ISSN: 2612-2618

ReAd files

www.readfiles.it

Trimestrale di aggiornamento medico Anno XXIII - N.2 GIUGNO 2022

Fondata da **Mauro Moroni**

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

Editoriale

HTE: gestione del paziente con virus MDR e del paziente *difficult-to-treat*

pag. 5

Clinica HIV

Gene editing e terapia genica

pag. 7

Clinica HIV

mRNA "tsunami": dal successo con SARS-CoV-2 ai potenziali nuovi approcci contro HIV-1

pag. 10

Clinica Epatiti

Infezione da HDV nella popolazione migrante: poche luci, tante ombre

pag. 37

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

HTE: gestione del paziente con virus MDR e del paziente *difficult-to-treat* pag. 5
Sergio Lo Caputo

Gene editing e terapia genica pag. 7
Vera Gallo, Alessandro Aiuti

mRNA "tsunami": dal successo con SARS-CoV-2 ai potenziali nuovi approcci contro HIV-1 pag. 10
Filippo Dragoni, Francesco R. Simonetti

Il bambino esposto non infetto pag. 13
Carlo Giaquinto

Strategie di controllo virologico nelle PLWH con virus pan-resistente pag. 15
Camilla Muccini, Diana Canetti

La strada per il successo terapeutico nel paziente *difficult-to-treat* pag. 19
Giuseppe Lapadula

Perché scegliere D/C/F/TAF nei pazienti ART-naive ed experienced: i dati dalla coorte ICONA pag. 23
Alessandro Tavelli, Daniele Tomasoni, Antonella d'Arminio Monforte

I monoclonali anti-SARS-CoV-2 nella profilassi pre-esposizione pag. 30
Serena Vita, Silvia Rosati, Emanuele Nicastri

Siamo oltre l'emergenza? pag. 34
Massimo Andreoni

La vaccinazione anti-SARS-CoV-2 funziona nei pazienti cirrotici? pag. 36
Silvia Martini

Infezione da HDV nella popolazione migrante: poche luci, tante ombre pag. 37
Nicola Coppola

Colangite biliare primitiva: storia e aggiornamento terapeutico pag. 42
Floriano Rosina

La mononucleosi infettiva, una causa subdola di epatite pag. 45
Mario Rizzetto

Focus su ceftarolina e ceftobiprolo pag. 48
Ivan Gentile, Nicola Schiano Moriello, Alberto Enrico Maraolo

Le infezioni dei grossi *graft* vascolari (toracico e aortico) pag. 51
Stefano Di Bella, Arianna Meriggi

ReAd*files*

TRIMESTRALE DI AGGIORNAMENTO MEDICO
N. 2 GIUGNO 2022 - ANNO XXIII

ISSN 2612-2618

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

DIRETTORE SCIENTIFICO
Adriano Lazzarin, Milano

COORDINAMENTO SCIENTIFICO
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

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 2022 - Tutti i diritti di riproduzione, traduzione e adattamento parziale o totale, con qualunque mezzo, sono riservati.

HTE: gestione del paziente con virus MDR e del paziente *difficult-to-treat*

Sergio Lo Caputo
Malattie Infettive, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università di Foggia

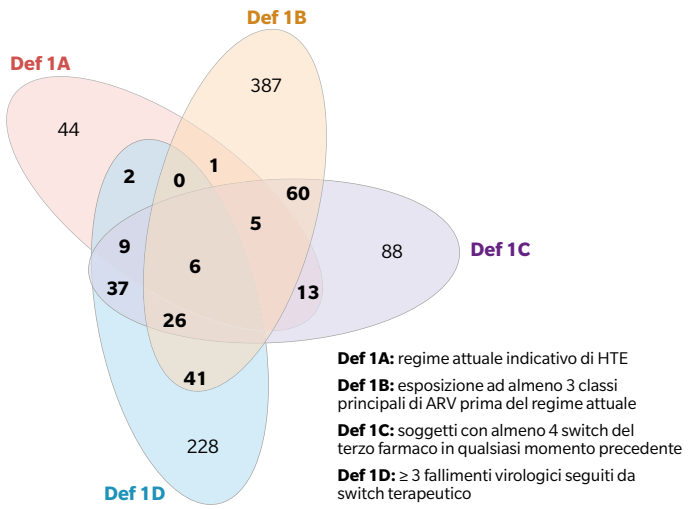
La terapia antiretrovirale oggi è caratterizzata, oltre che da un elevato tasso di successo virologico, dal largo impiego di regimi STR *(Single Tablet Regimen)*, da una bassa tossicità, dalla possibilità di utilizzare due soli farmaci e da un ampio utilizzo in tutte le linee terapeutiche di inibitori dell'integrasi. Questo quadro estremamente favorevole è frutto di un lungo percorso che ha visto una continua evoluzione dei farmaci antiretrovirali al fine di ottenere la massima efficacia senza impattare sulla qualità di vita delle persone con infezione da HIV. Nel nostro Paese oltre il 95% dei soggetti in terapia con farmaci antiretrovirali hanno un valore di HIV-RNA al di sotto del *cut-off*: questa alta percentuale di persone con HIV con viremia *undetectable* ha contribuito sensibilmente alla riduzione dei nuovi infetti (U=U). Tuttavia vi è una quota di pazienti che non riesce stabilmente a raggiungere la soppressione virologica a causa della presenza di virus HIV resistenti a più classi di farmaci antiretrovirali. Il termine HTE *(Heavily-Treatment Experienced)* identifica pazienti con ridotte opzioni terapeutiche correlate al pregresso utilizzo di regimi poco efficaci o poco tollerati, con una aderenza alla terapia incompleta e infine che presentano numerose mutazioni che conferiscono resistenza a più farmaci. La terapia antiretrovirale in questi pazienti è caratterizzata da un limitato numero di opzioni e con ricorso a regimi a volte molto complessi.
A questa tipologia di pazienti vanno aggiunti soggetti con situazioni immuno-virologiche non stabili (livelli di bassa viremia persistente, mancato recupero immunologico con bassi CD4+) che sono ad alto rischio di progressione verso la malattia conclamata. Infine, anche in presenza di HIV-RNA non dosabile, alcuni pazienti possono essere considerati ad alto rischio di evoluzione verso lo status di HTE a causa di interazioni farmacologiche, tossicità correlate agli antiretrovirali o insorgenza di importanti comorbilità. In questo contesto risulta difficile identificare la popolazione degli HTE con una sola definizione che comprenda sia i pazienti in corso di fallimenti a terapie di salvataggio, sia quelli a rischio di evoluzione nel breve termine e sia infine quelli con trattamenti efficaci ma che potrebbero cambiare regime terapeutico per cause concomitanti.

Le più importanti coorti internazionali che raccolgono dati sulle persone con infezione da HIV hanno provato a quantizzare la percentuale di HTE e valutarne l'andamento nel corso degli anni utilizzando definizioni spesso non concordanti tra loro. La coorte americana Clinical Network of Integrated Systems (CNICS) ha evidenziato un calo sensibile dai pazienti con limitate opzioni terapeutiche (LTOs) dal 5-7% nel periodo 2000-2006 a <1% dopo il 2012. Invece la coorte EuroSIDA evidenzia un aumento della popolazione HTE nel periodo 2010-2016 senza un significativo aumento del rischio di progressione in AIDS o morte. Il criterio di identificazione della popolazione HTE in questo studio è basato sui dati di resistenza genotipica ed esposizione alle diverse classi di farmaci antiretrovirali.

> "La popolazione degli *Heavily-Treatment Experienced* comprende pazienti in fallimento a terapie di salvataggio, pazienti a rischio di evoluzione e di fallimento per cause diverse e con un limitato numero di opzioni terapeutiche"

La coorte ICONA evidenzia un calo della popolazione HTE dall'1.15% del 2009 allo 0.68% del 2019 utilizzando 4 differenti definizioni di fallimenti multipli e definendo come HTE i pazienti che rientravano in almeno due di queste definizioni (**Figura 1**). Inoltre sono stati identificati tra questi i pazienti in fallimento virologico o ad alto rischio di fallimento per cause varie. Sono stati in questo modo identificati 85 pazienti (su un totale di 13.285), definiti HTE ad alto rischio di evoluzione in AIDS o morte e con indicazione a trattamenti con nuove classi di farmaci.

FIG. 1 Coorte ICONA: caratterizzazione con diagramma di Venn dei pazienti HTE e dei pazienti a rischio di diventarlo



In bold i pazienti che rientrano in almeno due definizioni

Il registro italiano PRESTIGIO (Pazienti con infezione da HIV-1 con RESitenza agli inibitori della Trascrittasi inversa, dell'InteGrasi e della Proteasi Virale) è un database che raccoglie dati su pazienti con resistenza documentata alle 4 classi di farmaci antiretrovirali più utilizzate e si prefigge di condurre uno studio osservazionale prospettico multicentrico sulla loro evoluzione. In questa coorte sono quindi inseriti pazienti HTE che necessitano di nuove classi di antiretrovirali per costruire un regime terapeutico efficace e che consenta di ottenere la completa soppressione virale.

La disponibilità di nuove molecole appartenenti a nuove classi di farmaci antiretrovirali permetterà a questo tipo di pazienti di creare regimi efficaci ed anche meglio tollerati. I *trial* clinici TMB-301 con ibalizumab e BRIGHTE con fostemsavir hanno dimostrato l'efficacia dei nuovi inibitori dell'*entry* nel raggiungimento della soppressione virale in pazienti HTE con ridotte opzioni terapeutiche. Anche lenacapavir, inibitore del capside, ha dimostrato una elevata efficacia in pazienti multiexperienced con resistenze a numerose classi di antiretrovirali.
La disponibilità di nuove molecole appartenenti a nuove classi di antiretrovirali potrà, a breve, costruire regimi terapeutici efficaci in pazienti con ridotte opzioni terapeutiche, che in alcuni casi non avevano opzioni terapeutiche valide.

È probabile che in un prossimo futuro, grazie all'ampliamento delle classi di antiretrovirali, l'attenzione degli studi clinici potrà concentrarsi anche su pazienti che per varie cause hanno già utilizzato numerosi antiretrovirali e si trovano in una condizione ad elevato rischio di fallimento virologico. Questi pazienti, definiti *difficult to treat*, potranno beneficiare di regimi personalizzati basati sui risultati del genotipo storico e sui dati di tollerabilità ed interazione con altri farmaci. I pazienti HTE rappresentano oggi una piccola quota della popolazione con infezione da HIV ma con ridotte possibilità di successo virologico, ma è auspicabile che a breve anche in questa tipologia di pazienti il successo virologico a lungo termine diventi una realtà.

> "La disponibilità di nuovi farmaci di nuove classi di antiretrovirali permetterà di impostare regimi efficaci nei pazienti con ridotte opzioni terapeutiche"

Gene editing e terapia genica

Vera Gallo, Alessandro Aiuti
Istituto San Raffaele Telethon per la Terapia Genica (SR-TIGET), Unità di Immunoematologia pediatrica, IRCCS Istituto Scientifico San Raffaele, Università Vita Salute San Raffaele, Milano

Grazie agli enormi progressi della ricerca, a 30 anni dall'inizio delle prime sperimentazioni cliniche, la terapia genica rappresenta oggi una realtà terapeutica sicura ed efficace per molte condizioni cliniche, quali malattie ereditarie monogeniche e tumori, che hanno opzioni terapeutiche limitate o assenti. Essa rientra nel gruppo delle cosiddette terapie avanzate, tecnicamente chiamate ATMP *(Advanced Therapy Medicinal Products)*, ossia terapie o farmaci innovativi costituiti da DNA o RNA, cellule e tessuti, differentemente dai farmaci tradizionali che si basano su molecole di sintesi chimica. L'obiettivo della terapia genica è la correzione del gene difettoso mediante trasferimento del gene sano o attraverso una modificazione genica direttamente all'interno delle cellule del paziente nel caso delle malattie ereditarie, oppure quello di fornire una nuova funzione ad azione preventiva o terapeutica alle cellule modificate nel caso delle malattie acquisite.

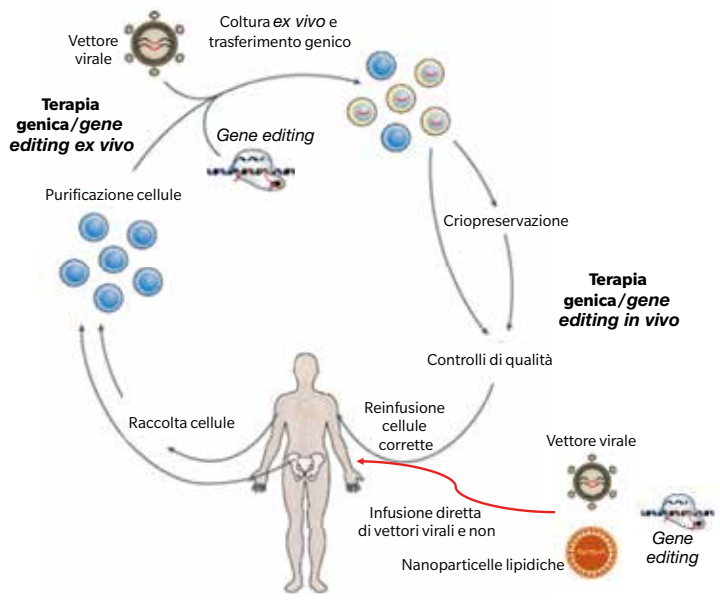
Metodiche e vettori

Il materiale genetico, in genere costituito da un cDNA (talvolta da RNA) codificante una proteina, può essere trasferito in due modi, *ex vivo* o *in vivo* (**Figura 1**). Nell'approccio *ex vivo*, il trasferimento del gene terapeutico avviene durante la coltura *in vitro* delle cellule prelevate dal paziente, per cui il prodotto medicinale è costituito dalle cellule geneticamente modificate, che vengono risomministrate al paziente (fresche o criopreservate) dopo chemioterapia. Nell'approccio *in vivo*, il gene viene veicolato direttamente nelle cellule o nel tessuto bersaglio per via sistemica o locale (ad es. intracerebrale o intraoculare) e il prodotto medicinale è rappresentato dal vettore integrante.

La terapia genica è un passo avanti straordinario nella cura di malattie genetiche e tumori ed un intrigante percorso di cura di alcune infezioni virali croniche

La maggior parte dei vettori utilizzati per il trasferimento genico sono di origine virale, ottenuti mediante modifiche genetiche che, da una parte, eliminano geni virali essenziali per la patogenicità e replicazione virale rendendoli innocui, e dall'altra, inseriscono il materiale genico necessario per la correzione. I vettori virali più utilizzati per la terapia genica *ex vivo* derivano dai γ-retrovirus (γ-RV) o lentivirus (LV). L'inserimento del gene terapeutico nel genoma virale avviene in maniera casuale, ma i LV presentano un profilo di integrazione più sicuro e controllato rispetto ai γ-RV (1). Per la terapia genica *in vivo* si utilizzano invece vettori derivati da adenovirus, virus adeno-associati (AAV), herpes simplex virus di tipo 1 e LV. Esistono poi dei metodi non virali per il trasferimento genico basati sulla formazione di un complesso del DNA con una molecola lipidica, oppure sull'elettroporazione, usata in particolare nell'ambito del *gene editing*.

FIG. 1 Rappresentazione schematica dei processi di terapia genica e *gene editing ex vivo* e *in vivo*



Modificato da Ferrari G et al. Nat Rev Genet. 2021

TAB. 1 Farmaci di terapia genica approvati in Europa

Patologia	Indicazione	Cellule bersaglio	Vettore e approccio	Gene terapeutico	Nome commerciale
Melanoma	Pazienti adulti con melanoma inoperabile metastatico (Stadio IIIB, IIIC e IVM1a)	Cellule tumorali	HSV-1 *(in vivo)*	GM-CSF	Imlygic®
ADA-SCID	Pazienti senza donatore compatibile familiare	Cellule autologhe CD34+	γ-RV *(ex vivo)*	ADA	Strimvelis®
Leucemia linfoblastica acuta a cellule B e linfoma diffuso a grandi cellule B	Pazienti fino a 25 anni di età con LLA B refrattaria, in recidiva post-trapianto o in seconda o ulteriore recidiva leucemia linfoblastica acuta a cellule B e linfoma diffuso a grandi cellule B	Linfociti T autologhi	LV *(ex vivo)*	CAR anti-CD19	Kymriah®
Linfoma diffuso a grandi cellule B e linfoma primitivo del mediastino a grandi cellule B	Pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B e linfoma primitivo del mediastino a grandi cellule B refrattari o recidivanti, dopo due o più linee di terapia sistemica	Linfociti T autologhi	LV *(ex vivo)*	CAR anti-CD19	Yescarta®
Distrofia ereditaria della retina	Pazienti con perdita della vista causata da mutazioni bialleliche di RPE65 e sufficienti cellule retiniche vitali	Fotorecettori-retina	AAV2 *(in vivo)*	RPE65	Luxturna®
Beta-talassemia trasfusione dipendente	Pazienti ≥12 anni con genotipo non–β^0/β^0 e per i quali non è disponibile un donatore compatibile	Cellule autologhe CD34+	LV *(ex vivo)*	Beta globina ($\beta^{A\,T87Q}$)	Zynteglo®*
Atrofia muscolare spinale	Pazienti con atrofia muscolare spinale (SMA) di tipo 1; oppure di pazienti con SMA che hanno fino a tre copie del gene SMN2	Motoneuroni	AAV9 *(in vivo)*	SMN	Zolgesma®
Linfoma a cellule mantellari	Pazienti con linfoma a cellule mantellari recidivante o refrattario	Cellule autologhe CD3+	RV *(ex vivo)*	CAR anti-CD19	Tecartus®
Leucodistrofia metacromatica	Pazienti pediatrici con MLD infantile tardiva (asintomatici) o giovanile precoce (asintomatici/paucisintomatici)	Cellule autologhe CD34+	LV *(ex vivo)*	ARSA	Libmeldy®
Adrenoleuco-distrofia cerebrale	Pazienti con adrenoleucodistrofia cerebrale precoce con una mutazione genetica ABCD1	Cellule autologhe CD34+	LV *(ex vivo)*	ABCD1	Skysona®*
Mieloma multiplo	Pazienti adulti con mieloma multiplo recidivante e refrattario dopo 3 linee di terapia	Linfociti T autologhi	LV *(ex vivo)*	CAR anti-BCMA	Abecma®

*Ritirati dal mercato europeo per motivi commerciali

Terapia genica *ex vivo* con CSE

Le cellule staminali ematopoietiche (CSE) rappresentano uno dei bersagli preferiti per la terapia genica *ex vivo*, in quanto la modificazione genetica delle cellule multipotenti garantisce una correzione permanente e duratura della progenie (2). I principali successi di tale approccio sono stati ottenuti nell'ambito delle immunodeficienze primitive (IDP), delle emoglobinopatie e delle malattie neurometaboliche (3-6). In particolare, diversi ATMP sono stati approvati recentemente dall'EMA sulla base dei dati di sicurezza ed efficacia raccolti in oltre 10 anni di sperimentazioni cliniche, quali Strimvelis® nel maggio 2016 per il trattamento dell'ADA-SCID, Zynteglo® nel maggio 2019 per pazienti con β-talassemia trasfusione-dipendente di età ≥12 anni, Libmeldy® nel dicembre 2020 per i pazienti affetti da leucodistrofia metacromatica e, infine, Skysona® a luglio 2021 per l'adrenoleucodistrofia cerebrale precoce (**Tabella 1**). Risultati promettenti sono stati ottenuti anche per altre IDP e malattie metaboliche da accumulo lisosomiale. La terapia genica per queste gravi patologie offre indiscussi vantaggi rispetto all'unica terapia alternativa del trapianto allogenico poiché può essere applicata ad ogni paziente, anche quando non esista un donatore HLA compatibile, e consente di ridurre la mortalità e le complicanze dovute al trapianto allogenico, quali la reazione del trapianto contro l'ospite, il rigetto, la tossicità d'organo e le infezioni. Nelle malattie lisosomiali, inoltre, la terapia genica consente un'espressione sovrafisiologica del transgene, e di conseguenza la produzione di livelli superiori a quelli normali di enzima mancante, fornendo così un beneficio clinico maggiore rispetto al trapianto allogenico.

Diversi aspetti legati alla sicurezza ed efficacia a lungo termine devono essere ancora verificati

CAR-T

Un'altra strategia di terapia genica basata su linfociti T ingegnerizzati *ex vivo* con vettori virali per esprimere recettori chimerici specifici per antigeni tumorali (CAR-T) si è rivelata una potente arma nella lotta ai tumori. Risultati positivi sono stati ottenuti nel melanoma metastatico e contro diverse patologie oncoematologiche, soprattutto contro l'antigene CD19 espresso dalle cellule leucemiche linfoidi (**Tabella 1**) (7). Tuttavia, tali terapie possono presentare effetti collaterali anche gravi legati al rilascio massivo di citochine, tossicità d'organo e aggressione dei tessuti sani. Gli studi in corso sono volti alla produzione di CAR-T di nuova generazione associati ad un minor rischio di tali complicanze o che possano essere eliminati attraverso geni suicidi. Il successo dei CAR-T fornisce una base importante per le future terapie basate sulle cellule T per malattie come i disordini autoimmuni e l'AIDS.

Il *gene editing*

Un ulteriore passo in avanti nella medicina di precisione è rappresentato dalle tecniche basate sul *gene editing* che permette di modificare il genoma in maniera mirata grazie all'uso di endonucleasi specifiche, "forbici molecolari" che tagliano il DNA in un punto prestabilito. Tali tecniche consentono sia di silenziare l'espressione di un gene, sia di inserirne la versione corretta, con il vantaggio di ridurre il rischio residuo di mutagenesi inserzionale legato ai vettori integranti.

Gli enzimi ingegnerizzati che catalizzano la rottura della doppia elica di DNA comprendono le endonucleasi Cas9 con guida di RNA (sistema CRISPR/Cas9, che è il sistema più utilizzato), le nucleasi associate a *zinc-finger* e le *transcriptor activator-like effector nucleases* (TALENs).

Anche il *gene editing* può essere effettuato *ex vivo* ed *in vivo* (**Figura 1**), e numerose sperimentazioni precliniche e cliniche sono state avviate per valutarne sicurezza ed efficacia. È stato usato per la prima volta nell'uomo in un gruppo di pazienti affetti da HIV che hanno ricevuto l'infusione di linfociti CD4+ autologhi ingegnerizzati con endonucleasi *zinc-finger* per eliminare il gene CCR5, che funge da co-recettore principale di HIV, conferendo in tal modo una resistenza acquisita al virus. Lo studio clinico ha mostrato come le infusioni dei linfociti siano sicure e che le cellule modificate CCR5 persistono a lungo termine, anche per il vantaggio selettivo rispetto alle cellule non modificate (8). Da poco, inoltre, è stato approvato il primo studio sperimentale di fase I per testare nell'uomo la sicurezza e la efficacia di una terapia di *gene editing in vivo* basata su CRISPR/Cas9 per l'HIV. Il farmaco sperimentale basato su AAV viene somministrato per infusione endovenosa e ha lo scopo di tagliare un'ampia porzione del DNA provirale, minimizzando la sua capacità di *immune escape* (NCT05144386).

Risultati promettenti sono stati recentemente pubblicati anche sull'utilizzo del *gene editing ex vivo* in CSE per il trattamento della β-talassemia trasfusione-dipendente e dell'anemia falciforme. Lo scopo è ripristinare la produzione di emoglobina fetale (HbF), associata a ridotta morbidità e mortalità in queste gravi emoglobinopatie, mediante la distruzione del gene BCL11A, responsabile della inibizione della sintesi di gamma globina e conseguentemente della HbF. Ad un anno dalla terapia, i pazienti presentavano alti livelli di correzione genica, aumentati livelli di HbF e miglioramento clinico con indipendenza dalle trasfusioni e assenza di fenomeni vaso-occlusivi (9).

Risultati incoraggianti con il *gene editing* CRISPR/Cas9, questa volta *in vivo*, sono stati ottenuti nel trattamento dell'amiloidosi da transtiretina, una patologia fatale causata da accumulo della proteina anomala a carico di cuore e nervi. L'approccio si basa sull'infusione endovenosa di piccole sfere lipidiche contenenti al loro interno l'RNA per produrre Cas9 e lo stesso RNA-guida. I dati pubblicati mostrano una significativa riduzione dei livelli della proteina anomala con picchi anche del 96% nel primo mese, associata a miglioramento clinico in assenza di rilevanti effetti avversi (10).

Complessità terapeutica, lunga durata del follow-up e costi elevati aprono scenari nuovi sul tema della sostenibilità e dell'accesso alle cure per tutti i pazienti

1. Tucci F, Galimberti S, Naldini L, et al. A systematic review and meta-analysis of gene therapy with hematopoietic stem and progenitor cells for monogenic disorders. Nat Commun. 2022; 14;13(1):1315.
2. Ferrari G, Thrasher AJ, Aiuti A. Gene therapy using haematopoietic stem and progenitor cells. Nat Rev Genet. 2021; 22(4):216-234.
3. Aiuti A, Slavin S, Aker M, et al. Correction of ADA-SCID by stem cell gene therapy combined with nonmyeloablative conditioning. Science 2002; 296:2410-2413.
4. Marktel S, Scaramuzza S, Cicalese MP, et al. Intrabone hematopoietic stem cell gene therapy for adult and pediatric patients affected by transfusion dependent ß-thalassemia. Nat Med 2019; 5:234-241.
5. Fumagalli F, Calbi V, Natali Sora MG, et al. Lentiviral haematopoietic stem-cell gene therapy for early-onset metachromatic leukodystrophy: long-term results from a non-randomised, open-label, phase 1/2 trial and expanded access. Lancet 2022; 399(10322):372-383.
6. Cartier N, Hacein-Bey-Abina S, Bartholomae CC, et al. Hematopoietic stem cell gene therapy with a lentiviral vector in X-linked adrenoleukodystrophy. Science 2009; 326(5954):818-23.
7. Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, et al. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. N Engl J Med. 2018; 378:439-448.
8. Tebas P, Stein D, Tang WW, et al. Gene editing of CCR5 in autologous CD4 T cells of persons infected with HIV. N Engl J Med. 2014; 370, 901-910.
9. Frangoul H, Altshuler D, Cappellini MD, et al. CRISPR-Cas9 Gene Editing for Sickle Cell Disease and β-Thalassemia. N Engl J Med. 2021; 384:252-60.
10. Gillmore JD, Gane E, Taubel J, et al. CRISPR-Cas9 In Vivo Gene Editing for Transthyretin Amyloidosis. N Engl J Med. 2021; 385:493-502.

mRNA "tsunami": dal successo con SARS-CoV-2 ai potenziali nuovi approcci contro HIV-1

Filippo Dragoni, Ph.D.[1,2], Francesco R. Simonetti, M.D., Ph.D.[2]
[1]Dipartimento di Biotecnologie Mediche, Università degli Studi di Siena; [2]Division of Infectious Diseases, Johns Hopkins University, Baltimore, MD, USA

L'idea di una molecola di RNA messaggero (mRNA) da utilizzare come 'farmaco molecolare' nasce alle fine degli anni '80, quando Robert Malone et al. dimostrarono che molecole di mRNA esogene potevano essere usate per indurre l'espressione di proteine in una cellula ospite (1).
Da quel momento, la tecnologia dell'mRNA come strategia vaccinale ha fatto enormi passi avanti, superando iniziali ostacoli, quali la relativa instabilità, la mancanza di un efficace sistema di *delivery*, l'attivazione dell'immunità innata e la difficoltà di una sintesi su larga scala. Tutto ciò si è tradotto in una tecnologia dotata di ampia versatilità e a basso costo, con *trial* vaccinali in corso sia contro vari patogeni che verso alcuni tipi di cancro (2). Ma soprattutto, grazie allo sviluppo del sistema di veicolazione tramite nanoparticelle lipidiche (LNP), i vaccini a mRNA hanno portato ad una pietra miliare del progresso scientifico, rappresentata dal successo nel controllo della mortalità, e in parte della diffusione, di SARS-CoV-2.
L'ondata di successi della tecnologia a mRNA ha rinvigorito la speranza in un vaccino efficace contro il virus dell'immunodeficienza umana di tipo 1 (HIV-1), verso cui ad oggi non esiste né un vaccino né una cura. Nonostante l'efficacia della terapia antiretrovirale nel trattamento e nella prevenzione delle infezioni, la necessità di un vaccino e una cura per HIV-1 è di fondamentale importanza, a causa del persistente stigma, dei possibili effetti collaterali e del limitato accesso alla ART a livello globale.

