ISSN: 2612-2618

ReAd*files*

www.readfiles.it

Trimestrale di aggiornamento medico Anno XXIV - N.3 SETTEMBRE 2023 Fondata da **Mauro Moroni**

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

Editoriale

Il futuro della ricerca a 40 anni dalla scoperta di HIV pag. 5

HIV

Il valore delle resistenze genotipiche di HIV nel 2023 pag. 14

HIV e terapia genica: un legame a doppio senso pag. 21

COVID-19

Nuove prospettive e strategie vaccinali anti-SARS-CoV-2 pag. 9

Infezioni

K pneumoniae, stipite ipermucoso pag. 38

Epatiti

Le Linee Guida EASL di pratica clinica sul virus dell'epatite delta pag. 24

Colangiti croniche idiopatiche dell'adulto pag. 31

BIKTARVY®

bictegravir 50mg/emtricitabine 200mg/
tenofovir alafenamide 25mg tablets

For today, tomorrow, and the days to come

Con un'efficacia e una tollerabilità dimostrate fino a 5 anni, 0 resistenze emergenti al trattamento e <1% di interruzioni del trattamento nei trial clinici, puoi essere confidente nei dati di BIKTARVY®[1]

La sicurezza e l'efficacia di BIKTARVY® come terapia iniziale sono state stabilite in due studi di fase 3, randomizzati, in doppio cieco, verso controllo attivo: studio 1489 (rispetto a DTG/ABC/3TC) e studio 1490 (rispetto a DTG + FTC/TAF). Entrambi gli studi hanno dimostrato che BIKTARVY® non è inferiore ai regimi basati su DTG, con alti tassi di soppressione virologica e nessuna resistenza emergente al trattamento per 144 settimane. Dopo 144 settimane di follow-up randomizzato, un'estensione in aperto ha valutato BIKTARVY® a 240 settimane. Dei 634 partecipanti randomizzati a BIKTARVY®, 519 hanno completato il trattamento in doppio cieco e 506/634 (80%) hanno partecipato all'estensione in aperto di 96 settimane, che è stata completata da 444/506 (88%) partecipanti. L'efficacia era basata sull'outcome secondario della percentuale di partecipanti con HIV-1 RNA <50 copie/mL a 240 settimane (utilizzando i metodi missing = excluded e missing = failure).[1]
Tra i pazienti con dati virologici disponibili, il 98,6% (IC 95% [97,0%-99,5%], 426/432) ha mantenuto l'HIV-1 RNA <50 copie/mL alla settimana 240 (missing = excluded); quando i dati virologici mancanti sono stati considerati un fallimento, il 67,2% (IC 95% [63,4%-70,8%], 426/634) ha mantenuto l'HIV-1 RNA <50 copie/mL.[1] Non è stata rilevata alcuna resistenza emergente al trattamento con BIKTARVY®. Eventi avversi farmaco correlati hanno portato all'interruzione del trattamento in una percentuale <1% dei partecipanti (n=5/634).[1]

BIKTARVY® è indicato per il trattamento dell'infezione da virus dell'immunodeficienza umana di tipo 1 (HIV-1) in pazienti adulti e pediatrici di età pari o superiore a 2 anni e con peso corporeo di almeno 14 kg senza evidenza presente o passata di resistenza virale alla classe degli inibitori dell'integrasi, a emtricitabina o a tenofovir (vedere paragrafo 5.1).[2]

Bibliografia

1. Sax PE et al. Bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide as initial treatment for HIV-1: five-year follow-up from two randomized trials. EClinicalMedicine 2023;59:101991; 2. 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. Il medicinale è rimborsato 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.

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.
BIKTARVY® (bictegravir 30 mg/emtricitabina 120 mg/tenofovir alafenamide 15 mg) 30 compresse rivestite con film in flacone non disponibile sul mercato.
BIKTARVY® (bictegravir 30 mg/emtricitabina 120 mg/tenofovir alafenamide 15 mg) 90 compresse rivestite con film in flacone non disponibile sul mercato.

Materiale di informazione medico-scientifica 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.

RCP

SCARICA
BIKTARVY®
RCP

Data deposito AIFA: 25/07/2023 - Codice AIFA HIV23129

GILEAD
Creating Possible

EDITORIALE

Il futuro della ricerca a 40 anni dalla scoperta di HIV — pag. 5
Intervista a **Paolo Lusso**

VACCINI COVID-19

Nuove prospettive e strategie vaccinali anti-SARS-CoV-2 — pag. 9
Marco Cavaleri

CLINICA HIV

Il valore delle resistenze genotipiche di HIV nel 2023 — pag. 14
Andrea De Vito, Rossana Scutari, Francesca Ceccherini-Silberstein, Sergio Lo Caputo, Stefano Rusconi

Razionale virologico della *Rapid-start* ART — pag. 18
Maria Santoro

HIV e terapia genica: un legame a doppio senso — pag. 21
Serena Scala, Alessandro Aiuti

CLINICA EPATITI

Le Linee Guida EASL di pratica clinica sul virus dell'epatite delta — pag. 24
Mario Rizzetto

Bulevirtide nell'epatite cronica D: i dati dopo le prime 48 settimane di terapia dello studio di fase 3 — pag. 29
Antonino Picciotto

Colangiti croniche idiopatiche dell'adulto — pag. 31
Paolo Muratori, Alessandro Granito

Budesonide nell'epatite cronica autoimmune: alternativa a prednisone? — pag. 34
Mario Pirisi

CLINICA INFEZIONI BATTERICHE E FUNGINE

Klebsiella pneumoniae, stipite ipermucoso — pag. 38
Giusy Tiseo, Marco Falcone

TERAPIA HIV

Failure to PrEP — pag. 41
Eugenio Milano

TERAPIA INFEZIONI BATTERICHE E FUNGINE

Infezioni gravi da *Acinetobacter* spp: terapie attuali e future — pag. 44
Alessandro Russo

CONGRESS REPORT

European Meeting on HIV & Hepatitis - Roma 7-9 giugno 2023 — pag. 47
Alessia Lai, Annalisa Bergna

ReAd*files*

TRIMESTRALE DI AGGIORNAMENTO MEDICO
N. 3 SETTEMBRE 2023 - ANNO XXIV

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

COORDINAMENTO COMITATO DI REDAZIONE
A. Castagna, Milano; L. Meroni, Milano; S. Rusconi, Legnano (MI)

COMITATO DI REDAZIONE
S. Bonora, Torino; M. Borderi, Bologna; R. Bruno, Pavia; E. Bugianesi, Torino; A. Castagna, Milano; A. Di Biagio, Genova; S. Fagiuoli, Bergamo; M. Falcone, Pisa; M. Fasano, Bari; F. Franzetti, Busto Arsizio (VA); M. Giuliano, Roma; P. Lampertico, Milano; M. Lichtner, Latina; S. Lo Caputo, Foggia; G. Madeddu, Sassari; P. Maggi, Caserta; F. Maggiolo, Bergamo; G.C. Marchetti, Milano; A. Marzano, Torino; L. Meroni, Milano; L. Milazzo, Milano; G. Missale, Parma; S. Petta, Palermo; C. Pinnetti, Roma; D. Prati, Milano; M. Puoti, Milano; S. Rusconi, Legnano (MI); V. Svicher, Roma; C. Torti, Catanzaro; L.V. Valenti, Milano; M. Viganò, Milano

COMITATO SCIENTIFICO
A. Aghemo, Rozzano (MI); P. Andreone, Bologna; M. Andreoni, Roma; A. Andriulli, S.G. Rotondo (FG); M. Angelico, Roma; A. Antinori, Roma; S. Antinori, Milano; G. Antonelli, Roma; M. Brunetto, Pisa; S. Bruno, Rozzano (MI); L. Calza, Bologna; A.M. Cattelan, Padova; R. Cauda, Roma; M. Clementi, Milano; A. Craxì, Palermo; A. d'Arminio Monforte, Milano; G. De Socio, Perugia; G. Di Perri, Torino; M. Galli, Milano; G.B. Gaeta, Napoli; A. Gori, Milano; C. Giaquinto, Padova; G. Ippolito, Roma; C.M. Mastroianni, Roma; C. Mussini, Modena; G. Nunnari, Messina; C.F. Perno, Roma; N. Petrosillo, Roma; A. Picciotto, Genova; G. Raimondo, Messina; G. Rezza, Roma; G. Rizzardini, Milano; T. Santantonio, Foggia; G. Saracco, Torino; F. Starace, Modena; E. Tacconelli, Verona; G. Taliani, Roma; M. Tavio, Ancona; S. Vella, Roma; M. Zazzi, Siena; A.L. Zignego, Firenze

Il futuro della ricerca a 40 anni dalla scoperta di HIV

Intervista a **Paolo Lusso**, del National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health di Bethesda, USA

Nell'immaginario collettivo l'epidemia di AIDS viene quasi sempre associata al riconoscimento dei primi casi nel 1981, ma il fatto di maggior rilievo a nostro avviso è la scoperta del virus della immunodeficienza umana nel 1983. A 40 anni da questa data, abbiamo incontrato *online* il dottor **Paolo Lusso**, direttore della *Viral Pathogenesis Section del National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health*, al quale abbiamo chiesto di condividere con noi il suo "vissuto" ed i suoi ricordi di quell'evento.

Robert Gallo e Paolo Lusso

"*Io ho fatto parte del gruppo diretto da Bob Gallo al National Cancer Institute di Bethesda, che ha pubblicato l'isolamento del virus HIV nel 1984, un anno dopo il gruppo francese di Luc Montagnier. Sulla questione della primogenitura dell'isolamento del virus è ormai accettata da parte della comunità scientifica l'equa divisione dei meriti tra i due gruppi di ricerca: l'identificazione del virus da parte dei francesi non avrebbe avuto luogo senza i risultati ottenuti in precedenza dall'équipe di Gallo, come l'identificazione dei metodi di coltura dei retrovirus e del primo retrovirus umano: l'HTLV-1. Senza dubbio le ricerche su HIV sono state rese molto più semplici grazie al modello dell'HTLV-1.*
Nel laboratorio di Gallo in quegli anni erano venuti diversi scienziati per formarsi sui metodi di studio, coltura, espansione e caratterizzazione dei retrovirus umani, tra i quali Francoise Barrè-Sinoussi, che, tornata in Francia, li ha applicati con grande successo, pubblicando nel 1983 i dati su Science (1). Apro qui una parentesi: come ha raccontato Bob Gallo in una recente intervista (2), la prima versione dell'articolo dei francesi era stata rifiutata da Nature, e Gallo ha suggerito loro di sottoporlo a Science, di cui era revisore, ed egli stesso ha apportato diversi miglioramenti al manoscritto, favorendone la pubblicazione. Fondamentale per la scoperta era stata l'intuizione da parte dei ricercatori francesi dell'aggiunta continua di linfociti CD4 alla coltura, dal momento che il virus continuava a distruggerli smettendo così di replicarsi, mentre il gruppo di Gallo è poi riuscito a far crescere il virus in una linea cellulare continua l'anno successivo (3), dato fondamentale per la messa a punto del primo test diagnostico per rilevare la presenza di anticorpi contro il virus nel sangue (4-6). Purtroppo, dopo un primo periodo di collaborazione tra Gallo e Montagnier, è arrivata la controversia sul brevetto per i ricavi del test del sangue, e questo ha creato molti problemi: tra i due centri di ricerca è iniziata una vera e propria "guerra" segnata anche da prese di posizione importanti, come la ritardata introduzione in Francia del test messo a punto dal team di Gallo, che ha causato il mancato riconoscimento del sangue infetto che veniva trasfuso nei soggetti emofilici (7).

Ricordo quel periodo come eccitante e convulso. Sicuramente il riconoscimento dei primi casi di polmonite interstiziale da Pneumocystis carinii nel 1981 dai CDC di Atlanta avrebbe potuto essere solo una delle tante segnalazioni di fenomeni patologici inusuali: nessuno scienziato vi aveva prestato particolare attenzione, come anche Gallo stesso ha poi ammesso. Ricordo nel 1982 nel Reparto di Medicina Interna delle Molinette di Torino il primo caso di un uomo che presentava tutti i sintomi che oggi attribuiremmo all'AIDS - anemia, linfocitopenia, infezioni opportunistiche - e del quale noi, senza precauzioni particolari, studiammo sangue e midollo arrivando ad una diagnosi di "anemia refrattaria". Anche in reparti universitari di alto livello la conoscenza di questa malattia era ancora minima. Ci si rese conto della sua importanza solo quando l'ondata delle infezioni diventò irrefrenabile da entrambe le parti dell'Atlantico.

> "Senza la scoperta dei retrovirus umani HTLV-I e II, individuare l'HIV sarebbe stato molto più difficile, perché il concetto stesso di retrovirus umano era estraneo alla comunità scientifica e difficile da accettare"

In questo flusso di eventi mi piace ricordare alcuni eroi poco celebrati: prima di tutto i clinici che, grazie ad una mente inquisitiva e all'intuito biologico ed epidemiologico, hanno rappresentato una delle "chiavi" principali di queste scoperte, come Jaques Leibowitch e Willy Rozenbaum a Parigi che segnalarono a Montagnier e colleghi l'importanza di studiare i primi casi di AIDS ed ebbero l'idea di offrire i campioni clinici ideali per le ricerche, i linfonodi. Grande merito va riconosciuto a Jean Claude Chermann, che era a capo dell'èquipe di Barrè Sinoussi, al quale si deve l'idea dell'aggiunta dei CD4 alle colture e di utilizzare un anticorpo anti-IFN per ridurre i meccanismi antivirali naturali nelle colture.

