ISSN: 2612-2618

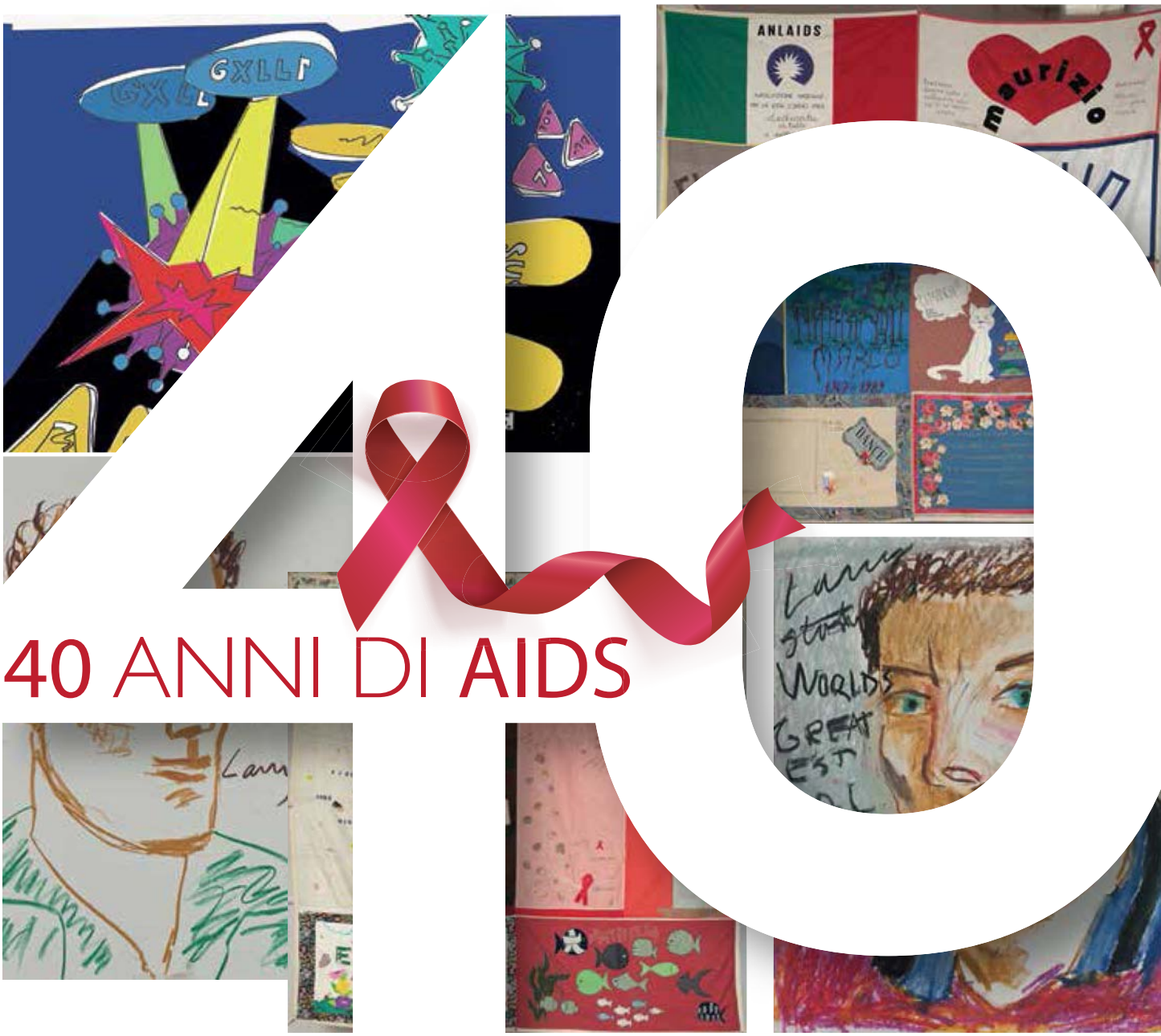
ReAd files

www.readfiles.it

Trimestrale di aggiornamento medico Anno XXII - N.4 DICEMBRE 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



40 ANNI DI AIDS

Editoriale

Lotta all'AIDS: un modello vincente per politica sanitaria e ricerca medica

pag. 10

Clinica COVID-19

COVID-19: tutti vaccinati ed ora? Evidenze sulla protezione e necessità di una ulteriore dose booster

pag. 21

Clinica epatiti

I nuovi marcatori per HBV: un passo avanti nella diagnosi e nella gestione dell'infezione?

pag. 32

Clinica infezioni

Ruolo attuale e potenziale dei probiotici nella prevenzione delle malattie infettive

pag. 41

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

I primi 40 anni di HIV/AIDS pag. 5
Adriano Lazzarin

Lotta all'AIDS: un modello vincente per politica sanitaria e ricerca medica pag. 10
Giuseppe Ippolito

HIV: una lunga storia di vittorie e di sconfitte pag. 14
Antonella d'Arminio Monforte

40 anni di lotta all'AIDS: obiettivi raggiunti, gaps e visione pag. 17
Filippo von Schloesser

COVID-19: tutti vaccinati ed ora? Evidenze sulla protezione e necessità di una ulteriore dose booster pag. 21
Massimo Galli

Tenofovir alafenamide (TAF) nella pratica clinica dell'epatite cronica B pag. 23
Alfredo Marzano

Micro RNA 122 ed infezione da HCV pag. 28
Giacomo Stroffolini, Tommaso Lupia

I nuovi marcatori per HBV: un passo avanti nella diagnosi e nella gestione dell'infezione? pag. 32
Piero Colombatto

Rischio di infezioni fungine gravi nei pazienti in terapie non cortisoniche e modulanti il sistema immunologico pag. 36
Ivan Gentile, Emanuela Zappulo

Ruolo attuale e potenziale dei probiotici nella prevenzione delle malattie infettive pag. 41
Gabriella d'Ettorre, Eugenio Nelson Cavallari

Le interazioni farmacologiche sono sempre clinicamente rilevanti? Come interpretarle correttamente pag. 44
Cristina Gervasoni, Dario Cattaneo

Nuovi composti/target terapeutici: inibitori della maturazione pag. 48
Maria Vittoria Cossu

ReAd*files*

TRIMESTRALE DI AGGIORNAMENTO MEDICO
N. 4 DICEMBRE 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

I primi 40 anni di HIV/AIDS

Adriano Lazzarin
Divisione di Malattie Infettive, IRCCS S. Raffaele, Università Vita-Salute, Milano

1981/2021: ReAd *files* partecipa con piacere alle numerose "celebrazioni" che ricordano questo quarantennale di scoperte/invenzioni che hanno consentito di raggiungere monumentali successi nella lotta contro HIV/AIDS. I brevi articoli che seguono sono dei "documentari" dei fatti vissuti in prima persona che hanno portato a quasi vincere questa micidiale sfida che ha avuto inizio con la notifica dei primi casi quarant'anni fa. Va sottolineato però che ripercorrere quanto è accaduto senza contestualizzarlo con quanto accadeva nella società oltre che nella sanità e soprattutto senza accompagnarlo con la enorme carica di pathos, di paura, di emozione, di entusiasmo, di solidarietà, di speranza, di deteminazione etc, con le quali questi fatti sono stati vissuti da molti di noi ne impoverisce purtroppo la narrazione. Senza gli stessi ingredienti, i prossimi obiettivi come l'eliminazione dello stigma, la terapia antiretrovirale a tutti gli aventi diritto (terzo mondo!!!), l'eradicazione di HIV, il vaccino per la prevenzione dell'infezione, ed infine l'eliminazione dell'epidemia sembreranno difficili da raggiungere nei prossimi anni.

Il report di un cluster di polmoniti da *P. carinii* tra giovani gay di Los Angeles del giugno 1981 è la prima notifica di casi inusuali sempre più numerosi che cominciavano a destare preoccupazione nei colleghi d'oltreoceano e di fatto si configura come l'annuncio di una nuova inaspettata epidemia destinata a lasciare un segno indelebile nella storia della medicina e della umanità. Come spesso accade i casi sintomatici/morti sono un segnale tardivo della diffusione epidemica di una infezione virale perché ne rappresentano solo una piccola parte, la classica punta dell'iceberg. La nuova sindrome (da immunodeficienza acquisita-AIDS) viene via via arricchita dalla osservazione di infezioni da patogeni opportunisti, mai visti prima se non in via del tutto eccezionale nell'uomo (criptosporidiosi atipiche e micobatteri), e da tumori a diffusione epidemica (come il sarcoma di Kaposi) e si configura da subito come una malattia gravissima molto complessa ad eziologia ignota non facile da inquadrare anche sotto l'aspetto nosografico perché completamente nuova: una sfida micidiale da iniziare immediatamente e da vincere in fretta per la sua elevatissima mortalità. Nonostante il fulmineo sviluppo della diagnostica avanzata per le infezioni opportunistiche e il necessario adeguamento della assistenza in emergenza ai bisogni di cure conseguenti alla esplosione della epidemia di cui nei paesi industrializzati ci siamo potuti avvalere, i risultati in termini di successi terapeutici sono stati nei primi anni demoralizzanti (nei primi anni il burn-out del personale medico e paramedico in buona parte indotto dal senso di frustrazione per l'insuccesso delle cure era molto alto!). Motivo principale l'inevitabile recidiva della OI, anche dopo temporanea remissione, perché non veniva rimossa la causa reale che ne era alla base cioè il deficit di linfociti CD4. La spinta alla ricerca dell'agente causale è stata fortissima in tutta la comunità scientifica e la agognata scoperta del virus della immunodeficienza umana da parte di Montagnier/Barrè Sinoussi e di Gallo tre anni

> "La scoperta del virus dell'HIV tre anni dopo i primi casi di AIDS ha imposto un eccezionale slancio alla ricerca scientifica"

dopo i primi casi di AIDS è stata accolta con grande entusiasmo ed ha dato uno slancio eccezionale alla ricerca scientifica. La scoperta va contestualizzata agli inizi degli anni 80 del secolo scorso quando pochissimi laboratori di microbiologia di alto livello erano in grado di fare ricerca virologica: l'identificazione del retrovirus (human immunodeficiency virus type 1) è stata - e così è stata vissuta - la scintilla che non solo ha portato a lottare contro l'AIDS in modo completamente diverso ed efficace ma che ha anche radicalmente cambiato il modo di affrontare le malattie causate da virus ed ha fatto esplodere la diagnostica virologica molecolare (PCR e sequenziamento).
Sinergiche a sostegno di questa impresa le coincidenti e contemporanee messe a punto di metodiche laboratoristiche che hanno dato la possibilità di fare diagnosi di infezione su larga scala (ELISA) e di stadiare la malattia da HIV, con l'analisi al citofluorimetro delle sottopopolazioni linfocitarie (CD4), bersagli di HIV e driver della storia naturale dell'infezione nella sua allora inarrestabile corsa verso la malattia conclamata.

Il modo di affrontare l'AIDS nella pratica clinica ha lasciato delle tracce indelebili nei percorsi di assistenza, diagnosi e cura delle infezioni dell'ospite immunocompromesso e dato inizio ad una era in cui malattie infettive come PML, CMV, micobatteriosi, criptococcosi, criptosporidiosi, pneumocistosi e neurotoxoplasmosi (OI così frequenti nell'ospite con deficit di CD4 da essere considerate AIDS-defining) hanno cominciato ad avere i loro standard di diagnosi e cura (almeno transitoria). La visione drammatica che ricordiamo dei primi anni di AIDS ed il suo devastante impatto su salute, comportamento e sentimenti dei giovani di un'intera generazione è una rappresentazione molto reale dei fatti. Agli operatori sanitari che se ne sono occupati si è imposta una dedizione totale alla causa, seppur solo in pochi casi seguita da successi terapeutici: è stata in ogni modo una fondamentale palestra di formazione professionale per medici e infermiere/i delle cliniche di malattie infettive.

La scoperta del nuovo virus è stata il fattore che ha generato una eccitazione ed una passione nella ricerca di base ed applicata fino ad allora sconosciute. Le caratteristiche di HIV, la sua integrazione con le cellule bersaglio, il suo particolarissimo rapporto con l'ospite (le difese immunitarie, i santuari), il suo ciclo replicativo per cercare di garantirsi la sopravvivenza nell'ospite per lungo tempo hanno scatenato un interesse scientifico trasversale che ha portato, passo dopo passo, ad una ampia conoscenza (quasi completa) delle caratteristiche e del ciclo di replicazione del "nemico". Se riconoscere l'agente causale dell'AIDS è stata una grande scoperta, la terapia antiretrovirale è stata una grande invenzione (fino ad allora la terapia delle malattie virali era limitata ad aciclovir per gli herpes virus o poco più): per una decina di anni (David Ho *Time Man of the year 95* e Vancouver declaration del 96 sull'efficacia della triplice HAART) partendo da un background praticamente inesistente una rete di collaborazione internazionale interdisciplinare di ricercatori, pazienti, clinici, istituzioni, industria ha saputo costruire un itinerario di ricerca e sviluppo di farmaci antiretrovirali che, seppur tortuoso con prove e controprove, risultati favorevoli e sfavorevoli, ha portato al controllo della infezione da HIV.

Le innumerevoli ricerche fatte sulla storia naturale della malattia non sono più soltanto di grandissimo interesse teorico ma acquistano un valore inestimabile (seppur nella loro semplificazione in CD4 e viremia) come markers surrogati sia di progressione o meno di malattia, sia di efficacia della terapia. La quasi scomparsa di alcune OI e EKS e la apparizione degli "AIDS revertant" sono segnali evidenti e molto forti che siamo di fronte ad una svolta epocale nel controllo della malattia e forse dell'epidemia.

"Da questi 40 anni emerge la collaborazione interdisciplinare vincente che ha coinvolto nello sviluppo dei farmaci ricercatori, pazienti, clinici, istituzioni e industria"

Parafrasando Leonardo da Vinci *(ciò che sappiamo è molto ma quello che non sappiamo è troppo)* senza nulla togliere all'importanza di ciò che è stato fatto finora, molto è ancora quello che resta da fare!

In un breve editoriale ci si deve limitare a considerazioni sulla storia dell'AIDS nel nostro Paese non dimenticando che rappresenta ancora oggi il principale problema di salute pubblica in molti altri paesi del mondo. Va ricordato peraltro che la lotta all'AIDS ha creato sinergie, alleanze, collaborazioni, "complicità" (nella logica di global health) tra ricchi e poveri, tra pubblico e privato, tra salute e società prima sconosciuti o poco praticati. Purtroppo anche la più tenace ed integralista/integerrima politica del "non lasciare indietro nessuno", che ha, come esempio paradigmatico, la messa a disposizione dei farmaci antiretrovirali nei paesi a risorse limitate, a prezzi contenutissimi, si va concretizzando ancora troppo lentamente e lascia intravedere limiti insormontabili alla sua completa realizzazione (90/90/90 UNAIDS Programme).

Riflessione telegrafica sul modo in cui l'AIDS è stato affrontato e combattuto in Italia e di cui parlano gli articoli che seguono: seppur (col senno di poi) in tempi non brevi, l'intervento dello Stato venne pianificato: legge 135/9, commissione nazionale e regionali AIDS, Centro operativo AIDS, destinazione breve/medio termine di risorse per l'assistenza e per la ricerca. Ospedali di riferimento con centri di malattie infettive, assistenza domiciliare, hospice, esenzione ticket per patologia etc etc ne sono una prova tangibile. Ma una più sentita, almeno per quanto mi riguarda, citazione meritano i programmi di ricerca MdS/ISS, pilastri concreti sui quali sono stati costruiti i risultati (eccellenti) ottenuti in termini di salute e conoscenza.

Luci e ombre sul fronte epidemiologico. Da una parte va considerata ed apprezzata la notevole massa di informazioni che sono state raccolte all'esplodere dell'epidemia con l'avvenuta disponibilità del test di diagnosi sierologica, che ha permesso di diagnosticare le persone HIV positive e di conoscere la ragnatela della trasmissione di HIV, portando rapidamente laddove possibile all'azzeramento delle infezioni per via trasfusionale o attraverso gli emoderivati ad esempio. Per contro il fuorviante *tracing* centrato sui comportamenti a rischio, che ancor oggi proietta l'ombra dello stigma sulle persone sieropositive o sospette tali, è tra le principali cause del "sommerso" responsabile del persistere dell'epidemia.

I primi 40 anni saranno certamente il trampolino di lancio per raggiungere gli obiettivi dei prossimi 40, nei quali speriamo possano essere realizzati quei sogni che ci hanno accompagnato fino a qui: eliminazione dell'epidemia da HIV, eradicazione dell'infezione (o almeno lunghi periodi di remissione dopo la interruzione pianificata della HAART (ATI) in alcuni casi con viremia soppressa!), nuove classi di farmaci antiretrovirali diretti contro target diversi, vaccino terapeutico e/o preventivo (in alternativa alla profilassi farmacologica di cui già disponiamo), fine dello stigma. Tutti obiettivi che vanno inseriti in un contesto di abolizione delle differenze tra i paesi industrializzati e i paesi in via di sviluppo e tra emarginati e non, dovunque. Tra i sogni metterei anche il moderno tema della transizione dalla salute al benessere che per i sieropositivi trattati può essere sintetizzato nello slogan del quarto 90, che appare integrare al meglio i percorsi assistenziali in senso stretto a quelli più orientati al miglioramento della salute mentale e di qualità della vita della persona nel suo complesso.

Gli appaganti risultati finora ottenuti, soprattutto con i farmaci antiretrovirali che hanno scacciato gli incubi di una incalzante epidemia e di una malattia letale nei primi quarant'anni non devono essere un deterrente alla necessità e volontà di mettersi in gioco per puntare ad obiettivi diversi e più ambiziosi.

> "Nel prossimo futuro è auspicabile vedere realizzati l'eliminazione dell'epidemia, l'eradicazione dell'infezione, la messa a punto di un vaccino e la fine dello stigma"

La maratona che ha caratterizzato la messa a punto della terapia antiretrovirale che ha visto lo sviluppo e la commercializzazione di molte molecole di diverse classi di farmaci, da sole o in fixed doses combination, non ha avuto solo l'efficacia come obiettivo, ma anche la tollerabilità a breve/medio/lungo termine come driver del processo di ottimizzazione che ha portato anche in termini di "convenience" alle indicazioni di cura di maggiore attualità come STR e same day treatment. Va ricordato che in pochissimi anni la più parte degli analoghi nucleosidici (timidinici) e degli inibitori delle proteasi (di prima generazione) non sono sopravvissuti al lungo percorso di ottimizzazione della cART. Le aspettative e la necessità di un ricambio per l'insorgenza di resistenze a tre/quattro classi di ARV che penalizza oggi l'efficacia della cura negli HTE/MDR sono una priorità non procrastinabile. Nei prossimi anni credo si debba puntare principalmente, oltre che su una convincente policy di soluzione per il controllo della replicazione di HIV multiresistenti, su programmi di semplificazione della terapia a lungo termine: long-acting drugs o altre immaginifiche strategie terapeutiche che possano sostituirsi alla chemioterapia diretta contro i target enzimatici di cui disponiamo attualmente.

Negli articoli dedicati ai primi 40 anni di AIDS, che seguono su questo numero di ReAd *files* e che sono focalizzati sulle diverse tessere che compongono il mosaico dei passaggi chiave che hanno caratterizzato la storia della lotta all'AIDS, verranno esposti dagli autori in modo più dettagliato ed articolato gli argomenti cui ho fatto menzione.
La ricerca, in particolare quella di base, è il filo di Arianna che traccia il percorso dei loro interventi tematici. Le storie che ci raccontano hanno come pilastri a loro supporto i grandi temi della ricerca di base e clinica senza i quali non si sarebbe potuto sconfiggere un avversario così micidiale. La scoperta del virus *in primis* ma anche la messa a punto delle metodiche di diagnosi immuno-virologiche sono il presupposto fondamentale dei successi della clinica descritti da **Antonella d'Arminio Monforte**. Gli intriganti aspetti sulla eziopatogenesi della immunodeficienza, il ruolo di cofattore che HIV ha in altre patologie soprattutto oncologiche, l'interazione con il genoma dell'ospite, la scoperta di target per interromperne la replicazione hanno fatto esplodere quella fase di rinascimento della ricerca virologica così ben orchestrata (una volta tanto), come dice **Beppe Ippolito**, anche in Italia. Ed infine la coinvolgente storia che ci racconta **Filippo von Schloesser** mette in evidenza il ruolo cardine della terapia antiretrovirale nel sovvertire le aspettative di vita delle persone sieropositive. Tutto questo non rende giustizia all'enorme contributo dato dalla ricerca di base ed ai suoi più o meno visibili protagonisti, che non solo hanno portato ai tangibili risultati ricordati negli articoli che pubblichiamo, ma anche e soprattutto hanno fatto esplodere l'interesse per le conoscenze di virologia, immunologia, medicina molecolare che hanno fatto fare un balzo in avanti alla ricerca con ricadute in tutti i campi della medicina. Chi avrebbe detto quarant'anni fa che HIV sarebbe stato "addomesticato" fino a farne un candidato vettore di terapia genica!! Descrivere con maggiori dettagli questi aspetti delle scoperte dei laboratori dedicati, che sono i presupposti per vincere le sfide del futuro come "HIV CURE", è un compito che ci assumiamo per l'anno prossimo al di là dell'occasione della celebrazione del quarantennale.

"In ambito terapeutico, nei prossimi anni sarà importante trovare le soluzioni per i pazienti HTE/MDR e la semplificazione della terapia long term"

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

Lotta all'AIDS: un modello vincente per politica sanitaria e ricerca medica

Giuseppe Ippolito
Direttore Generale della Ricerca e Innovazione del Ministero della Salute

L'AIDS è stato uno dei primi dieci problemi di salute pubblica del secolo passato e la comunità scientifica all'inizio di questo periodo ha saputo rispondere in maniera estremamente efficace in quanto si è verificata una serie di circostanze, in parte fortuite ed in parte costruite da uomini visionari e lungimiranti, che ha offerto la possibilità di mettere in atto modelli di risposta anche grazie ad una notevole sensibilità politica e sociale per il problema. In qualche modo paragonabile a quella che si sta costruendo intorno all'attuale PNRR.

Per affrontare l'epidemia di AIDS furono promulgate leggi speciali e furono realizzati atti normativi per avviare un programma di prevenzione generale, per definire modelli di assistenza sanitaria ma soprattutto per costruire un programma di ricerca che oltre a contribuire in modo concreto alla lotta alla malattia, ha fatto fare un balzo in avanti all'Italia soprattutto nel campo della ricerca di base.