FIG. 1 Confronto tra glicoproteine di SARS-CoV-2 e HIV-1 (A) e tra la diversità genetica di SARS-CoV-2 e HIV-1 (B)

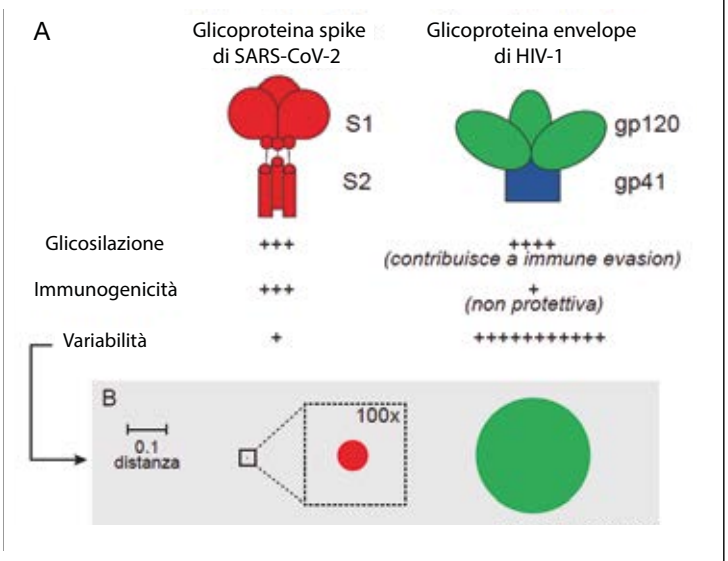


FIG. 1A. Rappresentazione schematica delle glicoproteine spike e envelope e le specifiche subunità, rispettivamente di SARS-CoV-2 e HIV-1. Nella tabella sono indicate le principali caratteristiche.
FIG. 1B. Comparazione della diversità genetica tra SARS-CoV-2 (ceppo wildtype) e HIV-1 (sottotipi A-D, F-H, J-K, CRF01_AE, e CRF02_AG del gruppo M). Come indicato in figura, il raggio di ogni sfera corrisponde alla media delle distanze delle glicoproteine di superficie dei due patogeni. Da Rausch et al. PNAS 2020.

Le differenze tra SARS-CoV-2 e HIV-1

Ma quali sono le cause che hanno portato a un successo notevole del vaccino contro SARS-CoV-2 in così poco tempo, mentre quello contro HIV-1 risulta così sfuggevole? Per prevenire forme severe di COVID-19 è sufficiente indurre alti titoli anticorpali. Contrariamente, il diverso ciclo replicativo di HIV-1 fa sì che il reservoir (provirus integrati) si formi nelle cellule ospiti appena dopo 72 ore dall'infezione. Ne consegue che un ideale vaccino anti-HIV-1 dovrebbe stimolare sia la risposta umorale che quella cellulare. In questo modo, gli anticorpi neutralizzanti fornirebbero il primo strato di difesa, e nel caso in cui qualche virione riuscisse a eluderla, i linfociti T CD8+ citotossici eliminerebbero le cellule infette (3).
Da un punto di vista strutturale, il principale *target* degli anticorpi neutralizzanti anti-SARS-CoV-2 è uno specifico dominio (come il *receptor binding domain*) della glicoproteina spike, mentre per HIV-1 è la glicoproteina dell'*envelope* (**Figura 1**).

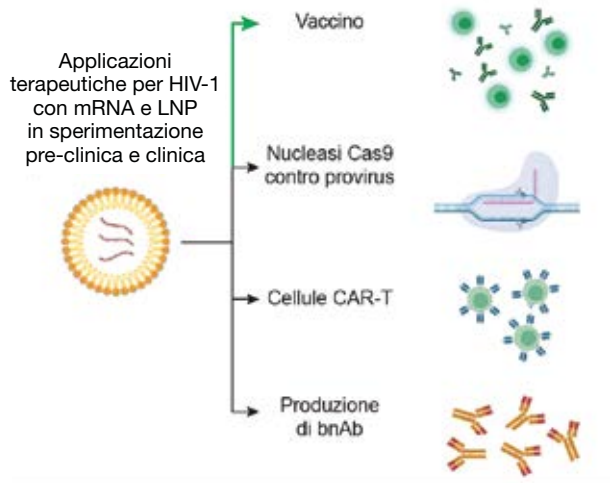
Le caratteristiche strutturali e replicative di HIV-1 hanno finora impedito il successo della strategia vaccinale

In HIV la tecnologia a mRNA offre risultati promettenti per i vaccini e nuovi approcci di terapia genica per controllare i reservoir

L'alta glicosilazione di questa proteina preclude il riconoscimento di epitopi chiave per la neutralizzazione, favorendo ulteriormente l'evasione dal sistema immunitario. Infine, la scarsa fedeltà e l'elevata attività di ricombinazione della retrotrascrittasi di HIV-1 generano continui mutanti virali, risultando in una diversità che rende il controllo da parte delle difese dell'ospite, così come il disegno di un vaccino, una sfida formidabile (4).

Ad oggi, solamente il *trial* thailandese RV144, basato su un vettore virale, ha dimostrato una parziale efficacia (31% di prevenzione delle nuove infezioni) (5). Ispirati allo studio thailandese, si sono susseguiti diversi *trial*, con risultati deludenti. Tra i più recenti ci sono i *trial* HVTN 702-Uhambo e 705-Imbokodo svolti in Africa, conclusi prematuramente poiché nessuno dei due è riuscito a riprodurre lo studio RV144 (4, 6). Le motivazioni per tale insuccesso sembrano dovute alla differenza del sottotipo circolante nelle due popolazioni, alle diverse caratteristiche genetiche dei partecipanti e alla diversa incidenza del rischio di infezione, molto più bassa nella popolazione thailandese (4).

FIG. 2 Riassunto delle nuove potenziali terapie anti HIV-1 basate sulla tecnologia a mRNA veicolata da nanoparticelle lipidiche



CAR-T: cellule T con recettore antigenico chimerico; bnAb: anticorpi ad ampia neutralizzazione; LNP: nanoparticelle lipidiche

Correlati di protezione

Una più recente strategia contro HIV-1 è basata sull'induzione di anticorpi ad ampia neutralizzazione (bnAb). Solitamente i bnAb vengono trovati in meno del 10% circa degli individui con infezione cronica non in terapia, caratterizzati da elevata viremia. Ciò che li rende interessanti è la capacità di neutralizzare con elevata potenza non solo virus autologhi, ma anche i ceppi eterologhi. In studi su macachi, questi anticorpi hanno dimostrato un'efficace prevenzione della trasmissione di HIV-1 (7), ed il loro potenziale "effetto vaccinale" li rende allettanti strumenti terapeutici per il controllo del reservoir.

Tuttavia, l'uso dei bnAb incontra alcune problematiche da risolvere: i) una struttura non canonica che ne limita la generazione, ii) l'alto rischio di sviluppare anticorpi anti-bnAb, iii) l'estensiva maturazione (tramite ipermutazione somatica) nei centri germinativi, e iv) la necessità di combinare molteplici bnAb per fare fronte alla diversità di HIV-1 (8). Nel *trial* HVTN 703, dove i soggetti hanno avuto molteplici somministrazioni di un singolo bnAb (VRC01), non si è osservata nessuna efficacia nel prevenire l'infezione da HIV-1 (4).

Anche l'induzione di una risposta citotossica da parte dei linfociti T CD8+ dovrà risolvere alcune problematiche, prima tra tutte quella di coprire l'enorme diversità virale (8). Dagli studi *in vitro* è emerso che epitopi di HIV-1 con grande conservazione in *gag*, *pol* e *nef* offrono una copertura ottimale contro una grande varietà di ceppi.

Nonostante l'evidenza di protezione in modelli animali, in nessuno dei recenti *trial* clinici (es. gli studi HVTN 502, 503 e 505), è stata riscontrata un'efficacia adeguata nel ridurre l'infezione (4), supportando sempre di più l'ipotesi che le risposte date da cellule B (e quindi CD4) e CD8 siano entrambe necessarie.

Vaccini a mRNA contro HIV-1

Quale ruolo può avere quindi la piattaforma vaccinale basata su mRNA nella risoluzione di queste problematiche per arrivare ad un vaccino efficace contro HIV-1? Ad oggi, la produzione di mRNA risulta veloce e caratterizzata da un'alta resa in termini di produzione e purezza. Inoltre, gli mRNA permettono la produzione degli immunogeni direttamente *in vivo*, fatto che ne assicura un corretto ripiegamento e glicosilazione. Questo potrebbe essere di fondamentale importanza per la stimolazione e la produzione dei bnAb, insieme all'evidenza che questo tipo di vaccino sembra indurre potenti risposte anticorpali tramite l'attivazione dei centri germinativi. Infine, i vaccini a mRNA sembrano in grado di attivare contemporaneamente sia la risposta umorale che cellulare. Infatti, in seguito alla somministrazione del vaccino BNT162b2 contro SARS-CoV-2, è stata osservata anche una risposta cellulare T CD8+ citotossica, anche se ulteriori studi saranno necessari

per definire questo aspetto, visto che una minor risposta dei CD8 è stata osservata in seguito al vaccino mRNA-1273 (8).
Attualmente, sono in corso due *trial* clinici basati su un vaccino a mRNA anti-HIV-1. Entrambi, ad oggi in fase 1, prevedono una somministrazione sequenziale di immunogeni così da ricapitolare la formazione dei bnAb. Il *trial* IAVI G002, lanciato nel gennaio 2022, testerà il vaccino mRNA-1644 con l'ipotesi che sia in grado di ottenere un'efficiente selezione di cloni di cellule B in grado di produrre bnAb (9). Il secondo, il *trial* HVTN 302, testerà invece il vaccino mRNA-1574, andando a produrre molecole trimeriche dell'*envelope* (10).

Verso nuovi approcci di terapia genica

La tecnologia a mRNA non si limita a offrire promettenti risultati per i vaccini, ma offre anche nuovi approcci di terapia genica mirati al controllo dei reservoir (**Figura 2**).
Attualmente, le ~10^9 cellule dei pazienti vengono raccolte tramite aferesi, ingegnerizzate *ex vivo* con vettori virali, espanse e re-infuse nel paziente, una procedura che risulta complessa e con costi proibitivi. Ma il sistema di *delivery* dell'mRNA tramite LNP ha reso possibile l'introduzione *in vivo* di "forbici molecolari" CRISPR-Cas9 nei linfociti T CD4+, per riconoscere e tagliare sequenze provirali di HIV-1, rendendole difettive (11). Inoltre, lo stesso sistema potrebbe essere usato per indurre la produzione di un cocktail di bnAb, o generare cellule CAR-T (cellule T CD8+ e CD4+ con recettori antigenici chimerici, capaci di riconoscere ed eliminare cellule infette da HIV-1), come recentemente mostrato da dati preliminari del gruppo di Weissmann, uno dei pionieri della tecnologia a mRNA.

L'mRNA in nanoparticelle lipidiche potrebbe rivoluzionare la somministrazione di terapia genica, tra cui CRISPR-Cas9, cellule CAR-T e anticorpi neutralizzanti

In conclusione, nonostante tre decadi di sforzi scientifici, il percorso per arrivare ad un vaccino o ad una terapia che permetta il controllo di HIV-1 in assenza di ART rimane ancora lungo e difficile. Tuttavia, le caratteristiche e i recenti successi della tecnologia a mRNA fanno sperare che questo obiettivo sia finalmente raggiungibile.

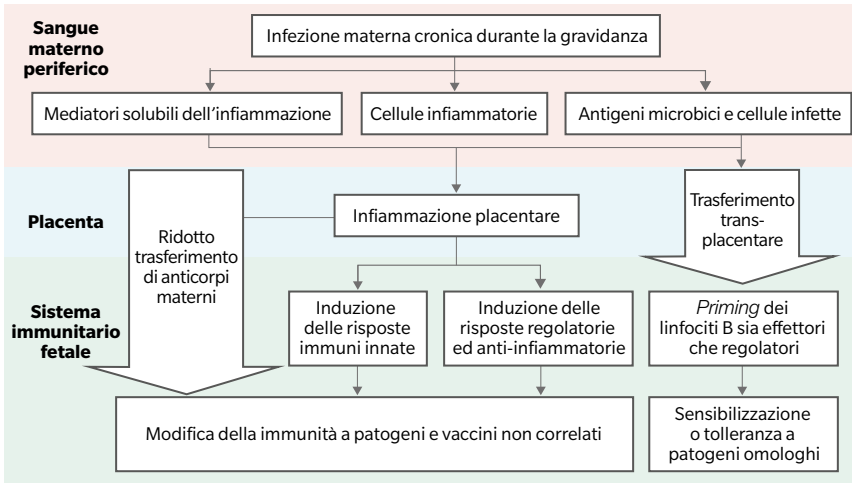
1. Malone RW, Felgner PL, Verma IM. Cationic liposome-mediated RNA transfection. Proc Natl Acad Sci USA. 1989; 86(16):6077-81.
2. Pardi N, Hogan M, Porter F, et al. mRNA vaccines - a new era in vaccinology. Nat Rev Drug Discov. 2018; 17, 261-279.
3. Haynes BF. SARS-CoV-2 and HIV-1 - a tale of two vaccines. Nat Rev Immunol. 2021; 21(9):543-544.
4. Kim J, Vasan S, Kim JH, et al. Current approaches to HIV vaccine development: a narrative review. J Int AIDS Soc. 2021; 24 7(7):e25793.
5. Robb ML, Rerks-Ngarm S, Nitayaphan S, et al. Risk behaviour and time as covariates for efficacy of the HIV vaccine regimen ALVAC-HIV (vCP1521) and AIDSVAX B/E: a post-hoc analysis of the Thai phase 3 efficacy trial RV 144. Lancet Infect Dis. 2012; 12:531-7.
6. NIH. HIV Vaccine Candidate Does Not Sufficiently Protect Women Against HIV Infection. https://https://www.nih.gov/news-events/news-releases/hiv-vaccine-candidate-does-not-sufficiently-protect-women-against-hiv-infection.
7. Williams WB, Wiehe K, Saunders KO, et al. Strategies for induction of HIV-1 envelope-reactive broadly neutralizing antibodies. J Int AIDS Soc. 2021; 24 7(7):e25831.
8. Mu Z, Haynes BF, Cain DW. HIV mRNA Vaccines-Progress and Future Paths. Vaccines (Basel). 2021; 9(2):134.
9. IAVI. IAVI and Moderna launch trial of HIV vaccine antigens delivered through mRNA technology. https://www.iavi.org/news-resources/press-releases/2022/iavi-and-moderna-launch-trial-of-mrna-hiv-vaccine-antigens.
10. NIH. NIH launches clinical trial of three mRNA HIV vaccines. https://www.nih.gov/news-events/news-releases/nih-launches-clinical-trial-three-mrna-hiv-vaccines.
11. Deeks SG, Archin N, Cannon P, et al. Research priorities for an HIV cure: International AIDS Society Global Scientific Strategy 2021. Nat Med. 2021; 27(12):2085-2098.

Il bambino esposto non infetto

Carlo Giaquinto
Università degli Studi di Padova

Risale all'inizio degli anni 90 la prima segnalazione in Africa sub-sahariana che i bambini nati da madre HIV-positiva e non infetti (HIV-*Exposed Uninfected*, HEU) avessero un maggior rischio di infezione rispetto ai nati da madre HIV-negativa (1).
Con un rischio di trasmissione verticale attorno al 40% e una mortalità di oltre il 50% entro i due anni di vita nei paesi in via di sviluppo, le risorse e l'interesse si concentrarono ovviamente nella prevenzione e nel trattamento dell'infezione da HIV nei bambini infetti. Tuttavia con la maggiore disponibilità di dati epidemiologici divenne evidente come la mortalità nei bambini HEU fosse circa 2 volte più alta rispetto ai bambini nati da madre HIV-negativa così come il rischio di ospedalizzazione, la frequenza di infezioni (2) e il rischio di fallimento terapeutico (3).

FIG. 1 Possibili meccanismi che regolano gli effetti delle infezioni materne croniche sulla immunità fetale



Dauby N et al. Lancet Infect Dis 2012

L'introduzione della terapia antiretrovirale (ART) in gravidanza ha portato negli ultimi 20 anni ad una riduzione di circa il 70% nel numero di nuovi casi pediatrici e al rispettivo aumento del numero di bambini HEU, che attualmente sono stimati in circa 15 milioni, oltre il 90% dei quali vivono nei paesi dell'Africa sub-sahariana.
Non è così semplice valutare con certezza le problematiche cliniche direttamente legate all'esposizione ad HIV. Oltre ad escludere ovviamente la presenza dell'infezione, vanno anche considerati i fattori socioeconomici e l'utilizzo della terapia antiretrovirale nella madre. In particolare è stato osservato come l'utilizzo della ART nella madre e la durata dell'allattamento al seno abbiano un effetto positivo sia sulla mortalità che sulla morbidità nei bambini HEU. Una recente metanalisi in 22 coorti africane (4) ha tuttavia confermato un aumento del 30% del rischio di polmonite e del 70% di mortalità nonostante lo "scale-up" della ART nella popolazione materna. Un rischio di ospedalizzazione doppio nei bambini HEU e un aumento della mortalità del 60% nel periodo 2006-2017 sono stati anche osservati negli Stati Uniti (5) e in altri paesi ad alto reddito. In particolare il rischio è particolarmente alto per le infezioni da Virus Respiratorio Sinciziale (VRS) complicate.

Focus sulle difficoltà della valutazione delle problematiche cliniche correlate all'esposizione ad HIV

Basi patogenetiche delle alterazioni immunitarie

La presenza dell'infezione materna da HIV indipendentemente dal livello di controllo dell'infezione aumenta il rischio di parto pretermine (dal 50 al 150% nelle diverse Regioni del mondo) e di scarsa crescita. I risultati di un recente studio sudafricano indicano, inoltre, un minore sviluppo della materia grigia cerebrale già nei primi giorni di vita negli HEU con una diretta correlazione con il valore dei CD4 materni (6).

Negli esposti non infetti la riduzione del rischio di patologia non può prescindere da migliorate condizioni di vita e prevenzione delle infezioni

FIG. 2 Approccio attuale a bambini nati da madri HIV-positive

L'infezione materna è la più probabile base patogenetica dell'aumento del rischio nei bambini HEU. Nella **Figura 1** sono schematizzate le varie conseguenze dell'infiammazione materna cronica sia sulla placenta che sul feto.
Sono state descritte diverse peculiarità nel sistema immunitario nei lattanti HEU, tra cui un alterato sviluppo delle cellule T, che può diminuire l'efficacia della risposta immunitaria, una riduzione della risposta immunitaria aspecifica, la presenza di citochine pro-infiammatorie e una riduzione del passaggio transplacentare degli anticorpi materni (7). Tra i fattori che durante la gravidanza possono essere responsabili di queste alterazioni immunitarie vi è la possibilità che anche i bambini HEU possano essere entrati in contatto con il virus HIV durante la vita intrauterina, come suggerito dalla presenza di cellule T specifiche nel bambino HEU. Tutti elementi che possono spiegare l'aumentata suscettibilità degli HEU alle infezioni.

In uno studio presentato al recente CROI (8) si è visto come i bambini nati da mamma con viremia da CMV avevano un'alterazione dei CD8 e un'aumentata immunosenescenza delle cellule del sistema immunitario. Questi dati suggeriscono che una combinazione di infezione da HIV e da CMV nella madre possano essere alla base delle disfunzioni immunitarie nel bambino HEU e che ne aumentino il rischio di contrarre l'infezione.

Effetti della ART

Non è stata invece riscontrata alcuna associazione tra l'uso della terapia antiretrovirale in gravidanza e l'aumentato rischio di patologia nel bambino HEU in quanto l'aumentata mortalità e morbidità esistevano anche prima dell'introduzione della terapia. Al contrario, la ART ha ridotto la mortalità materna e quindi migliorato la salute nei bambini. Infine, la sicurezza della PrEP utilizzata in donne negative durante la gravidanza ha confermato che non esiste alcuna correlazione tra problematiche negli HEU e ART in gravidanza (9).
Nella **Figura 2** sono indicati alcuni interventi che devono essere attuati per ridurre i rischi nei bambini HEU.
La terapia antiretrovirale precoce in gravidanza è stata associata ad una ridotta morbilità negli HEU in Europa (10), mentre due studi recenti hanno dimostrato come la somministrazione di cotrimossazolo in tutti i figli di madre HIV-positiva non sia efficace e, al contrario, aumenti il rischio di antibioticoresistenza.

Sebbene sia dimostrato ormai chiaramente come l'esposizione ad HIV durante la vita fetale sia un fattore di rischio per la salute dei bambini esposti non infetti, non possiamo che sottolineare come la riduzione di questo rischio non possa che essere ottenuta con il miglioramento dell'assistenza alle donne HIV-positive e alle loro famiglie e, più in generale, con il miglioramento delle condizioni di vita dell'infanzia e con la prevenzione attiva delle infezioni.

1. Embree JE, et al. Increased Risk of Early Measles in Infants of Human Immunodeficiency Virus Type 1-Seropositive Mothers. J Infect Dis 1992; 165 (2):262-267.
2. Arikawa S, et al. Mortality risk and associated factors in HIV-exposed, uninfected children. Trop Med Int Health 2016; 21(6):720-734.
3. Mc Nally LM, et al. Effect of age, polymicrobial disease, and maternal HIV status on treatment response and cause of severe pneumonia in South African children: a prospective descriptive study. Lancet 2007; 369(9571):1440-1451.
4. Brennan AT, et al. A Meta-analysis Assessing Diarrhea and Pneumonia in HIV-Exposed Uninfected Compared With HIV-Unexposed Uninfected Infants and Children. JAIDS 2019; 82(1):1-8.
5. Labuda SM, et al. Rates of Hospitalization and Infection-Related Hospitalization Among Human Immunodeficiency Virus (HIV)-Exposed Uninfected Children Compared to HIV-Unexposed Uninfected Children in the United States, 2007-2016. Clin Infect Dis 2020; 71(2):332-339.
6. Wedderburn C, et al. Early structural brain development in infants exposed to HIV and antiretroviral therapy in utero in a South African birth cohort. J Int AIDS Soc 2022; 25(1):e25863.
7. Afran L, et al. HIV-exposed uninfected children: a growing population with a vulnerable immune system. Clin Exp Immunol 2014; 176(1):11-22.
8. Evans C, et al. Associations between maternal HIV and infant immune activation. CROI 2022. Abs 268.
9. Stranix Chibanda L, et al. Growth of infants with perinatal exposure to maternal DTG vs EFV and TDF vs TAF, CROI 2022, Abs 30.
10. Goetghebuer T, et al. Initiation of Antiretroviral Therapy Before Pregnancy Reduces the Risk of Infection-related Hospitalization in Human Immunodeficiency Virus-exposed Uninfected Infants Born in a High-income Country. Clin Infect Dis 2018; 68(7):1193-1203.

Strategie di controllo virologico nelle PLWH con virus pan-resistente

Camilla Muccini, Diana Canetti
IRCCS Ospedale San Raffaele, UO Malattie Infettive, Milano

La terapia antiretrovirale (ART) ha rivoluzionato il decorso dell'infezione da HIV, riducendone progressivamente la mortalità e migliorando la qualità della vita delle persone che convivono con HIV (PLWH).
Tuttavia, l'emergere delle resistenze ai farmaci ha sollevato negli anni diverse preoccupazioni poiché rappresenta un fattore di rischio determinante nell'indurre fallimento virologico. A tal proposito, le linee guida internazionali sono concordi nel prediligere un trattamento antiretrovirale personalizzato basato sull'esito del test di resistenza genotipica (*genotypic resistance testing*, GRT) effettuato in corso di rebound virale e nel considerare l'utilizzo di nuovi farmaci, come ad esempio ibalizumab (IBA) e fostemsavir (FTR), in coloro che presentano opzioni terapeutiche limitate (1).

Il rischio della pan-resistenza

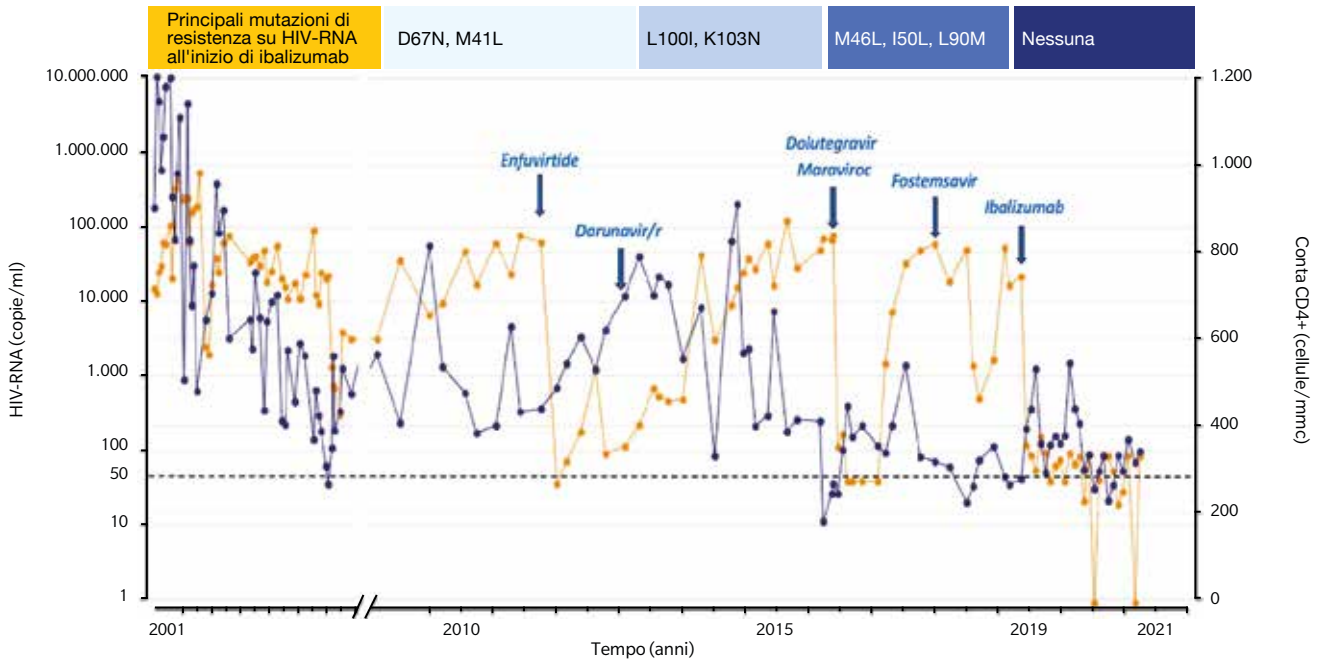
La prevalenza della farmacoresistenza a tre e quattro classi di farmaci è stata stimata intorno al 5-10% in Europa e inferiore al 3% in Nord America e si associa ad un alto tasso di morbilità e mortalità; inoltre, seppur la pan-resistenza a HIV, definita come la ridotta suscettibilità a cinque classi antiretrovirali [inclusi gli inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTI), gli inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI), gli inibitori della proteasi (PI) e gli inibitori delle integrasi (INSTI)], risulti ancora aneddotica, si teme che possa diventare un problema rilevante sia per la gestione dell'infezione da HIV nel singolo individuo sia nel contesto della salute pubblica (2, 3). A supporto di questo, *Volpe et al.* nel 2015 hanno descritto il caso di un uomo di 40 anni ricoverato per sindrome simil-influenzale e con test di *screening* per HIV inizialmente negativo, che a distanza di 6 mesi presentava test anticorpale di controllo positivo per HIV-1 e resistenza genotipica e/o fenotipica a diversi farmaci appartenenti alle cinque classi (NRTI, NNRTI, PI, INSTI e inibitori della fusione) (4).
Puertas et al. nel 2020 hanno descritto il primo caso di resistenza estesa a cinque classi di antiretrovirali orali, inclusi gli INSTI di seconda generazione dolutegravir e bictegravir, in un uomo con diagnosi di infezione da HIV-1 risalente al 1989 e lunga storia di mancata risposta virologica a molteplici regimi di trattamento (5).
In entrambi i casi descritti, la soppressione virologica è stata ottenuta successivamente ad una accurata analisi del profilo di resistenza genotipico e fenotipico e costruendo regimi terapeutici personalizzati che si discostano in particolare modo dai regimi di prima linea che sarebbero stati raccomandati nel primo caso di PLWH naive al trattamento, sottolineando ancora una volta l'utilità di effettuare i GRT al momento della diagnosi per mirare alla terapia altamente personalizzata ed efficace.
Per affrontare le difficoltà legate al management dei PLWH con virus farmacoresistente, negli ultimi anni è diventata più urgente la necessità di sviluppare farmaci con nuovi meccanismi d'azione, tra cui fostemsavir, un inibitore dell'*attachment*, lenacapavir, un inibitore del capside, islatravir, un inibitore nucleosidico della traslocazione della trascrittasi inversa e ibalizumab, un anticorpo monoclonale umanizzato anti-CD4+ che blocca l'ingresso di HIV legandosi ai recettori CD4+ dei linfociti T.