Tornando al filo della nostra storia, l'identificazione di HIV giunge come una liberazione per noi ricercatori, trattandosi di una malattia gravissima e difficilmente arginabile.
Il limite principale del lavoro dei francesi era che il retrovirus era stato isolato da un paziente che aveva solo una linfoadenopatia ma non ancora l'AIDS conclamato. Quindi, come potevamo dire se questo virus, anche se nuovo, poteva essere la causa dell'AIDS o semplicemente un altro agente opportunistico che cresceva in un individuo immunocompromesso? E onestamente, dal loro articolo non era nemmeno così chiaro che si trattasse di un nuovo virus e non semplicemente di una variante dell'HTLV-II: sapevamo però che i suoi effetti biologici sulle cellule T erano nuovi. Per dimostrare il nesso causale con l'AIDS, avevamo bisogno di un test del sangue e di un numero maggiore di isolati. Il test messo a punto da Gallo ed i nuovi isolati hanno quindi chiarito che HIV era effettivamente la causa della nuova malattia (3-6).
A questo punto sono stati resi disponibili ai laboratori di tutto il mondo virus, test e strumenti per le ricerche, che presto hanno portato allo sviluppo dei primi farmaci a partire dal AZT, in grado di aprire la strada verso la moderna terapia antiretrovirale di combinazione. Penso che la terapia potrebbe oggi rappresentare la soluzione al problema AIDS, se fosse disponibile ovunque insieme alle infrastrutture sanitarie idonee a seguire le persone sieropositive.

> "Dopo una iniziale collaborazione tra le due équipe di scienziati, è arrivata la controversia sul brevetto, che ha creato molti problemi con la nostra cooperazione e con il riconoscimento del nostro aiuto"

Cosa ci può raccontare del contesto e delle sue esperienze di quegli anni?
"Io sono approdato a Bethesda nel 1985, l'anno successivo alla scoperta. Ricordo i laboratori del National Cancer Institute come un ambiente eccitato ed eccitante, in cui ferveva un lavoro entusiasmante: Gallo e il suo gruppo perseguivano da anni l'obiettivo di curare il cancro e di trovarne la causa, dimostrando il nesso tra retrovirus umani e leucemie umane. Io stesso ero approdato all'NCI per studiare se la leucemia linfatica cronica fosse causata da un retrovirus (trasportando i campioni di leucemie umane nella cabina del mio volo aereo, una cosa oggi impensabile).
Negli anni successivi purtroppo, almeno fino al 1991, quando venne firmato un armistizio tra i due paesi, il lavoro dell'équipe di Gallo fu disturbato dall'ombra della controversia e della lotta per il brevetto. Sicuramente Gallo può avere avuto colpe nel sopravvalutare i propri meriti e nel sottovalutare quelli dei francesi: dal punto di vista scientifico è stato certamente spregiudicato, ma ha sempre cercato di far progredire la scienza in ogni modo possibile".

Luc Montagnier e Robert Gallo

Aver identificato HIV ha dato il via a percorsi di diagnosi e cura che hanno portato a risultati insperati, ma anche a ricerche importantissime ed ha fatto da volano allo sviluppo della ricerca in virologia umana: cosa manca per arrivare all'eradicazione di HIV?
"Forse per nessun altro virus sono stati fatti così tanti progressi: se oggi l'eradicazione di HIV non è ancora possibile, forse lo sarà in futuro con la terapia genica basata su sistemi come la CRISPR/Cas9, mirando in modo estremamente preciso gli enzimi CRISPR ad un bersaglio molto difficile da raggiungere, il DNA provirale integrato nel DNA, nascosto dentro due strati di membrana in ogni cellula latentemente infetta. Un obiettivo ancora lontano per le tecnologie odierne.
Personalmente trovo tutte le altre strategie di eradicazione idee bellissime ma senza futuro, come gli impegnativi trapianti di midollo utilizzando i donatori di un difetto genetico "fortunato" come la delezione

di CCR5 che è protettiva nei confronti di HIV. Si può invece ipotizzare, nel caso del successo del sistema CRISPR o simili, di estrarre le cellule dai soggetti infettati, trattarle fuori dal corpo con CRISPR per eliminare il CCR5 e poi reinfonderle nel soggetto. Questo è sicuramente più fattibile anche oggi. Oltre ai costi, però, si tratta di cure molto complesse, non esportabili in ampie popolazioni di soggetti infettati".

Quali sono le sue speranze per il futuro della ricerca contro HIV?

"Il vaccino potrebbe essere uno strumento, se fattibile, tollerabile e di largo impiego: oggi non abbiamo un vaccino efficace, non tanto per la variabilità virale (che riguarda solo alcune zone del mantello esterno), quanto per la difficoltà di colpire le regioni costanti dell'involucro virale, il cosiddetto envelope, come la regione di legame al CD4. Possiamo però confortarci con una buona notizia: il vaccino è possibile. Sappiamo infatti da molti studi che una quota significativa di pazienti infettati prima o poi sviluppa gli anticorpi protettivi (i broadly neutralizing antibodies o bNAbs), che effettivamente sono stati isolati dalle cellule B di molti soggetti (8). Sappiamo anche che questi Ab, da soli o in combinazione, sono ampiamente protettivi nelle scimmie (9). Purtroppo le regioni bersaglio dei bNAbs sono nascoste, circondate da glucidi che il sistema immunitario non riesce a riconoscere, una "nebbia che confonde le idee del sistema immunitario". Inoltre il movimento continuo del mantello del virus (conformational camouflage) rende difficoltoso il loro riconoscimento da parte del sistema immunitario.

Tra i diversi approcci vaccinali, il nostro gruppo fin dal 2016 ha scelto di utilizzare la tecnologia dell'mRNA, che presenta proprietà particolarmente utili per un vaccino contro HIV-1 (10). Il nostro candidato vaccino è in grado di indurre risposte immunitarie contro diversi componenti virali e di promuovere la produzione in vivo di particelle simil-virali native (VLP) in quanto Env e Gag sono coespresse contemporaneamente. La cosa straordinaria è che, con l'mRNA, è il nostro stesso corpo a diventare la fabbrica del vaccino. Supportati dalla Gates Foundation, abbiamo testato il vaccino sia nei topi che nei macachi Rhesus. E l'mRNA è stato all'altezza delle nostre aspettative. Non solo i macachi hanno sviluppato risposte immunitarie potenti, sia umorali che cellulari, ma anche, dopo ripetute immunizzazioni, abbiamo iniziato a osservare la comparsa di anticorpi neutralizzanti ad ampio spettro, anche se a titoli ancora relativamente bassi. In particolare, gli animali sono stati significativamente protetti dall'infezione mucosale con un virus eterologo difficile da neutralizzare, SHIV-AD8. La riduzione del rischio calcolata è stata del 79% per ogni esposizione (11). Sulla base di questi risultati, l'HVTN ha accettato di finanziare un nostro trial clinico di fase I nell'uomo, che inizierà a inizio 2024. Se l'eradicazione resta ancora lontana, il vaccino per la protezione contro HIV-1 nell'uomo potrebbe essere più vicino di quanto pensiamo".

> "L'eradicazione di HIV rimane ancora oggi un obiettivo irraggiungibile per le tecnologie attuali: i risultati ottenuti fanno sperare che un vaccino basato sull'mRNA per l'HIV-1 possa essere finalmente un passo importante nella giusta direzione"

1. Barré-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). Science. 1983; 4599 (220): 868-71.
2. Lusso P. Dr. Robert Gallo and the Discovery of HIV. Current HIV Research. 2023; 21 (1):2-5.
3. Popovic M, Sarngadharan MG, Read E, Gallo RC. Detection, Isolation, and Continuous Production of Cytopathic Retroviruses (HTLV-III) from Patients with AIDS and Pre-AIDS. Science. 1984; 224 (4648): 497-500.
4. Sarngadharan MG, Popovic M, Bruch L, et al. Antibodies reactive with human T-lymphotropic retroviruses (HTLV-III) in the serum of patients with AIDS. Science. 1984;224(4648):506-8.
5. Schüpbach J, Popovic M, Gilden RV, et al. Serological analysis of a subgroup of human T-lymphotropic retroviruses (HTLV-III) associated with AIDS. Science. 1984;224(4648):503-5.
6. Safai B, Sarngadharan MG, Groopman JE, et al. Seroepidemiological studies of human T-lymphotropic retrovirus type III in acquired immunodeficiency syndrome. Lancet. 1984;1(8392):1438-40.
7. Casteret A-M. L'affaire du sang, Éditions La Découverte, 1992, ISBN 2-7071-2115-0.
8. Burton DR. & Hangartner L. Broadly neutralizing antibodies to HIV and their role in vaccine design. Annu Rev Immunol 2016; 34:35-659.
9. Mascola J, Stieger G, VanCott TC, et al. Protection of macaques against vaginal transmission of a pathogenic HIV-1/SIV chimeric virus by passive infusion of neutralizing antibodies. Nat. Med. 2000; 6:207–210.
10. Lusso P. The quest for an HIV-1 vaccine: will mRNA deliver us from evil? Expert Review of Vaccines. 2023;22 (1):267-269.
11. Zhang P, Narayanan E, Liu Q, et al. A multiclade env-gag VLP mRNA vaccine elicits tier-2 HIV-1-neutralizing antibodies and reduces the risk of heterologous SHIV infection in macaques. Nat Med. 2021;27(12):2234-2245.

Juluca
dolutegravir/rilpivirina

PER I PAZIENTI HIV+ VIROLOGICAMENTE SOPPRESSI[1]

Juluca è indicato per il trattamento dell'infezione da virus dell'immunodeficienza umana di tipo 1 (HIV-1) negli adulti in soppressione virologica (HIV-1 RNA <50 copie/mL), in un regime antiretrovirale stabile da almeno sei mesi, con nessuna storia di fallimento virologico e con nessuna resistenza nota o sospetta a qualsiasi inibitore non nucleosidico della trascrittasi inversa o inibitore dell'integrasi.[1]

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**

Classe di rimborsabilità: H; Prezzo al Pubblico: € 1.308,11*; Juluca (dolutegravir/rilpivirina) 50 mg/25 mg; Flacone da 30 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 – infettivologi (RNRL).
*Sono fatte salve eventuali riduzioni e/o modifiche di prezzo imposte autoritariamente dall'Autorità Sanitaria competente.

1. Juluca, Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

ViiV Healthcare

PM-IT-DGR-ADVT-230001
Depositato presso AIFA in data 15/02/2023
© 2023 ViiV Healthcare group of companies.
All right reserved. Trademarks are owned by
or licensed to ViiV Healthcare group of companies.

Consulta il Riassunto
delle Caratteristiche del Prodotto
attraverso il QR code

Nuove prospettive e strategie vaccinali anti-SARS-CoV-2

Marco Cavaleri
European Medicines Agency, Amsterdam

Sebbene la fine della pandemia sia stata decretata il 5 maggio 2023 dall'OMS, il virus SARS-CoV-2 continua a circolare e in alcune aree del pianeta causa ancora impennate nei contagi con impatto gravoso sui sistemi sanitari (1). La sua capacità di infettare e re-infettare esseri umani nonostante l'alto livello di immunità oramai raggiunto in Europa e in altre regioni, grazie alla pregressa alta circolazione del virus unita ad ampie campagne vaccinali, è associata alla rapidità con cui la proteina di superfice Spike muta e permette così al virus di eludere alcuni dei meccanismi immunitari predisposti a fermare la proliferazione virale, in particolare la capacità degli anticorpi circolanti di neutralizzare le più recenti varianti di SARS-CoV-2 (2).

Studi osservazionali mirati a stabilire l'efficacia dei vaccini nel mondo reale hanno mostrato che i vaccini bivalenti Wuhan-BA.4/5 usati lo scorso autunno e inverno offrirebbero una maggiore protezione rispetto ai vaccini monovalenti Wuhan contro l'infezione grave da omicron BA.4.6, BA.5, BQ.1 e BQ .1.1 (3). Allo stesso modo, i dati provenienti dai Paesi scandinavi da uno studio finanziato da EMA mostrano che i vaccini bivalenti BA.4/5 raggiungono una protezione leggermente maggiore rispetto ai vaccini bivalenti BA.1 (4). Ciò potrebbe essere dovuto al fatto che la Spike di Omicron BA.5 è antigenicamente più simile alla Spike delle varianti circolanti lo scorso autunno e inverno, inclusi XBB.1 e BQQ.1. In ogni caso, la protezione dei vaccini bivalenti cala nel tempo (5).

Gli epitopi relativi a risposte immunitarie cellulo-mediate sono conservati in tutte le varianti di SARS-CoV-2, inclusi i discendenti di XBB, il che spiegherebbe la protezione contro la malattia grave ancora offerta dal vaccino originale, nonostante la risposta immunitaria umorale sia significativamente inferiore contro queste varianti più distanti (6).

I dati disponibili spingono verso lo sviluppo di un nuovo vaccino monovalente adattato verso ceppi omicron XBB ma senza la necessità di includere altri ceppi come quello originario

I dati europei provenienti dall'*European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC) mostrano che in Europa, anche se la stagionalità per SARS-CoV-2 non è chiaramente stabilita, il maggior impatto sanitario in quanto a morbilità si concentra nei mesi invernali. Anche altri coronavirus umani raggiungono il picco di trasmissione durante i mesi invernali (gennaio-febbraio) e si ipotizza che anche SARS-CoV-2 possa seguire un andamento simile nel tempo.