Il sistema di registrazione dei casi di AIDS in Italia fu attivato nel 1984 (poi trasformato in sistema si sorveglianza), mentre è dell'85 il primo sistema di sorveglianza basato sui laboratori nella Regione Lazio (in assoluto il primo in Italia): siamo dovuti però arrivare al 2008 per avere un sistema di sorveglianza dell'infezione da HIV. In quegli anni molte persone hanno segnato un tratto di questo percorso: Fernando Aiuti all'inizio dell'84 presentò in pubblico alla New York Academy of Sciences i risultati di uno studio sulle popolazioni a rischio condotto a Roma con Gianni Rezza, mentre Adriano Lazzarin pubblicava i dati sulla diffusione della malattia tra i tossicodipendenti a Milano. Un anno dopo Gioacchino Angarano pubblicava i dati sulla diffusione endemica dell'AIDS tra i tossicodipendenti della Puglia. Nello stesso anno Fernando Aiuti fondava ANLAIDS, tangibile e visibile segno della scelta di campo degli scienziati e delle ONG nella lotta all'AIDS, e contemporaneamente si gettavano le basi per quel progetto nazionale di ricerca AIDS che grazie alla "visione" di Giovanni Rossi, ricco della propria esperienza negli Stati Uniti, è poi diventato un modello per i programmi di ricerca in questo campo. Dal progetto AIDS nascono i famosi incontri di "Progress Report" a Orbetello in cui i ricercatori discutevano i risultati ottenuti nelle quattro aree della ricerca sull'AIDS che venivano finanziate. Con la scienza di base che la "faceva da padrone" con quasi il 70 per cento del finanziamento, a seguire le scienze "applicate": l'epidemiologia, la clinica e la ricerca sui servizi sanitari. Erano anni in cui un così consistente finanziamento per la ricerca era eccezionale: 8 miliardi di lire il primo anno, 16 miliardi il secondo, 30 negli anni successivi. L'ultimo grande investimento è stato fatto nel 1998 con 10 milioni di euro, che sono stati poi spalmati su quattro anni perché non c'era più la capienza del fondo. La nostra quota rispetto al finanziamento NIH (corretto per popolazione) è arrivata nel 1991 ad essere l'8 per cento del finanziamento totale della ricerca.

I programmi di ricerca attuati hanno contribuito non solo alla lotta all'infezione ma anche al progresso scientifico italiano

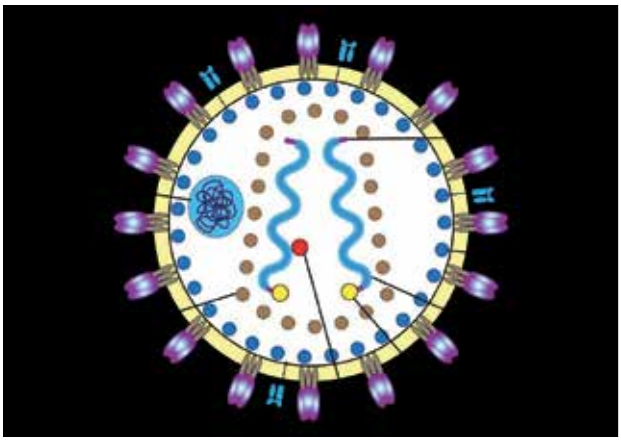
Nessun altro Paese inclusa la Francia aveva stanziato una quota simile ed era questo il motivo per cui Fauci su *Lancet* diceva che era un'epoca di aspirazioni illimitate ma purtroppo con risorse limitate.

I risultati ottenuti con i progetti finanziati dal Ministero con il Programma nazionale portarono immediatamente all'aumento del numero di pubblicazioni specifiche del Paese e non solo nel campo dell'AIDS ma di tutte le malattie infettive e anche di altre discipline, perché lo studio dell'eziopatogenesi della malattia prevedeva il coinvolgimento di molte aree della scienza

di base. Il progetto AIDS fu un modo per lanciare un programma estremamente accattivante che servì a dare nuova vita alla ricerca, soprattutto di base, ed a costruire forti collaborazioni interdisciplinari. Dal 2009 sono stati finanziati dal Ministero della Salute 252 progetti per 20 milioni di euro.

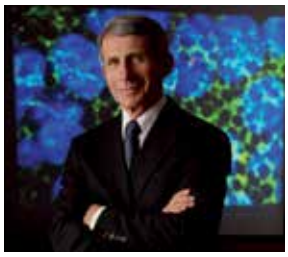
Un notevole contributo a mantenere in vita programmi di ricerca avviati e a generarne di nuovi lo hanno dato iniziative lungimiranti di gruppi di ricercatori, come la coorte ICONA fondata da Mauro Moroni.

Nell'88 a Montréal l'OMS diceva che i Paesi devono darsi uno strumento di intervento concreto ed un articolo di Owen su AIDS Watch faceva osservare che "l'Italia è un Paese in cui l'AIDS ha avuto un enorme impatto sui tossicodipendenti ma manca una reale consultazione tra lo Stato e le periferie per sapere quello che bisogna fare". In realtà a gennaio dell'87 il ministro Donat Cattin aveva formalizzato una commissione, con lo stesso modello usato ora per il CTS, organizzato al suo interno con una serie di attività, incluse iniziative per i paesi in via di sviluppo, e per la prima volta un programma specifico per le persone con l'AIDS. Il professor Elio Guzzanti riuscì a trasformare il pragmatismo di Donat Cattin in un accordo con le Regioni per arrivare infine all'adozione di un modello di implementazione delle attività che trovò la sua conclusione nel piano di azione approvato nel 1988 e nel 1990 nella famosa legge 135. I dieci articoli della legge hanno nei fatti scritto in Italia un capitolo nuovo per le malattie infettive. Guzzanti in occasione dell'inaugurazione dei nuovi reparti allo Spallanzani ed al Sacco diceva "Il volume fa l'esperienza, la struttura fa la difesa"; era un modo per definire che da un lato bisognava concentrare sulle strutture le malattie infettive e AIDS, dall'altro di avere un modello allargato e diffuso di organizzazione. Lo stesso modello che la Società di Malattie Infettive ha ripreso molti anni dopo nel suo libro bianco.



La legge 135/90 ha scritto un capitolo nuovo per le malattie infettive mediante un modello di organizzazione diffusa

Un aspetto di questo grande investimento e ricerca sono le ricadute positive della ricerca in altre aree della medicina. Nella sua introduzione al CROI 2019 Fauci parlò dei risultati ottenuti dalla ricerca sull'HIV con la scoperta del sistema di regolazione del sistema immune, la definizione dei bersagli dei farmaci antivirali, l'identificazione del repertorio delle cellule T, una via tracciata per ottenere un vaccino con le tecnologie che si andavano rendendo disponibili e disse che il modello dell'HIV era di esempio per lo studio di modelli di patogenesi di molte altre malattie.


Anthony Fauci

Vanno anche considerate le ricadute positive della ricerca sull'HIV, che all'inizio non erano neanche lontanamente immaginabili. Era solo il 1981 quando fu provato per la prima volta acyclovir nei pazienti trapiantati, il primo vero antivirale. Grazie allo sviluppo determinato dall'AIDS lo studio degli antivirali ha avuto successi inattesi ed ha agito da propulsore dell'innovazione nella cura delle infezioni virali. Senza questi modelli di intervento originali ed innovativi oggi non avremmo una cura per l'epatite B e la possibilità di eliminare l'epatite C.

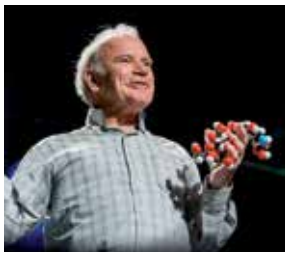
Una eredità che la ricerca su HIV/AIDS ci ha lasciato è quella della collaborazione tra diversi scienziati cioè il concetto di lavorare su principi biologici a partire dai sistemi fisiologici, alla biochimica, ai sistemi del metabolismo e alla loro complementarietà. Un grande ed attuale esempio è lo studio dell'invecchiamento, uno dei grandi temi della medicina moderna: le attese per le ricadute degli studi sull'invecchiamento sono assolutamente importanti. In questi ultimi anni la situazione si è molto modificata: dieci anni fa quando *Science* metteva sulla copertina che il trattamento come prevenzione era la frontiera della risposta all'epidemia e quando *The Economist* si chiedeva se eravamo alla fine dell'AIDS sembrava fantascienza. Non pensavamo si potesse mai determinare una situazione favorevole come quella attuale.

E solo tre mesi fa l'NIH ha presentato il piano 2022 della propria ricerca e ha detto che oggi l'investimento di ricerca sull'AIDS negli Stati Uniti è meno di un decimo

Senza gli investimenti nel campo dell'AIDS non si sarebbe realizzato l'attuale sviluppo della ricerca di base

di quanto era dieci anni fa perchè gli altri temi di ricerca hanno bisogno di più fondi. Horizon 2020, il piano di finanziamento della ricerca europea, in questi anni ha portato in Europa una quantità notevole di fondi che sono sembrati insufficienti forse anche perché non sempre sono stati usati in modo strategico: 45 milioni di euro per due piattaforme vaccinali che forse non erano così solide e convincenti come si ipotizzava, dieci milioni di euro di finanziamento per mettere a punto nuovi test per la misurazione della carica virale e 110 milioni di euro di investimento per l'Africa.

In 40 anni l'NIH ha investito per la ricerca sull'AIDS 69 miliardi di dollari ed oggi ribadisce che i grandi benefici di tale ricerca sono a favore di altre malattie. Non dobbiamo dimenticare che senza l'AIDS probabilmente non avremmo avuto i vantaggi dello sviluppo della diagnostica molecolare che oggi è disponibile in tutti i contesti per SARS-CoV-2, come per molte alte malattie, infettive e non. La diagnostica molecolare nasce da una grande intuizione di Kary Mullis, che per la scoperta della PCR, una tecnica che ha rivoluzionato il mondo della chimica e della genetica e per questa scoperta ricevette il premio Nobel. Eppure Mullis ricevette dalla Cetus Corporation, la società per la quale lavorava, un premio di 10mila dollari per l'invenzione della PCR, tre anni dopo la pubblicazione su *Science* della scoperta. La società diventò proprietaria dei brevetti per la Taq e per la PCR che furono così ceduti a Roche per 300 milioni di dollari. La storia di Mullis, un contestatore nella Berkeley negli anni Sessanta, e della scoperta della PCR è raccontata nel suo libro "Ballando nudi nel campo della mente". Un piacevole booklet di uno scienziato estroso ed irriverente, considerato una delle menti più brillanti ed indipendenti del XX secolo che cerca di mettere in discussione l'autorità della scienza dogmatica.


Kary Mullis

Senza la scoperta della PCR John Mellors non avrebbe potuto nel 1996 parlare per la prima volta di quantificazione dell'HIV nel sangue. Una cosa che all'epoca sembrava veramente impossibile.

A distanza di quarant'anni le parole chiave rimangono le stesse che vengono citate ad ogni epidemia: cooperazione, investigazione e operatività. Va anche tenuto presente che i tre tipi della ricerca con i quali noi andiamo a finanziare le nostre attività (ricerca di base, ricerca applicata e ricerca valutativa) hanno tutte la stessa dignità. Ogni volta che si presenta un problema scientificamente e socialmente importante ci dobbiamo chiedere se abbiamo davvero risposto a tre obiettivi: descrivere i fenomeni, predire gli eventi e avere una visione del futuro.

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

HIV: una lunga storia di vittorie e di sconfitte

Antonella d'Arminio Monforte
Dipartimento di Scienze della Salute, ASST Santi Paolo e Carlo, Università di Milano

Era il 5 giugno 1981 e sul *Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)* dei CDC vengono descritti 5 casi di polmonite in giovani uomini omosessuali. Alla biopsia viene confermata la diagnosi di *Pneumocystis carinii* in 3 di essi. Così inizia la storia della epidemia da HIV che sta colpendo il mondo da ormai 40 anni. I bollettini della World Health Organization nel 2020 hanno riportato, dall'inizio dell'epidemia un totale di 79 milioni di persone infette, di 36 milioni di persone morte per AIDS, e 38 milioni di persone viventi con HIV.
Dietro ai numeri si nasconde però un universo di dati, di storie, di progressi e di drammi.
Lo scenario drammatico inizialmente era limitato agli Stati Uniti, e tutti pensavano che "da noi non sarebbe successo"; era un'epidemia lontana, che riguardava i gay e i tossicodipendenti, che morivano di polmonite o del "cancro dei gay", la cui origine era sconosciuta si sapeva però che erano malattie contagiose. Da qui la discriminazione, lo stigma ulteriore, soprattutto per la popolazione omosessuale.
Solo nel 1983 Francoise Barré Sinoussi isola un retrovirus in una persona con AIDS. Ma, incredibile a pensarci oggi nel corso dell'epidemia da COVID-19, è che ben due anni dopo, nel 1985, si mette a punto un metodo per identificare anticorpi anti-HIV nel sangue; solo da qui in poi si possono identificare gli infetti. Intanto l'infezione dilagava dagli Stati Uniti e i morti aumentavano, nella totale impotenza dei medici. Finalmente nel 1987 viene messo in commercio il primo antiretrovirale, zidovudina, e tutti tirano un sospiro di sollievo. Ma il sollievo dura poco: l'efficacia della AZT dura poco più di 6 mesi poi si torna allo stato precedente, gravato da una anemizzazione severa (allora si usavano dosaggi molto elevati, 1.000-1.500 g/die, di AZT).

Francoise Barré Sinoussi

Il 1996 è stato l'anno della svolta del progresso diagnostico-terapeutico

Sono anni bui, che decorrono nei pallidi tentativi di arginare quantomeno le conseguenze dell'immunodeficienza. Fioriscono le profilassi per le infezioni opportunistiche che in alcuni casi sono vere e proprie salvavita. Intanto la malattia si diffonde nel mondo, accompagnata dal suo corredo di morti. Cresce però anche la discriminazione e la popolazione gay preferisce non fare il test per non essere discriminata. Viene quindi varata la Legge 135/90, sicuramente all'avanguardia per l'epoca, che stabilisce l'anonimato per il test e l'obbligo di consenso scritto per eseguirlo, oltre allo stanziamento di fondi per la costruzione di reparti di malattie infettive e l'assunzione di personale.
Ma il 1996 è l'anno della svolta. Due i grandi progressi: la reazione a catena della polimerasi (PCR) con determinazione della quantità di RNA virale nel sangue, e l'esito dei trial con gli inibitori della proteasi. È merito di John Mellors la dimostrazone del valore predittivo della carica virale (HIV-RNA quantitativo) con il decesso e la progressione di malattia. È ora possibile quindi avere un marcatore diretto, virale, oltre alle conte dei CD4, della progressione della malattia.
Sempre nel 1996 al CROI prima e al Congresso Mondiale di Vancouver poi vengono comunicati gli esiti dei trial con ritonavir, indinavir e saquinavir. Il momento è magico, e una gioia intensa si sparge nell'uditorio. Chi ha assistito a quell'evento difficilmente lo dimenticherà. E nei centri di malattie infettive si assiste a tanti piccoli miracoli: persone date per morte, con tumori, infezioni opportunistiche, cachessia (la cosiddetta *wasting syndrome*), e con un numero di CD4 inferiore a 5-10/mmc rinascono improvvisamente, i CD4 salgono, i pazienti aumentano di peso, non hanno più febbre e riprendono le occupazioni della propria vita precedente l'AIDS (AIDS *revertants*). Da qui in poi la strada della terapia antiretrovirale è in discesa: sempre nuovi

farmaci, minor tossicità, terapie che da 15-20 compresse al giorno diventano 1 compressa. Ma questa è solo una parte della storia di questa malattia, la parte dei successi, la parte del Nord del pianeta, del mondo dei ricchi. In Africa e nel Sud del mondo le terapie non arrivano e le morti si sommano alle morti: donne, bambini in particolare. Le donne poi sono particolarmente discriminate: oggetto di violenza vengono infettate dai propri mariti o partner e vengono cacciate dai villaggi perché infette. Non resta loro che andare ai margini delle grandi città e prostituirsi per sopravvivere con i propri figli.

È del 2000 il primo Congresso AIDS in Africa, a Durban, con la richiesta alle multinazionali di abbassare il prezzo della ART perché sia possibile distribuirla al mondo dei poveri. Nasce il Global Fund e lo stanziamento di milioni di dollari per combattere l'AIDS, la tubercolosi e la malaria. Nel primo decennio dell'anno 2000 c'è una ulteriore svolta: innanzitutto la identificazione di una nuova classe di antiretrovirali, gli inibitori della integrasi, sicuramente molto potenti e meno associati a intolleranze o tossicità. Ma forse la vera svolta è stata la dimostrazione dell'efficacia della cART anche per soggetti con alti CD4 e quindi la raccomandazione da parte di tutte le linee guida di iniziare la cART a tutte le persone che vivono con HIV (PLWH). Questo ha portato a considerazioni molto importanti di sanità pubblica. Infatti, i due studi Partner hanno dimostrato che in coppie discordanti di eterosessuali o MSM il partner HIV positivo che assume cART con carica virale non determinabile non infetta il proprio partner. Quindi lo stigma legato alla contagiosità viene a cadere.

Nel Sud del mondo HIV rappresenta ancora la prima causa di morte nella popolazione adulta

Grande è la gioia di tutte le persone che vivono con HIV e lo slogan 'U equals U' diventa un mantra mondiale. Contemporaneamente gli studi sulla profilassi pre-esposizione (la PrEP) dimostrano che assumendo tenofovir + emicitrabina prima del rapporto sessuale con possibili PLWH (secondo schemi ben precisi) non si contrae l'infezione.

La PrEP e U=U hanno cambiato le prospettive di vita di molte persone, e hanno ridotto lo stigma e l'isolamento sociale e affettivo delle PLWH. Ma anche nel sud del mondo la PrEP si è dimostrata di grande utilità per le donne, spesso costrette a rapporti violenti, e senza possibilità di contrattare l'uso del profilattico.

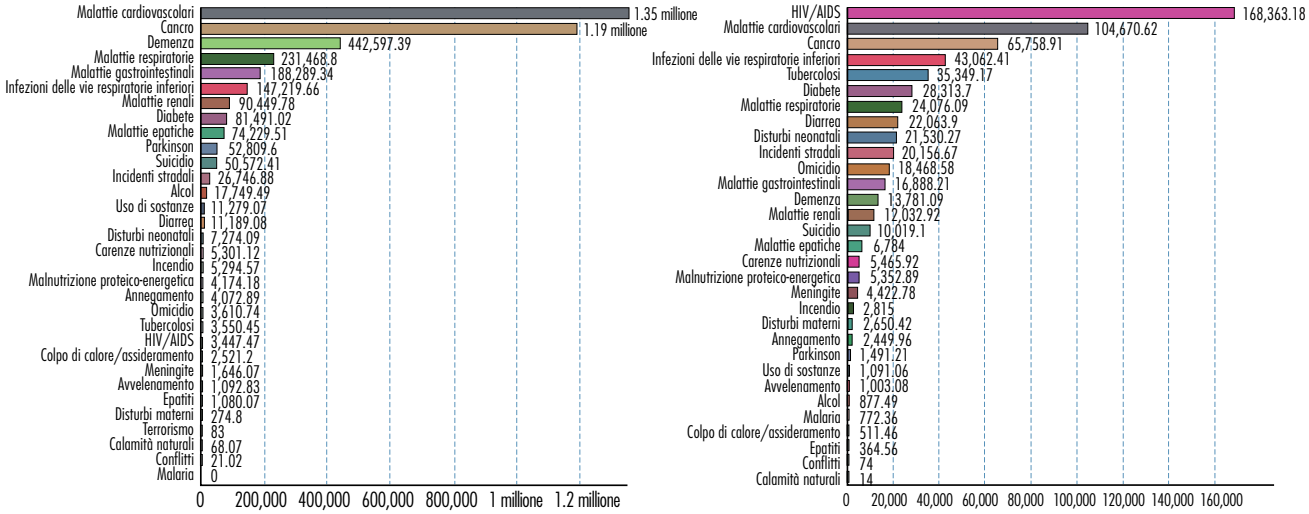
Cosa possiamo concludere per il presente e per il futuro? Il presente sembra pieno di successi ma solo per il mondo dei ricchi: nel Sud del mondo, in Africa Sub-Sahariana, HIV è ancora la prima causa di morte nella popolazione adulta (**Figura 1**). E ancora 10 milioni di persone non hanno accesso ai farmaci.

Il futuro? La speranza sempre presente di un vaccino, i nuovi farmaci ad azione prolungata da somministrarsi una volta al mese o ogni due mesi o addirittura impianti sottocutanei di rilascio lento da sostituire ogni 6 mesi…

Ma senza la cultura e senza la equità sociale questa malattia, come la malattia della povertà e dell'ignoranza non saranno mai eradicate. Sette giovani adulte su 10 in Africa Sub-Sahariana non sanno cosa sia HIV, 6.000 giovani donne tra i 15 e i 24 anni si infettano con HIV ogni settimana…

La strada è quindi ancora lunga, molto lunga…..

FIG. 1 Cause di morte 2017 in Europa occidentale e Africa Sub-Sahariana



IHME, Global Burden of Disease

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

40 anni di lotta all'AIDS: obiettivi raggiunti, gaps e visione

Filippo von Schloesser
NADIR Onlus

Oggi e domani

Il consenso di tutti i paesi delle Nazioni Unite (ad eccezione di Russia, Bielorussia e Nicaragua) merita tutta l'energia degli stakeholders per raggiungere l'obiettivo di zero nuovi contagi del Programma di Sviluppo Sostenibile.
Solo pochi anni fa era impensabile disegnare un obiettivo mirato ad annientare l'HIV che in 40 anni ha cambiato la storia naturale dell'umanità producendo, oltre a morti e sofferenza, danni sociali, psicologici, economici e politici.
Ma si stima che circa 38 milioni di persone oggi vivano con l'HIV e che 36 milioni di persone siano decedute dall'inizio delle rilevazioni epidemiologiche. In Italia, secondo il Centro Operativo AIDS dell'Istituto Superiore di Sanità, con oltre 130 mila persone viventi con HIV, si contano 500 morti/anno per AIDS, mentre il tasso di nuove infezioni è di circa 10 persone al giorno.
Di seguito alcune riflessioni su cosa hanno rappresentato questi 40 anni.

Ieri

È stata una biologa molecolare francese a isolarlo, Francoise Barré Sinoussi scoprendo che si trattava di un retrovirus. Già nel 1981 Mathilde Krim, medico del St. Vincent di New York con il dermatologo Friedman Kien avevano ipotizzato il coinvolgimento di un virus nelle centinaia di decessi causati da pneumocistosi e sarcoma di Kaposi, ma senza che se ne conoscesse la patogenesi. I primi indizi mostravano che queste morti avevano qualcosa in comune: tutti i soggetti colpiti tornavano da Haiti. I casi gravi si associavano con l'abbassamento delle difese immunitarie. Dovevano avere qualcos'altro che li accumunava. A Manhattan e a San Francisco le persone che si ammalavano e morivano erano in aumento esponenziale. Interi quartieri di altre città statunitensi si spopolarono in breve. Eravamo nel 1981. I medici che visitavano persone con quei sintomi, stavano vedendo solo "la punta dell'iceberg che accomunava gay, sex workers, drug users" (Anthony Fauci). Poco dopo, arrivò la notizia che in Africa migliaia di uomini, donne e bambini erano deceduti con sintomi analoghi.

Tra le problematiche attuali, lo stigma ha un impatto drammatico sulle persone con minor capacità di resilienza

Lo stigma

Con sincronia perfetta, osservando le caratteristiche comuni delle vittime in Europa e in America, prese corpo l'emarginazione dei malati di quella sindrome che a breve verrà definita AIDS, che si nutrì di pregiudizio e diede vita allo "stigma" che fece delle vittime i colpevoli della propria malattia: "the gay cancer". Ancora oggi lo stigma è definito come patologia sociale che provoca l'auto-stigma e fa esplodere drammi nelle personalità e nei comportamenti di chi ha minor capacità di resilienza e deve affrontare una malattia grave. Ancora oggi ascoltiamo l'eco di chi si sentiva invulnerabile ("a me non succederà mai") e stampa, integralisti e conformisti coniavano il termine che condanna il portatore di HIV come "l'untore".

