ISSN: 2612-2618

ReAd files

www.readfiles.it

Trimestrale di aggiornamento medico Anno XXIII - N.3 SETTEMBRE 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

Navigare con una vela più sicura - video di Milad Asllafas, I.I.S. Caterina Caniana, Bergamo
3° classificato Raccontart - ICAR 2022

Editoriali

PLWH: *no one should be left behind* pag. 5

Appropriatezza e modelli logistico-organizzativi per la gestione dei farmaci *long acting* pag. 7

HIV

Studi osservazionali di *switch* alla terapia con INSTI. Il valore della *real world evidence* pag. 10

Presente e futuro della ART nei Paesi a risorse limitate pag. 21

COVID-19

Infezione da SARS-CoV-2 nei bambini: focus su *long COVID* pag. 25

Stato dell'arte su antivirali e mAbs per SARS-CoV-2: terapia e prevenzione pag. 49

Epatiti

Trapianto epatico nell'epatite D pag. 30

Significato clinico dell'antigene core-relato di HBV (HBcrAg) nei pazienti con epatite cronica D pag. 33

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

PLWH: *no one should be left behind* pag. 5
Adriano Lazzarin

Appropriatezza e modelli logistico-organizzativi per la gestione dei farmaci *long acting* pag. 7
Giuliano Rizzardini

Studi osservazionali di *switch* alla terapia con INSTI. Il valore della *real world evidence* pag. 10
Lucia Taramasso

Il test di resistenza genotipica di HIV adattato alle nuove esigenze cliniche pag. 14
Maria Santoro

La dinamica epidemiologica di HIV in Italia: progressi verso la fine dell'epidemia? pag. 17
Enrico Girardi

Presente e futuro della terapia antiretrovirale nei Paesi a risorse limitate pag. 21
Stefano Vella

Infezione da SARS-CoV-2 nei bambini: focus su *long COVID* pag. 25
Susanna Esposito, Giovanni Autore, Michela Deolmi

Trapianto epatico nell'epatite D pag. 30
Silvia Martini

Significato clinico dell'antigene core-relato di HBV (HBcrAg) nei pazienti con epatite cronica D pag. 33
Gian Paolo Caviglia

Clostridium innocuum: una tassonomia rassicurante a dispetto di un ruolo emergente in patologia pag. 38
Silvia Di Bari, Ambrogio Curtolo, Mario Venditti

Outpatient antibiotic therapy nelle infezioni acute batteriche della cute e dei tessuti molli pag. 41
Massimo Puoti

Meropenem/vaborbactam: aggiornamento sui dati pag. 45
Francesca Raffaelli, Mario Tumbarello

Stato dell'arte su antivirali e mAbs per SARS-CoV-2: terapia e prevenzione pag. 49
Paola Cinque, Stefano Rusconi

Fostemsavir: la chiave di ingresso nel futuro per i pazienti con opzioni terapeutiche limitate pag. 53
Antonella Castagna

L'impatto della terapia antiretrovirale sul Sistema Nervoso Centrale pag. 57
Salvatore Martini

20th European Meeting on HIV & Hepatitis pag. 61
Alessia Lai, Annalisa Bergna

AIDS 2022 pag. 64
Silvia Nozza

ReAd*files*

TRIMESTRALE DI AGGIORNAMENTO MEDICO
N. 3 SETTEMBRE 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

PLWH: *no one should be left behind*

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

Il titolo/slogan di questo editoriale è abitualmente associato a quella parte di persone che hanno contratto l'infezione da HIV e che hanno un limitato accesso ai farmaci. Negli articoli che seguono in questo numero della rivista, oltre allo scenario classico descritto da Stefano Vella, cioè quello focalizzato sul tema prioritario del presente e del futuro della terapia antiretrovirale nei paesi in via di sviluppo, Enrico Girardi riporta e commenta dati che, in Italia, lasciano intravedere favorevoli segnali di novità epidemiologiche sul fronte della dinamica della evoluzione della epidemia e sull'annoso problema degli "esclusi" dalla cura perchè non diagnosticati (sommerso). Il titolo vuole richiamare però l'attenzione anche e soprattutto su quella parte di PLWH (la maggioranza in Europa, nelle Americhe ed in Australia) che viene diagnosticata sebbene in modo non sufficientemente approfondito (vedi articolo di Mariella Santoro) e soprattutto trattata talvolta con strumenti superati e che in pochi particolari casi (HTE) hanno perso la loro efficacia (vedi articolo di Antonella Castagna). In questo momento è di grande attualità un cambiamento radicale della terapia antiretrovirale sotto l'aspetto del *management* e della *convenience*: la terapia *long acting* per via parenterale inizia una nuova epoca alla fine di un trentennio di farmaci per os che non ha mai interrotto un percorso di continuo miglioramento in termini di efficacia, tollerabilità e *convenience* e conseguentemente di QoL. Giuliano Rizzardini descrive i possibili modelli logistico-organizzativi che potranno consentire di concretizzare questa metamorfosi.

Il tragitto che ha portato a lanciare gli obiettivi 90/90/90 (ed al possibile rilancio ai 95/95/95) in un prossimo futuro però non è stato lineare e i concetti di *survival/undetectability/normalization* che lo hanno ispirato non sempre possono essere combinati con quello di *long life treatment*, considerato che le PLWH in terapia efficace da molti anni sono arrivate a questo risultato talvolta passando attraverso varie classi di farmaci, diverse combinazioni e/o diverse strategie come induzione-mantenimento, semplificazione e personalizzazione, per definizione molto differenti nei singoli casi. Oggi a mio parere è tempo di fare una valutazione complessiva delle caratteristiche e peculiarità dei pazienti in trattamento cronico, per i quali sono state sviluppate terapie innovative, a partire dalla constatazione che la storia di terapia della maggior parte delle persone che hanno cronicizzato l'infezione in questi trenta e più anni con favorevole *outcome* è stata scritta con varie classi di farmaci antiretrovirali: è solo l'ultimo decennio ad avere avuto principale protagonista la classe degli inibitori dell'integrasi. Senza nulla togliere ai meriti che hanno avuto ed hanno ancora nelle cART di successo, inibitori della proteasi, analoghi nucleosidici, NNRTI, grazie anche al miglioramento delle molecole usate in questi ultimi anni.
Gli INSTI sono attualmente la materia prima ed i pilastri delle triplici cART *forever*, delle *dual therapies* che promettono buone *performance* a lungo termine e delle terapie *long acting* per via intramuscolare che stanno entrando in scena. L'argomento oltre che

> "All'inizio di questa epoca di cambiamenti in ambito terapeutico, va fatta una riflessione sulle opportunità offerte dallo *switch* alle strategie più innovative"

presente in migliaia di articoli su riviste *peer reviewed* è stato considerato e sviscerato in ogni suo aspetto tenendo conto dei dati scientifici in convegni e dibattiti a vari livelli. A questo proposito l'articolo di Lucia Taramasso ci ricorda il valore aggiunto della *real word evidence* e l'importanza di raccogliere in maniera sistematica dati strutturati di buona pratica clinica per avere evidenze che possono dare un notevole contributo all'ottimizzazione della terapia antiretrovirale a lungo termine.
Va ricordato che nella pratica ambulatoriale di tutti i giorni la prospettiva di opzioni terapeutiche sopracitata deve entrare nel processo di scelte individuali di ogni PLWH, su consiglio del medico curante, in uno scenario reale nel quale i pazienti dell'ultimo decennio che usano le combinazioni di successo si differenziano attraverso un tortuoso percorso da quelli che ci sono arrivati … o non ci sono arrivati affatto negli anni precedenti.
In questi ultimi casi il virtuoso concetto della personalizzazione della terapia ed il principio della strategia induzione mantenimento/semplificazione che ha ispirato e guidato la loro storia (di successo!) terapeutico rischia di diventare un ostacolo alla prospettiva di modernizzare lo schema di trattamento assunto.

Abbiamo oggi a disposizione dati certi che lo *switch* (negli anni scorsi considerato *forced*!), dai numerosissimi schemi di ART in essere sia la scelta strategica per ... non lasciare indietro nessuno … sulla via della modernizzazione? Forse non ancora abbastanza certi, ma sufficientemente convincenti per considerare tutti questi casi come possibili candidati ad un aggiornamento della loro terapia *long life*. Talvolta cART che "funzionano" da anni si trascinano problemi di vecchia data (barriera genetica, *long term toxicity*, *convenience*), che rischiano di emergere nel lungo termine e che vanno preventivamente evitati. Dalle esperienze che abbiamo accumulato finora si può intravedere che il percorso da seguire per i *forced switch* nei casi singoli è quello di studiare gli *outcome* di tutti/tanti con raccolta di dati a 360 gradi nella corrente pratica clinica (efficacia, tollerabilità, *convenience*, ed in particolare QoL). Valutarli ci consentirà di considerare quanto sia utile/giusto rimanere ancorati a seppur efficaci vecchi schemi di terapia oppure liberarci (medici e pazienti) di un eccellente, ma ingombrante, passato che non consente a tutti di intraprendere i percorsi di cura più attuali.

> "Le nuove terapie vanno scelte sulla base di una valutazione a 360 gradi degli *outcome* clinici: efficacia, tollerabilità, *convenience* e qualità della vita"

Appropriatezza e modelli logistico-organizzativi per la gestione dei farmaci *long acting*

Giuliano Rizzardini
Dipartimento Malattie Infettive I, ASST Fatebenefratelli Sacco, Ospedale Luigi Sacco, Milano

È "reale" innovazione quella che è in grado di raggiungere la pratica clinica e che può essere utilizzata diffusamente. Solo in questo modo l'innovazione diviene "valore"

Mi piace introdurre questo breve editoriale con le parole del professor Americo Cicchetti, della Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma e Direttore della Alta Scuola di Economia e Management dei Sistemi Sanitari, che sottolineano come la reale innovazione in medicina sia quella che può essere implementata in modo esteso nella pratica quotidiana.

La disponibilità in clinica dei primi antiretrovirali *long acting* è sicuramente quello che gli anglosassoni definiscono un *breakthrough* nel trattamento delle persone che convivono con HIV/AIDS. La combinazione cabotegravir e rilpivirina in forma iniettabile si è rivelata estremamente efficace, con un ottimo profilo di sicurezza, sicuramente non inferiore a quello delle migliori combinazioni di antiretrovirali orali. Nel caso della malattia da HIV come, in generale, di tutte le condizioni di cronicità, nasce l'esigenza di aggiungere a indicatori di risultato clinico anche indicatori di percezione soggettiva della qualità della vita da parte dei pazienti. La percezione dei vantaggi dei *long acting* da parte degli operatori sanitari e, soprattutto, di coloro che convivono con HIV è abbastanza evidente: possibile riduzione dello stigma, miglioramento dell'aderenza, riduzione complessiva delle giornate di assunzione del trattamento (da 365 a 6 all'anno), con conseguente migliore accettazione della malattia.

> "Oltre a comportare evidenti vantaggi su stigma e aderenza, i nuovi *long acting* richiedono nuovi modelli di comunicazione paziente-medico, nuovi processi decisionali e flussi di lavoro, oltre a protocolli logistici aggiornati"

L'arrivo dei *long acting* impone però una serie di trasformazioni che comportano un importante cambiamento di prospettiva (per esempio, rimettere decisamente al centro il paziente e le sue esigenze/richieste, soprattutto dopo due anni di pandemia) e la necessità di implementare nuovi modelli logistico-organizzativi (**Figura 1**).
Va sottolineato come il processo di diffusione dell'innovazione è tanto importante quanto l'innovazione stessa e necessita di accor-

FIG. 1 La sfida degli antiretrovirali *long acting*

OPPORTUNITÀ
- Dosaggio meno frequente
- Evitare la "stanchezza da farmaco"
- Dosaggio orale by-passato; biodisponibilità ~100%
- Meno interazioni farmaco-farmaco
- Protezione della privacy sanitaria
- Evitare lo stigma legato all'HIV
- Miglioramento dell'aderenza

SFIDE
- Grandi volumi di iniezione
- Copertura della "coda" farmacocinetica
- Sviluppo della resistenza ai farmaci
- Gestione delle interazioni tra farmaci
- Gestione degli eventi avversi gravi
- Dosaggio non noto per bambini e donne in gravidanza
- Problematiche organizzative e logistiche

gimenti/strategie/adeguamenti in corso d'opera che permettano al cambiamento stesso di adattarsi e radicarsi nella quotidianità e nelle differenti realtà locali.

All'Ospedale L. Sacco di Milano abbiamo avuto la possibilità di utilizzare in modo esteso cabotegravir e rilpivirina iniettabili, partecipando agli studi registrativi. Nonostante questo, anche a causa di COVID-19, il ragionamento sull'implementazione dell'offerta della terapia iniettiva *long acting*, non è ancora completo. Le domande che ci siamo posti e sulle quali stiamo cercando di costruire modelli logistico-organizzativi diversi da quelli che ci hanno accompagnato fino ad ora sono state:

- A chi e come proporre la nuova terapia?
- Quali devono essere i criteri di selezione dei pazienti?
- A quanti pazienti poter offrire la terapia a isorisorse?
- E con quale eventuale incremento delle risorse?
- Sarà necessario definire un criterio di priorità?
- Occorre identificare spazi/percorsi dedicati per la somministrazione dei farmaci?
- Come possiamo creare dei sistemi di allerta per ricordare al paziente le scadenze correlate alla somministrazione dei farmaci, e il richiamo attivo di coloro che, per un motivo o per un altro, non si presentano il giorno stabilito?
- Ci sono altre possibilità di distribuzione/somministrazione della terapia?

Ad alcune di queste domande siamo riusciti a dare una risposta abbastanza consolidata (per esempio, "immettere" il paziente nel percorso del *day hospital*, piuttosto che creare un ambulatorio dedicato, è uno strumento per ottimizzare le risorse infermieristiche). La discussione su molte delle altre questioni è, invece, ancora aperta e, per avere risposte certe per alcune di queste, sarà necessario proporre e sviluppare studi di implementazione. Assieme al gruppo di ricercatori dell'Università degli Studi di Brescia stiamo, per esempio, definendo uno studio di implementazione che dovrebbe permetterci di capire se un'offerta di distribuzione-somministrazione della terapia iniettiva in ambulatori territoriali (in alternativa a quelli in ospedale), sia fattibile ed efficace, in due realtà diverse come quelle della provincia bresciana e dell'area metropolitana milanese.
È evidente però che i modelli logistico-organizzativi non possono essere unici e dovranno, di fatto, adattarsi alle singole realtà locali. Certo è che questa è una sfida da vincere e dovrà permetterci, dopo due anni di pandemia, di riportare in modo definitivo al centro del nostro agire il paziente e non la sua malattia.

> "Rimettere il paziente al centro è l'obiettivo che emerge dalle analisi dei possibili modelli per implementare l'offerta dei nuovi farmaci"

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

Studi osservazionali di *switch* alla terapia con INSTI. Il valore della *real world evidence*

Lucia Taramasso
Clinica di Malattie Infettive, IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova

Le attuali linee guida europee ed internazionali indicano i farmaci inibitori dell'integrasi (INSTI) come terapia antiretrovirale (ART) di prima scelta nelle persone che vivono con HIV (*people living with HIV*, PLWH) (1). Le strategie preferibili fra quelle contenenti INSTI, in un'ottica di moderna ART, sono quelle ad elevata barriera genetica e singola compressa quotidiana, caratterizzate da migliore accettabilità e facilità di assunzione rispetto a regimi multi-compressa. I regimi che rispondono a queste caratteristiche sono essenzialmente la triplice terapia (3DR) con bictegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamide (B/F/TAF) e i regimi a due farmaci (2DR) con dolutegravir (DTG) associato a lamivudina (3TC) o rilpivirina (RPV). Lo *switch* a tali regimi si è rivelato sicuro ed efficace nel contesto di grandi trial clinici randomizzati. Se da un lato però il trial clinico è considerato il tipo di studio che consente di ottenere le migliori evidenze scientifiche, dall'altro, proprio a causa della necessità di eliminare gli effetti confondenti di particolari situazioni cliniche o terapie concomitanti alla ART, non sempre offre evidenze applicabili alla totalità delle PLWH. Il valore aggiunto degli studi osservazionali può quindi essere quello di fornire informazioni sulle popolazioni difficili da trattare, rappresentate in modo minoritario o non rappresentate nei grandi trial, come le PLWH con lunga storia di trattamento antiretrovirale e precedenti fallimenti virologici, con problematiche metaboliche o con età avanzata (**Tabelle 1** e **2**).

Studi osservazionali di *switch* a 3DR basati su inibitori dell'integrasi

I regimi a tre farmaci contenenti INSTI ad elevata barriera genetica e disponibili in singola compressa sono attualmente due, B/F/TAF e DTG/abacavir/3TC, quest'ultimo ormai poco utilizzato per l'aumentato rischio cardiovascolare correlato all'esposizione ad abacavir (1). Per quanto riguarda invece la terapia con B/F/TAF, questa costituisce ad oggi una scelta strategica adatta anche a popolazioni difficili da trattare, come dimostrato da diversi studi osservazionali che hanno coinvolto centinaia di persone con HIV.

Nello studio internazionale *BICSTaR* (2) sono state ad oggi incluse e seguite per 12 mesi 955 PLWH, che sono passate da un qualsiasi regime ART a B/F/TAF. I regimi di provenienza contenevano un INSTI nel 65% dei casi, ed il 92% delle PLWH arruolate aveva un HIV

Le evidenze che emergono da uno studio clinico, il cui disegno esclude gli effetti confondenti di particolari situazioni cliniche, non sempre possono essere estese alla totalità delle persone con infezione da HIV

TAB. 1 Rappresentazione del sesso femminile, dell'età >50 anni,

	BICSTaR (2) 955 PLWH	***Canetti et al (3)*** 974 PLWH
Regime ART	B/F/TAF	B/F/TAF
Sesso femminile alla nascita, N (%)	129 (13)	179 (18)
Rappresentazione età >50 anni	Età >50 anni, N (%) 387 (40)	Età mediana (IQR) 50.7 (42-57)
Dati sullo storico terapia antiretrovirale	Linee terapeutiche precedenti, N (%) 1 262 (28) 2 235 (25) 3 141 (15) 4 107 (11)	Mediana anni ART (IQR) 10 (5- 20)
Dati su resistenze archiviate al momento dello *switch*	≥1 mutazione di resistenza archiviata nel 13%	Dato non disponibile

3TC lamivudina; ART terapia antiretrovirale; BIC bictegravir; FTC emtricitabina; DTG dolutegrav

RNA < 50 copie/ml. Fra i partecipanti allo studio 129 (3.5%) erano donne e 387 (40.5%) avevano un'età superiore ai 50 anni.
Sia nella popolazione totale dello studio, che nelle donne e negli over 50, si sono confermate percentuali di soppressione virologica ad un anno superiori al 95%, con un numero di eventi avversi potenzialmente correlati al farmaco pari a 51 (5% dei partecipanti allo studio), percentuale molto contenuta tenendo conto che si tratta di uno studio di *switch*.
Il 3% dei partecipanti ha riportato un aumento del peso che è stato definito come evento non desiderato, tuttavia l'incremento ponderale medio è stato di 1 kg nei 12 mesi di osservazione, paragonabile a quello atteso nella popolazione generale. Inoltre si è registrato un significativo miglioramento della soddisfazione legata al trattamento ART riportata dai partecipanti dopo lo *switch*, con un'aderenza complessiva del 98%.
Dati simili di efficacia e tollerabilità sono stati evidenziati e confermati anche dallo studio di *switch* a B/F/TAF presentato da *Canetti et al.* allo IAS 2021 (3). In questo studio sono stati arruolati 974 partecipanti, tutti con HIV RNA inferiore alle 50 copie, il 66% dei quali proveniva da un regime basato su INSTI. A 12 mesi dallo *switch* è stato riscontrato un fallimento virologico in 18 casi, di cui 10 hanno nuovamente ottenuto la soppressione virologica continuando la terapia con B/F/TAF immodificata. Nessuno dei pazienti testati al fallimento ha sviluppato mutazioni di resistenza.
Per quanto riguarda invece lo studio della *performance* di B/F/TAF in PLWH con resistenze archiviate, i dati ci arrivano ancora una volta da uno studio italiano presentato da *Armenia et al.* all'ultima European AIDS Conference (4). In tale studio venivano descritte 284 PLWH che effettuavano uno *switch* con HIV RNA < 50 copie/ml, con almeno un test genotipico disponibile e con un'elevata prevalenza di resistenze archiviate. Di queste, 26/284 (9.2%) avevano una storia di ≥1 precedente fallimento virologico in corso di INSTI. A 60 settimane, la probabilità di *blip* o *rebound* virologico è stata calcolata del 9.7%, a seguito di 8 eventi di *rebound* e 16 *blip* virologici. Tuttavia, non è stata riscontrata nessuna associazione tra

Gli studi osservazionali forniscono informazioni sulle popolazioni difficili da trattare, poco o non rappresentate nei grandi trial, come le PLWH con lunga storia di trattamento antiretrovirale e precedenti fallimenti virologici, con problematiche metaboliche o di età avanzata

del numero di linee terapeutiche e della presenza di resistenze archiviate negli studi osservazionali di *switch* ad inibitori dell'integrasi

Armenia et al (4) 284 PLWH	***Ciccullo et al (5)*** 785 PLWH	***LAMRES (7)*** 712 PLWH	***Dat'AIDS (8)*** 799 PLWH	***Capetti et al (9)*** 145 PLWH	***Galizzi et al (10)*** 67 PLWH
B/F/TAF	DTG/3TC	DTG/3TC	DTG/RPV	DTG/RPV	DTG/RPV
49 (17)	231 (29)	164 (23)	247 (31)	46 (32)	13 (19)
Età mediana (IQR) 50 (42-56)	Età mediana (IQR) 52 (45-58)	Età mediana (IQR) 51 (43-58)	Età >50 anni, N (%) 563 (70)	Età mediana (IQR) 52 (44-61)	Età mediana (IQR) 53 (50-60)
Mediana anni ART (IQR) 7 (3-9)	Mediana anni ART (IQR) 11.5 (6-19)	Mediana anni ART (IQR) 7 (3-15)		Dato non disponibile	Mediana anni ART (IQR) 15 (6-20)
Linee terapeutiche precedenti, N (%) 1 59 (21) 2 75 (26) 3 89 (31) ≥4 61 (21)			>5 prec. linee terapeutiche N (%) 469 (59) Prima ART prima del 1996 N (%) 202 (25)		
Mutazioni maggiori N (%) ≥ 1 NRTI 55 (19) ≥ 1 NNRTI 56 (20) ≥ 1 PI 61 (21) ≥1 INI 3 (2)	Mutazione M184V presente in 33 (4%) PLWH	Mutazione M184V presente in 60 (8%) PLWH Mutazioni maggiori, N (%) ≥1 NRTI (escl. M184) 94 (13) ≥1 NNRTI 124 (17) ≥1 PI 30 (4) ≥1 INI 3 (1)	Dato disponibile solo per 5 PLWH con fallimento virologico 2 K103H/N/S/T 1 E138K 1 M184V	Mutazioni maggiori N (%) ≥1 NRTI 67 (46) ≥1 NNRTI 22 (15) ≥1 PI 75 (51) ≥1 INI 1 (<1)	Dato disponibile in modo aggregato per 46 PLWH in RPV e 173 in 3TC Mutazioni maggiori, N (%) ≥1 RAM a RPV 35 (16) M184 V/I 60 (27) ≥1 TAM tipo I 47 (15) ≥1 TAM tipo II 34 (15)

ir; N numero di osservazioni; PLWH persone che vivono con HIV; RPV rilpivirina; TAF tenofovir alafenamide

TAB. 2 Eventi avversi che hanno portato all'interruzione di un regime basato sugli inibitori dell'integrasi negli studi osservazionali

	BICSTaR (2) 955 PLWH	*Canetti et al (3)* 974 PLWH	*Armenia et al (4)* 284 PLWH	*Ciccullo et al (5)* 785 PLWH	*LAMRES (7)* 712 PLWH	*Dat'AIDS (8)* 1374 PLWH	*Capetti et al (9)* 145 PLWH	*Galizzi et al (10)* 374 PLWH
Regime ART	B/F/TAF	B/F/TAF	B/F/TAF	DTG/3TC	DTG/3TC	DTG/RPV DTG/xTC	DTG/RPV	DTG/RPV DTG/3TC
Eventi avversi totali, N (%)	58 (6)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Eventi avversi possibilmente legati al farmaco, N (%)	51 (5)	(24%)	ND	ND	ND	ND	ND	ND
SNC (disturbi dell'umore, cefalea, disturbi del sonno)	3%	1.2%	ND	3%	ND	4% RPV 3% xTC	ND	16 (4)
GE (nausea o diarrea)	2%	ND	ND	1%	ND	1% RPV 1% 3TC	ND	2 (<1)
Renale/ osseo	0%	ND	ND	1%	ND	<1% RPV <1% 3TC	ND	2 (<1)
Incremento di peso	3%	ND	ND	1%	ND	ND	ND	ND
Eventi avversi che hanno portato a interruzione del regime, N (%)	55 (6)	ND	ND	128 (16)	ND	80 (10) RPV 47 (8) xTC	2 (1)	20 (5)
Eventi avversi gravi possibilmente legati al farmaco, N (%)	2* (0.2)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND

*Due casi di depressione

il rischio di *blip/rebound* e la storia di precedente fallimento virologico a INSTI e 5/8 PLWH con *rebound* virale hanno successivamente ottenuto una soppressione virologica senza necessità di variazioni della ART. Nessuno ha sviluppato resistenze emergenti nei confronti degli INSTI.

Studi osservazionali di *switch* a 2DR basati su inibitori dell'integrasi

Le due strategie di *switch* a 2DR supportate da maggiori evidenze scientifiche sono attualmente lo *switch* a DTG/3TC e a DTG/RPV. Per quanto riguarda lo *switch* a DTG/3TC, sono ormai disponibili i dati di studi osservazionali con *follow-up* fino a 5 anni (5,6).

In uno studio multicentrico condotto da *Ciccullo et al.* (5) sono state arruolate 785 PLWH, caratterizzate da una lunga storia di esposizione alla ART e da un'età mediana superiore ai 50 anni. L'incidenza di fallimento virologico è stata di 0.9 casi per 100 persone/anno, dopo un tempo mediano di 26 mesi dallo *switch*. Tutti i casi di fallimento hanno ottenuto in seguito una nuova soppressione della carica virale, in 8 casi proseguendo DTG/3TC, e nessuno ha sviluppato resistenze nei confronti di INSTI o NRTI, inclusi coloro che avevano la mutazione M184V al basale.

I risultati di *real life* sullo *switch* a 3DR o 2DR confermano i dati di efficacia e *safety* emersi dagli studi clinici

I fattori di rischio per il fallimento virologico sono risultati la storia di pregressi fallimenti e il sottotipo virale non-B, mentre la presenza della mutazione M184V è risultata un predittore di fallimento nei pazienti con viremia soppressa da meno di 88 mesi.

Altro studio con *follow-up* di 5 anni è stato condotto nella coorte prospettica *SCOLTA*, che ha confrontato i regimi 2DR e quelli 3DR contenenti il farmaco DTG (6). In questo studio i 2DR sono risultati protettivi nei confronti degli eventi avversi e caratterizzati da un maggior successo di durabilità rispetto ai 3DR.

Per quanto riguarda invece il ruolo delle resistenze archiviate in corso di DTG/3TC, lo studio multicentrico *LAMRES*, condotto in un contesto di *real life*, ha riscontrato come la mutazione M184V eserciti un impatto significativo in caso di soppressione virologica inferiore ai

3.5 anni al momento dello *switch* a DTG/3TC, fattore che tuttavia non si conferma statisticamente significativo dopo aggiustamento in analisi multivariata (7).
Per quanto riguarda invece lo *switch* a DTG/RPV, uno dei più grandi studi osservazionali disponibili è quello condotto nella coorte *Dat'AIDS* (8), che descrive i dati di 1374 PLWH che hanno effettuato uno *switch* a 2DR con DTG, di cui 799 con DTG/RPV. In questa coorte, dopo un tempo di osservazione mediano di 20 mesi, il fallimento virologico si è verificato in 30 PLWH (3.8%); fra esse, in due casi sono state evidenziate mutazioni emergenti al fallimento: la mutazione E138K in un caso, e le mutazioni E138K+K101E+N155H nel secondo caso.
I fattori di rischio identificati per il fallimento virologico sono risultati l'età inferiore ai 50 anni e la storia di un precedente fallimento a INSTI o NNRTI, quest'ultimo confermato anche in analisi multivariata.
Un altro interessante studio di *switch* a DTG/RPV è stato condotto da *Capetti et al.* (9) in una coorte di 145 PLWH seguite in diversi centri italiani di malattie infettive.
Tra queste, il 15% aveva HIV RNA ≥ 50 copie/ml al basale, e tutti hanno ottenuto una carica inferiore alle 50 copie a 96 settimane.
Infine, la *performance* dello *switch* a DTG/RPV nelle PLWH in soppressione virologica è stata confrontata con quella di DTG/3TC in uno studio italiano condotto da *Galizzi et al.* (10) e che ha coinvolto in totale 374 PLWH, di cui 67 in DTG/RPV. In questa coorte, l'incidenza cumulativa di fallimento virologico è stata di 3.3 e 1.57 per 100 persone/anno in DTG/3TC e DTG/RPV, rispettivamente. Nello studio è stato riscontrato che le PLWH che hanno sviluppato fallimento virologico avevano in media un più breve tempo di soppressione virologica rispetto alle altre (0.7 vs 1.5 anni), mentre l'impatto delle mutazioni archiviate o del sottotipo virale non è risultato significativamente associato al rischio di fallimento. In un solo caso è stata documentata una nuova mutazione a NRTI (M41L) emergente dopo fallimento a DTG/3TC.
In conclusione, i dati di *real life* sullo *switch* a B/F/TAF e a DTG associato a 3TC o RPV confermano i risultati di efficacia e sicurezza emersi dai *clinical trial*, anche in popolazioni difficili da trattare e con storia di lunga esposizione ai farmaci antiretrovirali e di ripetuti fallimenti virologici prima dello *switch*.
Il tempo di soppressione virologica prima del cambio terapeutico potrebbe essere un fattore di particolare importanza in quelle persone con resistenze archiviate che necessitino di uno *switch* a 2DR.

Dai risultati degli studi osservazionali sullo *switch* a 2DR emerge il ruolo della durata della soppressione virologica prima del cambio della terapia nelle persone con resistenze archiviate

1. EACS European AIDS Clinical Society. Guidelines. Version 11.0. October 2021. https://www.eacsociety.org/media/final2021eacsguidelinesv11.0_oct2021.pdf.
2. Mallolas J, Esposito V, Lambert J et al. Bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide (B/F/TAF) for the treatment of people living with HIV: 12-month effectiveness, persistence, and safety in a multi-country cohort study. EACS 2021, Poster PE2/57. https://europeanaidsconference.eacs.cyim.com/mediatheque/results.aspx?channel=28172&search=%7B%22Text%22%3A%22bicstar%22%7D&search_expr=bicstar.
3. Canetti D, Poli, A, Galli, S et al. Switch to B/F/TAF in virally suppressed PLWH: efficacy and tolerability. vIAS 2021, PEB158. https://ias2021.org/wp-content/uploads/2021/07/IAS2021_Abstracts_web.pdf
4. Armenia, D, Forbici, F, Bertoli, A et al. Virological response and resistance profile in virologically suppressed HIV-1 infected individuals switching to a bictegravir based treatment in clinical practice. EACS 2021, Oral BPD1/2. https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/hiv.13183.
5. Ciccullo A, Borghi V, Giacomelli A, et al. Five Years With Dolutegravir Plus Lamivudine as a Switch Strategy: Much More Than a Positive Finding. J Acquir Immune Defic Syndr. 2021;88(3):234–7.
6. Taramasso L, De Vito A, Ricci ED, et al. Durability of Dolutegravir-Based Regimens: A 5-Year Prospective Observational Study. AIDS Patient Care STDS. 2021;35(9):342–53.
7. Santoro MM, Armenia D, Teyssou E, et al. Virological efficacy of switch to DTG plus 3TC in a retrospective observational cohort of suppressed HIV-1 patients with or without past M184V - The LAMRES Study. J Glob Antimicrob Resist. 2022;S2213-7165(22)00189-8.
8. Deschanvres C, Reynes J, Lamaury I, Rey D, et al. Dolutegravir-based dual maintenance regimens combined with lamivudine/emtricitabine or rilpivirine: risk of virological failure in a real-life setting. J Antimicrob Chemother. 2021;77(1):196–204.
9. Capetti AF, Cossu MV, Sterrantino G, et al. Dolutegravir Plus Rilpivirine as a Switch Option in cART-Experienced Patients: 96-Week Data. Ann Pharmacother. 2018;52(8):740–6.
10. Galizzi N, Poli A, Galli L, et al. Retrospective study on the outcome of two-drug regimens based on dolutegravir plus one reverse transcriptase inhibitor in virologically-suppressed HIV-infected patients. Int J Antimicrob Agents. 2020;55(3):105893.