Come aggiornare i nuovi vaccini

Alla luce di questi dati, fin dall'inizio del 2023 le principali agenzie regolatorie a livello globale hanno iniziato a discutere con le aziende produttrici e l'OMS quale strategia adottare per l'aggiornamento dei vaccini in vista delle future campagne vaccinali nell'emisfero boreale per l'autunno 2023.

Allo scopo di poter raggiungere una posizione comune su come e se aggiornare i vaccini per il COVID-19, si è organizzato a maggio 2023 un incontro dell'*International Coalition of Medicines Regulatory Authorities* (ICMRA), che comprende autorità regolatorie di più di 30 Paesi da tutti i continenti e a cui OMS partecipa come osservatore. L'obiettivo di questo seminario era raggiungere l'allineamento normativo internazionale su una potenziale via da seguire per adattare i vaccini COVID-19 già autorizzati o nuovi alle varianti emergenti di SARS-CoV-2 (7).

L'OMS, tramite il suo gruppo tecnico consultivo sulla composizione dei vaccini COVID-19 (TAG-CO-VAC), ha concluso dopo una prima riunione a marzo 2023 che il virus sembra evolversi progressivamente senza ritornare ai precedenti fenotipi antigenici: non avrebbe più valore includere il ceppo originario nei vaccini da usare in futuro. Inoltre, l'impronta immunitaria derivante da ripetute vaccinazioni con lo stesso primo antigene, ridurrebbe le possibilità di stimolare una risposta immunitaria altrettanto vigorosa sia verso le nuove versioni della Spike che verso la versione originale, anche se l'impatto clinico fino ad oggi non è chiaro (8).

EMA e l'americana FDA, che hanno presieduto il seminario, hanno espresso simili considerazioni e hanno indicato come i dati disponibili spingano verso un vaccino adattato

verso ceppi omicron XBB ma senza la necessità di includere altri ceppi quali il ceppo originario. Un vaccino monovalente XBB, come confermato da studi in laboratorio e clinici (9), permette di ottenere una risposta immunitaria particolarmente spiccata verso tutti quei ceppi XBB che al momento sono dominanti, con un potenziale miglioramento nei tassi di protezioni a breve e lungo termine. Questa posizione è stata accolta con favore da tutte le agenzie regolatorie partecipanti e ha permesso di raggiungere una posizione comune che è stata a sua volta recepita anche dall'OMS dopo un ulteriore incontro del gruppo tecnico TAG-CO-VAC a fine maggio 2023 (10).

Rimaneva a questo punto da definire quale dei ceppi XBB selezionare per l'inclusione nei vaccini aggiornati, e questo ha portato ad ulteriori discussioni alla luce di dati emergenti da vaccini sperimentali con diverse composizioni. Tutti questi dati hanno consensualmente mostrato come la proteina Spike del ceppo XBB1.5 sia un ottimo immunogeno in grado di generare anticorpi in grado di neutralizzare anche le altre versioni di XBB, come ad esempio XBB1.16 e XBB2.3. Rimane il fatto che non sappiamo cosa circolerà il prossimo autunno e possiamo aspettarci che il virus si allontanerà ulteriormente. In ogni caso, abbiamo verificato che avvicinarsi quanto più possibile a future varianti è la strada migliore da perseguire.

La *Emergency Task Force* (ETF) di EMA congiuntamente con ECDC ha rilasciato un documento ad inizio giugno 2023 in cui si raccomanda che l'aggiornamento dei vaccini per l'autunno 2023 includa la Spike XBB1.5 in vaccini monovalenti, da usare sia per rivaccinazioni che per serie primarie (11).

Un altro importante aspetto, già discusso a maggio, è la semplificazione delle raccomandazioni d'uso di questi vaccini. La ragione risiede principalmente nel fatto che la stragrande maggioranza delle persone è stata esposta all'infezione o al vaccino con l'eccezione dei bambini piccoli che possono non aver ancora incontrato il virus e per cui le coperture vaccinali sono molto basse (12). Per questa ragione, una serie primaria completa è raccomandata solo per bambini di età inferiore

Raccomandazioni di uso semplificate dopo l'esposizione a infezione o a vaccino della maggior parte delle persone

Secondo EMA i vaccini per l'autunno 2023 devono includere la Spike XBB1.5, da usare sia per rivaccinazioni che per serie primarie

ai 4/5 anni che non sono mai stati vaccinati o non hanno mai avuto il COVID-19, mentre per chi ha più di 5 anni la raccomandazione è di somministrare una singola dose indipendentemente dalla storia vaccinale. In futuro, queste raccomandazioni verranno riviste in particolare nel caso i dati sieroepidemiologici dovessero indicare che in Europa anche bambini più giovani di 5 anni hanno raggiunto una alta esposizione naturale al virus. In tal caso la soglia di età per serie primaria verrà abbassata di conseguenza.

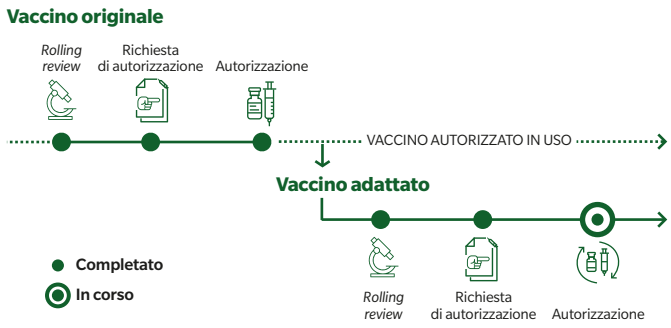
Inoltre, EMA e ECDC raccomandano rivaccinazioni in autunno specialmente per donne in gravidanza, soggetti di età superiore ai 60 anni e in tutte le età in soggetti con patologie concomitanti che sono fattore di rischio per ospedalizzazione da COVID-19, soprattutto se l'ultima vaccinazione risale a più di un anno prima. Gli operatori sanitari è bene che vengano vaccinati.

In persone con immunità compromessa o in anziani oltre

Tab. 1 Vaccini anti-COVID-19 approvati da EMA – Luglio 2023

Vaccino	Piattaforma	Ceppo	Utilizzo	Popolazione ≥6 mesi	≥5 anni	≥12 anni	≥18 anni
Comirnaty (BioNTech)	mRNA	Ceppo originale	Vaccinazione primaria	✓ Da 6 mesi a 4 anni	✓ 5-11 anni	✓	✓
			Richiamo		✓ 5-11 anni	✓	✓
		Ceppo originale + Omicron variante BA.1 (adattata vedi Fig. 1)	Richiamo			✓	✓
		Ceppo originale + Omicron varianti BA.4-5 (adattate vedi Fig. 1)	Richiamo		✓ 5-11 anni	✓	✓
Spikeax (Moderna)	mRNA	Ceppo originale	Vaccinazione primaria	✓ Da 6 mesi a 5 anni	✓ 6-11 anni	✓	✓
			Richiamo		✓ 6-11 anni	✓	✓
		Ceppo originale + Omicron variante BA.1 (adattata vedi Fig. 1)	Richiamo		✓ 6-11 anni	✓	✓
		Ceppo originale + Omicron varianti BA.4-5 (adattate vedi Fig. 1)	Richiamo		✓ 6-11 anni	✓	✓
Vaxzevria (AstraZeneca)	Vettore adenovirale	Ceppo originale	Vaccinazione primaria			✓	
			Richiamo				✓
Jcovden (Janssen)	Vettore adenovirale	Ceppo originale	Vaccinazione primaria				✓
			Richiamo				✓
Nuvaxovid (Novavax)	Proteina	Ceppo originale	Vaccinazione primaria			✓	✓
			Richiamo				✓
Vaccino Valneva inattivato (Valneva)	Inattivato	Ceppo originale	Vaccinazione primaria				✓ 18-50 anni
			Richiamo				✓ 18-50 anni
VidPretyn Beta (Sanofi Pasteur)	Proteine	Variante Beta	Richiamo				✓
Bimervax (HIPRA Human Health S.L.U.)	Proteine	Varianti Alfa + Beta	Richiamo			✓ 16-18 anni	✓

Fig. 1 Tappe dei vaccini adattati



gli 80 anni possono essere necessarie dosi aggiuntive. Il numero di dosi e gli intervalli dovrebbero avere una flessibilità sufficiente per consentire agli operatori sanitari di adattare il regime vaccinale al singolo paziente, in linea con le raccomandazioni nazionali.

I vaccini approvati

Ad oggi EMA ha approvato 8 vaccini anti-SARS-CoV-2 (**Tabella 1**) e solo per 4 di questi (i 2 vaccini ad mRNA e i 2 vaccini proteici) verrà aggiornata la composizione per il prossimo inverno in linea con le raccomandazioni EMA. Mentre i vaccini a mRNA sono in grado di adattare rapidamente la composizione del vaccino e di produrre dosi sufficienti in tempo per le campagne vaccinali d'autunno, tecnologie più tradizionali quali i vaccini a subunità proteica possono richiedere più tempo. Per questa ragione in termini di modello per i futuri aggiustamenti nella composizione dei vaccini, EMA proporrebbe di emettere raccomandazioni intorno ad aprile/maggio. Queste tempistiche consentirebbero una tempestiva campagna di vaccinazione autunnale usufruendo della maggior parte dei vaccini disponibili. Inoltre il percorso di autorizzazione utilizzato per i vaccini a mRNA nel 2022 potrebbe essere seguito come modello per altri vaccini, ovvero l'approvazione della composizione scelta non richiederebbe la generazione di dati da studi clinici con il vaccino specifico adattato, a condizione che la sicurezza e l'immunogenicità siano provati con altre composizioni già studiate che dimostrino come il profilo di sicurezza rimanga invariato con cambiamenti minori della proteina Spike e che la risposta immunitaria nell'uomo sia in linea con quanto visto in laboratorio (**Figura 1**).

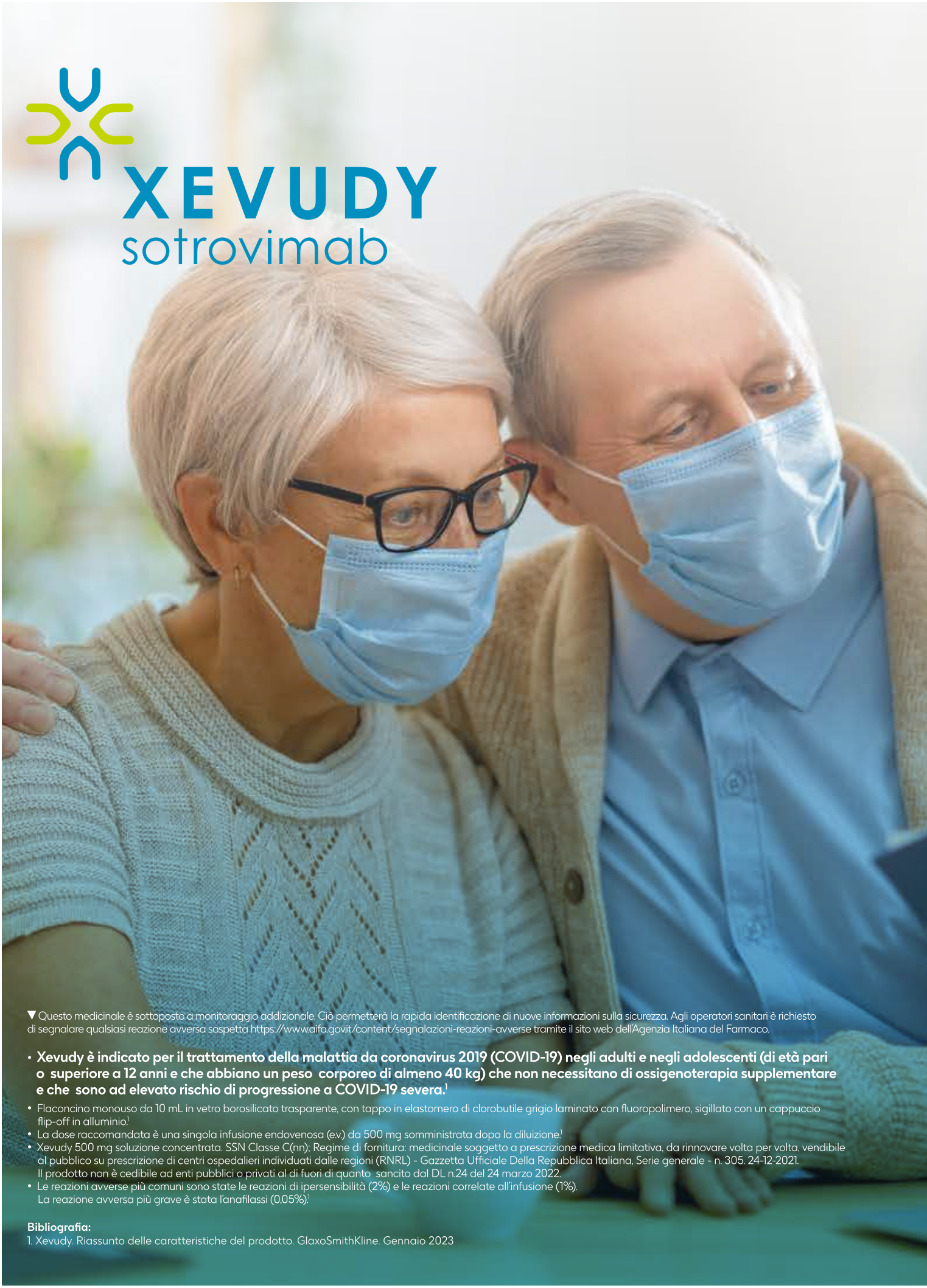
Anche gli altri vaccini potrebbero seguire il più veloce modello di autorizzazione utilizzato per i vaccini a mRNA nel 2022

Conclusioni

La ricerca di nuovi vaccini per i coronavirus che possano portare ulteriori vantaggi rispetto a quelli attuali continua. Nuovi vaccini sono tutt'oggi in sviluppo, inclusi vaccini mucosali, somministrati ad esempio per via nasale o orale, che possano stimolare la riposta immunitaria preferenzialmente nelle mucose delle alte vie respiratorie così da poter bloccare in modo più efficiente la trasmissione e circolazione del virus. Il loro sviluppo però richiede più tempo e non è ad oggi chiaro quando e se potremo averli a disposizione (13). La ricerca di vaccini "a prova di variante" o che addirittura possano proteggere da una vasta gamma di beta-coronavirus è altra area di interesse scientifico e di grande importanza in termini di salute pubblica se vogliamo essere preparati al meglio contro eventuali future epidemie causate da coronavirus.