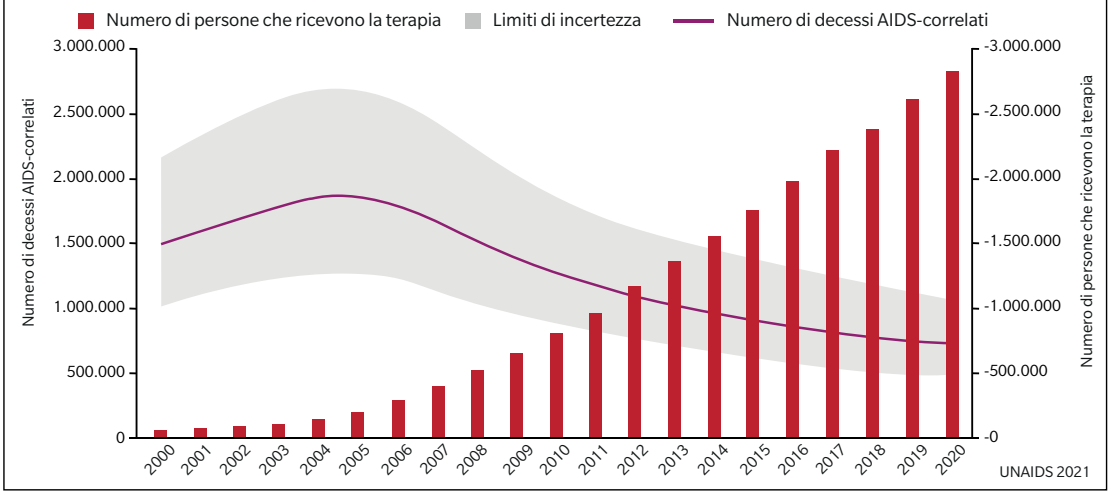
Paura e speranza

Nel 1987 l'unica consolazione che era possibile dare era *"Aspetta, stai tranquillo, qualcosa si troverà"*, frase di circostanza che confermava l'impotenza di fronte al terrore che incuteva l'AIDS. Dopo pochi mesi, la zidovudina cominciò a dare risultati di efficacia contro il retrovirus. Anche allora, come oggi c'erano i detrattori e i negazionisti. "L'AZT ti ammazza di anemia. L'AIDS non si cura!". Ma in Italia, alcuni clinici, con grande lungimiranza, iniziarano a prescriverla come terapia.

La nuova tappa

La monoterapia con AZT durava pochi mesi. Ma si viveva alla giornata e ogni ora di vita era un'ora regalata. Poi arrivò il secondo farmaco, la sentenza venne

FIG. 1 Decessi correlati all'AIDS e persone in trattamento



L'accesso al trattamento antiretrovirale ha evitato 16,5 milioni di morti dal 2001

rimandata, ma già nel 1991 si manifestarono le prime resistenze. Il "fallimento terapeutico" arrivò a breve. Ma già si parlava di un nuovo farmaco… Un giorno, camminando nel West Village fui avvicinato da una ragazza che mi diede un flyer: lamivudina. Pensai a un ristorante, ma vidi un numero verde e chiamai. Sentito il mio caso, la voce all'apparecchio mi disse: sì, ne ha diritto. Ma io sono italiano. Non si preoccupi: basta solo che il suo medico faccia un fax e mandiamo il farmaco a Roma.
E fu così che lamivudina arrivò prima di me e fu così che anche in Italia iniziò il più grande accesso allargato della storia della medicina. La sentenza fu rimandata ancora.

Paola Bensi, CANDLE LIGHT, Castello Sforzesco, 1990

Lo studio DELTA

Nel 1996, lo studio DELTA1 aprì il cammino all'era della terapia di combinazione e si fece strada quella dell'attivismo.
La curiosità vinse sulla paura e decisi di assistere alla mia prima conferenza sulla terapia per l'HIV, a Glasgow. Mai avrei pensato che 4 anni dopo vi sarei tornato per testimoniare la svolta che ha comportato l'uso della triplice terapia. E meno ancora avrei immaginato la via che stavo per intraprendere.

L'attivismo

La strada era la stessa che a livello mondiale stavano percorrendo in molti per dare supporto alle persone con HIV, per assistere quelli che avevano perso l'autonomia fisica e psichica, per imporre l'etica negli studi clinici, reclamare accessi allargati e la rapida approvazione delle terapie.
Non si era mai vista una mobilitazione tale ed in grado di cambiare lo scenario dell'epidemia. *"L'attivismo è riuscito a cambiare la storia naturale di un retrovirus"* dice ancora Anthony Fauci. Gli europei crearono un network pan-europeo, l'European AIDS Treatment Group (EATG), che lanciò un nuovo modello (imitato poi anche dalle associazioni USA): discutere e collaborare nello sviluppo di studi clinici, negoziare e accelerare l'accesso (il fast track).
Gli attivisti di Act Up Parigi, intanto avevano gettato le ceneri di un loro compagno morto di AIDS sul tavolo di un'industria farmaceutica, gridavano che noi cittadini dei paesi ricchi, con il nostro silenzio, stavamo assecondando il genocidio nei paesi poveri: Silence = Dead.

L'Africa

Nel 2000 Nelson Mandela uscito di prigione si rese conto delle condizioni in cui era ridotta l'Africa; circa il 50% degli studenti delle università africane aveva l'HIV ma non aveva accesso a nessuna terapia perché troppo cara rispetto al valore che la politica dell'apartheid dava alla vita delle popolazioni di colore.
Non era ancora maturo il tempo di mandare farmaci, medici e strutture alle popolazioni africane più gravemente colpite.
L'autorità morale di chi avrebbe dovuto e potuto invocare l'aiuto dei paesi ricchi, si bloccò di fronte al conflitto tra scienza, sessualità ed etica. Confusione diabolica che continua tuttora ma è costata all'umanità un

Con la pandemia di COVID-19 le persone con HIV hanno visto rallentare lo sforzo per migliorare la qualità della vita

numero enorme di orfani: 18 milioni secondo le stime UNAIDS 2020.
Ma il tempo diede ragione alla scienza e alle istanze sociali: dal 2004 le terapie cominciarono ad essere disponibili anche in Africa. Ci sono voluti molti anni per poter distribuire "la salute" anche nelle zone rurali, ove sia le aziende farmaceutiche produttrici di farmaci antiretrovirali, sia il governo USA con l'aiuto della Bill Gates Foundation, si sono impegnati per ridurre le morti (**Figura 1**). Oggi tre paesi africani hanno superato gli obiettivi delle Nazioni Unite di avere il 90% delle persone con diagnosi, il 90% di esse con terapie, il 90% di successi terapeutici.
Dopo 40 anni, le zone più critiche per l'accesso al test e la lotta alla criminalizzazione cui sono sottoposte le persone con HIV si trovano in Europa Orientale e nell'Asia Centrale ove è proibito dalle leggi avere rapporti sessuali se vi è il rischio di contagiare e di conseguenza, tutti gli omosessuali sono ancora oggi considerati potenziali "untori".

Treatment as prevention

È stata la strategia applicata per combattere l'HIV in assenza di un vaccino. Iniziare la terapia precocemente permette di prevenire nuovi contagi e conservare il patrimonio immunitario. LILA e Nadir furono le associazioni che per prime, nel 2008, stilarono una position paper per promuovere il concetto che sostiene che la non rilevabilità della viremia plasmatica impedisce il contagio attraverso i rapporti sessuali. Nel 2019 un documento di consenso di SIMIT con le associazioni italiane ha confermato il concetto sintetizzato nella formula U equals U.

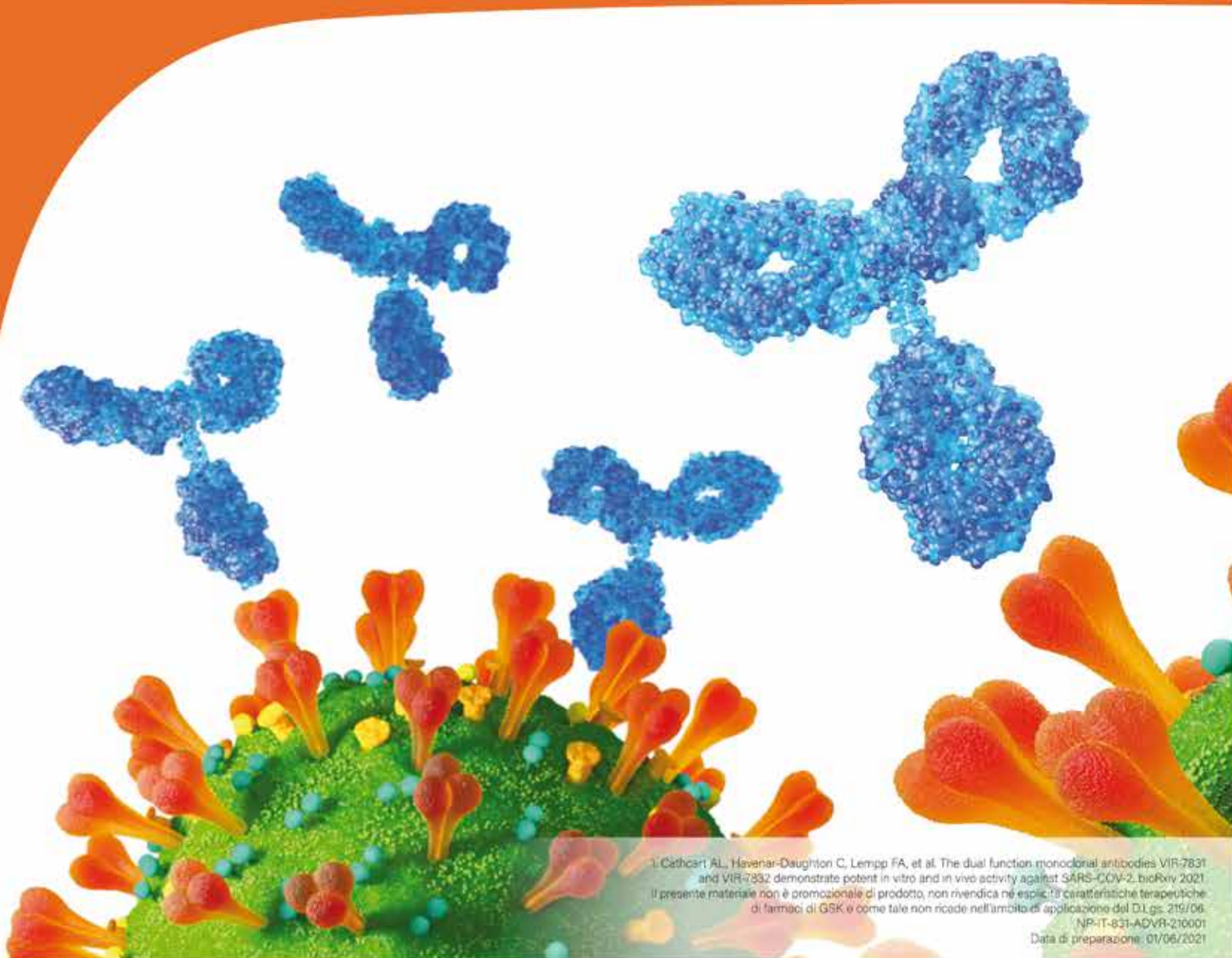
Un armamentario

Se i problemi sociali, psicologici, di informazione, di emarginazione e auto-stigma non permettono ancora l'emersione del sommerso e la sconfitta dell'HIV, la ricerca aumenta l'attuale armamentario di farmaci per la terapia e per la prevenzione, arricchendosi di nuove classi di farmaci: integrasi, maturazione, attachment, monoclonali, sono i vocaboli che ci avvicinano al futuro, insieme alla prospettiva che propone la terapia somministrata per via intramuscolare a lunga durata di azione. Due iniezioni ogni due mesi sarà il prossimo traguardo, poi ogni sei mesi, poi chissà. Se si recupera il percorso senza ostacoli, la sentenza sarà deviata verso un diverso binario: l'invecchiamento.

I 90-90-90 dell'Italia

Con gli obiettivi delle Nazioni Unite (90-90-90) iniziava a diffondersi il concetto U = U, ma l'arrivo della pandemia da coronavirus ha paralizzato il percorso di miglioramento e attività clinica dimostrando la vulnerabilità del sistema salute. Le istituzioni italiane, in particolare, hanno omesso l'inclusione della Profilassi pre Esposizione tra le strategie di prevenzione per l'HIV, approvate per la distribuzione in tutto il resto d'Europa. AIFA ha paura dei costi, ma non applica criteri di sostenibilità senza considerare quanto costi una persona che si infetta nel 2021. E, peggio ancora, l'accesso ai test nelle strutture pubbliche, a causa della pandemia, nel 2020 ha registrato un calo del 60%.
Le persone con HIV hanno visto rallentare lo sforzo per migliorare la qualità della vita, obiettivo primario in Italia per superare i tre 90. Il vaccino contro il coronavirus ha riportato l'idea del rilancio. Riusciremo di nuovo a rimandare la sentenza? Al momento, come allora, dobbiamo credere che "qualcosa si troverà".

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-831-ADVR-210001
Data di preparazione: 01/06/2021

COVID-19: tutti vaccinati ed ora? Evidenze sulla protezione e necessità di una ulteriore dose booster

Massimo Galli
Professore Ordinario di Malattie Infettive fuori ruolo, Università di Milano

Nel giorno in cui ho iniziato a scrivere questo articolo, il 9 novembre, in Italia i completamente vaccinati erano il 76,26% della popolazione. Contando anche chi aveva ricevuto una sola dose e coloro che avevano in precedenza contratto l'infezione e che hanno in seguito ricevuto una dose di vaccino, poteva essere considerato almeno parzialmente protetto il 78,92% degli Italiani. Considerando solo i maggiori di 12 anni, quindi solo gli attualmente vaccinabili, i parzialmente protetti erano l'86,58%, mentre l'83,67% risultava completamente vaccinato. Per arrivare al 90%, sarebbero stati necessari oltre due mesi. Va tuttavia tenuto conto del ruolo che possono ricoprire nella riduzione della circolazione del virus i circa 4,8 milioni di persone con pregressa infezione accertata, 1.644.999 dei quali ha già ricevuto una dose di vaccino, e i molti che hanno contratto l'infezione, magari ne hanno la prova sierologica, ma non avendo mai potuto accedere a un tampone, al 'sistema' non risultano. Quanti sono? Nello studio EPICOVID-19, attuato mediante questionario online, tra i 2.073 partecipanti che hanno dichiarato di essere risultati positivi a un test sierologico, ben 1.509 (72.8%) non avevano potuto accedere a un tampone, o erano risultati negativi (1). È verosimile che tra inconsapevoli di essersi infettati e consapevoli, ma senza un tampone per poterlo provare, al conto finale manchino dei pregressi infettati almeno un paio di milioni di persone. Quanto queste persone contribuiscano al numero dei non vaccinati e quante di esse possano essere al momento considerate immuni è questione di ovvia importanza.

Le reinfezioni nei pazienti guariti

In uno studio effettuato in una coorte di oltre 43mila casi con infezione accertata, le reinfezioni documentate in un tempo mediano di circa sedici settimane sono state 129 (0,29%), nessuna delle quali critica o fatale. Confrontando i dati con l'incidenza delle infezioni in una coorte di quasi 150mila sieronegativi, la stima dell'efficacia dell'infezione naturale contro la reinfezione è risultata del 95.2% (95% CI: 94.1-96.0%) (2). In un secondo studio attuato nell'area di Legnano, le reinfezioni documentate durante un follow-up medio di 280 giorni (deviazione standard 41 giorni) sono state 5 su

Dalle reinfezioni nei pazienti guariti alla durata dell'immunità alla terza dose

1.579 casi con pregressa infezione accertata (0.31%; 95% CI, 0.03%-0.58%) contro 528 (3.9%; 95% CI, 3.5%-4.2%) in 13.496 arruolati dopo un tampone negativo (3). I risultati molto simili dei due studi attestano la rarità delle reinfezioni e la valida copertura rispetto alla reinfezione conferita dall'immunità derivante dall'infezione naturale. In adulti in età lavorativa la copertura offerta dalla pregressa infezione sembra durare anche più a lungo anche nel personale sanitario, una popolazione più esposta all'infezione della popolazione generale della stessa fascia d'età. In uno studio francese, attuato in 393 operatori sanitari seguiti da 11 a 13 mesi dopo la fine dei sintomi di COVID-19, è stato osservato un solo caso di reinfezione (0,25%, con un'incidenza pari a 0.40 per 100 anni persona) contro i 69 osservati in 916 soggetti negativi all'atto dell'arruolamento (7,5%, con un'incidenza di 12.22 per 100 anni persona). Ciò depone per un'efficacia protettiva della pregressa infezione pari al 96.7% ($p<0.0001$) (4). Inoltre, gli anticorpi anti-S risultavano stabilizzati al livello mediano di 2.39 log Arbitrary Units (AU)/mL (Interquartile Range: 2.10 -2.75). Se ne può dedurre, accanto alla rarità della reinfezione in circa un anno di osservazione, che il livello degli anticorpi neutralizzanti venga mantenuto stabilmente nella maggioranza dei casi. Il vantaggio conferito dalla vaccinazione dei guariti dall'infezione è stato valutato in uno studio retrospettivo attuato in Israele, in cui il confronto tra i precedentemente infettati non vaccinati e vaccinati con dose singola evidenzia una discreta riduzione del rischio di reinfezione (0.53, 95% CI da 0.3 a 0.92; $p = 0.024$) e una modesta, non statisticamente significativa riduzione del rischio di infezione sintomatica (0.65, 95% CI da 0.34 a 1.25, $p= 0.194$) nei vaccinati (5). Non sembra quindi che la cosiddetta immunità ibrida, conferita da infezione naturale e vaccinazione, rappresenti, quanto a capacità protettiva, un valore aggiunto altamente significativo. In un secondo studio retrospettivo effettuato in Qatar – che ha arruolato 99.226 persone con pregressa

infezione e 290.432 persone di età e sesso confrontabili che invece non si erano precedentemente infettate - a partire da 14 o più giorni dalla seconda dose di vaccino BNT162b2 sono state osservate rispettivamente 159 reinfezioni e 2.509 infezioni, con un'incidenza cumulativa stimata a 120 giorni di follow-up di 0,15% (95% CI da 0,12% a 0,18%) verso 0,83% (95% CI da 0,79% a 0,87%) e un rapporto di rischio aggiustato di 0,18; 95% CI da 0,15 a 0,21 (P<0,001). Considerando i vaccinati con mRNA-1273 - in totale 58.096 con pregressa infezione e 169.514 non precedentemente infettati, con rispettivamente 43 reinfezioni e 368 infezioni incidenti – l'incidenza cumulativa stimata è risultata rispettivamente di 0,11% (95% CI da 0,08% a 0,15%) e di 0,35% (95% CI da 0,32% a 0,40%), con un rapporto di rischio aggiustato di 0,35% (95% CI da 0,25 a 0,48; P<0,001) (6). L'incidenza di reinfezione nei guariti vaccinati sarebbe quindi inferiore alla pur bassissima incidenza (tra lo 0,25 e lo 0,31%) rilevata in guariti non vaccinati nei tre studi precedentemente citati (2-4) in un periodo compreso tra i 4 e i 12 mesi, senza significative modificazioni del rischio di sviluppare malattia grave (5), che resta molto basso in tutti gli studi considerati.

Un'altra questione aperta riguarda gli effetti indesiderati della vaccinazione nei guariti. In un recente studio abbiamo potuto valutare gli effetti del vaccino in 407 operatori sanitari, 334 (82,1%) dei quali non precedentemente infettati con SARS-CoV-2 e 73 (17,9%) precedentemente infettati (7). Sebbene non siano stati segnalati eventi avversi gravi, effetti collaterali da lievi a moderati si sono verificati più frequentemente dopo la prima dose nei soggetti con infezione pregressa rispetto ai soggetti non precedentemente infettati (67% contro 42%; p<0,001). In particolare, i livelli di picco di IgG anti-SARS-CoV-2 post-vaccinazione >20.000 AU/mL si sono dimostrati indipendentemente associati al rischio di sviluppare febbre >38°C (odds ratio aggiustato 5,122, 95% CI da 2,368 a 11,080, p<0,0001). Dopo una sola dose di vaccino, infatti, il livello delle IgG anti-S nei vaccinati con pregressa infezione è risultato 32 volte superiore rispetto a quello dei non precedentemente infettati.

La terza dose

Il tema terza dose si è imposto in seguito alle evidenze emerse in merito al declino dell'efficacia del vaccino nel tempo, che risulta più veloce negli anziani (8-9). Quando ho iniziato a scrivere questo articolo avevano ricevuto una terza dose circa 2 milioni e trecentomila persone, quasi il 4% della popolazione italiana. Alla correzione delle bozze, il 25 novembre, le 'terze dosi' erano già 4.936.184. Un robusto motivo a sostegno della generalizzazione della terza dose è fornito da un lavoro israeliano che ha analizzato le cariche virali in oltre 16.000 casi durante l'ondata di pandemia dominata dalla variante Delta, dimostrando che i vaccinati se infettati presentano cariche virali inferiori rispetto ai non vaccinati. Un effetto che inizia a diminuire due mesi dopo la vaccinazione, per essere ripristinato dopo una dose di richiamo di BNT162b2 (10). È verosimile inoltre che la terza dose possa dover essere offerta prima che agli altri alle persone che hanno ricevuto vaccini a vettore virale, la cui efficacia sembra ridursi più velocemente. In Italia i vaccinati con vaccini a vettore virale sono circa 7,5 milioni. Un'ultima questione, che richiederebbe assai più spazio, riguarda la necessità della misurazione degli anticorpi neutralizzanti al fine di poter valutare, specie nei soggetti più fragili, l'effettiva risposta al vaccino e conseguentemente provvedere alla loro protezione con strategie di immunizzazione passiva.

1. Prinelli F, Adorni F, Jesuthasan N, et al. Accesso a diagnostica per SARS-CoV-2 mediante tampone nasofaringeo e test sierologico durante differenti fasi dell'epidemia italiana: dati dalla survey online EPICOVID19. Poster presentato al XX congresso nazionale SIMIT, Milano 28/11-1/12 2021.
2. Abu-Raddad LJ, Chemaitelly H, Coyle P, et al. SARS-CoV-2 antibody-positivity protects against reinfection for at least seven months with 95% efficacy. EClinicalMedicine. 2021 May; 35: 100861. doi: 10.1016/ j.eclinm. 2021. 100861. Epub 2021 Apr 28.
3. Vitale J, Mumoli N, Clerici P, et al. Assessment of SARS-CoV-2 Reinfection 1 Year After Primary Infection in a Population in Lombardy, Italy. JAMA Intern Med. 2021 Oct 1; 181(10):1407-1408.
4. Gallais F, Gantner P, Bruel T, et al. Anti-SARS-CoV-2 Antibodies Persist for up to 13 Months and Reduce Risk of Reinfection. medRxiv 2021.05.07.21256823; doi: https://doi.org/10.1101/2021.05.07.21256823.
5. Gazit S, Shlezinger R, Perez G, et al. Comparing SARS-CoV-2 natural immunity to vaccine-induced immunity: reinfections versus breakthrough infections. medRxiv 2021.08.24.21262415; doi: https://doi.org/10.1101/2021.08.24.21262415.
6. Abu-Raddad LJ, Chemaitelly H, Ayoub HH, et al. Association of Prior SARS-CoV-2 Infection With Risk of Breakthrough Infection Following mRNA Vaccination in Qatar. JAMA. doi:10.1001/jama.2021.19623.
7. Milazzo L, Pezzati L, Oreni L, et al. Impact of prior infection status on antibody response to the BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine in healthcare workers at a COVID-19 referral hospital in Milan, Italy. Human Vaccines & Immunotherapeutics 2021; 17 (12).
8. Goldberg Y, Mandel M, Bar-On YM, et al. Waning Immunity after the BNT162b2 Vaccine in Israel. N Engl J Med. 2021 Oct 27. doi: 10.1056/ NEJMoa2114228. Epub ahead of print. PMID: 34706170.
9. Müller L, Andrée M, Moskorz W, et al. Age-dependent immune response to the Biontech/Pfizer BNT162b2 COVID-19 vaccination. Clin Infect Dis. 2021 Apr 27: ciab381. doi: 10.1093/cid/ciab381. Epub ahead of print.
10. Levine-Tiefenbrun M, Yelin I, Alapi H, et al. Viral loads of Delta-variant SARS-CoV-2 breakthrough infections after vaccination and booster with BNT162b2. Nat Med. 2021 Nov 2. doi:10. 1038/s41591-021-01575-4. Online ahead of print.