Il test di resistenza genotipica di HIV adattato alle nuove esigenze cliniche

Maria Santoro
Dipartimento di Medicina Sperimentale, Università degli Studi di Roma "Tor Vergata"

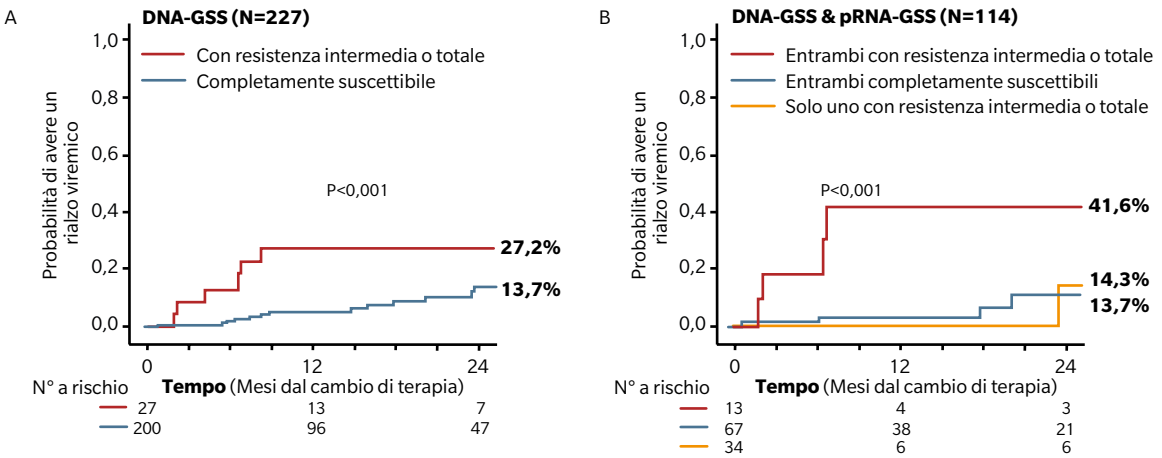
Nonostante il successo della terapia antiretrovirale (ART) nel garantire il raggiungimento e il mantenimento della soppressione virologica, la valutazione della farmacoresistenza rimane ancora un fattore cruciale da prendere in considerazione per la prevenzione e la gestione del fallimento della terapia sia nel paziente naive alla ART ma anche nei pazienti in trattamento (sia in fallimento che in soppressione virologica) (1,2). Il test di resistenza genotipica effettuato mediante il classico sequenziamento Sanger sull'HIV-RNA plasmatico ha supportato efficacemente la ART per lungo tempo. Oggi sono disponibili test di genotipizzazione ancora non standardizzati per la routine clinica il cui utilizzo può garantire l'efficacia terapeutica a lungo termine: il test su cellule mononucleate da sangue periferico (PBMC) e il test eseguito mediante sequenziamento massivo parallelo (ossia *Next Generation Sequencing*, NGS).

Nei pazienti virosoppressi in cui è pianificato un cambio terapeutico, il test di resistenza su HIV-DNA può essere utile anche per chi ha una storia di resistenza precedente nota, per avere un quadro più completo sulla resistenza ai farmaci

Valutazione della farmacoresistenza nei pazienti con bassi livelli di viremia

Nei pazienti sotto controllo virologico o con viremia rilevabile ma bassa (<1000 copie/ml), il test di resistenza genotipica eseguito su PBMC è tecnicamente fattibile e può rappresentare un valido strumento per definire profili di farmacoresistenza archiviati nel DNA provirale.
Tuttavia, i risultati ottenuti devono essere interpretati con cautela in quanto il genotipo su PBMC potrebbe non rilevare precedenti mutazioni di resistenza, o al contrario,

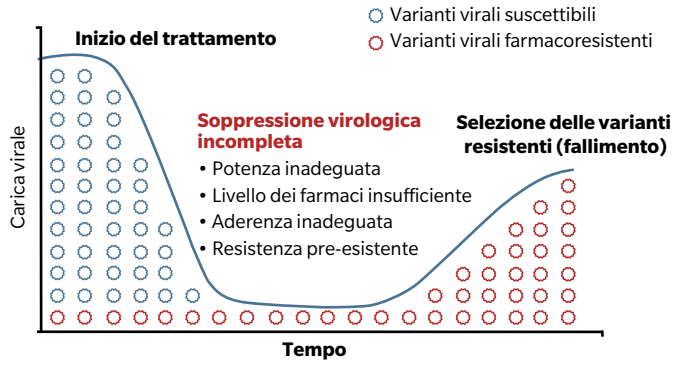
FIG. 1 Stima mediante analisi di Kaplan-Meier della probabilità di avere un rialzo viremico dopo cambio di terapia in pazienti virologicamente soppressi



(A) Analisi effettuata su 227 pazienti per i quali era disponibile un genotipo su DNA prima del cambio terapeutico; (B) Analisi effettuata su un sottogruppo di 114 pazienti per i quali era disponibile sia il genotipo storico che un genotipo su DNA prima del cambio terapeutico.
DNA-GSS: score di suscettibilità genotipica valutato sull'HIV-DNA; pRNA- GSS: score di suscettibilità genotipica valutato sul genotipo storico da HIV-RNA plasmatico. I test di resistenza genotipica sia sul DNA che sull'HIV-RNA plasmatico sono stati tutti eseguiti mediante classica metodica Sanger.

Armenia D et al. J Clin Virol. 2018

FIG. 2 Sviluppo della farmacoresistenza di HIV



potrebbe rilevare mutazioni clinicamente irrilevanti. Pertanto, la genotipizzazione del DNA provirale di routine è attualmente suggerita dalle linee guida, ma non raccomandata (1,2). Nonostante ciò, ove sia disponibile, il test su DNA provirale può fornire informazioni utili. Ad esempio, nei pazienti virologicamente soppressi per i quali viene pianificato un cambio terapeutico, la genotipizzazione su DNA provirale può essere utile in persone con molteplici fallimenti virologici e/o con storia di resistenza non disponibile. Uno studio ha messo in evidenza che in pazienti virologicamente soppressi per i quali era stato effettuato un test genotipico su PBMC prima del cambio terapeutico, coloro che avevano un virus con resistenza intermedia o totale avevano una maggiore probabilità di avere un rialzo viremico rispetto a quelli con un virus completamente suscettibile. Valutando la resistenza sia nei PBMC che nel genotipo storico da plasma, la più alta probabilità di rialzo viremico era nei pazienti per i quali la resistenza era stata rilevata in entrambi i compartimenti (3) (**Figura 1**).
Questi risultati supportano l'ipotesi che la resistenza rilevata nei PBMC sia clinicamente rilevante non solo per i pazienti con scarse informazioni precedenti, ma anche per quelli con una storia di resistenza completa (2).

Valutazione della farmacoresistenza: dal Sanger all'NGS

Nonostante l'esteso utilizzo del test di resistenza genotipica mediante il classico sequenziamento Sanger, le informazioni sulla resistenza virale che esso fornisce rappresentano solo la punta dell'iceberg. Infatti con tale approccio è possibile rilevare solo le varianti virali resistenti maggioritarie, presenti nell'ospite con una prevalenza maggiore del 15-20% (4).
L'introduzione dell'NGS ha permesso di superare questo limite. Infatti, mediante l'NGS è oggi possibile valutare la variabilità del genoma di HIV all'interno dell'ospite e individuare mutazioni di resistenza presenti anche a bassa prevalenza fino allo 0,1% (5). L'identificazione di queste

La condizione di mancata soppressione virologica può favorire l'emergenza di varianti farmacoresistenti con conseguente fallimento virologico. Oggi è possibile rilevare le varianti resistenti minoritarie prima dell'inizio della ART grazie all'utilizzo dell'NGS

varianti resistenti minoritarie è importante perché, in condizioni di incompleta soppressione virologica, possono determinare l'emergenza di resistenza e, di conseguenza, il fallimento della ART (**Figura 2**).
L'uso dell'NGS in individui con infezione da HIV di nuova diagnosi ha permesso di rilevare un'ampia percentuale di varianti di resistenza minoritarie che non sarebbero state rilevate mediante il tradizionale sequenziamento Sanger, incluse varianti di resistenza agli inibitori dell'integrasi (6,7). Questo risultato è degno di nota; infatti ad oggi la resistenza trasmessa a tale classe di farmaci mediante approccio Sanger è risultata molto rara. Pertanto, sono importanti studi di sorveglianza globale mediante NGS al fine di fornire una valutazione più completa della prevalenza della resistenza trasmessa (inclusa quella agli inibitori dell'integrasi) nelle diverse aree geografiche (6,7).
In individui ART-*experienced*, lo score di suscettibilità genotipica (utilizzato per valutare l'attività dei farmaci antiretrovirali) calcolato mediante NGS è risultato più sensibile nell'avere un valore predittivo sull'outcome virologico sotto regimi di salvataggio rispetto a quello valutato mediante metodica Sanger (8).
In individui virologicamente soppressi, il rilevamento della farmacoresistenza su DNA provirale è più accurato se effettuato mediante NGS piuttosto che tramite il classico sequenziamento Sanger.
Un aspetto importante ancora da definire nella valutazione della presenza delle varianti minoritarie di resistenza mediante NGS è quale sia la soglia clinicamente rilevante da utilizzare. Essa dipende da diversi fattori: la classe di farmaci antiretrovirali, il tipo di farmaco all'interno della stessa classe (in relazione ad esempio alla sua barriera genetica), le specifiche mutazioni, il carico virale (altresì chiamato *mutational load*).
Riguardo la classe dei farmaci, diversi studi in passato hanno dimostrato come la presenza di varianti minoritarie associate a resistenza agli inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI) sia associata ad un maggiore rischio di fallimento virologico in individui che iniziavano un primo regime terapeutico con tale classe di farmaci (4). Tali studi hanno messo in evidenza anche come la quantità di tali varianti minoritarie, piuttosto che la loro mera presenza, sia un fattore importante nel regolare l'efficacia dei

primi regimi contenenti NNRTI. È pertanto importante considerare il *mutational load*, ossia la frequenza delle specifiche varianti minoritarie in relazione alla carica virale o ai livelli di HIV-DNA (4,8). Non sono ad oggi disponibili dati sull'impatto delle varianti minoritarie sull'outcome virologico durante i nuovi regimi includenti ad esempio farmaci ad alta barriera genetica come gli inibitori della proteasi potenziati o gli inibitori dell'integrasi di seconda generazione.

Valutazione delle mutazioni inusuali sulle sequenze di DNA provirale

In individui in trattamento antiretrovirale, un importante aspetto da prendere in considerazione nella valutazione della farmacoresistenza su PBMC è la ridotta specificità del test genotipico su tale compartimento dovuta ad un'alta percentuale di provirus difettivi o silenziati episomicamente. Infatti, la caratterizzazione genetica dei provirus di HIV-1 isolati da cellule T CD4+ di individui in ART efficace ha rivelato che solo il 2-12% del virus persistente è geneticamente intatto e potenzialmente competente per la replicazione (9). Il resto dei genomi integrati di HIV presenta importanti anomalie della sequenza che sono incompatibili con la replicazione virale, comprese grandi delezioni, ed ipermutazioni G->A mediate dal polipeptide catalitico (APOBEC) che di solito provocano mutazioni letali, quali codoni di stop e mutazioni in posizioni altamente conservate.

È stato osservato che nelle sequenze provirali intatte il tasso di mutazioni associate a resistenza è pressoché nullo, mentre aumenta significativamente (intorno allo 0,25) nelle sequenze difettive. Nello specifico, nelle sequenze difettive la presenza di ipermutazioni è associata ad un tasso più elevato di mutazioni di resistenza, portando ad una potenziale sovrastima della presenza di tali mutazioni (10).

Nelle sequenze di DNA provirale ottenute mediante NGS, la presenza di ipermutazioni, così come di altre mutazioni inusuali dovute ad artefatti di sequenza, aumenta per soglie di rilevamento <5% (5).

Pertanto, è necessaria un'attenta valutazione della presenza di queste mutazioni a soglie di rilevamento basse; inoltre la soglia specifica alla quale viene rilevata ciascuna mutazione di resistenza deve essere inclusa nel report del genotipo.

Messaggi-chiave

- Oggi, nonostante il miglioramento della terapia antiretrovirale, il test di resistenza genotipica è ancora cruciale per la prevenzione e la gestione del fallimento della terapia.
- Test molecolari più altamente sensibili e specifici sono fondamentali per il monitoraggio a lungo termine dell'infezione da HIV.
- Il miglioramento dei test di resistenza (grazie all'utilizzo del test su HIV-DNA e dell'NGS) è finalizzato a rilevare mutazioni di resistenza a bassa prevalenza anche a viremia non rilevabile.
- L'NGS è estremamente più sensibile del classico sequenziamento mediante metodica Sanger e fornisce ulteriori informazioni potenzialmente utili sulla presenza delle mutazioni di resistenza.
- Tuttavia, sono necessarie ulteriori indagini per definire le soglie clinicamente rilevanti per predire il fallimento virologico.

1. European AIDS Clinical Society (EACS), European AIDS Clinical Society (EACS) Guidelines October 2021. Version 11.0. 2021. Disponibile su: https://www.eacsociety.org/media/final2021eacsguidelinesv11.0_oct2021.pdf
2. DHHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents Liv- ing with HIV Developed by the DHHS Panel on Antiretroviral Guide- lines for Adults 2022. Disponibile su: https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/documents/AdultandAdolescentGL.pdf
3. Armenia D, Zaccarelli M, Borghi V, et al. Resistance detected in PBMCs predicts virological rebound in HIV-1 suppressed patients switching treatment. J Clin Virol. 2018;104:61-64.
4. Chabria SB, Gupta S, Kozal MJ. Deep sequencing of HIV: clinical and research applications. Annu Rev Genomics Hum Genet. 2014; 15:295-325.
5. Tzou PL, Kosakovsky Pond SL, et al. Analysis of unusual and signature APOBEC-mutations in HIV-1 pol next-generation sequences. PLoS One. 2020; 15(2):e0225352.
6. Baxter JD, Dunn D, Tostevin A, et al. Transmitted HIV-1 drug resistance in a large international cohort using next-generation sequencing: results from the Strategic Timing of Antiretroviral Treatment (START) study. HIV Med. 2021; 22:360-371.
7. Mbisa JL, Ledesma J, Kirwan P, et al. Surveillance of HIV-1 transmitted integrase strand transfer inhibitor resistance in the UK. J Antimicrob Chemother. 2020; 75:3311-3318.
8. Armenia D, Santoro MM, Bellocchi MC, et al. PRESTIGIO Registry Study Group. Viral resistance burden and APOBEC editing correlate with virological response in heavily treatment-experienced people living with multi-drug resistant HIV. Int J Antimicrob Agents. 2022; 59(1):106492.
9. Palmer S. The HIV-1 proviral landscape: what have we learned? 29th Conference on retroviruses and opportunistic infections (CROI); 12-16 February 2022. Abstract 107.
10. Li Y, Etemad B, Dele-Oni R, et al. Drug resistance mutations in HIV provirus are associated with defective proviral genomes with hypermutation. AIDS. 2021; 35:1015-1020.

La dinamica epidemiologica di HIV in Italia: progressi verso la fine dell'epidemia?

Enrico Girardi
Dipartimento di Epidemiologia, Ricerca Preclinica e Diagnostica Avanzata. Istituto Nazionale per le Malattie Infettive Lazzaro Spallanzani – IRCCS, Roma

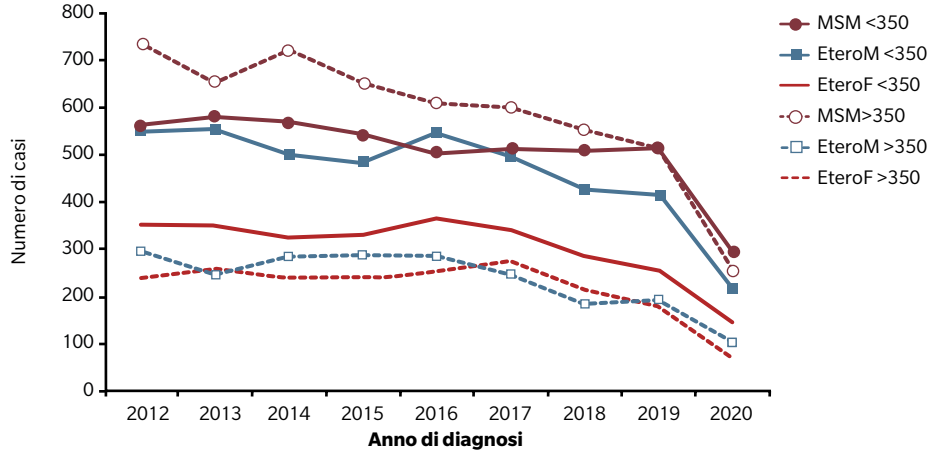
Nell'ultimo decennio abbiamo assistito ad un importante cambio di prospettiva nel contrasto alla epidemia da HIV/AIDS a livello globale. Si è infatti passati da una strategia finalizzata al controllo della diffusione dell'infezione ed al contenimento delle sue conseguenze sociali e sanitarie, ad una che punta a far terminare questa epidemia.
Quest'ultima strategia, nella visione di UNAIDS, si basava su tre pilastri. Il primo si proponeva di incrementare le diagnosi, l'accesso al trattamento e la soppressione virologica, raggiungendo per questi tre obiettivi una soglia di almeno il 90% nel 2020 e poi del 95% per il 2025. Il secondo era focalizzato sulla drastica riduzione delle nuove infezioni ed il terzo ad azzerare la discriminazione nei confronti delle persone con HIV (1). Azioni poi ulteriormente declinate nella direzione di garantire un accesso a servizi disegnati sulle esigenze delle persone che vivono con HIV e delle popolazioni vulnerabili.

In questa prospettiva come si è evoluto il quadro epidemiologico dell'infezione da HIV in Italia? Sulla base dei dati della sorveglianza HIV raccolti ed elaborati dal COA - Istituto Superiore di Sanità, e di quelli della coorte ICoNA si sono stimati i progressi verso l'obiettivo di diagnosi-trattamento-soppressione virale, che in termini generali appaiono in linea con le soglie proposte da UNAIDS (2). In particolare la proporzione di persone trattate tra quelle con diagnosi di infezione da HIV è passata dal 75% del 2012 al 93% del 2019, e la proporzione di persone con soppressione virale tra quelle trattate dall'86% al 92%.

Questi progressi si sono registrati nelle diverse sottopopolazioni, ma con alcune differenze. Ad esempio la proporzione di persone che usano sostanze per via ev diagnosticate con infezione da HIV che avevano iniziato la terapia antiretrovirale anche nel 2019 era rimasta al di sotto del 90%, ed ancora più bassa era in questo gruppo la proporzione di persone con soppressione virale, inferiore all'85% in tutto il periodo. Per le donne e le persone nate all'estero si è stimato un raggiungimento della soppressione virale inferiore alla media dell'intera popolazione considerata (5).
Per quanto riguarda le nuove infezioni, non sono sta-

La riduzione delle nuove infezioni è stata sostenuta dagli effetti positivi della TASP: dal 2012 al 2019 le persone HIV+ virosoppresse e non contagiose sono aumentate dal 52 all'81%

FIG. 1 Numero delle nuove diagnosi di infezione da HIV con numero di linfociti CD4 <350 cell/mmc e >350 cell/mmc per le principali modalità di trasmissione e anno di diagnosi (2012-2020)



Centro Operativo AIDS-Istituto Superiore di Sanità

È complesso stabilire le cause della riduzione del 47% delle nuove infezioni registrate nel corso del 2020

ti implementati metodi che le stimino direttamente in tempo reale. Tuttavia possiamo assumere che, almeno fino al 2020 quando a causa della pandemia COVID-19 si sono registrate difficoltà nell'accesso al test per HIV, l'andamento del numero delle nuove diagnosi possa rispecchiare in modo affidabile quello delle nuove infezioni.
Tra il 2012 ed il 2019 il numero di nuove diagnosi di HIV in Italia è diminuito di quasi il 40%, passando da oltre 4000 a poco meno di 2500 per anno, con una tendenza al decremento che si è accentuata dal 2017 (3) Questa diminuzione ha riguardato tutte le principali modalità di trasmissione. Tuttavia per quanto riguarda le persone che usano sostanze per via iniettiva, che danno ormai conto di una frazione di nuove diagnosi inferiore al 5%, il numero di diagnosi annuali si mantiene da anni pressoché costante. Considerando inoltre l'andamento per genere e paese di nascita, si nota che gli uomini nati in Italia, che sono il gruppo più numeroso, sono anche quello dove si è registrata la diminuzione più spiccata.

È interessante anche analizzare la dinamica delle diagnosi tardive, cioè di quelle in persone che hanno una conta di linfociti CD4 inferiore a 350 cellule/mmc (**Figura 1**).
Il numero di queste diagnosi è andato complessivamente riducendosi a partire dal 2012, ma in misura minore rispetto a quello delle diagnosi non tardive. Tra gli uomini che fanno sesso con uomini (MSM) ad esempio tra il 2012 ed il 2019 il numero di diagnosi tardive si è ridotto di circa l'8% contro una riduzione superiore al 30% delle diagnosi non tardive, che nel 2019 rappresentano il 50% delle diagnosi riferibile a questa modalità.
Alcune differenze nell'andamento delle nuove diagnosi si riscontrano anche a livello geografico. Ad esempio se si analizzano le quattro province italiane che segnalano il più alto numero di nuove diagnosi (**Figura 2**), si registra una diminuzione tra il 2012 ed il 2019 che va da -57% a Milano a -45% a Roma a -40% a Bologna a -32% a Napoli.

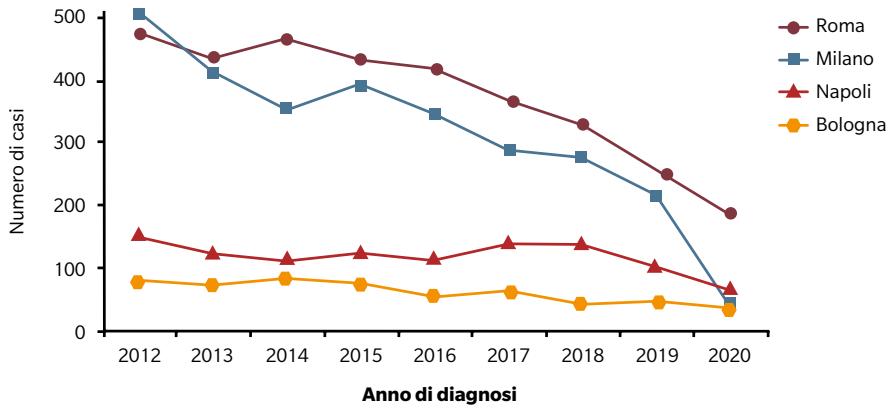
Più difficile, come si accennava, è valutare i dati del 2020 quando è stato registrato un decremento delle nuove diagnosi del 47% rispetto all'anno precedente. È difficile al momento dire quanto questo decremento rappresenti una prosecuzione, o anche una accelerazione, della tendenza registrata negli anni precedenti, o quanto sia attribuibile ad un ridotto accesso al test per HIV (4) legato alla chiusura o alla riduzione di attività di molti servizi dovute a COVID-19, e che potrebbe comportare quindi un rimbalzo verso l'alto delle nuove diagnosi negli anni successivi.
Un quadro più preciso si potrà avere solo quando saranno disponibili i dati nazionali relativi agli anni 2021 e 2022. I dati preliminari della regione Lazio per il 2021 indicano comunque che il numero delle nuove diagnosi, sebbene in lieve aumento rispetto al 2020, resta al di sotto dei valori del 2019, suggerendo quindi il mantenimento della tendenza in diminuzione degli anni precedenti (Vairo F., comunicazione personale).

Come interpretare il quadro epidemiologico italiano degli ultimi anni

In generale si può affermare che si è determinata una spiccata diminuzione del rischio di contrarre HIV in Italia, sostenuto in particolare da una riduzione di nuo-

Evidente l'impatto di iniziative locali di prevenzione, che hanno ottenuto una soppressione virale superiore alla media nazionale, con drastico impatto sulle nuove infezioni

FIG. 2 Numero delle nuove diagnosi di infezione da HIV nelle 4 province di residenza con il maggior numero di casi segnalati nel 2020 per anno di diagnosi (2012-2020)



Centro Operativo AIDS-Istituto Superiore di Sanità

È il momento di espandere a livello nazionale iniziative come i *check point* e quindi l'offerta del test e della profilassi pre-esposizione (PrEP)

ve infezioni tra MSM. Verosimilmente questo importante risultato è in primo luogo effetto del *treatment as prevention*. L'espansione dell'accesso alla terapia antiretrovirale ed un aumento della sua efficacia, hanno portato ad avere una proporzione di persone che vivono con HIV in Italia ed hanno una viremia soppressa e non sono contagiose che è cresciuta dal 52% del 2012 all'81% del 2019. E questo ha avuto sicuramente un impatto drammatico sull'incidenza dell'infezione.
Per quanto riguarda l'accesso al test, è invece mancata una politica nazionale che sostenesse in particolare lo sviluppo di testing al difuori delle strutture sanitarie, nonostante un provvedimento legislativo che ha consentito la gestione del test rapido da parte di operatori di comunità durante il periodo della pandemia da COVID-19. Sicuramente attraverso l'istituzione dei *check point* e di iniziative simili gestite da associazioni si è ampliato l'accesso al test, ma queste iniziative sono ancora limitate per lo più ad alcuni centri urbani, e quindi il loro impatto a livello nazionale è tuttora limitato.

Ancora più limitato è l'impatto della profilassi pre-esposizione per HIV (PrEP), per la quale non solo non è stata definita una politica nazionale, ma che non è neanche rimborsabile dal Servizio sanitario italiano. Anche in questo caso siamo di fronte ad iniziative locali sostenute da singoli centri clinici, che verosimilmente non hanno avuto un impatto a livello nazionale.

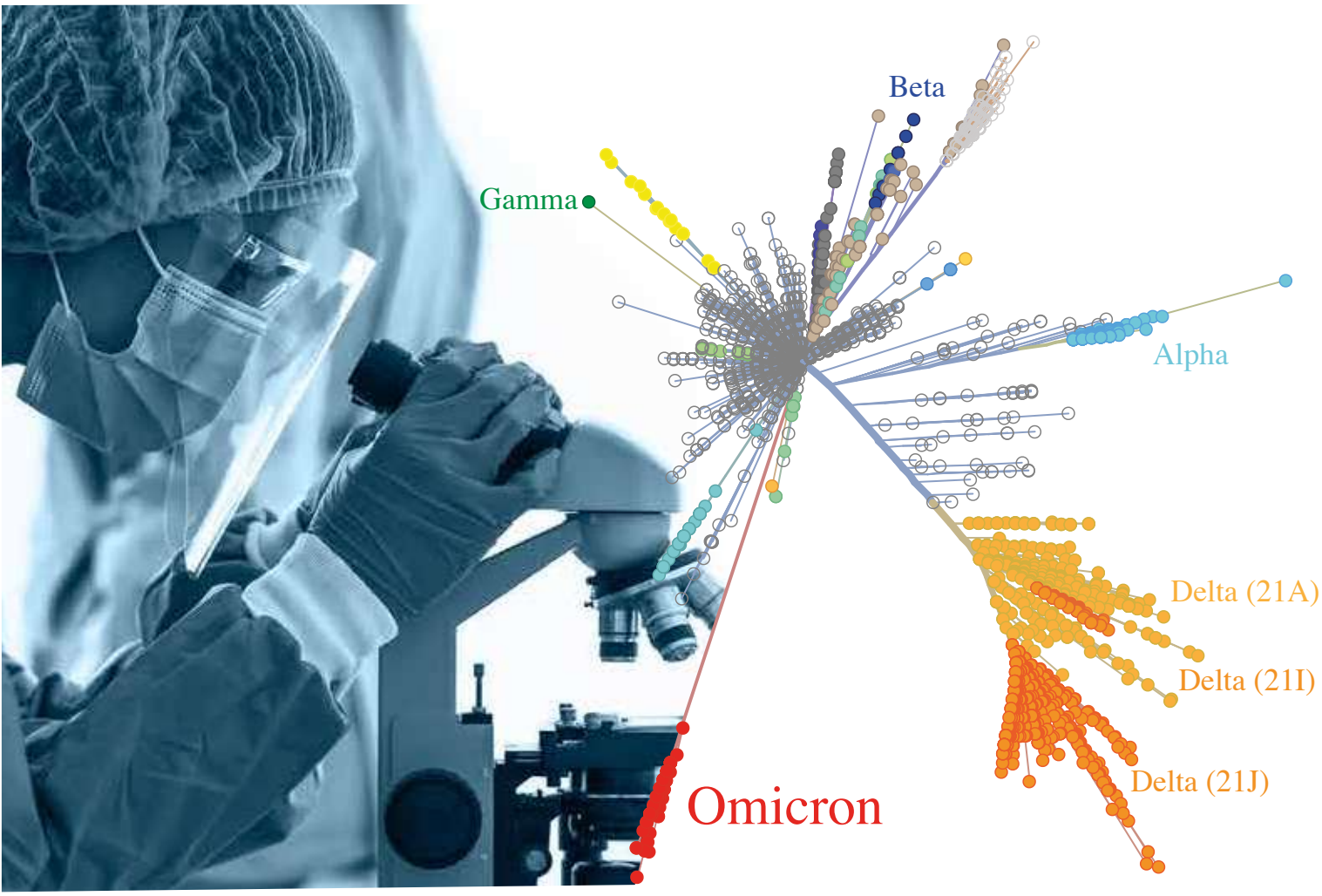
In assenza di una politica nazionale che sostenga gli sforzi per porre fine all'epidemia di HIV in Italia, è però ipotizzabile che le iniziative locali, ad esempio quelle coordinate nei progetti delle *Fast-track cities* (https://www.fast-trackcities.org) abbiano avuto un loro impatto.
Si può citare ad esempio il caso di Milano, dove lo sviluppo di iniziative di prevenzione è andato in parallelo ad un progresso nella diagnosi-trattamento- soppressione virale superiore alla media nazionale (5) e, come abbiamo visto, ad una drastica diminuzione di nuove diagnosi.
Appare ora necessario estendere a livello nazionale queste iniziative e promuovere una adozione coerente di questa prospettiva, sostenendola con adeguati finanziamenti.

1. https://www.unaids.org/en/resources/documents/2014/JC2686_WAD2014report
2. Timelli L, Navarra A, Piselli O, et al. Estimation of the proportion of people living with HIV in ART and virally suppressed, using surveillance and cohort data. Italy, 2012-2019. ICAR 2021. Abstract OC 68.
3. Regine V, Pugliese L, Boros S, et al. Aggiornamento delle nuove diagnosi di infezione da HIV e dei casi di AIDS in Italia al 31 dicembre 2020. Notiziario Istituto Superiore di Sanità, 2021; 34 (11):1-58.
4. Gili F, Esvan R, De Carli G, et al. Newly diagnosed HIV infections at a Counseling and Testing Service during COVID-19 pandemic. ICAR 2020. Abstract OC 50.
5. d'Arminio Monforte A, Navarra A, Tavelli A. et al. The cascade of HIV care (COC) of Milan compared to Italy: data derived from the COA – Registry and the ICoNA Cohort-Milan Fast track city. ICAR 2022. Abstract OC 38.