Le opinioni espresse in questo articolo sono personali dell'autore e non devono essere intese o citate come opinioni che riflettono la posizione/opinioni fatte per conto dell'agenzia regolatoria/organizzazione presso cui l'autore è affiliato.

1. Concerns growing over COVID-19 surge in Japan this summer. The Japan Times 2023, 9 luglio.
2. Miller J, Hachmann NP, Collier AY, Substantial Neutralization Escape by SARS-CoV-2 Omicron Variants BQ.1.1 and XBB.1. N Engl J Med. 2023;388(7):662-664.
3. Lin D-Y, Yangjianchen Xu Y, Yu Gu BS, et al. Effectiveness of Bivalent Boosters against Severe Omicron Infection. N Engl J Med 2023; 388:1726-1727.
4. Andersson NW, Thiesson EM, Baum U et al. Comparative effectiveness of the bivalent BA.4-5 and BA.1 mRNA-booster vaccines in the Nordic countries. medRxiv https://doi.org/10.1101/2023.01.19.23284764
5. Poukka E, Nohynek H, Goebeler S, et al. Bivalent booster effectiveness against severe COVID-19 outcomes in Finland. medRxiv 2023.03.02.23286561.
6. Muik A, Lui BG, Diao H et al. Progressive loss of conserved spike protein neutralizing antibody sites in Omicron sublineages is balanced by preserved T-cell recognition epitopes. biorxiv doi: https://doi.org/10.1101/2022.12.15.520569
7. International Coalition of Medicines Regulatory Authorities (ICMRA) COVID-19 Omicron variant workshop. https://icmra.info/drupal/covid-19/8may2023
8. WHO Technical Advisory Group on COVID-19 Vaccine Composition (TAG-CO-VAC). Meeting March 2023. https://www.who.int/news/item/14-04-2023-report-of-the-meeting-of-the-who-technical-advisory-group-on-covid-19-vaccine-composition-(tag-co-vac)-held-on-16-17-march-2023
9. FDA- Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee January 26, 2023. https://www.fda.gov/advisory-committees/advisory-committee-calendar/vaccines-and-related-biological-products-advisory-committee-january-26-2023-meeting-announcement
10. WHO Statement on the antigen composition of COVID-19 vaccines. https://www.who.int/news/item/18-05-2023-statement-on-the-antigen-composition-of-covid-19-vaccines
11. Updated joint statement from ECDC and EMA on additional booster doses of COVID-19 vaccines. https://www.ema.europa.eu/en/documents/public-statement/updated-joint-statement-ecdc-ema-additional-booster-doses-covid-19-vaccines_en.pdf
12. Castilla J, Lecea O, Salas Martin C et al. Seroprevalence of antibodies against SARS-CoV-2 and risk of COVID-19 in Navarre, Spain, May to July 2022. Euro Surveill. 2022;27(33).
13. Dilapitiya D, Wheatley AK, and Tan H-X. Mucosal vaccines for SARS-CoV-2: triumph of hope over experience. The Lancet. eBioMedicine 2023;92:104585.

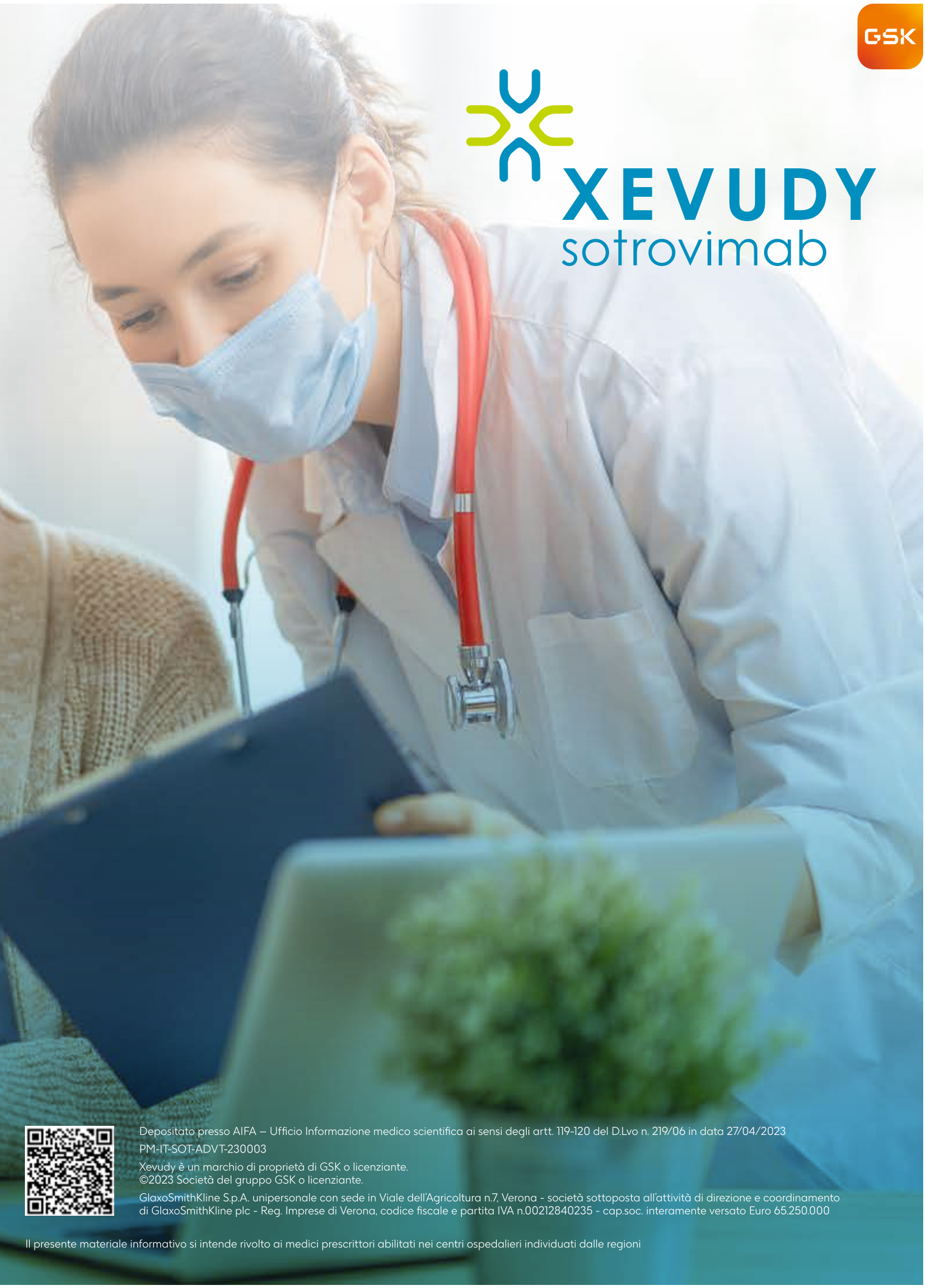


▼Questo medicinale è sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse tramite il sito web dell'Agenzia Italiana del Farmaco.

- **Xevudy è indicato per il trattamento della malattia da coronavirus 2019 (COVID-19) negli adulti e negli adolescenti (di età pari o superiore a 12 anni e che abbiano un peso corporeo di almeno 40 kg) che non necessitano di ossigenoterapia supplementare e che sono ad elevato rischio di progressione a COVID-19 severa.**[1]
- Flaconcino monouso da 10 mL in vetro borosilicato trasparente, con tappo in elastomero di clorobutile grigio laminato con fluoropolimero, sigillato con un cappuccio flip-off in alluminio.[1]
- La dose raccomandata è una singola infusione endovenosa (e.v.) da 500 mg somministrata dopo la diluizione.[1]
- Xevudy 500 mg soluzione concentrata. SSN Classe C(nn); Regime di fornitura: medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri individuati dalle regioni (RNRL) - Gazzetta Ufficiale Della Repubblica Italiana, Serie generale - n. 305. 24-12-2021. Il prodotto non è cedibile ad enti pubblici o privati al di fuori di quanto sancito dal DL n.24 del 24 marzo 2022.
- Le reazioni avverse più comuni sono state le reazioni di ipersensibilità (2%) e le reazioni correlate all'infusione (1%). La reazione avversa più grave è stata l'anafilassi (0,05%).[1]

Bibliografia:

1. Xevudy. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. GlaxoSmithKline. Gennaio 2023



Depositato presso AIFA – Ufficio Informazione medico scientifica ai sensi degli artt. 119-120 del D.Lvo n. 219/06 in data 27/04/2023

PM-IT-SOT-ADVT-230003

Xevudy è un marchio di proprietà di GSK o licenziante.
©2023 Società del gruppo GSK o licenziante.

GlaxoSmithKline S.p.A. unipersonale con sede in Viale dell'Agricoltura n.7, Verona - società sottoposta all'attività di direzione e coordinamento di GlaxoSmithKline plc - Reg. Imprese di Verona, codice fiscale e partita IVA n.00212840235 - cap.soc. interamente versato Euro 65.250.000

Il presente materiale informativo si intende rivolto ai medici prescrittori abilitati nei centri ospedalieri individuati dalle regioni

Il valore delle resistenze genotipiche di HIV nel 2023

Andrea De Vito[1], **Rossana Scutari**[2], **Francesca Ceccherini-Silberstein**[3], **Sergio Lo Caputo**[4], **Stefano Rusconi**[5]
[1]U.O.C. di Malattie Infettive e Tropicali, AOU di Sassari; [2]Università degli Studi di Milano, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù; [3]Dipartimento di Medicina Sperimentale-Università di Roma Tor Vergata; [4]Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università di Foggia; [5]Dipartimento di Scienze Biomediche e Cliniche Università degli Studi di Milano, Divisione Clinicizzata di Malattie Infettive Ospedale di Legnano ASST Ovest Milanese

Negli ultimi anni sono stati compiuti progressi significativi nel trattamento contro l'infezione dal virus dell'immunodeficienza umana (HIV), almeno in parte grazie alla disponibilità di farmaci antiretrovirali potenti. L'obiettivo della terapia antiretrovirale (ART) è inibire la replicazione virale nel modo più completo possibile. Tuttavia, una battuta d'arresto importante nel raggiungimento e nel mantenimento della soppressione virale è la comparsa della resistenza ai farmaci antiretrovirali, dovuta principalmente a diversi fattori, tra cui un non ottimale trattamento e aderenza, con possibilità di conseguente trasmissione di ceppi resistenti. Per questo motivo ReAdfiles ha voluto ospitare il punto di vista di un clinico e di una virologa sul ruolo e l'importanza fondamentale mantenuta nella pratica clinica dal test di resistenza genotipico.

Il punto di vista clinico

Negli ultimi anni, si è acceso un intenso dibattito riguardo la necessità del test di resistenza genotipico (GRT) nelle persone con una nuova infezione da HIV. Il GRT è una componente fondamentale nella gestione di HIV, in quanto consente ai medici di scegliere il regime di trattamento più efficace per ciascun soggetto. Tuttavia, con l'avvento di nuovi farmaci antiretrovirali ad alta barriera genetica, alcuni professionisti sanitari ed esperti di politica sanitaria hanno messo in dubbio la necessità universale di questo test.

Una delle tesi a favore di questa argomentazione sostiene che, data la bassa prevalenza di resistenze trasmesse e l'efficacia dei nuovi farmaci, l'esecuzione dei test di resistenza potrebbe non essere *cost-effective*, in quanto il beneficio non giustificherebbe i costi elevati associati all'esecuzione e all'interpretazione del test, soprattutto in contesti a risorse limitate (1).

Anche le linee guida sono eterogenee su questo argomento. Ad esempio, le DHHS americane raccomandano l'esecuzione del GRT nei *naive* solamente per quanto riguarda la proteasi e la retro-trascrittasi (PR/RT), riservando la ricerca di mutazioni per integrasi (INT) solo nel sospetto di resistenze trasmesse per INT o se presente storia di profilassi pre-esposizione con cabotegravir (CAB) *long-acting* (2). Al contrario, le linee guida EACS non pongono limitazioni all'esecuzione dei test di resistenza. Queste riflettono i diversi approcci alla gestione delle risorse sanitarie (3). Alcuni esperti sostengono che un approccio più selettivo al test di resistenza potrebbe consentire di risparmiare risorse preziose, mentre altri sottolineano l'importanza di un'identificazione precoce delle resistenze per ottimizzare l'esito del trattamento, dal momento che il successo della terapia va preservato a lungo termine.