> Il controllo dell'epidemia di HIV deve comprendere anche la gestione dei pazienti con infezione multi-resistente e pan-resistente mediante una strategia guidata dai test di resistenza

La casistica

Al fine di approfondire nella pratica clinica il concetto di pan-resistenza in HIV, riportiamo di seguito la recente esperienza del nostro centro di Malattie Infettive dell'IRCCS Ospedale San Raffaele (6). I tre casi clinici descritti hanno in comune la stessa strategia terapeutica, che si basa sulla valutazione approfondita di tutti i GRT disponibili sia su HIV-RNA plasmatico sia su HIV-DNA

FIG. 1 Trend viro-immunologico storico e in corso di terapia con IBA + OBR, tratto da case series (6)



Pazienti HTE con HIV pan-resistente hanno ottenuto il controllo virologico con ibalizumab combinato al *recycling* di enfuvirtide e ad un OBR scelto sulla base di un accurato studio delle resistenze

di cellule mononucleate periferiche (*peripheral blood mononuclear cells*, PBMC) per ottenere un regime di base ottimizzato (*optimized background regimen*, OBR) che combini l'attività antiretrovirale residua di antiretrovirali selezionati e la somministrazione di un farmaco con nuovo meccanismo di azione, nei nostri casi IBA somministrato per via sistemica ogni quindici giorni in regime di day hospital.

Alla baseline, definita come inizio del nuovo regime terapeutico OBR + IBA, i tre PLWH condividevano una storia di infezione da HIV-1 di lunga data, acquisita in età adulta e trattata a partire dal 1986 e dal 1995 in due casi, trasmessa per via materno-fetale nel 1996 e in trattamento dal 1997 nel terzo caso. In tutti e tre i casi la storia clinica era stata caratterizzata da gravi infezioni opportunistiche secondarie ad un basso livello di linfociti CD4+ e da viremie persistentemente positive, tuttavia con una condizione di buona stabilità clinica e assenza di complicanze negli anni più recenti.

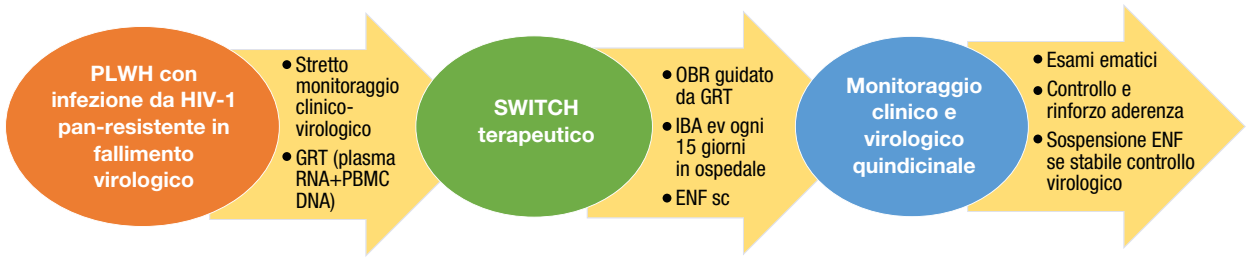
Il controllo virologico

I tre casi descritti con infezione da HIV pan-resistente hanno raggiunto il controllo virologico dopo aver introdotto IBA, impiegato nuovamente enfuvirtide (ENF) e ricevuto un OBR basato su tutte le mutazioni riscontrate nei GRT a nostra disposizione. Inoltre, durante il periodo di osservazione è stato osservato un lieve aumento della conta delle cellule CD4+ e nessuno di loro ha sviluppato infezioni opportunistiche.

La terapia con IBA prevede un'infusione per via endovenosa ogni due settimane in regime ospedaliero; questa strategia ha contribuito a migliorare in modo sostanziale l'aderenza all'ART nella nostra casistica ed è stata proseguita senza interruzione anche durante la pandemia di COVID-19. L'unico evento avverso emerso nei casi qui riportati è stato il discomfort locale in sede di iniezione sottocutanea di ENF; tuttavia, esso non ha limitato l'aderenza complessiva alla terapia, e la sospensione di ENF, una volta raggiunta la stabile soppressione virologica, non ha influito sull'efficacia complessiva del trattamento.

Nonostante la farmacoresistenza documentata a tutte le classi antiretrovirali approvate e il fallimento in corso di terapia con FTR con riscontro di ridotta sensibilità a temsavir, i tre PLWH hanno mantenuto una carica virale stabilmente inferiore alle 100 copie/mL e prevalentemente inferiore alle 50 copie/mL in un caso (**Figura 1**) e nei due restanti casi rispettivamente stabilmente inferiore alle 1.000 copie/mL e prevalentemente inferiore alle 50 copie/mL.

FIG. 2 Gestione delle PLWH con infezione da HIV-1 pan-resistente in fallimento virologico



Ad oggi, le cause di fallimento virologico nei PLWH in trattamento con FTR necessitano di ulteriori analisi; nello studio BRIGHTE era stato evidenziato che il fallimento terapeutico fosse dovuto a sostituzioni della gp120 precedentemente associate a una ridotta suscettibilità fenotipica a temsavir, il composto attivo derivato da FTR (7). Tuttavia, poiché tali sostituzioni amminoacidiche non alterano il meccanismo d'azione dei farmaci che interferiscono con l'ingresso di HIV, l'uso sequenziale di diversi inibitori dell'*entry*, nel nostro caso di FTR e poi di IBA, non ha compromesso l'efficacia di IBA.

Strategia terapeutica guidata dai GRT

L'approccio descritto include il *recycling* di ENF, farmaco che ha dimostrato di avere potenziale attività residua in PLWH già esposti e falliti allo stesso principio attivo, qualora si trovino nell'impossibilità di costruire un regime con almeno tre farmaci attivi, e di migliorarne la sopravvivenza in modo statisticamente significativo (8). Altri vantaggi di combinare ENF ed IBA anche solo per un breve periodo si basano sia sull'attività sinergica delle due molecole riscontrata *in vitro* sia sulla mancanza di una resistenza crociata tra i componenti (9).

Ibalizumab non presenta cross-resistenza agli altri ARV e garantisce l'aderenza grazie ad un attento monitoraggio favorito dalla somministrazione ospedaliera

In conclusione, intraprendere una strategia terapeutica guidata dai GRT per le persone che vivono con un'infezione da HIV-1 pan-resistente è possibile ed efficace nella pratica clinica. La combinazione del *recycling* di ENF, dell'introduzione di un nuovo farmaco che non riporta alcuna resistenza crociata nei confronti degli antiretrovirali disponibili, di un attento monitoraggio clinico e virologico favorito dalla somministrazione ospedaliera di IBA ogni due settimane, e di contatti e *reminder* più frequenti in caso di difficile aderenza al trattamento, si sono rivelati complessivamente un punto di svolta nel raggiungimento del controllo virologico in PLWH sottoposti a molteplici regimi terapeutici negli ultimi 20-30 anni e noti per ripetuti fallimenti virologici (**Figura 2**).

1. European AIDS Clinical Society Guidelines for treatment of people living with HIV. EACS Guidelines version 10.1, October 2020. https://www.eacsociety.org/files/guidelines-10.1_30032021_1.pdf
2. Lombardi F, Giacomelli A, Armenia D, et al. Prevalence and factors associated with HIV-1 multi-drug resistance over the past two decades in the Italian ARCA database. Int J Antimicrob Agents. 2020; 28:106252.
3. Galli L, Parisi MR, Poli A, et al. Burden of disease in PWH harboring a multidrug-resistant virus: data from the PRESTIGIO registry. Open Forum Infect Dis. 2020; 7:ofaa456.
4. Volpe JM, Ward DJ, Napolitano L, et al. Five antiretroviral drug class-resistant HIV-1 in a treatment-naive patient successfully suppressed with optimized antiretroviral drug selection. J Int Assoc Provid AIDS Care. 2015; 14(5):398-401.
5. Puertas MC, Ploumidis G, Ploumidis M, et al. Pan-resistant HIV-1 emergence in the era of integrase strand-transfer inhibitors: a case report. Lancet Microbe. 2020; 1:e130-e135.
6. Canetti D, Muccini C, Spagnuolo V, et al. Achieving virological control in pan-resistant HIV-1 infection: A case series. EBioMedicine. 2022; 77:103906.
7. Lataillade M, Lalezari JP, Kozal M, et al. Safety and efficacy of the HIV-1 attachment inhibitor prodrug fostemsavir in heavily treatment-experienced individuals: week 96 results of the phase 3 BRIGHTE study. Lancet HIV. 2020; 7:e740-e751.
8. Cossarini F, Galli L, Sagnelli C, et al. Survival of HIV-1 infected multidrug-resistant patients recycling enfuvirtide after a previous failure. J Acquir Immune Defic Syndr. 2009; 51:179-184.
9. Rose R, Gartland M, Li Z, et al. Clinical evidence for a lack of cross-resistance between temsavir and ibalizumab or maraviroc. AIDS. 2022; 36(1):11-18.

janssen
Con Te®

HIV
Non fermiamoci

HIVNonFermiamoci

Per imparare a guardare oltre l'HIV

Un sito **tutto nuovo**, pensato per **voi**

C'è ancora tanto da sapere sull'**HIV**: è questa l'idea che ispira **HIVNonFermiamoci**, punto di incontro per i pazienti HIV positivi e i loro familiari.

Oggi il sito si rinnova e si arricchisce di contenuti spiegati in modo semplice ed efficace, per sensibilizzare il pubblico nei confronti di una malattia su cui circolano ancora tanti pregiudizi e per fare chiarezza sui sintomi da non sottovalutare.

Suggerisci **HIVNonFermiamoci** ai tuoi pazienti!

VISITA IL SITO

www.janssenconte.it/it-it/hivnonfermiamoci

Scansiona il QRcode e accedi alla sezione

Scopri la playlist di **HIVNonFermiamoci**

YouTube

janssen Infectious Diseases & Vaccines

PHARMACEUTICAL COMPANIES OF Johnson & Johnson

CP-313155

La strada per il successo terapeutico nel paziente *difficult-to-treat*

Giuseppe Lapadula
Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Milano-Bicocca, Milano

La complessità del paziente

Il paziente con infezione da HIV "difficile da trattare" quasi sempre ha alle spalle una lunga storia terapeutica, complessa, costellata di effetti collaterali (tossici o idiosincrasici), reazioni allergiche o intolleranze che limitano fortemente le possibilità terapeutiche (LTO, *Low Therapeutic Options*). È molto frequente, inoltre, che il paziente abbia un atteggiamento di scarsa aderenza alla terapia, problema acuito dal progressivo aumento della complessità e del "carico di compresse" necessarie nei "regimi di salvataggio". Ad un quadro già di per sé complesso, si aggiunge la frequente presenza di problematiche socio-assistenziali e psicologiche, a loro volta associate ad un maggior rischio di scarsa aderenza e sviluppo di resistenze (1). Infine, la lunga storia di malattia si accompagna spesso alla presenza di comorbilità, di terapie concomitanti con il potenziale di complesse interazioni farmacologiche e di uno stato immunologico deteriorato e una storia di eventi AIDS-*defining*, che rendono improcrastinabile la necessità di arrestare la replicazione virale. Purtroppo, talvolta ciò che il medico curante vede come una priorità (la soppressione della replicazione virale), non lo è per il paziente, che ha altri obiettivi e necessità.

Le difficoltà dei curanti

Dopo anni di stallo, in cui l'introduzione di farmaci con nuovi meccanismi di azione o capaci di agire sui virus farmaco-resistenti, appariva rallentata rispetto al passato, l'attuale *pipeline* della terapia antiretrovirale offre novità incoraggianti. Il numero limitato di pazienti con virus multiresistenti e la parcellizzazione della loro presenza sul territorio nazionale rende l'accesso ai farmaci fortemente penalizzato rispetto ad un recente passato. La progressiva perdita di *expertise* nel trattamento dei virus "difficili" nei centri clinici, la necessità di un approccio multidisciplinare e l'assenza di un programma nazionale uniforme di accesso precoce ai farmaci antiretrovirali innovativi (nell'ambito o meno di protocolli di ricerca) sono infatti limiti che i clinici sono costretti a fronteggiare su base individuale. L'efficacia a breve e lungo termine dei farmaci di nuova introduzione rischia di essere sminuita se la loro disponibilità viene limitata per motivi economici o amministrativi e, soprattutto, se vengono utilizzati in successione tra loro, e non adeguatamente affiancati da almeno uno o (meglio) due farmaci con attività antivirale conservata, inclusi farmaci non ancora in commercio.

> Malgrado il successo della ART, il trattamento dei pazienti con HIV multiresistente resta oggi una delle sfide più impegnative

Un caso clinico emblematico

La nostra paziente è una donna sessantenne, sieropositiva ed in terapia antiretrovirale da circa 20 anni, con un percorso clinico caratterizzato da scarsa aderenza, intolleranza ai farmaci e ripetuti fallimenti virologici con sviluppo di resistenze a tutte le classi farmacologiche impiegate, inclusi gli inibitori dell'integrasi e l'inibitore dell'*attachment* fostemsavir. Nel corso dei molti e complessi regimi di "salvataggio" succedutisi negli anni, la paziente si è anche mostrata allergica a darunavir (diagnosi confermata da *rechallenge* con ricorrenza di esteso *rash* cutaneo). Negli anni, la viremia della paziente è rimasta quasi costantemente rilevabile ed i test di resistenza hanno mostrato un progressivo accumulo di mutazioni. La **Tabella 1** mostra l'evoluzione del pattern mutazionale del virus in risposta ai diversi regimi prescritti. La conta dei CD4+ si era progressivamente ridotta, fino a raggiungere, a fine 2019, valori <200 cellule/mmc (**Figura 1**). La paziente si presentava alla visita con una conta di CD4+ di 156 cellule/mmc e una viremia di 135.000 copie/mL, in corso di trattamento con tenofovir/emtricitabina, lopinavir/ritonavir, etravirina e dolutegravir. Il test di resistenza mostrava estese resistenze su trascrittasi inversa (41L, 138A, 184V, 210W, 215Y, 190Q), proteasi (10I, 71T, 84V, 89V, 90M) ed integrasi (140S e 148H). Al colloquio, la paziente ammetteva di avere una aderenza al trattamento altalenante, attribuendola agli effetti avversi e all'elevato *pill burden*, poichè considerava la propria qualità della vita altrettanto importante dei parametri viro-immunologici.
Tuttavia, emergeva la forte motivazione della paziente a sottoporsi ad un intervento di chirurgia bariatrica. A partire da

Anche nella paziente con virus MDR e scarsa aderenza, la disponibilità di un farmaco innovativo come ibalizumab apre a nuove possibilità terapeutiche

TAB. 1 Evoluzione del pattern di resistenza del virus (test di resistenza selezionati)

Data	Terapia in corso	Mutazioni di resistenza	Interpretazione[1]
07/2006	TDF+DDI+LPV/r	RT: M41L, T215Y Pro: L10I, I13V, M46I, I54V, L63P, A71T, I84V, L90M	ABC, AZT, 3TC, TDF EFV, NVP, ETR ATV, DRV, LPV
04/2009	TDF+3TC+EFV	RT: M41L, L74V, V118I, M184V, L210W, T215Y Pro: L10I, I13V, I62V, L63P, A71T, I84V, L90M Tropismo CCR5	ABC, AZT, 3TC, TDF EFV, NVP, ETR ATV, DRV, LPV MVC
01/2012	RAL+ETR+MVC	RT: 41L, E138A, L210W, T215D Pro: L10I, A71T, I84V, L89V, L90M INT: G140S, Q148H Tropismo CCR5	ABC, AZT, 3TC, TDF EFV, NVP, ETR ATV, DRV, LPV RAL, EVG, DTG MVC
11/2012	TDF/FTC+LPV/r+ETR+MVC	RT: M41L, E138A, L210W, T215Y Pro: L10I, A71T, I84V, L89V, L90M INT: G140S, Q148H Tropismo CXCR4	ABC, AZT, 3TC, TDF EFV, ETR, RPV ATV, DRV, LPV RAL, EVG, DTG MVC
01/2018	TDF/FTC+LPV/r+DTG+Fostemsavir	RT: M41L, L210W, T215Y, E138A, G190Q, Pro: L10I, L63P, I84V, L89V, L90M INT: E138K, G140S, Q148H, T97A Resistenza fenotipica a Fostemsavir	ABC, AZT, 3TC, TDF EFV, ETR, RPV ATV, DRV, LPV RAL, EVG, DTG FOS
12/2020	TAF/FTC+LPV/r+ETR+DTG	RT: M41L, M184V, L210W, T215Y, K101E. E138A, G190Q Pro: I84V, L89V, L90M INT: E138K, G140S, Q148H, T97A Tropismo CCR5	ABC, AZT, 3TC, TDF EFV, ETR, RPV, DOR ATV, DRV, LPV RAL, EVG, DTG MVC

[1]Il codice colore rappresenta la suscettibilità a ciascun farmaco secondo l'interpretazione del test di resistenza (**Resistenza di alto grado** in rosso, **Resistenza intermedia/basso grado** in arancione, **Suscettibilità** in verde)

questo obiettivo comune, veniva quindi concordato un nuovo accordo terapeutico, finalizzato alla riduzione del carico farmacologico orale e all'ottenimento di una condizione viro-immunologica che potesse permettere l'intervento.

La scelta di IBA

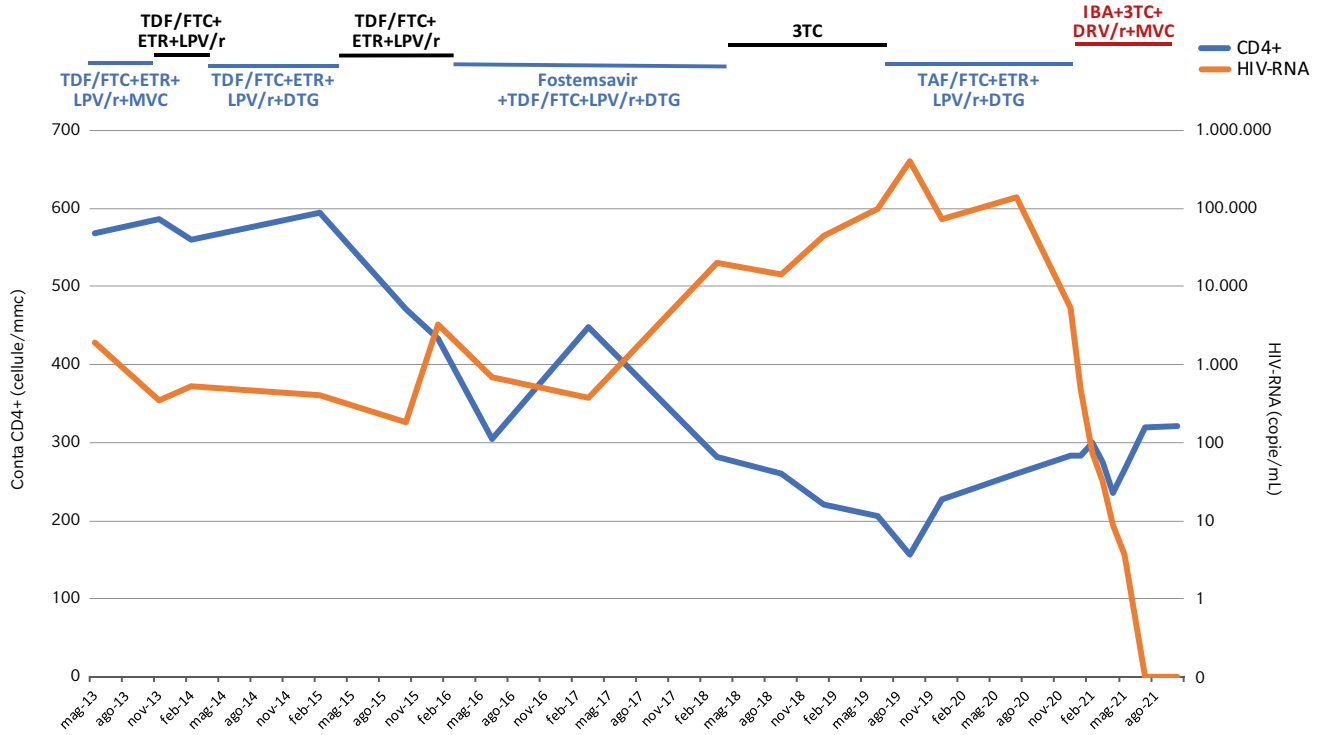
Dell'intero armamentario farmacologico antiretrovirale, l'unico farmaco accessibile con prevedibile piena efficacia sul virus della paziente era ibalizumab (IBA), il primo anticorpo monoclonale anti-CD4+ con dimostrata attività antivirale sui virus HIV MDR, inclusi i ceppi resistenti ad altri inibitori dell'*entry* virale come fostemsavir (2-4). Il farmaco veniva acquistato grazie al fondo destinato dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) all'acquisto di farmaci non ancora commercializzati, che rappresentino una speranza di cura per specifici pazienti affetti da particolari e gravi patologie (Fondo 5%) (5). Per preservare l'efficacia di IBA nel lungo termine risultava però fondamentale individuare una combinazione di farmaci di accompagnamento almeno parzialmente attivi. Data l'impossibilità di co-somministrazione con altri farmaci sperimentali per i criteri stringenti di arruolamento negli studi, l'unica possibilità risultava il riutilizzo di farmaci già impiegati ma con possibile attività residua, incluso darunavir, (a cui la paziente era allergica). Dopo un efficace protocollo di desensibilizzazione rapida a darunavir (6), la paziente iniziava una terapia con IBA, somministrato ogni 15 giorni per via endovenosa, in associazione a darunavir/ritonavir 600/100 mg per 2 volte al giorno, lamivudina e maraviroc, quest'ultimo sulla scorta dell'apparente reversione del virus a tropismo R5.

Quanto a carico complessivo di terapia orale, la nuova terapia ha rappresentato per la paziente una notevole semplificazione e ha favorito un monitoraggio periodico della compliance: questo schema di terapia di combinazione ha permesso di ridurre la carica virale a livelli non rilevabili, un risultato mai ottenuto dalla paziente nei precedenti 10 anni (**Figura 1**). Nonostante i disagi connessi alla necessità di presentarsi periodicamente in ospedale, la notevole motivazione della paziente e la soddisfazione legata alla riduzione degli effetti avversi gastrointestinali dopo il cambio della terapia, hanno garantito la piena aderenza al programma terapeutico concordato. L'ultimo controllo viro-immunologico mostra una viremia plasmatica non rilevabile ed una conta di CD4+ di 444 cellule/mmc. La paziente si è potuta sottoporre, con successo, al trattamento desiderato.

Conclusioni

I virus HIV con opzioni terapeutiche estremamente ridotte, per quanto poco frequenti, rappresentano una sfida ancora molto complicata. La disponibilità di farmaci con nuovi e innovativi meccanismi d'azione, come ibalizumab e, in futuro, inibitori del capside e dell'*attachment*, apre nuovi scenari

FIG. 1 Andamento dei parametri viro-immunologici (viremia HIV plasmatica e conta CD4+) e trattamenti antiretrovirali effettuati nel corso degli ultimi 10 anni



terapeutici che, però, è necessario sfruttare con giudizio. A partire dall'*expertise* sulle farmacoresistenze e sulla terapia antiretrovirale in generale, è auspicabile formare figure e strutture di riferimento, locale e sovralocale, con competenze multidisciplinari, cliniche, di ricerca e regolatorie, per poter garantire ai pazienti con bisogni terapeutici "speciali" l'accesso precoce a regimi terapeutici efficaci, includendo farmaci antiretrovirali innovativi, anche prima della loro commercializzazione.

In questo contesto, IBA si è dimostrato, nel caso clinico descritto, un farmaco fondamentale. Il vantaggio dell'utilizzo di questo anticorpo monoclonale nel trattamento dei virus HIV multiresistenti si basa su diversi aspetti. L'assenza di effetti avversi farmaco-correlati è utile a migliorare la tollerabilità dei regimi di salvataggio. La necessità di somministrazione per via parenterale, benchè ponga alcune difficoltà dal punto di vista organizzativo, può essere sfruttata sia per ridurre il carico farmacologico orale (che spesso i pazienti preferiscono), sia per concordare con i pazienti un follow-up "stretto" e personalizzato, stabilire un contatto periodico e fornire continui aiuti per favorire l'aderenza.

Nel caso clinico ibalizumab si è dimostrato fondamentale grazie a caratteristiche di efficacia e sicurezza e alla garanzia di una piena aderenza

Il profilo di dimostrata efficacia virologica e la capacità di garantire un recupero di CD4+ sono caratteristiche di IBA e lo rendono indicato anche nei pazienti con elevate viremie e basse conte linfocitarie (come spesso sono i pazienti con infezioni da virus multiresistenti). Infine l'effetto sinergico e l'assenza di resistenza crociata con gli altri farmaci, inclusi gli inibitori dell'*entry* e dell'*attachment*, rende utilizzabile IBA anche in presenza di prolungate esposizioni farmacologiche e complessi pattern mutazionali.

1. Benson C, et al. Antiretroviral Adherence, Drug Resistance, and the Impact of Social Determinants of Health in HIV-1 Patients in the US. AIDS and Behavior 2020; 24:3562-3573.
2. Emu B, et al. Phase 3 Study of Ibalizumab for Multidrug-Resistant HIV-1. New England Journal of Medicine 2018; 379:645-654.
3. Gathe JC, et al. Efficacy, Pharmacokinetics, and Safety Over 48 Weeks With Ibalizumab-Based Therapy in Treatment-Experienced Adults Infected With HIV-1: A Phase 2a Study. Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes (1999) 2021; 86:482-489.
4. Rose R, et al. Clinical evidence for a lack of cross-resistance between temsavir and ibalizumab or maraviroc. AIDS 2022; 36:11-18.
5. Agenzia Italiana del Farmaco. Fondo Nazionale AIFA ("Fondo 5%"). https://www.aifa.gov.it/en/fondo-nazionale-aifa. Ultimo accesso: 24/04/2022.
6. Bravo MC, et al. Hypersensitivity reaction to darunavir and desensitization protocol. Journal of Investigational Allergology & Clinical Immunology 2009; 19:250-251.

Infezione da HIV-1
Le opportunità di trattamento a base di darunavir/cobicistat

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

REZOLSTA®
(darunavir 800 mg/cobicistat 150 mg) compresse

NEL PAZIENTE COMPLESSO CON HIV-1

ART-*naïve* e ART-*experienced*[1]

SYMTUZA®

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.