AUDITORIUM
Ministero della Salute

Roma 17 novembre 2022

anche in modalità WEBINAR
www.COVID-19italia.it



Eccellenza della Ricerca Italiana durante la pandemia da COVID-19

Chairs: **E. Girardi, C. Mussini**

Promosso da

SIMIT Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali

IRCCS LAZZARO SPALLANZANI

Istituto Nazionale per le Malattie Infettive "LAZZARO SPALLANZANI" Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico

Con il patrocinio di

UNIMORE Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia

GISA

SIAARTI

SIICA

SIP Società Italiana di Pneumologia

SIR

SITI Società Italiana di Igiene, Medicina Preventiva e Sanità Pubblica

SIV-ISV Società Italiana di Virologia – Italian Society for Virology

Fondazione Telethon

Sede congressuale: Auditorium Ministero della Salute Viale G. Ribotta, 5 - 00144 Roma

Provider e Segreteria Scientifico-Organizzativa Effetti srl Via G.B. Giorgini, 16 - 20151 Milano - tel. 023343281 - fax 02.38002105
Ref. Katia Capani; e-mail: katia.capani@effetti.it - www.effetti.it - www.makevent.it - www.COVID-19italia.it

Immagine in cover: Author: Soupvector - CC BY-SA 4.0 - File:Omicron SARS-CoV-2 radial distance tree 2021-Dec-01.svg - Created: 1 December 2021

Presente e futuro della terapia antiretrovirale nei Paesi a risorse limitate

Stefano Vella
Professore a contratto, Salute Globale, Università Cattolica (UCSC). Professore associato, Biotecnologie, Metodologia della sperimentazione clinica, Università di Tor Vergata, Roma

Prima di parlare del presente e del futuro della terapia antiretrovirale nei Paesi a risorse limitate (LMIC), è importante parlare anche del passato e di come si è arrivati a permettere l'accesso a questi farmaci nel Sud del mondo.
A metà degli anni '90 vengono finalmente scoperti ed introdotti i farmaci antiretrovirali e la mortalità nei Paesi economicamente più avanzati comincia a declinare; in modo ancora più evidente l'uso di farmaci antiretrovirali in gravidanza contribuisce a far diminuire la trasmissione materno fetale, sempre nei Paesi ad alto reddito. Ma nei Paesi a basso e medio reddito, la mortalità e la trasmissione madre-bambino continua a incrementare e nel 2001 ben due terzi del totale delle nuove infezioni da HIV avvengono in Africa Sub-sahariana.
Qualcosa però comincia a muoversi. Nell'anno 2000 viene organizzata, a Durban in Sud Africa, la XIII Conferenza Internazionale sull'AIDS, la prima in un Paese in Via di Sviluppo, e contemporaneamente nel Paese con la più alta prevalenza HIV nel mondo. Nel 2001 l'Assemblea Generale delle Nazioni Unite approva una storica Dichiarazione di Impegni nella quale i Capi di Stato e i rappresentanti degli oltre 170 Governi presenti all'Assemblea, s'impegnano a dare una risposta globale ad una crisi che è diventata globale, ed in particolare arrestare l'infezione da madre a bambino, e fornire trattamento e cura per tutte le persone infette. Tutto questo porta alla creazione di importanti meccanismi finanziari di lotta all'AIDS e ad altre pandemie, quali il *Global Fund to fight AIDS, Tubercolosis and Malaria* (GFATM) nel 2002 e l'*US President Emergency Plan for AIDS Response* (PEPFAR), che diventano una formidabile leva per mobilizzare

TAB. 1 Linee guida WHO: regimi ART di prima linea preferiti e alternativi per adulti, adolescenti, bambini e neonati

Popolazione	Regime di prima linea preferito	Regime di prima linea alternativo	Circostanze speciali
Adulti e adolescenti	TDF + 3TC (o FTC) + DTG [a,b]	TDF + 3TC + EFV 400 mg[b]	TDF + 3TC (o FTC) + EFV 600 mg[b] AZT + 3TC + EFV 600 mg[b] TDF + 3TC (o FTC) + PI/r[b] TDF + 3TC (o FTC) + RAL TAF[c] + 3TC (o FTC) + DTG ABC + 3TC + DTG[a] TDF + 3TC (o FTC) + PI/r[b]
Bambini	ABC + 3TC + DTG[d]	ABC + 3TC + LPV/r TAF[e] + 3TC (o FTC) + DTG	ABC + 3TC + EFV (o NVP) ABC + 3TC + RAL[f] AZT + 3TC + EFVg (o NVP) AZT + 3TC + LPV/r (o RAL)
Neonati	AZT (o ABC) + 3TC + RAL[h]	AZT + 3TC + NVP	AZT + 3TC + LPV/r[i]

[a] Il paragrafo 4.8 delle linee guida illustra le considerazioni sulla tossicità per le donne in gravidanza e in allattamento.
[b] La ART basata su EFV non deve essere utilizzata in contesti con stime nazionali di resistenza pre-trattamento ad EFV ≥10%. In contesti con un'alta prevalenza di resistenza ai farmaci anti HIV e dove DTG non è disponibile o non è adatto a causa della tossicità, è consigliabile utilizzare un PI potenziato. La scelta del PI/r dipenderà dalle caratteristiche del programma. In alternativa, il test di resistenza ai farmaci anti HIV deve essere preso in considerazione, se possibile, per guidare la selezione del regime di prima linea (vedere sezione 4.9). [c] TAF può essere preso in considerazione per le persone con osteoporosi accertata e/o funzionalità renale compromessa. [d] Per i gruppi di età e peso con dosaggio approvato di DTG, a partire da 4 settimane e 3 kg. [e] Per gruppi di età e peso con dosaggio approvato di TAF. [f] RAL può essere utilizzato come regime alternativo solo se non sono disponibili le formulazioni solide di LPV/r. [g] EFV non deve essere utilizzato per i bambini di età inferiore ai tre anni. [h] I neonati che iniziano la ART con un regime basato su RAL devono passare a DTG il prima possibile. Questa linea guida fornisce nuove linee guida per il dosaggio (vedere gli allegati) di ABC per i neonati. Tuttavia, a causa della limitata disponibilità di ABC sciroppo, AZT sciroppo rimane un'opzione efficace da associare a 3TC per le prime 4 settimane di vita. [i] LPV/r sciroppo o granuli possono essere utilizzati se si inizia dopo le due settimane di vita.

Consolidated guidelines on HIV prevention, testing, treatment, service delivery and monitoring: recommendations for a public health approach. Geneva: World Health Organization; 2021.

Le recenti linee guida WHO hanno l'obiettivo di armonizzare i regimi di ART in tutte le popolazioni, promuovendo opzioni farmacologiche studiate e adatte a bambini, adolescenti, donne gravide, adulti e persone coinfette

TAB. 2 Linee guida WHO: regimi ART di seconda linea preferiti e alternativi per adulti, adolescenti, bambini e neonati

Popolazione	Regime di prima linea fallito	Regime di seconda linea preferito	Regimi alternativi di seconda linea
Adulti e adolescenti[a]	TDF[b] + 3TC (o FTC) + DTG[c]	AZT + 3TC + ATV/r (o LPV/r)	AZT + 3TC + DRV/r[d]
	TDF + 3TC (o FTC) + EFV (o NVP)	AZT + 3TC + DTG[c]	AZT + 3TC + ATV/r (o LPV/r o DRV/r)[d]
	AZT + 3TC + EFV (o NVP)	TDF[b] + 3TC (o FTC) + DTG[c]	TDF[b] + 3TC (o FTC) + ATV/r (o LPV/r o DRV/r)[d]
Bambini e neonati	ABC + 3TC + DTG[e]	AZT + 3TC + LPV/r (o ATV/ r[f])	AZT + 3TC + DRV/r[g]
	ABC (o AZT) + 3TC + LPV/r	AZT (o ABC) + 3TC + DTG[e]	AZT (o ABC) + 3TC + RAL
	ABC (o AZT) + 3TC + EFV	AZT (o ABC) + 3TC + DTG[e]	AZT (o ABC) + 3TC + LPV/r (o ATV/r[f])
	AZT + 3TC + NVP	ABC + 3TC + DTG[e]	ABC + 3TC + LPV/r (o ATV/r[f])

[a] Sequenza se si utilizza un PI nella ART di prima linea: TDF + 3TC (o FTC) + ATV/r (o LPV/r, o DRV/r, a seconda delle considerazioni) in prima linea di ART. [a] Se si utilizza un PI nella ART di prima linea, il sequenziamento deve essere effettuato con AZT + 3TC + DTG nella ART di seconda linea. [b] Vedere Box 4.3. [c] TAF può essere utilizzato come NRTI alternativo per i bambini e, in situazioni particolari, per gli adulti (vedere la sezione su TAF in prima linea). [d] RAL + LPV/r può essere utilizzato come regime alternativo di seconda linea per adulti e adolescenti. [e] A partire da luglio 2021, FDA degli Stati Uniti e EMA hanno approvato DTG per i neonati e i bambini di età >4 settimane e di peso pari ad almeno 3 kg. [f] ATV/r può essere usato come alternativa a LPV/r per i bambini di età superiore ai tre mesi, ma la limitata disponibilità di formulazioni adatte per i bambini di età inferiore ai 6 anni, la mancanza di una formulazione a dose fissa e la necessità di una somministrazione separata del booster di RTV, devono essere presi in considerazione nella scelta di questo regime. [g] DRV/r non deve essere utilizzato per i bambini di età inferiore ai tre anni e deve essere combinato con un dosaggio appropriato di RTV (vedere gli allegati).

Consolidated guidelines on HIV prevention, testing, treatment, service delivery and monitoring: recommendations for a public health approach. Geneva: World Health Organization; 2021.

In caso di fallimento vengono raccomandati regimi basati su DTG combinati con un *backbone* ottimizzato, considerando in casi specifici anche regimi basati sui PI

importanti finanziamenti per la lotta all'AIDS. Grazie a questi programmi la quarta decade dell'epidemia si apre con i primi importanti risultati a livello globale con un progressivo incremento del numero di persone che hanno accesso ai trattamenti antiretrovirali, accompagnato da un sensibile calo del numero di nuove infezioni (anche grazie alla capacità della terapia antiretrovirale di abbattere la trasmissione: *treatment as prevention*) e da una riduzione delle morti dovute ad AIDS.

Nel 2013 è iniziato il percorso, guidato dal WHO, che ha portato all'elaborazione di linee guida fondamentali, dirette ai LMIC.
Tre sono gli anni fondamentali: nel 2013 si è stabilito che la terapia antiretrovirale per i LMIC dovesse essere uguale a quella prevalentemente impiegata nei Paesi più ricchi. A quel tempo, era la combinazione efavirenz, lamivudina, tenofovir, confezionati in una sola compressa. Nel 2016 è stato superato il concetto che l'inizo della terapia doveva coincidere con un numero di CD4 inferiore a 500 per mmc. Quindi, la terapia andava offerta a chiunque avesse una infezione da HIV confermata, indipendentemente da carica virale o compromissione del sistema immunitario.
Nel 2017, un ulteriore passo avanti: l'indicazione di passare progressivamente da regimi basati su efavirenz, a regimi con inibitori dell'integrasi, in particolare, con dolutegravir (DTG) che ha dimostrato una superiorità importante sia in termini di potenza antivirale che di minore propensione a indurre resistenze.

Passando ai nostri giorni, le linee guida 2021 offrono due importanti novità: la raccomandazione di iniziare la terapia il più presto possibile dopo la diagnosi di infezione (il cosiddetto *test and treat*) e la necessità di monitorizzare l'effetto della terapia attraverso la carica virale.

Di seguito le raccomandazioni per la prima linea di trattamento (DTG in combinazione con inibitori nucleosidici, fondamentalmente lamivudina e tenofovir), tenendo presente che questa combinazione è disponibile nei LMIC a un prezzo che sia aggira attorno ai 70-100 dollari l'anno (!). Tuttavia, in casi particolari o in contesti o popolazioni in cui DTG non è accessibile o non è adatto a causa della tossicità e i livelli nazionali di resistenza ai farmaci anti-HIV sono ≥10%, è consigliabile utilizzare i regimi antiretrovirali a base di inibitori della proteasi, o, in casi particolari, è possibile continuare a impiegare combinazioni a base di efavirenz (con un dosaggio ridotto a 400 mg). Però, nei contesti in cui la resistenza pre-trattamento ai farmaci NNRTI è ≥10%, l'ART a base di EFV deve essere evitata. Un regime a base di raltegravir (RAL) può essere raccomandato come regime di prima linea preferito per i neonati (**Tabella 1**).

Per quanto riguarda i regimi di seconda linea, in caso di fallimento clinico o virologico, si raccomandano comunque regimi a base di DTG in combinazione con un *backbone* ottimizzato. Tuttavia, vanno presi in considerazione anche gli inibitori della proteasi in combinazione con un *backbone* ottimizzato di inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa, raccomandati come regime di

TAB. 3 Linee guida WHO: riassunto delle opzioni di sequenziamento per i regimi di terapia antiretrovirale di prima, seconda e terza linea e regimi di prima linea preferiti e alternativi per adulti, adolescenti e bambini

Popolazione	Regime di prima linea	Regime di seconda linea	Regime di terza linea
Adulti e adolescenti	Due NRTI + DTG	Due NRTI + ATV/r (o LPV/r)	DRV/r[a] + 1-2 NRTI ± DTG[b] Ottimizzare il regime utilizzando un profilo genotipico
		Due NRTI + DRV/r	Ottimizzare il regime utilizzando un profilo genotipico
	Due NRTI + EFV	Due NRTI + DTG	Due NRTI + (ATV/r, DRV/r o LPV/r) ± DTG[b]
Bambini	Due NRTI + DTG	Due NRTI + LPV/r (o ATV/r[c])	DRV/r[a,d] + 1-2 NRTI ± DTG[b,e] Ottimizzare il regime utilizzando un profilo genotipico per i bambini di età inferiore ai tre anni
	Due NRTI + LPV/r	Due NRTI + DTG	DRV/r[a,d] + 1-2 NRTI ± DTG[b,e] Ottimizzare il regime utilizzando un profilo genotipico per i bambini di età inferiore a 3 anni
	Due NRTI + NNRTI	Due NRTI + DTG	Due NRTI + (ATV/r, LPV/r o DRV/rd) ± DTG[e]

[a] 600/100 mg due volte al giorno. [b] 50 mg due volte al giorno. [c] PI potenziato. [d] DRV non può essere utilizzato per i bambini di età inferiore a 3 anni. [e] Per gruppi di età e peso con dosaggio approvato di DTG (<20 kg).

Consolidated guidelines on HIV prevention, testing, treatment, service delivery and monitoring: recommendations for a public health approach. Geneva: World Health Organization; 2021.

I regimi di terza linea devono includere nuovi farmaci con un rischio minimo di resistenza crociata con i regimi usati in precedenza, come gli INSTI e gli NNRTI e PI di seconda generazione

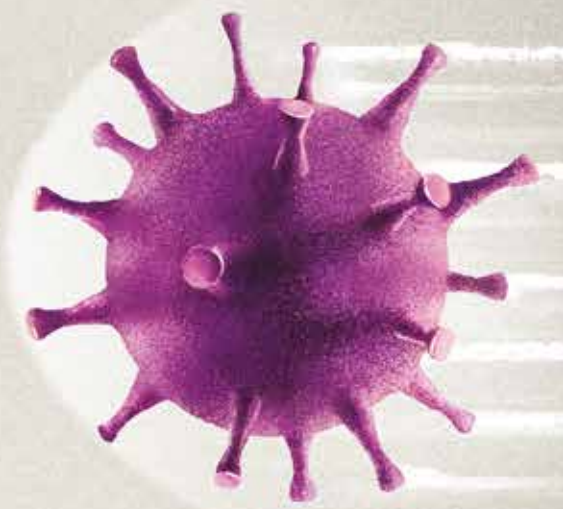
seconda linea per le persone affette da HIV per le quali i regimi basati su DTG non risultano più efficaci (**Tabella 2**).

Molto più complessa è la situazione per quanto riguarda la terapia di terza linea che dovrebbe includere nuovi farmaci con un rischio minimo di resistenza crociata con i regimi usati in precedenza, quali INSTI e NNRTI e PI di seconda generazione, tipo darunavir e lopinavir (**Tabella 3**).

In realtà, il futuro della terapia antiretrovirale nei Paesi a risorse limitate sarà probabilmente l'introduzione dei regimi antivirali *long acting*. Attualmente, anche nei Paesi occidentali, cabotegavir-rilpivirina sembra essere il candidato ideale. Tenendo presente che molti altri farmaci antiretrovirali *long acting* sono in sviluppo, il problema cruciale è la possibilità che questi farmaci innovativi possano essere prodotti, distribuiti e somministrati anche nei Paesi a risorse limitate, attraverso una collaborazione positiva tra industria e donatori, in virtù di accordi di licenza volontaria e di una rete sanitaria adeguata.

1. Chandiwana NC, Celicia M. Serenata CM, Owen A et al. Impact of long-acting therapies on the global HIV epidemic. AIDS 2021, 35 (Suppl 2):S137–S143.
2. Colbers A, Gibb DM, Ford D, Turkova A, Burger DM; ODYSSEY trial team. Simplified dolutegravir dosing for children with HIV weighing 20 kg or more: pharmacokinetic and safety substudies of the multicentre, randomised ODYSSEY trial. Lancet HIV. 2020;7(8):e533–44.
3. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Geneva: World Health Organization; 2013.
4. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach, 2nd ed, 2016.
5. Consolidated guidelines on HIV prevention, testing, treatment, service delivery and monitoring: recommendations for a public health approach. Geneva: World Health Organization; 2021.
6. Cresswell FV, Lamorde M. Implementation of long-acting antiretroviral therapy in low-income and middle-income countries. Current Opinion in HIV and AIDS. 2022; 17 (3): 127-134.
7. Grinsztejn B, Hughes MD, Ritz J, Salata R, Mugyenyi P, Hogg E et al. Third-line antiretroviral therapy in low-income and middle-income countries (ACTG A5288): a prospective strategy study. Lancet HIV. 2019;6:e588–600.
8. Nishimwe ML, Tovar-Sanchez T, Wandji ML, et al. Cost–utility analysis of a dolutegravir-based versus low-dose efavirenz-based regimen for the initial treatment of HIV-infected patients in Cameroon (NAMSAL ANRS 12313 Trial). PharmacoEconomics. 2021;39:331–43.
9. Phillips AN, Venter F, Havlir D, Pozniak A, Kuritzkes D, Wensing A et al. Risks and benefits of dolutegravir-based antiretroviral drug regimens in sub-Saharan Africa: a modelling study. Lancet HIV. 2019;6:e116–27.
10. Vitoria M, Hill A, Ford N, et al. The transition to dolutegravir and other new antiretrovirals in low- and middle-income countries – what are the issues? AIDS. 2018;32:1551–61.

ACT FAST
TO BLOCK
COVID-19



Per i medici è utile avere una buona comprensione dei possibili fattori di rischio e dell'immunopatologia della malattia associati alla gravità del COVID-19. E' altresì utile identificare i pazienti ad alto rischio e che richiedono un trattamento prioritario per prevenire la progressione della malattia e l'esito avverso.[1]

Tra i possibili fattori di rischio si includono i seguenti[2]

- Patologia oncologica/oncoematologica in fase attiva
- Insufficienza renale cronica
- Broncopneuomopatia cronica ostruttiva e/o altra malattia respiratoria cronica (ad es. soggetti affetti da asma, fibrosi polmonare o che necessitano di ossigenoterapia per ragioni differenti da SARS-CoV-2)
- Immunodeficienza primaria o acquisita
- Obesità (BMI >30)
- Malattia cardio-cerebrovascolare (scompenso cardiaco, malattia coronarica, cardiomiopatia, ipertensione con concomitante danno d'organo, ictus)
- Diabete mellito non compensato (HbA1c>9.0% 75 mmol/mol) o con complicanze croniche
- Età >65 anni
- Epatopatia cronica
- Emoglobinopatie
- Patologie del neurosviluppo e patologie neurodegenerative

1. Gao YD et al. Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A review. Allergy. 2021 Feb;76(2):428-455.
2. RACCOMANDAZIONI AIFA SUI FARMACI per la gestione domiciliare di COVID-19 Vers. 9 – Agg. 31/05/2022, https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1269602/IT_Raccomandazioni_AIFA_gestione_domiciliare_COVID-19_Vers9_31.05.2022.pdf, Data di ultimo accesso 19/08/2022.

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-220002
19 Agosto 2022

Infezione da SARS-CoV-2 nei bambini: focus su *long COVID*

Susanna Esposito, Giovanni Autore, Michela Deolmi
Clinica Pediatrica, Università di Parma

Nei pazienti pediatrici, l'infezione acuta da SARS-CoV-2 decorre generalmente in maniera asintomatica o paucisintomatica, con risoluzione dei sintomi entro pochi giorni (1). Il tasso di ospedalizzazione si attesta attorno allo 0,1-2% e la mortalità è inferiore allo 0,05% (2). Studi condotti inizialmente sulla popolazione adulta e successivamente replicati in età pediatrica hanno, però, osservato la persistenza di sintomi dopo la fase acuta dell'infezione in un numero crescente di bambini e adolescenti.

Le manifestazioni cliniche a lungo termine sono ampiamente variabili e possono coinvolgere la salute mentale, gli apparati respiratorio, cardiovascolare, renale e neurologico. L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha definito il *long COVID* come una condizione clinica che si verifica in pazienti con una storia di infezione da SARS-CoV-2 probabile o confermata, solitamente tre mesi dopo la fase acuta dell'infezione e che persiste per almeno due mesi in assenza di spiegazioni diagnostiche alternative.

I sintomi possono essere di nuova insorgenza dopo un periodo di benessere o persistere dalla fase acuta dell'infezione e presentarsi con andamento continuo, fluttuante o recidivante (3). Tale definizione è stata confermata per la popolazione pediatrica dal recente documento di consenso inter-societario redatto dalle principali società scientifiche italiane di pediatria (SIP, SIMRI, SIAIP, SITIP, SIMEUP e SIPPS), in cui si definisce *long COVID* una condizione clinica che insorge solitamente a distanza di tre mesi dall'infezione da SARS-CoV-2 e che si protrae per almeno due mesi (4).

TAB. 1 Prevalenza delle manifestazioni cliniche nei casi pediatrici di *long COVID*

Generale	Astenia (3-87%) Febbre persistente (2-40%) Perdita di appetito o perdita di peso (2-50%)
Apparato cardiovascolare	Oppressione o dolore toracico (1-31%) Palpitazioni (4-18%)
Apparato dermatologico	Rash cutaneo (2-52%)
Apparato gastrointestinale	Epigastralgia (5-70%) Dolore addominale (1-76%) Diarrea (2-24%) Episodi di vomito (2-24%)
Apparato muscolare	Mialgia o artralgia (1-61%)
Apparato neurologico/neuropsichiatrico	Nebbia cerebrale Difficoltà alla concentrazione (2-81%) Disturbi del sonno (2-63%) Vertigine (3-20%) Irritabilità e cambiamenti di umore (5-24%) Cefalea (3-80%) Perdita di memoria Alterazioni dell'olfatto (12-70%) Alterazioni del gusto (20-70%)
Apparato respiratorio	Tosse (1-30%) Dispnea (40-50%)
Alte vie aeree	Congestione nasale o rinorrea (1-12%) Mal di gola (4-70%)

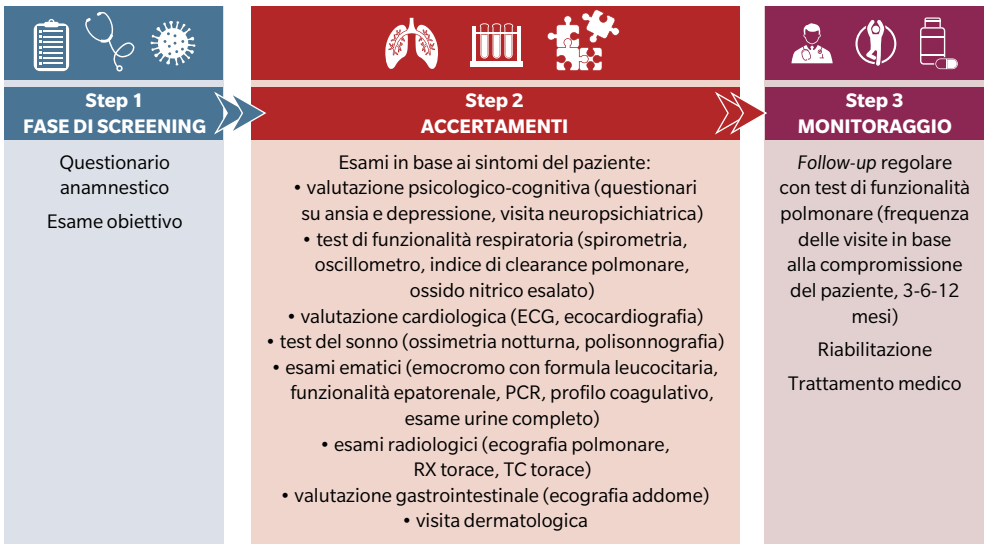
Caratteristiche del *long* COVID pediatrico

Le evidenze specifiche sul *long COVID* in età pediatrica sono scarse e spesso presentano limitazioni significative (5). La prevalenza osservata dagli studi pediatrici varia dal 4% al 66% dei pazienti con pregressa infezione (6,7).
Oltre 100 sintomi diversi sono stati associati al *long COVID* in età pediatrica e questa ampia variabilità clinica limita la

Con una prevalenza dal 4 al 66% nei pazienti pediatrici con pregressa infezione, il *long COVID* mostra una ampia variabilità clinica che limita la specificità diagnostica

È opportuno non sottovalutare i sintomi persistenti, come quelli a carico della sfera psichica o della funzionalità cardio-polmonare, che possono avere un forte impatto sulla qualità della vita

FIG. 1 Valutazione e monitoraggio del *long* COVID in età pediatrica



specificità diagnostica (8). La maggior parte degli studi condotti con gruppi di controllo ha dimostrato l'esistenza del *long COVID* in bambini e adolescenti; tuttavia, recenti metanalisi non hanno riscontrato differenze significative della prevalenza di alcuni sintomi tra soggetti pediatrici con pregressa infezione e controlli sani (8).
Come raccomandato dalle linee guida britanniche e dal documento di consenso delle società pediatriche italiane, è necessario identificare le manifestazioni cliniche più tipiche del *long COVID* in età pediatrica ed escludere condizioni patologiche diverse o preesistenti (4,5). Pertanto, la valutazione clinica andrebbe condotta dal pediatra o medico curante che conosce meglio la storia clinica del paziente, alla fine della fase acuta e a 3 mesi dalla diagnosi di infezione da SARS-CoV-2 (4).

Il *long COVID* va sospettato soprattutto nei bambini e negli adolescenti che lamentano cefalea, astenia, disturbi del sonno, difficoltà di concentrazione, addominalgia, mialgie, artralgie, epigastralgia, alvo diarroico, palpitazioni e orticaria persistenti (4,5). Alcuni dei sintomi tipicamente osservati nella popolazione adulta, come dispnea, tosse persistente e angina, sono, invece, meno frequenti in età pediatrica (5).
L'assenteismo scolastico, la ridotta partecipazione ad attività ludiche e sportive e la comparsa di difficoltà in attività didattiche rappresentano ulteriori elementi per guidare la diagnosi (5). Manifestazioni cliniche a lungo termine possono essere riferite anche da pazienti con pregressa infezione asintomatica e il principale fattore di rischio è l'età superiore ai 6 anni, probabilmente per la prevalenza di sintomi cognitivi difficilmente diagnosticabili in età prescolare (9).

I dati preliminari di uno studio prospettico longitudinale attualmente condotto in 14 centri italiani su oltre 800 pazienti in età pediatrica con precedente infezione da SARS-CoV-2 evidenziano che circa il 17% presenta sintomi compatibili con *long COVID*.
I sintomi più frequentemente descritti sono cefalea (17%) e astenia (17%), seguiti da congestione nasale (15%), inappetenza (10%), tosse persistente (8%), addominalgia (6%), deficit di concentrazione (5,2%) e manifestazioni cutanee (4,9%). L'insonnia (9%), invece, sembra essere la manifestazione clinica che persiste più a lungo (**Tabella 1**).
Meno del 2% dei pazienti arruolati ha necessitato di ricovero durante la fase acuta dell'infezione da SARS-CoV-2 e nel 15% dei casi l'infezione acuta è stata asintomatica. A distanza di tre mesi dalla positività di SARS-CoV-2, il 17,6% dei pazienti arruolati ha manifestato almeno uno dei sintomi compatibili con il quadro di *long COVID*, il 16,4% due sintomi e il 12% tre sintomi. La gravità dei sintomi è risultata variabile: la congestione nasale, lo scarso appetito e le eruzioni cutanee si manifestano generalmente in maniera lieve; disturbi del sonno, cefalea e ridotto livello di concentrazione sono, invece, spesso riferiti in forma moderata-grave.

Approccio gestionale

La gestione dei casi di *long COVID* dovrebbe essere multidisciplinare in base alla sintomatologia riscontrata, includendo un adeguato supporto psicologico o neuropsichiatrico (4,5).
Nella maggior parte dei casi pediatrici la prognosi risulta buona e i sintomi vanno incontro a risoluzione spontanea, sebbene i tempi di guarigione siano ancora controversi. Le valutazioni iniziali devono indagare con un'ac-

Non è ancora chiaro se i sintomi neuropsichiatrici osservati siano la conseguenza dell'infezione da SARS-CoV-2 o siano dovuti al forte stress derivante dalle restrizioni e dalla pandemia. In entrambi i casi, il supporto psicologico svolge un ruolo fondamentale

curata anamnesi e un attento esame obiettivo la presenza di sintomi compatibili e permettono di inviare il paziente ad ulteriori accertamenti qualora necessario (**Figura 1**). Di recente, è stato osservato che in una coorte di pazienti pediatrici con *long COVID* meno del 10% dei casi ha necessitato di approfondimenti clinici o strumentali e, di questi, circa il 45% sono risultati significativi (7).
I principali sintomi persistenti riguardano la salute mentale e la sfera emotiva. Sebbene alcune di queste manifestazioni possano essere causate dallo stress conseguente alle restrizioni sociali piuttosto che dall'infezione stessa, come dimostrato dall'aumento dei casi di depressione maggiore e disturbi di ansia nella popolazione di età pediatrica, il supporto psicologico resta un elemento cardine (4,10). Il sostegno da parte dei genitori e la ripresa delle normali attività quotidiane rappresentano i primi approcci terapeutici (4).

I principali approfondimenti strumentali suggeriti in caso di sintomi respiratori con sospetto coinvolgimento organico includono i test di funzionalità polmonare, l'elettrocardiogramma basale e il test da sforzo cardio-polmonare (5,9). Esami ematochimici e radiologici possono essere considerati su indicazione specialistica.

Conclusioni

Il *long COVID* è un problema concreto non solo nella popolazione adulta ma anche nei bambini e negli adolescenti. È opportuno non sottovalutare i sintomi persistenti perché possono causare grande disagio con limitazione della qualità di vita.
Sono necessari ulteriori studi per definire più precisamente il quadro clinico associato al *long COVID* e identificarne i criteri diagnostici, per definire percorsi terapeutici e riabilitativi multidisciplinari standardizzati e programmare un adeguato *follow-up*. Tali conclusioni sottolineano l'importanza della campagna vaccinale contro SARS-CoV-2 nella popolazione pediatrica al fine di evitare le complicanze del COVID-19 a breve e lungo termine anche in caso di infezione acuta non grave.

