle polmoniti nosocomiali, compresa la polmonite associata alla ventilazione meccanica, e per tutte le infezioni da germi gram-negativi con limitate opzioni terapeutiche (12).

Imipenem-relebactam è il risultato della combinazione tra un carbapenemico e un nuovo potente inibitore della β-lattamasi non-β-lattamico (12). Imipenem-relebactam è attualmente approvato per il trattamento delle cIAI e cITU oltre che delle polmoniti nosocomiali, compresa la polmonite associata alla ventilazione meccanica. Recentemente è stata dimostrata la sua azione contro ceppi resistenti sia a ceftolozano-tazobactam che a ceftazidime-avibactam, a causa di AmpC o di carbapenemasi di classe A. Tuttavia, imipenem-relebactam non è attivo contro i ceppi di *P. aeruginosa* produttori di β-lattamasi di classe B e classe D (12).

Cefiderocol è una nuova cefalosporina siderofora con meccanismo di azione a "cavallo di Troia", che agisce contro tutte le classi di carbapenemasi, mutazioni dei canali porinici e sovraespressione della pompa di efflusso (12). Cefiderocol è stato approvato per le infezioni cITU, polmoniti nosocomiali e per le infezioni gravi da gram-negativi aerobi con limitate opzioni terapeutiche: ha dimostrato una potente attività *in vitro* nei confronti di ceppi di *P. aeruginosa* resistente ai carbapenemi e, ad oggi, viene utilizzato con successo come trattamento compassionevole in gravi infezioni causate da ceppi da *P. aeruginosa* MDR (12).

Altri nuovi farmaci come plazomicina e aztreonam-avibactam possono essere utili nei confronti di *P. aeruginosa* MDR, ma sono necessari studi futuri nell'uomo (12).

1. Bassetti M, Vena A, Croxatto A, et al . How to manage Pseudomonas aeruginosa infections. Drugs Context. 2018;7:212527.
2. Mensa J, Barberan J, Soriano A, et al. Antibiotic selection in the treatment of acute invasive infections by Pseudomonas aeruginosa: Guidelines by the Spanish Society of Chemotherapy. Rev Esp Quimioter. 2018;31:78-100.
3. Bassetti M, Carnelutti A, Peghin M. Patient specific risk stratification for antimicrobial resistance and possible treatment strategies in gram-negative bacterial infections. Expert Rev Anti Infect Ther. 2017;15:55-65.
4. Bartlett JG, Breiman RF, Mandell LA, et al. Community-acquired pneumonia in adults: guidelines for management. The Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 1998;26:811-38.
5. Restrepo MI, Babu BL, Reyes LF, et al. Burden and risk factors for Pseudomonas aeruginosa community-acquired pneumonia: a multinational point prevalence study of hospitalised patients. Eur Respir J. 2018;52.
6. Giani T, Arena F, Pollini S, et al. Italian nationwide survey on Pseudomonas aeruginosa from invasive infections: activity of ceftolozane/tazobactam and comparators, and molecular epidemiology of carbapenemase producers. J Antimicrob Chemother. 2018;73:664-71.
7. Paterson DL. "Collateral damage" from cephalosporin or quinolone antibiotic therapy. Clin Infect Dis. 2004;38 Suppl 4:S341-5.
8. Vardakas KZ, Voulgaris GL, Maliaros A, et al. Prolonged versus short-term intravenous infusion of antipseudomonal beta-lactams for patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. Lancet Infect Dis. 2018;18:108-20.
9. Giacobbe DR, Bassetti M, De Rosa FG, et al. Ceftolozane/tazobactam: place in therapy. Expert Rev Anti Infect Ther. 2018;16:307-20.
10. Bassetti M, Castaldo N, Cattelan A, et al. Ceftolozane/tazobactam for the treatment of serious Pseudomonas aeruginosa infections: a multicentre nationwide clinical experience. Int J Antimicrob Agents. 2019;53:408-15.
11. Huband MD, Castanheira M, Flamm RK, et al. In Vitro Activity of Ceftazidime-Avibactam against Contemporary Pseudomonas aeruginosa Isolates from U.S. Medical Centers by Census Region, 2014. Antimicrob Agents Chemother. 2016;60:2537-41.
12. Bassetti M, Peghin M, Vena A, et al Treatment of Infections Due to MDR Gram-Negative Bacteria. Front Med (Lausanne). 2019;6:74.

Cosa dire a un paziente che cerca info e consigli sull'HIV?

Tre parole:
HIV Non fermiamoci.

Hiv Non fermiamoci,
il sito web dedicato alle persone HIV+
ricco di informazioni e servizi.

Consigli utili
per vivere bene
la propria
condizione

Servizi e materiali scaricabili
per gestire la terapia
e il colloquio
con il medico

Info e video interviste
su HIV e Covid

Rubriche
di interesse
specifico

HIV Non fermiamoci

Un consiglio utile per aiutare le persone HIV+
nel loro percorso quotidiano.

CP-240576

janssen
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
THERA technologies
ViiV Healthcare