IN *DUAL THERAPY*[2] NEL PAZIENTE CON HIV-1[3]

REZOLSTA®

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).

REZOLSTA® 800 mg/150 mg compresse rivestite con film – flacone contenente 30 compresse.
A.I.C. n. 043776018/E.
Prezzo al pubblico in vigore alla data di deposito: € 900,00.*

*Sono fatte salve eventuali riduzioni e/o modifiche imposte dall'Autorità Sanitaria competente.

Scansionare il QR Code per visualizzare l'RCP di

SYMTUZA® REZOLSTA®

Acronimi
ART, terapia antiretrovirale; **HIV-1**, virus dell'immunodeficienza umana di tipo 1.

Bibliografia
1. SYMTUZA®. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto. 2. Taramasso L et al. AIDS Res Ther 2019; 16(1): 21. 3. REZOLSTA®. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

Materiale ad esclusivo uso degli Operatori Sanitari.
Depositato presso AIFA in data 18/05/2022
- RCP di SYMTUZA® e di REZOLSTA® sono inclusi nel materiale - CP-315672

Janssen
PHARMACEUTICAL COMPANIES OF Johnson & Johnson

Perché scegliere D/C/F/TAF nei pazienti ART-naive ed experienced: i dati dalla coorte ICONA

Alessandro Tavelli[1,2], Daniele Tomasoni[1], Antonella d'Arminio Monforte[1,2]
[1] Clinica di Malattie Infettive e Tropicali, ASST Santi Paolo e Carlo, Milano
[2] Fondazione Icona, Milano

L'utilizzo degli inibitori della proteasi (PI) ha radicalmente aumentato l'aspettativa di vita delle persone con infezione da HIV (*People Living with* HIV, PLWH), benché inizialmente gravati da tossicità metabolica e cardiovascolare e da un elevato *pill burden* (1). Darunavir (DRV), PI di seconda generazione in uso da 15 anni, è disponibile anche nella formulazione a singola compressa darunavir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamide (D/C/F/TAF) per il trattamento dei pazienti con HIV, sia ART-naive che ART-experienced.
L'efficacia e la sicurezza di D/C/F/TAF sono state dimostrate negli studi clinici randomizzati AMBER (ART-naive) ed EMERALD (ART-experienced in soppressione virologica), in cui elevate percentuali di PLWH hanno rispettivamente raggiunto (91,4%) o mantenuto (97,5%) la soppressione virale (2-3).

Nonostante negli ultimi anni la scelta del "terzo farmaco" sia progressivamente virata sugli inibitori delle integrasi (INSTI) per i soggetti ART-naive, darunavir è ancora raccomandato dalle linee guida internazionali (4-5) sulla base di alcune caratteristiche, in particolare per l'elevata barriera genetica: è infatti specificamente raccomandato in situazioni difficili, come in mancanza del test di resistenza al genotipo (GRT) o quando si sospetti una scarsa aderenza da parte del paziente (6).
D/C/F/TAF rappresenta anche una valida opzione nell'ottica della strategia di *rapid start*, in mancanza di un test genotipico o della valutazione dell'HLA-B*57:01 (7-8) e con la combinazione in singola compressa (*single tablet regimen*, STR), garantisce lo scenario migliore in termini di semplificazione terapeutica.

Grazie a caratteristiche come l'efficacia e l'elevata barriera genetica, darunavir mantiene un ruolo nelle Linee guida, in modo particolare nei soggetti senza GRT e a rischio di bassa aderenza

L'esposizione ai boosted-PI è stata tuttavia associata ad un peggioramento del profilo metabolico ma, per contro, DRV non sembra essere associato all'aumento di peso (9) nè agli eventi avversi neuropsichiatrici tipici degli INSTI (10).

Lo studio

I ricercatori della coorte ICONA hanno raccolto informazioni sulla numerosità e sulle caratteristiche dei soggetti che hanno iniziato D/C/F/TAF in un contesto *real world*, nonché identificato i predittori della scelta di questo regime terapeutico.
È stato condotto uno studio trasversale osservazionale basato sui dati della coorte, che ha incluso PLWH adulti (≥18 anni) che, da gennaio 2017 a novembre 2020, hanno iniziato da ART-naive il regime D/C/F/TAF, o un regime basato su F/TAF + INSTI (F/TAF/DTG, F/TAF/BIC o F/TAF/EVG/cobi) - o F/TAF + NNRTI (F/TAF/RPV), - o il regime dual 3TC/DTG, oppure che sono passati per la prima volta a D/C/F/TAF da qualsiasi altro regime, indipendentemente dalla viremia al momento dello switch.
Gli obiettivi erano identificare i predittori di scelta di D/C/F/TAF (in regime singola o multi pillola) nei soggetti ART-naive rispetto a ciascuno degli altri gruppi considerati, e valutare i predittori di switch a questo regime nei pazienti provenienti da regimi senza boosted-DRV.
Dal punto di vista metodologico, sono state descritte le caratteristiche della popolazione in studio al momento dell'inizio di D/C/F/TAF, e confrontate mediante test Chi-quadrato e Kruskal-Wallis dopo stratificazione per regime di inizio nel gruppo ART-naive e per regime di provenienza nel gruppo ART-experienced. Sono stati costruiti modelli di regressione logistica univariata e multivariata per identificare i fattori associati alla probabilità di iniziare D/C/F/TAF vs. (i) 3TC/DTG o (ii) F/TAF + INSTI o (iii) F/TAF/RPV nel gruppo ART-naive e per identificare i fattori associati al passaggio a D/C/F/TAF senza precedente esposizione a boosted-DRV nei pazienti ART-experienced.

TAB. 1 Caratteristiche dei pazienti ART-naive arruolati nello studio

	2DR-INSTI N=238	11.6%	F/TAF-INSTI N=1365	66.6%	F/TAF-NNRTI N=158	7.7%	D/C/F/TAF N=289	14.1%	p	Totale N=2050	100.0%
Regime ARV, n (%)									<0.001		
3TC/DTG	238	100.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00		238	11.61
F/TAF/BIC	0	0.00	464	34.00	0	0.00	0	0.00		464	22.63
F/TAF/DTG	0	0.00	587	46.00	0	0.00	0	0.00		587	28.63
F/TAF/EVG/cobi	0	0.00	315	23.10	0	0.00	0	0.00		315	15.37
F/TAF/RPV	0	0.00	0	0.00	158	100.00	0	0.00		158	7.71
D/C/F/TAF	0	0.00	0	0.00	0	0.00	289	100.00		289	14.10
STR, n (%)	84	35.30	778	57.00	150	94.90	135	46.70	<0.001	1147	55.95
Nato in Italia, n (%)	169	71.01	1,009	73.92	116	73.42	209	72.32	0.789	1,503	73.32
Sesso, maschio, n (%)	210	88.24	1,146	83.93	116	73.42	243	84.08	0.001	1,715	83.66
Anno di calendario, mediana (IQR)	2020	2019-2020	2019	2018-2020	2018	2018-2018	2019	2018-2019	<0.001	2019	2018-2020
Età, mediana (IQR)	38	29-48	41	32-51	37	30-47	41	33-48	0.002	40	31-50
Regione Italia, n (%)								<0.001			
Nord	105	44.10	807	59.12	75	47.47	94	32.53		1081	52.73
Centro	120	50.42	361	26.45	62	39.24	99	34.26		642	31.32
Sud/Isole	13	5.46	197	14.40	21	13.29	96	33.22		327	15.95
Modalità di trasmissione di HIV, n (%)									0.006		
Eterosessuale	72	30.25	543	39.78	51	32.28	112	38.75		778	37.95
TD/ex-TD per via EV	15	6.30	80	5.86	13	8.23	18	6.23		126	6.15
MSM	135	56.72	652	47.77	81	51.27	124	42.91		992	48.39
Altro/Sconosciuto	16	6.72	90	6.59	13	8.23	35	12.11		154	7.51
HBsAg pos, n (%)	0	0.00	41	3.00	7	4.43	5	1.73	0.041	53	2.59
HCVAb pos, n (%)	13	5.46	73	5.35	11	6.96	14	4.84	0.021	111	5.41
Fumatore attivo, si, n (%)	106	44.5	473	34.6	67	42.4	86	29.76	0.003	732	35.71
AIDS, sì, n (%)	2	0.84	163	11.9	0	0.0	58	20.1	<0.001	223	10.9
CD4, cellule/mmc, mediana (IQR)	483	344-702	302	99-504	546	438-697	200	74-387	<0.001	337	130-546
<200, n (%)	11	4.62	513	37.58	1	0.63	144	49.83		669	32.63
200-350, n (%)	51	21.43	267.0	19.56	19	12.0	51.0	17.65		388.0	18.93
350-500, n (%)	63	26.47	238.0	17.44	45	28.5	42.0	14.63		388.0	18.93
>500, n (%)	113	47.48	347	25.42	93	48.86	52	17.99		605	29.51
HIV-RNA, log10 copie/mL, mediana (IQR)	4.46	3.80-4.91	5.04	4.41-5.62	4.13	3.62-4.56	5.19	4.63-5.64	<0.001	4.89	4.26-5.52
HIV-RNA > 5 log copie/mL, n (%)	47	19.57	675	49.45	4	2.53	160	55.36	<0.001	866	43.22
CD4/CD8 ratio, mediana (IQR)	0.61	0.39-0.80	0.33	0.16-0.57	0.6	0.41-0.83	0.25	0.11-0.43	<0.001	0.37	0.18-0.63
eGFR, CKD-EPI, ml/min, mediana (IQR)	107.2	94.2-117.5	106.6	92.8-117.2	110.2	98.5-119.9	109.3	98.3-119.1	0.009	107.4	94.1-117.7
BMI, Kg/m², mediana (IQR)	23.4	21.3-25.7	23	20.9-25.1	23.4	21.5-26.1	22.6	20.9-24.3	0.025	23.1	0.034
Giorni da diagnosi HIV a inizio ART, mediana (IQR)	30	18-74	21	11-44	52	28-223	22	12-50	<0.001	24	13-52
≤14 giorni *(rapid start)*, n (%)	34	14.29	490	35.90	15	9.49	101	34.95	<0.001	640	31.22

Risultati nei pazienti ART-naive

2.050 soggetti ART-naive hanno soddisfatto i criteri di inclusione: 289 (14.1%) hanno iniziato il regime D/C/F/TAF, 238 (11,6%) 3TC/DTG, 1.365 (66.6%) F/TAF + INSTI e 158 (7.7%) F/TAF/RPV. L'età mediana dei soggetti era di 40 anni, con 83.7% maschi e 73.3% italiani. La conta dei CD4 mediana era di 337 cellule/mmc, l'HIV-RNA mediano era 4.89 log10 copie/mL. L'11% dei pazienti aveva una diagnosi di AIDS. Il 31% dei pazienti ha iniziato la ART entro 14 giorni dalla diagnosi di HIV *(rapid start)* e il 55.9% con una STR. Sono state identificate significative differenze tra i 4 gruppi di pazienti (**Tabella 1**).

I principali predittori indipendenti dell'inizio del regime D/C/F/TAF vs 3TC/DTG erano la presenza di AIDS alla diagnosi, un HIV-RNA >100.000 copie/mL, una conta dei CD4 <200 cellule/mmc.

D/C/F/TAF è stato scelto da gennaio 2017 come prima linea nel 16% di tutte le triplici F/TAF-based

I soggetti con D/C/F/TAF avevano una maggiore probabilità di *rapid start* rispetto a 3TC/DTG. Una minore probabilità di iniziare D/C/F/TAF vs 3TC/DTG è stata osservata negli anni più recenti. I pazienti trattati presso centri del Sud Italia avevano una maggiore probabilità di iniziare D/C/F/TAF rispetto a quelli del Centro Italia (**Tabella 2A**).

I principali predittori indipendenti dell'avvio di D/C/F/TAF rispetto ai soggetti che iniziavano F/TAF + INSTI erano la diagnosi di AIDS e la conta dei CD4 <200 cellule/mmc (vs >500). Nessuna differenza è stata osservata riguardo all'HIV-RNA basale. Una

TAB. 2A Odds Ratio (OR) e Adjusted Odds Ratio (AOR) di iniziare D/C/F/TAF vs dual 3TC/DTG in pazienti ART-naive attraverso modelli di regressione logistica

	Inizio di D/C/F/TAF vs 3TC/DTG					
	OR	**95% CI**	**p**	**AOR***	**95% CI**	**p**
Sesso, Maschi (vs. Femmine)	0.70	0.43-1.17	0.174	0.74	0.3-1.84	0.514
Età, per incremento di 10 anni	1.21	1.04-1.41	**0.016**	0.95	0.73-1.24	0.722
Anno di calendario, per incremento di 1 anno	0.36	0.29-0.45	**<0.001**	0.34	0.26-0.45	**<0.001**
Modalità di trasmissione di HIV						
Eterossessuali	1.00			1.00		
TD/ex-TD	0.77	0.37-1.63	0.496	1.83	0.57-5.92	0.313
MSM	0.59	0.4-0.87	**0.007**	1.29	0.63-2.65	0.486
Altro/sconosciuto	1.41	0.73-2.72	0.312	4.03	1.4-11.62	**0.01**
Nato in Italia	1.07	0.73-1.56	0.74	0.94	0.49-1.82	0.858
Regione Italia						
Centro	1.00			1.00		
Nord	1.09	0.74-1.59	0.677	1.59	0.89-2.83	0.115
Sud/Isole	8.95	4.73-16.93	**<0.001**	15.26	6.01-38.71	**<0.001**
Educazione universitaria (vs. inferiore)	0.57	0.34-0.95	**0.032**	0.76	0.32-1.81	0.535
AIDS	29.63	7.15-122.72	**<0.001**	14.88	2.49-89.15	**0.003**
HIV-RNA > 5 log10 copie/mL	5.04	3.4-7.48	**<0.001**	2.24	1.24-4.06	**0.008**
CD4, cellule/mmc						
>500	1.00			1.00		
350-500	1.45	0.87-2.41	0.154	1.12	0.57-2.19	0.74
200-350	2.17	1.31-3.61	**0.003**	1.81	0.89-3.67	0.099
<200	28.45	14.19-57.03	**<0.001**	21.66	8.07-58.15	**<0.001**
Colesterolo tot. >200 mg/dL	0.60	0.37-0.99	**0.044**	1.24	0.57-2.69	0.583
eGFR < 90 mL/min	0.60	0.38-0.95	**0.029**	0.36	0.16-0.81	**0.014**
BMI, kg/m²						
18.5-24.9	1.00			1.00		
<18.5	1.53	0.33-6.98	0.584	0.31	0-56.07	0.658
≥25.0	0.56	0.33-0.97	**0.038**	0.91	0.42-2.01	0.823
Rapid start	3.22	2.08-4.99	**<0.001**	2.87	1.45-5.66	**0.002**

* Aggiustato per tutti i fattori mostrati in tabella

minore probabilità di iniziare D/C/F/TAF rispetto a F/TAF-INSTI è stata osservata negli ultimi anni e in pazienti sottopeso. Ancora una volta, in confronto ai PLWH in-care nelle unità del Centro Italia, i PLWH seguiti nei centri del Sud Italia hanno mostrato una maggiore probabilità di iniziare D/C/F/TAF, mentre i centri del Nord Italia mostravano una minore probabilità (**Tabella 2B**).

I predittori indipendenti di inizio di D/C/F/TAF rispetto a F/TAF/RPV erano: sesso maschile, conta dei CD4 < 200 cellule/mmc o tra 200 e 350 cellule/mmc. I pazienti con HIV-RNA più elevato all'inizio della ART avevano una maggiore probabilità di iniziare il regime basato su DRV. Si è confermata la predisposizione dei centri di malattie infettive del Sud Italia all'inizio di D/C/F/TAF rispetto al Centro Italia e dell'inizio preferenziale in *rapid start*. Rispetto a F/TAF/RPV, D/C/F/TAF è stata iniziata in anni più recenti (**Tabella 2C**).

La presenza di AIDS e la conta dei CD4 <200 cellule/mmc sono predittori di inizio del regime D/C/F/TAF

Risultati nei pazienti ART-experienced

685 PLWH ART-experienced sono passati per la prima volta a D/C/F/TAF, indipendentemente dal livello di HIV-RNA allo switch: di questi, 234 (34.2%) in STR. Nell'80% dei soggetti l'HIV-RNA più recente prima dello switch era < 50 copie/mL. L'età mediana era di 47 anni (IQR 37-54), il 79.5% maschi, il 77.8% italiani; il 13.6% era co-infetto da HCV e l'8.2% da HBV. La conta mediana delle cellule CD4 al basale era di 568 cellule/mmc (358-793) e il rapporto mediano CD4/CD8 era di 0.70 (0.41-1.07). Il 20.4% dei pazienti aveva una precedente diagnosi di AIDS, e il 10.1% dei pazienti presentava malattie renali croniche. In mediana i soggetti avevano 2 precedenti linee di terapia prima di passare a D/C/F/TAF (1-4) in una mediana di 4.5 anni.

TAB. 2B Odds Ratio (OR) e Adjusted Odds Ratio (AOR) di iniziare D/C/F/TAF vs F/TAF/INSTI in pazienti ART-naive attraverso modelli di regressione logistica

	Inizio di D/C/F/TAF vs F/TAF + INSTI					
	OR	**95% CI**	**p**	**AOR***	**95% CI**	**p**
Anno di calendario, per incremento di 1 anno	0.85	0.76-0.95	**0.003**	0.82	0.74-0.93	**0.001**
Regione Italia						
Centro	1.00			1.00		
Nord	0.42	0.31-0.58	**<0.001**	0.44	0.32-0.6	**<0.001**
Sud/Isole	1.78	1.28-2.47	**0.001**	1.84	1.31-2.6	**<0.001**
AIDS	1.85	1.33-2.58	**<0.001**	1.83	1.24-2.68	**0.002**
HIV-RNA > 5 log10 copie/mL	1.27	0.98-1.64	0.068	0.98	0.73-1.31	0.870
CD4, cellule/mmc						
>500	1.00			1.00		
350-500	1.18	0.76-1.83	0.465	1.24	0.8-1.92	0.329
200-350	1.27	0.84-1.94	0.255	1.09	0.69-1.71	0.721
<200	1.87	1.33-2.65	**<0.001**	**1.62**	1.08-2.42	**0.020**
eGFR < 90 mL/min	0.60	0.42-0.87	**0.007**	0.58	0.4-0.86	**0.006**
BMI, kg/m²						
18.5-24.9	1.00			1.00		
<18.5	0.38	0.13-1.06	0.065	0.27	0.09-0.81	**0.019**
≥25.0	0.60	0.38-0.96	**0.034**	0.70	0.43-1.14	0.157

* Aggiustato per tutti i fattori mostrati in tabella

Il 69% dei pazienti proveniva da un regime basato su boosted-DRV, e il 16.2% aveva almeno 1 fallimento virologico prima dello switch. Il 55% passava a D/C/F/TAF per semplificazione terapeutica, l'8% per fallimento e il 15% per tossicità del regime precedente.
Su 685 PLWH ART-experienced, 212 (31%) non avevano boosted-DRV nel regime precedente; nell'analisi multivariata i predittori indipendenti del passaggio a D/C/F/TAF da un regime senza boosted-DRV erano gli anni di calendario più recenti (per 1 anno in più, AOR=2.47; 95% CI 2.02-3.02), l'essere donna (AOR=1.80; 95% CI

D/C/F/TAF è risultato il regime preferito nei pazienti naive con carica virale più alta e come strategia di *rapid start*

TAB. 2C Odds Ratio (OR) e Adjusted Odds Ratio (AOR) di iniziare D/C/F/TAF vs F/TAF/RPV in pazienti ART-naive attraverso modelli di regressione logistica

	Inizio di D/C/F/TAF vs F/TAF/RPV					
	OR	**95% CI**	**p**	**AOR***	**95% CI**	**p**
Sesso, Maschi (vs. Femmine)	1.91	1.19-3.07	**0.007**	2.06	1.05-4.05	**0.035**
Anno di calendario, per incremento di 1 anno	1.85	1.44-2.38	**<0.001**	1.81	1.29-2.54	**0.001**
Regione Italia						
Centro	1.00			1.00		
Nord	0.78	0.51-1.22	0.28	1.28	0.7-2.36	0.420
Sud/Isole	2.86	1.62-5.06	**<0.001**	3.75	1.75-8.02	**0.001**
HIV-RNA per incremento di 1 log10 copie/mL	47.75	17.23-132.34	**<0.001**	1.87	1.4-2.51	**<0.001**
CD4, cellule/mmc						
>500	1.00			1.00		
350-500	1.67	0.97-2.87	0.063	1.21	0.65-2.25	0.552
200-350	4.80	2.57-8.98	**<0.001**	3.19	1.53-6.66	**0.002**
<200	257.54	35-1895.04	**<0.001**	156.03	20.19-1205.8	**<0.001**
BMI, kg/m²						
18.5-24.9	1.00			1.00		
<18.5	0.92	0.16-5.18	0.922	0.44	0.01-14.41	0.645
≥25.0	0.40	0.21-0.74	**0.004**	0.98	0.43-2.27	0.968
Rapid start	5.12	2.86-9.19	**<0.001**	2.59	1.19-5.62	**0.017**

* Aggiustato per tutti i fattori mostrati in tabella

1.06-3.06), la nazionalità non italiana (AOR=1.62; 95% CI 1.02-2.60), l'avere HIV-RNA > 50 copie/mL al momento dello switch (AOR=2.18; 95% CI 1.35-3.51), un numero maggiore di precedenti fallimenti virologici (>1 vs 0, AOR=1.80; 95% CI 1.01-3.21). Le PLWH in cura nei centri del Nord Italia avevano una probabilità 1.83 volte maggiore di iniziare D/C/F/TAF da regimi senza boosted-DRV rispetto al Centro Italia (95% CI 1.20-2.79).

Conclusioni

Nella coorte ICONA, dopo gennaio 2017, il regime D/C/F/TAF è stato usato come terapia di prima linea nel 16% di tutti i regimi triplici a base di F/TAF (14% considerando anche il dual regimen 3TC/DTG), il 46,7% delle volte in singola compressa.

D/C/F/TAF è stato scelto preferenzialmente come prima linea per i soggetti advanced naive; infatti, sia l'AIDS che la conta di CD4 <200 cellule/mmc sono predittori di inizio del regime rispetto a tutti gli altri gruppi analizzati.

Inoltre, l'uso di D/C/F/TAF in prima linea è risultato preferito nei centri del Sud Italia rispetto al Centro Italia in tutti i gruppi; una causa potrebbe essere la diversa disponibilità del test di resistenza genotipica. Mentre i centri del Nord Italia hanno mostrato una minore probabilità di iniziare la ART con D/C/F/TAF vs F/TAF + INSTI, in confronto ai centri del Centro Italia, non si è riscontrata nessuna differenza per gli altri gruppi. Rispetto a 3TC/DTG e F/TAF/RPV, il regime con D/C/F/TAF è stato preferito nei pazienti con carica virale più alta e come strategia di *rapid start*.

Nei pazienti ART-experienced D/C/F/TAF è stato considerato una valida opzione nelle donne, negli stranieri, nei pazienti con lunga storia di ART, precedenti fallimenti virologici e viremia non soppressa

685 soggetti ART-experienced sono passati a D/C/F/TAF, il 34.2% alla STR; il 20% dei pazienti inclusi aveva carica virale rilevabile al momento dello switch e il 69% proveniva da un precedente regime con boosted-DRV. Questo regime è stato considerato un'opzione valida nelle donne, nei pazienti non italiani, nei soggetti con una lunga storia di ART, con precedenti fallimenti virologici o con viremia non soppressa al momento del passaggio. I punti di forza di questo studio sono l'elevata dimensione del campione e l'impostazione *real-world* che ci ha permesso di indagare i modelli di prescrizione di D/C/F/TAF nei pazienti ART-naive. Non avendo identificato gruppi di confronto diversi da D/C/F/TAF nella popolazione ART-experienced, non è stato possibile indagare il ruolo di altri importanti predittori d scelta del regime di switch.

1. Hatleberg CI, Ryom L, Sabin C. Cardiovascular risks associated with protease inhibitors for the treatment of HIV. Expert Opin Drug Saf. 2021; 20(11):1351-1366.
2. Eron JJ, Orkin C, Gallant J, et al. A week-48 randomized phase-3 trial of darunavir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide in treatment-naive HIV-1 patients. AIDS. 2018; 32(11):1431-1442.
3. Orkin C, Molina JM, Negredo E, et al. Efficacy and safety of switching from boosted protease inhibitors plus emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate regimens to single-tablet darunavir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir alafenamide at 48 weeks in adults with virologically suppressed HIV-1 (EMERALD): a phase 3, randomised, non-inferiority trial. Lancet HIV. 2018; 5(1):e23-e34.
4. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. Department of Health and Human Services. https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-arv.
5. European AIDS Clinical Society. EACS Guidelines 11.0 October 2021. https://www.eacsociety.org/media/final2021eacsguidelinesv11.0_oct2021.pdf
6. Lathouwers E, Wong EY, Luo D, et al. HIV-1 resistance rarely observed in patients using darunavir once-daily regimens across clinical studies. HIV Clin Trials. 2017; 18:196-204.
7. Huhn GD, Gordon Crofoot G, Ramgopal M, et al. Darunavir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in a Rapid-Initiation Model of Care for Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infection: Primary Analysis of the DIAMOND Study, Clinical Infectious Diseases. 2020; 71(12):3110-3117.
8. Ford N, Migone C, Calmy A, et al. Benefits and risks of rapid initiation of antiretroviral therapy. AIDS. 2018; 32(1):17-23.
9. Emond B, Rossi C, Côté-Sergent A, et al. Weight Change and Predictors of Weight Change Among Patients Initiated on Darunavir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide or Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide: A Real-World Retrospective Study. J Health Econ Outcomes Res. 2021; 8(1):88-98.
10. Bushen J, Luo D, Simonson RB, et al. Darunavir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (D/C/F/TAF) in Treatment-naïve (AMBER) and Virologically Suppressed (EMERALD) Patients With Neurologic and/or Psychiatric Comorbidities: Week 96 Subgroup Analysis. 23rd International AIDS Conference, AIDS 2020 Virtual, 06-10 July 2020. Poster PDB0202.

PER I PAZIENTI HIV+ VIROLOGICAMENTE SOPPRESSI*[1,2]

DISPONIBILE IN CLASSE H[3]

VOCABRIA iniettabile è **indicato**, in associazione con rilpivirina iniettabile, 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) con un regime antiretrovirale stabile, senza evidenza presente o passata di resistenza virale e di precedente fallimento virologico agli agenti della classe degli NNRTI e degli INI. **Classe di rimborsabilità:** H.
Prezzo al pubblico: € 1795,70 **. **Regime di dispensazione:** medicinale soggetto a prescrizione limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti-infettivologo (RNRL).
**sono fatte salve eventuali riduzioni e/o modifiche di prezzo imposte autoritariamente dall'Autorità Sanitaria competente.
▼VOCABRIA è un medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza.

VOCABRIA compresse è **indicato**, in associazione con rilpivirina compresse, per il trattamento a breve termine dell'infezione da virus dell'immunodeficienza umana di tipo 1 (HIV-1) negli adulti in soppressione virologica (HIV-1 RNA <50 copie/mL) con un regime antiretrovirale stabile, senza evidenza presente o passata di resistenza virale e di precedente fallimento virologico agli agenti della classe degli NNRTI e degli INI per: • la fase di induzione orale, atta a determinare la tollerabilità di Vocabria e rilpivirina prima della somministrazione della formulazione iniettabile, a lunga durata d'azione, di cabotegravir e rilpivirina • la terapia orale per coloro che non possono presentarsi alla visita pianificata per l'iniezione di cabotegravir e rilpivirina. **Classe di rimborsabilità:** H. **Prezzo al pubblico:** € 900,79 **.
Regime di dispensazione: medicinale soggetto a prescrizione limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti-infettivologo (RNRL).
**sono fatte salve eventuali riduzioni e/o modifiche di prezzo imposte autoritariamente dall'Autorità Sanitaria competente.
▼VOCABRIA è un medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza.