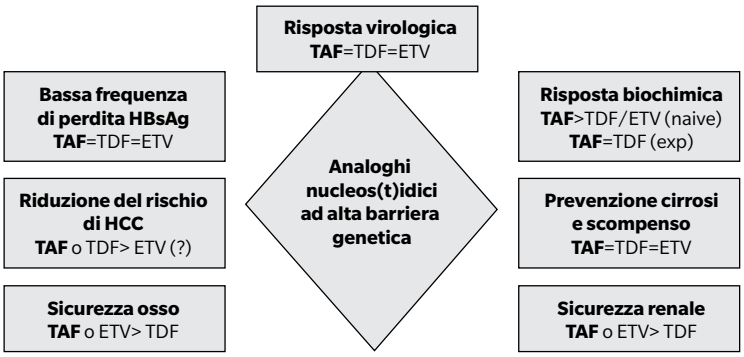
Tenofovir alafenamide (TAF) nella pratica clinica dell'epatite cronica B

Alfredo Marzano
SS Gastroepatologia, Ospedale San Giovanni Battista di Torino

La terapia dell'epatite B ha subito un importate progresso legato all'introduzione negli ultimi 20 anni di diversi farmaci antivirali, gli analoghi nucleos(t)idici ad azione sulla DNA-polimerasi, dotati di un'estrema potenza. Tra questi entecavir e tenofovir associano alla potenza un'elevata barriera genetica e quindi la capacità di mantenere sul lungo termine l'efficacia soppressiva.
Mentre l'impatto globale di questi antivirali è risultato spesso inflluenzato da una strategia di *monoterapia sequenziale*, legata all'avvento di farmaci via via più potenti, nel panorama europeo, ed in particolare italiano, i due farmaci si sono posizionati in maniera differente, in relazione al peculiare spettro d'azione. Entecavir (ETV), molto efficace nei naive e decisamente meno nei pretrattati con lamivudina, è stato utilizzato prevalentemente da solo nei primi, mentre tenofovir (TDF), molto efficace nei secondi, ha trovato il suo posizionamento ottimale nei pazienti con una lunga storia di esposizione e resistenza a lamivudina ed adefovir, spesso dopo un'iniziale fase di combinazione e successiva semplificazione in monoterapia.
Analoghi per efficacia, si sono poi differenziati per tolleranza, ottimale con entecavir e gravata da potenziali effetti sul rene e sull'osso con tenofovir, specie nei soggetti con esiti di multipli trattamenti con analoghi.
Tale scenario ha quindi giustificato la ricerca e sviluppo di un analogo di tenofovir, tenofovir alafenamide (TAF), caratterizzato da un migliore profilo di tolleranza su rene e osso. Questo risultato è stato raggiunto con l'individuazione di un profarmaco di tenofovir capace di ottenere un'analoga inibizione virale ad un dosaggio 10 volte inferiore e conseguentemente senza necessità di adattamenti posologici, a differenza di tenofovir, per filtrazioni glomerulari superiori a 15 ml/min (1).
In relazione al diverso utilizzo nei diversi scenari della malattia da HBV, TAF si è quindi posizionato per potenza, barriera genetica e tolleranza come terzo farmaco di prima linea, con un'evidente competizione con tenofovir a *livello globale* e, invece, nel *panorama nazionale* come farmaco di "salvataggio", da sostituire a tenofovir senza altre alternative, nei pazienti con una storia di trattamento e spesso resistenza ad altri antivirali.
Difatti, dopo una lunga gestazione, AIFA ha definito il criterio di rimborsabilità del farmaco TAF solo nei pazienti con pregresso trattamento con tenofovir e/o altri analoghi nucleosidici ed almeno una di 3 condizioni, individuate nell'età superiore ai 60 anni, nella malattia ossea conclamata ed in alterazioni renali documentate da una capacità di filtrazione glomerulare inferiore a 60 ml/min oppure proteinuria o ipofosforemia ed infine emodialisi *(GU 222, 21/9/2019)*.
Ne conseguono, quindi, diversi utilizzi di TAF nei diversi scenari internazionali e la conseguente necessità d'interpretarne i risultati alla luce degli stessi.
Profilo globale. Come prevedibile, a partire dagli studi registrativi nei pazienti naive HBeAg oppure anti-HBe-positivi TAF ha dimostrato una superiorità significativa rispetto a TDF sulla tolleranza ossea e renale, sia nei pazienti monoinfetti HBV che coinfetti con HIV. Il dato è stato poi confermato da ampie coorti e metanalisi (2).
Profilo nazionale ed europeo. Nel contempo nei soggetti precedentemente esposti a diversi antivirali e con completa inibizione virologica in corso di TDF, la sostituzione dello stesso con TAF non influenza l'inibizione della viremia; il profarmaco conferma, però, una maggiore tolleranza ed un migliore profilo di sicurezza, con stabilizzazione o miglioramento dei parametri renali ed ossei nella maggioranza dei pazienti ed una netta riduzione dell'impegno di monitoraggio (3).
Il profilo di sicurezza di TAF rispetto a TDF ha quindi stimolato la proposta di sostituire quest'ultimo in alcune indicazioni peculiari in particolari aree geografiche, quali la Cina ad esempio, per il trattamento delle donne

Per potenza antivirale e tollerabilità multiorgano TAF rappresenta un indubbio progresso nel trattamento corrente dell'epatite cronica B

FIG. 1 Analoghi nucleos(t)idici: efficacia, sicurezza e monitoraggio



TDF	TAF	ETV
Rene. Monitoraggio regolare creatinina, eGFR, fosforo Adattamento dose se eGFR <50 ml/min Passaggio a TAF o ETV se grave tossicità	No monitoraggio Scarsa evidenza per dialisi e eGFR <15 ml/min Dati preliminari favorevoli in caso di passaggio da TDF a TAF	Monitoraggio creatinina e eGFR Adattamento della dose se eGFR <50 ml/min
Osso. Monitoraggio	Monitoraggio non richiesto	Monitoraggio non richiesto
ESLD. Dose usuale; attento monitoraggio renale	Scarsa evidenza, dati preliminari favorevoli	Dose usuale; attento monitoraggio renale
Resistenza. Infrequente Aderenza Passaggio o aggiunta di ETV	Non riportata	Infrequente (1%) naive; 50% lamivudina-exp con viremia significativa Aderenza Passaggio a TDF
Gravidanza. Raccomandato	Scarsa evidenza	Non raccomandato
Uso infanzia. > 2 anni	Scarsa esperienza: >12 anni	> 2 anni
HAART. Utilizzabile	Utilizzabile	Non raccomandato
HDV. Assenza di attività diretta Possibile uso con PEG-IFN o nuovi antivirali in accordo con la replicazione di HBV	Assenza di attività diretta Possibile uso con PEG-IFN o nuovi antivirali in accordo con la replicazione di HBV	Assenza di attività diretta Possibile uso con PEG-IFN o nuovi antivirali in accordo con la replicazione di HBV

ESLD: End Stage Liver Disease; HCC: epatocarcinoma; HAART: terapia anti-retrovirale (HIV)

Adattato da Roade L, et al. Ther Adv Infectious Dis 2021

altamente viremiche nel terzo trimestre di gravidanza; in tale condizione il trattamento è finalizzato al controllo del rischio residuale di trasmissione neonatale in corso di profilassi convenzionale con immunoglobuline specifiche e vaccino (4). Nello scenario europeo e nazionale tale utilizzo appare, però, fortemente limitato dallo scarso impatto epidemiologico e dalle norme di prescrivibilità.

Diversamente che in Italia, a livello globale TAF si è posizionato come terzo farmaco di prima linea

Molto più interessanti e d'impatto risultano, invece, alcuni recenti dati riferiti ad una maggiore efficacia di tenofovir, ed in proiezione di TAF, sulla prevenzione secondaria dell'epatocarcinoma (5).

In conclusione, nella pratica clinica l'avvento di TAF ha rappresentato un indubbio progresso nel trattamento corrente dell'epatite B, improntato al controllo della viremia tramite il trattamento continuativo con antivirali nel lungo periodo (decenni). Tale strategia *soppressiva* richiede, di conseguenza, il connubio di potenza antivirale e tolleranza multiorgano, ottimamente rappresentato dal farmaco. La soppressione virale risulta, inoltre, propedeutica al prossimo ed auspicato avvento di *terapie curative*, capaci di sopprimere HBV tramite la scomparsa di HBsAg, oppure, addirittura, di eliminarlo completamente, attraverso la soppressione del cccDNA, permettendo, di conseguenza, la sospensione della terapia antivirale.

La **Figura 1** schematizza le caratteristiche dei diversi antivirali di III generazione e la loro diversa efficacia e tolleranza.

1. Di Perri G. Tenofovir alafenamide revisited. Le infezioni in medicina 2020; 4:525-533.
2. Pilkington V, Hughes SL, Pepperrell T, et al. Tenofovir alafenamide vs tenofovir disoproxil fumarate: un updated meta-analysis of 14.894 patients across 14 trials. AIDS 2020; 34:2259-2268.
3. Roade L, Riveiro-Barciela M, Esteban R, et al. Long-term efficacy and safety of nuucleos(t)ides analogues in patients with chronic hepatitis B. Ther Adv Infectious Dis 2021; 8:1-13.
4. Gish RG, Elmofty Y. Tenofovir alafenamide fumarate-a new silver bullet to prevent mother-to-child transmission of hepatitis B. Aliment Pharmacol Ther 2020; 52:1744-1745.
5. Choi J, Kim HJ, Lee J, et al. Risk of hepatocellular carcinoma in patients treated with Entecavir vs Tenofovir for Chronic Hepatitis B: a Korean nationwide cohort study. JAMA 2019; 5:30-36.

HIV & Coinfections

8th ICONA FOUNDATION MEETING

ROME February **22-23, 2022**

HOTEL VILLA PAMPHILI

webinar www.icona2022.it

SCIENTIFIC COORDINATORS

Andrea Antinori
Antonella Castagna
Francesca Ceccherini-Silberstein
Alessandro Cozzi-Lepri
Antonella d'Arminio Monforte
Enrico Girardi
Andrea Gori
Sergio Lo Caputo
Franco Maggiolo
Cristina Mussini
Carlo Federico Perno
Massimo Puoti

Fondazione Icona
ITALIAN COHORT NAIVE ANTIRETROVIRALS
Conceived by Professor Mauro Moroni

HEPAicona Hepatitis Icona Cohort

ICONA Foundation
www.fondazioneicona.org

The **ICONA Foundation Meeting** is a closed workshop devoted to Specialists with the aim of pursuing new findings and strategies, as well as analyses and works in progress to allow open discussions among **Experts on cutting edge issues in HIV and Coinfections**.

The Scientific program of this two-day Meeting will focus on the following

MAIN TOPICS:

- **Epidemiology of HIV in the COVID-19 era**
- **Role of PROs in the improvement of PLWH's quality of life**
- **HIV: clinical issues and viral coinfections**
- **Anti SARS-CoV-2 vaccination in PLWH**
- **Heavily Treated PLWH**
- **Role of markers of inflammation and reservoir in HIV**

Arrivederci in Rome!

CME PROVIDER AND ORGANIZING SECRETARIAT
Effetti srl Via G.B. Giorgini, 16 - 20151 Milan, I - Phone +39 02 3343281 - e-mail: effetti@effetti.it - www.effetti.it - www.makevent.it

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

Micro RNA 122 ed infezione da HCV

Giacomo Stroffolini, Tommaso Lupia
Dipartimento di Scienze Mediche, Clinica di Malattie Infettive, Università degli Studi di Torino

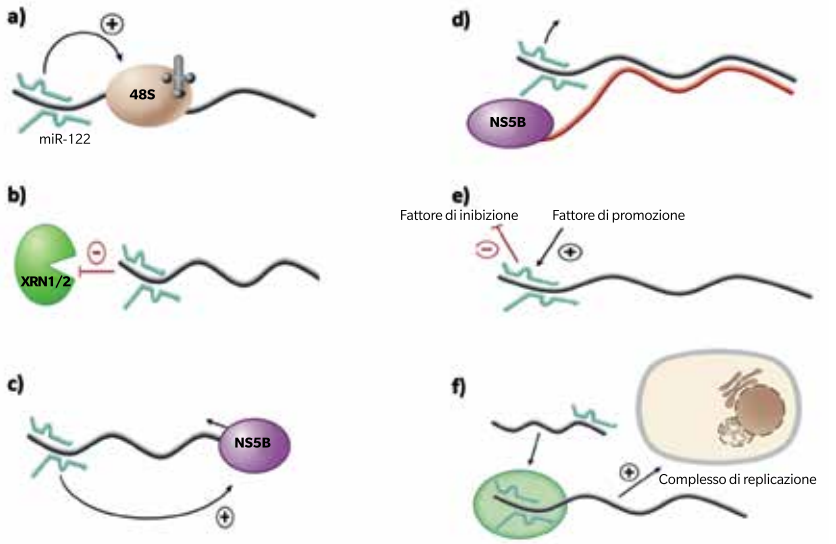
Il virus dell'epatite C (HCV) è un virus a RNA a singolo filamento positivo classificato nel genere *Hepacivirus* della famiglia *Flaviviridae*, e presenta diversi genotipi virali. Si tratta di un virus epatotropo maggiore che ha la capacità pressoché unica tra i virus a RNA di stabilire un'infezione cronica, caratteristica raggiunta grazie ad un percorso evoluzionistico unico con l'ospite umano.
I micro RNA (miRNA) sono frammenti di circa 20 nucleotidi che originano da trascritti cellulari e hanno la capacità di regolare l'espressione genica, tipicamente in maniera post-trascrizionale, modulando passaggi chiave come la degradazione o la traduzione di materiale mRNA prodotto. Funzionano legandosi a regioni complementari dei corrispondenti filamenti di mRNA e formando complessi per la degradazione, inibendo così la traduzione dei prodotti proteici, limitando un certo numero di vie cellulari. I miRNA sono implicati in numerosi processi fisiologici, controllando il metabolismo o intervenendo sulla regolazione della maggior parte dei geni e della loro espressione. La funzione fisiologica più comune di tali trascritti è quella di inibire la sintesi proteica. Questi frammenti genici sono stati proposti come target terapeutici e sono all'inizio della definizione del loro ruolo in diverse patologie o processi fisiologici. Tra questi, il miRNA 122 (miR-122), scoperto nel 2005, è abbondantemente espresso soprattutto negli epatociti del fegato adulto (1-3). Sembra essere inoltre importante per la stabilizzazione del genoma di HCV e per la formazione di virioni capaci di propagare l'infezione. Molti virus codificano o modificano miRNA cellulari al fine di promuovere la propria espressione genica, in strategie di amplificazione o di patogenesi. Infine, a lungo è rimasto misterioso come HCV RNA possa persistere nel fegato per anche più di 30 anni senza essere eliminato dalla risposta immune, e miR-122 sembra svolgere un ruolo in questo senso (1-3, 6).

Tra i micro RNA, miRNA 122 è abbondantemente espresso soprattutto negli epatociti di fegato adulto

Ruolo di miRNA 122 nella replicazione di HCV

La traduzione del genoma dell'RNA di HCV è regolata dal sito di ingresso del ribosoma interno (IRES), situato nella regione 5'-non tradotta (5'UTR) e parte della sequenza codificante della proteina principale, e dal 3'UTR. HCV codifica per circa 3.000 aminoacidi che portano alla produzione di circa 10 proteine virali mature, 3 delle quali dette strutturali (core, E1, E2) e sette non strutturali (p7, N2, N3, NS4A, NS4A, NS5A, NS5B), le quali mediano il processamento delle poliproteine, la replicazione virale e l'assemblamento dei virioni. HCV, una volta superata la fase di endocitosi e di rilascio, grazie al suo singolo open-reading-frame, va a replicare tramite un intermedio a RNA. Nel processo è implicata la proteina NS5B, che svolge la funzione di polimerasi RNA dipendente. Tipicamente i miRNA down-regolano l'espressione genica portando a degradazione degli mRNA bersaglio. HCV sembra essere capace di reclutare due molecole specifiche di miR-122; l'interazione di miR-122 col genoma virale promuove l'accumulo di RNA virale a livello epatocitario: con quest'abbondanza di RNA, le conseguenze sono numerose (1-6).
Il miR-122 sembra legarsi ad alcune sequenze di HCV conservate attraverso tutti i genotipi virali, e questo meccanismo sembra essere richiesto per una efficiente amplificazione di HCV RNA. I meccanismi proposti per l'accumulo di HCV RNA mediato da miR-122 sono numerosi, ma diversi dati sembrano convergere su alcuni punti focali: la sua capacità di promuovere il ciclo replicativo di HCV, di promuovere il *recruitment* ribosomiale, quella di rendere meno instabile il genoma di HCV RNA e la capacità di favorire il passaggio da traduzione a replicazione o l'inizio della sintesi virale (proprio intervenendo su NS5B) (1-6).
In aggiunta, miR-122 sembrerebbe inibire fattori che ostacolerebbero la replicazione legandosi direttamente ad essi, o stimolando il *recruitment* di fattori di promozione, anche avvicinando l'RNA di HCV ai siti di replicazione. Nel loro insieme, queste caratteristiche mettono in luce il ruolo cruciale di miR-122 nella replicazione di HCV (**Figura 1**) (1-6).

FIG. 1 Diversi ruoli di miR-122 nel promuovere la replicazione di HCV e consentire la sua amplificazione



a) reclutamento ribosomiale

b) stabilizzazione del RNA di HCV

c) facilitazione del passaggio da traduzione a replicazione (tramite NS5B, polimerasi RNA dipendente)

d) dislocamento del frammento positivo di RNA di HCV

e) modulazione delle proteine leganti l'RNA, fattori di inibizione e promozione di HCV RNA

f) reclutamento dei complessi di replicazione

Adattata da Thakral S, Ghoshal K. Curr Gene Ther. 2015; 15:142-50

Ruolo nella oncogenesi

Sia miRNA oncogeni che oncosoppressori svolgono un ruolo significativo nella patogenesi di HCV e nello sviluppo di HCC, ma dati limitati hanno potuto chiarire questi aspetti. Nonostante questo, come analizzato in alcune metanalisi, diversi miRNA sembrano essere importanti sia per la tumorogenesi che per la soppressione tumorale associate all'infezione da HCV (7, 8). In particolare, la down-regolazione di miR-122 sembra essere importante nell'insorgenza e nella progressione della oncogenesi.
Attualmente, è stato chiarito che il miR-122 è un soppressore tumorale e un dato interessante per questo suo ruolo è stato trovato in topi in cui miR-122 è stato eliminato in maniera sistematica, e hanno sviluppato HCC spontaneamente (6-8). Inoltre, miR-122 sembra svolgere un ruolo importante nella regolazione delle caratteristiche metastatiche come la migrazione cellulare e l'invasione, e quindi nel potenziale metastatico e di angiogenesi tumorale (7-8). La modulazione dei micro RNA negli stati patologici come HCC rappresenta una promettente frontiera per la farmacoterapia che può essere utilizzata in combinazione con la chemioterapia classica per controllare le conseguenze dei livelli di miRNA deregolati all'interno delle cellule (6).

Potenziale biomarcatore clinico

I miRNA sono altamente stabili e misurabili da vari tessuti, incluso il plasma, il che li rende potenziali biomarcatori clinici e di screening (6, 13). Uno dei maggiori ruoli fisiologici di miRNA 122 sembra essere svolto nel metabolismo lipidico (9, 12). È stata infatti evidenziata una relazione inversa tra miR-122 e lipoproteina lipasi nel fegato, che suggerisce come la modulazione della lipoproteina lipasi possa essere un'altra manifestazione dell'azione proinfettiva di miR-122 (9, 12). Abbiamo già

I miRNA, molto stabili e misurabili da vari tessuti, incluso il plasma, sono potenziali biomarcatori clinici e di screening

discusso come parallelamente un numero discreto di dati indica come tale molecola svolga indirettamente un ruolo cruciale nella tumorogenesi, specificatamente per HCC, e potenzialmente nella sua diagnosi. È interessante notare che un livello più elevato di miR-122 circolante è stato osservato nei pazienti con HCC rispetto a quelli senza HCC, suggerendo il miR-122 sierico come potenziale biomarcatore, anche se questo sembra essere meno preciso nei pazienti cirrotici (7, 8, 13). Inoltre, alcuni studi hanno messo in evidenza il variare dei livelli di miRNA 122 in diverse situazioni cliniche legate all'infezione da HCV; nello specifico, miRNA 122 sembra ben correlare con livelli di infiammazione più elevati, sia durante le fasi acute del processo sia durante l'infezione cronica, e sembra inoltre normalizzarsi progressivamente dopo la terapia con DAA, variando contestualmente all'immunoattivazione. Questo è stato misurato su plasma ed è difficile ad oggi verificare con dati solidi che lo stesso ruolo di diminuzione di immunoattivazione si verifichi a livello dei tessuti periferici, dove miR-122 è meno estesamente rappresentato (13). Inoltre, i livelli di questo miRNA sembrano correlare con maggiore severità di infezione nei pazienti con genotipo 3 di HCV, un genotipo storicamente legato a progressione maggiore di malattia, a diverse manifestazioni extraepatiche e a differenze nell'approccio terapeutico (11, 14). Lo sviluppo di tecnologie per quantificare direttamente il miR-122 circolante, un biomarcatore specifico per il danno epatico, rappresenterà

Punti chiave

- **I micro RNA** (tra cui miR-122) specifici del fegato interagiscono con le proteine cellulari e le molecole di segnalazione per regolare l'espressione di vari geni che controllano i processi biologici.
- **miR-122** promuove l'accumulazione efficiente di RNA virale di HCV.
- **miR-122** ha un'influenza sulla traduzione, replicazione e stabilità di mRNA virale.
- **miR-122** ha un ruolo importante nella oncogenesi, sembrerebbe essere un oncosoppressore e la sua down-regolazione potrebbe avere un ruolo nello sviluppo di HCC. Inoltre sembra avere un ruolo nella malattia metastatica e nella neoangiogenesi.
- **miR-122** ha un ruolo maggiore nell'interazione complessa virus-ospite che porta a modifiche di severità clinica, anche in base al genotipo e alle fasi virali, e ha un importante ruolo nel metabolismo lipidico.
- **miR-122** è un target promettente per il monitoraggio clinico, la diagnosi precoce di HCC, la prognosi dei pazienti affetti da HCV, o sindromi correlate, e potrebbe essere utilizzato anche nella terapia di queste condizioni.

La quantificazione diretta di miR-122 circolante provvederà un importante risultato per la gestione di molte epatopatie

un importante passo avanti nella diagnosi e nella prognosi di molte malattie del fegato. Mettendo insieme questi dati, la relazione di miR-122 con il metabolismo lipidico o le caratteristiche virali di HCV, si può arguire come questo possa diventare un marcatore utile nella pratica clinica in pazienti complessi, possa portare a diagnosi precoce di alcune condizioni sindromiche in HCV, possa essere di ausilio nel monitoraggio e follow-up dei pazienti con tale infezione, anche dopo aver ottenuto la SVR. Ulteriori dati potranno chiarire il ruolo di miR-122 nella patologia HCV-relata e nelle epatopatie virali e non virali.