Il test di resistenza al centro di un dibattito sulla *cost-effectiveness* alla luce dei nuovi dati epidemiologici e del successo della terapia antiretrovirale

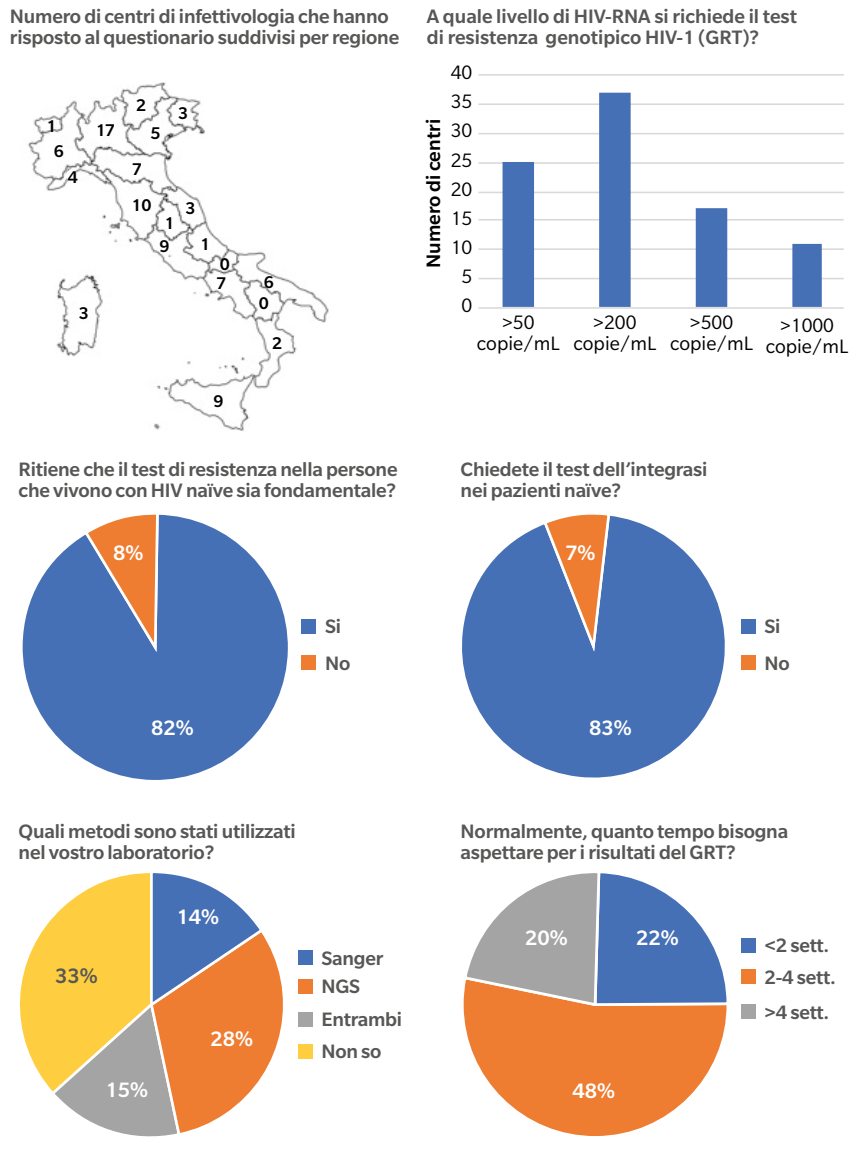
In Italia, al recente congresso ICAR (*Italian Conference on AIDS and Antiviral Research*) 2023, è stato organizzato un simposio su questo tema, intitolato "*Controversie nella virologia clinica dell'HIV - Dobbiamo ancora preoccuparci della resistenza ai farmaci? Il punto di vista del clinico e del virologo*".

Tra gli aspetti principali sono emersi *i concetti di resistenze trasmesse e acquisite*, ad esempio nello studio di *Miranda et al.*, che ha evidenziato che negli ultimi anni il numero di resistenze trasmesse e resistenze acquisite è in calo (4). Tuttavia, è importante notare come per alcuni trattamenti sia necessaria l'assenza di mutazioni nel GRT, come ad esempio per il trattamento di prima linea con lamivudina e dolutegravir nei soggetti naive, oppure per la terapia con rilpivirina (RPV) e CAB *long-acting* nello *switch* terapeutico.

Durante ICAR 2023 sono stati mostrati *i risultati di una survey eseguita dal gruppo di ricerca ARCA*, in cui si è valutato l'utilizzo del GRT in 97 centri di Malattie Infettive in Italia (**Figura 1**) (5).

Sette di questi hanno dichiarato di non richiedere il test

Fig. 1 Risposte al questionario in 90 centri clinici italiani



De Vito A et al, ICAR 2023, P320

di resistenza. Dei 90 che invece lo richiedevano, tutti quanti hanno risposto che lo richiedono in caso di fallimento virologico, mentre 86 (95%) lo richiedono anche nelle persone naive prima di iniziare il trattamento per impostare la scelta del regime. In particolare, 83 di questi ultimi hanno risposto che richiedono non solo il test di resistenza per PR/RT, ma anche per INT.
Interessante notare come nei vari centri c'è una buona eterogeneità nei tempi di risposta del GRT, dove il 25% riesce ad ottenerlo entro 2 settimane, un altro 25% deve aspettare più di un mese e il restante 50% riesce ad avere un GRT in 2-4 settimane.
Alla domanda finale "Ritenete che il test di resistenza nei naive sia ancora cruciale", 82 centri su 90 hanno risposto di si, mostrando come, almeno in Italia, il GRT nelle nuove infezioni da HIV rimanga un esame fondamentale per l'approccio terapeutico.

Per alcuni nuovi regimi, come DTG/3TC in 1° linea terapeutica e RPV/CAB LA nello *switch*, è necessaria l'assenza di mutazioni nel GRT

Per la maggior parte dei centri italiani nelle nuove infezioni da HIV il GRT resta un esame fondamentale per l'approccio terapeutico

Il punto di vista virologico

Nonostante il decremento della prevalenza delle mutazioni trasmesse, come emerso a ICAR 2023, ad oggi tale prevalenza in Italia risulta essere dell'8% ed è soprattutto a carico dell'RT (6). Questo dato sottolinea *l'esigenza di una caratterizzazione virologica accurata e costante* partendo già dalla diagnosi dell'infezione da HIV, anche alla luce del fatto che tale infezione richiede un trattamento per tutta la vita. Questa "fotografia" del virus alla diagnosi rappresenta la base per valutare l'evoluzione virale nel tempo e, in associazione al profilo di resistenza del *reservoir* virale, è essenziale in contesti di fallimento virologico e può essere utile anche in caso di ottimizzazione della terapia. I GRT attraverso il sequenziamento Sanger di HIV-RNA plasmatico supportano da tempo la ART; tuttavia, forniscono solo una piccola parte delle informazioni sulla resistenza in quanto incapaci di rilevare le varianti con frequenze intra-ospite <20% (7-9).

L'introduzione di approcci di next generation sequencing (NGS) caratterizzati da maggiore sensibilità hanno consentito di rilevare varianti virali a bassa frequenza (<20%) (10). Oggi molti laboratori stanno passando all'NGS per la valutazione della farmacoresistenza. Questa transizione è stata evidenziata anche in Italia, grazie al gruppo di ricerca ARCA, con una *survey* virologica nazionale composta da 19 domande sull'utilizzo e l'interpretazione del GRT. Infatti, 25/35 centri partecipanti utilizzano piat-

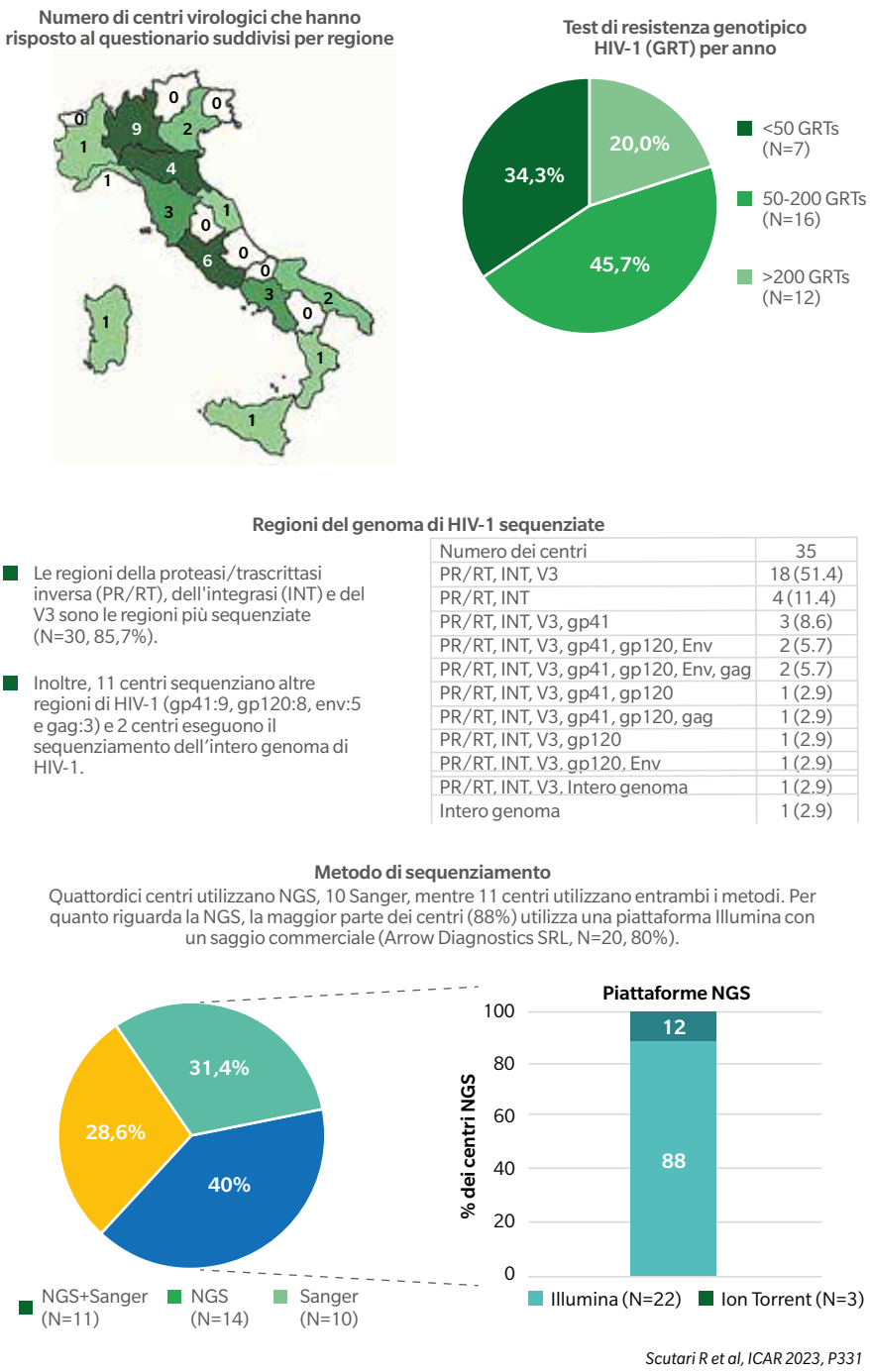
La necessità di una accurata caratterizzazione virologica emerge dall'utilizzo sempre più frequente delle piattaforme NGS

taforme NGS; la maggior parte di questi (88%) utilizza la piattaforma Illumina con un test commerciale (**Figura 2**) (11).

Nonostante lo sviluppo di kit commerciali, i protocolli devono essere ancora perfezionati e diversi punti di domanda devono avere risposta. Tra questi, stabilire il sistema di analisi più adatto e soprattutto definire i *cutoff* tecnico e clinico utili per la rilevazione delle varianti minoritarie. Dalla *survey* è emerso l'uso di diversi *software* per l'analisi di PR/RT e INT, ma SmartVir (N=18) e Stanford (N=21) risultano essere i più utilizzati.

Analogo discorso per il tropismo, 11 centri effettuano un'analisi combinata (SmartVir+Geno2pheno) mentre i restanti utilizzano un unico sistema (Geno2pheno o SmartVir). Uno dei punti cruciali nell'utilizzo dell'NGS è *l'interpretazione di risultati soprattutto delle mutazioni rilevate <20%*. Nei casi in cui tali mutazioni vengano riportate nel referto, non è sempre facile per il clinico interpretarle. La metà dei centri della *survey* riporta nel referto anche la percentuale di varianti (N=15), 8 centri ne indicano solo la presenza mentre un centro utilizza un limite del 20% (assimilabile al Sanger).
Studi precedenti hanno suggerito che una soglia del 5% potrebbe fornire una correlazione clinicamente rilevante riproducibile con l'esito del trattamento (12). Questo è in linea con un lavoro sui soggetti *heavily treatment-experienced* presentato da D. Armenia a ICAR 2023, che ha mostrato un numero elevato di ipermutazioni correlate ad APOBEC e sostituzioni insolite nelle posizioni di resistenza in GRT su HIV DNA, utilizzando il *cutoff* dell'1%, sottolineando la scarsa affidabilità di tale *cutoff* in quanto le varianti osservate <5%

Fig. 2 Risposte al questionario in 35 centri virologici italiani



Scutari R et al, ICAR 2023, P331

Da approfondire il complesso significato clinico dei *reservoir* virali e quindi del GRT su DNA, archivio dei fallimenti e delle mutazioni trasmesse

potrebbero essere frutto di artefatti di sequenza (13).
A tutto questo va aggiunto *il significato clinico del reservoir virale e quindi del GRT su DNA*. Il GRT su plasma identi-

fica preferenzialmente le mutazioni di resistenza del virus circolante e resistente all'attuale regime terapeutico, mentre il GRT su DNA riassume la storia archiviata delle pressioni selettive esercitate dai regimi terapeutici e/o dalla resistenza trasmessa, e identifica mutazioni di varianti virali che si sono replicate nell'ospite durante le fasi viremiche. Quindi, tali mutazioni riflettono le mutazioni emerse da precedenti fallimenti terapeutici o mutazioni trasmesse (14).
Il reale valore di queste mutazioni sull'*outcome* virologico è tuttavia ancora controverso. Nonostante ciò, nel regime CAB LA + RPV è stato dimostrato che le mutazioni provirali di RPV al basale erano associate a fallimento virologico (15).