VOCABRIA▼ + REKAMBYS▼

cabotegravir sospensione per iniezione

rilpivirina sospensione per iniezione

REKAMBYS iniettabile è **indicato**, in associazione a cabotegravir iniettabile, per il trattamento del virus dell'immunodeficienza umana di tipo 1 (HIV 1) negli adulti in soppressione virologica (HIV 1 RNA <50 copie/mL) e in regime antiretrovirale stabile senza evidenza presente o passata di resistenza virale ad agenti della classe degli NNRTI e degli INI e senza precedenti fallimenti virologici con gli stessi. **Classe di rimborsabilità:** H. **Prezzo al pubblico:** € 811,97 **.
Regime di dispensazione: medicinale soggetto a prescrizione limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti-infettivologo (RNRL).
**sono fatte salve eventuali riduzioni e/o modifiche di prezzo imposte autoritariamente dall'Autorità Sanitaria competente.
▼ REKAMBYS è un 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 tramite il sito web dell'Agenzia Italiana del Farmaco.

*HIV-1 RNA <50 copie/mL
1. Vocabria Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto 2. Rekambys Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto 3. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana n° 115 del 18/05/2022

Consulta il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto attraverso il QRcode

Depositato presso AIFA in data 27/05/2022
PM-IT-CBR-ADVT-210001

ViiV Healthcare

I monoclonali anti-SARS-CoV-2 nella profilassi pre-esposizione

Serena Vita, Silvia Rosati, Emanuele Nicastri
Divisione di Malattie Infettive ad Elevata Intensità di Cura dell'Istituto Nazionale per le Malattie Infettive Lazzaro Spallanzani, Roma

Gli anticorpi (Abs), proteine prodotte naturalmente dall'organismo in risposta a stimoli infettivi, sono fondamentali per l'immunità contro le malattie infettive e sono stati utilizzati nella prevenzione e nel trattamento delle infezioni batteriche e virali per più di un secolo. La storia della medicina annovera 5 premi Nobel per le scoperte relative al trattamento di malattie infettive con anticorpi (Emil Adolf von Behring nel 1901), descrivendo l'immunità umorale (Paul Ehrlich e Il'ja Il'ič Mečnikov nel 1908), definendo la struttura chimica degli Abs (Rodney Robert Porter e Gerald M. Edelman nel 1972), la produzione di anticorpi monoclonali (MoAbs) (Niels Kaj Jerne, Georges Köhler e Cesar Milstein nel 1984), e spiegando il meccanismo della diversità anticorpale (Susumu Tonegawa nel 1987).
Recentemente, i MoAbs terapeutici sono diventati strumenti essenziali per affrontare varie malattie, comprese le infezioni virali come il virus Ebola, il virus della rabbia, il virus respiratorio sinciziale, il Clostridium difficile, sulla base delle loro capacità di prevenire la progressione della malattia subito dopo la somministrazione e di accelerare il recupero, indipendentemente dal fatto che il paziente abbia sviluppato completamente l'immunità.
Nell'ultimo anno, straordinarie risorse biomediche e finanziarie sono state dedicate al rapido sviluppo di misure diagnostiche, profilattiche e terapeutiche per l'infezione da SARS-CoV-2.
Grazie alla loro alta specificità e versatilità, i MoAbs sono in prima linea su tutti e tre questi fronti nella lotta contro COVID-19.

I MoAbs anti-SARS-CoV-2

I MoAbs anti-SARS-CoV-2 sono prodotti in laboratorio e possono essere derivati dalle cellule B di persone convalescenti o topi umanizzati esposti agli antigeni del virus SARS-CoV-2 (1).
Il loro bersaglio principale è il dominio di legame al recettore (RBD) della glicoproteina spike (S) del virus SARS-CoV-2 e recentemente sono stati descritti diversi MoAbs neutralizzanti che mirano a diversi epitopi all'interno della proteina S del virus (2).

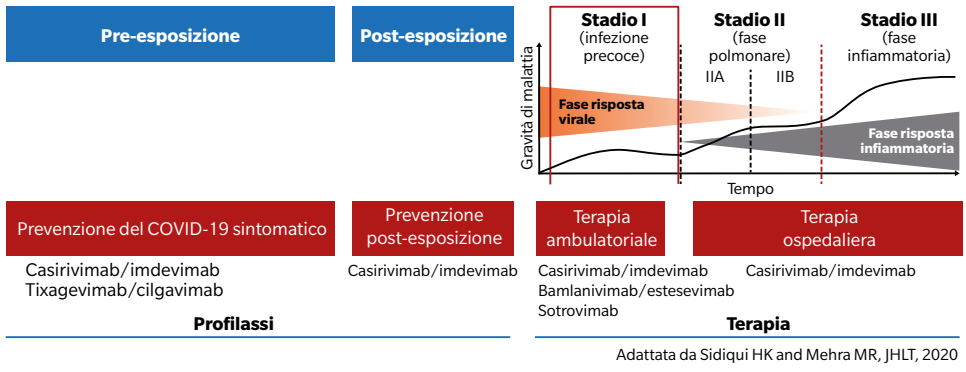
> La ricerca sugli anticorpi ha segnato molti successi nel campo medico: oggi i MoAbs vengono utilizzati nella prevenzione e terapia di SARS-CoV-2

I MoAbs, progettati per imitare e precedere la risposta immunitaria naturale dell'organismo, sono disponibili come trattamento e come prevenzione del COVID-19 per i pazienti ad alto rischio di progressione verso la malattia grave. Possono essere utilizzati in profilassi primaria per prevenire l'insorgere della malattia e in profilassi secondaria per evitare il peggioramento della patologia (**Figura 1**).
Il loro utilizzo in profilassi primaria (pre-esposizione) è stato possibile grazie alle tecnologie più recenti che modificano la regione Fc dell'anticorpo per estendere l'emivita dei MoAbs così da fornire livelli potenzialmente protettivi per mesi, a seconda delle concentrazioni richieste. Ad oggi questi Abs sono indicati per gli individui vulnerabili e immunocompromessi che possono non sviluppare una risposta immunitaria adeguata alla vaccinazione anti-COVID-19 o persone che non hanno potuto effettuare il ciclo completo vaccinale per allergia a componenti vaccinali.

Sviluppo, utilizzo e risultati degli studi

Il primo cocktail di MoAbs licenziato è stato casirivimab/imdevimab per il trattamento in profilassi primaria in data 27 novembre 2021, con indicazione per pazienti adulti e in pazienti adolescenti, di età ≥ 12 anni (600 mg di casirivimab e 600 mg di imdevimab) somministrati in un'unica infusione endovenosa oppure mediante iniezione sottocutanea. Vi è indicazione ad una somministrazione di dosi successive con dose dimezzata ogni 4 settimane fino a quando la profilassi non risulterà più necessaria (3).
Il cocktail casirivimab/imdevimab però ad oggi è stato

FIG. 1 Anticorpi monoclonali approvati da AIFA



Adattata da Sidiqui HK and Mehra MR, JHLT, 2020

I MoAbs sono indicati nelle persone vulnerabili o immunocompromesse che non sviluppano risposta immunitaria al vaccino o non possono riceverlo

scarsamente utilizzato per il cambiamento della circolazione epidemiologica delle varianti di interesse (VoC).
Il secondo cocktail di MoAbs licenziato è stato tixagevimab/cilgavimab (AZD7442), cocktail di due MoAbs che ha come *target* il dominio RDB della proteina S. Il prodotto è stato ottimizzato per un'emivita estesa e una maggiore durata d'azione, attraverso la riduzione del legame dei suoi ingredienti al recettore Fc e al complemento C1q e sembra avere *in vitro* un'attività sulle VoC come *Omicron*, *Delta* e *Mu* (4). I dati che supportano l'utilizzo di AZD7442 provengono dallo studio multicentrico randomizzato (2:1) in doppio cieco di fase 3 PROVENT per la valutazione dell'efficacia nella profilassi pre-esposizione, che arruolava persone >18 anni, non vaccinate e che non avevano infezione da SARS-CoV-2 al basale. Sono stati reclutati un totale di 5.197 partecipanti con un'età media di 53 anni, il 75% dei quali aveva comorbidità che aumentavano il rischio di malattia grave. Il gruppo di trattamento, composto da 3.460 partecipanti ai quali è stata somministrata una singola dose intramuscolare di 300 mg di AZD7442, è stato confrontato con il gruppo placebo di 1.737 partecipanti. Lo studio ha dimostrato che AZD7442 ha ridotto il rischio di sviluppare COVID-19 sintomatico del 77% (95% CI, 46-90) nel gruppo di trattamento rispetto al gruppo placebo. Una dose di AZD7442 si è dimostrata in grado di fornire una protezione duratura contro l'infezione da SARS-CoV-2 almeno di 6 mesi (5).

A giugno 2021 sono stati pubblicati i dati dello studio BLAZE-2, uno studio clinico randomizzato, in doppio cieco di fase 3 volto a valutare l'efficacia di bamlanivimab nella prevenzione del COVID-19 in infermieri, personale e persone residenti di strutture assistenziali. Da agosto a novembre 2020, sono state arruolate

Grazie alle tecnologie più recenti, l'aumento dell'emivita e quindi della protezione ne ha permesso l'uso in profilassi primaria

1.297 persone in 74 strutture assistenziali con almeno 1 caso indice confermato di SARS-CoV-2, che avevano un tampone negativo al basale e la sierologia della SARS-CoV-2 negativa. Tutte le persone residenti nella struttura facevano parte di categorie ad elevato rischio di progressione, mentre ricadeva in questa categoria il 41% dello staff. Lo studio ha esaminato i dati di 966 partecipanti con età media di 53 anni (74% donne), del gruppo di trattamento che ha incluso 484 partecipanti a cui è stato somministrato bamlanivimab e del gruppo di controllo di 482 partecipanti che ha ricevuto il placebo. Bamlanivimab si è dimostrato efficace nel ridurre l'incidenza di infezione da SARS-CoV-2 rispetto al placebo (8,5% vs. 15,2%) (6).

Recentemente è stata sequenziata la nuova variante *Omicron* di SARS-CoV-2 con la presenza di circa 30 mutazioni nella proteina spike che contribuiscono ad una maggiore infettività e all'evasione dalla risposta immunitaria prodotta degli Abs acquisiti naturalmente, dalla risposta vaccinale e dai MoAbs terapeutici (7).
In un comunicato stampa del 16 dicembre, AstraZeneca ha riferito che la combinazione di MoAbs AZD7442 ha mantenuto *in vitro* attività neutralizzante contro la VoC *Omicron* (8).

A maggio 2022 è stata prevista la chiusura dello studio di fase 3 NCT05074433, randomizzato in doppio cieco volto a valutare l'efficacia e la sicurezza di casirivimab/imdevimab nella prevenzione di COVID-19 sia in adolescenti che adulti immunocompromessi. Lo studio ha come obiettivo primario la valutazione dell'incidenza cumulativa di infezioni da SARS-CoV-2.

Infine a gennaio scorso è iniziato l'arruolamento per lo studio di fase I COVIDMAB (NCT05135650) che ha come obiettivo principale la valutazione della farmacocinetica di sotrovimab nei destinatari di trapianto di cellule staminali ematopoietiche. È prevista la som-

ministrazione di sotrovimab prima dell'inizio del condizionamento pre-trapianto. Negli obiettivi secondari lo studio si propone di valutare la frequenza in questa popolazione di infezione da SARS-CoV-2 e pertanto il suo utilizzo in questo gruppo di pazienti in profilassi primaria pre-esposizione.

Le limitazioni all'uso dei MoAbs sono dovute alla limitata disponibilità degli stessi, attualmente quasi esclusiva dei paesi ad alto reddito, al costo elevato, ai tempi richiesti per l'approvazione regolatoria per l'uso clinico routinario, alle difficoltà di approvvigionamento durante i picchi epidemici di COVID-19, e infine al cambiamento delle VoC circolanti che possono variare la suscettibilità alle terapie con MoAbs. In taluni casi, come per casirivimab/imdevimab, il farmaco ha ricevuto l'indicazione registrativa quando il suo uso nella pratica clinica non è più raccomandato in base alla suscettibilità *in vitro* delle VoC circolanti.

Il plasma iperimmune

Un'alternativa è rappresentata dal plasma di convalescente (CP) iperimmune, disponibile nei paesi a basso e medio reddito, senza limitazioni di brevetto e con costi relativamente contenuti.
Il CP fornisce una miscela diversificata di Abs con diverse specificità e funzioni, e dovrebbe essere meno vulnerabile all'emergere di una resistenza anticorpale a varianti virali. Ad oggi il CP è stato utilizzato nei pazienti con COVID-19 con risultati spesso insoddisfacenti (9). Evidenze scientifiche a favore dell'uso del CP sono descritte nei pazienti trattati con trasfusione di plasma ad alto titolo entro i primi 3 giorni fino a 9 giorni dall'inizio dei sintomi nei pazienti non ospedalizzati (10, 11). Non esistono indicazioni sull'utilizzo del CP nella profilassi pre-esposizione, ma, considerate le caratteristiche, potrebbe essere una valida opzione soprattutto nei periodi di limitato approvvigionamento dei MoAbs. Attualmente il *trial* NCT04377672 sta valutando questa opzione nei bambini immunodepressi.

Accanto ai MoAbs, l'uso del plasma iperimmune potrebbe rappresentare una alternativa interessante

Nuovi MoAbs entreranno negli studi clinici nei prossimi mesi e saranno valutati per la loro capacità di limitare o modificare l'infezione da SARS-CoV-2. Stabilire l'efficacia terapeutica e profilattica del CP così come già dimostrato per i MoAbs rappresenterebbe un passo in avanti nel controllo della pandemia di COVID-19 specie nelle categorie più vulnerabili come i pazienti con malattia autoimmune, oncoematologica o neurologica.

1. Taylor PC, Adams AC, Hufford MM, et al. Neutralizing monoclonal antibodies for treatment of COVID-19. Nature Reviews Immunology. Springer Science and Business Media LLC. 2021; 21:382-93.
2. Du L, He Y, Zhou Y, et al. The spike protein of SARS-CoV — a target for vaccine and therapeutic development. Nature Reviews Microbiology. Springer Science and Business Media LLC. 2009; 7:226-36.
3. https://www.aifa.gov.it/documents/20142/961234/Determina_155-2021_Ronapreve.pdf
4. Loo Y-M, Mctamney PM, Arends RH, et al. The SARS-CoV-2 monoclonal antibody combination, AZD7442, is protective in nonhuman primates and has an extended half-life in humans (Internet). Vol. 14, Science Translational Medicine. American Association for the Advancement of Science; 2022: 14: eabl8124.
5. AstraZeneca. Evusheld long-acting antibody combination retains neutralizing activity against Omicron variant in independent FDA study. December 16, 2021. https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2021/evusheld-long-acting-antibody-combination-retains-neutralising-activity-against-omicron-variant-in-independent-fda-study.html
6. Cohen MS, Nirula A, Mullingan MJ, et al. Effect of Bamlanivimab vs Placebo on Incidence of COVID-19 Among Residents and Staff of Skilled Nursing and Assisted Living Facilities. JAMA. 2021; 32:46.
7. Qin S, Mengnan C, Siqi S, et al. Genome characterization and potential risk assessment of the novel SARS-CoV-2 variant omicron B.1.1.529. Zoonoses. 2021; 1:13.
8. https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2021/evusheld-long-acting-antibody-combination-retains-neutralising-activity-against-omicron-variant-in-independent-fda-study.html
9. Focosi D, Farrugia A. The art of the possible in approaching efficacy trials for COVID-19 convalescent plasma. Int J Infect Dis. 2021; 102:244-246.
10. Sullivan DJ, Gebo KA, Shoham S, et al. Early Outpatient Treatment for COVID-19 with Convalescent Plasma. N Engl J Med. 30 March 2022; 386(18): 1700-1711.
11. Libster R, Gonzalo PM, Wappner D, et al. Early High-Titer Plasma Therapy to Prevent Severe COVID-19 in Older Adults New England Journal of Medicine. 2021; 384:610-8.

ACT FAST
TO BLOCK
COVID-19

La malattia da COVID-19, causata dal SARS-CoV-2, è una delle peggiori emergenze sanitarie che ha colpito l'umanità in quasi un secolo (1). Gli individui infettatti da SARS-CoV-2 mostrano un'ampia gamma di sintomi, da malattia respiratioria lieve a grave, con criticità che daneggiano la funzione d'organo, come danno cardiaco, danno renale acuto, disfunzione epatica e sindrome da distress respiratorio acuto. A lungo termine questo può portare ad una diminuzione della funzionalità polmonare e a ipertensione, e in alcuni casi critici alla morte (2).

1. Antony P. et al. Role of SARS-CoV-2 and ACE2 variations in COVID-19, Biomedical Journal, Volume 44, Issue 3, 2021.
2. Taleghani N. et al. Diagnosis of COVID-19 for controlling the pandemic: A review of the state-of-the-art, Biosensors and Bioelectronics, Volume 174, 2021.

Il presente materiale non è soggetto alle disposizioni e al relativo deposito previsto presso AIFA – Ufficio Informazione medico scientifica ai sensi degli artt. 119-120 del D.Lvo n. 219/06.

PM-IT-SOT-ADVT-210001
31 Gennaio 2022

Siamo oltre l'emergenza?

Massimo Andreoni
Università Tor Vergata, Roma, Direttore Scientifico SIMIT

I sistemi sanitari basati su una organizzazione centrata sugli ospedali, come quello italiano, non hanno retto all'impatto della pandemia COVID-19 a differenza dei sistemi sanitari che hanno potuto contare su una assistenza territoriale capillare e su una interazione ospedale-territorio già strutturata e basata su un buon livello di comunicazione.
In Italia vi è un grande dibattito sulle conseguenze della pandemia in termini di diagnosi non fatte per altre malattie, *screening* non eseguiti, trattamenti non avviati per molte patologie (neoplastiche, malattie degenerative acute e croniche, malattie infettive, ecc.) con conseguenze gravi immediate e prevedibilmente in tempi medio lunghi.
Recentemente l'Organizzazione Mondiale della Sanità in una indagine condotta nell'agosto del 2020 in cento strutture ospedaliere in diversi paesi ha evidenziato una riduzione del 46% per le attività di diagnosi e cura per la malaria, del 42% per le attività di *screening* e terapia per la tubercolosi e del 32% per le attività di *screening*, prevenzione e terapia dell'infezione da HIV. La riduzione di tutte queste prestazioni porterà nell'Africa sub-sahariana, solo per l'infezione da HIV, ad un incremento del 19% di casi di AIDS e ad un aumento della mortalità calcolato in 296.000 decessi in più per AIDS.
Emerge quindi una chiara necessità di rimodulare l'assistenza sanitaria rinforzando il territorio in termini di:
- riduzione degli accessi in ospedale,
- implementazione di assistenza al domicilio del paziente,
- disponibilità di servizi diagnostici decentrati sul territorio rispetto all'ospedale,
- possibilità che risorse umane con specifiche competenze siano presenti nel territorio in stretta collaborazione con i centri specialistici dell'ospedale.

Il modello assistenziale centrato sugli ospedali non è riuscito a reggere all'impatto epidemiologico e sanitario del COVID-19 con riduzioni importanti delle attività di diagnosi e cura di molte patologie

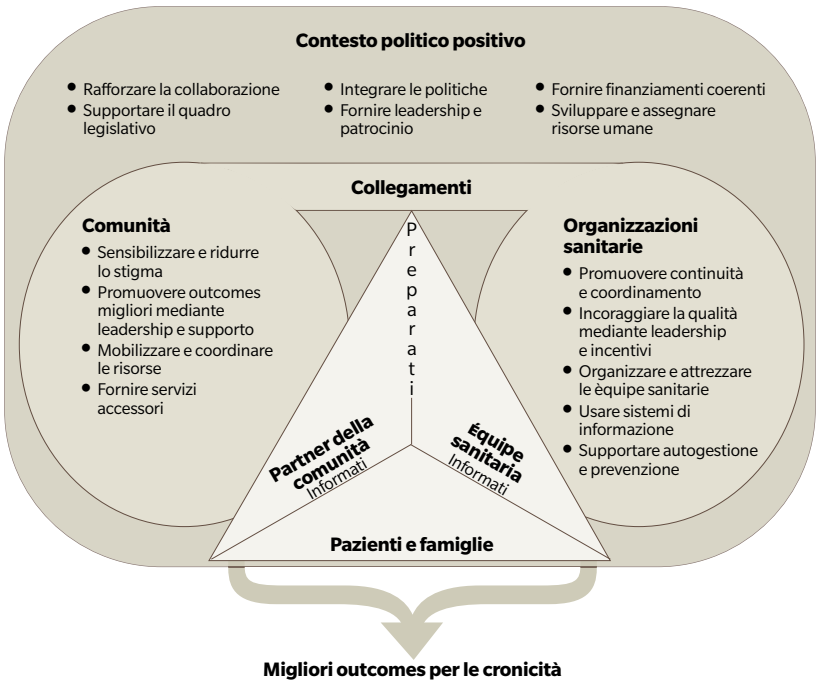
I nuovi modelli di assistenza territoriale dovranno basarsi sulla medicina di prossimità e di continuità

L'invecchiamento e il grande progresso della medicina, con pazienti sempre più complessi e quindi fragili, ha portato sempre di più a legare questi pazienti con patologie croniche ai centri di cura specialistici all'interno dell'ospedale impegnando risorse che dovrebbero invece essere prioritariamente dedicate ai pazienti acuti.

Diventa quindi indispensabile implementare l'effettiva acquisizione culturale del modello di *chronic care* attuando una progettualità di tipo strutturale e avviando il reclutamento di operatori sanitari formati e motivati per realizzarla.
Si devono sviluppare interventi finalizzati all'accesso alle cure soprattutto per i pazienti cronici che prevedano la semplificazione dei percorsi attraverso il potenziamento delle attività extra ospedaliere (**Figura 1**).

La telemedicina basata su tecnologie digitali (TeleMedicina Digitale) può rappresentare una nuova modalità di erogazione della assistenza e quindi una soluzione per tali criticità facilitando il passaggio tra una assistenza "ospedale-centrica" ad una più improntata nel territorio. Per far questo però la telemedicina deve essere in grado di:
- assicurare un'appropriata erogazione dei servizi,
- garantire una efficace continuità dell'assistenza,
- permettere la presa in carico dei pazienti,
- fornire una più incisiva attività di promozione e di educazione alla salute,
- erogare tutte le attività specialistiche,
- ridurre le liste d'attesa,
- attivare i percorsi assistenziali,
- permettere una efficace integrazione socio-sanitaria,
- ridurre gli accessi impropri al pronto soccorso,
- valorizzare tutte le componenti sanitarie del sistema territoriale.

FIG. 1 Il quadro delle cure innovative per le patologie croniche



Nüno R et al. Health Policy 2012

La pandemia da COVID-19 ci ha colto impreparati e ha dimostrato che la nostra Sanità pubblica, pur garantendo una buona assistenza a tutti i cittadini, deve essere modificata nelle sue forme di erogazione. Bisogna creare nuovi modelli di assistenza sul territorio basati sul concetto di medicina di prossimità e di comunità, costruendo reti territoriali in grado di fornire cure appropriate e accessibili ovunque, gestite da personale sanitario e da caregiver adeguatamente formati. La sanità del dopo pandemia dovrà essere caratterizzata dal contrasto alle disuguaglianze nell'accesso alle cure, allo *screening* e alle terapie delineando un nuovo modello di presa in carico e dei nuovi PDTA finalizzati alla gestione dei pazienti con le malattie croniche.

Un'altra importante criticità emersa nel corso della pandemia è stata quella di evidenziare che, nel nostro Paese, vi è un'ampia quota della popolazione che ha scarsa considerazione nelle istituzioni ed in particolare nelle autorità competenti in termini di salute pubblica. Infatti, la vaccinazione anti-COVID ha aperto un importante dibattito relativamente al diritto alla salute, l'armonizzazione tra diritto individuale e diritto collettivo, gli obblighi e i diritti dei lavoratori in ambito sanitario di fronte all'epidemia, la necessità di nuovi strumenti di conoscenza sul vaccino.
Questo confronto di opinioni è nato all'interno di un ordinamento della nostra costituzione che al comma 1 dell'art.32, sottolinea la necessaria armonizzazione tra diritto individuale e diritto collettivo, sancendo che *«la Repubblica tutela la salute come fondamentale diritto dell'individuo e interesse della collettività…»*. Si è venuto quindi a generare un duro contrasto tra chi difende il diritto alla salute, quale diritto fondamentale ed inviolabile del singolo individuo, e chi vuole preservare lo stato di salute della intera collettività.
In questo scenario, con un decreto legge, il 5 gennaio 2022 è entrato in vigore l'obbligo vaccinale per la prima volta diretto a cittadini adulti, ed in particolare a quelli con più di 50 anni, cercando in questo modo di arginare l'estendersi della pandemia.

Il necessario approccio multidisciplinare ad una patologia multiorgano come COVID-19 ha aperto ad una condivisione delle conoscenze, fondamentale per il progresso medico

Certamente, le polemiche relative alla vaccinazione per SARS-CoV-2 si sono generate fin dall'inizio per le perplessità derivate dalla realizzazione in pochi mesi di un vaccino che utilizzava una nuova piattaforma tecnologica, ma anche per il fatto che le agenzie regolatorie del farmaco hanno inizialmente dato messaggi spesso contraddittori come per esempio sull'età per la quale erano indicati i diversi tipi di vaccino. Inoltre, c'è stata una campagna mediatica spesso ossessiva sul rischio dei vaccini e nel riportare i casi di reazioni avverse gravi. Tutto questo nonostante il fatto che nella realtà ci sia stata la dimostrazione dell'efficacia dei vaccini sia in termini di progressione di malattia sia nella riduzione dei tassi di ospedalizzazione che di letalità.

In conclusione, la pandemia ha fatto emergere la debolezza di una struttura sanitaria nazionale troppo "ospedalo-centrica", e l'assenza di un piano pandemico che fosse in grado di gestire l'emergenza, in uno scenario nel quale le informazioni via web sembrano ormai essere più attendibili di quelle date dai canali della scienza.
Non di meno si deve sottolineare come la necessità di affrontare una patologia infettiva con compromissione multiorgano quale quella della COVID-19 ha reso indispensabile un approccio multidisciplinare e multiprofessionale che ha determinato una virtuosa e irrinunciabile condivisione delle conoscenze. È auspicabile che questo spirito collaborativo, che ha coinvolto ricercatori di tutto il mondo con risultati in molti casi eccezionali, possa essere conservato nell'interesse della medicina e di tutta la scienza.

La vaccinazione anti-SARS-CoV-2 funziona nei pazienti cirrotici?