1. Howard-Jones AR, Burgner DP, Crawford NW et al. COVID-19 in children. II: Pathogenesis, disease spectrum and management. J Paediatr Child Health. 2022;58:46-53.
2. American Academy of Pediatrics. Children and COVID-19: state data report. https://www.aap.org/en/pages/2019-novel-coronavirus-covid-19-infections/children-and-covid-19-state-level-data-report/
3. Soriano JB, Murthy S, Marshall JC et al. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. Lancet Infect Dis. 2022;22(4):e102-e107.
4. Esposito S, Principi N, Azzari C et al. Italian intersociety consensus on management of long COVID in children. Ital J Pediatr. 2022;48:42.
5. National Institute for Health and Care Excellence, Royal College of General Practitioners, Healthcare Improvement Scotland SIGN. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. https://www.nice.org.uk/guidance/ng188
6. Zimmermann P, Pittet LF, Curtis N. How Common is Long COVID in Children and Adolescents? Pediatr Infect Dis J. 2021;40):e482-e487.
7. Bloise S, Isoldi S, Marcellino A et al. Clinical picture and long-term symptoms of SARS-CoV-2 infection in an Italian pediatric population. Ital J Pediatr. 2022;48:79.
8. Behnood SA, Shafran R, Bennett SD et al. Persistent symptoms following SARS-CoV-2 infection amongst children and young people: A meta-analysis of controlled and uncontrolled studies. J Infect. 2022;84:158-170.
9. Fainardi V, Meoli A, Chiopris G et al. Long COVID in Children and Adolescents. Life (Basel). 2022;12:285.
10. Racine N, McArthur BA, Cooke JE, et al. Global Prevalence of Depressive and Anxiety Symptoms in Children and Adolescents During COVID-19: A Meta-analysis. JAMA Pediatr. 2021;175:1142-1150.

Impegnati da più di 20 anni
nella cura delle epatiti virali
insieme a voi.
PA 2290

In oltre 20 anni, con coraggio, dedizione e determinazione, Gilead ha sviluppato soluzioni terapeutiche efficaci e sicure per le epatiti virali, raggiungendo traguardi considerati impossibili: una cura definitiva per l'HCV, terapie sempre più efficaci e meglio tollerate per l'HBV, l'ingresso in una nuova era per la gestione dell'HDV.

Grazie a questi risultati, insieme a comunità scientifica e pazienti, abbiamo un solo obiettivo: **un mondo senza epatiti virali.**

GILEAD
Creating Possible

Trapianto epatico nell'epatite D

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

Il virus dell'epatite D (HDV) è la terza causa di epatopatia virale, dopo HBV e HCV. Si tratta di un virus difettivo che necessita per il suo ciclo vitale di una concomitante infezione con HBV. L'esposizione a HDV è confermata dalla presenza di anticorpi contro l'antigene HD (HD-Ag) e la diagnosi di infezione da HDV si basa sulla presenza di HDV RNA nel sangue (1).
Tre recenti metanalisi hanno stimato che il numero di portatori di HBsAg coinfetti con HDV sia compreso tra 12 e 72 milioni (2). L'epidemiologia, peraltro, è mutata con l'avvento della vaccinazione anti HBV soprattutto nei Paesi sviluppati, tuttavia l'infezione sta riemergendo con l'immigrazione di soggetti da aree endemiche (Africa, Asia).
Il decorso clinico della malattia HDV relata è più aggressivo rispetto a HBV e HCV. Oltre il 90% dei portatori di HBsAg coinfetti con HDV sviluppa una epatite cronica D che determina cirrosi nel 50-70% dei casi nell'arco di 5-10 anni, con un rischio 3 volte maggiore rispetto alla monoinfezione da HBV. A causa dell'andamento clinico rapido, i pazienti affetti da cirrosi HDV sono più giovani rispetto a HBV e HCV e la morte è spesso conseguente a scompenso epatico più che a epatocarcinoma (HCC).
Il solo trattamento disponibile finora per HDV è stato l'interferone che consente di ottenere tassi di risposta subottimali e spesso non duraturi. Il trapianto di fegato (LT) rappresenta quindi l'unica opzione terapeutica per molti pazienti.

Trapianto di fegato per HDV: evoluzione e risultati

Nel 1987 vennero trapiantati con successo in Italia 7 pazienti affetti da cirrosi HDV, tuttavia l'infezione virale, determinata dal riscontro di HD-Ag nell'organo, si verificò nel 70% dei casi (3). Nel 1991 in una serie italo-belga di trapianti per HDV, la reinfezione si verificò nell'80% dei casi, con un decorso per lo più lieve ed un tasso di sopravvivenza del 78%. Quest'ultimo studio ha messo in evidenza la discrepanza tra l'alto tasso di reinfezione dell'organo e la pressoché assenza di recidiva di malattia, spiegabile con una infezione subclinica di HDV che può diventare clinicamente rilevante solo in presenza di una riattivazione di HBV.

Un impatto significativo sui programmi di trapianto nei paesi industrializzati è mantenuto dalla coorte storica di pazienti con cirrosi da HDV

Il ruolo di HBV nella recrudescenza della malattia da HDV è stato confermato da *Samuel e coll.* nel 1993, in uno studio multicentrico europeo che arruolò i pazienti HBsAg positivi sottoposti a trapianto epatico (LT) (4). Tale studio dimostrò che:

- il tasso di reinfezione virale era inferiore nei pazienti HDV rispetto agli HBV per la frequente assenza di HBV DNA plasmatico nei pazienti HDV al momento del trapianto, e
- le immunoglobuline anti HBsAg (HBIg) erano in grado di ridurre ulteriormente il rischio di reinfezione HDV, potenziando il controllo della viremia HBV.

Analogamente alla storia naturale da HDV, il fegato trapiantato si reinfetta con le particelle HBV/HDV residue nel sangue del ricevente. Trattasi di un processo sequenziale in cui HBV deve per primo stabilire l'infezione dell'organo per consentire l'espressione successiva di HDV; pertanto una bassa carica virale HBV al trapianto minimizza il rischio di reinfezione da HBV/HDV. Per contro, i livelli di HDV RNA nel sangue non hanno rilevanza prognostica, essendo il rischio di trasmissione legato esclusivamente alla viremia HBV.
Lo studio di *Samuel e coll.* ha portato alla somministrazione continuativa di HBIg dopo il trapianto quale profilassi contro HDV, presumendo che HBIg si leghino ai virioni di HDV e ne prevengano la propagazione alle cellule epatiche. HBIg sono state inizialmente somministrate per via endovenosa, quindi per via intramuscolo e sottocutanea. In accordo alle raccomandazioni riportate dalla *Associazione Europea di Trapianto di Fegato ed Intestino* (ELITA) (5) il titolo anti HBs dovrebbe essere mantenuto intorno a

TAB. 1 Recidiva HDV dopo la sospensione di HBIg nei soggetti HBsAg/HDV sottoposti a trapianto di fegato

Studio	Pazienti HDV	NA dopo la sospensione di HBIg	Follow-up dopo la sospensione di HBIg mediana *(range)*	Recidiva HBV/HDV
Ossami Saidy RR et al. Viruses. 2021;13:904	17	LAM o ETV o TDF	120 mesi (6-360 mesi)	5 recidive HBV e 1 HDV
Manini MA et al. Dig Liver Dis. 2018;50:944	8	ETV o TDF	61 mesi (31-78 mesi)	0
Caccamo L et al. Transpl Infect Dis. 2017;19(1)	5	LAM	20 anni (18-20 anni)	0
Cholongitas E et al. Transplant Infect Dis. 2016;18:667	34	LAM o ADF o ETV o TDF o LAM+ADF o LAM+TDF	28 mesi (12-58 mesi)	2 recidive HDV*
Fernández I et al. Transpl Infect Dis. 2015;17:695	10	ETV o TDF	Media 28 ± 5 mesi (13-36 mesi)	0
Öcal S et al. Exp Clin Transplant. 2015;13:133	25	LAM o ADF o ETV	59 mesi (3-120 mesi)	6 HBsAg+

*1 paziente trapiantato con un fegato da donatore HBsAg-positivo. ADF, adefovir; ETV, entecavir; HBIg, immunoglobuline contro HBsAg; HBsAg, antigene di superficie del virus dell'epatite B; HBV, virus dell'epatite B; HDV, virus dell'epatite D; LAM, lamivudina; LT, trapianto di fegato; NA, analoghi nucleos(t)idici; TDF, tenofovir.

50-100 mUI/mL sia nei riceventi HBV che HBV/HDV.
Con l'introduzione sul mercato alla fine degli anni '90 degli analoghi nucleos(t)idici (NA) contro HBV, la combinazione di HBIg+NA è diventata la profilassi standard nei pazienti HBV, portando i tassi di recidiva post LT inferiori al 10% e riducendo la dose necessaria di HBIg sul lungo termine.
Di *default*, tale combinazione è stata impiegata anche per proteggere dalla reinfezione HDV e raccomandata dalle Società Scientifiche, (6) consentendo di ottenere ottimi risultati: in uno studio multicentrico europeo di 114 trapianti HDV effettuati tra il 2000 ed il 2016, *Beckebaum e coll.* hanno riportato una recidiva HBV del 3.5% a 70.9 mesi dal LT, in assenza di recidive HDV (7).

Prospettive di profilassi

La somministrazione a lungo termine di HBIg è sicuramente gravata da costi significativi ed è scomoda per il paziente. Pertanto, dopo l'introduzione di antivirali ad elevata barriera genetica quali entecavir e tenofovir, numerosi Centri Trapianto europei ed americani hanno adottato con successo la profilassi con NA in monoterapia.
Tale strategia (NA in monoterapia), che pone al sicuro dalla replica di HBV ma non dall'espressione di HBsAg, può essere impiegata anche per HDV? Ad oggi nei pazienti HDV non sussiste evidenza che l'HBsAg da solo possa consentire la riattivazione di HDV, mentre l'esperienza clinica ha dimostrato che la recrudescenza dell'epatite D nel *graft* è necessariamente preceduta dalla riattivazione di HBV (8). Di conseguenza, l'uso di NA ad elevata barriera genetica, prevenendo la reinfezione da HBV, può costituire una profilassi efficace anche nei trapianti HDV. Tale conclusione è supportata dall'analisi dei trapianti HDV che hanno sospeso le HBIg proseguendo con NA in monoterapia: 34, 25 e 17 riceventi HDV arruolati rispettivamente da *Cholongitas, Öcal e Ossami Saidy e coll.* hanno ricevuto inizialmente la profilassi post trapianto con HBIg e NA, quindi hanno sospeso le HBIg e sono stati seguiti per 12-58 mesi (mediana 28), 3-120 mesi (mediana 59) e 6-360 mesi (mediana 120), rispettivamente. Due pazienti nella coorte di *Cholongitas e coll.* sono andati incontro a reinfezione HDV, tuttavia uno aveva ricevuto un organo da un donatore HBsAg positivo e la reinfezione era pertanto virtualmente inevitabile.

La profilassi standard con NA ad alta barriera genetica e HBIg assicura un ottimo controllo virologico nel trapianto HDV, ma la sospensione delle HBIg pare una strategia ormai attuabile per diminuire i costi della profilassi

Nella serie di *Öcal e coll.*, la HBs antigenemia è divenuta rilevabile in 6 pazienti, ma nessuno ha sviluppato la recidiva HDV. Nella serie di *Ossami Saidy e coll.*, la recidiva HBV è avvenuta in 5 pazienti, di cui uno solo con reinfezione HDV. Nessuna reinfezione HDV si è verificata negli 8, 5 e 10 trapianti HDV, riportati rispettivamente da *Manini, Caccamo, e Fernández e coll.*, che hanno sospeso le HBIg e sono stati seguiti per un follow-up mediano di 61 mesi, 20 anni e 28 mesi, rispettivamente (**Tabella 1**). Il tasso cumulativo di reinfezione HDV in tali studi è stato pertanto solamente del 2% (2/98).

TAB. 2 Trapianti di fegato per HBV e HBsAg/HDV effettuati a Torino dal 2000 al 2019

	Periodo 2000-2009			Periodo 2010-2019		
	Globale	**HBV positivi**	**HBV/HDV positivi**	**Globale**	**HBV positivi**	**HBV/HDV positivi**
LT, N (%)	361	222 (61.5%)	139 (38.5%)	259	129 (49.8%)	130 (50.2%)
Età, mediana anni [95% IC]	52.8 [51.9-54.1]	55.3 [54.2-56.1]	48.6 [46.6-50.7]	56.7 [55.6-57.2]	58.0 [57.1-59.8]	54.3 [52.3-55.7]
Genere, M/F	303/58	201/21	102/37	211/48	116/13	95/35
Indicazione a LT HCC, N (%)	150	121 (54.5%)	29 (20.9%)	140	91 (70.5%)	49 (37.7%)
Scompenso epatico, N (%)	211	101 (45.5%)	110 (79.1%)	119	38 (29.5%)	81 (62.3%)

IC, intervallo di confidenza; HBV, virus dell'epatite B virus; HCC, carcinoma epatocellulare; HDV, virus dell'epatite D; LT, trapianto di fegato; M/F, rapporto maschio/femmine; N, numero.

Il futuro

Tra il 1988 ed il 2016, nel registro europeo dei trapianti sono riportati 7761 LT (9): 5822 (75%) dovuti ad infezione HBV e 1939 (25%) alla coinfezione HDV, con un rapporto HBV/HDV di 3 a 1. Negli ultimi 15 anni il numero di trapianti per HBV riportati nel registro si è dimezzato (3826) mentre quello per HDV/HBV si è ridotto soltanto di un quarto (1431), con un rapporto HBV/HDV di 2.7 a 1.

Nel centro trapianti di Torino di 361 e 259 portatori HBsAg trapiantati nelle decadi 2000-2009 e 2010-2019, 139 e 130, rispettivamente, erano coinfetti con HDV (38.5% HDV nel periodo 2000-2009 e 50.2% nel periodo 2010-2019).

A Torino, inoltre, nell'ultima decade il 62.3% dei pazienti HDV sono stati trapiantati per scompenso epatico e il 37.7% per HCC, mentre solo il 29.5% dei pazienti HBV è stato trapiantato per scompenso e il 70.5% per HCC, il cui sviluppo non può essere prevenuto dalle terapie antivirali (**Tabella 2**).

Questi numeri europei e torinesi sorprendono, considerato il calo di HDV in Europa. La spiegazione si può trovare nella persistenza di una coorte di pazienti con cirrosi HDV, infettatisi molte decadi fa, e che hanno ancora un impatto significativo sui programmi di trapianto.

Inoltre, sebbene l'epatite D stia scomparendo nelle popolazioni autoctone europee, il *pool* di HDV è alimentato dagli immigrati. Nel 2019 il 26.4% degli immigrati HBsAg positivi con epatopatia in Italia erano coinfetti con HDV.

Conclusioni

La profilassi standard con NA ad alta barriera genetica in associazione alle HBIg somministrate permanentemente post trapianto assicura un ottimo controllo virologico nel trapianto HDV. Tuttavia la sospensione delle HBIg pare attuabile altresì nel contesto dell'infezione da HDV, anche in considerazione delle nuove terapie contro HDV che sono attualmente in fase avanzata di studio o approvazione (10) come per bulevirtide. Sebbene nei Paesi industrializzati l'infezione da HDV stia scomparendo, la malattia persiste in una coorte storica di cirrotici che mantiene attiva la richiesta di LT.

1. Rizzetto M. Hepatitis D virus. In: Wong RJ, Gish EG, eds. Clinical Epidemiology of Chronic Liver Disease. Cham, Switzerland: Springer. 2019;135-148.
2. Rizzetto M, Hamid S, Negro F. The changing context of hepatitis D. J Hepatol. 2021;74:1200-1211.
3. Rizzetto M, Macagno S, Chiaberge E, et al. Liver transplantation in hepatitis delta virus disease. Lancet. 1987;2:469-471.
4. Samuel D, Muller R, Alexander G, et al. Liver transplantation in European patients with the hepatitis B surface antigen. N Engl J Med. 1993;329:1842-1847.
5. Duvoux C, Belli LS, Fung J, et al. 2020 position statement and recommendations of the European Liver and Intestine Transplantation Association (ELITA): management of hepatitis B virus-related infection before and after liver transplantation. Aliment Pharmacol Ther. 2021;54:583-605.
6. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 clinical practice guidelines on the management of hepatitis B virus infection. J Hepatol. 2017;67:370-398.
7. Beckebaum S, Herzer K, Bauhofer A, et al. Recurrence of Hepatitis B Infection in Liver Transplant Patients Receiving Long-Term Hepatitis B Immunoglobulin Prophylaxis Ann Transplant. 2018;23:789-801.
8. Martini S, Caccamo L, Rizzetto M. Are immunoglobulins against the HBsAg still needed in liver transplantation for hepatitis D? Hepatology. 2018;67:2475-2476.
9. Adam R, Karam V, Cailliez V, et al. 2018 annual report of the European Liver Transplant Registry (ELTR) -50-year Evolution of Liver Transplantation. Transpl Int. 2018;31:1293-1317.
10. Loureiro D, Castelnau C, Tout I, et al. New therapies for hepatitis delta virus infection. Liver Int. 2021;41:30-37.

Significato clinico dell'antigene core-relato di HBV (HBcrAg) nei pazienti con epatite cronica D

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

L'antigene core-relato del virus dell'epatite B (*Hepatitis B core-related antigen*; HBcrAg) è un marcatore composito di tre diverse proteine virali, tradotte dalla regione precore/core del virus dell'epatite B (HBV), ovvero l'antigene solubile "e" (HBeAg), l'antigene "core" (HBcAg), componente strutturale del nucleocapside virale, e una proteina core-relata da 22 kDa (p22cr), costituente il nucleocapside delle particelle di Dane difettive (*empty particles*) (1). Negli ultimi anni, la misurazione dei livelli circolanti di HBcrAg sta progressivamente diventando parte integrante della normale pratica clinica per la gestione dei pazienti con infezione cronica da HBV. I risultati di uno studio multicentrico europeo hanno mostrato che una singola misurazione di HBcrAg è utile nella diagnosi differenziale fra epatite cronica HBeAg-negativa e infezione cronica HBeAg-negativa; più del 90% dei soggetti portatori inattivi di HBV, che pertanto non necessitavano di trattamento antivirale, avevano valori di HBcrAg < 3,0 Log U/mL (2). Inoltre, l'HBcrAg risulta ad oggi il miglior surrogato della quantità e dell'attività replicativa di HBV *covalently-closed-circular DNA* (cccDNA) intraepatico, il minicromosoma che funge da stampo per i trascritti virali da cui derivano le proteine e il genoma maturo del virus (3,4); ne deriva che il marcatore sia particolarmente utile nel monitoraggio dei pazienti con epatite cronica in trattamento a tempo indefinito con analoghi nucleos(t)idici (Nuc) per monitorare l'attività replicativa intraepatica di HBV (5), e per identificare quei pazienti che potrebbero beneficiare di una interruzione del trattamento (6).
Recenti evidenze suggeriscono un significato clinico di HBcrAg anche nei pazienti con infezione cronica da virus dell'epatite D (HDV).

Quantificazione di HBcrAg in pazienti con epatite cronica D

Solitamente, HDV esercita un ruolo dominante su HBV, come testimoniato dai bassi livelli circolanti di HBV DNA e di HBV cccDNA nel fegato riscontrabili nei pazienti coinfetti HBV/HDV rispetto a quelli degli individui monoinfetti HBV. Tuttavia, già nei primi anni '90, divenne evidente come la prognosi dei pazienti con infezione cronica D fosse influenzata dall'attività replicativa di HBV; nonostante l'assenza di sofisticate tecniche di biologia molecolare, si osservò che l'attiva replicazione di HBV era in grado di incrementare il potenziale patogenetico di HDV, determinando un danno epatico più severo e una maggiore incidenza di complicanze della cirrosi epatica, tra cui scompenso ascitico e carcinoma epatocellulare (*hepatocellular carcinoma*; HCC) (7). Oggi, la disponibilità di metodiche altamente sensibili per la quantificazione degli acidi nucleici e di nuovi test sierologici quantitativi ha permesso di delucidare specifici *pattern* associati all'attività e allo stadio della malattia di fegato in pazienti con epatite cronica D, confermando il ruolo dell'attività trascrizionale di HBV nel determinare la patogenicità di HDV.

La misurazione di HBcrAg, marcatore surrogato di HBV cccDNA intraepatico, si configura come promettente strumento di valutazione dei pazienti con epatite cronica D, la cui evoluzione è influenzata dall'attività replicativa di HBV

In una coorte di 122 pazienti con coinfezione HBV/HDV provenienti da regioni europee a media ed elevata endemia per diffusione del virus (Italia e Romania, rispettivamente), è stata osservata una significativa correlazione fra i livelli circolanti di HDV RNA e HBcrAg ($rs = 0.332$; $p < 0.001$), a loro volta associati a incremento delle alanina-aminotransferasi (ALT) (OR = 2.37, 95%CI 1.46 – 3.84; $p = 0.001$) (8). Questi dati sono coerenti con la sostenuta attività trascrizionale di antigeni virali (antigene di superficie di HBV, HBsAg; antigene core di HBV; HBcAg) che si osserva nei pazienti con coinfezione HBV/HDV rispetto ai pazienti monoinfetti HBV, a fronte di una ridotta quantità intraepatica di HBV cccDNA e HBV RNA pregenomico (precursore dell'HBV DNA) (9).
Complessivamente, questi risultati suggeriscono che una più attiva trascrizione di HBV cccDNA sia necessaria a

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-220001

ViiV Healthcare

supportare la patogenicità di HDV; pertanto, la misurazione di HBcrAg si configura come un promettente strumento prognostico per la valutazione dei pazienti con epatite cronica D, e potrebbe rivelarsi utile per la stratificazione del rischio di insorgenza di eventi epatici nel medio-lungo termine.

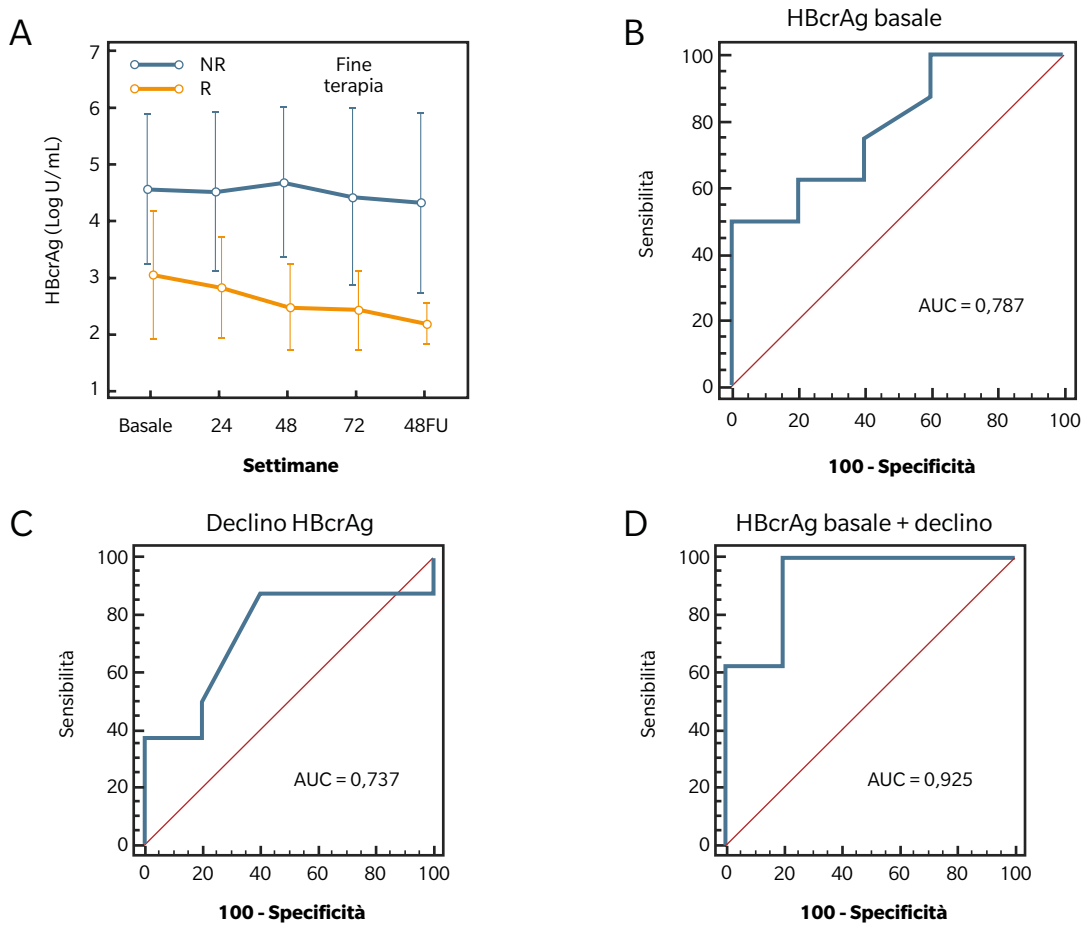
HBcrAg nel trattamento dei pazienti con epatite cronica D

La terapia dell'epatite cronica D si basa principalmente sull'impiego di interferone alfa (IFNα), introdotto nella pratica clinica 30 anni fa. Tuttavia, i risultati sono modesti; solo un quarto dei pazienti trattati con IFNα ottiene una risposta virologica (HDV RNA-negativo a 24 settimane post terapia) a fronte di un'alta incidenza di effetti collaterali. Pertanto, la disponibilità di biomarcatori in grado di predire la risposta alla terapia e identificare i pazienti che hanno una ragionevole probabilità di beneficiare di trattamento antivirale rappresenta oggi un'urgente necessità medica.

Diversi studi hanno evidenziato l'utilità clinica di HBcrAg nel predire la risposta a terapia con IFNα pegilato

I dati disponibili indicano che il declino dei valori basali di HBcrAg in corso di terapia interferonica consente di identificare i pazienti con epatite D in grado di ottenere la risposta virologica

FIG. 1 Ruolo potenziale di HBcrAg come predittore di risposta nei pazienti con epatite cronica D



Cinetica di HBcrAg in corso di trattamento con peg-IFNα in funzione della negativizzazione di HDV RNA alla 48ª settimana di follow-up post terapia (A). Performance del valore di basale di HBcrAg (B), del decremento di HBcrAg dal basale alla 24ª settimana di terapia (C), e della combinazione del valore basale di HBcrAg + decremento di HBcrAg alla 24ª settimana di terapia (D), per predire la negativizzazione di HDV RNA alla 48ª settimana di follow-up post terapia. La coorte di studio includeva 13 pazienti (8 maschi, 5 femmine; età media 54 anni) con epatite cronica D. Tutti i pazienti presentavano genotipo HBV-D e genotipo HDV-1. I valori basali di HDV RNA, HBV DNA, HBsAg e HBcrAg erano rispettivamente 4,79 ± 1,21 Log UI/mL, 2,02 ± 1,67 Log UI/mL, 3,17 ± 1,33 Log UI/mL e 3,6 ± 1,4 Log U/mL. Alla 48ª settimana post terapia, 5 (38,5%) pazienti avevano negativizzato l'HDV RNA (Responder), 2 (15,4%) pazienti avevano negativizzato l'HBsAg e 1 paziente aveva sieroconvertito da HBsAg+ ad anti-HBs+.
AUC, area sottesa alla curva; FU, follow-up; NR, non-responder; R, responder.

(peg-IFNα) nei pazienti con epatite cronica B, sia HBeAg-negativa sia HBeAg-positiva. Recentemente, è stato evidenziato un potenziale ruolo di HBcrAg come predittore di risposta a terapia con peg-IFNα in associazione a tenofovir dipivoxil fumarato per 96 settimane in pazienti con epatite D (10). Sia al basale che in corso di terapia, livelli più bassi di HBcrAg presentavano un elevato valore predittivo negativo (NPV) per la negativizzazione di HDV RNA alla 24ª settimana di follow-up post terapia, suggerendo che la misurazione di HBcrAg possa rappresentare un valido ausilio diagnostico sia per un'appropriata selezione dei pazienti che potrebbero beneficiare di trattamento antivirale sia per l'identificazione dei pazienti per i quali non è raccomandabile proseguire il trattamento per la bassa probabilità di ottenere una risposta. Questi risultati sono coerenti con quelli di un precedente studio pilota su 13 pazienti con epatite D, nel quale era stato osservato che la misurazione dei valori basali di HBcrAg e il loro declino alla 24ª settimana in corso di trattamento con peg-IFNα in monoterapia consentiva di identificare con elevata accuratezza diagnostica i pazienti che avrebbero ottenuto una risposta virologica alla terapia con HDV RNA persistentemente negativo alla 48ª settimana di follow-up (**Figura 1**) (11).

La rilevanza di HBcrAg nel trattamento dei pazienti con epatite D potrebbe dunque dipendere dall'effetto regolatorio dell'IFN sulla modulazione epigenetica di HBV cccDNA (12). La ridotta attività trascrizionale di HBV cccDNA si traduce in una diminuita espressione circolante di HBcrAg; il marcatore rappresenterebbe pertanto un fattore prognostico favorevole, non solo in termini di patogenicità di HDV, ma anche in termini di risposta a trattamento antivirale. A supporto di quest'ipotesi concorrono i risultati di diversi studi indipendenti condotti su pazienti con epatite cronica B, nei quali una ridotta quantità e attività trascrizionale di HBV cccDNA intraepatico, a cui si accompagnano bassi valori circolanti di HBcrAg e HBsAg, deporrebbe per un ridotto rischio di riattivazione virale in seguito a cessazione di terapia con Nuc (13).

HBcrAg potrebbe rivelarsi utile non solo per la stratificazione del rischio di insorgenza di eventi epatici nel medio-lungo termine, ma anche per la gestione dei pazienti in trattamento antivirale

Conclusioni

Ad oggi, pochi studi hanno investigato il potenziale ruolo clinico della misurazione di HBcrAg in pazienti con epatite cronica D. Tuttavia, i dati disponibili sono incoraggianti; studi futuri dovranno confermare il significato prognostico di HBcrAg nella progressione della malattia di fegato, nell'insorgenza di eventi clinici, e nella gestione dei pazienti con epatite cronica D in trattamento con IFN e nuovi farmaci in avanzata sperimentazione clinica.

1. Mak LY, Seto WK, Fung J, et al. New Biomarkers of Chronic Hepatitis B. Gut Liver 2019; 13:589-595.
2. Brunetto MR, Carey I, Maasoumy B, et al. Incremental value of HBcrAg to classify 1582 HBeAg-negative individuals in chronic infection without liver disease or hepatitis. Aliment Pharmacol Ther 2021; 53: 733-744.
3. Testoni B, Lebossé F, Scholtes C, et al. Serum hepatitis B core-related antigen (HBcrAg) correlates with covalently closed circular DNA transcriptional activity in chronic hepatitis B patients. J Hepatol 2019; 70: 615-625.
4. Caviglia GP, Armandi A, Rosso C, et al. Hepatitis B Core-Related Antigen as Surrogate Biomarker of Intrahepatic Hepatitis B Virus Covalently-Closed-Circular DNA in Patients with Chronic Hepatitis B: A Meta-Analysis. Diagnostics 2021; 11: 187.
5. Caviglia GP, Abate ML, Noviello D, et al. Hepatitis B core-related antigen kinetics in chronic hepatitis B virus genotype D-infected patients treated with nucleos(t)ide analogues or pegylated-interferon-α. Hepatol Res 2017; 47: 747-754.
6. Papatheodoridi M, Hadziyannis E, Berby F, et al. Predictors of hepatitis B surface antigen loss, relapse and retreatment after discontinuation of effective oral antiviral therapy in noncirrhotic HBeAg-negative chronic hepatitis B. J Viral Hepat 2020; 27: 118-126.
7. Smedile A, Rosina F, Saracco G, et al. Hepatitis B virus replication modulates pathogenesis of hepatitis D virus in chronic hepatitis D. Hepatology 1991; 13: 413-416.
8. Ricco G, Popa DC, Cavallone D, et al. Quantification of serum markers of hepatitis B (HBV) and Delta virus (HDV) infections in patients with chronic HDV infection. J Viral Hepat 2018; 25: 911-919.
9. Pollicino T, Raffa G, Santantonio T, et al. Replicative and transcriptional activities of hepatitis B virus in patients coinfected with hepatitis B and hepatitis delta viruses. J Virol 2011; 85: 432-439.
10. Sandmann L, Yurdaydin C, Deterding K, et al. HBcrAg Levels Are Associated With Virological Response to Treatment With Interferon in Patients With Hepatitis Delta. Hepatol Commun 2022; 6: 480-495.
11. Olivero A, Caviglia GP, Ciancio A, et al. Basal values and on treatment decline of hepatitis B core-related antigen are predictive of response to interferon therapy in chronic hepatitis D. J Hepatol 2018; 68: S476.
12. Lucifora J, Xia Y, Reisinger F, et al. Specific and nonhepatotoxic degradation of nuclear hepatitis B virus cccDNA. Science 2014; 343: 1221-1228.
13. Sonneveld MJ, Park JY, Kaewdech A, et al. Prediction of Sustained Response After Nucleo(s)tide Analogue Cessation Using HBsAg and HBcrAg Levels: A Multicenter Study (CREATE). Clin Gastroenterol Hepatol 2022; 20: e784-e793.