Anche durante *low-level viremia* è forte l'associazione tra mutazioni rilevate e fallimento terapeutico

Il ruolo cruciale del GRT è stato osservato anche durante *low-level viraemia* (LLV), evidenziando una forte associazione tra le mutazioni rilevate durante LLV e il successivo fallimento virologico (16).
Nonostante le domande non ancora del tutto risolte sull'utilizzo dell'NGS nella farmacoresistenza, il GRT rimane ancora cruciale per una corretta gestione a lungo termine dell'infezione da HIV, ed auspicabilmente dovrà essere implementato in tutti i centri clinici nazionali.

1. Hyle EP, Scott JA, Sax PE, et al. Clinical Impact and Cost-effectiveness of Genotype Testing at Human Immunodeficiency Virus Diagnosis in the United States. Clinical Infectious Diseases. 2020;70(7):1353–63.
2. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. Department of Health and Human Services. https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-arv
3. EACS Guidelines Version 11.1 - October 2022. https://www.eacsociety.org/media/guidelines-11.1_final_09-10.pdf
4. Miranda MNS, Pingarilho M, Pimentel V, et al. Trends of Transmitted and Acquired Drug Resistance in Europe From 1981 to 2019: A Comparison Between the Populations of Late Presenters and Non-late Presenters. Front Microbiol. 2022;13:846943.
5. De Vito A, Bezenchek A, Scutari R, et al. Use of HIV Genotype Resistance test in Italy: A National Survey. ICAR 2023, Poster 320.
6. Fabeni L, Armenia D, Abbate I, et al. The Italian Resistance group. HIV-1 Transmitted Drug Resistance in Newly Diagnosed Individuals in Italy Over the Period 2015-2021. ICAR 2023, Oral communication 5.
7. Lee ER, Parkin N, Jennings C, et al. Performance comparison of next generation sequencing analysis pipelines for HIV-1 drug resistance testing. Sci Rep. 2020; 10(1):1634.
8. Schuurman R, Brambilla D, De Groot T, et al. Underestimation of HIV type 1 drug resistance mutations: results from the ENVA-2 genotyping proficiency program. AIDS Res Hum Retroviruses. 2002;18(4):243–8.
9. Korn K, Reil H, Walter H, Schmidt B. Quality control trial for human immunodeficiency virus type 1 drug resistance testing using clinical samples reveals problems with detecting minority species and interpretation of test results. J Clin Microbiol. 2003;41(8):3559-65.
10. Brumme CJ, Poon AFY. Promises and pitfalls of Illumina sequencing for HIV resistance genotyping. Virus Res. 2017 ;239:97–105.
11. Scutari R, Colagrossi L, Bezenchek A, et al. The application of HIV-1 genotype resistance test: a multicentre Italian virology laboratory experience. ICAR 2023, Poster 331.
12. Ávila-Ríos S, Parkin N, Swanstrom R, et al. Next-Generation Sequencing for HIV Drug Resistance Testing: Laboratory, Clinical, and Implementation Considerations. Viruses. 2020;12(6).
13. Armenia D, Spagnuolo V, Bellocchi MC, et al.on behalf of the PRESTIGIO Registry. Does NGS on HIV-1 DNA improve resistance assessment in highly treatment-experienced and multi-resistant individuals under virological control? An experience from the PRESTIGIO Registry. ICAR 2023, Oral communication 127.
14. Curanovic D, Martens SK, Rodriguez MA, et al. HIV-1 DNA Testing in Viremic Patients Identifies More Drug Resistance Than HIV-1 RNA Testing. Open Forum Infect Dis. 2023; 10(4): ofad 146
15. Cutrell AG, Schapiro JM, Perno CF, Kuritzkes DR, Quercia R, Patel P, et al. Exploring predictors of HIV-1 virologic failure to long-acting cabotegravir and rilpivirine: a multivariable analysis. AIDS. 2021;35(9):1333–42.
16. Lübke N, Di Cristanziano V, Sierra S, et al. Proviral DNA as a Target for HIV-1 Resistance Analysis. Intervirology. 2015;58(3):184-9.

Razionale virologico della *Rapid-start* ART

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

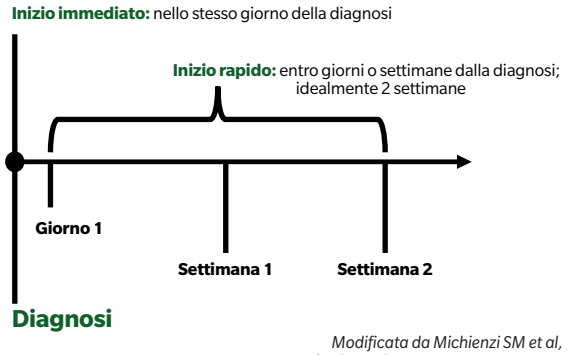
Rapid-start ART: definizione, benefici e limiti

Con il termine di *Rapid-start* ART si intende un intervento sanitario finalizzato ad iniziare il prima possibile la terapia antiretrovirale (ART) in individui con nuova diagnosi di HIV (1), idealmente prima dei risultati degli esami ematochimici classici (genotipo di HIV, misurazione della viremia, conta delle cellule CD4). Nonostante non esista una definizione chiara e univoca sulla *Rapid-start* ART, si può comunque distinguere un "inizio immediato", intendendo un inizio della ART lo stesso giorno della diagnosi, e un inizio "rapido", intendendo un inizio della ART entro giorni o settimane dalla diagnosi (idealmente due settimane) (**Figura 1**) (1,2). Questo approccio è attualmente raccomandato sostanzialmente da tutte le linee guida sulla gestione dell'infezione di HIV al fine di ridurre il rischio di progressione della malattia e prevenire il prima possibile la trasmissione dell'infezione (1,3,4).

Nel momento in cui si prende in considerazione la *Rapid-start* ART, devono essere valutati tutti i potenziali benefici e limiti di tale approccio. Di sicuro, questa strategia può portare a benefici innegabili, quali un tempo più veloce della soppressione della carica virale e un controllo virologico duraturo; una riduzione della morbilità e mortalità sia AIDS-correlate che non correlate (1,5).

Da un punto di vista epidemiologico, in attesa di un vaccino o di una cura per l'eradicazione del virus, la strategia di inizio precoce può essere considerata uno dei mezzi per controllare l'epidemia di HIV. A tal riguardo è infatti doveroso ricordare il concetto di "U=U", ossia virus non rilevabile significa anche virus non trasmissibile (1,5). Pertanto, raggiungere la non rilevabilità il prima possibile garantisce la riduzione del rischio di trasmissione del virus. I benefici della *Rapid-start* ART sembrano essere evidenti soprattutto in caso di infezione acuta da HIV. Infatti, l'infezione acuta può comportare un rischio maggiore di trasmissione del virus rispetto all'infezione cronica (1); di conseguenza, l'inizio rapido della ART ha il potenziale di ridurre la carica virale non solo nel singolo individuo ma anche a livello della comunità, mediante impatto sulla trasmissione successiva ad altre persone. La *Rapid-start* ART può avere un beneficio anche in coloro che hanno una infezione primaria sintomatica, in quanto blocca la rapida riduzione delle cellule CD4, rispetto al declino osservato in persone con infezione asintomatica (1). Inoltre, nell'infezione primaria da HIV, può attenuare l'infiammazione e ridurre l'attivazione immunitaria, in particolare in coloro con/a rischio di comorbilità o negli anziani, rispetto all'inizio della ART in caso di infezione cronica ma con conta delle cellule CD4 elevata (1).

Fig. 1 Inizio immediato verso inizio rapido della terapia antiretrovirale



Modificata da Michienzi SM et al, Current Infectious Disease Reports 2021; 23: 7

Tutte le linee guida sulla gestione di HIV raccomandano questa strategia per ridurre il rischio di progressione e prevenire la trasmissione di HIV

Se è vero che "da una parte" *Rapid-start* ART può dare diversi benefici, d'altro canto essa potrebbe essere correlata a svantaggi, quali: la sindrome infiammatoria da immunoricostituzione (IRIS); l'emergenza di farmacoresistenza con conseguente rischio di trasmissione a seguito di un'aderenza subottimale o prematura interruzione della ART, specialmente tra coloro che non sono ancora psicologicamente pronti ad accettare la diagnosi di HIV e un trattamento permanente (5).

Razionale virologico

L'attuale ricerca su HIV mira ad indagare come prevenire la formazione di serbatoi virali (*reservoirs*) che vengono creati durante le prime fasi dell'infezione (6) e su come ridurne le dimensioni e la diversità. Per contenere le dimensioni del *reservoir*, sembra essenziale mantenere il tempo di esposizione virale al minimo iniziando precocemente la ART. La terapia tempestiva può anche offrire l'opportunità di ottenere una remissione con PLWH libere dalla ART grazie alle dimensioni ridotte del *reservoir* virale e al sistema immunitario intatto: negli adulti, la terapia precoce seguita dall'interruzione ha portato ad un controllo post trattamento in circa il 15% nella coorte Visconti (7), anche se i dati dello studio SPARTAC suggeriscono che l'effetto del trattamento precoce potrebbe essere stato amplificato dalla naturale comparsa di un controllo transitorio subito dopo l'infezione (8). Nonostante ciò, la percentuale rimane più elevata rispetto a quanto osservato naturalmente negli *élite controllers* (<1%).

Alcuni studi sulla *Rapid-start* ART hanno mostrato come tale approccio abbia il potenziale di ridurre il tempo di raggiungimento della soppressione virologica. Lo studio osservazionale condotto a San Francisco in California su 86 individui di nuova diagnosi che iniziavano la terapia entro trenta giorni dalla diagnosi ha messo in evidenza che coloro che iniziavano la ART lo stesso giorno della prima visita dopo la diagnosi avevano maggiori probabilità di andare in soppressione virologica e con un tempo più veloce, soprattutto se trattati con una ART contenente inibitori dell'integrasi piuttosto che inibitori della proteasi (12 vs. 34 settimane; p=0,022). Questo è risultato essere indipendente dallo stato di infezione (acuta, precoce o cronica) (9). Nel totale della popolazione, il tempo mediano dalla diagnosi di HIV all'inizio della ART era stato di 13 giorni (con un range di 0-29 giorni) e il tempo mediano dalla prima visita clinica all'inizio della ART era stato di 8 giorni (con un interquartile range [IQR] di 0-28 giorni). Andando a vedere nello specifico i tassi di soppressione virologica (intesa come una viremia <50 copie/ml), coloro che avevano iniziato la ART lo stesso giorno della prima visita avevano una tendenza ad avere un tasso maggiore di soppressione virologica a 12 settimane dall'inizio della ART rispetto a coloro che avevano iniziato dopo (79% vs. 57%; p = 0,068). Il tasso di soppressione virologica si manteneva costante anche dopo 24 (82%) e 48 (88%) settimane negli individui che iniziavano la terapia lo stesso giorno della diagnosi, ed era simile anche in coloro che iniziavano la ART dopo.

Un altro studio retrospettivo condotto sempre in California su 225 individui che iniziavano la ART con un approccio *Rapid-start* ha cercato di valutare se l'effetto di tale approccio sulla soppressione virologica possa essere mantenuto a lungo termine (10). Le caratteristiche degli individui analizzati evidenziavano una popolazione con alti tassi di malattie mentali, uso di sostanze e instabilità abitativa. Il tempo mediano di *follow-up* di questa popolazione vulnerabile era di 1,09 anni (IQR: 1 mese - 3,92 anni). Ad un anno dall'inizio della ART, il 95,8% degli individui aveva raggiunto la soppressione virologica (intesa come il raggiungimento per almeno una volta in questo periodo di una viremia < 200 copie/ml). Nonostante il rialzo viremico osservato nel 14,7% degli individui con soppressione virologica, la maggior parte (78%) raggiugeva comunque di nuovo la soppressione. All'ultima viremia registrata, i tassi di soppressione virologica erano in totale del 92,1%.

Uno studio recentemente pubblicato dal gruppo di Malattie Infettive di Brescia (*Gregori et al.*) ha confermato il vantaggio della *Rapid-start* ART nell'accelerare l'abbattimento della carica virale (5). Nello specifico, andando a valutare i predittori che influenzano la risposta virologica, dallo studio è emerso che un tempo più prolungato di inizio della ART e una più elevata carica virale al basale (e quindi un *reservoir* virale maggiore) sono associati a una minore probabilità di soppressione virologica (**Tabella 1**).