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

Moon e coll. (1) hanno recentemente pubblicato 21 pazienti di cui 19 cirrotici, che hanno sviluppato COVID-19 dopo vaccinazione: 4 pazienti hanno avuto la necessità di essere ospedalizzati (vaccinati con una dose di Oxford-AstraZeneca), e 3 pazienti sono stati ospedalizzati dopo una mediana di 3 settimane dalla seconda dose di vaccino (2 pazienti hanno ricevuto Oxford-AstraZeneca e 1 Pfizer-BioNTech); nessun paziente è andato incontro a morte. Nello stesso studio è stato arruolato come controllo un gruppo di 159 pazienti non vaccinati, cirrotici e che hanno contratto COVID-19: 74% di loro ha richiesto l'ospedalizzazione ed il 9% è morto di complicanze polmonari da virus. Gli Autori non riportano il titolo di Immunoglobuline G (IgG) anti-SARS-CoV-2 dopo la vaccinazione; tuttavia, sottolineano come il titolo anticorpale insieme con la risposta T-cellulare possano predire la protezione contro SARS-CoV-2 e l'andamento favorevole in caso si contragga COVID-19.
Presso il Centro Trapianti di Torino, abbiamo arruolato 89 pazienti in attesa di trapianto di fegato di cui 83% affetti da cirrosi: dopo una mediana di 23 giorni dal ciclo vaccinale completo con vaccino ad mRNA, il 95% dei soggetti ha sviluppato un titolo anticorpale con un valore mediano di 1980 BAU/mL, range 45-2080 (LIAISON® SARS-CoV-2 TrimericS IgG assay, positive value ≥33.8 BAU/mL) (2). Tale titolo si è ridotto di 6 volte dopo 190 giorni; tuttavia, nessuno dei nostri pazienti cirrotici è diventato IgG negativo o ha sviluppato COVID-19. Analogamente, *Thuluvath e coll.* (3) hanno pubblicato come soltanto il 4% dei pazienti cirrotici non abbia sviluppato alcun titolo anticorpale anti-SARS-CoV-2 dopo la vaccinazione, a prescindere dalla tipologia di vaccino impiegata, e *Ruether e coll.* (4) hanno recentemente descritto un tasso anticorpale del 98% in un gruppo di 48 pazienti cirrotici, e del 100% in soggetti sani, dopo due dosi di vaccino.

Dati recenti avvalorano la necessità di vaccinare i pazienti cirrotici, soprattutto se in attesa di trapianto

Al congresso AISF 2022, il gruppo di Milano (5) ha presentato una casistica di 182 pazienti cirrotici (74% Child-Pugh A, 31% HCC, 85% COVID-19 naive) e 38 controlli sani. I pazienti cirrotici sviluppavano un titolo anticorpale anti-S significativamente inferiore rispetto ai controlli (999 vs 1520 U/mL, p=0.048), tale titolo si riduceva in modo statisticamente significativo dopo una mediana di 133 giorni (536 U/mL, p<0.0001) ed era inferiore nei pazienti scompensati rispetto ai cirrotici compensati (632 vs 1377 U/mL, p=0.028).
In conclusione, tali dati supportano le attuali raccomandazioni delle principali società scientifiche circa la necessità di vaccinare i pazienti cirrotici, in particolare coloro che siano in attesa di trapianto, anche considerato il basso titolo anticorpale indotto dalla vaccinazione nel post-trapianto. La risposta anticorpale tende a ridursi nel tempo, come d'altro canto nei soggetti sani, rendendo le dosi vaccinali *booster* fondamentali per mantenere la copertura nel tempo.

1. Moon AM, Webb GJ, García-Juárez I, et al. SARS-CoV-2 Infections among patients with liver disease and liver transplantation who received COVID-19 vaccination. Hepatology Communications 2021; 0:1-9.
2. Calleri A, Saracco M, Pittaluga F, et al. Seroconversion after coronavirus disease 2019 vaccination in patients awaiting liver transplantation: fact or fancy? Liver Transpl 2021; 0:0-8.
3. Thuluvath PJ, Robarts P, Chauhan M. Analysis of antibody responses after COVID-19 vaccination in liver transplant recipients and those with chronic liver diseases. J Hepatol. 2021; 75:1434-1439.
4. Ruether DF, Schaub GM, Duengelhoef PM, et al. SARS-CoV2-specific humoral and T-cell immune response after second vaccination in liver cirrhosis and transplant patients. Clin Gastroenterol Hepatol. 2022; 20:162-172.
5. Iavarone M, Tosetti G, Facchetti F, et al. Humoral, cellular, clinical responses and safety of two doses of SARS-CoV-2 messenger RNA vaccine in patients with compensated and decompensated cirrhosis: a long-term single center prospective study. Dig. Liver Dis 2022; 54, suppl S1.

Infezione da HDV nella popolazione migrante: poche luci, tante ombre

Nicola Coppola
Dipartimento di Salute Mentale e Fisica e Medicina Preventiva, UOC Malattie Infettive, Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli, Napoli

L'infezione da virus dell'epatite delta (HDV) è diffusa in tutto il mondo, con diversa prevalenza nelle diverse aree geografiche. A livello globale, si stima che il 5% dei portatori di HBsAg sia anche infetto da HDV, suggerendo che 12-60 milioni di persone sono portatori cronici di coinfezione da HBV/HDV (1, 2). I dati, infatti, non sono conclusivi e ciò spiega le diverse stime provenienti da metanalisi differenti.

L'HDV presenta una alta endemia in diversi paesi africani e in alcuni paesi del Sud America, del Medio Oriente, dell'Asia centrale e settentrionale e dell'area mediterranea, mentre una bassa endemicità è segnalata nei paesi industrializzati del Nord America e dell'Europa. In Italia, dopo una riduzione della prevalenza dell'infezione da HDV nei soggetti HBsAg-positivi registrata negli anni '90 ed inizio del secolo nuovo, negli ultimi anni si registrano dati stazionari con una prevalenza complessiva dell'8%.

Una revisione sistematica della prevalenza dell'infezione da HDV nelle popolazioni HBsAg-positive nell'Africa sub-sahariana ha stimato una prevalenza del 7-9% in Africa occidentale, 25-38% in Africa centrale (3). Ulteriori informazioni sulla prevalenza di HDV in Africa provengono da una recente meta-analisi relativa ai dati dei paesi nordafricani che mostra una prevalenza complessiva dell'infezione da HDV nei portatori cronici di HBsAg del 5% nella popolazione generale e del 20,7% nei pazienti con malattia epatica. (4).

Non ci sono dati sistematici sulla prevalenza di HDV in Asia. L'infezione da HDV nei portatori di HBsAg è risultata essere del 10,6% a Nuova Delhi (5), del 14,2% nell'India settentrionale (6) e del 5,7% nell'India centrale (7).

È fondamentale valutare
la prevalenza dell'infezione da HDV
nella popolazione immigrata
visti i grandi e recenti flussi migratori
in Unione Europea

I dati in Italia e in altri paesi industrializzati

Vista la maggiore prevalenza di HDV in Africa ed in alcune regioni asiatiche, che sono le più frequenti regioni di provenienza delle popolazioni migranti, la valutazione della prevalenza dell'infezione da HDV nella popolazione migrante risulta cruciale, dato che può modificare l'epidemiologia dell'infezione nel paese ospitante. Del resto, dal 2011 l'Unione Europea (UE) ha affrontato uno dei più grandi flussi di immigrati mai registrati precedentemente, e, per la sua posizione geografica nel Mar Mediterraneo, l'Italia è stata al centro dei flussi migratori dall'Africa, in particolare dall'Africa sub-sahariana, ma anche dall'Asia e dall'Europa orientale.

Considerando i paesi da cui si spostano abitualmente gli immigrati, nei portatori cronici di HBsAg sono state riscontrate prevalenze di HDV del 2,4% in Pakistan nella popolazione generale e 34,2% nei soggetti con comportamenti a rischio, 0,45% in Cina nella popolazione generale e 5,6% in soggetti con comportamento a rischio, 0,45% in Albania nella popolazione generale e 6,2% nei soggetti con comportamento a rischio, 0% in Romania nella popolazione generale e 19,0% nei soggetti con comportamento a rischio, 2,1% in Brasile nella popolazione generale e 21,5% nei soggetti con comportamenti a rischio, 1,2% in Colombia nella popolazione generale e 7,4% nei soggetti con comportamenti a rischio, e 0,92% in Venezuela nella popolazione generale e 22,0% nei soggetti con comportamenti a rischio (3).

Pur considerando l'importanza di tale fenomeno, i dati sulla prevalenza di HDV nella popolazione migrante in Italia e in altri paesi industrializzati sono scarsi e non sistematici, mostrando prevalenze di HDV molto diverse in diversi paesi e in diversi studi, da meno dell'1% a circa il 43% (1-2). Tuttavia, i dati disponibili derivano da popolazioni spesso di piccole dimensioni e prevalentemente provenienti dal *setting* ospedaliero. Infatti, la maggior parte degli studi ha valutato la prevalenza dell'infezione da HDV arruolando soggetti

I dati di prevalenza nei migranti sono scarsi e non sistematici, ampiamente variabili e per lo più provengono da studi condotti su piccoli numeri in ambito ospedaliero

TAB. 1 Infezione da HDV nella popolazione migrante

Autore, anno	Paese	Periodo di arruolamento	Prevalenza di HDV, n°/HBsAg+ (%)		
			In tutta la popolazione	Nei nativi	Nei migranti
Patel, 2019	US	2011-2016	43/113 (38.0)	9/33 (27.3)	34/80 (42.5)
Jablonka, 2017	Germania	Agosto-Settembre 2015	0/18 (0.0)	Non riferito	0/18 (0.0)
Tong, 2013	UK	Marzo 2008-Luglio 2012	22/1048 (2.1)	4	17
Manesis, 2013	Grecia	1997-2010	101/2137 (4.7)	69/1711 (4.0)	32/426 (7.6)
Ordières, 2016	Spagna	1983-2012	100/1215 (8.2)	87/1064 (8.1)	13/151 (8.6)
Rivas, 2013	Spagna	2002-2008	24/115 (20.9)	Non riferito	24/115 (20.9)
Stroffolini, 2009	Italia	Settembre 2006-Febbraio 2007	95/1179 (8.1)	88/1095 (8.0)	19/102 (18.6)
Antonucci, 2012	Italia	Marzo-Settembre 2008	225/2961 (7.6)	188/2288 (8.2)	37/673 (5.5)
De Paschale, 2012	Italia	2007-2008	20/283 (7.1)	17/242 (7.0)	3/41 (7.3)
Stroffolini, 2020	Italia	2019	78/786 (9.9%)	41/646 (6.4)	37/140 (29.4)

HBsAg-positivi ricoverati in centri clinici ospedalieri, distinguendo tra autoctoni e immigrati. Ad esempio, in uno studio trasversale multicentrico condotto nel Regno Unito, su 55 pazienti con infezione da HDV identificati, 50 (91%) erano immigrati e 27 (49%) presentavano evidenza di cirrosi (8).

Tuttavia, negli ultimi anni in diversi paesi occidentali si è registrata una crescente prevalenza dell'infezione da HDV tra le popolazioni immigrate (**Tabella 1**).

Uno studio condotto da *Ordières e coll.* (9) ha valutato i cambiamenti epidemiologici dell'infezione da HDV in Spagna arruolando nell'arco di 30 anni in uno studio retrospettivo 1.215 pazienti HBsAg-positivi, raggruppati in base all'anno in cui erano stati osservati in 6 gruppi di intervallo di 5 anni ciascuno. Tra i 1.064 pazienti nati in Spagna la prevalenza più alta (13%) è stata raggiunta nel primo gruppo di intervallo (1983-1987) e la più bassa (4%) negli ultimi due gruppi di intervallo (dal 2003 al 2012); tra i 151 immigrati inclusi, invece, la prevalenza più alta (10,7%) è stata raggiunta nell'ultimo gruppo di intervallo (2008-2012).

Risultati simili sono stati riportati in uno studio condotto in Grecia (10), che ha mostrato una prevalenza dell'infezione da HDV complessivamente stabile in 2.137 portatori di HBsAg, il 4,1% nel gruppo di intervallo dal 1997 al 2003 e il 4,4% dal 2004 al 2010, con una significativa differenza, invece, tra pazienti greci (2,8%) e immigrati (7,8%), la maggior parte dei quali provenienti da paesi balcanici.

Per quanto riguarda l'Italia, nel 2009 uno studio multicentrico (11) su 1.386 pazienti HBsAg-positivi, di cui 104 provenienti dall'Europa dell'Est o dall'Asia, non ha riscontrato differenze nella prevalenza di HDV tra italiani (8%) e immigrati (8,3%). Tre anni dopo, un'indagine nazionale che ha coinvolto 74 unità di epatologia italiane (12) ha mostrato una prevalenza del 5,5% di infezione da HDV in 730 pazienti HBsAg-positivi dell'Europa orientale, dell'Asia orientale o dell'Africa sub-sahariana e dell'8,2% in 2.575 HBsAg italiani pazienti positivi. Nello stesso anno, un altro studio condotto su 488 soggetti HBsAg-positivi (13) di cui 107 immigrati, non ha riscontrato differenze nella prevalenza di HDV tra soggetti italiani e immigrati (7% e 7,3% rispettivamente). Più recentemente, invece, valutando la prevalenza di HDV in 786 soggetti HBsAg-positivi arruolati prospetticamente per un periodo di sei mesi nel 2019, la prevalenza complessiva di anti-HDV è stata del 9,9%, 6,4% nei nativi italiani e 26,4% nei non nativi (14).

Tuttavia, tutti questi e altri dati sull'argomento provengono da studi condotti in unità di epatologie e, quindi, l'impatto dell'infezione da HDV nella popolazione immigrata in generale è, oggi, ancora sconosciuto.

In una nostra recente esperienza abbiamo valutato la prevalenza dell'infezione da HDV in uno studio multicentrico prospettico in cui veniva offerto *screening* gratuito per HBsAg, ed in caso di positività per anti-Delta, a tutti i migranti che giungevano all'osservazione di 5 centri periferici dediti alla gestione sanitaria delle popolazioni migranti nel Sud Italia. Si trattava di centri clinici paragonabili a centri di medicina di base, dove il migrante andava per qualunque motivo sanitario, controllo pressorio o glicemico, presenza di svariati sintomi clinici, ma anche per motivi non sanitari, quali consulto legale o accesso ad un pasto caldo o a vestiario.

Il tasso di accettazione dello studio è stato elevato (oltre

L'impatto dell'immigrazione sull'infezione da HDV è funzione dell'endemicità tra paese di origine e paese ospitante

il 97%) e dei 3.417 migranti screenati da Gennaio 2012 a Febbraio 2020, prevalentemente dall'Africa subsahariana, 243 (7%) sono risultati HBsAg-positivi. Di questi solo 8 (3%) sono risultati anti-Delta positivo e solo uno HDV-RNA positivo, genotipo 3. Questi dati suggeriscono che valutando una popolazione generale di soggetti migranti, la prevalenza di HBsAg rimane alta, ma quella di infezione delta è contenuta. Pertanto, sono necessari ulteriori studi di popolazione per comprendere meglio la reale prevalenza di infezione delta in tale popolazione.

Conclusioni

La storia dell'essere umano è una storia di immigrazione in cerca di una vita migliore, per sfuggire alla violenza delle guerre, a regimi politici oppressivi od a calamità naturali.

I flussi migratori, tuttavia, hanno fortemente contribuito nei millenni anche alla diffusione delle malattie infettive. Infatti, esistono registrazioni storiche dell'influenza dei flussi migratori sulla diffusione di malattie infettive, come la trasmissione del morbillo e della tubercolosi dall'Europa all'America e al Nord Africa e la trasmissione della sifilide dall'America all'Europa; anche la diffusione del COVID-19 può essere annoverata come conseguenza di migrazioni, legati però alla connettività intercontinentale tipica della attuale società.

Negli ultimi anni, si sta registrando un crescente aumento della prevalenza di HDV tra gli immigrati in diversi paesi occidentali, tra cui l'Italia

Come per altre infezioni, l'impatto dell'immigrazione nel modificare l'endemicità dell'HDV nel paese ospitante è una funzione dei diversi livelli di endemicità tra il paese di origine e il paese ospitante. Questo impatto può essere forte quando l'endemicità dell'HDV è elevata nel paese di origine e bassa nel paese ospitante e lieve quando gli immigrati si spostano in paesi con endemicità alta o media.

Qualunque sia l'endemicità, la trasmissione dell'HDV dovrebbe essere prevenuta eliminando i rischi di trasmissione tra gli immigrati, dagli immigrati alla popolazione autoctona e dalla popolazione autoctona agli immigrati. Necessario, in ogni caso, è aumentare le conoscenze sulla prevalenza di tale infezione nell'attuale popolazione migrante.

1. Stockdale AJ, Kreuels B, Henrion MYR, et al. The global prevalence of hepatitis D virus infection: Systematic review and meta-analysis. J Hepatol. 2020; 73:523-532.
2. Miao Z, Zhang S, Ou X, et al. Estimating the global prevalence, disease progression, and clinical outcome of hepatitis delta virus infection. J Infect Dis. 2020; 221(10):1677-1687.
3. Stockdale AJ, Chaponda M, Beloukas A, et al. Prevalence of hepatitis D virus infection in sub-Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis. Lancet Glob Health. 2017; 5:e992-e1003.
4. Daw MA, Daw AM, Sifennasr NEM, et al. The epidemiology of hepatitis D virus in North Africa: a systematic review and meta-analysis. ScientificWorld Journal 2018; 2018:9312650.
5. Chakraborty P, Kailash U, Jain A, et al. Seroprevalence of hepatitis D virus in patients with hepatitis B virus-related liver diseases. Indian J Med Res 2005; 122:254-257.
6. Singh V, Goenka MK, Bhasin DK, et al. A study of hepatitis delta virus infection in patients with acute and chronic liver disease from northern India. J Viral Hepat 1995; 2:151-154.
7. Jaiswal SP, Chitnis DS, Artwani KK, et al. Prevalence of anti-delta antibodies in central India. Trop Gastroenterol 1999; 20:29-32.
8. El Bouzidi K, Elamin W, Kranzer K, et al. Hepatitis delta virus testing, epidemiology and management: a multicentre cross-sectional study of patients in London. J Clin Virol. 2015; 66:33-7.
9. Ordieres C, Navascués CA, González-Diéguez ML, et al. Prevalence and epidemiology of hepatitis D among patients with chronic hepatitis B virus infection: a report from Northern Spain. Eur J Gastroenterol Hepatol 2017; 29:277-283.
10. Manesis EK, Vourli G, Dalekos G, et al. Prevalence and clinical course of hepatitis delta infection in Greece: a 13-year prospective study. J Hepatol 2013; 59:949-56.
11. Stroffolini T, Almasio PL, Sagnelli E, et al; Italian Hospitals' Collaborating Group. Evolving clinical landscape of chronic hepatitis B: A multicenter Italian study. J Med Virol 2009; 81:1999-2006.
12. Antonucci G, Mazzotta F, Puoti M, et al; Coorte Epatiti B SIMIT (COESI-B) Group. Factors associated with access to antiviral treatment in a multicentre cross-sectional study of patients with chronic hepatitis B in Italy. J Viral Hepat 2012; 19:881-9.
13. De Paschale M, Manco MT, Belvisi L, et al. Epidemiology of hepatitis D virus (HDV) infection in an urban area of northern Italy. Infection 2012; 40:485-91. DOI: 10.1007/s15010-012-0247-4.
14. Stroffolini T, Ciancio A, Furlan C, et al. Migratory flow and hepatitis delta infection in Italy: A new challenge at the beginning of the third millennium. J Viral Hepat. 2020; 27:941-947.

Chairs
Pietro Lampertico and Heiner Wedemeyer

Abstract deadline
July 15, 2022

DeltaCure

1st International Meeting

October 6-7, 2022

Milan, Italy
Cloisters of San Barnaba

join us in Milan!

OCTOBER 6, 2022

15:00-16:00 **Registration and Poster set-up**

Opening Session

16:00-16:15 **Welcome by Chairs** *P. Lampertico and H. Wedemeyer*

Session 1 Virology, Epidemiology and Diagnosis

16:15-16:35 **The HDV virus: the challenge**
16:35-16:55 **Pathogenesis of HDV: new insights**
16:55-17:15 **Immunology of HDV in untreated and treated patients**
17:15-17:30 **Discussion**

Session 2 Epidemiology and Diagnosis

17:30-17:50 **Epidemiology of HDV: from low to high endemic countries**
17:50-18:10 **Epidemiology of HDV in North America: a forgotten disease?**
18:10-18:30 **Diagnosis of HDV: clinical virology and new HBV biomarkers**
18:30-18:45 **Discussion**

18:45-19:15 **Apero and Poster Session**
19:15-19:45 **State of the Art Lecture. From HDV discovery to cure**

19:45-22:00 **Dinner**

CONGRESS VENUE
Cloisters of San Barnaba
via S. Barnaba, 48
20122 Milan, Italy

CME PROVIDER & PCO
Effetti srl
Via G.B. Giorgini 16
20151 Milan, Italy
Ref. Letizia Ferrando
deltacure2022@effetti.it
Tel. +39 02 3343281
Fax +39 02 38002105
www.deltacure2022.com

www.deltacure2022.com

OCTOBER 7, 2022

08.00-08.30 **Welcome breakfast**

08.30-08.45 **Opening remarks Day 2**
P. Lampertico and H. Wedemeyer

Session 3 Diagnosis and Natural History

08.45-09.05 **Non-invasive markers of fibrosis in CHD: pros and cons**
09.05-09.25 **Natural history of untreated HDV patients: always a progressive disease?**
09.25-09.45 **Endpoints of HDV therapy**
09.45-10.10 **Discussion**

10:10-10:40 Coffee Break

Session 4 Antiviral Treatment I

10.40-11.00 **Peginterferon therapy: effectiveness, predictors, and long-term outcomes**
11.00-11.20 **Bulevirtide with or without peginterferon alfa: clinical trials**
11.20-11.50 **Bulevirtide with or without peginterferon alfa: real-world studies**
11.50-12.15 **Discussion**

12:15-13:30 Lunch Break and Poster Session

Session 5 Antiviral Treatment II

13:30-13:50 **Lonafarnib with or without peginterferon lambda**
13:50-14.10 **Anti-HBV drugs targeting HBsAg**
14.10-14.30 **Discussion**

Session 6 Round Table Discussion

14:30-15:30 **Hot topics in HDV management. Academia and Industry participants**

15.30-15.40 **Closing remarks**
P. Lampertico and H. Wedemeyer

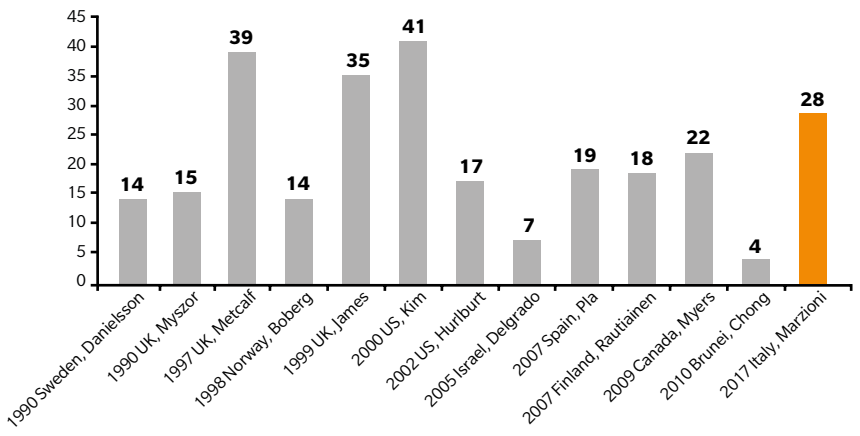
DeltaCure
1st International Meeting

Colangite biliare primitiva: storia e aggiornamento terapeutico

Floriano Rosina
Gastroenterologo, Torino

La Colangite biliare primitiva (CBP) è una malattia immunomediata che colpisce prevalentemente soggetti di sesso femminile e che ha visto numerose donne coinvolte nel definirne le caratteristiche cliniche ed immunologiche.
Nel 1959 Dame Sheila Sherlock pubblica la prima serie di 42 soggetti affetti da quella che allora si definiva Cirrosi biliare primitiva. Nel 1965 Deborah Doniach individua negli anticorpi anti-mitocondrio (AMA) un marcatore sensibile e specifico della CBP. Nel 1988 Judy Van de Water insieme ad E. Gershwin identifica in frazioni della deidrolipoamide acetiltransferasi l'autoantigene degli AMA.
La facilità di diagnosi derivata dalla disponibilità di un test sierologico ha fatto sì che la malattia abbia incrementato incidenza e prevalenza e modificato le sue caratteristiche alla diagnosi, essendo diagnosticata in fasi molto più precoci e spesso asintomatiche (**Figura 1**). Solo nel 2015 però si è riusciti a modificarne il nome da cirrosi a colangite biliare primitiva.
Nondimeno la definizione di CBP non è cambiata *"…una malattia cronica colestatica, che colpisce prevalentemente donne di mezza età, caratterizzata da distruzione dei dotti biliari interlobulari e settali e da presenza in circolo di anticorpi anti-mitocondrio."*
Istologicamente la CBP si caratterizza per un danno immunomediato dei dotti biliari periferici, con formazione di granulomi e obliterazione del dotto, da cui deriva ostruzione al flusso di bile, accumulo di sali biliari, necrosi e infiammazione degli epatociti a monte dell'ostruzione, che sfocia in cirrosi biliare zonale. Il progredire del danno conduce ad un deterioramento della funzione epatica che si traduce in riduzione di qualità e aspettativa di vita, ove la presenza di sintomi – prevalentemente prurito e ittero – espressione di malattia avanzata condizionano una ulteriore riduzione dell'aspettativa di vita (14 anni asintomatici/9 anni sintomatici).
La diagnosi di CBP – in presenza di colestasi, AMA e assenza di dilatazione ecografica delle vie biliari – è semplice e non richiede conferma istologica.
Se gli AMA sono negativi e non sono presenti gli anticorpi anti-nucleo CBP specifici (anti-SP 100/anti-GP210) è necessario dimostrate la pervietà dei dotti biliari con Colangio-RM e in caso di negatività procedere con la biopsia epatica (3).
La CBP associa con altre patologie autoimmuni o immunomediate (Sjogren 32-70% - CREST/sclerosi sistemica 30-35%, fibrosi polmonare 29-39%, tiroidite 10%, celiachia 6%) e può essere complicata da osteoporosi (15-52%). Inoltre può esordire associata ad epatite autoimmune (AIH) o nel suo decorso sviluppare stigmate AIH, così come l'AIH può sviluppare stigmate di CBP.
I primi approcci terapeutici della CBP vedevano protagonisti farmaci

FIG. 1 Prevalenza della colangite biliare primitiva

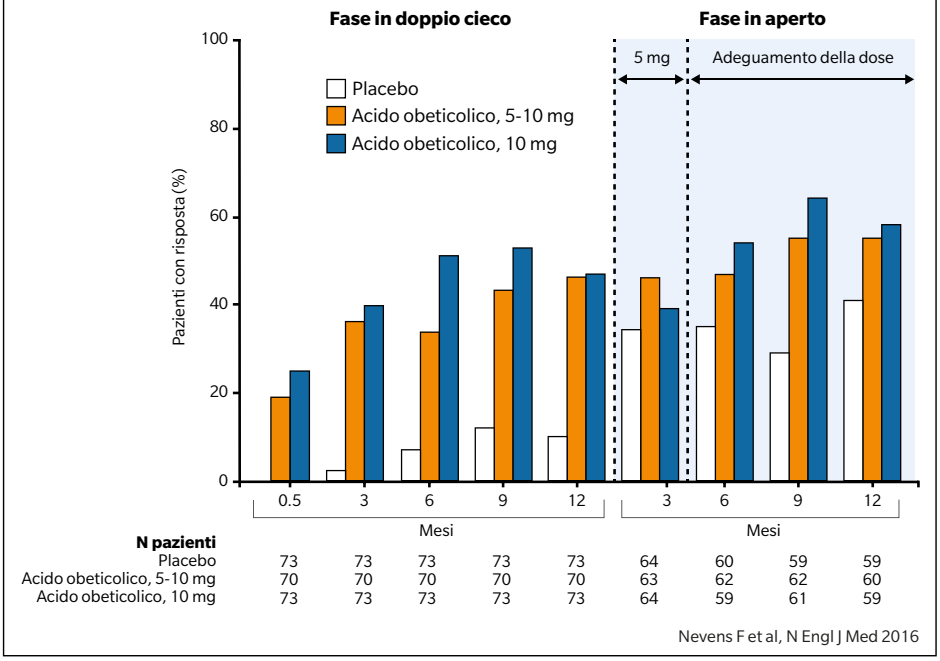


Boonstra K et al, J Hepatol 2012; Marzioni M et al, Dig Liver Dis 2017

La disponibilità del test sierologico ha incrementato incidenza e prevalenza della malattia e modificato le sue caratteristiche alla diagnosi, sempre più in fasi precoci e asintomatiche

Tra i farmaci candidati in seconda linea terapeutica, l'acido obeticolico è registrato per il trattamento dei pazienti *non responder*

FIG. 2 Acido obeticolico: tassi di risposta nello studio registrativo



intesi a controllarne la componente immunomediata (steroidi, azatioprina, ciclosporina), la fibrosi (colchicina), i sintomi (fenobarbital e rifampicina per il prurito) o le complicanze (vitamina D per l'osteoporosi); ma nel 1987 Raoul Poupon, prendendo spunto dall'evidenza che i portatori di calcoli della colecisti trattati con acido ursodesossicolico (UDCA) manifestavano una riduzione degli indici di citolisi e colestasi, pubblica uno studio in cui si dimostra che nella CBP l'UDCA riduce GGT, APh e bilirubina.