Clostridium innocuum: una tassonomia rassicurante a dispetto di un ruolo emergente in patologia

Silvia Di Bari[1,2], Ambrogio Curtolo[1,3], Mario Venditti [1]
[1]Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive, "Sapienza", Università di Roma, [2]Seconda Divisione di Malattie Infettive, INMI L.Spallanzani, Roma, [3]Quarta Divisione di Malattie Infettive, INMI L. Spallanzani, Roma

Clostridium innocuum è stato descritto per la prima volta nel 1961 negli Stati Uniti in 8 pazienti ospedalizzati con manifestazioni extraintestinali (1). In seguito è stato segnalato anche come causa di diarrea infettiva, con sindromi analoghe a quelle descritte per *Clostridioides difficile*, e, ancor più recentemente ne è stato ipotizzato un ruolo anche nelle riacutizzazioni del morbo di Crohn (2,3). Eppure, in principio il nome di specie "*innocuum*" fu scelto in quanto nei modelli animali sembrava essere un microrganismo poco virulento (1). Come tutte le specie del genere *Clostridium* è un bacillo gram positivo, anaerobio e sporigeno. Non è dotato di geni codificanti per le tossine A e B di *C. difficile* e, sebbene inizialmente venne descritto come privo di motilità, analisi genomiche recenti suggeriscono il contrario perché possiede i geni per i pili di tipo IV, responsabili della mobilità in una specie batterica curiosamente distante ai *Clostridium* come *Pseudomonas aeruginosa*. Quest'ultima peculiarità avrebbe, come vedremo in seguito, un ruolo importante nella espressione clinica del morbo di Crohn (4).

C. innocuum fa parte del gruppo denominato RIC (*C. ramosum, C. innocuum, C. clostridioforme*). L'identificazione microbiologica di questo gruppo non è semplice e spesso questi organismi non vengono riconosciuti o vengono identificati in maniera erronea. *C. innocuum* cresce in CCFA (cicloserina cefoxitin fruttosio agar), terreno selettivo per l'isolamento primario di *C. difficile* da campioni di feci e di altra natura. Dal momento che però cresce con colonie morfologicamente simili a quelle di *C. difficile* è essenziale l'aggiunta di vancomicina, cui *C. innocuum* è resistente, al terreno. L'identificazione definitiva del germe è oggi migliorata rispetto alla scarsa efficienza dei test biochimici disponibili in commercio, grazie a nuove metodiche quali l'analisi dei prodotti metabolici e degli acidi grassi con cromatografia gas-liquido (GLC), il sequenziamento genico del 16s RNA e la spettrometria di massa secondo MALDI-TOF (5). Per quest'ultima procedura, che rappresenta la più agevole per i laboratori di Microbiologia Clinica, l'ente regolatorio FDA ne ha recentemente approvato l'uso per identificare correttamente *C. innocuum*.

Le peculiarità di sensibilità agli antibiotici di *C. innocuum* e dei *Clostridium* in generale sono state studiate dal 1999 al 2013 in maniera approfondita dal gruppo di Goldstein (6-9). Una sintesi di questi studi è rappresentata nella **Tabella 1**, dove sono confrontate le caratteristiche di antibioti-

Dalla letteratura emerge il coinvolgimento nelle forme di diarrea associata agli antibiotici non responsiva ai trattamenti con vancomicina e fidaxomicina

TAB. 1 Confronto di sensibilità agli antibiotici: *C. innocuum* vs *C. difficile*

	C. innocuum		*C. difficile*	
Antibiotico	***range* MIC***	**MIC 90****	***range* MIC**	**MIC 90**
penicillina G	0.25-> 32	0.5	1-4	4
ampicillina	0.06-0.25	0.25	2-4	4
amoxacillina/a.clav	0.5-2	0.5	0.5-1	1
cefoxitina	8-128	128	128->128	>128
bacitracina	128->128	>128	>128	>128
moxifloxacina	0.125->8	>8	0.5->8	>8
claritromicina°	0.25->32	>32	1->32	>32
azitromicina°	0.25->32	>32	1->32	>32
linezolid	2-4	4	2-16	16
teicoplanina	0.125-1	1	0.25-0.5	0.5
vancomicina	8-32	16	0.5-4	4
doxiciclina°°	0.25->16	16	0.25-16	8
tigeciclina	0.06-0.125	0.125	0.06	0.06
metronidazolo	0.25-4	4	0.25-1	1
fidaxomicina	128-512	256	0.06-1	0.5

* MIC in mg/l
** MIC 90: valore di MIC che inibisce il 90% dei ceppi testati.
° entrambi i macrolidi avevano MIC 50> 32 mg/l per *C. innocuum* e di 0.5-2 per mg/l per *C. difficile*
°°le MIC 50 di doxiciclina furono 2 mg/l per *C. innocuum* e 0.125 mg/l per *C. difficile*

Evidenziato il rischio di complicanze gravi e di alti tassi di mortalità nei pazienti immunocompromessi

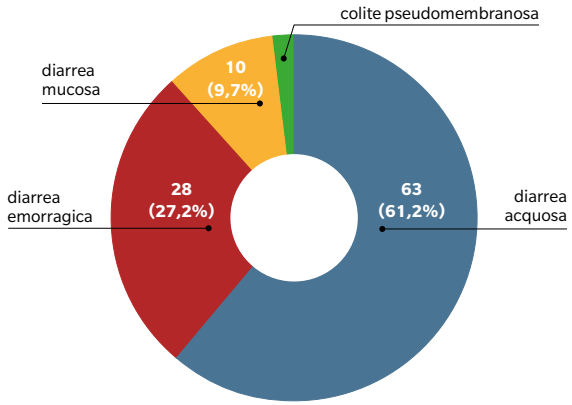
co-sensibilità di *C. innocuum* con quelle di *C. difficile*: infatti, come mostrato di seguito, le due specie batteriche hanno delle analogie in termini di infezione intestinale. Il dato più interessante è la uniforme resistenza a fidaxomicina e vancomicina che rappresentano i farmaci di prima scelta nel trattamento della colite da *C. difficile* (10). Quanto questo elemento possa influenzare l'efficacia di questi farmaci nella colite da *C. innocuum*, non è al momento dato di sapere, ma sarà uno degli elementi che riguardano questo microrganismo da chiarire in futuro.

Il ruolo di *C. innocuum* come causa di infezioni extraintestinali

In generale in letteratura le infezioni extraintestinali da *C. innocuum* (EICI) sono presenti in forma di singoli "case report" o di casi di infezione, anche rara, all'interno di casistiche che comprendono varie specie di *Clostridium*. Attualmente, sono stati descritti casi di endocardite, batteremia, osteomielite, ascessi addominali e peritonite (5).

L'importante indagine retrospettiva, condotta da *Chia et al.* del Chang Gung Memorial Hospital di Taiwan negli anni 2007-2011, si è avvalsa di una rigorosa ricerca microbiologica delle etiologie con adozione, ai fini della identificazione delle specie di *Clostridium*, non solo dei consueti pannelli con test metabolici, ma anche delle procedure MALDI-TOF e, soprattutto, di sequenziamento dell'RNA 16S (11). In definitiva, su 3191 campioni raccolti da siti normalmente sterili, le specie di *Clostridium* sono state isolate in 376 campioni biologici sede di infezione, di cui 226 erano liquido ascitico, 144 sangue e 6 liquido pleurico. Se *C. perfrigens* è stato l'agente più isolato in poco oltre il 50% dei casi, *C. innocuum* si è insediato in seconda posizione (6.4%) precedendo, quale terza etiologia, *C. difficile* (4.8%). Nei 24 casi di EICI in cui è risultato ad unica etiologia, *C. innocuum*, è stato isolato in 19 evenienze dal liquido ascitico e nelle restanti 5 dal sangue: coesistevano, quali manifestazioni cliniche: diarrea (8,3%), impegno di tessuti molli (12,5%), appendicite (25%), shock (16,7%) e perforazioni GI (16,7%). In generale tutti i pazienti avevano una o più comorbidità; tuttavia, lo spessore patogeno di *C. innocuum* si è potuto desumere dalla presenza di shock settico e da mortalità a 30 giorni registrate entrambe nel 17% dei casi. Tutti i decessi sono avvenuti in seguito a infezione intraddominale, quest'ultima gravata di un tasso di mortalità del 21,1%. Nel tentativo di chiarire meglio questo punto, gli stessi autori condussero uno studio *in vitro* sottoponendo al test del lisato di amebociti (cosiddetto "Limulus test"), impiegato per dimostrare l'effetto delle endotossine prodotte

FIG. 1 Manifestazioni di infezioni intestinali con isolamento di *C. innocuum*



dai bacilli gram negativi come *P. aeruginosa*. Nei loro esperimenti il segnale di endotossina da *C. innocuum* fu molto inferiore a quello dimostrato da *P. aeruginosa*; tuttavia fu significativamente più elevato rispetto ai segnali di *S. aureus*, *C. difficile* ed il campione controllo privo di endotossina. Infine, studi sul genoma ("whole genome sequencing") per identificare eventuali geni codificanti tossina dettero risultati negativi (11).

C. innocuum come agente di infezione intestinale

Risale a circa venti anni fa la prima descrizione sommaria di tre pazienti con recidiva e persistenza, nonostante la terapia con vancomicina, di colite inizialmente inquadrata come *C. difficile*: alla fine i casi vennero attribuiti alla possibile selezione, con evidente ruolo patogeno, di *C. innocuum* (12). Tuttavia bisognerà attendere tempi recenti per avere una idea più compiuta sul ruolo infettivo in tal senso di questo microrganismo, grazie ad un nuovo contributo del gruppo di ricercatori di Taiwan (2) che condussero uno studio retrospettivo dal 2002 al 2007 dotato della peculiarità di aver effettuato per prassi un esame colturale completo in 2471 campioni fecali di pazienti con sospetta colite da *C. difficile*, oltre che la consueta ricerca standard delle tossine A e B. Questo singolare approccio diagnostico microbiologico ha permesso di fornire altresì una stima della possibile incidenza da *C. innocuum* come causa della "diarrea da antibiotici" che è risultata pari al 5,5%. Una sintesi delle manifestazioni cliniche osservate in 103 casi in cui è stato possibile raccogliere in maniera completa è illustrata nella **Figura 1**. Nella maggior parte dei casi si è manifestata una diarrea acquosa o mucosa; tuttavia, in un terzo dei casi si è osservata una diarrea con emissione di feci emorragiche fino a manifestazioni di diarrea pseudomembranosa. Più del 90% dei pazienti esaminati ha avuto una degenza ospedaliera, e tra questi il dato della precedente esposizione ad antibiotici è stato riportato nell'88%

dei casi: in particolare, in quasi l'80% dei casi era stato somministrato più di un antibiotico. Una guarigione clinica è stata raggiunta in 88 dei 103 pazienti (85.4%), ma la mortalità intraospedaliera si è attestata al 13,6%: limitatamente ai casi più gravi quest'ultima ha raggiunto il 50%.
Non abbiamo al momento dati certi sulla inefficacia della vancomicina orale nei casi di colite da *C. innocuum*. Né vi è evidenza che tale agente causi recidive o epidemie di reparto come *C. difficile*.
L'insieme dei dati a disposizione spinge tuttavia a studiare ancora questo microrganismo quale causa di colite da antibiotici e ricercarlo nei casi sospetti in cui risulti negativa la ricerca di *C. difficile*.

C. innocuum e malattia infiammatoria intestinale

Uno degli aspetti più interessanti di *C. innocuum* sembra essere rappresentato da un suo possibile ruolo nella espressione clinica della malattia infiammatoria dell'intestino e, più in particolare, nel morbo di Crohn. Tale ipotesi prende le mosse da un recente studio condotto in soggetti affetti da questa patologia e pubblicato sulla prestigiosa rivista *Cell* (4). La ricerca era rivolta a studiare il fenomeno del "creeping fat", una manifestazione extraintestinale della malattia che comporta l'espansione del grasso mesenterico, possibilmente supportata da traslocazione di germi della flora intestinale, intorno a tratti di intestino che vanno incontro ad infiammazione prima e, successivamente, a fibrosi stenosante. In sintesi la scoperta è stata che proprio *C. innocuum* migrerebbe nel grasso mesenteriale promuovendone l'espansione fino alla sottomucosa. Tale processo sarebbe finalizzato a impedire la traslocazione di altri

Di recente è emerso il suo ruolo nell'espressione clinica della malattia infiammatoria intestinale come il morbo di Crohn

componenti la flora microbica intestinale. Proprio sulla scorta di queste osservazioni, sempre il sopracitato gruppo di ricercatori di Taiwan, ha successivamente condotto una indagine retrospettiva su 90 pazienti ricoverati tra il 2019 ed il 2021 per complicanze di morbo di Crohn o di rettocolite ulcerosa e sui quali sono stati ricercati nelle feci sia *C. innocuum* che *C. difficile* (3). Si sono così ottenuti 4 gruppi di studio così rappresentati: 22 pazienti con *C. innocuum*, 16 con *C. difficile*, 13 con entrambi e 39 controlli. L'isolamento di *C. innocuum* è risultato associato al carattere emorragico della diarrea, ad una minor incidenza di ascessi intraddominali e ad un ridotto tasso di remissione della colite ulcerosa. Sulla base di questi dati gli autori suggeriscono una rigorosa ricerca di *C. innocuum* al fine di pianificare una terapia antibiotica più efficiente delle manifestazioni colitiche.

Conclusioni

Il ruolo di *C. innocuum* in patologia resta ancora non del tutto conosciuto e richiede un approfondimento di studi: in base ai dati emergenti tale microrganismo andrebbe possibilmente ricercato nelle forme di diarrea associata agli antibiotici non responsiva ai trattamenti con vancomicina e fidaxomicina, con forse una maggiore attenzione nelle forme che insorgono in pazienti con malattia infiammatoria intestinale.

1. Smith LD, King E. Clostridium innocuum, sp. n., a sporeforming anaerobe isolated from human infections. J Bacteriol. 1962;83(4):938-9.
2. Chia JH, Wu TS, Wu TL et al. Clostridium innocuum is a vancomycin-resistant pathogen that may cause antibiotic-associated diarrhoea. Clin Microbiol Infect. 2018;24(11):1195-1199.
3. Le PH, Chiu CT, Yeh PJ et al. Clostridium innocuum infection in hospitalised patients with inflammatory bowel disease. J Infect. 2022;84(3):337-342.
4. Ha CWY, Martin A, Sepich-Poore GD et al. Translocation of Viable Gut Microbiota to Mesenteric Adipose Drives Formation of Creeping Fat in Humans. Cell 2020;183: 666–83.e17.
5. Cherny KE, Muscat EB, Reyna ME et al. Clostridium innocuum: Microbiological and clinical characteristics of a potential emerging pathogen. Anaerobe. 2021; 71:102418.
6. Goldstein EJ, Citron DM, Vreni Merriam C et al. Activities of gemifloxacin (SB 265805, LB20304) compared to those of other oral antimicrobial agents against unusual anaerobes. Antimicrob Agents Chemother. 1999;43(11): 2726-30.
7. Goldstein EJ, Citron DM, Merriam CV et al. Comparative In Vitro Susceptibilities of 396 Unusual Anaerobic Strains to Tigecycline and Eight Other Antimicrobial Agents. Antimicrob Agents Chemother. 2006; 50: 3507-3513.
8. Citron DM, Merriam CV, Tyrrell KL et al. In vitro activities of ramoplanin, teicoplanin, vancomycin, linezolid, bacitracin, and four other antimicrobials against intestinal anaerobic bacteria. Antimicrob Agents Chemother. 2003;47(7):2334-8.
9. Goldstein EJ, Citron DM, Tyrrell KL et al. Comparative in vitro activities of SMT19969, a new antimicrobial agent, against Clostridium difficile and 350 gram-positive and gram-negative aerobic and anaerobic intestinal flora isolates. Antimicrob Agents Chemother. 2013;57(10):4872-6.
10. Van Prehn J, Reigadas E, Vogelzang EH et al; Guideline Committee of the European Study Group on Clostridioides difficile. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: 2021 update on the treatment guidance document for Clostridioides difficile infection in adults. Clin Microbiol Infect. 2021;27 Suppl 2:S1-S21.
11. Chia JH, Feng Y, Su LH et al. Clostridium innocuum is a significant vancomycin-resistant pathogen for extraintestinal clostridial infection. Clin Microbiol Infect. 2017;23(8):560-566.
12. Ackermann G, Tang YJ, Jang SS et al. Isolation of Clostridium innocuum from cases of recurrent diarrhea in patients with prior Clostridium difficile associated diarrhea. Diagn Microbiol Infect Dis 2001; 40:103-6.

Outpatient antibiotic therapy nelle infezioni acute batteriche della cute e dei tessuti molli

Massimo Puoti
Università degli Studi di Milano Bicocca, ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda - Milano

Le infezioni della cute e dei tessuti molli (*acute bacterial skin and skin structure infections, ABSSSI*) costituiscono una serie di condizioni molto eterogenee non facilmente riconducibili ad un'unica entità clinica, tuttavia sono molto frequenti: nel 2021 su 80.000 accessi al Pronto Soccorso dell'Ospedale Niguarda di Milano, 475 (0,6%) erano correlati ad infezioni della cute e dei tessuti molli. Molte di queste infezioni possono essere trattate al di fuori del setting del ricovero in degenza ordinaria.

Approccio clinico

Dal 2014 al 2021 sono state pubblicate 7 linee guida nazionali ed Internazionali (1) sulla gestione clinica delle infezioni della cute e dei tessuti molli tra le quali le 3 redatte a cura delle Società Italiana, Statunitense ed Europea di Malattie Infettive (2-4).
Sulla base delle indicazioni della società di Malattie Infettive Statunitense ed Italiana (2,3) si possono stratificare 7 quadri clinici sulla base della tipologia (purulenta, non purulenta, necrotizzante e non necrotizzante) e della gravità clinica (lieve, moderata e grave), come indicato nelle **Tabelle 1** e **2**.

La valutazione del paziente

Per definire il *setting* del singolo caso clinico al primo contatto in ogni paziente vanno valutati:

- la storia clinica con particolare riguardo alla presenza di immunocompromissione ed alla risposta ad eventuali terapie di prima linea
- l'obiettività locale e la presenza di sintomi sistemici
- esami di laboratorio per valutare la funzione d'organo (creatinina, bilirubina), emocromo con formula, gli indici infiammatori (proteina C reattiva), procalcitonina, lattati, CPK, sodio e glucosio
- un'ecografia al *point of care* per valutare se siano presenti raccolte purulente e la loro estensione orizzontale
- ulteriori esami di *imaging* (TC con mezzo di contrasto o RMN, a cui aggiungere scintigrafia con leucociti marcati per valutare nei casi dubbi la presenza di interessamento osseo).

Oggi le ABSSSI sono in aumento e si stima che in Europa possano rappresentare fino al 25% di tutte le infezioni trattate negli ospedali, con un importante coinvolgimento eziologico dei batteri Gram positivi, in particolare *Staphylococcus aureus*

Vanno richieste inoltre una valutazione chirurgica per l'indicazione ad eventuale intervento ed infettivologica per impostare la terapia antibiotica.
La gestione del quadro clinico è correlata alla definizione diagnostica ed alla presenza di fattori di rischio per infezione da *Staphylococcus aureus* meticillina resistente o di *Enterobacteriales* produttrici di betalattamasi o carbapenemasi o da Gram negativi non fermentanti multiresistenti (5).

Indicazioni al ricovero

In accordo con le raccomandazioni internazionali il ricovero in presenza di infezioni della cute e dei tessuti molli, in pazienti senza indicazioni al ricovero derivante da patologia concomitante, è da considerare:

- in presenza di danno d'organo secondario
- in presenza di segni clinici o in *imaging* di infezione necrotizzante
- in presenza di infezioni che mettono a rischio un arto
- se è necessario un intervento chirurgico più esteso rispetto alla semplice aspirazione o incisione ed irrigazione in ambito ambulatoriale o di pronto soccorso
- se vi sono rischi elevati di mancata aderenza ad una terapia ambulatoriale.

La risposta alla terapia

In linea con il metodo degli studi registrativi sui nuovi farmaci per il trattamento delle ABSSSI, per tutti i pazienti indipendentemente dal ricovero, la valutazione della risposta al trattamento deve avvenire a 48-72 ore dall'inizio della terapia e successivamente a 7-10 giorni.

TAB. 1 Proposta di gestione delle infezioni purulente/non purulente non necrotizzanti

Classificazione	Chirurgia/coltura (coltura allargata biopsia cutanea in tutti I soggetti immunodepressi)	Terapia antibiotica empirica		
		Non rischio MRSA Non rischio ESBL	Rischio MRSA	Rischio ESBL o G- NF DTR
Lieve Purulenta	Incisione, drenaggio ed eventuale coltura	No		
Moderata Purulenta	Incisione, drenaggio e coltura	Beta lattamico (es. amoxicillina clavulanato ev)	Farmaco attivo su MRSA somministrabile per os (es. linezolid o TMP/SMZ o doxiciclina) o dalbavancina/oritavancina *long acting*	Piperacillina/tazobactam
Grave Purulenta		Farmaco attivo su MRSA (daptomicina o linezolid o dalbavancina/oritavancina *long acting* o / (+) ceftarolina)		Carbapenemico
Lieve Non Purulenta Non Necrotizzante	Coltura (aspirato cutaneo o biopsia) se CTX, neutropenia immunodeficit grave cellulo mediato, lesioni da immersione o morso di animale	Beta lattamico (es. amoxicillina clavulanato ev)	Farmaco attivo su MRSA somministrabile per os (es. linezolid o TMP/SMZ o doxiciclina) o dalbavancina/oritavancina *long acting*	No
Moderata Non Purulenta Non Necrotizzante		Beta lattamico (es.amoxicillina clavulanato ev)	Farmaco attivo su MRSA ev (es. daptomicina o linezolid o ceftarolina) o dalbavancina/oritavancina *long acting*	No
Grave Non Purulenta Non Necrotizzante	Coltura da aspirato cutaneo o biopsia	Daptomicina o linezolid o ceftarolina o dalbavancina/oritavancina		Carbapenemico
Grave Necrotizzante	Chirurgia entro 12 ore da ripetere fino a bonifica da tessuto necrotico Prelievo in corso di intervento per coltura Diversione colon in caso di gangrena di Fournier Eventuale ossigenoterapia iperbarica dopo il primo intervento chirurgico	Immunoglobuline ev in presenza di infezione da Streptpcocco emolitico di Gruppo A Farmaco attivo su MRSA (daptomicina o linezolid/tedizolid o ceftarolina o dalbavancina o oritavancina *long acting*) Farmaco attivo su Gram negativi (Pip/tazo o meropenem o farmaci attivi su Gram negativi multiresistenti in accordo alla probabilità di infezione da parte di germi multiresistenti ESBL/CRE/DTRPsA/CRAB) + farmaco ad attività anti- tossina (clindamicina o linezolid) + echinocandina nella gangrena di Fournier		

La gestione clinica delle ABSSSI è determinata dalla tipologia e gravità del quadro clinico e nella maggior parte dei casi può essere condotta ambulatorialmente

In particolare, vanno valutati:

- l'evoluzione della lesione, che deve ridursi di almeno il 20% a 48-72 ore ed andare incontro a remissione completa a 7-10 giorni
- i sintomi generali e la febbre che devono scomparire entro 48-72 ore
- gli indici infiammatori e la leucocitosi, che devono mostrare un deciso decremento ed una normalizzazione.

In assenza di risposta vanno riconsiderate sia la fase diagnostica che la terapia e l'infezione va gestita come una infezione grave. In caso di risposta favorevole ed in assenza di evoluzione necrotizzante o di suppurazione non adeguatamente drenata, occorre considerare uno *switch* a farmaci con ridotto spettro di attività antimicrobica o semplificazione da trattamento per via endovenosa quotidiana a trattamento con *long acting* in unica dose o con farmaci somministrabili per via orale appena possibile anche dopo risposta clinica a 48-72 ore. Si tratta di una decisione individualizzata e multidisciplinare.

Ruolo della terapia antibiotica parenterale al di fuori della degenza ordinaria

In considerazione della frequente carenza di posti letto in degenza ordinaria acuitasi con l'epidemia COVID-19 la terapia antibiotica ambulatoriale orale o parenterale va sempre considerata nei casi di infezioni di grado lieve o moderato e va presa in considerazione in presenza di risposta clinica.

Ovviamente la terapia orale è da privilegiare in presenza di una buona aderenza alla terapia, della disponibilità di farmaci attivi sugli isolati batterici o sui più frequenti agenti eziologici con adeguate caratteristiche farmacocinetiche e di diffusione nei tessuti molli, per i quali non siano presenti controindicazioni basate su storia di allergia od interazioni con terapie concomitanti o per patologie coesistenti. I betalattamici ed i tiazolinedioni (linezolid e tedizolid) sono opzioni di scelta nei pazienti rispettivamente senza e con rischi di infezione da MRSA, mentre

Nei casi in cui non è possibile una terapia orale, una terapia parenterale può evitare o ridurre il ricovero ospedaliero e permettere la gestione ambulatoriale del paziente

una terapia orale attiva sui Gram negativi può risultare difficoltosa in pazienti in cui esistono fattori di rischio per infezioni da germi multiresistenti.
Quando una terapia orale non è fattibile, la terapia parenterale può essere condotta ambulatorialmente. Negli ultimi anni la terapia antibiotica parenterale al di fuori del *setting* della degenza ordinaria ha avuto un notevole sviluppo, tanto da meritare la pubblicazione di diverse linee guida (6,7). I *setting* in cui condurre una terapia antibiotica parenterale al di fuori del reparto di degenza possono essere differenti: da quello domiciliare, al Pronto Soccorso, alle residenze sanitarie assistite, ad ambulatori dedicati all'infusione di terapie parenterali.

Il patient's journey

Nella gestione delle terapie antibiotiche parenterali ambulatoriali hanno rilevante importanza alcuni momenti del *patient's journey*: l'identificazione e selezione del paziente, la selezione del farmaco/i da somministrare, la gestione del passaggio in cura, l'educazione ed il *counselling* del paziente e dei *caregiver* e la definizione di un piano di monitoraggio.
La selezione del paziente gioca un ruolo molto importante: la sua aderenza alla terapia, la possibilità di spostarsi, le condizioni cognitive e la fragilità. Sicuramente i pazienti con scarsa aderenza al trattamento, i grandi anziani, i pazienti con problemi di salute mentale, i pazienti senza fissa dimora o con condizioni abitative critiche ed i pazienti con impossibilità al trasporto presso le sedi di infusione, ove non sia possibile una terapia parenterale domiciliare, presentano ostacoli quasi insormontabili per l'attivazione di un protocollo di terapia antibiotica parenterale domiciliare.
Per quanto riguarda la gestione ed il monitoraggio della terapia va tenuto conto che in letteratura sono riportate complicanze con una prevalenza che arriva al 27% dei pazienti con PICC ed un'incidenza che va dal 3.6 al 5.7 per 1000 giorni di terapia (6,7). Fra queste giocano un ruolo importante anche le infezioni con frequenze riportate tra 0.15 e 0.53 per 1000 giorni di terapia (6,7).

I nuovi *long acting*

La disponibilità recente di farmaci *long acting* a singola somministrazione di provata efficacia nel trattamento delle infezioni della cute e dei tessuti molli ha cambiato completamente lo scenario della terapia antibiotica parenterale ambulatoriale in queste infezioni.
Dalbavancina è un glicolipopeptide attivo *in vitro* sui cocchi Gram positivi ed in particolare su stafilococchi e streptococchi con esclusione degli enterococchi vancomicina-resistenti portatori di gene VanA. Può essere somministrata in singola dose di 1500 mg ev in un'infusione di 30 minuti o in due dosi sempre infuse in 30 minuti una al tempo 0 di 1000 mg ed una a 7 giorni di 500 mg. Due studi clinici hanno dimostrato la non inferiorità rispetto ad una terapia con vancomicina ev (con eventuale passaggio a linezolid per os dopo tre giorni di terapia ev (7) ed un terzo studio clinico ha dimostrato la non inferiorità della terapia con dalbavancina monodose rispetto alle due dosi somministrate a distanza di 7 giorni (8). Questi risultati sono stati confermati da diversi studi di *real life* di cui alcuni condotti attraverso la somministrazione del farmaco alla diagnosi direttamente in Pronto Soccorso (7). Anche un altro lipoglicopeptide *long acting*, oritavanci-

TAB. 2 Classificazione operativa delle infezioni di cute e tessuti molli

Gravità	Purulente Foruncolo, pustola, ascesso*, lesioni da decubito infette, morsi umani ed animali, infezioni della feritachirurgica*	Non Purulente Necrotizzanti (piomiosite, fascite necrotizzante, gangrena di Fournier, mionecrosi da Clostridi) Polimicrobiche o monomicrobiche (solitamente da Streptococchi di gruppo A)** Non necrotizzanti (erisipela*, cellulite*)
Grave	Inefficacia di incisione e drenaggio + antibiotici per via orale Gravi segni sistemici di infezione Pazienti immunocompromessi	Inefficacia della terapia orale Gravi segni sistemici di infezione Paziente immunocompromesso Segni clinici di infezione profonda (bolle, desquamazione) Ipotensione ed evidenza di sepsi od insufficienza d'organo
Moderata	Lievi segni sistemici di infezione	Lievi segni sistemici di infezione
Lieve	Nessuna delle precedenti	Tipica cellulite od eresipela senza segni sistemici di infezione

**Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections* (definizione FDA)
Segni sistemici di infezione: febbre, tachicardia, tachipnea, leucocitosi neutrofila; segni sistemici gravi di infezione: temperatura >38°C, frequenza cardiaca >90 battiti al minuto, frequenza respiratoria >24 atti respiratori al minuto, globuli bianchi > 12 000 o <400 cellule /mmc
** Polimicrobiche associate con 4 quadri clinici : (1) ascesso perianale, trauma penetrante addominale, procedure chirurgiche con coinvolgimento intestinale, (2) ulcere da decubito, (3) infezioni in sede di iniezione in persone che usano sostanze ev, (4) disseminazione da una sede genitale come ascesso di Bartolino, ferita da episiotomia o infezione vulvovaginale

I nuovi lipoglicopeptidi grazie ad una emivita a lungo termine permettono la somministrazione singola e costituiscono una valida alternativa alla terapia in regime di ricovero

I nuovi lipoglicopeptidi potrebbero rappresentare un'opzione terapeutica interessante per la dimissione ospedaliera precoce, con un risparmio sui costi diretti e indiretti

na, attivo sui Gram positivi è disponibile da pochi mesi. Lo spettro d'azione è simile ma comprende tutti gli enterococchi resistenti a vancomicina. Il farmaco va somministrato alla dose di 1200 mg infusi in 3 ore in una sola somministrazione ed in due studi randomizzati ha dimostrato la non inferiorità rispetto ad una terapia ev con vancomicina condotta per 10 giorni (9).
La terapia *long acting* con questi lipoglicopeptidi costituisce una valida alternativa alla terapia in regime di ricovero motivato dalla scarsa aderenza del paziente (come nel caso di pazienti con uso attivo di droghe per via endovenosa o con fragilità sociale) ed alla terapia parenterale ambulatoriale in pazienti che presentino ostacoli importanti alla sua realizzazione (grandi anziani, i pazienti con problemi di salute mentale, i pazienti senza fissa dimora o con condizioni abitative critiche ed i pazienti con impossibilità al trasporto presso le sedi di infusione). Nella decisione di scegliere queste opzioni terapeutiche va inoltre messo in conto il minore carico del personale che vedrà limitato l'impegno al monitoraggio dell'efficacia del trattamento e del paziente che non dovrà recarsi al centro per l'infusione nel caso in cui sia impossibile una terapia parenterale a domicilio.