Nello studio è stato messo in evidenza come la valutazione dei cambi di livelli di viremia a 1-12 settimane dall'inizio della ART possa servire da indicatore prognostico di una risposta virologica a lungo termine; inoltre, i livelli di carica virale pre-ART e la dinamica di riduzione della viremia

Tab. 1 Modello multivariato di Cox per la valutazione dei predittori di soppressione virologica in individui con HIV che iniziano un primo regime antiretrovirale

HIV RNA < 50 copie/ml			
Predittori	**Hazard ratio**	**IC 95%**	***Valore di p***
Tempo per iniziare (settimane)	0,96	0,93–0,99	0,016
Sesso (M vs. F)	1,01	0,73–1,38	0,966
Età	1,00	0,98–1,01	0,414
Ricoverati vs. non-ricoverati	0,86	0,65–1,15	0,320
Regime basato con PI vs. regime con INI	0,52	0,36–0,77	0,001
Regime basato con NNRTI vs. regime con INI	0,63	0,41–0,97	0,036
Log (HIV RNA al T0)	0,85	0,80–0,90	<0,001
Log (CD4 al T0)	1,18	1,04–1,34	0,008

IC: intervallo di confidenza; INI: inibitore dell'integrasi; NNRTI: inibitore non-nucleosidico della trascrittasi inversa; PI: inibitore della proteasi; T0: tempo zero.

Modificata da Gregori N et al, AIDS and Care 2023: 1-10

Un tempo più prolungato di inizio della ART e una più elevata carica virale al basale (e quindi un *reservoir* virale maggiore) si associano ad una minore probabilità di soppressione virologica

rappresentano essere anche fattori prognostici di progressione di malattia (5). Lo studio di *Gregori et al.* ha messo d'altra parte in evidenza che ad un anno dall'inizio della terapia il tasso di soppressione virologica era alto (99%), indipendentemente da quando era stata iniziata la ART analogamente a quanto era stato precedentemente osservato in altri studi (9,10). Pertanto, nonostante le evidenze ad oggi disponibili, sono comunque necessari studi con un *follow-up* decisamente più lungo e in altri tipi di popolazioni per dimostrare il vantaggio di un approccio *Rapid-start* ART nel mantenimento della soppressione virologica a lungo termine non solo in popolazioni fragili ma nel totale della popolazione.

Un altro aspetto da considerare dal punto di vista virologico è la farmacoresistenza di HIV, che ha ancora oggi un ruolo importante nel fallimento virologico; pertanto, il test di farmacoresistenza è uno strumento necessario per una corretta scelta del regime terapeutico e dovrebbe essere sempre effettuato al momento della diagnosi dell'infezione da HIV (1,3,4). D'altra parte, nei paesi ad alto reddito la resistenza trasmessa agli inibitori dell'integrasi è veramente un fenomeno raro, così come lo è la resistenza multipla agli NRTI (1). Pertanto, può essere ragionevole applicare un approccio di *Rapid-start* ART utilizzando regimi di prima linea che includano un farmaco con un'elevata barriera genetica alla resistenza, in attesa dell'esito del test di farmacoresistenza (1). In tale contesto, gli inibitori della proteasi boosterati o gli inibitori dell'integrasi di seconda generazione (quali dolutegravir e bictegravir) sono da raccomandare rispetto agli inibitori non-nucleosidici della trascrittasi inversa in quanto questi ultimi sono associati ad un maggiore rischio di fallimento virologico (1,3,4). Una volta ottenuto l'esito del test di farmacoresistenza, qualora venisse rilevata qualche mutazione associata ai farmaci utilizzati per il primo regime, è assolutamente necessario modificare la terapia in funzione delle resistenze osservate.
I risultati di un recente studio *proof-of-concept* condotto da *Gianotti et al*, seppur ottenuti su un piccolo numero di individui (n=32) e con un tempo di osservazione relativamente limitato (48 settimane), supportano la possibilità di personalizzare la ART negli individui di nuova diagnosi anche con un approccio di *Rapid-start* ART, con la possibilità dell'utilizzo di un regime a due farmaci (2DR) con dolutegravir e lamivudina sulla base dei risultati completi dei test di laboratorio necessari, incluso il test di farmacoresistenza (11). Gli individui che iniziavano il regime 2DR non avevano resistenza a DTG/3TC, in accordo con le linee guida. Dopo 4 settimane dall'inizio della ART, nessun individuo necessitava di un cambio terapeutico, né tra i trattati con il regime 2DR né tra quelli trattati con un regime a tre farmaci (3DR). Dopo le 48 settimane dall'inizio della ART solo un individuo (8%) nel regime 2DR non raggiungeva la non rilevabilità, mentre nel gruppo 3DR il 33% degli individui era senza successo virologico.

Come già precedentemente menzionato, è da ricordare che l'utilizzo della *Rapid-start* ART potrebbe portare all'emergenza di farmacoresistenza con conseguente rischio di trasmissione a seguito di un'aderenza subottimale o prematura interruzione della ART, specialmente negli individui che non sono ancora psicologicamente pronti ad accettare la diagnosi di infezione da HIV.

1. Boyd MA, Boffito M, Castagna A, et al. Rapid initiation of antiretroviral therapy at HIV diagnosis: definition, process, knowledge gaps. HIV Med. 2019;20 Suppl 1:3-11.
2. Michienzi SM, Barrios M, Badowski ME. Evidence Regarding Rapid Initiation of Antiretroviral Therapy in Patients Living with HIV. Curr Infect Dis Rep. 2021;23(5):7.
3. European AIDS Clinical Society. Guidelines - version 11.1 2022. https://www.eacsociety.org/media/guidelines-11.1_final_09-10.pdf
4. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in adults and adolescents with HIV. Department of Health and Human Services. (last update Mar 23, 2023). https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/documents/adult-adolescent-arv/guidelines-adult-adolescent-arv.pdf
5. Gregori N, Renzetti S, Izzo I, et al. Does the rapid initiation of antiretroviral therapy at HIV diagnosis impact virological response in a real-life setting? A single-centre experience in Northern Italy. AIDS Care. 2023:1-10.
6. Chun TW, Engel D, Berrey MM, et al. Early establishment of a pool of latently infected, resting CD4+ T cells during primary HIV-1 infection. Proc Natl Acad Sci. 1998;95:8869–8873.
7. Sáez-Cirión A, Bacchus C, Hocqueloux L, et al. Posttreatment HIV-1 controllers with a long-term virological remission after the interruption of early initiated antiretroviral therapy ANRS VISCONTI Study. PLoS Pathog. 2013; 9:e1003211.
8. Martin GE, Gossez M, Williams JP, et al. Post-treatment control or treated controllers? Viral remission in treated and untreated primary HIV infection. AIDS. 2017;31:477–484.
9. Hoenigl M, Chaillon A, Moore DJ, et al. Rapid HIV Viral Load Suppression in those Initiating Antiretroviral Therapy at First Visit after HIV Diagnosis. Sci Rep. 2016;6:32947.
10. Coffey S, Bacchetti P, Sachdev D, et al. RAPID antiretroviral therapy: high virologic suppression rates with immediate antiretroviral therapy initiation in a vulnerable urban clinic population. AIDS. 2019;33(5):825-832.
11. Gianotti N, Galli L, Sampaolo M, et al. No need to modify treatment within the first month after rapid start of a tailored antiretroviral therapy: the TWODAY Study. New Microbiol. 2023;46(2):154-160.

HIV e terapia genica: un legame a doppio senso

Serena Scala[1], Alessandro Aiuti[2]
[1]Istituto San Raffaele Telethon per la Terapia (SR-TIGET); [2]Istituto San Raffaele Telethon per la Terapia (SR-TIGET), Unità di Immunoematologia Pediatrica, IRCCS Istituto Scientifico San Raffaele, Università Vita Salute San Raffaele, Milano

A quaranta anni dalla scoperta del suo ruolo come agente responsabile dell'AIDS, il virus HIV ha cambiato volto.
Con l'introduzione della terapia antiretrovirale combinata (ART) l'infezione da HIV è diventata una condizione cronica, da cui non si guarisce ma con cui si può convivere a lungo. Inoltre, grazie agli straordinari progressi della ricerca, HIV è stato depotenziato e trasformato in un vettore virale utilizzato come "farmaco" in grado di curare alcuni tipi di tumori e malattie genetiche rare.
Come viene raccontato nel dettaglio nel recente libro *La cura inaspettata: l'HIV da peste del secolo a farmaco di precisione* (1), il 1996 fu anno cruciale nella storia di HIV-1, non solo perché vennero annunciati a tutto il mondo i risultati della *highly-active* ART durante la XI International AIDS Conference di Vancouver, ma anche perché rappresentò l'anno della svolta per le ricerche di terapia genica che si basano su HIV.
Nel 1996, infatti, lo scienziato Luigi Naldini e i suoi collaboratori pubblicarono su *Science* (2), la prima dimostrazione che i vettori lentivirali costruiti a partire da HIV erano in grado di trasferire ed integrare geni terapeutici nel DNA delle cellule umane in maniera stabile ed efficiente, aprendo la strada alla loro futura applicazione clinica. I vettori virali di ultima generazione sono stati disegnati in modo da eliminare parzialmente l'LTR virale durante il processo di integrazione nel DNA cellulare, consentendo di controllare meglio l'espressione del transgene e migliorandone la sicurezza.
I vettori lentivirali sono stati impiegati per trasferire geni terapeutici in linfociti per trasformarli in cellule "armate" contro i tumori del sangue oppure in cellule staminali ematopoietiche (CSE) per il trattamento di patologie genetiche, tra cui emoglobinopatie, malattie neurometaboliche (adrenoleucodistrofia cerebrale legata al cromosoma X, X-ALD; leucodistrofia metacromatica, MLD; mucopolisaccaridosi di tipo I e di tipo IIIA) ed immunodeficienze primitive (Sindrome di Wiskott-Aldrich, immunodeficienze severe combinate).

Gli approcci di terapia genica in HIV prevedono la modifica di linfociti T CD4 o CSE isolate da paziente con HIV per renderli capaci di eliminare cellule infette e/o resistenti all'infezione da HIV

In tre casi (X-ALD, MLD e beta talassemia) le terapie sono diventate veri e propri farmaci approvati in Europa dall'EMA e/o negli USA dall'FDA (3).

Terapia genica per prevenire o controllare l'infezione da HIV-1

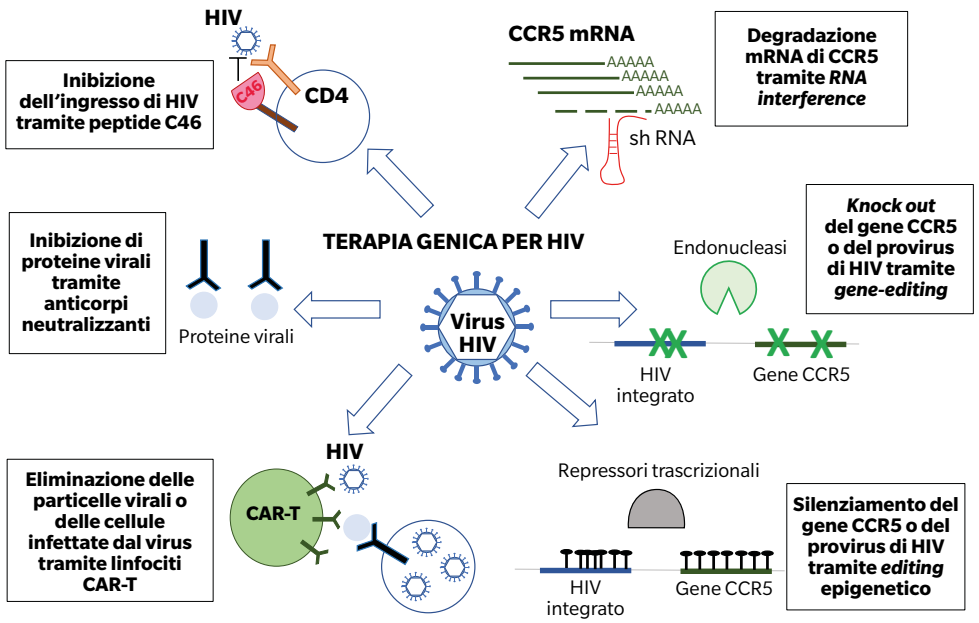
Diversi gruppi di ricerca e aziende farmaceutiche hanno sviluppato approcci innovativi basati su terapie geniche, in cui linfociti T CD4 o CSE isolate da paziente affetti da HIV sono modificate geneticamente per renderle capaci di eliminare cellule infettate da HIV (approccio offensivo) e/o resistenti all'infezione da HIV (approccio difensivo) (**Figura 1**).

Approccio "offensivo"

L'uso di *linfociti T autologhi geneticamente modificati* per riconoscere le cellule infette da HIV tramite un recettore antigenico chimerico (CAR) è stata una delle prime strategie di terapia genica per HIV sperimentata a livello clinico (4).
Nonostante questa prima generazione di CAR-T non abbia ancora mostrato efficacia nel controllare la viremia ed eradicare i virus latenti, negli ultimi anni sono stati attivati diversi studi clinici basati su CAR-T di terza generazione che hanno dato risultati pre-clinici promettenti (NCT03240328), soprattutto durante la fase attiva dell'infezione (5). Inoltre, studi recenti hanno mostrato come l'infusione di *vettori adeno-associati* (AAV), contenenti sequenze codificanti per numerosi anticorpi neutralizzanti contro antigeni del capside virale, risulta efficace nel controllare l'infezione di HIV in modelli di primati ed è stata sperimentata clinicamente come prevenzione per l'infezione da HIV (6).