1. Kunden RD, Khan JQ, Ghezelbash S, et al. The role of the liver-specific micro RNA, miRNA-122 in the HCV replication cycle. Int J Mol Sci. 2020; 21:5677.
2. Wilson JA, Huys A. miR-122 promotion of the hepatitis C virus life cycle: sound in the silence. Wiley Interdiscip Rev RNA. 2013; 4:665-76.
3. Sarnow P, Sagan SM. Unraveling the mysterious interactions between hepatitis C virus RNA and liver-specific micro RNA-122. Annu Rev Virol. 2016; 3(1):309-332.
4. Hu J, Xu Y, Hao J, et al. MiR-122 in hepatic function and liver diseases. Protein Cell. 2012; 3:364-71.
5. Gupta P, Cairns MJ, Saksena NK. Regulation of gene expression by micro RNA in HCV infection and HCV-mediated hepatocellular carcinoma. Virol J. 2014; 11:64.
6. Thakral S, Ghoshal K. miR-122 is a unique molecule with great potential in diagnosis, prognosis of liver disease, and therapy both as miRNA mimic and antimir. Curr Gene Ther. 2015; 15:142-50.
7. Zhao XF, Li N, Lin DD, Sun LB. Circulating micro RNA-122 for the diagnosis of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. Biomed Res Int. 2020; 2020: 5353695.
8. Wei XY, Ding J, Tian WG, Yu YC. Micro RNA-122 as a diagnostic biomarker for hepatocellular carcinoma related to hepatitis C virus: a meta-analysis and systematic review. J Int Med Res. 2020; 48:300060520941634.
9. Sidorkiewicz M, Grek-Kowalinska M, Piekarska A. The correlation between miR-122 and lipoprotein lipase expression in chronic hepatitis C patients. Can J Gastroenterol Hepatol. 2018; 2018:6348948.
10. Dubin PH, Yuan H, Devine RK, et al. Acute Liver Failure Study Group. Micro RNA-122 levels in acute liver failure and chronic hepatitis C. J Med Virol. 2014; 86:1507-14.
11. Kumar S, Chawla YK, Ghosh S, et al. Severity of hepatitis C virus (genotype-3) infection positively correlates with circulating micro RNA-122 in patients sera. Dis Markers. 2014; 2014:435476.
12. Fukuhara T, Matsuura Y. Role of miR-122 and lipid metabolism in HCV infection. J Gastroenterol. 2013; 48(2):169-76.
13. Musaddaq G, Shahzad N, Ashraf MA, Arshad MI. Circulating liver-specific micro RNAs as noninvasive diagnostic biomarkers of hepatic diseases in human. Biomarkers. 2019; 24:103-109.
14. Oliveira KG, Malta FM, Nastri AC, et al. Increased hepatic expression of miRNA-122 in patients infected with HCV genotype 3. Med Microbiol Immunol. 2016; 205:111-7.

gsk do more feel better live longer

Da oltre un secolo in Italia costruiamo un futuro di persone più attive, più sane e più longeve.

www.gsk.it

I nuovi marcatori per HBV: un passo avanti nella diagnosi e nella gestione dell'infezione?

Piero Colombatto
UO Epatologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana, Pisa

Nel corso dell'infezione cronica da HBV l'interazione tra la replicazione virale e la risposta immune tende a variare nel tempo. Per tale ragione la sua storia naturale è stata divisa in cinque fasi (**Tabella 1**), definite in base alla presenza o assenza di HBeAg e ai livelli di HBV-DNA, oltre che ai livelli di alanina aminotransferasi (ALT) sierici e/o di infiammazione epatica accertata istologicamente (1-3). Questa classificazione, che mira a separare i soggetti con sola infezione da quelli con epatite cronica B (CHB) da avviare a terapia antivirale, contiene però elementi d'incertezza legati all'andamento fluttuante dell'HBV-DNA (4).

Una migliore accuratezza nell'identificare alla prima osservazione la condizione d'infezione cronica HBeAg negativa (ENI) si ottiene alla presenza di bassi livelli di HBsAg (≤1.000 UI/mL) e di HBV-DNA (≤2.000 UI/mL) (5). Tale condizione, inizialmente evidenziata in Italia nei soggetti con infezione da genotipo D, è stata poi confermata anche in Oriente ove prevalgono i genotipi B e C (6). Pertanto, nell'ultimo decennio la misura quantitativa dell'HBsAg (qHBsAg) si è affermata sia nella distinzione tra infezione e malattia nella fase HBeAg negativa, che in corso di trattamento antivirale per valutare la risposta, in particolare all'interferone.

Oltre al qHBsAg, altri due nuovi biomarcatori sierici dell'HBV, l'antigene correlato al core dell'epatite B (HBcrAg: *Hepatitis B core-related antigen*) e l'HBV-RNA, sono stati studiati con diversi obiettivi: migliorare la caratterizzazione delle fasi dell'infezione cronica da HBV, determinare il rischio individuale di riattivazione nei pazienti che sospendono gli analoghi nucleos(t)idici (NUC) e valutare su target molecolari specifici l'efficacia dei nuovi antivirali in fase di sperimentazione (7).

L'HBcrAg combina la reattività antigenica risultante dall'HBeAg denaturato, dall'antigene HBV core (HBcAg) e da una proteina core-related di 22 kDa (p22cr), ritrovata nelle particelle "virion-like" senza HBV-DNA (8). L'HBcrAg, quindi, avrebbe una maggior sensibilità quando l'infezione è sostenuta dai mutanti Pre-core HBeAg difettivi. Inoltre, è stato dimostrato che l'HBcrAg sierico correla con il cccDNA, in particolare nei pazienti HBeAg positivi (9).

La terapia con NUC riduce la produzione di virioni contenenti HBV-DNA, ma non l'attività di trascrizione e traduzione degli mRNA virali, pertanto le proteine HBcAg e HBeAg continuano ad essere prodotte.

Di conseguenza, l'HBcrAg potrebbe fornire informazioni utili anche nei pazienti con viremia soppressa, tanto che nel 2014 la misurazione combinata dei livelli di HBsAg e HBcrAg è stata consigliata dalle linee guida giapponesi per predire il rischio

TAB. 1 Classificazione in fasi dell'infezione cronica da HBV

Epatite cronica	HBeAg positivi		HBeAg negativi		
	Fase 1	Fase 2	Fase 3	Fase 4	Fase 5
Infezione cronica	**Infezione**	**Epatite**	**Infezione**	**Epatite**	**Infezione risolta**
Livelli HBsAg	Elevati	Elevati/intermedi	Bassi	Intermedi	Negativi
HBeAg	Positivo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo
HBV-DNA	>10^7 IU/mL	10^4-10^7 IU/mL	<2000 IU/mL*	>2000 IU/mL	<10 IU/mL‡
ALT	Normali	Elevate	Normali	Elevate	Normali
Danno epatico	Assente/minimo	Moderato/severo	Assente	Moderato/severo	Assente§
Precedente o altra terminologia	Immuno-tollerante	Immuno-attivo	Portatore inattivo	Epatite cronica HBeAg negativa	Infezione occulta

* I livelli di HBV-DNA possono fluttuare tra 2000 IU/mL in alcuni soggetti senza epatite
‡ Il cccDNA dell'HBV è presente nel fegato
§ Permane un rischio residuale di HCC solo se è presente cirrosi prima della perdita dell'HBsAg

Adattato da EASL CPG HBV. J Hepatol 2017; 67:370-98

La classificazione in cinque fasi dell'infezione cronica da HBV contiene elementi di incertezza legati all'andamento fluttuante dell'HBV-DNA

TAB. 2 Hepatitis B Research Network: caratteristiche della popolazione studiata

	HBeAg positivi			Valore di P	HBeAg negativi				Valore di P
	Infezione	Epatite	Non classificabili		Epatite	Infezione	Zona Grigia DNA-L	Zona Grigia DNA-H	
Numero di soggetti	n= 62	n= 284	n= 27		n= 260	n= 274	n= 401	n= 43	
Età in anni Mediana, percentile (25°-75°)	30 (25:36)	35 (26:44)	32 (27:38)	0.03	45 (38:53)	43 (34:52)	42 (34:52)	43 (35:57)	0.051
Femmine, n (%)	42 (67.7)	136 (47.9)	19 (70.4)	0.003	98 (37.7)	141 (51.5)	220 (54.9)	22 (51.2)	<0.001
Etnia, n (%)				0.20					<0.001
Asiatica	59 (95.2)	235 (82.7)	22 (81.5)		214 (82.3)	199 (72.9)	263 (65.6)	39 (90.7)	
Africana	1 (1.6)	18 (6.3)	1 (3.7)		25 (9.6)	43 (15.8)	59 (14.7)	2 (4.7)	
Caucasica	0 (0.0)	21 (7.4)	3 (11.1)		19 (7.3)	23 (8.4)	65 (16.2)	2 (4.7)	
Altra	2 (3.2)	10 (3.5)	1 (3.7)		2 (0.8)	8 (2.9)	14 (3.5)	0 (0.0)	
Genotipi HBV, n (%)				0.14					<0.001
A	1 (1.6)	37 (13.1)	4 (15.4)		28 (10.9)	50 (20.5)	76 (21.1)	3 (7.0)	
B	20 (32.8)	96 (33.9)	9 (34.6)		135 (52.5)	97 (39.8)	124 (34.3)	29 (67.4)	
C	39 (63.9)	133 (47.0)	12 (46.2)		67 (26.1)	72 (29.5)	113 (31.3)	7 (16.3)	
D	0 (0.0)	13 (4.6)	1 (3.8)		17 (6.6)	20 (8.2)	29 (8.0)	3 (7.0)	
E	1 (1.6)	4 (1.4)	0 (0.0)		8 (3.1)	5 (2.0)	16 (4.4)	1 (2.3)	
Altri	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)		2 (0.8)	0 (0.0)	3 (0.8)	0 (0.0)	
ALT (U/mL) Mediana, percentile (25°-75°)	18 (15:23)	58 (37:105.5)	30 (21:42)	<0.001	53 (38:81)	19 (15:23)	36 (28:46)	20 (17:24)	<0.001
ALT (x ULN), n (%)				<0.001					<0.001
≤1	62 (100.0)	0 (0.0)	8 (29.6)		0 (0.0)	274 (100.0)	0 (0.0)	43 (100.0)	
>1-2	0 (0.0)	121 (42.6)	13 (48.1)		130 (50.0)	0 (0.0)	319 (79.6)	0 (0.0)	
>2	0 (0.0)	163 (57.4)	6 (22.2)		130 (50.0)	0 (0.0)	82 (20.4)	0 (0.0)	
qHBsAg (log10 IU/mL) Mediana, percentile (25°-75°)	4.6 (4.3: 4.9)	4.5 (3.7: 4.9)	3.6 (3.0: 3.9)	<0.001	3.3 (2.9: 3.7)	3.0 (2.1: 3.6)	3.2 (2.5: 3.9)	3.1 (2.6: 3.7)	0.002
HBV-DNA (log10 IU/mL) Mediana, percentile (25°-75°)	8.3 (7.9: 8.5)	8.1 (7.1: 8.4)	4.2 (3.1: 4.7)	<0.001	5.1 (4.6: 5.9)	2.7 (2.1: 3.3)	2.8 (2.1: 3.3)	4.5 (4.3: 4.9)	<0.001
HBV-RNA quantificabile, n (%)	62 (100.0)	284 (100.0)	23 (85.2)	<0.001	254 (97.7)	103 (37.6)	170 (42.4)	40 (93.0)	<0.001
HBV-DNA (log10 U/mL) Mediana, percentile (25°-75°)	7.3 (6.2: 7.6)	7.1 (6.3: 7.7)	3.1 (2.0: 3.7)	<0.001	3.6 (3.0: 4.7)	1.3 (0.2: 1.9)	1.4 (0.3: 2.1)	2.9 (2.3: 3.4)	<0.001
HBV-DNA/RNA ratio Mediana, percentile (25°-75°)	1.1 (1.1: 1.2)	1.1 (1.1: 1.2)	1.2 (1.1: 1.5)	<0.001	1.4 (1.2: 1.6)	1.9 (1.4: 3.0)	1.7 (1.3: 3.0)	1.6 (1.3: 2.0)	<0.001
HBcrAg quantificabile, n (%)	11 (17.7)	36 (12.7)	26 (96.3)	<0.001	223 (85.8)	82 (29.9)	159 (39.7)	31 (72.1)	<0.001
HBcrAg (log10 U/mL)				<0.001					<0.001
inferiore a LLQ (<3) n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)		20 (7.7)	192 (70.1)	242 (60.3)	11 (25.6)	
3<4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)		91 (35.0)	64 (23.4)	117 (29.2)	16 (37.2)	
4<5	0 (0.0)	1 (0.4)	4 (14.8)		70 (26.9)	16 (5.8)	40 (10.0)	9 (20.9)	
5<6	4 (6.5)	6 (2.1)	20 (74.1)		47 (18.1)	2 (0.7)	2 (0.5)	5 (11.6)	
6<6.8	7 (11.3)	29 (10.2)	2 (7.4)		15 (5.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	
Superiore a ULQ (≥6.8)	51 (82.3)	248 (87.3)	1 (3.7)		17 (6.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	

Ghany MG, et al. Hepatology 2021

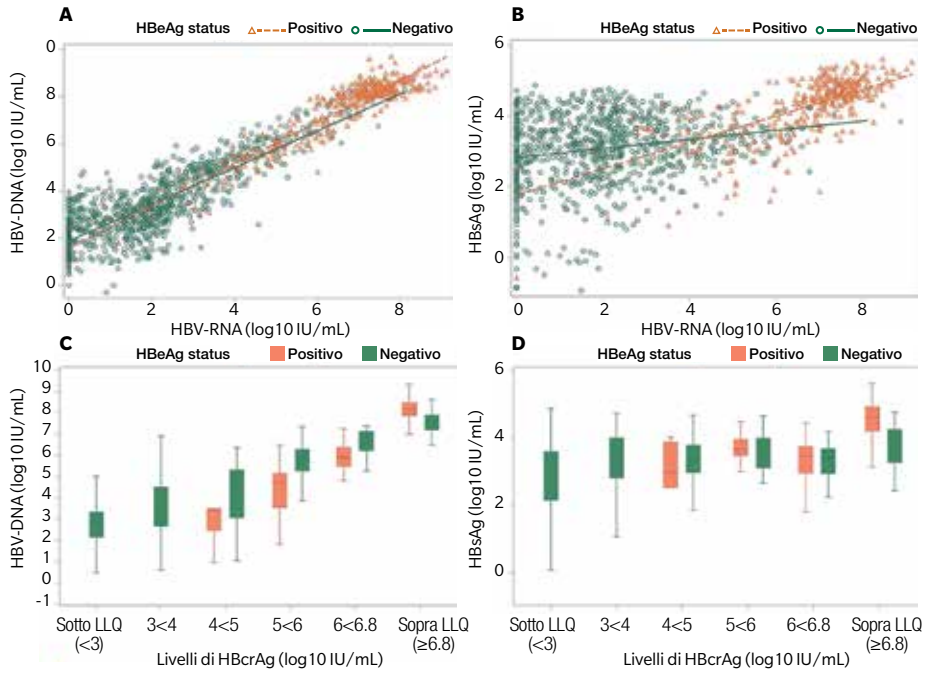
HBV-RNA e HBcrAg sono stati confrontati con i marcatori convenzionali di replicazione e malattia in un'ampia casistica di pazienti non trattati con infezione cronica da HBV

di recidiva dell'epatite B dopo sospensione dei NUC (10). La presenza di HBV-RNA nel siero di pazienti infetti da HBV è nota dal 1996, ma solo di recente uno studio ha confermato che si tratta di RNA pre-genomico (pgRNA) contenuto in particelle simili a quelle del virione infettivo (11).

Dato che il pgRNA è trascritto direttamente dal cccDNA, anche i livelli di HBV-RNA possono servire come indicatore surrogato della presenza di cccDNA negli epatociti.

Condizione preliminare all'impiego clinico su vasta scala dei nuovi biomarcatori rimane, tuttavia, la verifica rigorosa del loro valore aggiunto rispetto a quelli già in uso da decenni. Negli ultimi anni diversi studi hanno valutato l'utilità clinica di HBcrAg e HBV-RNA nelle diverse fasi dell'infezione e dell'epatite cronica B, ma con risultati non generalizzabili per le piccole dimensioni del campione o per la mancanza di alcune fasi di infezione, nonché per l'inclusione di soggetti con genotipi prevalentemente asiatici o europei (12, 13). Un tentativo di superare tali limiti, è rappresentato dallo studio di *Ghany e coll.* pubblicato nel 2021 (14), in cui il confronto delle performance diagnostiche di HBV-RNA ed HBcrAg con i marcatori con-

FIG. 1 Correlazioni tra i livelli di HBV-RNA e HBcrAg e i livelli quantitativi di HBV-DNA, HBeAg e HBsAg



Adattato da Ghany MG et al. Hepatology 2021

La misurazione di HBV-RNA e HBcrAg in singoli punti temporali fornisce vantaggi limitati rispetto ai marcatori convenzionali

venzionali di replicazione e malattia è stato condotto su un'ampia casistica di soggetti adulti non trattati con infezione cronica da HBV, sostenuta da genotipi A-D, reclutati in Nord America nel cosiddetto *Hepatitis B Research Network* (HBRN).

Nella **Tabella 2** sono riportati le principali caratteristiche della popolazione studiata ed i risultati dei test eseguiti. In questo studio i soggetti HBeAg positivi erano classificati come immuno-tolleranti se avevano HBV-DNA $\geq 10^5$ IU/mL e ALT normali (Infezione: 62 casi), immuno-attivi se avevano HBV-DNA $\geq 10^5$ IU/mL e ALT elevate (Epatite: 284 casi) e indeterminati se avevano HBV-DNA $< 10^5$ IU/mL con o senza ALT elevate (Non classificabili: 27 casi).

I soggetti HBeAg negativi erano definiti immuno-attivi se avevano HBV-DNA $> 10^4$ IU/mL e ALT elevate (Epatite: 260 casi), oppure portatori inattivi se avevano HBV-DNA $\leq 10^4$ IU/mL e ALT normali (Infezione: 274 casi). Un gruppo consistente di soggetti HBeAg negativi, che non rientrava nelle precedenti condizioni, è stato suddiviso in ulteriori 2 categorie: quelli con HBV-DNA $\leq 10^4$ IU/mL e valori di ALT elevati (Zona Grigia DNA-L: 401 casi) e quelli con HBV-DNA $> 10^4$ IU/mL e ALT normali (Zona Grigia DNA-H: 43 casi).

Dallo studio si evince come i livelli di HBV-RNA correlino strettamente con quelli di HBV-DNA, anche se inferiori di 1-2 Log (**Figura 1a**). Interessante però notare come il ratio HBV-DNA/HBV-RNA sia più alto (>1) nei soggetti HBeAg negativi; la ragione rimane ignota, potendo dipendere da un maggior controllo della replicazione virale che il paziente acquisisce dopo la sieroconversione e/o dalla produzione di sequenze di HBV-DNA trascritte da porzioni del genoma di HBV integrate in quello umano. La correlazione tra livelli di HBV-RNA e di qHBsAg è invece più modesta e limitata ai pazienti con epatite cronica HBeAg positiva (**Figura 1b**), confermando l'interpretazione attuale che nei pazienti HBeAg negativi la fonte principale dell'HBsAg circolante provenga dalla trascrizione dell'HBV-DNA integrato e non del cccDNA (14).

Anche i livelli di HBcrAg sono strettamente correlati ai livelli di HBV-DNA, indipendentemente dallo stato dell'HBeAg (**Figura 1c**).

La correlazione tra HBcrAg e qHBsAg è invece solo moderata nei soggetti HBeAg positivi e debole nei soggetti HBeAg negativi (**Figura 1d**).

Un fattore interferente emerso nella correlazione tra livelli di HBcrAg e la fase d'infezione è rappresentato dal genotipo di HBV. Tuttavia, in un recente studio multicentrico su un'ampia casistica europea (15) la variabile del genotipo non si è dimostrata tale da inficiare l'accuratezza diagnostica dell'HBcrAg, poiché il cut-off di 3,14 Log U/mL, che distingue i soggetti HBeAg negativi con epatite da quelli con sola infezione, non veniva modificato significativamente dal genotipo virale.

L'inclusione nello studio di Ghany di soggetti in cui non poteva essere definita con certezza la fase d'infezione è un aspetto qualificante del lavoro che ha permesso di valutare l'utilità dei nuovi marcatori nel caratterizzare questi casi. Tuttavia, dai risultati è emerso come la capacità dell'HBV-RNA e dell'HBcrAg di differenziare le fasi dell'HBV tra i soggetti HBeAg negativi fosse ostacolata dalla loro sensibilità limitata: 1,65 Log U/mL per HBV-RNA e 3,0 Log U/mL per HBcrAg. Tali marcatori non hanno aggiunto informazioni so-

Punti chiave

- La classificazione in fasi dell'infezione cronica da HBV, basata sulla presenza o assenza di HBeAg, sui livelli di HBV-DNA e di alanina aminotransferasi (ALT), consente di distinguere i soggetti con sola infezione da quelli con epatite cronica B da trattare.
- Oltre alla misura quantitativa dell'HBsAg, altri due marcatori, l'antigene correlato al core dell'epatite B (HBcrAg) e l'HBV-RNA, potrebbero migliorare la caratterizzazione delle fasi dell'infezione cronica da HBV.
- Studi su ampie casistiche asiatiche, europee e nordamericane, non attribuiscono però ai nuovi marcatori la capacità di fornire informazioni superiori, in parte per la sensibilità limitata: 3,0 Log U/mL per HBcrAg e 1,65 Log U/mL per HBV-RNA.
- In alcuni sottogruppi di incerta classificazione, come HBeAg positivi a bassa viremia e soggetti HBeAg negativi con HBV-DNA $\leq 10^4$ IU/mL ma ALT elevate, i nuovi marcatori possono migliorare l'interpretazione dei quadri clinici.

stanziali rispetto a quelli convenzionali, ma nei soggetti HBeAg positivi con HBV-DNA $<10^5$ IU/mL, i bassi livelli di HBV-RNA, sovrapponibili a quelli dei pazienti HBeAg negativi con epatite, fanno ritenere che questo gruppo sia in una fase intermedia che prelude alla sieroconversione HBeAg/anti-HBe. Analogamente, i soggetti HBeAg negativi con HBV-DNA $\leq 10^4$ IU/mL e valori di ALT elevati, bassi livelli di HBV-RNA, di HBcrAg ed un ratio HBV-DNA/HBV-RNA che li rendono simili ai soggetti con sola infezione HBeAg negativa senza epatite, fa ritenere che i livelli elevati di ALT siano dovuti alla concomitanza di un danno epatico metabolico, visto che molti erano in sovrappeso e con segni di steatosi epatica.