Conclusioni

Le infezioni della cute e dei tessuti molli includono quadri clinici eterogenei ma frequenti e costituiscono un impegno importante di risorse per il Sistema Sanitario Nazionale. La gestione clinica è determinata dalla tipologia e gravità del quadro clinico e nella maggior parte dei casi può essere condotta ambulatorialmente. Quando non sia possibile una terapia orale, una terapia parenterale ambulatoriale può evitare o accorciare il ricovero ospedaliero e consentire una gestione ambulatoriale delle infezioni. La disponibilità di lipoglicopeptidi *long acting* monodose può allargare lo spettro delle indicazioni alla terapia ambulatoriale, ottimizzarne la logistica e semplificarne la gestione.

1. Bouza E, Burilo A. Current international and national guidelines for managing skin and soft tissue infections. Curr Opin Infect Dis 2022, 35:61-71
2. Esposito S, Bassetti M, Concia E, et al. diagnosis and management of skin and soft-tissue infections (SSTI). A literature review and consensus statement: an update. J Chemother 2017; 29:197–214.
3. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2014; 59:e10–52.
4. Sartelli M, Guirao X, Hardcastle TC, et al. 2018WSES/SIS-E consensus conference: recommendations for the management of skin and soft-tissue infections. World J Emerg Surg 2018; 13:58.
5. Barbier F, Timsit JF. Risk stratification for multidrug-resistant bacteria in patients with skin and soft tissue infection. Curr Opin Infect Dis. 2020;33(2):137-145.
6. Norris AH, Shrestha NK, Allison GM, et al. 2018 Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline for the Management of Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy. Clin Infect Dis. 2019;68(1):1-4.
7. Halilovic J, Christensen CL, Nguyen HH. Managing an outpatient parenteral antibiotic therapy team: challenges and solutions. Ther Clin Risk Manag. 2014;18(10):459-65.
8. Gatti M, Andreoni M, Pea F, Viale P. Real-World Use of Dalbavancin in the Era of Empowerment of Outpatient Antimicrobial Treatment: A Careful Appraisal Beyond Approved Indications Focusing on Unmet Clinical Needs. Drug Des Devel Ther. 2021;15:3349-3378.
9. Zhang H, Zhou W, Wang J, et al. Efficacy and safety oforitavancin for the treatment of acute bacterial skin and skin-structure infections: a systematic review and meta-analysis. J Glob Antimicrob Resist. 2021;25:380-389.

Meropenem/vaborbactam: aggiornamento sui dati

Francesca Raffaelli[1], Mario Tumbarello[2,3]
[1]Dipartimento di Scienze di Laboratorio e Infettivologiche, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma
[2]Dipartimento di Biotecnologie Mediche, Università degli Studi di Siena, Siena; [3]UOC Malattie Infettive e Tropicali, Azienda Ospedaliero-Universitaria Senese, Siena

Meropenem/vaborbactam è una nuova combinazione composta da un carbapenemico, meropenem, e un nuovo inibitore delle β-lattamasi a base di acido boronico ciclico, vaborbactam. L'aggiunta di vaborbactam a meropenem ripristina l'attività di quest'ultimo nei confronti degli *Enterobacterales* che producono enzimi Amber di classe A, particolarmente potente contro gli organismi produttori di KPC. Vaborbactam è anche in grado di ridurre le MIC di meropenem di *Enterobacterales* che hanno una ridotta suscettibilità a meropenem dovuta alla produzione di ESBL o di β-lattamasi di tipo AmpC in presenza di difetti di permeabilità. Tuttavia, non possiede attività nei confronti delle carbapenemasi Amber di classe B o D (metallo- β-lattamasi e enzimi OXA), né migliora l'attività di meropenem nei confronti dei bacilli Gram-negativi non fermentanti multiresistenti, in particolare *Acinetobacter spp.* e *P. aeruginosa* (1).

Meccanismo d'azione e resistenza

Meropenem è un antibiotico battericida che inibisce la sintesi della parete cellulare del peptidoglicano legandosi alle proteine leganti le penicilline (PBP) e inibendone l'attività. Vaborbactam è un inibitore non-beta-lattamico delle β -lattamasi che agisce formando un addotto covalente con le β-lattamatasi.
I meccanismi di resistenza batterica in grado di ridurre l'attività di meropenem/vaborbactam comprendono le mutazioni a carico delle porine che riducono la permeabilità della membrana esterna (porina OmpK35/36) e la sovraespressione delle pompe di efflusso. Meropenem/vaborbactam mantiene l'attività contro i ceppi che producono KPC mutanti che conferiscono resistenza a ceftazidime/avibactam (ad esempio, KPC-8, KPC-31).
EUCAST ha fornito un breakpoint clinico di suscettibilità pari a ≤8 mg/L per *Enterobacterales* e *P. aeruginosa*, mentre il CLSI pari a ≤4 mg/L solo per *Enterobacterales* (1).

L'inibitore delle beta-lattamasi vaborbactam presenta la massima potenza *in vitro* con meropenem come inibitore delle carbapenemasi di classe A, compresa la carbapenemasi di *Klebsiella pneumoniae* (KPC)

Proprietà farmacodinamiche e farmacocinetiche

Vaborbactam e meropenem sono caratterizzati da un basso legame alle proteine plasmatiche (33% e 2%, rispettivamente). I rispettivi volumi di distribuzione nei pazienti sono risultati pari a 20,2 L e 18,6 L dopo la somministrazione di dosi di 2 g di meropenem/2 g di vaborbactam mediante infusione della durata di 3 ore ogni 8 ore, indicativi di un volume di distribuzione coerente con il compartimento liquido extracellulare. Le concentrazioni di meropenem e di vaborbactam nel liquido di rivestimento dell'epitelio bronchiale (ELF) umano sono rispettivamente 65% e 79% delle loro concentrazioni plasmatiche non legate (2).
L'emivita terminale (t ½) di meropenem e di vaborbactam è rispettivamente pari a 2,30 ore e 2,25 ore. Per entrambi i composti l'escrezione è principalmente renale, determinando concentrazioni elevate e terapeutiche nelle urine. Circa il 40-60% di una dose di meropenem viene escreta immodificata entro 24-48 ore e un ulteriore 25% viene recuperato come prodotto di idrolisi microbiologicamente inattivo. Il 75-95% circa di vaborbactam viene escreto in forma immodificata nelle urine nell'arco di 24-48 ore. La C*max* e l'AUC di meropenem e di vaborbactam risultano lineari nell'intervallo posologico 1-2 g per meropenem e 0,25-2 g per vaborbactam, quando somministrati in infusione endovenosa di 3 ore (2)
La *clearance* plasmatica di meropenem e vaborbactam si riduce con la diminuzione della funzionalità renale, rendendo necessari per entrambi la riduzione proporzionale della dose nei soggetti affetti da insufficienza renale (**Tabella 1**). Nei pazienti emodializzati, la dose deve essere somministrata dopo l'emodialisi (2).
Vaborbactam, inibendo il CYP2D6, aumenta i livelli plasmatici di substrati del CYP2D6 (es. destrometorfano, desipramina, venlafaxina e metoprololo). Essendo meropenem

La *clearance* plasmatica di meropenem e vaborbactam si riduce con la diminuzione della funzionalità renale, rendendo necessari per entrambi la riduzione proporzionale della dose nei soggetti affetti da insufficienza renale

un substrato di OAT1 e OAT3, compete con probenecid per la secrezione tubulare attiva e, a sua volta, probenecid inibisce l'escrezione renale di meropenem, pertanto la co-somministrazione dei 2 farmaci può provocare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di meropenem. Inoltre la somministrazione concomitante di meropenem e acido valproico è stata associata a riduzioni delle concentrazioni di quest'ultimo.

TAB. 1 Dosaggi di meropenem/vaborbactam in base alla funzionalità renale (calcolata mediante la formula MDRD)

Clearance della creatinina	Dosaggio	Intervallo posologico
≥ 50 ml/min/1.73 m^2	2 g/ 2 g	Ogni 8 ore
30 – 49 ml/min/1.73 m^2	1 g/1 g	Ogni 8 ore
15 – 29 ml/min/1.73 m^2	1 g/1 g	Ogni 12 ore
<15 ml/min/1.73 m^2	0.5 g/0.5 g	Ogni 12 ore
Emodialisi intermittente	0.5 g/0.5 g	Somministrare dose dopo la dialisi

MDRD: Modification of Diet in Renal Disease

Studi clinici

Meropenem/vaborbactam è stato approvato dalla Food and Drug Administration (FDA) nel 2017 come la prima combinazione di inibitori della β-lattamasi/carbapenemici ed è indicato per le infezioni complicate del tratto urinario (cUTI), inclusa la pielonefrite acuta (AP) negli adulti. Nel 2018 è stato approvato dalla European Medicines Agency (EMA) per cUTI e AP, infezioni intra-addominali complicate (cIAI), polmonite acquisita in ospedale (HAP), polmonite acquisita da ventilatore (VAP) e infezioni causate da organismi Gram-negativi aerobi negli adulti con opzioni di trattamento limitate.

Le approvazioni si sono basate sui dati di due trial clinici randomizzati di fase 3. Nello studio TANGO I sono stati arruolati 550 pazienti adulti che hanno effettuato terapia con meropenem/vaborbactam e con piperacillina/tazobactam per il trattamento di cUTI, inclusa la pielonefrite. I patogeni più comuni erano *Enterobacterales* (di cui 29% ESBL) e *P. aeruginosa*. Lo studio ha documentato la non inferiorità di meropenem/vaborbactam rispetto a piperacilli-

TAB. 2 Studi osservazionali sull'utilizzo di meropenem/vaborbactam

	Popolazione	Tipi di infezione	Outcome
Shields et al. (6)	20 pazienti	BSI (n = 8), HAP/VAP (n = 8), ABSSSI (n = 2), cUTI (n = 1), cIAI (n = 1). CRE: *K. pneumoniae* (n = 14), *K. oxytoca* (n = 2), *E. coli* (n = 2), *E. cloacae* (n = 1), e *C. freundii* (n = 1).	Successo clinico e sopravvivenza a 30 giorni pari a 65% e 90%, rispettivamente. Fallimento microbiologico entro 90 giorni nel 35% dei pazienti.
Alosaimy et al. (7)	40 pazienti	Polmoniti (n = 13), UTI (n= 8), IAI (n= 5), ABSSSI (n= 5), altro (n=9). *Enterobacterales* (n=39 di cui 33 CRE). *K.pneumoniae* (n= 21), *E. cloacae* (n= 9), *E. coli* (n= 6), *Burkholderia cepacia* (n= 3), *P. aeruginosa* (n=2), *A. baumannii* (n=1), *M. morganii* (n=1), *P. mirabilis* (n=1), e *S. marcescens* (n=1), polimicrobiche (n=4).	Successo clinico pari al 70%. Mortalità e recidiva a 30 giorni rispettivamente 7,5% e del 12,5%.
Ackley et al. (8)	131 pazienti (105 nel gruppo CAZ-AVI e 26 nel gruppo MER-VAB)	BSI (n=53), polmoniti (n= 40), ABSSSI (n=20), IAI (n= 17), altro (n=1). CRE isolati: *Klebsiella* spp (n=91), *Enterobacter* spp (n=28), E. coli (n=12), *Citrobacter* spp (n=4), *Serratia* spp (n=1).	Nessuna differenza in termini di successo clinico nei 2 gruppi (62% vs 69%), mortalità a 30 giorni (19% vs 11%) e 90 giorni (29% vs 27%). Per le infezioni da CRE, nessuna differenza in termini di recidiva di infezione tra i 2 gruppi (14% vs 11%).
Alosaimy et al. (9)	126 pazienti	Polmoniti (n= 48, di cui VAP n=25), IAI (n=24), UTI (n=17), BSI (n=12), ABSSSI (n=13), altro (n=12). Totale di 232 isolati fra cui CRE (n=99), *K. pneumoniae* (n=53), *E. coli* (n=25), *Enterobacter* spp. (n=24), *Citrobacter freundii* (n=4).	Mortalità e recidiva a 30 giorni rispettivamente 18% e 12%. Inizio di MER-VAB entro 48 h associato a riduzione degli outcomes clinici negativi.
Tumbarello et al. (10)	37 pazienti	BSI (n=23), polmoniti (n=10), IAI (n=1), cUTI (n=2), ABSSSI (n=1). *K. pneumoniae* KPC (n=37) di cui 22 CAZ-AVI resistenti.	Guarigione clinica pari al 76%. Tasso di recidiva del 11%.

BSI: bloodstream infections; HAP: hospital acquired pneumonia; VAP: ventilator-associated pneumonia; ABSSSI: acute bacterial skin and skin structure infections; cUTI: complicated urinary tract infections; cIAI: complicated intra-abdominal infections; CRE: carbapenem-resistant Enterobacterales; CAZ-AVI: ceftazidime-avibactam; MER-VAB: meropenem-vaborbactam

Per l'impatto clinico dei patogeni resistenti ai carbapenemici e le limitate opzioni terapeutiche per i pazienti con infezioni da CRE, lo sviluppo della nuova combinazione di carbapenemico e betalattamico è un importante progresso terapeutico

na/tazobactam per il trattamento di cUTI. Nello specifico il successo terapeutico, definito come cura o miglioramento clinico ed eradicazione microbiologica, è stato pari al 98,4% nel braccio di meropenem/vaborbactam vs 94,0% nel braccio di piperacillina/tazobactam. L'analisi dei sottogruppi ha mostrato tassi di successo clinico significativamente più elevati con meropenem/vaborbactam nei pazienti di età ≥ 65 anni, nelle donne, nei pazienti senza sepsi o batteriemia e nei pazienti con punteggi di comorbidità Charlson più elevati (≥3). Non è stata osservata nessuna differenza tra meropenem/vaborbactam e piperacillina/tazobactam in termini di insorgenza di eventi avversi (3).

Il trial clinico TANGO II ha incluso 77 pazienti con infezioni da CRE (UTI, HAP/VAP, cIAI, BSI) randomizzati 2:1 per ricevere meropenem/vaborbactam in monoterapia (n=52) o *best available therapy* (BAT) (n=25). Tra questi, 47 (32 meropenem/vaborbactam; 15 BAT) avevano un'infezione microbiologicamente confermata causata da un isolato CRE, e *K. pneumoniae*. KPC era il patogeno più comune (87% [41/47]). Questo trial è stato il primo studio che ha messo a confronto diretto meropenem/vaborbactam e BAT in pazienti con infezioni da CRE microbiologicamente confermate.

Lo studio ha dimostrato che il nuovo farmaco è più sicuro e più efficace della BAT per il trattamento delle infezioni causate da CRE, soprattutto nei pazienti immunocompromessi. Gli eventi avversi si sono verificati in una media inferiore nei pazienti trattati con meropenem/vaborbactam rispetto a BAT (4).

Un'analisi post-hoc del trial TANGO II è stata condotta analizzando il sottogruppo di pazienti senza precedente fallimento antimicrobico (22 trattati con meropenem/vaborbactam e 15 con BAT), dal momento che nel trial i pazienti con precedente fallimento antimicrobico sono stati arruolati esclusivamente nel braccio meropenem/vaborbactam. Dall'analisi è emerso che la terapia di prima linea con meropenem/vaborbactam è associata a un aumento del 42,9% della guarigione clinica e una riduzione del 29% della mortalità rispetto a BAT, mostrando variazioni maggiori rispetto a quelli osservati nel TANGO II (5).

Le evidenze sull'uso nella pratica clinica di meropenem/vaborbactam sono limitate e basate esclusivamente su studi osservazionali, che confermano la sua efficacia e sicurezza nel trattamento delle infezioni da CRE e negli isolati resistenti a ceftazidime/avibactam (6-10) (**Tabella 2**).

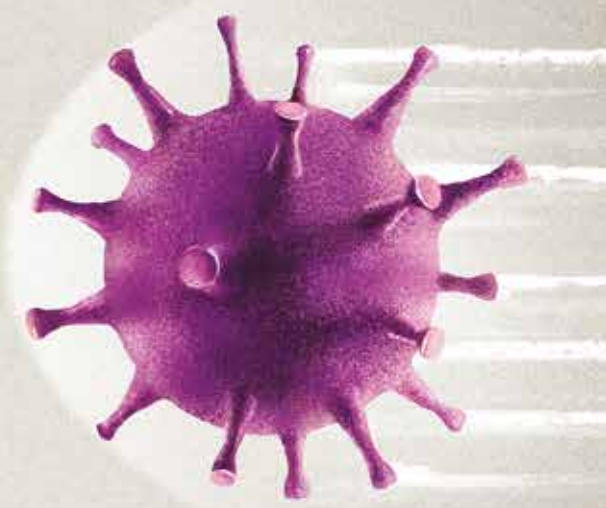
Conclusioni

Il trial clinico TANGO II e i dati clinici emergenti riguardanti l'utilizzo *real-life* di meropenem/vaborbactam sembrano suggerire un promettente utilizzo di questo nuovo antibiotico per il trattamento delle infezioni gravi da KPC-CRE microbiologicamente confermate. Inoltre meropenem/vaborbactam, grazie alla sua buona penetrazione nell'ELF, rappresenta una valida opzione terapeutica per il trattamento delle infezioni polmonari dovute a CRE. I dati al momento disponibili sull'efficacia di meropenem/vaborbactam nel trattamento di infezioni causate da isolati di KPC-Kp resistenti a ceftazidime/avibactam, associati alla crescente emergenza di tali patogeni, ne supportano ulteriormente l'utilizzo nella pratica clinica.

1. Novelli A, Del Giacomo P, Rossolini GM, Tumbarello M. Meropenem/vaborbactam: a next generation β-lactam β-lactamase inhibitor combination. Expert Rev Anti Infect Ther. 2020;18(7):643-655.
2. Wenzler E, Scoble PJ. An Appraisal of the Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of Meropenem-Vaborbactam. Infect Dis Ther. 2020;9(4):769-784.
3. Kaye KS, Bhowmick T, Metallidis S, et al. Effect of Meropenem-Vaborbactam vs Piperacillin-Tazobactam on Clinical Cure or Improvement and Microbial Eradication in Complicated Urinary Tract Infection: The TANGO I Randomized Clinical Trial. JAMA. 2018;319(8):788-799.
4. Wunderink RG, Giamarellos-Bourboulis EJ, Rahav G, et al. Effect and Safety of Meropenem-Vaborbactam versus Best-Available Therapy in Patients with Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections: The TANGO II Randomized Clinical Trial. Infect Dis Ther. 2018;7(4):439-455.
5. Bassetti M, Giacobbe DR, Patel N, et al. Efficacy and Safety of Meropenem-Vaborbactam Versus Best Available Therapy for the Treatment of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections in Patients Without Prior Antimicrobial Failure: A Post Hoc Analysis. Adv Ther. 2019;36(7):1771-1777.
6. Shields RK, McCreary EK, Marini RV, et al. Early Experience with Meropenem-Vaborbactam for Treatment of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections. Clin. Infect. Dis. 2020;71:667-671.
7. Alosaimy S, Jorgensen SCJ, Lagnf AM, et al. Real-World Multicenter Analysis of Clinical Outcomes and Safety of Meropenem-Vaborbactam in Patients Treated for Serious Gram-Negative Bacterial Infections. Open Forum Infect. Dis. 2020, 7, ofaa051.
8. Ackley R, Roshdy D, Meredith J, et al. Meropenem-Vaborbactam versus Ceftazidime-Avibactam for Treatment of Carbapenem-Resistant Infections. Antimicrob. Agents Chemother. 2020;64:e02313-19.
9. Alosaimy S, Lagnf AM, Morrisette T, et al. Real-world, Multicenter Experience With Meropenem-Vaborbactam for Gram-Negative Bacterial Infections Including Carbapenem-Resistant Enterobacterales and Pseudomonas aeruginosa. Open Forum Infect Dis. 2021;8(8):ofab371.
10. Tumbarello M, Raffaelli F, Cascio A, et al. Compassionate use of meropenem/vaborbactam for infections caused by KPC-producing Klebsiella pneumoniae: a multicentre study. JAC Antimicrob Resist. 2022;4(1):dlac022.

GSK

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-220001
27 Giugno 2022

Stato dell'arte su antivirali e mAbs per SARS-CoV-2: terapia e prevenzione

Paola Cinque[1], Stefano Rusconi[2]
[1]Unità di Malattie Infettive, Ospedale San Raffaele, Milano; [2]U.O.C. Malattie Infettive, Ospedale Civile di Legnano, ASST Ovest Milanese e DIBIC "Luigi Sacco", Università degli Studi di Milano

L'infezione da SARS-CoV-2 presenta caratteristiche peculiari rispetto ad altre infezioni mediate da altri virus a RNA e anche, ma non solo, da questo punto di vista offre spunti terapeutici e preventivi interessanti: antivirali e anticorpi monoclonali (mAbs).

I farmaci antivirali anti-SARS-CoV-2

I farmaci antivirali che si impiegano nella pratica clinica contro SARS-CoV-2 sono remdesevir, molnupiravir e nirmatrelvir.

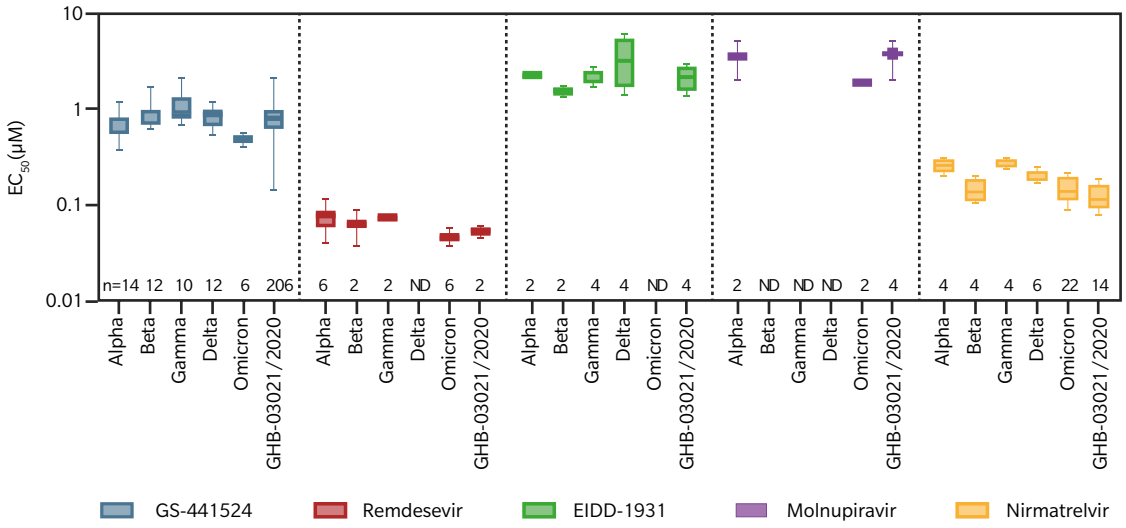
Remdesevir (**RDV**), già utilizzato in pazienti affetti da virus Ebola, è un analogo nucleosidico (in particolare dell'adenosina) che inibisce l'attività della RNA-polimerasi RNA-dipendente e blocca la sintesi dell'RNA virale. *In vitro* ha mostrato attività nei confronti di SARS-CoV-2 e MERS agendo sulla polimerasi virale. I primi report clinici a supporto dell'uso di RDV hanno riguardato i pazienti con malattia COVID-19 severa (trial GS-US-540-5773) che sono stati trattati in ospedale con un ciclo di 5 giorni vs 10 giorni. Il decorso clinico e la mortalità non sono stati diversi nei 2 bracci dello studio, ma sicuramente il maggior bisogno di supporto respiratorio a 5 giorni dall'ammissione ospedaliera ha condizionato una peggior evoluzione dell'infezione a 14 giorni (1). Un altro studio (trial ACTT-1) ha analizzato l'uso di RDV per 10 giorni in pazienti ospedalizzati con un'infezione del tratto respiratorio inferiore. L'analisi di Kaplan-Meier ha mostrato una mortalità del 6.7% con RDV vs 11.9% con placebo al giorno 15 e del 11.4% con RDV vs 15.2% con placebo al giorno 29 (hazard ratio 0.73; IC95% 0.52-1.03). Remdesivir si è mostrato significativamente superiore a placebo nel ridurre il tempo alla guarigione (2). Negli ultimi mesi è stato approvato dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) e dalle altre agenzie regolatorie l'uso di RDV secondo la modalità *fast*, cioè la somministrazione ev di RDV per 3 giorni nei pazienti non ospedalizzati. L'aggiornamento della modalità di utilizzo di RDV è diretto al paziente non ospedalizzato a causa di COVID-19, che deve presentare almeno un fattore di rischio associato all'evoluzione in malattia grave (3). Il trattamento dovrà essere iniziato il prima possibile dopo la diagnosi di COVID-19 ed entro 7 giorni dalla comparsa dei sintomi.

Quali novità emergono dagli studi clinici su antivirali ed anticorpi monoclonali condotti in ambito preventivo e terapeutico

Il target farmacologico di **molnupiravir** è l'enzima che copia in maniera continua l'RNA di SARS-CoV-2: l'RNA polimerasi. Il farmaco si è meritato dall'FDA la raccomandazione "condizionale" per i pazienti con infezione non severa ma a rischio elevato di ospedalizzazione ed è indicato da AIFA come antivirale orale per il trattamento domiciliare dell'infezione da SARS-CoV-2. Lo studio di fase III MOVe-OUT ha esaminato diversi parametri nei pazienti non ospedalizzati: mortalità, ricovero e ventilazione meccanica. In questo gruppo di 1433 pazienti adulti non ospedalizzati, non vaccinati, ma ad alto rischio di ospedalizzazione, molnupiravir iniziato entro 5 giorni dall'esordio dei sintomi ha ridotto il rischio di ospedalizzazione o di morte nei 29 giorni dall'ingresso nello studio. Il rischio di ospedalizzazione o morte al giorno 29 è risultato del 6.8% inferiore con molnupiravir vs placebo nell'analisi *ad interim* e del 3.0% inferiore nell'analisi su tutti i pazienti randomizzati (4). Un'ulteriore analisi ha mostrato una riduzione significativa della proteina C reattiva da parte di molnupiravir vs placebo al giorno 29. L'analisi di farmacovigilanza è in corso, in quanto, sebbene non siano emerse evidenze nei trial, il composto ha indicato una mutagenicità *in vitro*, che non è stata successivamente confermata in modelli animali (roditori).

Nirmatrelvir ha come target un enzima chiave nel processo di replicazione di SARS-CoV-2, la proteasi 3CL. Il composto prevede il potenziamento farmacologico da parte di ritonavir, che è un substrato ed un inibitore del citocromo CYP 3A4. Pertanto, la compressa per uso cli-

FIG. 1 Attività di vari antivirali in cellule VeroE6-GFP infettate con diverse VOC di SARS-CoV-2



Vangeel L et al. Antiviral Research 2022

nico prevede l'associazione di nirmatrelvir + ritonavir. Nirmatrelvir si è meritato la forte raccomandazione di impiego nei pazienti non ospedalizzati a forte rischio di progressione da parte della *Therapeutics and COVID-19: living guideline - World Health Organization (WHO)*, ad aprile 2022. Lo studio che ne ha sancito l'utilità è stato il trial EPIC-HR, che ha randomizzato 2246 pazienti a ricevere nirmatrelvir + ritonavir vs placebo entro 5 giorni dall'esordio dei sintomi. I soggetti arruolati erano tutti non vaccinati e non hanno ricevuto altri interventi terapeutici specifici per SARS-CoV-2. Il trattamento con nirmatrelvir + ritonavir ha mostrato una riduzione del rischio relativo di ospedalizzazione o morte del 88.9% e 87.8%, nei soggetti che rispettivamente iniziavano la terapia entro 3 e 5 giorni dall'esordio dei sintomi. Il braccio trattato con nirmatrelvir + ritonavir non ha mostrato mortalità, al contrario dei 13 decessi nel braccio placebo (5).

Sebbene i farmaci antivirali siano meno proni allo sviluppo di resistenze rispetto agli anticorpi monoclonali, c'è sempre il rischio che mutazioni puntiformi a livello della RNA-polimerasi o della proteasi ne compromettano l'efficacia. È necessario ricordare che l'evoluzione, con conseguente *overgrowth*, delle varianti di SARS-CoV-2 potrebbe ridurne la suscettibilità *in vitro*. Al momento non sembra essere il caso, come indicato dall'evidenza che la variante Omicron è suscettibile a molnupiravir, nirmatrelvir e alla loro combinazione. Inoltre, è emersa recentemente l'evidenza che le diverse varianti virali, dalla Alpha alla Omicron, mantengono la suscettibilità *in vitro* a RDV, molnupiravir e nirmatrelvir nello stesso range mM (EC50) all'interno del singolo composto (6) (**Figura 1**).

Le diverse varianti virali, dalla Alpha alla Omicron, mantengono la suscettibilità *in vitro* agli antivirali remdesevir, molnupiravir e nirmatrelvir

Gli anticorpi monoclonali anti-SARS-CoV-2

Gli anticorpi monoclonali (mAbs) anti-SARS-CoV-2 agiscono legandosi alla proteina *spike* di SARS-CoV-2, bloccandone l'adesione alle cellule umane. Sono prodotti da sangue di pazienti convalescenti o di topi umanizzati esposti ad antigeni di SARS-CoV-2 (7). Dal punto di vista pratico, rappresentano un'opzione terapeutica in pazienti con infezione sintomatica lieve o moderata e rischio di progressione verso una malattia grave, e possono proteggere dall'infezione o dallo sviluppo della malattia prima o dopo l'esposizione a SARS-CoV-2.

Tuttavia, i mAbs hanno diversi svantaggi: una disponibilità limitata, un alto costo (migliaia di euro a dose), richiedono la somministrazione parenterale e devono essere somministrati all'inizio della malattia, fattori che ne rendono l'utilizzo operativamente complicato in un contesto ambulatoriale. Ma il principale tallone d'Achille degli anticorpi monoclonali è la perdita di attività verso varianti emergenti di SARS-CoV-2: è sufficiente una modifica di pochissimi amminoacidi nella proteina *spike* perché il legame con l'anticorpo non sia più possibile. Quindi, l'efficacia dei diversi mAbs anti-SARS-CoV-2 varia drasticamente a seconda delle varianti circolanti in un determinato periodo (**Tabella 1**).

Infine, studi recenti e ancora su un numero limitato di pazienti trattati con mAbs hanno mostrato l'emergenza di mutazioni conferenti resistenza nel RBD (*receptor-binding domain*) della proteina *spike*, come osservato dopo la somministrazione di sotrovimab in pazienti con persistente positività di SARS-CoV-2 al tampone molecolare (8).

mAbs per la terapia di COVID-19

Le prime terapie di combinazione di anticorpi monoclonali, casirivimab-imdevimab e bamlanivimab-etesevimab, così come regdanvimab e sotrovimab, sommi-

L'efficacia dei diversi anticorpi monoclonali anti-SARS-CoV-2 varia drasticamente a seconda delle varianti circolanti in un certo periodo

nistrati come singoli anticorpi, sono risultate efficaci in studi clinici randomizzati nel ridurre significativamente il rischio di ricovero o morte associati a COVID-19 rispetto a placebo in pazienti con malattia lieve-moderata a rischio di progressione.