L'efficacia *biochimica* dell'UDCA veniva confermata in studi randomizzati controllati dallo stesso Poupon (1991), alla Mayo Clinic da K. Lindor (1994), in Canada da J. Heathcote (1994) e da B. Combes a Barcellona (1995). Nessuno di questi studi – preso singolarmente – era in grado di evidenziarne l'efficacia su *endpoint* robusti, ma aggregando i dati dei primi tre studi si evidenziava una riduzione di circa la metà del rischio di trapianto/morte. Da allora l'UDCA è diventato – alla dose 13-15 mg/Kg – il caposaldo terapeutico della CBP.

Studi successivi ne hanno confermato la capacità di incrementare la sopravvivenza, ottenendosi a 20 anni dall'inizio della somministrazione un tasso di sopravvivenza libera da trapianto del 66% *(a titolo di curiosità uno studio precedente che arruolava soggetti non trattati con UDCA evidenziava un tasso di sopravvivenza analogo del 60% ma... a 10 anni)*. Non solo ma nei soggetti trattati in stadio precoce (stadio istologico 1-2 Scheuer) la sopravvivenza era sovrapponibile a quella della popolazione generale.

Dunque l'UDCA aumenta la sopravvivenza, ma nel 2006 Albert Pares si pone una domanda cruciale *Quali sono i pazienti che beneficiano maggiormente dell'UDCA?* e identifica nei soggetti con calo di APh >40% una categoria che, non solo aveva una prognosi nettamente migliore, ma otteneva anche una sopravvivenza molto vicina a quella della popolazione generale (4). Questo lavoro ha dato la stura all'elaborazione di criteri di risposta, che derivano il nome dalle sedi in cui sono stati elaborati (Barcellona - Parigi I e II - Mayo - Rotterdam - Toronto - Globe Score - UK-PBC score).

Attualmente viene assunto come criterio di risposta internazionale il raggiungimento di valori di APh < 1,5 x ULN dopo un anno di terapia con UDCA. È intuitivo che non tutti i pazienti in UDCA raggiungono questo obiettivo, con tassi di successo superiori nei centri di riferimento secondari (80%), inferiori (61%) nei centri terziari (5).

Se fino al 2016 definire risposta/non risposta all'UDCA rappresentava solo un esercizio prognostico, che si traduceva al più in un pragmatico aumento di dosaggio dall'UDCA, dal 2016 i *non responder* (NR) possono fruire di trattamenti di seconda linea.

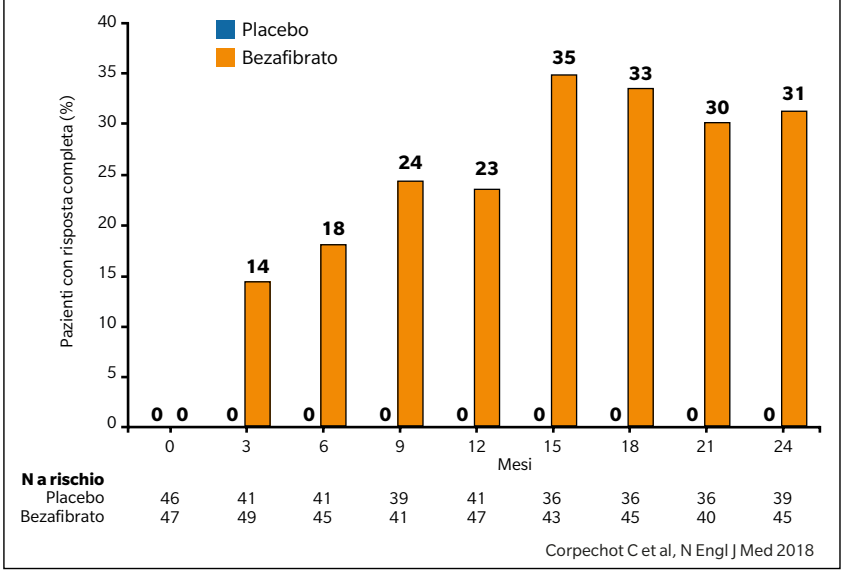
Tre farmaci si candidano come trattamento di seconda linea, uno - l'acido obeticolico (OCA) – registrato per il trattamento della CBP NR ad UDCA, due *off label* (bezafibrato e budesonide).

L'OCA è un acido biliare sintetico agonista di FXR *(Farnesoid X Receptor)*. L'FXR ha un ruolo strategico nel *trafficking* degli acidi biliari in quanto ne inibisce sintesi, *uptake* e ne aumenta l'escrezione sul polo biliare dell'epatocita. La sua azione è in gran parte mediata attraverso il recettore PPARα su cui il bezafibrato svolge un'azione agonista e il *glucocorticoid receptor* su cui l'azione agonista è svolta dagli steroidi.

Nello studio di registrazione i pazienti trattati con OCA + UDCA ottenevano una significativa e rapida riduzione dei livelli di APh. Al termine dei 12 mesi di terapia, 48% dei soggetti trattati con OCA 10 mg e 46% dei soggetti trattato con OCA titolato a 5-10 mg in relazione a risposta, avevano raggiunto l'*endpoint* primario (APh <1,67 x ULN, bilirubina <ULN, calo APh >15%) vs 10% placebo.

I fibrati stanno vivendo una seconda giovinezza grazie ai significativi tassi di risposta e riduzione della *stiffness* epatica ottenuti con bezafibrato

FIG. 3 Bezafibrato: tassi di risposta completa



L'OCA non è scevro da effetti collaterali, il più frequente è il prurito (fino al 72% dei trattati vs 38% placebo), che spesso tende a scemare con il prosieguo della terapia (6) (**Figura 2**). Particolare attenzione occorre nei pazienti con cirrosi avanzata, dove OCA è risultato talora associato a insufficienza epatica (7).

I fibrati – dimostratisi efficaci nel ridurre la colestasi CBP-relata in studi prevalentemente orientali – hanno scoperto una nuova giovinezza quando nel 2018 Corpechot pubblica un RCT in cui 99 pazienti sono stati assegnati a bezafibrato 400 mg 1 co/die o placebo per 24 mesi, ottenendo una percentuale di risposta – espressa come APh <1,5 x ULN – che raggiunge il 35% nei soggetti trattati (vs 0% placebo). La *liver stiffness* – valutata a 12 e 24 mesi – si è ridotta significativamente nel gruppo trattato. Ancillarmente il bezafibrato era capace di condurre a remissione l'eventuale prurito (8) (**Figura 3**).

Infine la budesonide, che – come in precedenza altre formulazioni di steroidi – non ha pienamente confermato le attese teoriche, non avendo raggiunto gli ambiziosi *endpoint* istologici, sebbene il 35% dei pazienti ha ottenuto la normalizzazione dei livelli di APh (9).

Nonostante OCA e bezafibrato condividano le stesse vie di *signaling*, la combinazione dei due farmaci in 50 NR a UDCA, ha condotto ad un significativo aumento dei tassi di normalizzazione di APh. Un approccio di questo tipo rappresenta non solo una terza linea di terapia, ma risulta strategico nei pazienti NR con prurito, dove l'aggiunta in prima istanza di fibrati può garantirne controllo e – a prurito controllato – l'aggiunta di OCA può contribuire al successo (10).

Numerosi nuovi farmaci – acidi biliari sintetici, agonisti di FXR e PPARα, antifibrotici – sono nella *pipeline* di sviluppo e *trial*, ma soprattutto a breve saranno disponibili i dati di OCA *vs* sopravvivenza, questo ci consentirà di capire se OCA – al di là dell'effetto *biochimico* – impatta sulla sopravvivenza e se i marcatori di risposta sviluppati con UDCA mantengono il loro potere predittivo di sopravvivenza anche con OCA e fibrati.

1. Boonstra K, Beuers U, Ponsioen CY. Epidemiology of primary biliary cholangitis and primary biliary cirrhosis: a systematic review. J Hepatol. 2012; 56:1181-88.
2. Marzioni M, Bassanelli C, Ripellino C, et al. Epidemiology of primary biliary cholangitis in Italy: evidence form a real-world database. Dig Liver Dis. 2019; 51:724-29.
3. Hirschfield G, Beuers U, Corpechot C, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: the diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. J Hepatol. 2017; 67:145-72.
4. Pares A, Caballeria L, Rodes J. Excellent long-term survival in patients with primary biliary cirrhosis and biochemical response to ursodeoxycholic acid. Gastroenterology. 2006; 130:715-20.
5. Carbone M, Sharp SJ, Flack S, et al. The UK-PBC risk scores: derivation and validation of a scoring system for long-term prediction of end-stage liver disease in primary biliary cholangitis. Hepatology. 2016; 63:930-50.
6. Nevens F, Andreone P, Mazzella G, et al. A placebo-controlled trial of obeticholic acid in primary biliary cholangitis. N Engl J Med. 2016; 375:631-43.
7. D'Amato D, De Vicentis A, Malinverno F, et al. Real-world experience with obeticholic acid in patients with primary biliary cholangitis. JHEP Rep. 2021 Jan 27; 3(2):100248.
8. Corpechot C, Chazouillières O, Rousseau A, et al. A placebo-controlled trial of bezafibrate in primary biliary cholangitis. N Engl J Med. 2018; 378:2171-81.
9. Hirschfield GM, Beuers U, Kupcinskas L, et al. A placebo-controlled randomised trial of budesonide for PBC following an insufficient response to UDCA. J Hepatol. 2021; 74:321-29.
10. Soret PA, Lam L, Carrat F, et al. Combination of fibrates and obeticholic acid is able to normalise biochemical liver tests in patients with difficult to treat primary biliary cholangitis. Aliment Pharmacol Ther. 2021; 53:1138-46.

La mononucleosi infettiva, una causa subdola di epatite

Mario Rizzetto
Professore Onorario di Gastroenterologia, Università degli Studi di Torino

L'aumento improvviso delle aminotransferasi è un evento avverso importante che impone immediato chiarimento diagnostico, per cui il soggetto viene sottoposto a controlli biochimici e virologici standard per accertare eventuali cause maggiori di epatopatia. Rimangono tuttavia spesso inesplorate nicchie eziologiche particolari, che comprendono epatiti minori; fra queste l'epatite che accompagna la sindrome della mononucleosi infettiva.

La mononucleosi infettiva

La monucleosi infettiva (MI) si manifesta con febbre, malessere e cefalea cui si associa faringo-tonsillite di vario grado con disfagia e odinofagia (1). La sindrome comprende linfoadenopatia a livello cervicale e leucocitosi dovuta all'aumento delle cellule mononucleate periferiche e dei linfociti atipici rappresentati da cellule T attivate. Nella maggioranza dei casi MI è sostenuta dal virus di Epstein Barr (EBV) e dal Cytomegalovirus (CMV) (2, 3); sono virus a DNA in doppia catena che appartengono alla famiglia degli herpesvirus (4, 5).

La trasmissione di EBV è essenzialmente per via orale (baci, ...) (4). Il virus viene eliminato nell'orofaringe fino a 18 mesi dopo la risoluzione clinica dell'infezione. Infetta le cellule B del sistema immune attraverso la molecola di superficie CD21, che costituisce il recettore cellulare per la componente C3d del complemento. L'infezione primaria induce nelle cellule B una energica risposta immune contro l'EBV, responsabile dei sintomi della MI; la loro attivazione suscita la sintesi di elevati titoli di anticorpi eterofili, occasionalmente di crioglobuline, anticorpi antinucleo e fattore reumatoide. Complicazioni rare sono la trombocitopenia, l'anemia emolitica od aplastica, la miocardite, il rash cutaneo, la rottura della milza.

L'incidenza di MI da EBV in uno studio islandese del 2017 è stata di 8 casi per 100.000 abitanti per anno e quella di CMV di 4 casi per 100.000 abitanti per anno (6). La sieroprevalenza della CMV aumenta gradualmente con l'età e varia dal 40% al 100% nella popolazione adulta (7, 8). La trasmissione ha luogo per via orale, esposizione sessuale, contagio con sangue e tessuti infetti.

> La prevalenza dell'epatite da EBV e da CMV, che rappresenta una nicchia particolare di epatiti minori, è sottostimata

Il virus può sopravvivere su superfici ambientali per 1-6 ore (9). Lo spettro clinico varia in dipendenza dallo stato immunologico dell'ospite (7, 8, 10); l'infezione inizia in cellule mucose epiteliali e diffonde attraverso i monociti CD14+ con tropismo per le cellule parenchimali, del tessuto connettivo ed ematopoietiche. Una volta contratto, CMV rimane latente all'interno dell'organismo per tutta la vita; può riattivarsi in caso di indebolimento del sistema immunitario (7) e può indurre nuova infezione con un diverso ceppo. L'infezione è definita dalla replicazione del virus indipendentemente dai sintomi, mentre la malattia è definita dalla presenza della sintomatologia, classificabile come una MI con febbre, malessere, faringite, tonsillite, leucopenia, piastrinopenia negli immunocompetenti, o come malattia invasiva negli immunocompromessi, quali i trapiantati ed i pazienti infetti dall'HIV in cui causa significativa morbidità e mortalità (7, 8).

L'epatite da EBV e CMV

Negli adolescenti e negli adulti la MI si manifesta con i sintomi tipici (4, 6, 10): astenia, cefalea, febbre di basso grado seguiti nell'80% dei casi da tonsillite e faringite, linfadenopatia cervicale e febbre che diviene consistente (10). Nell'immunocompetente l'infezione primaria da CMV si manifesta come MI nel 10% dei casi. Prevalgono la febbre, la faringite, il dolore addominale ed il vomito; la tonsillite essudativa e la linfadenopatia cervicale sono meno frequenti che nell'EBV. Nella sindrome della MI si iscrive spesso una reazione epatitica, fin nell'80% nei casi di EBV e nel 70% nei casi di CMV (4, 6, 10). Sulla base di studi di popolazione, si stima che nei paesi sviluppati infezioni da EBV e CMV siano presenti nell'1-4% dei pazienti adulti che presentano epatiti, e fino nel 29% delle epatiti virali sporadiche in India (11).

L'epatite da EBV è tipicamente appannaggio di giovani e adolescenti, mentre la malattia da CMV appare più tardivamente negli anni

TAB. 1 Caratteristiche demografiche, cliniche e di laboratorio nell'epatite da EBV e CMV

	Età	Maschi	ALT	ALP	Ittero	Splenomegalia	Ricovero ospedaliero
EBV 156 pz.	17 (15-20)	43%	187 (40-1535)	214 (82-833)	15%	12%	26%
CMV 81 pz.	33 (2-46)	63%	148 (30-1161)	120 (63-209)	9%	10%	40%

Età media (range); ALT= Alanina-aminotransferasi (val. nor. < 70 U/L); ALP = Fosfatasi alcalina (val. nor. 35-105 U/L)

Leonardsson H, et al. Scand J Gastroenterol 2017

Frequentemente lo screzio epatico appare come l'unico risvolto clinico poiché manca sintomatologia suggestiva per MI (10). La prevalenza dell'epatite da EBV e CMV è sottostimata perché il paziente è spesso asintomatico: in una casistica inglese l'epatite da EBV è stata diagnosticata nello 0.9% di 1995 pazienti con ittero od ALT alterate raccolti in 13 anni (12), ed in uno studio di pazienti con ALT superiori a 500 U/L in Islanda, EBV e CMV erano responsabili dell'elevazione enzimatica nel 4% e nell'1% dei casi; tuttavia solo due pazienti avevano i sintomi della MI (13).

L'epatite da EBV e da CMV può dunque rappresentare una sfida per l'epatologo; come riconoscerla da altri tipi di epatite? Nell'epatite da EBV è importante il dato epidemiologico. La malattia è tipicamente appannaggio dei giovani e degli adolescenti, in particolare di soggetti di stato sociale basso e con scadenti standard igienici (14); nella serie islandese l'età media è stata di 17 anni (dai 15-ai 20) (6). All'esame obiettivo v'è modesta epatomegalia ma anche splenomegalia, presente nel 12%-25% dei casi. L'aumento delle transaminasi è in genere contenuto, le ALT raramente superano le 1.000 U/L; può apparire ittero nel 5-10% dei casi. Il profilo della malattia è solitamente quello del danno epatocellulare; tuttavia nel 10-30% dei casi concorre una componente colestatica (10). Il decorso è benigno, lo screzio epatitico risolve spontaneamente in poche settimane. Raramente segnalate l'epatite fulminante o ad evoluzione cronica ma è interessante notare che all'EBV è stata attribuita la capacità di innescare un'epatite cronica autoimmune 3-5 mesi dopo l'infezione primaria del fegato. Il virus è stato altresì implicato direttamente nella carcinogenesi umana ma il suo ruolo come causa facilitante dei carcinomi epatobiliari rimane incerto (4).

L'epatite da CMV dell'immunocompetente appare più tardivamente negli anni rispetto a quella da EBV: nello studio islandese l'età media è stata di 33 anni (26-46) (6). Meno rappresentato il sesso femminile. La transaminite rimane spesso subclinica, l'ittero è presente nel 3-9% dei casi. La componente colestatica è di regola meno pronunciata che nell'EBV: particolarmente a rischio le donne in gravidanza con un'incidenza del 6-8% dell'epatite, forse dovuta all'immunodepressione associata alla gravidanza (15). Nell'ospite immunocompetente, in associazione con l'epatite sono state riportate pancreatiti, trombosi portali e sindrome di Budd-Chiari (16-18). Le differenze tra l'epatite da EBV e quella da CMV sono sintetizzate nella **Tabella 1**.

Se l'aumento delle ALT è lieve e moderato, il solo contesto anamnestico e obiettivo è ritenuto da alcune linee guida sufficiente alla diagnosi di EBV, rimandando la diagnosi specifica alle forme con ALT >15 x ULN (19). Considerata tuttavia la disponibilità generale della diagnostica per il virus, appare logico attivarla per escludere un'epatite C iniziale, un'epatite da farmaci od una forma ematologica: l'emocromo dimostra spesso leucocitosi importante e non raramente un quadro di reazione leucemoide, talora a 50.000 leucociti per mm^3, con inversione della formula leucocitaria per la presenza di cellule linfomonocitoidi (plasmacellule attivate) che costituiscono il 10-20% dei leucociti.

Si è in passato fatta la diagnosi col rilievo di un eterogeneo gruppo di anticorpi eterofili di tipo prevalentemente IgM suscitati dall'infezione, che non cross-reagiscono con gli antigeni dell'EBV (4, 10). La diagnosi si basava sulla agglutinazione da parte del siero del paziente di eritrociti delle pecore (Reazione di Paul Bunnell) ma è stata poi sostituita dal più rapido *monotest* che agglutina eritrociti di cavallo; quest'ultimo tuttavia risulta nel 25% dei casi falsamente negativo e in un 10% falsamente positivo, in particolare nei casi di infezione da rosolia, HIV o Herpesviridae, e di malattie autoimmuni come lupus eritematoso sistemico e artrite reumatoide. Attualmente la diagnosi si basa sulla sierologia (4, 10), cioè sulla ricerca delle IgM contro l'antigene del capside virale (VCA); l'anticorpo è presente nel sangue

Le IgM contro l'antigene del capside virale (VCA) sono il marcatore diagnostico della malattia da EBV, mentre le IgG anti-VCA la cicatrice sierologica di infezione pregressa

all'esordio della malattia e scompare dopo qualche settimana seguito dalla conversione alle IgG anti-VCA che poi persistono per tutta la vita; pertanto le IgM anti-VCA sono il marcatore diagnostico della malattia e le IgG anti-VCA rappresentano la cicatrice sierologica di una pregressa infezione. Tuttavia anche gli anticorpi anti-EBV possono cross-reagire con altri herpes virus in particolare con il CMV e con il virus dell'epatite E, creando problemi nella diagnostica. Le metodiche molecolari in PCR che determinano il DNA dell'EBV nel plasma e nel siero sono le più sensibili e specifiche, ma non generalmente disponibili.
Il riscontro dell'anticorpo IgM contro il CMV è diagnostico di infezione virale primaria nel soggetto immunocompetente (5); sono possibili in corso di epatite da CMV acuta reazioni crociate con l'EBV e l'HEV. Il *gold standard* diagnostico è la determinazione quantitativa del DNA del CMV nel sangue e nell'urina; malgrado non sia stabilito un *cut-off* universale, la PCR ha quasi del tutto soppiantato le metodiche di isolamento e coltura del virus.

La determinazione quantitativa del DNA di CMV nel sangue e nell'urina costituisce il *gold standard* diagnostico

1. Fiala M, Heiner DC, Turner JA, et al. Infectious mononucleosis and mononucleosis syndromes: clinical, virological and immunological features. West J Med 1977; 126:445-459.
2. Cohen JI. Epstein-Barr virus infection. N Engl J Med 2000; 343:481-92.
3. Fakhreddine AY, Frenette CT, Konijeti GG. A Practical review of Cytomegalovirus in gastroenterology and hepatology. Gastroenterol Res Pract. 2019; 2019: 6156581.
4. Fingeroth J. Epstein Barr Virus. In Clinical Virology. 4th edition, 2017, Eds. DD Richman, RJ Witley, FG Hayden, pagg 523-548.
5. Griffiths David P, Reeves Matthew. Cytomegalovirus. In Clinical Virology 4th edition. 2017, Eds. DD Richman, RJ Witley, FG Hayden, pagg 481-510.
6. Leonardsson H, Hreinsson J, Löve A, Björnsson ES. Hepatitis due to Epstein-Barr virus and cytomegalovirus: clinical features and outcomes. Scand J Gastroenterol 2017; 52:893-897.
7. Cohen JI, Corey GR. Cytomegalovirus infection in the normal host. Medicine (Baltimore). 1985; 64:100-114.
8. Wreghitt TG, Teare EL, Sule O, et al. Cytomegalovirus infection in immunocompetent patients. Clin Infect Dis 2003; 37:1603-6.
9. Stowell JD, Forlin-Passoni D, Din E, et al. Cytomegalovirus survival on common environmental surfaces: opportunities for viral transmission. J Infect Dis 2012; 205:211-4.
10. Bunchorntavakul C, Reddy KR. Epstein-Barr Virus and Cytomegalovirus infections of the liver. Gastroenterol Clin N Am 2020; 49:331-346.
11. Gupta E, Ballani N, Kumar M, et al. Role of non-hepatotropic viruses in acute sporadic viral hepatitis and acute-on-chronic liver failure in adults. Indian J Gastroenterol 2015; 34:448-52.
12. Vine LJ, Shepherd K, Hunter JG, et al. Characteristics of Epstein-Barr virus hepatitis among patients with jaundice or acute hepatitis. Aliment Pharmacol Ther 2012; 36:16-21.
13. Bjornsson HK, Olafsson S, Bergmann OM, et al. A prospective study on the causes of notably raised alanine aminotransferase (ALT). Scand J Gastroenterol 2016; 51:594-600.
14. Drebber U, Kasper HU, Krupacz J, et al. The role of Epstein-Barr virus in acute and chronic hepatitis. J Hepatol 2006; 44:879-885.
15. Eddleston M, Peacock S, Juniper M, et al. Severe cytomegalovirus infection in immunocompetent patients. Clin Infect Dis 1997; 24:52-6.
16. Chan A, Bazerbachi F, Hanson B, et al. Cytomegalovirus hepatitis and pancreatitis in the immunocompetent. Ochsner J 2014; 14:295-9.
17. Oku T, Maeda M, Waga E, et al. Cytomegalovirus cholangitis and pancreatitis in an immunocompetent patient. J Gastroenterol 2005; 40:987-92.
18. Squizzato A, Ageno W, Cattaneo A, et al. A case report and literature review of portal vein thrombosis associated with cytomegalovirus infection in immunocompetent patients. Clin Infect Dis 2007; 44:e13-6.
19. Kwo PY, Cohen SM, Lim JK. ACG clinical guideline evaluation of abnormal liver chemistries. Am J Gastroenterol 2017; 112:18-35.

Focus su ceftarolina e ceftobiprolo

Ivan Gentile, Nicola Schiano Moriello, Alberto Enrico Maraolo
Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Sezione di Malattie Infettive, Università di Napoli Federico II

Storicamente la classificazione più accettata delle cefalosporine è quella in generazioni progressive, basata sullo spettro di attività antimicrobica.
Il più importante *breakthrough* degli ultimi anni è dato dall'attività anti-*Staphylococcus aureus* meticillino-resistente (MRSA), elemento saliente che consente di distinguere ceftarolina e ceftobiprolo quali agenti di nuovissima generazione, la quinta. Questi antibiotici sono infatti gli unici tra i beta lattamici in grado di legarsi e inibire la funzione della PBP2a, proteina batterica responsabile della meticillino-resistenza.

Ceftarolina

Ceftarolina possiede attività antimicrobica verso i Gram positivi, tra cui lo *Staphylococcus aureus* meticillino-sensibile e meticillino-resistente e verso gli stafilococchi coagulasi negativi; ha dimostrato inoltre efficacia verso gli streptococchi beta emolitici e verso lo *S. pneumoniae*, sia nei ceppi resistenti alle penicilline che in quelli resistenti ad altre cefalosporine quali ceftriaxone e cefotaxime (1).

Ceftarolina è autorizzata per la terapia, in ambito empirico o mirato, di polmoniti comunitarie (*community-acquired pneumonia*, CAP) e di infezioni di cute e tessuti molli.
L'attività sui Gram negativi è variabile, dipendendo dai ceppi patogeni e dai profili di sensibilità con particolare riguardo alle espressioni di beta lattamasi verso le quali ceftarolina risulta vulnerabile (ad esempio ESBL o KPC). In dettaglio presenta una buona attività verso le *Enterobacterales* sensibili a ceftazidime, mentre non è attiva su *Pseudomonas aeruginosa* o sulla maggior parte degli altri Gram negativi non fermentanti.

L'efficacia di ceftarolina nella terapia delle polmoniti comunitarie che necessitavano di ospedalizzazione è stata sancita negli studi di fase III FOCUS 1 (2), FOCUS 2 (3) e ASIA CAP (4).
Nello studio FOCUS 1 sono stati arruolati i pazienti con Pneumonia Outcomes Research Team (PORT) *risk class* di III o IV che sono stati randomizzati a ricevere 600 mg di ceftarolina due volte al giorno oppure ceftriaxone 1g ogni 24 ore. I tassi di successo riportati sono risultati comparabili o leggermente a favore di ceftarolina (2). Lo studio FOCUS 2, avente simili criteri di inclusione e metodologia, ha dato risultati sovrapponibili (3). Lo studio ASIA CAP ha arruolato pazienti affetti da polmonite comunitaria con PORT *risk class* di III o IV che sono stati randomizzati a ricevere ceftarolina al dosaggio di 600 mg ogni 24 ore oppure ceftriaxone al dosaggio di 2g ogni 24. Lo studio ha dimostrato una significativa superiorità di ceftarolina, superiorità che si è confermata nelle sottoanalisi effettuate per età, sesso, PORT *risk class* e precedente uso di antibiotici (4).