1. Schweitzer A, Horn J, Mikolajczyk RT, et al. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: a systematic review of data published between 1965 and 2013. Lancet 2015; 386:1546-1555.
2. Coppola N, Monari, C, Alessio L, et al. Blood-borne chronic viral infections in a large cohort of immigrants in southern Italy: a seven-centre, prospective, screening study. Travel Med Infect Dis. 2020; 13:101551.
3. Fattovich, G. Natural history of hepatitis B. J Hepatol, 2003. 39 Suppl 1: p.S50-8.
4. EASL 2017. Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. J Hepatol. 2017; 67:370-398.
5. Brunetto MR, Oliveri F, Colombatto P, et al. Hepatitis B surface antigen serum levels help to distinguish active from inactive hepatitis B virus genotype D carriers. Gastroenterology 2010; 139:483-490.
6. Tseng TC, Liu CJ, Yang HC, et al. Serum hepatitis B surface antigen levels help predict disease progression in patients with low hepatitis B virus loads. Hepatology 2013; 57:441-50.
7. Coffin CS, Zhou K, Terrault NA. New and old biomarkers for diagnosis and management of chronic hepatitis b virus infection. Gastroenterology 2019; 156:355-368.
8. Mak LY, Wong DK, Cheung KS, et al. Review article: hepatitis B core-related antigen (HBcrAg): an emerging marker for chronic hepatitis B virus infection. Aliment Pharmacol Ther 2018; 47:43-54.
9. Testoni B, Lebossé F, Scholtes C, et al. Serum hepatitis B core-related antigen (HBcrAg) correlates with covalently closed circular DNA transcriptional activity in chronic hepatitis B patients. J Hepatol 2019; 70:615-625.
10. Drafting Committee for Hepatitis Management Guidelines and the Japan Society of Hepatology. JSH Guidelines for the Management of Hepatitis B Virus Infection. Hepatol Res. 2014 Jan; 44 Suppl S1:1-58.
11. Wang J, Shen T, Huang X, et al. Serum hepatitis B virus RNA is encapsidated pregenome RNA that may be associated with persistence of viral infection and rebound. J Hepatol 2016; 65:700-710.
12. Gou Y, Zhao Y, Rao C, et al. Predictive value of hepatitis B core-related antigen (HBcrAg) during the natural history of hepatitis B virus infection. Clin Lab 2017; 63:1063-1070.
13. Mak LY, Cloherty G, Wong DK, et al. HBV-RNA profiles in chronic hepatitis B patients under different disease phases and anti-viral therapy. Hepatology 2021; 73:2167-2179.
14. Ghany MG, King WC, Lisker-Melman M, et al. Comparison of HBV-RNA and Hepatitis B Core Related Antigen With Conventional HBV Markers Among Untreated Adults With Chronic Hepatitis B in North America. Hepatology. 2021 Jun 16. doi: 10.1002/hep.32018. Epub ahead of print. PMID: 34133774.
15. Brunetto MR, Carey I, Maasoumy B, et al. Incremental value of HBcrAg to classify 1.582 HBeAg-negative individuals in chronic infection without liver disease or hepatitis. Aliment Pharmacol Ther. 2021; 53:733-744.

Rischio di infezioni fungine gravi nei pazienti in terapie non cortisoniche e modulanti il sistema immunologico

Ivan Gentile, Emanuela Zappulo
Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Cattedra di Malattie Infettive, Università di Napoli Federico II

Le attuali terapie biologiche, che impiegano anticorpi monoclonali, agenti anti-recettori e inibitori delle vie di trasduzione del segnale, svolgono un ruolo imprescindibile nel trattamento di numerose malattie infiammatorie e autoimmuni (in particolare, malattie reumatiche, dermatologiche, gastrointestinali e neurologiche), così come nell'immunomodulazione terapeutica delle malattie ematologiche maligne. Tuttavia, molti di questi immunomodulanti interferiscono anche con meccanismi cruciali per la protezione dell'ospite contro diversi agenti patogeni ed il loro uso può essere associato ad aumentato rischio di infezioni gravi, molte delle quali di natura opportunistica, incluse infezioni fungine invasive (IFI) (1-2).

I funghi non sono emersi come importanti patogeni umani fino alla fine del XX secolo, quando l'epidemia di HIV/AIDS e i grandi progressi nella medicina moderna hanno portato ad un significativo incremento dei pazienti con immunodeficienza iatrogena, che si prevede continuerà ad incrementare, in virtù dello sviluppo senza precedenti dei recenti farmaci immunomodulanti. I funghi appartenenti a cinque generi *(Candida, Aspergillus, Cryptococcus, Pneumocystis, Mucorales)* sono responsabili di più del 90% delle IFI nell'uomo. I fattori di rischio dell'ospite per queste infezioni variano notevolmente a seconda della specie fungina. I dispositivi medici impiantati, l'uso di cateteri venosi centrali, la neutropenia, l'uso di antibiotici ad ampio spettro e gli interventi di chirurgia intra-addominale sono noti fattori predisponenti per la candidosi invasiva, sottolineando l'importanza del sistema reticolo-endoteliale e della barriera mucosale nella prevenzione di questo tipo di infezioni. Inoltre, i pazienti con neutropenia e/o esposti a terapie corticosteroidee, nell'ambito di neoplasie ematologiche o trapianto, e i pazienti con immunodeficienze primarie associate a disfunzione dei neutrofili, come la malattia granulomatosa cronica, sono ad incrementato rischio di aspergillosi e mucormicosi. Sebbene i neutrofili giochino un ruolo chiave nel controllo di queste infezioni, nondimeno un difetto quantitativo e/o qualitativo delle cellule T CD4+, come avviene nel caso dell'infezione da HIV, aumenterebbe significativamente il rischio di infezioni da *Cryptococcus* e *Pneumocystis jirovecii*. La conoscenza degli specifici fattori di suscettibilità immunitaria per gli specifici funghi è fondamentale per comprendere la patogenesi e le manifestazioni cliniche delle IFI associate agli immunomodulanti nei pazienti a rischio.

L'incremento di indicazioni e il continuo sviluppo di terapie biologiche delineano nuove categorie di pazienti con immunosoppressione iatrogena prevista o imprevista

Rischio e incidenza di infezioni fungine

Analizzare i dati disponibili attualmente sul rischio e l'incidenza di infezioni fungine tra i pazienti che assumono farmaci biologici è ardua impresa. In primo luogo, molti pazienti che assumono biologici hanno una sottostante disregolazione immunitaria, che di per sé li predispone ad infezioni fungine; inoltre, tali farmaci sono spesso usati in combinazione con altri agenti immunosoppressivi che concorrono ad aumentare ulteriormente il rischio di infezioni opportunistiche. In secondo luogo, molti studi circa il profilo di sicurezza dei biologici riportano solo il rischio di infezioni gravi. Tale dato è estremamente grossolano, perché include infezioni virali, batteriche, micobatteriche, fungine e parassitarie. Le infezioni fungine, specialmente le IFI, sono relativamente rare e rappresentano solo una piccola percentuale di infezioni gravi, il che rende difficile correlare univocamente i risultati e tali complicanze. In terzo luogo, alcune malattie fungine, come l'istoplasmosi, la coccidioidomicosi e la blastomicosi, sono generalmente confinate a specifiche aree del mondo, quindi gli studi in cui la maggioranza dei partecipanti sono reclutati da regioni non endemiche, non possono valutare il rischio globale di infezione da questi patogeni. Infine, molti degli agenti immunomodulanti di più recente immissione in commercio sono

TAB. 1 Rischio di infezioni fungine invasive associate al trattamento con immunomodulanti e strategie profilattiche (1)

Meccanismo d'azione	Classe	Farmaco	Rischio infezioni fungine	Raccomandazioni
Inibitori del checkpoint immunitario, inibitori dell'adesione cellulare, modulatori del recettore della sfingosina-1 -fosfato e inibitori del proteasoma	Agenti diretti vs antigene T-linfocitario citotossico 4 [3]	Ipilimumab e Tremelimumab	PJP	La profilassi anti-Pneumocystis è raccomandata per i pazienti che ricevono concomitante terapia con 20 mg di prednisone al giorno (o equivalente) per almeno 4 settimane
	Agenti diretti vs PD-1e e PD-L1 [3]	Nivolumab, Pembrolizumab e Atezolizumab	PJP	La profilassi anti-Pneumocystis è raccomandata per i pazienti che ricevono concomitante terapia con 20 mg di prednisone (o equivalente) per almeno 4 settimane
	Inibitori del proteasoma [3]	Bortezomib, Carfilzomib e Ixazomib	PJP	L'uso di routine della profilassi anti-Pneumocystis non è raccomandato, ma può essere preso in considerazione per pazienti selezionati con ulteriori fattori di rischio (per esempio, una terapia prolungata con corticosteroidi ad alte dosi)
Agenti che colpiscono gli antigeni di superficie delle cellule linfoidi o mieloidi	Agenti diretti vs CD20 [4-5]	Rituximab, Ofatumumab, Ocrelizumab, Veltuzumab, 90Y-Ibritumomab Tiuxetan, 131I-Tositumomab, Obinutuzumab, Ocaratuzumab e Ublituximab	PJP	La profilassi anti-Pneumocystis in pazienti trattati con rituximab dovrebbe essere considerata solo in quelli che ricevono terapie concomitanti che sono a loro volta associate a un aumento del rischio di PJP, compresi i corticosteroidi (prednisone 20 mg al giorno o dose equivalente per almeno 4 settimane)
	Agenti diretti vs CD19 [4]	Blinatumumab	PJP, altre infezioni fungine	Considerare la profilassi anti-Pneumocystis
	Agenti diretti vs CD52 [4]	Alemtuzumab	PJP	La profilassi anti-Pneumocystis deve essere somministrata ai pazienti che ricevono alemtuzumab per neoplasie ematologiche, trapianto di organi solidi o altre indicazioni off-label durante l'intero corso della terapia. La durata della profilassi all'interruzione della terapia con alemtuzumab non è ben stabilita, anche se sembra ragionevole continuare la sua somministrazione per almeno 2-6 mesi o, in alternativa, fino a quando la conta delle cellule T CD4+ su sangue periferico non superi le 200 cellule/mL
	Agenti diretti vs CD30 [6]	Brentuximab Vedotin	PJP	La profilassi anti-Pneumocystis deve essere somministrata ai riceventi di trapianto di midollo trattati con brentuximab vedotin come terapia di consolidamento
	Agenti diretti vs CD40 [6]	Dacetuzumab e Lucatumumab	PJP, altre infezioni fungine	I pazienti sottoposti a trattamento con agenti anti-CD40 potrebbero presentare uno spettro di infezioni opportunistiche simile ai soggetti con sindrome iper-IgM. Potrebbero essere necessarie adeguate strategie di prevenzione compresa la profilassi anti-Pneumocystis
	Agenti diretti vs CD38 [5-6]	Daratumumab	PJP	Considera la profilassi anti-Pneumocystis
	Agenti diretti vs CCR4 [5-6]	Mogamulizumab	PJP	La profilassi anti-Pneumocystis è raccomandata
Recettori di superficie cellulare e vie di segnalazione associate	Agenti recettoriali del fattore di crescita epidermico [7]	Cetuximab e Panitumumab	PJP	Non ci si aspetta un chiaro beneficio dall'uso universale della profilassi antivirale, antimicotica o anti-Pneumocystis per i pazienti che ricevono tale terapia, anche se sembra consigliabile una valutazione individualizzata del rischio di infezione

in uso da pochi anni e non sono al momento disponibili dati di sorveglianza post-marketing sulla comparsa di complicanze infettive micotiche.
In **Tabella 1** sono riportate le principali IFI associate alla somministrazione delle differenti classi di immunomodulanti e le strategie profilattiche atte a minimizzare il rischio di sviluppo di complicanza infettiva conclamata.

La corretta gestione dei pazienti

Uno dei passaggi fondamentali ai fini della corretta gestione dei pazienti trattati con questi farmaci innovativi è effettuare un'accurata anamnesi, analizzando l'eventualità di una precedente esposizione a miceti e i possibili determinanti patogeni dell'insorgenza dell'infezione. È importante sottolineare che il rischio di IFI non dipende esclusivamente dall'esposizione ai funghi o dal trattamento biologico, ma anche dal possibile effetto congiunto con altri immunomodulatori e agenti chemioterapici somministrati contemporaneamente. Bisognerebbe peraltro ispezionare la comparsa di micosi invasive, tenendo conto che gli agenti biologici possono alterare la presentazione tipica delle infezioni fungine e mettere in atto tempestive misure diagnostico-terapeutiche per ridurre la morbilità e la mortalità che ne possono derivare.

Fattori di rischio dell'ospite, uso combinato dei farmaci biologici, inadeguata raccolta dei dati di sicurezza ed epidemiologici complicano la valutazione del rischio e dell'incidenza delle IFI

TAB. 1 Rischio di infezioni fungine invasive associate al trattamento con immunomodulanti e strategie profilattiche (2)

Meccanismo d'azione	Classe	Farmaco	Rischio infezioni fungine	Raccomandazioni
Vie di segnalazione intracellulare	Inibitori della tirosin-chinasi BCR-ABL [8]	Imatinib, Dasatinib, Nilotinib, Bosutinib e Ponatinib	PJP, altre infezioni fungine	La profilassi anti-Pneumocystis deve essere somministrata nei pazienti che ricevono concomitante terapia con 20 mg di prednisone (o equivalente) per almeno 4 settimane
	Inibitori della Bruton tirosin-chinasi [8-9]	Ibrutinib, Acalabrutinib e Zanubrutinib	PJP, aspergillosi e altre infezioni fungine	È stata osservata l'insorgenza di infezioni (tra cui PJP e altre infezioni fungine invasive) nei pazienti trattati con ibrutinib, soprattutto in presenza di neutropenia. La profilassi anti-Pneumocystis deve essere somministrata secondo le attuali linee guida per i pazienti ematologici, specialmente in quelli con leucemia linfatica cronica recidivata o refrattaria e fattori di rischio aggiuntivi per PJP (cioè alemtuzumab, chemioterapia a base di analoghi delle purine o corticosteroidi prolungati ad alte dosi). Non vi sono ancora raccomandazioni definitive sulla necessità di profilassi anti-muffe ma si consiglia stretto monitoraggio clinico-laboratoristico (mediante biomarkers surrogati come galattomannano e 1-3-B-D-glucano)
	Inibitori della fosfatidilinositolo-3-chinasi [8]	Idelalisib, Buparlisib, Rigosertib, Copanlisib e Duvelisib	PJP	La profilassi anti-Pneumocystis è raccomandata per i pazienti che ricevono idelalisib durante tutto il corso della terapia e per 2-6 mesi dopo l'interruzione
	Inibitori della proteina antiapoptotica Bcl-2 [8]	Venetoclax	PJP	Alla luce dei limitati dati disponibili, la terapia con venetoclax non sembra essere associata a un aumento significativo del rischio di infezione, tuttavia, è consigliabile una sorveglianza clinica continua
	Inibitori della janus-chinasi [8]	Ruxolitinib, Tofacitinib e Baricitinib	PJP, altre infezioni fungine	I medici che si prendono cura dei pazienti che ricevono gli inibitori della JAK devono essere consapevoli dell'aumento del rischio generale di infezioni, incluse quelle opportunistiche (tra cui PJP ed altre infezioni fungine invasive), soprattutto in pazienti con fattori di rischio aggiuntivi (cioè terapia corticosteroidea precedente o concomitante, bassa conta dei linfociti o terapia ad alte dosi con inibitori della JAK). Alla luce degli scarsi dati disponibili, la somministrazione di profilassi anti-Pneumocystis deve essere considerata in modo individualizzato, soprattutto nei pazienti con fattori di rischio addizionali
	inibitori mTOR [5-8]	Sirolimus, Temsirolimus ed Everolimus	PJP	Non ci si aspetta alcun beneficio dall'uso universale della profilassi anti-Pneumocystis per i pazienti che ricevono inibitori mTOR, anche se sembra consigliabile una valutazione individualizzata del rischio di infezione
Molecole effettrici immunitarie solubili	Agenti diretti vs interleuchina-6 [10]	Tocilizumab e Siltuximab	Infezioni fungine	È consigliabile una continua sorveglianza clinica nei pazienti sottoposti a inibizione del pathway dell'IL-6, perché i meccanismi alla base della suscettibilità alle infezioni sono poco conosciuti
	Agenti diretti vs interleuchina-17 [10]	Secukinumab, Ixekizumab e Brodalumab	Candidiasi	I medici che si prendono cura dei pazienti che ricevono agenti anti- IL-17 devono essere consapevoli dell'aumento del rischio di infezioni da Candida (che sembra essere leggermente più alto per brodalumab e ixekizumab rispetto a secukinumab). Nella maggior parte dei casi si tratta di candidiasi mucocutanee di severità lieve-moderata, responsive a terapia antifungina orale o topica, e non richiedono la sospensione del farmaco
Terapie CAR-T (Chimeric Antigen Receptor T-cell)	Agenti diretti vs CD19 [5]	Axicabtagene Citoleucel, Brexucaptagene autoleucel, Tisagenleucel	PJP, altre infezioni fungine	La profilassi anti-Pneumocystis è raccomandata nei pazienti con leucemia linfatica acuta a cellule B e nei pazienti con linfoma con fattori di rischio addizionali. Va considerata altresì la profilassi con fluconazolo o profilassi anti-muffe in caso di pazienti esposti ad alte dosi di steroidi e secondo contesto clinico, specie nei primi 30 giorni post trattamento con CAR-T

È anche importante indagare l'area geografica di provenienza e, secondo l'epidemiologia locale, eseguire una ricerca mirata dei patogeni, attraverso ad esempio la rilevazione di antigeni di *Histoplasma* e *Coccidioides* nelle urine e/o nel sangue. Durante il trattamento, è essenziale monitorare i livelli leucocitari e iniziare le profilassi del caso (**Tabella 1**). Inoltre, bisogna tener presente che, a differenza della tubercolosi e della leishmaniosi, che sono caratterizzate prevalentemente da riattivazioni di infezioni latenti, molte malattie fungine in questa particolare popolazione di pazienti potrebbero essere considerate *infezioni de novo*, anche se a questo proposito persistono dubbi su pneumocistosi e criptococcosi.

Lo screening per IFI prima di iniziare le terapie biologiche non ha dimostrato una valida efficacia. La scelta delle profilassi deve basarsi piuttosto sulla storia medica del paziente: se ha già contratto qualche IFI e se mostra fattori di rischio specifici per alcune IFI in particolare (**Tabella 1**). Le misure di informazione destinate a questi pazienti potrebbero essere altrettanto importanti per evitare situazioni e attività ad alto rischio di esposizione a *burden* micotico, specialmente in ambienti con un'alta densità di spore o conidi. Pertanto, anche gli ambienti in cui il paziente vive o lavora, inclusi eventuali viaggi in aree endemiche per alcune micosi, andrebbero attentamente considerati.

La comparsa di micosi invasive deve tener conto che i farmaci biologici possono alterare la presentazione tipica delle infezioni fungine

Infine, dovremmo istruire i pazienti, i parenti e il personale medico sui principali sintomi e segni di IFI e sulla maggiore suscettibilità a tali complicanze in questo *setting*.

Conclusioni

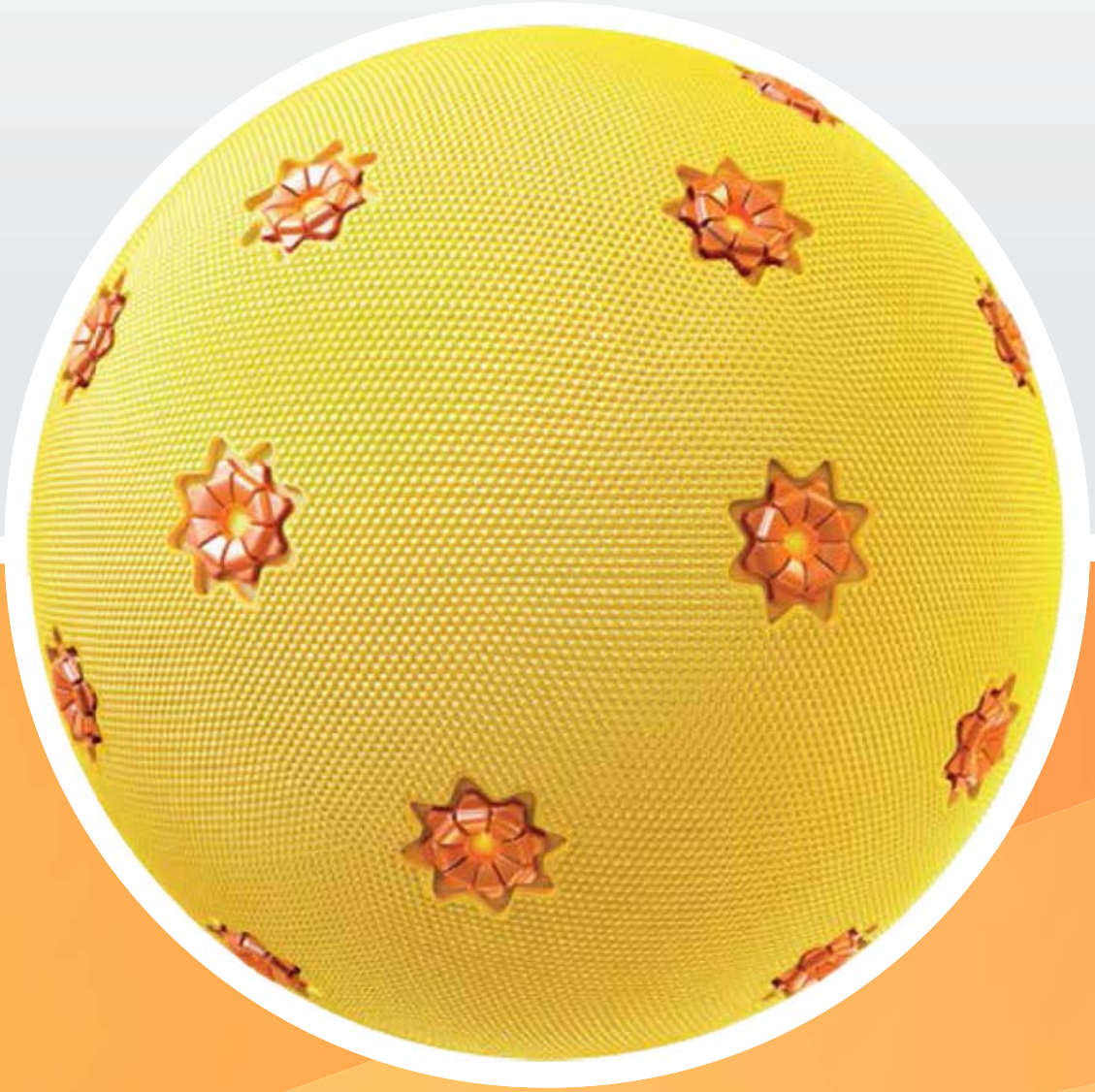
Le infezioni fungine invasive costituiscono tuttora condizioni cliniche associate ad elevata morbilità e mortalità, la cui incidenza aumenta proporzionalmente con l'assunzione di trattamenti immunomodulanti. Il continuo incremento delle indicazioni autorizzate e l'implementato sviluppo di questi farmaci delineano nuove categorie di pazienti con immunosoppressione iatrogena prevista o imprevista, richiedendo una maggiore sorveglianza clinica e una segnalazione tempestiva delle infezioni opportunistiche fungine. Sono necessari dati epidemiologici post-marketing e studi caso-controllo per identificare il rischio effettivo dei singoli immunomodulanti per le IFI, anche oltre il contesto di pazienti selezionati per i trial clinici. Ulteriori ricerche sui meccanismi d'azione degli antimicotici e sugli effetti dannosi che gli immunomodulanti hanno sul sistema immunitario innato e adattativo dovrebbero consentire una migliore stratificazione del rischio e di mettere in atto strategie profilattiche personalizzate. Di fronte ad un fermentante armamentario di nuovi farmaci biologici, è perentorio per i medici non perdere di vista i rischi che queste terapie comportano per lo sviluppo di infezioni fungine. Man mano che l'impiego degli immunomodulanti prende piede, uno screening attento dei fattori di rischio prima dell'inizio del trattamento, misure profilattiche mirate e un attento monitoraggio in corso di terapia possono aiutare a contenere il rischio di complicanze infettive micotiche.