TAB. 1 Varianti di SARS-CoV-2 e suscettibilità agli anticorpi monoclonali anti-SARS-CoV-2

Nomenclatura WHO	Nomenclatura Pango	Mutazioni principali	Bamlanivimab-etesevimab		Casirivimab-imdevimab		Bebtelovimab		Sotrovimab		Tixagevimab-cilgavimab	
			Sensibilità In vitro[a]	Verosimile attività clinica	Sensibilità In vitro[a]	Verosimile attività clinica	Sensibilità In vitro[a]	Verosimile attività clinica	Sensibilità In vitro[a]	Verosimile attività clinica	Verosimile attività clinica	Verosimile attività clinica
Alpha	B.1.1.7	N501Y	Nessuna variazione	Attivo	Nessuna variazione	Attivo	Nessuna variazione	Attivo	Nessuna variazione	Attivo	Nessuna variazione	Attivo
Beta	B.1.351	K417N, E484K, N501Y	Riduzione marcata	Non attivo	Nessuna variazione	Attivo	Nessuna variazione	Attivo	Nessuna variazione	Attivo	Nessuna variazione	Attivo
Gamma	P.1	K417T, E484K, N501Y	Riduzione marcata	Non attivo	Nessuna variazione	Attivo	Nessuna variazione	Attivo	Nessuna variazione	Attivo	Nessuna variazione	Attivo
Delta	B.1.617.2, non-AY.1/ AY.2	L452R, T478K	Nessuna variazione	Attivo	Nessuna variazione	Attivo	Nessuna variazione	Attivo	Nessuna variazione	Attivo	Nessuna variazione	Attivo
Omicron	B.1.1.529/ BA.1	K417N, N440K, G446S, E484A, Q493R, N501Y	Riduzione marcata	Non attivo	Riduzione marcata	Non attivo	Nessuna variazione	Attivo	Nessuna variazione	Attivo	Riduzione moderata[b]	Attivo[b]
Omicron	BA.1.1	R346K, K417N, N440K, G446S, E484A, Q493R, N501Y	Riduzione marcata	Non attivo	Riduzione marcata	Non attivo	Nessuna variazione	Attivo	Nessuna variazione	Attivo	Riduzione moderata[b]	Attivo[b]
Omicron	BA.2[c]	T376A, K417N, N440K, E484A, Q493R, N501Y	Riduzione marcata	Non attivo	Riduzione marcata	Non attivo	Nessuna variazione	Attivo	Riduzione marcata	Attivo	Nessuna variazione	Attivo
Omicron	BA.4[c]	BA.2 + del69/70, L452R, F486V, reversione Q493	Riduzione marcata	Non attivo	Riduzione marcata	Non attivo	Nessuna variazione	Attivo	Riduzione marcata	Non attivo	Riduzione moderata[b]	Attivo[b]
Omicron	BA.5[c]	BA.2 + del69/70, L452R, F486V, reversione Q493	Riduzione marcata	Non attivo	Riduzione marcata	Non attivo	Nessuna variazione	Attivo	Riduzione marcata	Non attivo	Riduzione moderata[b]	Attivo[b]

Adattato da: https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/tables/variants-and-susceptibility-to-mabs/
a. In base alla riduzione della suscettibilità riportata da FDA; b. Nonostante la suscettibilità *in vitro* moderatamente ridotta, i dati dei modelli PK/PD *in vitro* suggeriscono che la dose di TIX 300 mg più CIL 300 mg manterrà l'attività contro Omicron; c. Varianti attulmente circolanti

Queste terapie hanno ottenuto autorizzazione all'uso in Europa e/o negli Stati Uniti (9,10). Un recentissimo studio randomizzato ha, inoltre, dimostrato che anche la combinazione tixagevimab-cilgavimab (inizialmente autorizzata solo nella profilassi pre-esposizione) ha dimostrato simili benefici (11).
Tuttavia, tutti gli studi clinici pubblicati hanno considerato infezioni causate da varianti virali non più circolanti al momento attuale. Di fatto, le varianti Omicron attualmente circolanti, che includono numerose mutazioni nella proteina *spike*, hanno notevolmente ridotto la suscettibilità a diversi mAbs (**Tabella 1**). Sotrovimab rimane attivo verso le sottovarianti Omicron BA.1 e BA.1.1, ma la sua attività verso le sottovarianti BA.2, BA.4 e BA.5 è sostanzialmente ridotta. La combinazione tixagevimab-cilgavimab sembra essere ancora attiva verso BA.2 e seppur in misura ridotta, verso BA.1, BA.1.1 e le recenti BA.4 e BA.5 (12,13). Bebtelovimab sembra mantenere attività verso le sottovarianti Omicron attualmente circolanti, comprese BA.4 e BA.5, ma i dati clinici a supporto del suo utilizzo sono ancora limitati (13).

mAbs per la profilassi post-esposizione (PEP) e pre-esposizione (PrEP) di COVID-19

Sebbene le combinazioni casirivimab-imdevimab e bamlanivimab-etesevimab fossero state autorizzate per la PEP in pazienti ad alto rischio non vaccinati o che avrebbero potuto sviluppare una risposta vaccinale non ottimale, la loro mancanza di attività verso le varianti attualmente circolanti li rende al momento inutilizzabili.

Anche l'utilizzo degli anticorpi monoclonali nella PEP o nella PrEP resta dipendente da evoluzione e circolazione delle varianti

In base ai risultati di uno studio clinico randomizzato, la combinazione di anticorpi monoclonali tixagevimab-cilgavimab è stata autorizzata negli Stati Uniti e in Europa per la PrEP in persone in cui la vaccinazione non è fattibile per gravi reazioni avverse, o che potrebbero non beneficiare dalla vaccinazione a causa di una immunocompromissione moderata o grave (14). Lo stesso studio ha dimostrato una protezione di almeno 6 mesi e possibilmente fino a 12 dopo una singola somministrazione intramuscolare. Così come per l'impiego di questa combinazione in terapia, anche il suo beneficio nella PrEP rimane dipendente dall'evoluzione delle varianti virali.

mAbs prescrivibili in Italia

A settembre 2022 i mAbs approvati dall'European Medicine Agency (EMA) (10) e prescrivibili in Italia secondo le indicazioni dell'AIFA includono: casirivimab-imdevimab (terapia e profilassi post-esposizione); regdanvimab (terapia); sotrovimab (terapia); tixagevimab-cilgavimab (terapia e profilassi pre-esposizione).
Ha, inoltre, ricevuto un'approvazione temporanea in Italia la combinazione bamlanivimab-etesevimab (terapia) non approvata da EMA.

1. Goldman JD, Lye DCB, Hui DS et al. Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19. N Engl J Med. 2020; 383: 1827-1837.
2. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. N Engl J Med. 2020; 383: 1813-1826.
3. https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1123276/Remdesivir_update02_12.01.2022.pdf
4. Bernal AJ, Gomes da Silva MM, Musungaie DB et al. Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients. N Engl J Med. 2022; 386: 509-520.
5. Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A et al. Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19. N Engl J Med. 2022; 386: 1397-1408.
6. Vangeel L, Chiu W, De Jonghe S et al. Remdesivir, Molnupiravir and Nirmatrelvir remain active against SARS-CoV-2 Omicron and other variants of concern. Antiviral Res. 2022; 198: 105252.
7. Taylor PC, Adams AC, Hufford MM, de la Torre I, Winthrop K, Gottlieb RL. Neutralizing monoclonal antibodies for treatment of COVID-19. Nat Rev Immunol 2021;21:382-393.
8. Rockett R, Basile K, Maddocks S. Resistance Mutations in SARS-CoV-2 Delta Variant after Sotrovimab Use. N Engl J Med 2022; 386:1477-1479.
9. https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/
10. https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/covid-19-Treatments
11. Montgomery H, et al. Efficacy and Safety of Intramuscular Administration of AZD7442 (Tixagevimab/Cilgavimab) for Early Outpatient Treatment of COVID-19: The TACKLE Phase 3 Randomised Controlled Trial. Lancet Respir Med 2022. doi.org/10.1016/S2213-2600(22)00180-1.
12. Yamasoba D, Kosugi Y, Kimura I et al, for the Genotype to Phenotype Japan (G2P-Japan) Consortium. Neutralisation sensitivity of SARS-CoV-2 omicron subvariants to therapeutic monoclonal antibodies. Lancet ID 2022; 22:942-943.
13. Cao Y, Yisimayi A, Jian F et al. BA.2.12.1, BA.4 and BA.5 escape antibodies elicited by Omicron infection. Nature 2022. https://doi.org/10.1038/s41586-022-04980-y.
14. Levin MJ et al. Intramuscular AZD7442 (Tixagevimab–Cilgavimab) for Prevention of Covid-19. N Engl J Med 2022; 386:2188-2200

Fostemsavir: la chiave di ingresso nel futuro per i pazienti con opzioni terapeutiche limitate

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

I pazienti con HIV-1, HTE (*Highly Treatment Experienced*), che albergano un virus multiresistente (MDR) rappresentano attualmente una frazione numericamente molto limitata degli oltre 120.000 pazienti in trattamento in Italia. Tra i pazienti con una lunga esposizione alla terapia e una storia di fallimenti virologici la prevalenza della resistenza alle 4 classi (NRTI, NNRTI, PI, INI) si mantiene negli anni più recenti stabilmente intorno al 2% (1). Multiresistenza, immunodeficienza e persistenza della replicazione virale sono tuttavia associate ad un aumentato rischio di progressione clinica: dati recenti del Registro Prestigio stimano una probabilità di sviluppare un evento AIDS correlato, un evento grave non-AIDS correlato o morte a 12, 24, 36, 48 mesi rispettivamente del 10, 13, 17, 22% (2). In questi pazienti, spesso con opzioni terapeutiche limitate, la disponibilità di nuovi farmaci con nuovi meccanismi d'azione è la *conditio sine qua non* per riconquistare il pieno controllo della replicazione virale.
È finalmente disponibile in Italia, in associazione con altri antiretrovirali, per il trattamento di tutti i pazienti adulti con HIV-1 multiresistente per i quali non sia possibile costruire un regime terapeutico soppressivo, fostemsavir (FTR), primo antiretrovirale inibitore dell'*attachment* virale. Il suo metabolita attivo, temsavir, si lega infatti direttamente alla gp120, in prossimità del sito di legame con il recettore CD4 e inibisce il *binding* tra la gp120 e il recettore CD4 ostacolando l'ingresso del virus nel linfocita e in altre cellule CD4+ (4) (3). È inoltre stato ipotizzato che il legame tra gp120 e temsavir, indipendentemente dall'attività antivirale, possa proteggere cellule non infette dai fenomeni di ADCC e prevenire la produzione di IL-10, indotta da gp120 nei monociti (5).

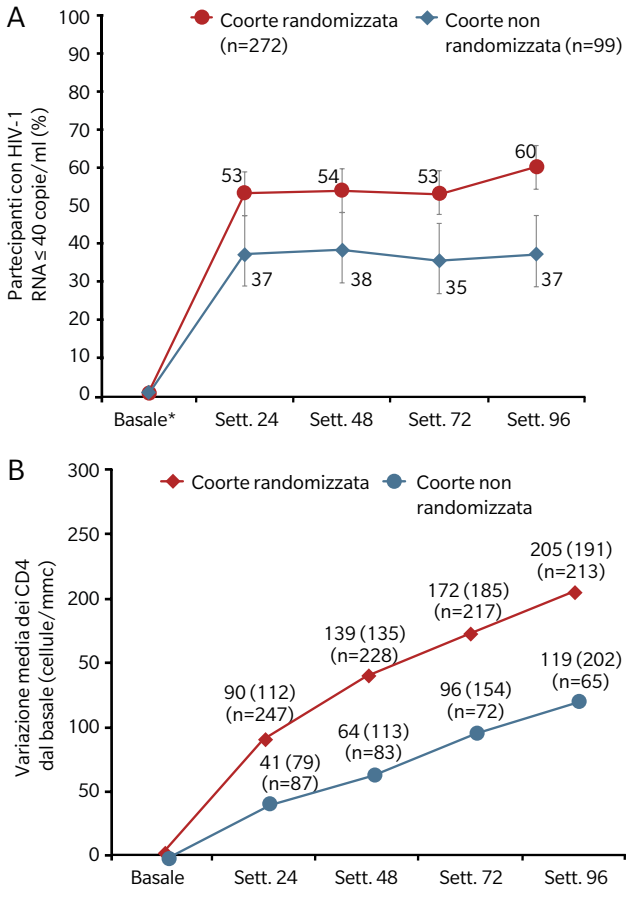
La dose giornaliera di FTR raccomandata nell'adulto, è di 600 mg, bid per via orale, a stomaco pieno o vuoto. Grazie all'azione della fosfatasi alcalina FTR è convertito nel lume intestinale a temsavir ed è metabolizzato attraverso l'idrolisi mediata da esterasi e l'ossidazione mediata dal citocromo P450. Poiché FTR è substrato di CYP3A4, P-gP e BCPR, è importante ricordare che la somministrazione di FTR è controindicata nei pazienti che assumono contemporaneamente forti induttori del CYP3A4 (es. carbamazepina, rifampicina, iperico), perchè associata ad una riduzione dei livelli plasmatici di FTR. Poiché FTR può inibire OATP1B1/3 la sua somministrazione è controindicata anche nei pazienti che assumono elbasvir/grazoprevir perchè vi è un aumento delle concentrazioni di grazoprevir associato ad un possibile incremento delle transaminasi. Per le DDI documentate finora in associazione a FTR, la dose giornaliera di tenofovir alafenamide raccomandata è di 10 mg, la dose di etinilestradiolo non deve superare i 30 µ/die ed è consigliabile l'utilizzo di rosuvastina alle dosi più basse. È inoltre importante sottolineare che FTR deve essere utilizzato con cautela nei pazienti con allungamento dell'intervallo QT, in particolare quando somministrato con altri farmaci con un rischio documentato di torsione di punta (es. amiodarone) o in pazienti con patologie cardiache preesistenti, clinicamente rilevanti (6).

Il primo inibitore dell'*attachment* virale rappresenta una nuova possibilità di trattamento per le persone con HIV MDR a rischio di progressione e di decesso

Lo studio BRIGHTE

Grazie ai dati dello studio BRIGHTE (7-8) oggi possiamo parlare di successo virologico a lungo termine anche nei pazienti con poche opzioni terapeutiche disponibili (*low treatment options*-LTO). BRIGHTE (NCT 02362503) è lo studio di fase III più ampio condotto in questa popolazione in anni recenti. Sono stati arruolati 371 pazienti in fallimento virologico (HIV-RNA >400 copie/ml) con HIV-1 MDR. L'età media dei pazienti è di 50 anni, le donne rappresentano circa il 20% dei casi, l'esposizione alla terapia antiretrovirale è di oltre 20 anni nel 40% dei casi, il 73% dei pazienti ha CD4 <200 cellule/mmc e il 29% ha una viremia >100.000 copie/ml; una diagnosi di AIDS è presente in oltre l'85% dei casi. Lo studio è ancora in corso in 23 paesi e i pazienti sono stati arruolati all'interno di due coorti

FIG. 1 BRIGHTE: risposta virologica (A) ed immunologica (B) a 96 settimane



*L'analisi snapshot non includeva il basale. Un partecipante in ciascuna coorte aveva un HIV-1 RNA < 40 copie/ml al basale.
I dati sono medie (SD), se non diversamente specificato

Adattato da Lataillade M et al, Lancet HIV 2020

stabilite in base al numero di farmaci antiretrovirali attivi rimanenti. Nella prima coorte 272 pazienti con 1-2 farmaci attivi sono stati randomizzati a ricevere in cieco FTR o placebo, in un rapporto 3:1, in aggiunta al regime in atto per 8 giorni, al termine dei quali FTR è stato fornito in aperto in associazione ad una terapia di *background* ottimizzata (OBT) scelta a discrezione dell'investigatore. Nella seconda coorte (non randomizzata) 99 pazienti che non avevano opzioni antiretrovirali residue hanno ricevuto dal primo giorno FTR in aperto in associazione all'OBT. End-point primario dello studio è la riduzione media della viremia plasmatica a 8 giorni nella coorte randomizzata: al giorno 8 si è osservata una riduzione media della viremia plasmatica nel gruppo trattato con FTR superiore al gruppo trattato con placebo (0.79±0.05 log10 copie/ml vs 0.17±0.08 log10 copie/ml), a documentare l'attività antivirale specifica di FTR. I dati di efficacia virologica e immunologica a medio termine sono davvero incoraggianti (**Figura 1**): il 60% (163/272) dei pazienti nella coorte randomizzata è

I dati a 96 settimane dello studio BRIGHTE mostrano un importante miglioramento della risposta viro-immunologica a fostemsavir in pazienti HTE con virus MDR

undetectable (HIV-RNA <40 copie/ml) a 96 settimane con un progressivo, costante incremento di linfociti T CD4+ (in media 205 cellule/µL). Anche nella coorte non randomizzata i risultati sono convincenti: il 37% dei pazienti ha riguadagnato la soppressione virologica a 24 settimane e, ancora più importante, l'ha mantenuta fino a 96 settimane con un incremento medio di 119 cellule CD4+/µL.
FTR è un farmaco ben tollerato. Gli eventi avversi più frequentemente riportati in BRIGHTE (cefalea, diarrea e nausea) sono eventi avversi generalmente lievi. A 96 settimane 38 pazienti hanno interrotto il trattamento: in 12 (3%) casi per eventi avversi farmaco-correlati e in 26 (7%) per eventi avversi non-farmaco correlati. In BRIGHTE si sono verificati 29 decessi, 12 (4%) nella coorte randomizzata e 17 (17%) nella coorte non randomizzata, in larga maggioranza per progressione clinica, IRIS, sviluppo di tumori e complicanze infettive, dati che sottolineano quanto la prognosi dei pazienti con infezione da HIV multiresistente sia ancora oggi delicata. Dati che ribadiscono con decisione quanto sia poco opportuno tergiversare, quanto sia cruciale introdurre il più precocemente possibile farmaci con un nuovo meccanismo d'azione, efficaci e ben tollerati nei pazienti in fallimento virologico con LTO; la voce dei pazienti misurata attraverso i PROs e il miglioramento della HRQOL riportato in BRIGHTE ne rappresentano un'espressione tangibile (9).

Si va delineando in questi anni il perimetro dell'attività antivirale di FTR: il farmaco non è attivo nei confronti di HIV-2 e nell'ambito dell'infezione da HIV-1 non è attivo nei confronti del gruppo O e N per la frequenza elevatissima di polimorfismi S375H e S375M/ M426L/M434I associati a resistenza naturale a FTR. All'interno del gruppo M anche il sottotipo CRF-01_AE, particolarmente frequente nel sud-est asiatico, è considerato naturalmente resistente a FTR per la presenza di polimorfismi nelle posizioni S375H e M475I. I dati *in vitro* trovano conferma *in vivo* nello studio BRIGHTE (12): il 23% dei pazienti nella coorte randomizzata è andata incontro a fallimento virologico, nel 48% dei casi associato alla emergenza di mutazioni nelle posizioni aminoacidiche S375, M426, M434, e M475 (**Tabella 1**).
Nella coorte non randomizzata il fenomeno è ancora più evidente perchè la percentuale di fallimento virologico a 96 settimane è del 49% e nel 75% dei casi è associato a resistenza a FTR. Questi dati supportano ulteriormente la necessità di "proteggere" questo farmaco efficace e ben

TAB. 1 BRIGHTE: fallimenti virologici e emergenza di resistenza a FTR a 96 settimane

Coorte	Coorte randomizzata (N=272)	Coorte non randomizzata (N=99)
Partecipanti con criteri per fallimento virologico sec. protocollo, n (%),	63 (23)	49 (49)
Sequenziamento gp160, n	50	44
Sostituzioni aminoacidiche predefinite e indipendenti dal trattamento nella gp120, n (%)		
Nessuna	26 (52)	1
Qualsiasi	24 (48)	>128
S375H/I/M/N/T	15 (30)	>128
S375H	0	>8
S375H/N	1 (2)	>32
S375M	0	>32
S375N	7 (14)	16
S375N/T	1 (2)	0.5
S375S/I	0	4
S375S/M/T	1 (2)	8
S375S/N	4 (8)	0.06
S375S/T	1 (2)	1
M426L	16 (32)	21 (48)
M426L	10 (20)	13 (30)
M426M/L	7 (14)	8 (18)
M434I	5 (10)	4 (9)
M434I	1 (2)	1 (2)
M434M/I	4 (8)	3 (7)
M434M/I/T	1 (2)	0
M475I	6 (12)	5 (11)
M475I	4 (8)	1 (2)
M475M/I	2 (4)	4 (9)

Adattato da Gartland M. , AAC 2022

tollerato all'interno di una OBT caratterizzata da un'elevata barriera genetica. Si apre uno scenario nuovo in cui avremo modo di valutare nei pazienti con LTO efficacia e sicurezza di combinazioni completamente dirette ad inibire l'ingresso del virus nella cellula. Disponiamo di dati *in vitro* preliminari ma incoraggianti: la suscettibilità a FTR è mantenuta anche in pazienti con una lunga esposizione alla terapia e precedentemente trattati con enfuvirtide (11), la maggioranza di isolati virali resistenti a ibalizumab conserva suscettibilità a FTR e isolati virali con le mutazioni S375H, M426L, M475I, associate a ridotta suscettibilità a FTR, mantengono suscettibilità a maraviroc, ibalizumab ed enfuvirtide (12).

Nei pazienti in cui FTR è l'unico farmaco attivo e disponibile è fondamentale associarlo al *recycling* di antiretrovirali con attività residua

BRIGHTE ha sottolineato ancora una volta quanto sia importante l'associazione di almeno 2 farmaci attivi (13), preferibilmente con un nuovo meccanismo d'azione, ma ci ha insegnato anche a non demordere nei casi, non infrequenti, in cui FTR rappresenti l'unico farmaco attivo e disponibile. In questa condizione è fondamentale impostare in modo oculato il riciclo di antiretrovirali con attività antivirale residua in associazione a FTR. A due anni dall'inizio di FTR un terzo dei pazienti nella coorte non randomizzata ha raggiunto e mantenuto la completa soppressione virologica e nel nostro centro, come in altri centri partecipanti, vi sono pazienti aviremici da oltre 5 anni: un risultato insperato e di grande stimolo per una gestione esperta e condivisa del futuro dei pazienti con un'infezione da virus MDR e LTO.

1. 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. 2021;57(2):106252.
2. Galli L, Parisi MR, Poli A, et al. Burden of Disease in PLWH Harboring a Multidrug-Resistant Virus: Data From the PRESTIGIO Registry. Open Forum Infect Dis. 2020;7(11):ofaa456.
3. Https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it (documento 07.06.22)
4. Pancera M, Lai YT, Bylund T, et al. Crystal structures of trimeric HIV enve- lope with entry inhibitors BMS-378806 and BMS-626529. Nat Chem Biol 2017;13: 1115-22.
5. Boutin M, Vézina D, Ding S, et al. Temsavir Treatment of HIV-1-Infected Cells Decreases Envelope Glycoprotein Recognition by Broadly Neutralizing Antibodies ì. 10.1128/mbio.00577-22.
6. Rusca MW, Savant IA, Anderson JA, et al.Thorough QT/QTc trial to evaluate the effect of the HIV-1 attachment inhibitor BMS-626529, administered as its prodrug, BMS-663068, on QTc intervals. Abstr 15th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV and Hepatitis Therapy.
7. Kozal M, Aberg J, Pialoux PG. Fostemsavir in Adults with Multidrug Resistant HIV-1 Infection.N Engl J Med 2020;382:1232-43.
8. Lataillade M, Lalezari JP, Kozal M. 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: e740–51.
9. Anderson SJ, Murray M, Cella D et al. Patient-Reported Outcomes in the Phase III BRIGHTE Trial of the HIV-1 Attachment Inhibitor Prodrug Fostemsavir in Heavily Treatment-Experienced Individuals. The Patient-Patient-Centered-Outcomes Research. 2022;15(1):131-143.
10. Saladini F, Giannini A, Giammarino F et al. In vitro susceptibility to fostemsavir is not affected by long-term exposure to antiviral therapy in MDR HIV-1-infected patients . J Antimicrob Ther 2020; 75: 2547-2553.
11. Rose R, Gartland M, Z. li et al. Clinical evidence for a lack of cross-resistance between temsavir and ibalizumab or maraviroc. AIDS 2022; 36:11-18
12. Gartland M, Cahn P, DeJesus E, Week 96 Genotypic and Phenotypic Results of the Fostemsavir Phase 3 BRIGHTE Study in Heavily Treatment-Experienced Adults Living with Multidrug-Resistant HIV-1. AAC 2022: 21;66(6):e0175121.
13. Ackerman P, Thompson M, Molina JM, et al. Long-term efficacy and safety of fostemsavir among subgroups of heavily treatment-experienced adults with HIV-1. AIDS 2021; 35:1061-≤1072.

ReAdfiles Clinica

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

L'impatto della terapia antiretrovirale sul Sistema Nervoso Centrale

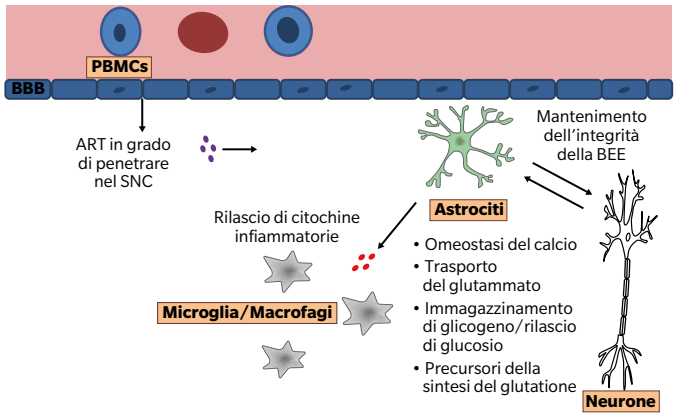
Salvatore Martini
UOC Malattie Infettive, Università degli Studi della Campania L. Vanvitelli, Napoli

Lo studio delle complicanze neurologiche associate alla terapia antiretrovirale (ART) nei pazienti con infezione da HIV nasce alla fine degli anni 90 e fa seguito all'introduzione di una terapia antiretrovirale pienamente attiva (HAART). Tale innovazione riflette il passaggio da una terapia inefficace ad una finalmente in grado di bloccare la replica virale, trasformando, di fatto, una malattia letale in una patologia cronica terapeuticamente gestibile. Naturalmente quello che non aveva modo di palesarsi in una patologia a prognosi infausta, compare quando lo scenario cambia e i pazienti possono convivere con la malattia e con una terapia quotidiana, che, per dare un risultato duraturo, deve però risultare efficace e ben tollerata a lungo termine.
Lo sviluppo di regimi antiretrovirali che fossero ben tollerati e garantissero buona qualità di vita è stata una conquista graduale. Le terapie iniziali potevano dare problemi, come accadeva per esempio con efavirenz, un NNRTI di grande efficacia, ma che in alcuni casi procurava intolleranza neurologica con comparsa di incubi notturni e insonnia, fino a casi più rari di induzione al suicidio (1). Tale problematica non sembrò evidenziarsi con altri farmaci per cui all'occorrenza si poteva passare ad altro regime, ma nonostante ciò, efavirenz è rimasto a lungo il gold standard del trattamento antiretrovirale per efficacia e facilità di assunzione in termini posologici.

Esisteva quindi il problema di bilanciare la tollerabilità con l'efficacia e considerare non solo l'effetto sulla replica plasmatica, ma la capacità di agire sul virus latente nei *reservoir*. Di fatto, da un lato, si voleva ridurre la tossicità neurologica potenziale dei farmaci, dall'altro si cercava di utilizzare regimi che avessero miglior penetrazione nel Sistema Nervoso Centrale (SNC) per evitare che in tale sede il virus fosse libero di indurre danni neurologici se i farmaci non fossero stati attivi in concentrazione adeguata. Bisognava evitare che si sviluppasse una "dissociazione emato-liquorale", in cui la virosoppressione plasmatica avrebbe nascosto una progressione del danno subclinico neuronale. Dati anatomo-radiologici *postmortem*, infatti, mostravano che le RMN di pazienti deceduti con infezione da HIV, asintomatici sul piano neurologico, presentavano segni di atrofia cerebrale maggiori rispetto ai controlli sieronegativi per HIV e minori rispetto ai pazienti deceduti per AIDS con malattia più avanzata. Questo faceva pensare che il danno neuronale avvenisse in una fase precoce di malattia e fosse per lo più misconosciuto essendo riscontrato anche nei pazienti asintomatici (2).
Si fecero pertanto diversi studi anche sulla diffusione degli antiretrovirali nel SNC e nella pratica clinica si cominciò a fare ricorso ad uno *score* che prevedeva la capacità di penetrazione del regime attraverso la barriera emato-liquorale (CPE *score*) (3). Studi successivi tuttavia fecero nascere dubbi sulla reale possibilità che il CPE *score* fosse associato ad un miglior *outcome* neurocognitivo nel paziente con infezione da HIV (4).

La necessità di bilanciare efficacia e tollerabilità, soprattutto a livello del SNC, ha caratterizzato lo sviluppo della ART

FIG. 1 Funzioni normali degli astrociti umani e modello proposto degli effetti della cART sugli astrociti



BEE: barriera emato-encefalica

Stobart JL et al. Frontiers in Cellular Neuroscience 2013;7:38

La ricerca si è quindi concentrata sulla necessità di capire come valutare, definire ed in qualche modo misurare il danno neurologico, che spesso era per lo più subclinico e pertanto sottostimato. Vennero così pubblicati i criteri di Frascati che miravano a fare ordine e ad uniformare le modalità diagnostiche e gli aspetti clinici relativi alla sofferenza neurologica del paziente con infezione da HIV (5). Sono stati coniati diversi acronimi per descrivere il quadro clinico del paziente. Quando compaiono sintomi neurologici si parla di HAND (disturbo neurocognitivo associato ad HIV), che fa riferimento ad una serie di disturbi, dalle amnesie, alle difficoltà deambulatorie con quadri di atrofia cerebrale e/o danno neuronale. La HAND include poi l'ANI, che indica un danno neurocognitivo asintomatico, la MND, che evidenzia modesto disordine neurocognitivo, mentre la HAD è relativa ad un quadro di demenza associata all'infezione (5). Tutte queste forme venivano diagnosticate con l'ausilio di test neurocognitivi standardizzati che potevano in tal modo consentire di valutare l'entità del danno neuronale e la sua prevalenza nelle diverse coorti di pazienti con infezione da HIV. Si scoprì così che in epoca pre-HAART era più elevata la prevalenza di quadri di HAD, verosimilmente dovuti al danno virale.

Con l'avvento della HAART ed il conseguente miglior controllo della replica virale, la HAD si era fortemente ridotta dal 20 al 50%, mentre al contrario era aumentata la prevalenza delle forme più lievi, ANI e MND, probabilmente indotte dagli antiretrovirali adottati (6). Per lungo tempo il successo terapeutico ed il miglioramento prognostico assicurato dalla terapia hanno fatto passare in secondo piano alcuni aspetti di tollerabilità a lungo termine, in particolare quella neurologica, soprattutto per la preponderanza dei quadri subclinici e per la mancanza di iniziale standardizzazione diagnostica. Coi criteri di Frascati si è avuta la possibilità di analizzare i pazienti in terapia antiretrovirale con disturbi neurologici subclinici, per cui l'attenzione della ricerca si è concentrata sulla comprensione dei meccanismi di eventuale danno neurotossico farmaco-indotto. D'altro canto, si era già visto in passato che i pazienti con maggior evidenza di disturbi neurologici erano quelli che avevano regimi con maggior penetrazione neuronale e che i disturbi di tipo neurocognitivo si riducevano alla sospensione della ART (7). Naturalmente sono maggiori i benefici della terapia che gli effetti collaterali, ma lo studio del danno neurologico da farmaci resta importante per impostare regimi meno impattanti sul SNC e produrre per il futuro molecole senza effetti collaterali di tipo neurocognitivo.
Il problema è ancora di grande attualità, ad esempio un lavoro recente di *Gonzalez et al.* mostra il tipo di danno neuronale associato alla terapia antiretrovirale (8). Gli autori focalizzano lo studio sugli astrociti, cellule del SNC importanti per il mantenimento dell'omeostasi e dell'integrità della barriera emato-encefalica (BEE). Agiscono mantenendo l'omeostasi del glutatione che a sua volta riduce lo stato ossidativo. I farmaci che superano la BEE possono danneggiare gli astrociti, ridurre il riassorbimento di glutammato e rilasciare citochine infiammatorie col risultato finale di un danno ossidativo agli stessi astrociti e ai neuroni (**Figura 1**).
Gli astrociti, danneggiati dai farmaci antiretrovirali, possono diventare senescenti (astrogliosi), con conseguente loro disfunzione e sofferenza neuronale. I meccanismi del danno possono essere diversi in base al tipo di farmaco coinvolto e questo deve far riflettere sul ruolo potenziale della ART e sul suo impatto sugli astrociti nella patogenesi della HAND (**Tabella 1**).