Le cefalosporine di quinta generazione ceftarolina e ceftobiprolo presentano attività anti-MRSA grazie alla inibizione della PBP2a, proteina batterica responsabile della meticillino-resistenza

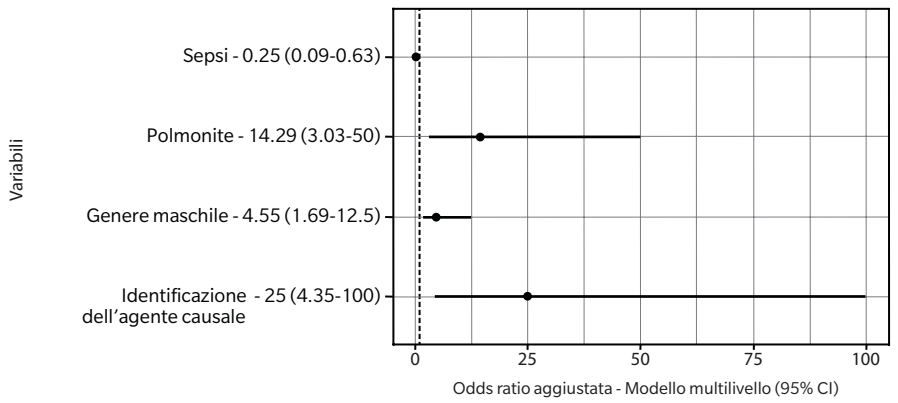
L'efficacia di ceftarolina nella terapia delle infezioni complicate della cute e delle strutture cutanee (cSSSI) è stata verificata nello studio di fase III CANVAS che ha arruolato pazienti affetti da cSSSI che sono stati randomizzati a ricevere ceftarolina al dosaggio di 600 mg ogni 12 ore oppure vancomicina 1g più aztreonam 1g ogni 12 ore per 5-14 giorni. I risultati di tale studio hanno mostrato tassi di guarigione clinica comparabili e un tasso similare di reazioni avverse tra i due bracci (5).

Ceftobiprolo

Ceftobiprolo, l'altro agente appartenente alla quinta generazione di cefalosporine, è attivo sugli stafilococchi meticillino-resistenti e sullo *Streptococcus pneumoniae* (anche in caso di resistenza alle cefalosporine di generazione precedente) (6).
Il suo ampio spettro consente inoltre di esercitare atti-

Lo studio CEFTO-CURE in pazienti con CAP o HAP conferma il successo clinico di ceftobiprolo in terapia empirica o in combinazione con altri farmaci o in seconda linea

FIG. 1 Predittori di successo clinico all'analisi multivariabile secondo un modello a effetti misti *(mixed-effects model)* – studio CEFTO-CURE



vità contro molti ceppi di *Enterococcus faecalis*, *Enterobacterales*, e finanche di *Pseudomonas aeruginosa*, grazie alla sua relativa stabilità nei confronti di beta-lattamasi cromosomiche AmpC (6).
Ceftobiprolo è autorizzato per la terapia, in ambito empirico o mirato, di CAP e polmoniti nosocomiali (*hospital-acquired pneumonia*, HAP), sebbene non di polmoniti associate a ventilazione meccanica (*ventilator-associated pneumonia*, VAP).

Il *trial* registrativo in merito alle CAP ha visto ceftobiprolo opposto a ceftriaxone, quest'ultimo in associazione a linezolid in caso di sospetta eziologia MRSA (7). Nel *trial* sono stati randomizzati 638 pazienti: i tassi di cura nella popolazione clinicamente valutabile (*clinically evaluable*, CE) e nel gruppo di controllo, all'analisi *intention-to-treat* (ITT), hanno raggiunto la non-inferiorità (7). Lo studio sulle polmoniti nosocomiali ha coinvolto 781 pazienti: valutava ceftobiprolo versus ceftazidime più linezolid (8). Anche in questo caso l'obiettivo di non-inferiorità è stato raggiunto. Tuttavia, scorporando i dati HAP e VAP, in quest'ultimo sottogruppo la *performance* di ceftobiprolo si è rivelata insoddisfacente, con tassi di cura del 38% versus 56% all'analisi della popolazione CE (8).
Numerose sono le potenziali spiegazioni di questo risultato: ridotto *sample size* del sottogruppo, sbilanciamento dei fattori prognostici con maggiore rappresentazione di criteri di gravità nel gruppo d'intervento, verosimile sottodosaggio in pazienti critici di ceftobiprolo rispetto a ceftazidime (1,5 g vs. 6 g).
Ad ogni modo, una successiva analisi *post-hoc* dei due studi sulle polmoniti ha dimostrato come ceftobiprolo, rispetto ai comparatori, determinasse una più rapida risposta clinica in pazienti anziani (≥ 75 anni) e con numerose comorbidità.

Al di fuori dell'ambito delle polmoniti vi sono i recenti dati del *trial* TARGET che ha randomizzato 679 pazienti: per il trattamento delle cSSSI, ceftobiprolo si è dimostrato non inferiore all'associazione vancomicina-aztreonam, il classico comparatore in questo contesto (9). Molto attesi sono i dati del *trial* focalizzato sulle batteriemie, nonché endocarditi, da *S. aureus*: in questo caso ceftobiprolo è opposto a daptomicina (NCT03138733).
Allo stato attuale un limite della *"real-word evidence"* relativa all'utilizzo di ceftobiprolo nella pratica clinica è legato alle casistiche osservazionali poco numerose. In tal senso, un avanzamento dello stato dell'arte può essere rappresentato dal contributo offerto dallo studio ambispettico multicentrico italiano CEFTO-CURE *(CEFTObiprole clinical use in real-life)*, i cui risultati saranno presentati alla 32° edizione dell'ECCMID *(European Congress of Clinical Microbiology & Infectious Diseases)*: 195 pazienti sono stati arruolati da 10 centri da gennaio 2018 a dicembre 2019, nel 77% sottoposti a terapia con ceftobiprolo *on-label* (CAP o HAP).
Nei 2/3 dei casi ceftobiprolo è stato utilizzato in empirico e in combinazione con altri farmaci; nel 58% dei casi in regimi di seconda linea. Solo 6 casi di eventi avversi sono stati descritti. Il tasso di successo clinico è stato dell'82%. All'analisi multivariabile, effettuata secondo un modello a effetti misti, per tenere meglio conto dell'eterogeneità tra centri, 4 variabili sono risultate associate in modo statisticamente significativo all'*outcome* favorevole: assenza di sepsi, sesso maschile, diagnosi di polmonite e identificazione dell'agente causale (**Figura 1**).

Conclusione

Nel nostro paese più del 30% degli isolati di *S. aureus* nel 2020 si è rivelato meticillino-resistente, relativamente migliore è la situazione dello *S. pneumoniae,* con percentuali nazionali di resistenza delle penicilline attorno al 3% ma con picchi locali ampiamente in doppia cifra.
Ceftarolina e ceftobiprolo rappresentano uno svilup-

TAB. 1 Analisi comparativa dei principali antibiotici per polmonite nosocomiale attivi su MRSA

Antibiotico	Vantaggi	Svantaggi	Attività anti Gram -
Ceftobiprolo	Tollerabilità, scarso numero di interazioni farmacologiche, rapida attività battericida	Non indicato per VAP, costo	+++
Ceftarolina	Tollerabilità, scarso numero di interazioni farmacologiche, rapida attività battericida	Non indicato per HAP/VAP, costo	++ (non attivo su *Pseudomonas*)
Linezolid	Disponibilità di formulazione orale, elevate concentrazioni nell'ELF, attività anti tossinogenica	Elevato numero di effetti collaterali (mielotossicità, neuropatia ottica, acidosi lattica), bacteriostatico, numerose interazioni farmacologiche, subottimale nelle forme batteriemiche	Nessuna
Vancomicina	Economico, efficace nelle batteriemie/sepsi	Nefrotossicità, necessità di TDM, posologia di difficile gestione	Nessuna

po importante nella terapia di questo tipo di infezioni, consentendo per la prima volta di utilizzare una beta-lattamina e di conseguenza di sfruttare le ottime doti farmacocinetiche e farmacodinamiche di questa classe di antibiotici. Medesimo discorso può essere affrontato per le polmoniti nosocomiali dove ceftobiprolo presenta numerosi vantaggi (**Tabella 1**) rispetto ai tradizionali farmaci anti-MRSA tra cui la copertura in monoterapia dei Gram negativi non ESBL.

Lo sviluppo di ceftarolina e di ceftobiprolo permette di sfruttare le caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche delle betalattamine nelle infezioni da MRSA

La capacità di innescare *Clostridioides difficile* è molto bassa per la classe. Inoltre, è da rimarcare anche come le cefalosporine con attività anti-MRSA abbiano dimostrato un maggiore tasso di successo nel trattamento della polmonite comunitaria rispetto a ceftriaxone anche quando questa sia causata da uno *Staphylococcus aureus* meticillino sensibile.

Concludendo, per le ragioni sopramenzionate ceftarolina e ceftobiprolo sono da considerarsi come farmaci di prima scelta negli anni a venire per il trattamento delle polmoniti comunitarie (specie quelle post-virali o comunque a rischio di MRSA) e nosocomiali e delle infezioni della cute e delle strutture-cutanee.

1. Saravolatz LD, Stein GE, Johnson LB. Ceftaroline: a novel cephalosporin with activity against methicillin-resistant Staphylococcus aureus. Clin Infect Dis. 2011; 52(9):1156-1163.
2. File TM Jr, Low DE, Eckburg PB, et al. FOCUS 1: a randomized, double-blinded, multicentre, Phase III trial of the efficacy and safety of ceftaroline fosamil versus ceftriaxone in community-acquired pneumonia. J Antimicrob Chemother. 2011; 66 Suppl 3:iii19-iii32. doi:10.1093/jac/dkr096.
3. Low DE, File TM Jr, Eckburg PB, et al. FOCUS 2: a randomized, double-blinded, multicentre, Phase III trial of the efficacy and safety of ceftaroline fosamil versus ceftriaxone in community-acquired pneumonia. J Antimicrob Chemother. 2011; 66 Suppl 3:iii33-iii44. doi:10.1093/jac/dkr097.
4. Zhong NS, Sun T, Zhuo C, et al. Ceftaroline fosamil versus ceftriaxone for the treatment of Asian patients with community-acquired pneumonia: a randomised, controlled, double-blind, phase 3, non-inferiority with nested superiority trial. Lancet Infect Dis. 2015; 15(2):161-171.
5. Wilcox MH, Corey GR, Talbot GH, et al. CANVAS 2: the second Phase III, randomized, double-blind study evaluating ceftaroline fosamil for the treatment of patients with complicated skin and skin structure infections. J Antimicrob Chemother. 2010; 65 Suppl 4:iv53-iv65.
6. Giacobbe DR, De Rosa FG, Del Bono V, et al. Ceftobiprole: drug evaluation and place in therapy. Expert Rev Anti Infect Ther. 2019; 17:689-698.
7. Nicholson SC, Welte T, File TM, et al. A randomised, double-blind trial comparing ceftobiprole medocaril with ceftriaxone with or without linezolid for the treatment of patients with community acquired pneumonia requiring hospitalisation. Int J Antimicrob Agents. 2012; 39:240-249.
8. Awad SS, Rodriguez AH, Chuang Y-C, et al. A phase 3 randomized double-blind comparison of ceftobiprole medocaril versus ceftazidime plus linezolid for the treatment of hospital-acquired pneumonia. Clin Infect Dis. 2014; 59:51-61.
9. Overcash JS, Kim C, Keech R, et al. Ceftobiprole Compared With Vancomycin Plus Aztreonam in the Treatment of Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections: Results of a Phase 3, Randomized, Double-blind Trial (TARGET). Clin Infect Dis. 2021; 73:e1507-e1517.
10. Lupia T, Pallotto C, Corcione S, et al. Ceftobiprole Perspective: Current and Potential Future Indications. Antibiotics (Basel). 2021; 10:170.

Le infezioni dei grossi *graft* vascolari (toracico e aortico)

Stefano Di Bella[1], Arianna Meriggi[2]
[1]Dipartimento Clinico di Scienze Mediche, Chirurgiche e della Salute, Università degli Studi di Trieste
[2]Dipartimento Ematologia, Oncologia, Infettivologia, Azienda Sanitaria Universitaria Giuliano-Isontina, Trieste

Il numero di interventi di posizionamento di protesi vascolari aortiche è in aumento, in linea con l'invecchiamento della popolazione, l'avanzamento delle scienze dei materiali e delle tecniche chirurgiche (es. protesi endovascolari). Solo in Italia ogni anno vengono eseguiti 10.000 interventi chirurgici di posizionamento di protesi vascolari per aneurismi dell'aorta addominale (1). Tale numero sottostima la reale dimensione epidemiologica degli impianti protesici vascolari.

Come per ogni tipo di *device* medico, la problematica infettiva ha un peso rilevante. Le infezioni di protesi vascolari (IPV) vengono suddivise in intra- o extra-cavitarie, rispettivamente se interessano vasi in torace/addome oppure vasi nelle estremità corporee. Ci concentreremo brevemente sulle intracavitarie.
Le IPV intracavitarie si verificano nello 0.5-4% degli impianti (2) con conseguenze significative in termini di morbidità e mortalità. La rimozione della protesi infetta accompagnata da un opportuno *debridement* dei tessuti circostanti costituisce l'*optimum* terapeutico, tuttavia l'espianto è gravato da una mortalità del 18-30% (2). D'altra parte, se la protesi infetta viene lasciata in sede, la mortalità a 2 anni supera il 75%, nonostante la terapia antibiotica (3). Il *biofilm* gioca un ruolo importantissimo nel determinare la difficoltà di eradicazione di queste infezioni. È noto infatti che il *biofilm* ostacola il sistema immunitario dell'ospite e che concentrazioni antibiotiche da 500 a 10.000 volte più elevate di quelle necessarie per uccidere le forme planctoniche sono necessarie nei confronti dei batteri indovati nel *biofilm* (3).

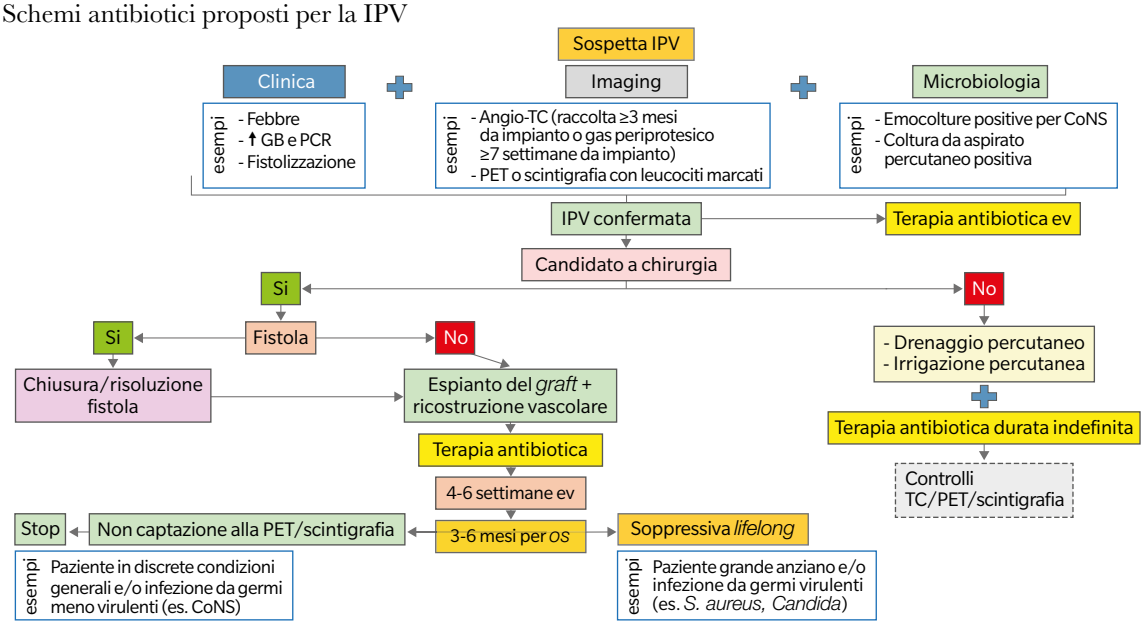
Dal punto di vista microbiologico le infezioni di protesi di aorta toracica vedono come principali agenti eziologici *Staphylococcus aureus* e gli stafilococchi coagulasi negativi (4) (batteri muniti di diverse adesine), mentre se l'infezione interessa la protesi aortica addominale, oltre a questi, dobbiamo considerare anche la possibilità di *Enterobacteriaceae* e *Candida* spp. specialmente se presente una fistola aortoenterica (3).

Focus sull'approccio diagnostico-terapeutico delle infezioni delle protesi vascolari intracavitarie

Per quanto riguarda la diagnosi delle IPV intracavitarie, è necessario un elevato sospetto clinico in quanto segni e sintomi possono non essere facili da individuare. La clinica delle infezioni delle protesi di aorta toracica può ricalcare quella delle endocarditi batteriche. Tra i criteri clinici maggiori per infezione vi sono: 1) pus periprotesico visibile alla chirurgia; 2) ferita aperta con protesi esposta o tramite fistoloso; 3) sviluppo di fistola (es. aortoenterica o aortobronchiale); 4) inserzione del *graft* su un sito infetto. È sempre importante tener conto delle caratteristiche dell'ospite (diabete, età avanzata, terapia immunosoppressiva, storia di patologie intestinali, infezioni urinarie recidivanti) per una stima del rischio infettivo pre e post impianto. Nelle 48 h dopo il posizionamento protesico, il 70% dei pazienti manifesta iperpiressia e sono comuni un rialzo dei globuli bianchi e della proteina C-reattiva, in assenza di infezione (5). Le principali complicanze delle IPV sono: sepsi/shock settico, ischemie periferiche, deiscenze anastomotiche con conseguente rottura o formazione di pseudoaneurismi, embolizzazioni, reinfezioni, fistolizzazioni con organi vicini, formazione di ascessi, estensione dell'infezione per contiguità (3).

Il ruolo della diagnostica per immagini è fondamentale. L'ecografia è di solito il primo esame che può permettere di rilevare pseudoaneurismi, gas, trombosi del *graft*. Tuttavia per le IPV intracavitarie quasi sempre si esegue un esame di secondo livello quale l'angio-TC (sensibilità 0.67, specificità 0.63) (6). La angio-RM potrebbe avere *performance* anche migliori della TC (sensibilità 0.68, specificità 0.97) (7) ma ha lunghi tempi di acquisizione e risente di più di artefatti da movimento. PET e scintigrafia con leucociti marcati vengono eseguite solitamente come esami "funzionali" (utili anche come *baseline*) o se vi sono

FIG. 1 Schemi antibiotici proposti per la IPV



dubbi diagnostici e hanno una sensibilità di 0.95 e 0.90, rispettivamente e una specificità di 0.99 e 0.82 rispettivamente, quando combinate con TC o SPECT/TC (8). Criteri radiologici maggiori per infezione sono: 1) raccolta periprotesica ≥ 3 mesi dal posizionamento; 2) presenza di gas periprotesico ≥ 7 settimane dal posizionamento di protesi; 3) aumento del volume del gas periprotesico documentato con *imaging* seriato (2).

La diagnostica microbiologica si basa sulle emocolture standard, su pannelli PCR-multiplex e PCR 16S/*next generation sequencing* su sangue (3) o, quando possibile (se presente raccolta periprotesica) da aspirato eco o TC-guidato (8).

La gestione terapeutica delle IPV è multidisciplinare con coinvolgimento per lo meno di infettivologo, chirurgo vascolare e radiologo. L'infettivologo deve avere chiaro il programma chirurgico e le relative tempistiche. L'approccio tradizionale consta in un aggressivo *debridement* con sostituzione *in situ* della protesi infetta. Tuttavia, stante l'età avanzata della popolazione con protesi aortiche, non tutti sono candidabili alla chirurgia. La terapia antibiotica è consigliata come *bridge* per l'intervento e poi per 4-6 settimane dopo l'espianto (opinione di esperti) (4). A questa fase solitamente endovenosa fa poi seguito una terapia antibiotica orale indefinita (**Figura 1**). È ragionevole in assenza di studi clinici randomizzati utilizzare antibiotici endovenosi con buona penetrazione nel *biofilm* come daptomicina, rifampicina e fosfomicina. Tra gli antibiotici orali minociclina rappresenta una buona opzione antistafilococcica (spesso anche anti-MRSA) per la sua attività antimicrobica, la sua penetrazione nel *biofilm*, la relativa scarsità di effetti collaterali (rispetto a cotrimossazolo, linezolid) e la buona tollerabilità. A tale farmaco è anche possibile associare rifampicina, con cui peraltro risulta sinergico (9). Da esperienze sperimentali su protesi infette da stafilococchi il regime fosfomicina + rifampicina ha dato ottimi risultati, tuttavia entrambi i farmaci sono deboli in termini di emergenza di resistenze e necessitano di un farmaco partner più solido (10).

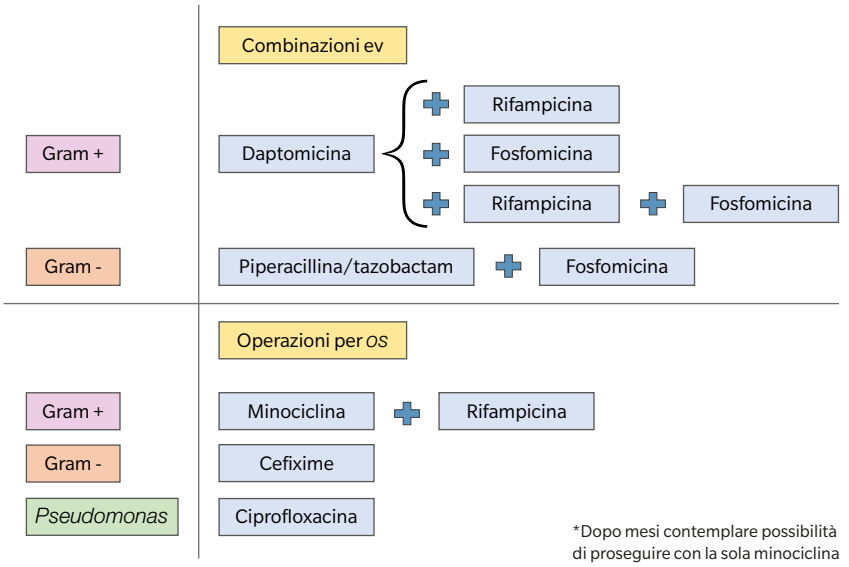
Dopo 4-6 settimane di antibioticoterapia ev e 3-6 mesi per *os*, si può tentare la sospensione oppure iniziare una terapia soppressiva cronica

Una strategia di buon senso può essere: terapia antibiotica endovenosa per 4-6 settimane, seguita da 3-6 mesi di terapia antibiotica orale e poi scegliere se tentare una sospensione con stretta osservazione clinica/bioumorale o optare per una terapia soppressiva cronica (**Figura 1**). L'età e le condizioni generali del paziente (es. grande anziano ->*lifelong*) nonché il tipo di microrganismo vanno tenuti in conto per prendere una decisione in tal senso (es. grande anziano/immunodepresso o *Candida*/MRSA/*Pseudomonas* ->*lifelong*).

Da un punto di vista delle molecole antibiotiche, in assenza di linee guida e alla luce di recenti dati di letteratura e del paziente tipo (età avanzata, rischio di insufficienza renale) proponiamo i seguenti schemi (**Figura 2**) (dosaggi per filtrato glomerulare normale):

- Per i Gram positivi: daptomicina 12 mg/kg q24h + rifampicina 450 mg q12h e/o fosfomicina 16-24 g in infusione continua (IC) (11).

FIG. 2 Algoritmo proposto di gestione delle IPV intracavitarie



L'algoritmo terapeutico proposto considera i dati di letteratura e le caratteristiche del paziente

■ Per i Gram negativi: piperacillina/tazobactam 9 g ev dose da carico seguiti da 18 g ev in IC + fosfomicina 24 g in IC.

Da notare che daptomicina viene somministrata ogni 24h mentre rifampicina, fosfomicina e piperacillina/tazobactam possono essere somministrati mediante pompe elastomeriche rendendo possibile il trattamento dei pazienti in regime OPAT. Far attenzione che rifampicina va diluita in glucosata se data in pompa elastomerica e fosfomicina in acqua sterile (e la soluzione di quest'ultima va schermata dalla luce). Fosfomicina ha il duplice ruolo di penetrare nel *biofilm* e interagire con effetto sinergico con l'antibiotico partner.

Successivamente gli *shift* per *os* proposti potrebbero essere i seguenti (**Figura 2**):

■ Per i Gram positivi: minociclina 100 mg q12h + rifampicina 600 mg q24h

■ Per i Gram negativi: cefixime 400 mg q24h (non *Pseudomonas*) o ciprofloxacina 500 mg q12h.

È da tener presente che né cefixime né ciprofloxacina sono attivi su anaerobi Gram negativi.

Dopo 3-6 mesi un tentativo di sospensione può essere fatto specialmente se siamo di fronte a germi meno aggressivi come streptococchi, CoNS, enterococchi, *Cutibacterium acnes*, in assenza di resistenze antibiotiche e se il paziente ha una discreta aspettativa di vita. Prima della sospensione è ragionevole ripetere un'*imaging* funzionale (es. scintigrafia con leucociti marcati) per verificare l'effettiva mancata captazione (**Figura 1**).

Per la terapia soppressiva cronica in infezioni da Gram positivi è anche da tener presente l'utilizzo di *long-acting* come dalbavancina e/o oritavancina (pur in *off label*) per migliorare la qualità di vita del paziente (12).

1. https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_ReportDispositivi_40_0_documentoITA.pdf.
2. Lyons OTA, Baguneid M, Barwick TD, et al. Diagnosis of Aortic Graft Infection: A Case Definition by the Management of Aortic Graft Infection Collaboration (MAGIC). Eur J Vasc Endovasc Surg. 2016; 52(6):758-63.
3. Antonello RM, D'Oria M, Cavallaro M, et al. Management of abdominal aortic prosthetic graft and endograft infections. A multidisciplinary update. J Infect Chemother. 2019; 25(9):669-80.
4. Wilson WR, Bower TC, Creager MA, et al. Vascular Graft Infections, Mycotic Aneurysms, and Endovascular Infections: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2016; 134(20):e412-60.
5. Corfield L, Chan J, Chance T, et al. Early pyrexia after endovascular aneurysm repair: are cultures needed? Ann R Coll Surg Engl. 2011; 93(2):1113.
6. Reinders Folmer EI, Von Meijenfeldt GCI, et al. Diagnostic Imaging in Vascular Graft Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2018; 56(5):719-29.
7. Shahidi S, Eskil A, Lundof E, et al. Detection of abdominal aortic graft infection: comparison of magnetic resonance imaging and indium-labeled white blood cell scanning. Ann Vasc Surg. 2007; 21(5):586-92.
8. Chakfé N, Diener H, Lejay A, et al. European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2020 Clinical Practice Guidelines on the Management of Vascular Graft and Endograft Infections. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2020; 59(3):339-84.
9. Tang H-J, Chen C-C, Cheng K-C, et al. In vitro efficacies and resistance profiles of rifampin-based combination regimens for biofilm-embedded methicillin-resistant Staphylococcus aureus. Antimicrob Agents Chemother. 2013; 57(11):5717-20.
10. Mihailescu R, Furustrand Tafin U, Corvec S, et al. High activity of Fosfomycin and Rifampin against methicillin-resistant staphylococcus aureus biofilm in vitro and in an experimental foreign-body infection model. Antimicrob Agents Chemother. 2014; 58(5):2547-53.
11. Pujol M, Miró JM, Shaw W, et al. Daptomycin Plus Fosfomycin Versus Daptomycin Alone for Methicillin-resistant Staphylococcus aureus Bacteremia and Endocarditis: A Randomized Clinical Trial. Clin Infect Dis. 2021; 72(9):1517-1525.
12. Spaziante M, Franchi C, Taliani G, et al. Serum Bactericidal Activity Levels Monitor to Guide Intravenous Dalbavancin Chronic Suppressive Therapy of Inoperable Staphylococcal Prosthetic Valve Endocarditis: A Case Report. Open Forum Infect Dis. 2019; 6(11):ofz427.

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-210002 - 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

effetti

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

GILEAD Creating Possible

gsk

ViiV Healthcare