Screening dei fattori di rischio, misure profilattiche mirate e un attento monitoraggio in corso di terapia possono limitare il rischio di complicanze infettive micotiche

1. Fernández-Ruiz M, Meije Y, Manuel O, et al. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Introduction). Clin Microbiol Infect. 2018; 24 Suppl 2:S2-S9.
2. Davis MR, Thompson GR 3rd, Patterson TF. Fungal infections potentiated by biologics. Infect Dis Clin North Am. 2020; 34:389-411.
3. Redelman-Sidi G, Michielin O, Cervera C, et al. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Immune checkpoint inhibitors, cell adhesion inhibitors, sphingosine-1-phosphate receptor modulators and proteasome inhibitors). Clin Microbiol Infect. 2018 J; 24 Suppl 2:S95-S107.
4. Mikulska M, Lanini S, Gudiol C, et al. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Agents targeting lymphoid cells surface antigens [I]: CD19, CD20 and CD52). Clin Microbiol Infect. 2018; 24 Suppl 2:S71-S82.
5. National Comprehensive Cancer Network Guidelines. Prevention and treatment of cancer-related nfections. Version 1.2021. https://www.nccn.org/login?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/infections.pdf; ultimo accesso 24/10/2021.
6. Drgona L, Gudiol C, Lanini S, et al. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Agents targeting lymphoid or myeloid cells surface antigens [II]: CD22, CD30, CD33, CD38, CD40, SLAMF-7 and CCR4). Clin Microbiol Infect. 2018; 24 Suppl 2:S83-S94.
7. Aguilar-Company J, Fernández-Ruiz M, García-Campelo R, et al. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Cell surface receptors and associated signaling pathways). Clin Microbiol Infect. 2018; 24 Suppl 2:S41-S52.
8. Reinwald M, Silva JT, Mueller NJ, et al. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Intracellular signaling pathways: tyrosine kinase and mTOR inhibitors). Clin Microbiol Infect. 2018; 24 Suppl 2:S53-S70.
9. Holowka T, Cheung H, Malinis M, et al. Incidence and associated risk factors for invasive fungal infections and other serious infections in patients on ibrutinib. J Infect Chemother. 2021: 27:1700-1705.
10. Winthrop KL, Mariette X, Silva JT, et al. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Soluble immune effector molecules [II]: agents targeting interleukins, immunoglobulins and complement factors). Clin Microbiol Infect. 2018; 24 Suppl 2:S21-S40.

AmBisome®

Amfotericina B liposomiale 50 mg



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

GILEAD

Ruolo attuale e potenziale dei probiotici nella prevenzione delle malattie infettive

Gabriella d'Ettorre, Eugenio Nelson Cavallari
Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive, Università Sapienza Roma

Quando si parla di probiotici e dei loro effetti si è portati a pensare all'assunzione per via orale e all'attività svolta nell'intestino. Ad ogni modo, l'ingestione di probiotici ha mostrato efficacia anche in sedi distanti dalla mucosa intestinale.

La valutazione degli effetti dei probiotici è resa complicata dalle differenti caratteristiche strutturali e metaboliche esistenti tra i diversi ceppi studiati, dalla disparità della metodologia utilizzata nei diversi studi, dal frequente utilizzo di modelli *in vitro* e di modelli animali che non sempre mimano in maniera adeguata il complesso ambiente nel quale i probiotici si trovano ad agire *in vivo*. Ciò nonostante, è possibile affermare che alcuni dei principali effetti osservati con l'uso dei probiotici, di fatto sono stati riscontrati in tutti o quasi i ceppi più comunemente utilizzati (1).

L'epitelio intestinale è altamente specializzato nello svolgimento della funzione di barriera rispetto agli antigeni esterni e alla moltitudine di microrganismi che colonizzano il lume enterico. Due tra i principali meccanismi di difesa della mucosa intestinale sono rappresentati dalla presenza dello strato di muco di rivestimento epiteliale e dalle *tight junctions*, localizzate sulla superficie laterale degli enterociti per evitare che elementi o sostanze indesiderate possano raggiungere la sottomucosa in maniera incontrollata passando attraverso lo spazio inter-enterocitario.

I probiotici, e alcuni *Lattobacilli* in particolare, hanno dimostrato la capacità di incrementare la secrezione di muco attraverso l'aumento della numerosità delle cellule deputate alla sua produzione, le *Goblet cells*. Allo stesso modo, dopo la somministrazione di probiotici è stato rilevato un incremento dell'espressione delle *tight junctions* e un rafforzamento della funzione di barriera intestinale, in particolare con l'utilizzo di *Streptococcus termophilus* e *Lactobacillus acidophilus* (2). I probiotici hanno inoltre mostrato attività di antagonismo nei confronti dei microrganismi patogeni intestinali attraverso l'inibizione dell'adesione alla mucosa, la produzione di molecole con attività antibatterica o attraverso l'inibizione della produzione di esotossine (3).

Effetti dei probiotici sul sistema immunitario

La maggior parte del tessuto linfoide presente nel nostro organismo risiede nel Gut Associated Lymphoid Tissue (GALT) e, non a caso, i probiotici sono in grado di svolgere molteplici effetti sulla funzione immunitaria tanto a livello locale quanto a livello sistemico.

Generalmente la presenza di cellule batteriche stimola la proliferazione di cellule immunitarie e la produzione di citochine pro-infiammatorie, al contrario i probiotici mediano per lo più una risposta antinfiammatoria. La modulazione della risposta immunitaria è mediata sia dal contatto con le componenti strutturali che dall'attività metabolica dei probiotici (4) e si esplica attraverso il controllo dell'espressione dei principali mediatori infiammatori quali NF-κB, IL-1β, IL-6, IL-8. TNF-α e IFN-γ, per esempio attraverso il controllo dell'attività dei Toll-like receptors e dell'espressione di prodotti reattivi dell'ossigeno (5).

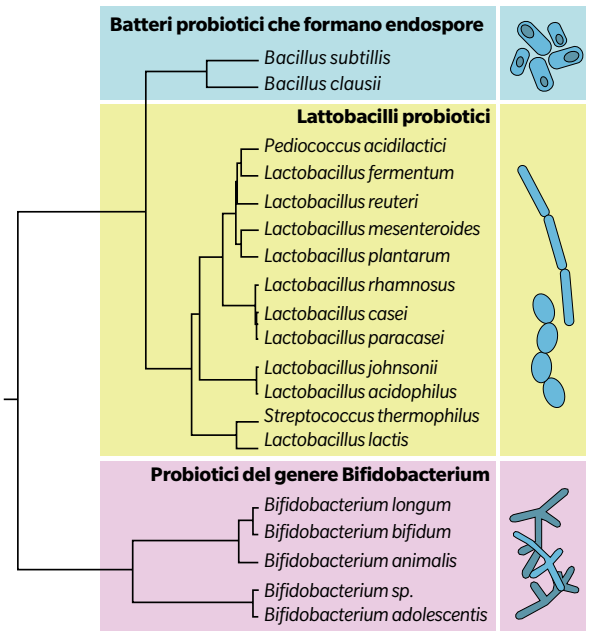
Ruolo attuale dei probiotici nella prevenzione delle malattie infettive

Allo stato attuale, i probiotici non risultano approvati come approccio per la cura delle infezioni; di contro diversi studi hanno mostrato, seppure non invariabilmente, la loro utilità nella prevenzione di diverse patologie infettive.

Il primo e più ovvio campo di applicazione dei probiotici è quello della prevenzione delle sindromi diarroiche. L'assunzione combinata di *L. acidophilus* e *Bifidobacterium bifidum* o di *Saccaromices boulardii* da solo si è dimostrata efficace e sicura nella prevenzione della diarrea del viaggiatore, come evidenziato da una metanalisi di 37 studi e 4.709 pazienti che ha mostrato come l'85% dei casi di diarrea sia stato prevenuto attraverso l'assunzione di questi ceppi (6).

Da molti studi emerge l'importanza dei probiotici come induttori transitori e mirati dell'immunità protettiva dell'ospite

FIG. 1 Albero filogenetico dei principali ceppi batterici probiotici umani (LAB: Lactic Acid Bacilli)



Adattato da de Melo Pereira et al. 2018

L'assunzione di *S. boulardii*, di Lattobacilli o di un'associazione di Lattobacilli e Bifidobatteri si è rivelata invece efficace e sicura nella prevenzione della diarrea associata all'uso di antibiotici, soprattutto se assunti entro 2 giorni dall'inizio del trattamento antibiotico, come dimostrato da una metanalisi pubblicata nel 2021 che ha preso in considerazione 36 studi e 9.312 pazienti (7). Più controversa è l'utilità dei probiotici per la prevenzione della diarrea associata al *Clostridium difficile* in quanto, seppure precedenti metanalisi abbiano dimostrato un'efficacia in tal senso, successive revisioni della letteratura hanno mostrato un'efficacia esclusivamente di *S. boulardii* limitatamente alla popolazione pediatrica (8).

L'efficacia dei probiotici nella riduzione dell'incidenza dell'enterocolite necrotico emorragica (NEC), una patologia del neonato prematuro spesso associata a sepsi, è stata valutata in una Cochrane review del 2014 che ha mostrato come l'utilizzo di Lattobacilli, da soli o in associazione a Bifidobatteri, sia in grado di ridurre significativamente il rischio di NEC, ma non quello di sepsi. Una riduzione del rischio combinato di queste due patologie, è stata osservata con la somministrazione di associazioni di più ceppi batterici in neonati allattati con latte materno. L'effetto protettivo dei probiotici si esplicherebbe attraverso la stimolazione della maturazione dell'epitelio intestinale e dell'immunità di parete oltre che attraverso l'antagonismo verso ceppi patogeni (9, 10).

Le infezioni virali delle alte vie respiratorie rappresentano di gran lunga la forma più frequente di infezione respiratoria. Anche a questo riguardo, una revisione Cochrane del 2015 che ha considerato 12 studi randomizzati controllati e un totale di 3.720 pazienti, ha messo in evidenza un beneficio dei probiotici rispetto al placebo rispetto al numero di episodi infettivi, alla durata degli episodi stessi, alla prescrizione di antibiotici e, nei bambini, all'assenza da scuola (11).

Sebbene in generale i dati di letteratura indichino l'assenza di un vantaggio esercitato dai probiotici rispetto al placebo nella prevenzione delle infezioni urinarie sintomatiche ricorrenti (UTIs) negli adulti e nei bambini e mostrino un'efficacia sovrapponibile tra l'utilizzo di probiotici o antibiotici, le attuali linee guida urologiche statunitensi considerano l'utilizzo topico di estrogeni in associazione a probiotici a base di Lattobacilli per la prevenzione delle UTIs nelle donne in età menopausale (12).

Dalla letteratura emerge, seppure non invariabilmente, l'utilità dei probiotici nella prevenzione di diverse patologie infettive

Ruolo potenziale dei probiotici nella prevenzione delle malattie infettive

Il centro della patogenesi dell'infezione da HIV risiede nel danno della barriera intestinale conseguente all'invasione virale delle cellule del GALT e alla massiva traslocazione di antigeni batterici che, una volta raggiunto il torrente circolatorio, attivano una risposta infiammatoria aberrante. Sebbene attualmente il loro utilizzo non sia standardizzato, numerose evidenze scientifiche dimostrano come attraverso la somministrazione di alte concentrazioni di probiotici sia possibile rigenerare la barriera intestinale e ridurre l'infiammazione sistemica, con benefici misurabili su molteplici funzioni tra cui ad esempio quella neurocognitiva (13, 14).

La modulazione dell'immunità sistemica e l'incremento dell'ossigenazione tissutale sono probabilmente alla base degli effetti benefici osservati in seguito alla somministrazione di probiotici in corso di infezione da SARS-CoV-2. Sebbene i probiotici non costituiscano il cardine del trattamento di questa infezione, diversi studi pubblicati hanno mostrato una riduzione della mortalità associata alla loro somministrazione (15).

Negli anni più recenti, parallelamente all'espansione delle pratiche assistenziali, si è osservato un incremento delle infezioni correlate all'assistenza, tra cui in particolare quelle sostenute da germi multiresistenti, da *Candida* o da germi produttori di biofilm. Le evidenze disponibili riguardo l'utilità dei probiotici nella gestione di questo tipo di infezioni derivano per lo più da

Recenti evidenze supportano l'uso dei probiotici come parte essenziale della terapia di molte patologie infettive e non infettive

studi *in vitro* o da studi *ex vivo*, che hanno dimostrato come l'attività metabolica di specifici ceppi batterici si associ all'inibizione della crescita batterica o fungina grazie alla modulazione della risposta infiammatoria o per effetto di molecole con attività antimicrobica diretta. Allo stesso modo, alcune delle molecole prodotte dal metabolismo batterico sono in grado di interagire con la formazione o la maturazione del biofilm (16, 17). L'applicazione topica di probiotici è stata anche utilizzata con successo, seppure in forma aneddotica, per il trattamento di ferite croniche con infezione da germi multiresistenti (18). Queste evidenze aprono promettenti scenari per la futura gestione di problematiche sempre più diffuse e gravose.

Conclusioni

L'utilizzo dei probiotici è oggi estremamente diffuso nella popolazione, tanto in forma di prodotto da banco che di ingrediente di prodotti alimentari commercialmente acquistabili. A fronte di ciò, le indicazioni mediche ufficialmente riconosciute restano limitate e il loro campo di applicazione riguarda per lo più la prevenzione o l'associazione ad altri approcci terapeutici. In un prossimo futuro lo scenario potrebbe cambiare e i probiotici potrebbero diventare parte integrante dell'approccio medico nei confronti di molteplici patologie, infettive e non.

1. Begley M, Hill C, Gahan CGM. Bile salt hydrolase activity in probiotics. Appl Environ Microbiol 2006 72, 1729-1738.
2. Resta-Lenert S, Barrett KE. Live probiotics protect intestinal epithelial cells from the effects of infection with enteroinvasive Escherichia coli (EIEC). Gut 2003; 52:988-997.
3. Galdeano CM, Perdigón G. Role of viability of probiotic strains in their persistence in the gut and in mucosal immune stimulation. J Appl Microbiol 2004; 97:673-681.
4. van Baarlen P, Troost FJ, van Hemert S. Differential NF-κB pathways induction by Lactobacillus plantarum in the duodenum of healthy humans correlating with immune tolerance. Proc. Natl Acad Sci USA 2009 106, 2371-2376.
5. von Ossowski I, Pietilä TE, Rintahaka J. Using recombinant Lactococci as an approach to dissect the immunomodulating capacity of surface piliation in probiotic Lactobacillus rhamnosus GG. PLoS One 2013 8, e64416.
6. McFarland LV. Meta-analysis of probiotics for the prevention of traveler's diarrhea. Travel Medicine and Infectious Disease (2007) 5, 97-105.
7. Liao W, Chen C, Wen T, et al. Probiotics for the Prevention of Antibiotic-associated Diarrhea in Adults: A Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials. J Clin Gastroenterol 2021 Jul 1; 55(6):469-480.
8. Szajewska H, Berni Canani R, Alfredo Guarino A, et al. Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2016 62, 495-506.
9. Al Faleh K, Anabrees J. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. Cochrane Database Syst. Rev. 4, CD005496, 2014.
10. Aceti A, Maggio L, Beghetti I, et al. Probiotics prevent late-onset sepsis in human milk-fed, very low birth weight preterm infants: systematic review and meta-analysis. Nutrients 2017, 9, 904.
11. Hao Q, Br D, Wu T. Probiotics for preventing acute upper respiratory tract infections. Cochrane Database Syst. Rev (2), CD006895, 2015.
12. Smith AL, Brown J, Wyman JF, et al. Treatment and Prevention of Recurrent Lower Urinary Tract Infections in Women: A Rapid Review with Practice Recommendations. J Urol 2018 Dec; 200(6):1174-1191.
13. d'Ettorre G, Rossi G, Scagnolari C, et al. Probiotic supplementation promotes a reduction in T-cell activation, an increase in Th17 frequencies, and a recovery of intestinal epithelium integrity and mitochondrial morphology in ART-treated HIV-1-positive patients. Immun Inflamm Dis 2017 Sep; 5(3):244-260.
14. Ceccarelli G, Brenchley JM, Cavallari EN, et al. Impact of High-Dose Multi-Strain Probiotic Supplementation on Neurocognitive Performance and Central Nervous System Immune Activation of HIV-1 Infected Individuals. Nutrients 2017 Nov 21; 9(11):1269.
15. Ceccarelli G, Borrazzo C, Pinacchio C, et al. Oral Bacteriotherapy in Patients With COVID-19: A Retrospective Cohort Study. Front Nutr, 11 January 2021.
16. De Angelis M, Scagnolari C, Oliva A, et al. Short-Term Probiotic Administration Increases Fecal-Anti Candida Activity in Healthy Subjects Microorganisms 2019 Jun 3; 7(6):162.
17. Carvalho FM, Teixeira-Santos R, Mergulhão FJM, et al. The Use of Probiotics to Fight Biofilms in Medical Devices: A Systematic Review and Meta-Analysis. Microorganisms 2021, 9, 27.
18. Venosi S, Ceccarelli G, de Angelis M, et al. Infected chronic ischemic wound topically treated with a multi-strain probiotic formulation: a novel tailored treatment strategy. J Transl Med. 2019; 17:364.

Le interazioni farmacologiche sono sempre clinicamente rilevanti? Come interpretarle correttamente

Cristina Gervasoni[1,2], Dario Cattaneo[1,3]
[1]Servizio di Gestione Ambulatoriale Politerapie (GAP), [2]Dipartimento di Malattie Infettive, [3]Unità di Farmacologia Clinica, ASST Fatebenefratelli Sacco, Milano

L'infettivologo è quotidianamente chiamato a confrontarsi con le interazioni tra farmaci antinfettivi e polifarmacia; in ambito HIV, in particolare, riveste anche un indispensabile ruolo di attento coordinatore dei diversi regimi terapeutici prescritti. È noto infatti che l'assunzione di più farmaci, specie se generata da differenti prescrittori con limitata attitudine a coordinarsi tra loro ed eccessiva attenzione al solo proprio campo di intervento, può determinare rilevanti effetti negativi sulla salute dei pazienti, dalla ridotta aderenza all'assunzione di terapie essenziali a quelli causati dalle interazioni tra i farmaci (*drug-drug interactions*, DDI).

Studiare le DDI

Lo studio delle DDI costituisce un capitolo molto complesso della farmacologia clinica. Purtroppo, la maggior parte delle informazioni prodotte durante lo sviluppo di un farmaco è poco utile per determinare la rilevanza clinica delle stesse. Le condizioni in cui normalmente le DDI vengono studiate solo raramente corrispondono al contesto clinico in cui, una volta commercializzato, il farmaco verrà utilizzato. Infatti, la maggior parte delle conoscenze sul possibile impatto delle DDI sull'uomo proviene o da modelli sperimentali o da studi su volontari sani, in cui i farmaci vengono somministrati in dose unica e in situazioni molto diverse dalla realtà clinica di tutti i giorni. L'incidenza delle interazioni clinicamente rilevanti è molto difficile da valutare e i pochi studi disponibili danno risultati spesso contrastanti o difficilmente confrontabili. Ulteriori criticità derivano dal fatto che la maggior parte della letteratura scientifica si basa sullo studio delle DDI potenziali, ossia di quelle interazioni che possono essere prevedibili a priori a partire dalle proprietà farmacologiche note dei farmaci implicati ma che non necessariamente determinano un problema clinico per i pazienti esposti ai farmaci in questione. Il rischio di DDI è direttamente proporzionale al numero di farmaci assunti e le interazioni più frequenti riguardano in particolare i farmaci di uso più comune o quelli assunti cronicamente.

PI potenziati e impatto sulle DDI

L'introduzione ormai dieci anni fa della classe degli inibitori dell'integrasi (INI) ha portato ad una rivoluzione nella terapia antiretrovirale, consentendo l'ottenimento di un buon controllo viro-immunologico nella maggior parte dei pazienti e riducendo le potenziali DDI osservate con i regimi contenenti un farmaco-potenziante o booster (ritonavir o cobicistat). Tuttavia, in pazienti con storie pregresse di falli-

Per l'attuale ruolo clinico di DRV/c è importante approfondire il diverso profilo di DDI di cobicistat e ritonavir

TAB. 1 Caratteristiche farmacocinetiche di ritonavir e cobicistat

Proprietà	Ritonavir	Cobicistat
Peso molecolare, g/mole	720.95	776.0
Emivita terminale, ore	3 – 5	3 – 4
Legame proteico	>98%	97-98%
Rapporto CSF/plasma	0.7%	1.1%
Mediatori del trasporto	Glicoproteina P, MRP1	OCT2
Metabolismo	CYP3A, CYP2D6	CYP3A, CYP2D6
Clearance renale	3.5%	<8%
Induzione enzimi metabolici	CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2C9, UGT1A1	Nessuno
Inibizione enzimi metabolici	CYP3A, CYP2D6, CYP2C8	CYP3A, CYP2D6 (debole)
Induzione proteine di trasporto	MRP1	Nessuno
Inibizione proteine di trasporto	Glicoproteina P, MRP1, OATP, BCRP	Glicoproteina P, MATE1(?), OATP, BCRP

CSF: fluido cereprospinale; CYP: citocromo; UGT: uridin-difosfato glucuronosiltrasferasi; MRP: Multidrug resistance-associated protein; OATP: organic anion transport protein; BCRP: breast cancer resistance protein; OCT2: organic cation transporter; MATE: multidrug and toxin extrusion

mento terapeutico, nella *rapid* ART o in presenza di tossicità correlate all'impiego delle nuove molecole, gli inibitori della proteasi (PI), che oggigiorno vedono in darunavir/cobicistat (DRV/c) l'unico rappresentante rimasto della classe per la sua elevata efficacia e tollerabilità, trovano ancora ampio spazio nel trattamento delle persone con infezione da HIV per cui è estremamente importante evidenziare il reale impatto delle potenziali DDI legate alla presenza di cobicistat. Cobicistat è strutturalmente correlato a ritonavir, ma contrariamente a esso, manca di qualsiasi attività antiretrovirale. Il suo potenziale effetto farmacopotenziante attraverso l'inibizione delle isoforme citocromiali (CYP) è più selettivo rispetto a ritonavir, con principalmente l'inibizione delle isoforme CYP3A4 e CYP3A5 come meccanismo predominante di azione (**Tabella 1**).
Inoltre, a differenza di ritonavir, cobicistat è privo di effetti induttivi sugli enzimi citocromiali di fase I, sugli enzimi di glucuronidazione e sui trasportatori proteici transmembrana (come la glicoproteina-P), il che determina differenti profili di DDI. Più in particolare le differenze nel rischio di DDI per ritonavir e cobicistat possono essere riassunte come segue:

- L'esposizione di farmaci glucuronidati e/o metabolizzati da CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 risulta diminuita da ritonavir ma non influenzata da cobicistat;
- L'esposizione di farmaci metabolizzati prevalentemente da CYP2D6, CYP2C8 risulta aumentata da ritonavir ma non influenzata (o debolmente influenzata) da cobicistat.

Per questi motivi, raccomandazioni su interazioni farmacologiche tra cobicistat e altri farmaci estrapolate da studi che hanno utilizzato ritonavir potrebbero non essere valide.