A differenza degli inibitori della proteasi di prima generazione, darunavir/c mostra una migliore *safety* neurologica

In passato sono stati molteplici i farmaci potenzialmente in grado di indurre neurotossicità a prescindere dalle classi di appartenenza, ma vanno fatte però delle considerazioni sulla *safety* degli antiretrovirali attualmente in uso.
In tal senso darunavir/cobicistat (DRV/c), a differenza dei PI di prima generazione, ha mostrato un ottimo profilo di sicurezza sul SNC dai dati di letteratura, come si evince sia dallo studio AMBER in cui era utilizzato nei pazienti naive, sia nello studio EMERALD che arruolava pazienti in *switch* (9-10). Questo senza pregiudicarne l'efficacia, in considerazione dell'ottima concentrazione di DRV/c nel

TAB. 1 Impatto di ciascuna classe di farmaci sulle funzioni astrocitarie

Funzione/Effetto degli astrociti	Classe di farmaci	Riferimenti
Senescenza	NRTI (TDF, FTC); NNRTI (EFV); PI (ATV); INSTI (DTG*)	Cohen et al. 2017
Stress ossidativo	PI (IDV, NFV, RTV)	Brandmann et al. 2012 Arend et al. 2013 Akay et al. 2014
Disfunzione mitocondriale	NNRTI (EFV)	Funes et al. 2015 Apostolova et al. 2015
Metabolismo della glutammina	PI (IDV, NFV, RTV)	Brandmann et al. 2012 Arend et al. 2013
Metabolismo del glucosio	NNRTI (8-OH-EFV)	Brandmann et al. 2013
Trasporto del glutammato	PI (LPV, APV)	Vivithanaporn et al. 2016
Omeostasi del calcio	NRTI (ABC); NNRTI (8-OH-EFV)	Nooka et al. 2017 Tovar-y-Romo et al. 2012

*Dati non pubblicati per DTG

Gonzales H et al. J Neuroimmune Pharmacol. 2021

TAB. 2 Eventi avversi (insonnia di grado 1-4) negli studi randomizzati con DTG

Studio	Braccio DTG	Braccio controllo
SINGLE	DTG:74/414	EFV: 52/419
SAILING	DTG:12/357	RAL: 14/362
FLAMINGO	DTG:19/242	DRV/r: 16/242
SPRING-1[a]	DTG:6/51	EFV: 6/50
SPRING-2	DTG:25/411	RAL: 19/411
ARIA	DTG:10/248	ATV/r: 8/247
STRIIVING[c]	DTG:10/276	CAR: 1/277
SWORD 1 e 2[b]	DTG: 2/513	CAR: 0/511
NEAT 022	DTG:7/204	PI: 8/208
Totale	165/2716 (6.1%)	124/2707 (4.5%)

[a] Eventi avversi dello studio STRIIVING inclusi fino a solo 24 settimane (da settimane 24-48, il braccio di controllo passava a DTG). Include eventi avversi di grado 1-4, soglia frequente per riportare eventi maggiori del 5%, tranne i seguenti.
[B] Eventi avversi dello studio SPRING-1 riportati ad una soglia di frequenza superiore del 3%.
[C] Solo eventi avversi dello studio SWORD 1 che determinavano interruzione del trattamento.

Hill A et al. Curr Opin HIV AIDS. 2018

SNC, dove la sua forma libera nel liquor supera l'IC_{90} per l'HIV (11). Questo lo rende un farmaco ideale per il controllo della replica virale in questo tipo di *reservoir*.
Anche doravirina, un nuovo NNRTI, sembra mostrare una *safety* neurologica migliore rispetto ad efavirenz (12).
Riguardo agli inibitori di integrasi, invece, sembrano emergere alcuni problemi di tollerabilità neurologica.

Anche i nuovi *long acting* dovranno soddisfare requisiti di tollerabilità neurologica a lungo termine

Una metanalisi di *A. Hill et al.* ha valutato la tollerabilità di dolutegravir (DTG) in termini cardiaci e neurologici (13). Gli autori non hanno riscontrato una significativa tossicità cardiaca, mentre relativamente all'impatto neurologico, è apparsa chiara la correlazione di DTG con l'insonnia (**Tabella 2**).
Un recente studio di *real life* su un'ampia coorte multicentrica europea, ha valutato 9702 pazienti trattati con INSTI, paragonando quelli che ricevevano DTG con quelli in terapia con raltegravir (RAL) ed elvitegravir (EVG) (14). I pazienti in DGT hanno presentato il più elevato tasso di sospensione a 6 mesi dall'inizio della terapia (44.2% DTG, 42.5% EVG, 17.3% RAL). La causa principale di sospensione del regime è stata la tossicità neurologica ed anche in tal caso ha interessato prevalentemente DTG (31.8% DTG, 23.4% EVG, 6.6% RAL).

L'analisi dell'impatto dei disturbi neurocognitivi legati alla ART a lungo termine è sicuramente interessante e serviranno altri studi per avere un quadro più chiaro. Questo sarà importante anche nell'ottica di nuovi regimi che avremo a disposizione, con nuove posologie che garantiranno una nuova farmacocinetica (*long acting*), ma analogamente dovranno assicurare una buona tollerabilità.

1. Decloedt EH, Maartens G. Neuronal toxicity of efavirenz: a systematic review. Expert Opin Drug Saf. 2013;12(6):841-6.
2. Hassine D, Gray F, Chekroun R et al. [Early cerebral lesions in HIV infection. Postmortem radio-pathologic correlations in non-AIDS asymptomatic seropositive patients]. J Neuroradiol. 1995;22(3):148-60.
3. Letendre S, Marquie-Beck J, Capparelli E et al. Validation of the CNS Penetration-Effectiveness rank for quantifying antiretroviral penetration into the central nervous system. Arch Neurol. 2008;65(1):65-70.
4. Arentoft A, Troxell K, Alvarez K et al. HIV Antiretroviral Medication Neuropenetrance and Neurocognitive Outcomes in HIV+ Adults: A Review of the Literature Examining the Central Nervous System Penetration Effectiveness Score. Viruses. 2022;14(6):1151.
5. Antinori A, Arendt G, Becker JT et al. Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. Neurology. 2007;69(18):1789-99.
6. Heaton RK, Franklin DR Jr, Deutsch R, Letendre S et al. CHARTER Group. Neurocognitive change in the era of HIV combination antiretroviral therapy: the longitudinal CHARTER study. Clin Infect Dis. 2015;60(3):473-80.
7. Robertson KR, Su Z, Margolis DM et al. Neurocognitive effects of treatment interruption in stable HIV-positive patients in an observational cohort. Neurology. 2010 ;74(16):1260-6.
8. Gonzalez H, Podany A, Al-Harthi L et al. The far-reaching HAND of cART: cART effects on astrocytes. J Neuroimmune Pharmacol. 2021;16(1):144-158.
9. Eron JJ, Orkin C, Gallant J et al. AMBER study group. 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.
10. Orkin C, Molina JM, Negredo E et al. EMERALD study group. 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.
11. Croteau D, Rossi SS, Best BM et al. CHARTER Group. Darunavir is predominantly unbound to protein in cerebrospinal fluid and concentrations exceed the wild-type HIV-1 median 90% inhibitory concentration. J Antimicrob Chemother. 2013;68(3):684-9.
12. Gatell JM, Morales-Ramirez JO, Hagins DP et al. Doravirine dose selection and 96-week safety and efficacy versus efavirenz in antiretroviral therapy-naive adults with HIV-1 infection in a Phase IIb trial. Antivir Ther. 2019;24(6):425-435.
13. Hill AM, Mitchell N, Hughes S, Pozniak AL. Risks of cardiovascular or central nervous system adverse events and immune reconstitution inflammatory syndrome, for dolutegravir versus other antiretrovirals: meta-analysis of randomized trials. Curr Opin HIV AIDS. 2018;13(2):102-111.
14. Greenberg L, Ryom L, Wandeler G et al.; RESPOND Study Group. Uptake and Discontinuation of Integrase Inhibitors (INSTIs) in a Large Cohort Setting. J Acquir Immune Defic Syndr. 2020;83(3):240-250.

INFLAMMOLOGY

RETHINK INFLAMMATION. GOING BEYOND.

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

www.inflammology.org

20th European Meeting on HIV & Hepatitis

Parigi, 8-10 giugno 2022

Alessia Lai, Annalisa Bergna
Università degli Studi di Milano

Il 20th European Meeting on HIV & Hepatitis si è aperto con un intervento di **D. Paraskevis** (*University of Athens*) sull'impatto ed evoluzione virale di SARS-CoV-2. L'idea che i virus si evolvano per essere meno virulenti è uno dei miti più persistenti sull'evoluzione dei patogeni insieme alla convinzione che l'ampia copertura vaccinale e l'immunità naturale possano in futuro garantire infezioni lievi. A livello di popolazione, l'evoluzione antigenica, in risposta alle pressioni immunitarie dell'ospite, e la fuga immunitaria possono aumentare i tassi di reinfezione e di malattie gravi. La variante successiva ad Omicron dovrà essere antigenicamente differente da quest'ultima e dalle *Variant Of Concern* (VOC) precedenti per superarne l'immunità. Analisi basate su orologi molecolari hanno datato la scissione di Omicron da altri lignaggi a più di un anno prima della sua comparsa suggerendo la possibilità che esistano o si stiano attualmente formando altre varianti antigenicamente divergenti che potrebbero ancora non essere emerse (1).
N. de Prost (*Henri Mondor University Hospital, Francia*), sottolinea la presenza di fenotipi clinici differenti associati alle diverse varianti di SARS-CoV-2 e alle caratteristiche della popolazione considerata. Ci sono dati discrepanti sul rischio di ospedalizzazione e mortalità dei pazienti infetti da Omicron poichè correggendo i dati per variabili di confondimento quali età, presenza di comorbidità e stato di vaccinazione, i rischi di ricovero e mortalità risultano pressochè identici nelle differenti ondate epidemiche.
O. Schwartz (*Institut Pasteur, Francia*) ha presentato diversi studi di valutazione della sensibilità dei diversi *sublineages* della variante Omicron sottolineando una ridotta sensibilità di BA.1 e BA.2 ai mAbs quali casirivimab (CAS) + imdevimab (IMD) e cilgavimab (CIL) + tixagevimab (TIX) ma non bebtelovimab (2). A tal proposito, lo studio proposto da **L. Fiaschi** (*University of Siena, abstract #5*) ha confermato, attraverso saggi di neutralizzazione *in vitro*, la mancata suscettibilità di BA.1 verso CAS/CIL e la combinazione di bamlanivimab/etesevimab, a differenza delle varianti WT, Delta e AY.4.2 e la suscettibilità a sotrovimab.
Gli studi di efficacia di CAS/IMD (**R. Paredes**, *IrsiCaixa AIDS Research Institute, Spagna*) hanno evidenziato una significativa riduzione della mortalità nei pazienti sieronegativi differentemente dai soggetti sieropositivi (3); nessuna differenza è stata invece riscontrata nello stato sierico per CIL+TIX. Sebbene poche mutazioni di resistenza siano state riscontrate in letteratura rispetto a queste combinazioni, il loro esteso utilizzo richiede una sorveglianza post-genomica soprattutto in presenza di viremia persistente. Ad oggi esistono più di 100 trial di fase 3-4 per lo sviluppo di farmaci antivirali contro SARS-CoV-2 (**D. Kuritzkes**, *Harvard Medical School, USA*) tra i quali, S-217622, bemnifosbuvir e ensovibep (**Figura 1**).

Dal convegno *highlight* sull'evoluzione di SARS-CoV-2, sulla sensibilità delle varianti e sulle nuove terapie

AM Geretti (*King's College London*) ha sottolineato l'impatto della pandemia da COVID-19 sui pazienti HIV positivi, dalla riduzione della richiesta di test per HIV, al calo del 20% delle nuove diagnosi in Europa, come conseguenza delle restrizioni legate alla pandemia e all'interruzione del rapporto medico-paziente, della somministrazione di ART, dell'utilizzo della PrEP e un impatto sulla salute mentale. L'81% delle nuove infezioni nel 2020 sono state riscontrate nei Paesi dell'Est, con un aumento tra gli IDU.

La seconda giornata è stata dedicata a HIV-1 con una iniziale lettura di **P.M. Girard** (*University Pierre et Marie Curie, Francia*) sulle terapie *long acting*, anche sulla scorta della recente approvazione del regime cabotegravir + rilpivirina (CAB+RPV), legata al successo virologico ed al mantenimento di elevata efficacia dimostrata negli studi FLAIR, ATLAS, ATLAS-2M e LATTE-2 (4-5).
Nei fallimenti osservati si è notata una bassa proporzione di resistenza (1%) principalmente correlata a RPV, con un 20% di effetti collaterali legati al dolore sul sito di inoculo. Nonostante questi nuovi e potenti farmaci rappresentino un enorme progresso della terapia non sono probabilmente la risposta ai problemi di aderenza; i dati di *real life*, relativi al centro di Parigi, hanno evidenziato che i pazienti candidati

al trattamento dovrebbero non avere controindicazioni o interazioni con altri farmaci, non presentare evidenze anche passate di resistenza o precedente fallimento a NNRTI o INI e dovrebbero essere adulti soppressi (RNA <50 copie/ml), in grado di impegnarsi a programmare le visite di dosaggio e capire l'importanza di aderire al programma iniziale, quindi ogni due mesi. I dati del trial CALIBRATE con il regime LEN+FTC/TAF (lenacapavir/emtricitabina/tenofovir alafenamide) nei soggetti *naive* a 54 settimane, hanno riportato un basso numero di effetti collaterali associati al dolore nel sito di inoculo e solo due soggetti con resistenza per incompleta aderenza a FTC/TAF; nello studio CAPPELLA (6) in soggetti *experienced* si conclude come LEN sottocutaneo in combinazione con un regime di *background* ottimizzato porti a tassi elevati di soppressione virologica e recupero immunologico e sia ben tollerato, supportandone l'utilizzo nel paziente multiresistente. Molti degli studi su islatravir (ISL) hanno visto invece lo stop degli arruolamenti a causa dell'osservato decremento dei linfociti CD4 associato all'aumento di concentrazione del farmaco che saranno oggetto di studi di dosaggio (**R. Campo**, *MSD*).

Per i nuovi farmaci antiretrovirali **A. Marcelin** (*UPMC, Francia*) ha indicato la necessità dell'esecuzione del test di resistenza per l'inibitore dell'ingresso fostemsavir (FTR) che incontra però difficoltà di esecuzione legate alla variabilità del gene env, ma non per ibalizumab (IBA), per il quale occorre definire i determinanti genetici di resistenza. L'emergenza di resistenza al fallimento con CAB e LEN renderebbero utile l'esecuzione del test. Sebbene anche la resistenza trasmessa per gli INI di seconda generazione nei paesi del consorzio MEDITRES (Francia, Grecia, Spagna, Italia e Portogallo) mostri bassi livelli negli anni recenti (2018-2021, 6/2705, 0.23%) una continua sorveglianza rimane necessaria (**F. Garcia**, *Hospital Universitario San Cecilio, Spagna*). La sessione dedicata alle nuove tecnologie nella virologia ha visto due presentazioni di **M. Delporte** (*Ghent University, Belgio*) sulla quantificazione del *reservoir* latente di HIV mediante metodiche 3-plex (target: DNA totale, PSI-Ψ RNA packaging signal, e env) e 5-plex (target: env, gag, pol, PSI e DNA totale) in Digital PCR. Nonostante l'esigua numerosità dei pazienti testati (50 e 16) entrambi i metodi hanno mostrato un limite di rilevazione di 5 copie/µl e una buona capacità di distinguere virus intatti e difettivi che si attestavano sul 5.6% del totale.

In ambito HIV, update sui *long acting* attuali e futuri, sull'utilizzo dei test di resistenza e sui vaccini contro HIV

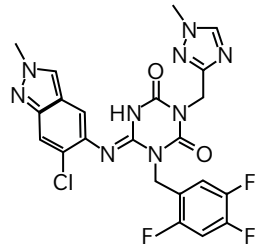
Il successo dell'impiego della tecnologia a mRNA per i vaccini contro SARS-CoV-2 ha ravvivato la speranza del suo utilizzo per la costruzione di un vaccino efficace contro HIV-1. Tuttavia come riportato da **G. Silvestri** (*Emory University School of Medicine, USA*) vi sono 5 caratteristiche essenziali dell'infezione da HIV che complicano la progettazione del vaccino ma anche importanti acquisizioni recenti da poter sfruttare (**Figura 2**) (7-10).

Il terzo giorno, focalizzato sui virus epatitici, si è aperto con un intervento di **J. Guedj** (*Universitè de Paris*) sull'im-

FIG. 1 Nuovi farmaci antivirali in fase di studio per il trattamento di SARS-CoV-2

S-217622

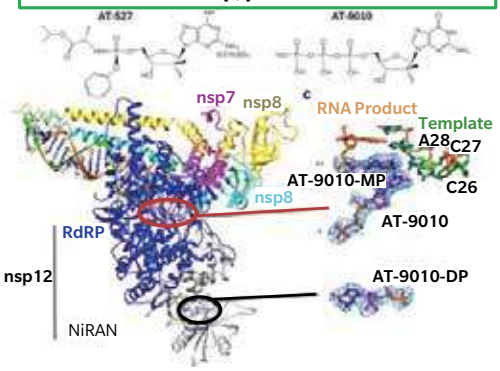
Inibitore della proteasi 3CL



- Rapida *clearance* di SARS-CoV-2;
- Significativa e rapida diminuzione del titolo virale e/o dell'RNA virale al giorno 4 di trattamento (dopo la 3ª dose) rispetto al placebo (https://www.shionogi.com/content/dam/shionogi/global/-news/pdf/2022/02/e_220225.pdf);
- Miglioramento dei sintomi respiratori e febbrili;
- Ben tollerato con assenza di eventi avversi gravi o morte;
- In corso studi di fase III: SCORPIO-SR in pazienti con sintomi lievi/moderati e SCORPIO-HR in soggetti a rischio di severe complicazioni.

Bemnifosbuvir (AT-527)

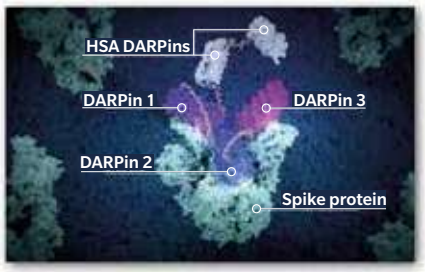
Inibitore della RdRp, pro farmaco di AT-9010



- Attività antivirale in pazienti ad alto rischio con sintomi lievi/moderati: riduzione della carica virale di circa 0,5 log10 al giorno 7 (Studio MOONSONG di fase 2; www.ateapharma.com);
- Farmaco ben tollerato e senza evidenti effetti avversi (Studio *MORNINGSKY* di fase 3);
- Riduzione del 71% delle ospedalizzazioni (p=0.047) anche nei soggetti ad alto rischio.

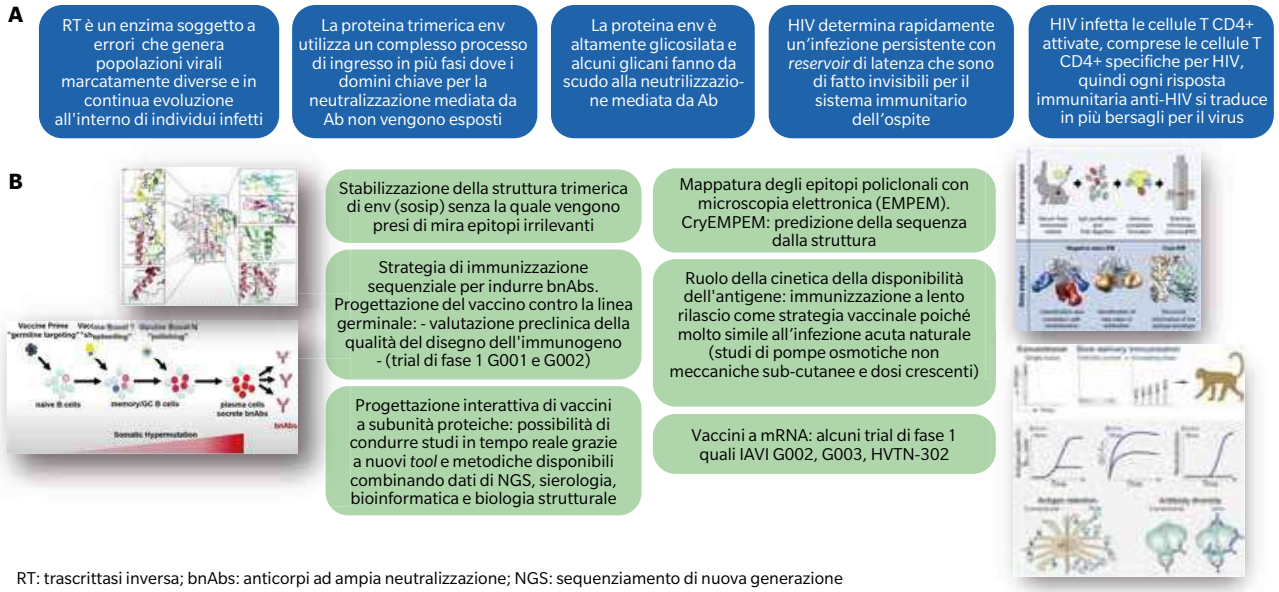
Ensovibep (MP0420)

DARpin (*Designed ankyrin repeat proteins*)



- Elevato potenziale di neutralizzazione contro le varianti virali.
- Buona tolleranza al farmaco e nessun evento avverso (Studio EMPATHY di fase 2-3).

FIG. 2 Riassunto delle peculiari caratteristiche di HIV-1 che complicano lo sviluppo di un vaccino (A) e delle recenti acquisizioni correlate (B)



RT: trascrittasi inversa; bnAbs: anticorpi ad ampia neutralizzazione; NGS: sequenziamento di nuova generazione

plementazione dei modelli matematici per la comprensione della dinamica virale di HBV; tali modelli ad oggi funzionano bene solo sul breve periodo ma, implementati con ulteriori parametri come HBsAg, HBeAg e RNA, permetterebbero una valutazione sul lungo periodo (5 anni dall'inizio del trattamento), la comparazione dei nuovi trattamenti di combinazione con i precedenti e l'ottimizzazione della durata del trattamento e del dosaggio, anche a livello del singolo paziente.

V. Svicher (*Università di Roma Tor Vergata*), sottolinea la necessità di standardizzare e ottimizzare i saggi per la quantificazione dell'HDV-RNA, influenzati da diversità genetica dei diversi genotipi e dalla struttura complessa del genoma, per il monitoraggio della progressione della malattia e la risposta virologica ai farmaci. Anche i marcatori di HBV potrebbero avere un ruolo nella caratterizzazione dell'attività replicativa di HDV.

Forte l'interesse sulle nuove strategie terapeutiche per il trattamento di HBV/HDV

G. Papatheodoridis (*University of Athens*) ha presentato tra le strategie terapeutiche per il trattamento di HBV/HDV, l'utilizzo di bulevirtide, inibitore dell'ingresso, approvato nel 2020 e lonafarnib, inibitore della farnesiltransferasi anche in combinazione con ritonavir e PegIFNα (11), a sottolineare l'importanza dell'uso combinato di farmaci con diversi meccanismi di azione per migliorare ulteriormente i tassi di risposta, come già evidenziato per PegIFNα/ADV e PegIFNα/TDF.

1. Markov PV, Katzourakis A, Stilianakis NI. Antigenic evolution will lead to new SARS-CoV-2 variants with unpredictable severity. Nat Rev Microbiol. 2022;20:251-252.
2. Bruel T, Hadjadj J, Maes P, et al. Serum neutralization of SARS-CoV-2 Omicron sublineages BA.1 and BA.2 in patients receiving monoclonal antibodies. Nat Med. 2022; 28:1297–1302.
3. RECOVERY Collaborative Group. Casirivimab and imdevimab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. Lancet. 2022;399:665-676.
4. Swindells S, Andrade-Villanueva JF, Richmond GJ, et al. Long-Acting Cabotegravir and Rilpivirine for Maintenance of HIV-1 Suppression. N Engl J Med. 2020;382:1112-1123.
5. Overton ET, Richmond G, Rizzardini G, et al. Long-acting cabotegravir and rilpivirine dosed every 2 months in adults with HIV-1 infection (ATLAS-2M), 48-week results: a randomised, multicentre, open-label, phase 3b, non-inferiority study. Lancet. 2021;396:1994-2005.
6. Segal-Maurer S, DeJesus E, Stellbrink HJ, et al. Capsid Inhibition with Lenacapavir in Multidrug-Resistant HIV-1 Infection. N Engl J Med. 2022;386:1793-1803.
7. Sanders RW, Moore JP. Virus vaccines: proteins prefer prolines. Cell Host Microbe. 2021;29:327-333.
8. Bianchi M, Turner HL, Nogal B, et al. Electron-Microscopy-Based Epitope Mapping Defines Specificities of Polyclonal Antibodies Elicited during HIV-1 BG505 Envelope Trimer Immunization. Immunity. 2018;49:288-300.
9. Antanasijevic A, Bowman CA, Kirchdoerfer RN, et al. From structure to sequence: Antibody discovery using cryoEM. Sci Adv. 2022;8:eabk2039.
10. Cirelli KM, Carnathan DG, Nogal B, et al. Slow Delivery Immunization Enhances HIV Neutralizing Antibody and Germinal Center Responses via Modulation of Immunodominance. Cell. 2019;177:1153-1171.e28.
11. Koh C, Da BL, Glenn JS. HBV/HDV Coinfection: A Challenge for Therapeutics.Clin Liver Dis. 2019;23:557-572.

AIDS 2022

Montreal 29 luglio - 2 agosto 2022

Silvia Nozza
Divisione di Malattie Infettive IRCCS Centro S. Raffaele del Monte Tabor, Università Vita-Salute, Milano

Tra le diverse tematiche al centro della discussione durante la recente 24ª edizione canadese dell'*International AIDS Conference*, presentiamo un *report* focalizzato sugli argomenti più importanti.

Prevenzione

I targets UNAIDS 95-95-95 auspicabili entro il 2030 sono obiettivi difficili da raggiungere.
L'incidenza dell'infezione da HIV rimane elevata in alcune popolazioni, in particolare nelle donne transgender, che hanno più difficoltà di accesso al test e alla PrEP (**A. Wirtz**, *abstract OAC0403*). La pandemia da COVID-19 ha limitato l'accesso ai test e alla prevenzione farmacologica.
La PrEP si conferma lo strumento più efficace a disposizione dei clinici nella riduzione dell'infezione da HIV, anche se l'accesso alla prevenzione non è equo (**P. Sullivan**, *abstract OALBX0106*), in quanto la maggior parte delle persone che accedono ai servizi di prevenzione in USA è bianca, in costante aumento, a differenza delle popolazioni nera e ispanica, con accesso limitato.
La PrEP *long acting* con cabotegravir conferma la sua efficacia sia nella popolazione femminile cisgender (studio HPTN084 **S. Delany-Moretlwe**, *abstract OALBX0107*), con solo 6 casi di infezione da HIV, che nella popolazione femminile transgender (**B. Grinsztejn**, *abstract EPLBC04*), cioè nelle due popolazioni con minore risposta alla PrEP per os.

Terapia antiretrovirale

La terapia con B/F/TAF conferma la sua efficacia a 5 anni nel trattamento di persone con infezione da HIV naive (**P. Sax**, *abstract EPB150*); 9/634 arruolati hanno eseguito il test di resistenza, senza riscontro di mutazioni per le classi di farmaci NRTI e INSTI. Lo studio conferma l'elevata barriera genetica della triplice terapia.
La duplice terapia con lamivudina e dolutegravir mantiene la soppressione virologica a 144 settimane in 187 persone arruolate nel trial SIMPL'HIV (**AL. Marinosci**, *abstract OAB0302*), confermando l'efficacia e la tollerabilità di precedenti studi clinici.

Dal convegno emerge la scarsa equità dell'accesso ai servizi di PrEP, ritenuta il miglior strumento per ottenere la riduzione dell'infezione da HIV

Il farmaco lenacapavir *long acting* è una strategia utilizzata per il trattamento delle persone con infezione da HIV resistenti alla terapia antiretrovirale; nello studio CAPELLA 8/72 partecipanti hanno sviluppato resistenza al farmaco, associata ad una monoterapia funzionale in assenza di farmaci attivi in associazione (**N. Margot**, *abstract EPB240*). Anche in persone altamente resistenti alla terapia antiretrovirale, l'utilizzo di almeno due farmaci attivi rimane auspicabile anche in presenza di una nuova classe di farmaci.

Tollerabilità

I risultati a 192 settimane dello studio ADVANCE confermano l'aumento di peso corporeo nelle persone trattate con dolutegravir, maggiore nella popolazione femminile e in associazione con TAF/FTC (**F. Venter**, *abstract PELBB01*).
In 4 coorti USA l'aumento di peso osservato è maggiore nella popolazione naive che in quella experienced (**O. Robineau**, *abstract EPB118*); il gruppo che ha un aumento maggiore di peso è quello che modifica il *backbone* da TDF/FTC a TAF/FTC, con un incremento di 1.9 kg in 12 mesi di trattamento; tuttavia, anche nelle persone che non modificano la ART si osserva un aumento di peso di 1.4 kg. La possibile interpretazione è il raggiungimento di uno stato di benessere non presente in assenza della terapia antiretrovirale.
La terapia *long acting* con cabotegravir e rilpivirina ha un effetto neutro sul peso e sul quadro lipidico (**P. Patel**, *abstract EPB183*). Sono state presentate una serie di modalità pratiche per diminuire le reazioni nei siti di iniezione, come la velocità lenta di somministrazione del farmaco e la diminuzione della temperatura, portando rilpivirina a temperatura ambiente prima della somministrazione.
Un update dello studio Tsepamo ha mostrato una preva-

Presentati i dati del confronto tra regimi di triplice ART nei pazienti con HIV e coinfezione con virus dell'epatite B

lenza dei difetti del tubo neurale nello 0.11% dei bambini nati da donne che assumevano dolutegravir, senza differenza con altri gruppi di trattamento (**R. Zash**, *abstract PELBB02*). Questi dati supportano la decisione delle linee guida WHO di utilizzare DTG in prima linea indipendentemente da sesso ed età.

Coinfezioni

L'ospedalizzazione e la mortalità per le principali infezioni opportunistiche in USA sono diminuite dal 2010 al 2018; il lavoro non ha analizzato gli anni della pandemia da COVID-19 (**C. Bielick**, *abstract PESAC10*).
La coinfezione HBV/HIV richiede il trattamento con triplice terapia antiretrovirale. Lo studio ALLIANCE (**A. Avihingsanon**, *abstract OALBX0105*) ha confrontato i regimi B/F/TAF e DTG/TDF/FTC: a parità di efficacia immunovirologica per il trattamento dell'infezione da HIV, la combinazione B/F/TAF si è rivelata più efficace nella perdita dell'HBsAg (12.6% vs 5.8%) e dell'HBeAg (25.6% vs 14.4%).
Le persone con infezione da HIV hanno un rischio più elevato di ospedalizzazione da COVID-19 rispetto alle persone senza infezione da HIV (**S. Bertagnolio**, *abstract OAB0404*).

Cura dell'infezione da HIV

È stato presentato il caso della quinta persona con infezione da HIV guarita dopo un trapianto di cellule staminali per una leucemia mieloide acuta, da donatore con CCR5-Delta32/Delta32; si tratta di un uomo di 66 anni, con infezione da HIV nota dal 1988, senza segni di infezione e risposta cellulare ed umorale contro HIV a 12 mesi dal trapianto (**J. Dickter,** *abstract 12508*). E' stato anche presentato il caso di una donna di Barcellona trattata durante l'infezione acuta da HIV (stadio Fiebig V) e post treatment controller (**N. Climent**, *abstract 5149*).

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. Ronca
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.

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di **segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sito web dell'Agenzia Italiana del Farmaco. a questo link: https://www.aifa.gov.it/web/guest/content/segnalazioni-reazioni-avverse**[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.

1. DOVATO. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

ViiV Healthcare

PM-IT-DLL-ADVT-220001
Depositato presso AIFA in data 03/08/2022
© 2022 ViiV Healthcare group of companies. All right reserved.
Trademarkes are owned by or licensed to ViiV Healthcare group of companies.

Consulta il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto attraverso il QR code

effetti

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

GILEAD Creating Possible

GSK

ViiV Healthcare