Gli studi sui PI potenziati

A supporto di ciò ricordiamo alcuni lavori sulle interazioni con PI farmaco-potenziati osservate nell'ambulatorio GAP (Gestione Ambulatoriale delle Politerapie), aperto nel settembre 2016 presso il Dipartimento di Malattie Infettive dell'Ospedale L. Sacco che vede la collaborazione di un infettivologo e di un farmacologo clinico, nel verificare l'adeguatezza delle associazioni tra i diversi farmaci e della posologia delle varie molecole che il clinico intende iniziare/continuare.

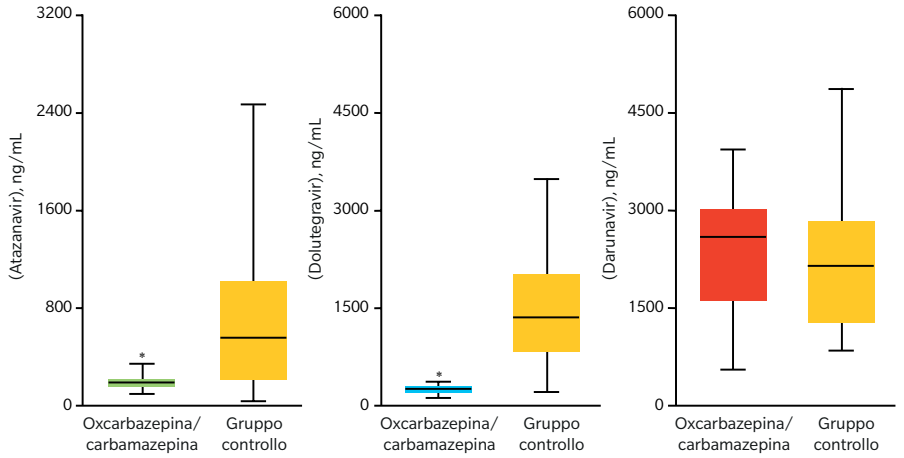
Cosomministrazione PI/b e alfa1-bloccanti o calcio antagonisti Alfa1-bloccanti o calcio antagonisti sono farmaci che si utilizzano frequentemente nella pratica clinica per i quali mancano studi di interazioni adeguati con i PI; tuttavia, tale combinazione risulta sulla carta controindicata a causa dell'effetto inibitorio di ritonavir o cobicistat sul metabolismo di questi farmaci, con conseguente aumento della loro esposizione e sviluppo di grave ipotensione. La discrepanza tra l'interazione prevista e il dato clinico da Noi osservato, che contesta la rilevanza clinica dell'interazione prevista, è probabilmente determinata dall'ampio indice terapeutico

Raccomandazioni su interazioni farmacologiche tra cobicistat e altri farmaci estrapolate da studi che hanno utilizzato ritonavir potrebbero non essere valide

di questi farmaci, dalla possibilità di aggiustare le dosi del farmaco sulla base di indicatori facilmente valutabili (ad esempio, misurazioni della pressione sanguigna), e/o dalla mancata identificazione di concentrazioni plasmatiche di questi farmaci associate a effetti tossici elettrofisiologici ed emodinamici. I risultati dei nostri due studi evidenziano come l'interazione possa essere gestita nella pratica clinica con il monitoraggio periodico della pressione arteriosa e/o della frequenza cardiaca, per cui è probabile che non sia necessario interrompere la somministrazione dei farmaci concomitanti o modificare il regime antiretrovirale.

Cosomministrazione PI/b e antiepilettici Sempre in tema di interazioni farmacologiche abbiamo osservato come DRV/c possa essere utilizzato con carbamazepina o oxcarbazepina, farmaci antiepilettici forti induttori di CYP3A e UGT, gli enzimi coinvolti nel metabolismo della maggior parte dei farmaci antiretrovirali. Per questa ragione, la maggior parte delle combinazioni tra farmaci antiretrovirali (compresi gli INI) e carbazepina o oxcarbazepina sono valutate come "rosso" (non cosomministrare) o "arancioni" (usare con cautela) dal sito web sulle DDI dell'Università di Liverpool (disponibile su: www.hiv-druginteractions.org). Si deve considerare, tuttavia, che la qualità dell'evidenza per queste DDI è bassa o molto bassa; nella maggior parte dei casi, infatti, ancora una volta, le cosomministrazioni di questi farmaci non sono state formalmente studiate e le DDI sono previste indirettamente tenendo conto sia del potenziale induttivo dei due farmaci antiepilettici e delle vie metaboliche di ciascun farmaco antiretrovirale. Nel nostro studio nessuna riduzione significativa delle concentrazioni basali di DRV è stata osservata nei pazienti trattati in concomitanza con carbazepina o oxcarbazepina a differenza di quanto osservato per le concentrazioni di atazanavir (ATV) o dolutegravir (DTG) (**Figura 1**).
I meccanismi alla base di questa osservazione inattesa sono attualmente poco chiari. Possiamo solo ipotizzare che l'effetto opposto dei due farmaci antiepilettici su DRV e ATV potrebbe essere eventualmente guidato da: a) una diversa affinità dei due PI per gli enzimi CYP3A4 rispetto agli enzimi CYP3A5 sommato a un diverso grado di induzione di carbamazepina o oxcarbazepina sulle due isoforme dei citocromi; b) differenze nell'esposizione sistemica dei due PI; infatti, ATV circola nel plasma a concentrazioni che di solito sono da 4 a 6 volte inferiori rispetto a DRV. Di conseguenza, ATV, essendo presente a concen-

FIG. 1 Box-plot delle concentrazioni basali di atazanavir, dolutegravir e darunavir misurate in pazienti HIV positivi trattati versus non trattati (gruppo controllo) con carbamazepina/oxcarbazepina



Cattaneo D et al. Ther Drug Monit 2020; 42:330-334

DRV, rispetto a ATV o DTG, non mostra riduzioni significative delle concentrazioni basali nei pazienti trattati con antiepilettici

trazioni plasmatiche inferiori, è probabile sia la vittima preferita per gli effetti induttori dei farmaci antiepilettici rispetto a DRV. Indipendentemente dal meccanismo, l'implicazione dei nostri risultati per il clinico è che la cosomministrazione di carbamazepina o oxcarbazepina con ATV o DTG dovrebbe essere evitata; a supporto di questa retrospettiva osservazione, l'utilizzo del dosaggio terapeutico dei farmaci (TDM), dove possibile, è comunque fortemente consigliato, soprattutto nei pazienti trattati con elevati dosaggi dei due antiepilettici.

Cosomministrazione acido ursodesossicolico e ART Infine, recentemente abbiamo osservato come la cosomministrazione con acido ursodesossicolico si associ a concentrazioni di rilpivirina (RPV) non quantificabili, ma senza effetti sulla concentrazione minima plasmatica di DRV, nonostante il fatto che anche quest'ultimo farmaco sia un substrato degli enzimi CYP3A. A spiegazione di quanto osservato, possiamo solo ipotizzare che la presenza di cobicistat, un inibitore del CYP3A, potrebbe controbilanciare l'effetto induttore dell'acido ursodesossicolico. Tuttavia, non può essere esclusa la possibilità che questa molecola possa esercitare effetti diversi su proteine o trasportatori specificamente coinvolti nell'assorbimento o nella distribuzione di RPV o DRV. Gli effetti dell'acido ursodesossicolico sui substrati del CYP3A potrebbero essere, infatti, la somma di diverse azioni esercitate nelle fasi di assorbimento, distribuzione o metabolismo. L'aspetto più rilevante della nostra osservazione è, tuttavia, che la maggior parte dei database di interazione non contemplano l'acido ursodesossicolico, nonostante questo farmaco venga spesso utilizzato nel trattamento della calcolosi biliare.

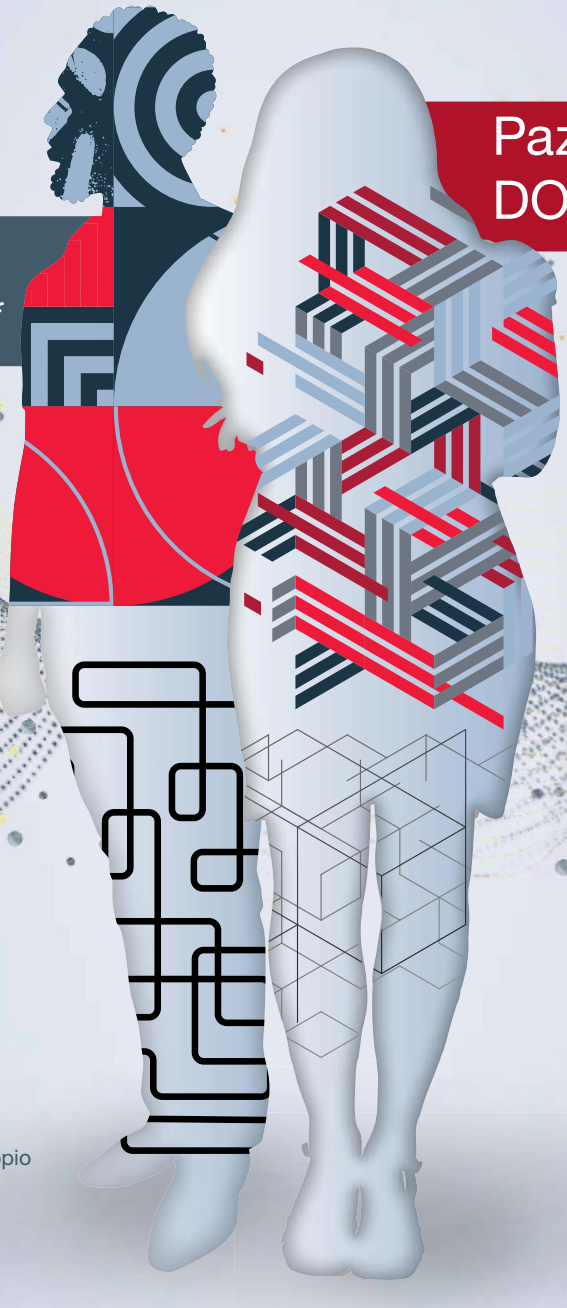
In conclusione, la trasferibilità delle DDI alla pratica medica quotidiana è fondamentale per una corretta gestione dei pazienti. È importante, pertanto, dedicare tempo e attenzione ad affinare le proprie capacità in tema di DDI così come è importante sottolineare come un paziente non dovrebbe mai essere privato di una terapia necessaria basandosi solamente sul fatto che potrebbe avvenire un'interazione.

1. Roberts AG, Gibbs ME. Mechanisms and the clinical relevance of complex drug-drug interactions. Clin Pharmacol. 2018; 10:123-134.
2. Zhang L, Zhang YD, Zhao P, et al. Predicting drug-drug interactions: an FDA perspective. AAPS J 2009; 11:300-306.
3. Cattaneo D, Cossu MV, Rizzardini G. Pharmacokinetic drug evaluation of ritonavir (versus cobicistat) as adjunctive therapy in the treatment of HIV. Expert Opin Drug Metab Toxicol 2019; 15:927-935.
4. Tseng A, Hughes CA, Wu J, et al. Cobicistat versus ritonavir: similar pharmacokinetic enhancers but some important differences. Ann Pharmacother 2017; 51:1008-1022.
5. Marzolini C, Gibbons S, Khoo S, et al. Cobicistat versus ritonavir boosting and differences in the drug-drug interaction profiles with co-medications. J Antimicrob Chemother 2016; 71:1755-1758.
6. Cattaneo D, Formenti T, Isabella B, et al. Effects of ursodeoxycholic acid on rilpivirine plasma trough concentrations: a case report. Eur J Clin Pharmacol 2020; 76:605-606.
7. Cattaneo D, Baldelli S, Cozzi V, et al. Drug-drug interactions between antiretrovirals and carbamazepine/oxcarbazepine: A Real-Life Investigation. Ther Drug Monit 2020; 42:330-334.
8. Gervasoni C, Resnati C, Formenti T, et al. The relevance of drug-drug interactions in clinical practice: the case of concomitant boosted protease inhibitors plus alpha-1 blocker administration. Antivir Ther 2018; 23:467-469.
9. Cattaneo D, Formenti T, Astuti N, et al. How relevant are the drug-drug interactions between antiretroviral boosted-based regimens and calcium channel blockers in real life? J Antimicrob Chemother 2018; 73:2271-2273.

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

Nuovi composti/target terapeutici: inibitori della maturazione

Maria Vittoria Cossu
I Divisione Malattie Infettive, ASST Fatebenefratelli Sacco, Milano

Attualmente sono approvati 32 farmaci per il trattamento dell'infezione da HIV-1. Questi farmaci hanno come bersaglio principalmente gli enzimi virali della trascrittasi inversa (RT), proteasi (PR) e integrasi (IN). Sebbene le terapie attuali possano ottenere una soppressione prolungata delle cariche virali, la tossicità può limitarne l'efficacia in alcuni casi e la resistenza ad essi può diventare un problema sempre più serio nel tempo. Pertanto, sono necessari nuovi farmaci con sito d'azione diverso da quelli attuali. Gli inibitori della maturazione (MI) rappresentano una promettente classe attualmente in sviluppo clinico.

Meccanismo d'azione

La maturazione è una delle fasi finali del ciclo vitale virale e offre un ulteriore target per esplorare una nuova via terapeutica.

Questa classe di farmaci mira alla proteina strutturale dell'HIV (Gag) e ne inibisce la maturazione virale inibendo la scissione mediata dalla proteasi di CA-SP1. Diversamente dagli inibitori delle proteasi, gli inibitori della maturazione non si legano alle proteasi ma alla proteina Gag, il cui blocco in questa fase provoca il rilascio di particelle virali immature non in grado di infettare (**Figura 1**).

Il blocco farmacologico in questa fase del ciclo ha mostrato l'inibizione della replicazione del virus HIV-1 *in vitro* e in diversi studi di fase II, anche se al momento le prime molecole in studio hanno mostrato problematiche circa lo sviluppo di resistenze o importanti eventi avversi.

Gli inibitori della maturazione si legano alla proteina Gag il cui blocco in questa fase della replicazione è in grado di promuovere il rilascio di particelle immature non infettanti

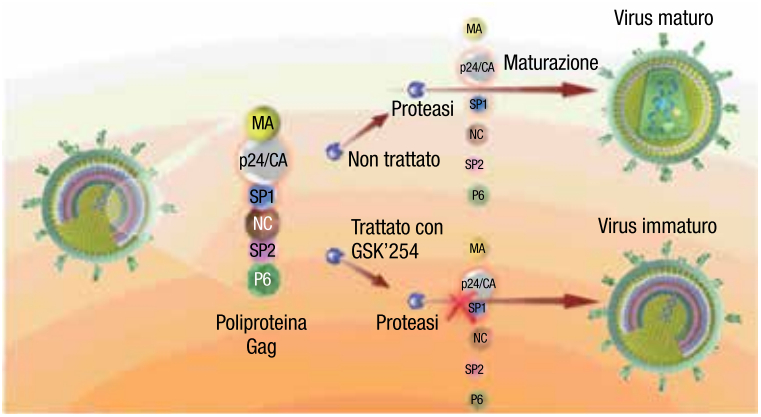
I MI di prima generazione

Il primo inibitore della maturazione bevirimat (PA-457) è stato introdotto nel 2007. La sua azione si esplica a livello dell'ultima fase del processo di clivaggio di Gag legandosi al sito di clivaggio CA-SP1, portando al rilascio di virioni immaturi. Inizialmente, bevirimat ha mostrato risultati promettenti negli studi di fase I. Tuttavia, un successivo studio di fase IIb per valutare l'efficacia antivirale della monoterapia con bevirimat in adulti già in trattamento ha rilevato che il 55% dei partecipanti aveva una riduzione della carica virale <0,5 log10 dopo 15 giorni a causa di polimorfismi della proteina Gag che ne riducevano l'efficacia. Studi successivi hanno confermato la presenza di questi polimorfismi Gag che conferiscono resistenza e che hanno portato all'interruzione del suo processo di sviluppo.

I MI di seconda generazione

Uno dei primi MI di seconda generazione è stato GSK3532795 (precedentemente noto come BMS-955176), i cui dati preliminari sono stati presentati per la prima

FIG. 1 Meccanismo d'azione di GSK'254



GSK '254 agisce in una fase tardiva del ciclo di replicazione bloccando la scissione di Gag p25 in p24 (capside) e Sp1, con conseguente rilascio di virioni immaturi e non infettivi

Figura adattata da Latallade M et al. 22nd CROI 2015, 114LB

volta al CROI 2015. Sebbene strutturalmente simile a bevirimat, GSK3532795 ha dimostrato un'elevata potenza contro diversi clade di HIV-1 *in vitro*, compresi quelli con i polimorfismi Gag che hanno compromesso la potenza e il successivo sviluppo di bevirimat. Tuttavia, uno studio di fase IIb per valutare GSK3532795 in combinazione con tenofovir/emtricitabina ha rilevato una resistenza emergente al trattamento in 15 dei 153 partecipanti in fallimento virologico, inclusi 10 casi con mutazione M184 della trascrittasi inversa. Oltre a tassi più elevati di resistenza emergente dal trattamento rispetto al controllo con efavirenz, è stato osservato un tasso quattro volte più elevato di eventi avversi gastrointestinali. Alla luce di questo, anche lo sviluppo di GSK3532795 è stato sospeso.

I più recenti inibitori della maturazione in studio: GSK2838232 e GSK3640254

Il primo ha dimostrato una potente attività negli studi di fase I e i risultati di uno studio di fase IIa a dosaggio variabile con cobicistat hanno mostrato una risposta proporzionale alla dose con dosi crescenti di GSK2838232, con una diminuzione media di 1,7 log10 di HIV-1 RNA dal basale dopo 10 giorni di assunzione di 200 mg/die per via orale (rispetto a una diminuzione di 0,67 log10 di HIV-1 RNA per quelli trattati con 20 mg). Non sono stati evidenziati polimorfismi associati a una ridotta attività di GSK2838232 al basale e non sono stati osservati eventi avversi clinici gravi o anomalie di laboratorio. Ulteriori studi di sicurezza ed efficacia sono ancora in corso.

GSK3640254 (GSK'254) è l'ultimo inibitore della maturazione attualmente in fase 2b con un profilo ottimizzato che inibisce fortemente i virus contenenti polimorfismi chiave di Gag. Per identificare GSK'254 è stato utilizzato un approccio di chimica farmaceutica, abbinato ad un'analisi virologica incentrata sui polimorfismi chiave di Gag.

GSK'254, grazie al meccanismo di forte inibizione dei virus contenenti polimorfismi chiave di Gag, ha ottenuto dati interessanti, a supporto dello studio di fase IIb in corso su sicurezza, efficacia e risposta antivirale in combinazione a 2 NRTI

I dati presentati al CROI 2021 mostrano una potenza simile contro un'ampia gamma di polimorfismi Gag. Tra tutte le dosi valutate e indipendentemente dalla durata della somministrazione, le dosi di GSK'254 da 140 e 200 mg hanno dimostrato le maggiori diminuzioni dell'HIV-1 RNA plasmatico, con riduzioni rispettivamente di 1,5 e 2,0 log10 copie/mL.

Questi risultati hanno supportato lo studio di fase IIb attualmente in corso che valuta la sicurezza, l'efficacia e la risposta di più dosi di GSK'254 (100, 150 o 200 mg) in combinazione con 2 inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa in adulti naive al trattamento con HIV.

Lo sviluppo di questa nuova classe di farmaci ha subito notevoli interruzioni a causa dello sviluppo di resistenze ed importanti eventi avversi. Gli MI di ultima generazione sembrano avere, invece, un profilo di sicurezza ed efficacia migliore e presentano il potenziale per una somministrazione a lunga durata d'azione da indagare negli studi clinici.

1. Urano E, Timilsina U, Kaplan JA, et al. Resistance to Second-Generation HIV-1 Maturation Inhibitors. J Virol. 2019 Mar 5; 93(6): 02017-18.
2. Kleinpeter AB, Freed EO. HIV-1 Maturation: Lessons Learned from Inhibitors. Viruses. 2020 26; 12(9):940.
3. Joshi SR, Fernando D, Igwe S, et al. Phase I evaluation of the safety, tolerability, and pharmacokinetics of GSK3640254, a next-generation HIV-1 maturation inhibitor Pharmacol Res Perspect. 2020; 8(6):e00671.
4. Jeffrey JL, Cockett M, Protack T, et al. GSK3640254 is a novel maturation inhibitor with an optimized virology profile. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; March 6-10, 2021. Poster 421.
5. Spinner C, Felizarda F, Rizzardini G, et al. Phase II Proof of Concept trial of next generation maturation inhibitor GSK3640254. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; March 6-10, 2021. Oral abstract 126.

EDITORE
Effetti srl - Via G.B. Giorgini, 16 - 20151 Milano
www.readfiles.it - readfiles@effetti.it - Tel. 02 3343281 - Fax 02 38002105

Direttore Responsabile: F. Tacconi
Coordinamento Comitato di Redazione: A. Castagna, L. Meroni, S. Rusconi, L.V. Valenti
Coordinamento Redazionale: L. Annovazzi, A. Invernizzi, M. Luciani
Direzione grafica: F. Tacconi
Impaginazione: M. Compostini
Segreteria di Redazione: A. Nespolon, E. Valli
Stampa: Magicgraph srl, Busto Arsizio (VA)

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

janssen Medical Cloud™ 2.0

Una nuova esperienza digitale per il medico

Janssen Medical Cloud è il sito web di Janssen dedicato ai **Medici Specialisti**, con un'intera sezione dedicata agli **Infettivologi**.

È possibile informarsi sui prodotti **Janssen**, **richiedere gratuitamente articoli scientifici**, utilizzare strumenti utili per la pratica clinica quotidiana e molto altro.

Da oggi **Janssen Medical Cloud** si rinnova per essere non solo **più moderno** a livello grafico, ma anche più **efficiente** e **affidabile** a livello tecnico.

Vuoi scoprire come **Janssen Medical Cloud** *può aiutarti nel tuo lavoro di infettivologo?*

Visita il sito

www.janssenmedicalcloud.it

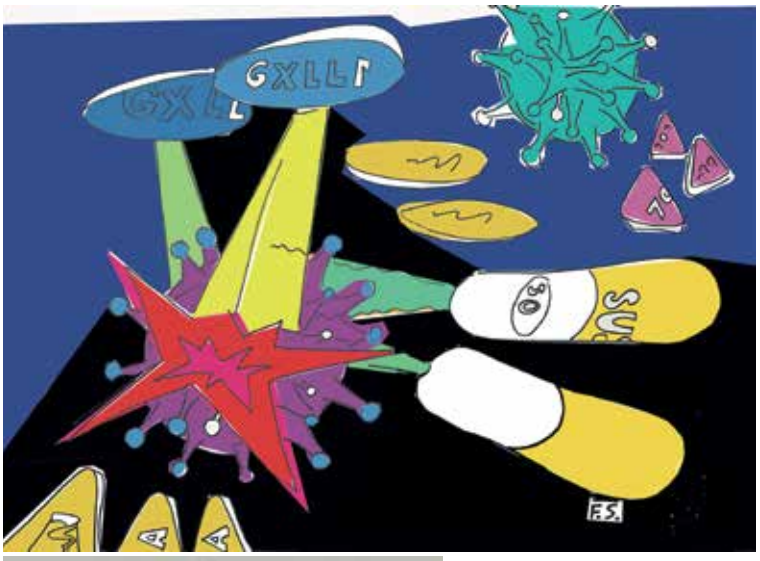
Scansiona il QRcode e accedi alla sezione

Segui **Janssen Medical Cloud** sui social

janssen Infectious Diseases & Vaccines

PHARMACEUTICAL COMPANIES OF Johnson & Johnson

CP-269399



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