La presenza di virus latenti in siti diversi, la capacità del virus di mutare, l'efficienza della modifica genetica e la persistenza delle cellule ingegnerizzate sono gli ostacoli alla eradicazione di HIV

Fig. 1 Approcci di terapia genica nell'infezione da HIV-1



Approccio "difensivo"

L'approccio "difensivo" è stato esplorato attraverso varie strategie. Il primo prototipo di vettore lentivirale fu sperimentato nell'uomo nel 2003. I soggetti sieropositivi (65 tra fase I e fase II) furono sottoposti ad infusioni ripetute di linfociti T autologhi, ingegnerizzati *ex vivo* con vettori lentivirali codificanti un RNA antisenso per la sequenza dell'*envelope* di HIV (lexgenleucal-T), con lo scopo di migliorare il controllo della carica virale. Questo studio ha mostrato la sicurezza dell'approccio, con l'attecchimento dei linfociti geneticamente modificati (fino a 5 anni), e ha evidenziato una selezione positiva delle cellule geneticamente modificate durante l'infezione (7). Tuttavia, dal momento che l'effetto terapeutico è stato modesto e che tutti i pazienti hanno riattivato l'infezione nel periodo di sospensione della terapia antiretrovirale, la ricerca non è proseguita oltre la fase II.

Un altro approccio difensivo, invece, si basa sulla scoperta che la delezione di 32 nucleotidi (D32) nel locus di CCR5 induce resistenza per HIV da tropismo R5, senza alterare la funzionalità delle cellule del sistema ematopoietico. Infatti, un paziente affetto da HIV (il cosiddetto "paziente di Berlino") è stato curato con *trapianto allogenico da donatore omozigote per la mutazione* Δ*32*, e non ha mostrato riattivazione del virus in assenza di ART. Questa informazione è stata quindi sfruttata in diverse strategie che includono il *gene editing*, con lo scopo di eliminare (*knock-out*, KO) il gene CCR5, o l'RNA *interference*, in cui piccoli RNA sono utilizzati per degradare il trascritto di CCR5 causandone la ridotta espressione (*knock-down*) nelle cellule ingegnerizzate.
L'approccio *gene-editing* è stato usato per la prima volta nell'uomo in un gruppo di pazienti affetti da HIV che hanno ricevuto l'infusione di linfociti CD4+ autologhi ingegnerizzati con endonucleasi *zinc-finger* per eliminare il gene CCR5 (8). In un altro studio, un paziente con leucemia affetto da HIV ha ricevuto infusione di CSE, da donatore allogenico, modificate tramite *gene-editing* con CRISPR-Cas9 per eliminare l'espressione del gene CCR5. Questo studio ha mostrato per la prima volta che CSE modificate con *gene-editing* sono in grado di sopravvivere a lungo termine dopo trapianto. Nonostante il successo del trapianto, la percentuale di cellule negative per il CCR5 è risultata troppo bassa (intorno al 5-8%) per l'eliminazione dell'infezione da HIV (10). Inoltre, questa strategia non è in grado di eliminare i virus a tropismo X4, spesso presenti nei pazienti nelle fasi tardive della malattia.

Altri approcci difensivi, spesso utilizzati in combinazione tra loro, prevedono *l'escissione del DNA* virale integrato nel genoma delle cellule infette, l'inibizione di fattori essenziali per la replicazione virale e la riduzione dell'espressione di recettori coinvolti nel processo di ingresso del virus nella cellula bersaglio. Ad esempio, un unico vettore lentivirale codificante sia per il peptide C46, inibitore dell'ingresso virale, che per uno *short-hairpin* RNA (shRNA), per ridurre l'espressione di CCR5, è stato recentemente utilizzato per modificare geneticamente linfociti T CD4 e CSE di pazienti affetti da HIV in uno studio clinico di fase I (NCT01734850) (10). Questo studio ha mostrato come la strategia di combinazione sia necessaria per controllare l'infezione di HIV sia di tipo R5 che X4. Da poco, inoltre, è stato approvato il primo studio sperimentale

di fase I per testare nell'uomo la sicurezza ed efficacia di una terapia di *gene-editing in vivo* basata su CRISPR/Cas9 per HIV. Il farmaco sperimentale basato su AAV viene somministrato per infusione endovenosa e ha lo scopo di tagliare un'ampia porzione del DNA pro-virale, minimizzando la sua capacità di rimanere latente (NCT05144386).

Nonostante lo sviluppo di enzimi per il *gene-editing* sempre più precisi, tutti prevedono la generazione di tagli all'interno del DNA delle cellule ingegnerizzate con conseguente rischio di creazioni di mutazioni non intenzionali in regioni diverse dal sito prescelto. Un'alternativa efficace che potrebbe superare questo problema è rappresentata dall'*editing* epigenetico. Questa strategia prevede l'utilizzo di enzimi chimerici, composti da una regione che riconosce il DNA pro-virale e di una che induce la metilazione delle isole CpG presenti nella sua sequenza, che causano una repressione trascrizionale stabile senza introdurre tagli nel DNA. Questo approccio è risultato molto efficace in modelli *in vitro* ed è attualmente in fase di sperimentazione in modelli pre-clinici di infezione da HIV (11).

I progressi nella manipolazione cellulare, nel disegno di nuovi enzimi per il *gene-editing* e l'aumento dell'efficienza delle tecniche utilizzabili in combinazione, rendono la terapia genica possibile strumento per la cura di HIV

Conclusione

Nonostante i progressi di terapia genica, nessuno degli approcci sviluppati ha ottenuto una completa eradicazione di HIV. La presenza di virus latenti in cellule e tessuti diversi, la capacità del virus di mutare per rendersi resistente alle strategie proposte, l'efficacia della modifica genetica e la persistenza delle cellule ingegnerizzate dopo infusione rappresentano le sfide biologiche e tecnologiche aperte. I recenti sviluppi nel campo della manipolazione delle cellule, nel disegno di enzimi per il *gene-editing* sempre più precisi e l'aumento dell'efficienza della correzione genetica connessi alla possibilità di combinare insieme diversi approcci, rendono la terapia genica all'avanguardia per lo sviluppo di un approccio definitivo per la cura di HIV.

1. Aiuti A, Zaccheddu AM. La cura inaspettata: l'HIV da peste del secolo a farmaco di precisione. pp 219, Mondadori 2023.
2. Naldini N, Blomer U, Gallay P et al. In vivo gene delivery and stable transduction of nondividing cells by a lentiviral vector. Science 1996;272(5259):263-7.
3. Ferrari S, Valeri E, Conti A, et al Genetic engineering meets hematopoietic stem cell biology for next-generation gene therapy. Cell Stem Cell 2023;30(5):549-570.
4. Deeks SG, Wagner B, Anton PA, et al. A phase II randomized study of HIV-specific T-cell gene therapy in subjects with undetectable plasma viremia on combination antiretroviral therapy. Molecular Therapy. 2002;5(6):788-97.
5. Liu B, Zou F, LU L et al. Chimeric antigen receptor T cells guided by the single-chain Fv of a broadly neutralizing antibody specifically and effectively eradicate virus reactivated from latency in CD4+ T lymphocytes isolated from HIV1-infected individuals receiving suppressive combined antiretroviral therapy. Journal of Virology. 2016;90(21):9712-9724.
6. Brady JM, et al. Antibody gene transfer with adenoassociated viral vectors as method for HIV prevention. Immunological Reviews. 2017;275(1):324-333.
7. Tebas P, Stein D, Binder-Scholl G et al. Antiviral effects of autologous CD4 T cells genetically modified with a conditionally replicating lentiviral vector expressing long antisense to HIV. Blood. 2013;121(9):1524-33.
8. Tebas P, Stein D, Tang WW et al. Gene editing of CCR5 in autologous CD4 T cells of persons infected with HIV. N Engl J Med. 2014;370(10):901-10.
9. Xu L, Wang J, Lui Y et al. CRISPR-edited stem cells in a patient with HIV and acute lymphocytic leukemia. N Engl J Med. 2019;381(13):1240-1247.
10. Wolstein O, Boyd M, Millington M et al. Preclinical safety and efficacy of an anti-HIV1 lentiviral vector containing a short hairpin RNA to CCR5 and C46 fusion inhibitor. Molecular Therapy Methods. 2014;1:11.doi: 10.1038/mtm.2013.11. eCollection 2014.
11. Deng J, Qu X, Lu P et al. Specific and stable suppression of HIV provirus expression in vitro by Chimeric Zinc finger DNA methyl-transferase Molecular Therapy Nucleic Acids. 2017;6:233-242.

Le Linee Guida EASL di pratica clinica sul virus dell'epatite delta

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

L'*Associazione Europea per lo Studio del Fegato* (EASL) ha pubblicato le Linee Guida di Pratica Clinica dell'Epatite Cronica D (ECD) (*Journal of Hepatology, 2023;79:433-60*). Sulla base dell'obiettività scientifica e dell'opinione di esperti nominati dall'Associazione, le linee guida formulano consensi nella gestione della malattia.
L'evidenza scientifica è valutata sui parametri dell'*Oxford Centre for Evidence-based Medicine*, classificati con validità decrescente da LoE1 a LoE5:

- **LoE1**. Revisioni sistematiche (con omogeneità) di trial randomizzati e controllati – Improbabile che ulteriori ricerche cambino il messaggio del beneficio.
- **LoE2**. Trial randomizzati e controllati o studi osservazionali con effetti drammatici; revisioni sistematiche di studi di minore qualità – Improbabile che ulteriori ricerche cambino il messaggio del beneficio.
- **LoE3**. Studi di coorte, di *follow-up*, non randomizzati controllati – È probabile che ulteriori ricerche cambino le stime del beneficio e del rischio e possono cambiare il messaggio.
- **LoE4**. Serie di singoli casi, casi-controllo, o studi che riferiscono a controllo storico – È probabile che ulteriori ricerche cambino le stime del beneficio e del rischio e possono cambiare il messaggio.
- **LoE5**. Opinione di esperti. La valutazione dell'efficacia è incerta.

In quali portatori di HBsAg dovrebbe essere eseguito lo *screening* per HDV ed in che modo?
Raccomandazioni – Lo *screening* per anticorpi contro l'HDV (anti-HDV) dovrebbe essere eseguito in tutti i portatori di HBsAg con un test anticorpale convalidato (*LoE 3, raccomandazione forte, forte consenso*). Opportuno test per anti-HDV in reflex (automaticamente) in ogni soggetto positivo per HBsAg.

Quale test diagnostico dovrebbe essere usato per diagnosticare l'infezione da HDV in atto?
Raccomandazioni – L'HDV RNA sierico dovrebbe essere misurato in tutti i pazienti positivi per anti-HDV usando una metodica PCR standardizzata e sensibile (*LoE 2, raccomandazione forte, forte consenso*).

Quali marcatori sierologici dell'HBV dovrebbero essere misurati nei pazienti con infezione cronica da HDV?
Raccomandazioni – Nei pazienti con epatite acuta l'anticorpo anti-HBc di tipo IgM dovrebbe essere misurato per distinguere individui con coinfezione HBV/HDV dai portatori di HBsAg superinfettati dall'HDV. (*LoE 3, raccomandazione forte, forte consenso*). Dovrebbero essere misurati l'antigene e (HBeAg) e l'anticorpo anti-HBeAg (anti-HBe) perché la presenza di un'infezione attiva da HBV può peggiorare l'esito clinico dell'epatite D (*LoE 3, raccomandazione forte, forte consenso*).
Commento – Allo scopo di distinguere la coinfezione HBV/HDV dalla sovrainfezione HDV, la ricerca dell'IgM anti-HBc appare superflua poiché in Italia l'incidenza della coinfezione acuta è scesa da 3.2 casi per milione di abitanti nel 1987 a 0.04 nel 2019 (*Stroffolini T, 2021*). La ricerca del sistema HBeAg/anti-HBe non è indispensabile, in quanto il fattore determinante la patogenicità dell'HBV concomitante è il titolo dell'HBV DNA.

Seguono raccomandazioni generali non specifiche per l'ECD sulla biopsia epatica ed i test non invasivi di epatopatia per il monitoraggio della malattia, sui fattori che influenzano la progressione della epatopatia cronica, sulle modalità di monitoraggio ecografico dell'epatocarcinoma.
Viene ribadito che nell'ECD non v'è precisa correlazione della clinica con l'istologia e non sono stati stabiliti *cut-off* di riferimento dei test non invasivi.

Le Linee Guida EASL, di recente pubblicazione, sono dettate dalle novità e dall'esperienza maturata finora in ambito diagnostico e terapeutico

Gli esperti raccomandano bulevirtide in monoterapia e ribadiscono l'impiego ormai consolidato dell'IFN

Come dovrebbero essere monitorizzati i pazienti con ECD non trattati?

Raccomandazioni – Dovrebbero essere regolarmente monitorizzati per l'andamento della malattia epatica ogni 6-12 mesi (*LoE 3, raccomandazione forte, forte consenso*). Parametri virologici da monitorizzare come parte del *work-up* clinico dovrebbero includere le valutazioni quantitative di HBsAg, HBV DNA ed HDV RNA (*LoE 5, raccomandazione forte, consenso*).

In quali pazienti con ECD dovrebbe essere considerata la terapia antivirale?

Raccomandazioni – La terapia antivirale dovrebbe essere considerata in ogni paziente con ECD (*LoE 3, raccomandazione forte, consenso*). Nei pazienti con cirrosi scompensata dovrebbe essere valutata l'indicazione al trapianto epatico (*LoE 3, raccomandazione forte, forte consenso*). Nei pazienti con epatocarcinoma la terapia antivirale dovrebbe essere considerata su base individuale (*LoE 5, raccomandazione debole, forte consenso*).

Quali pazienti possono essere trattati con l'IFN-alfa?

Considerazioni (statement) degli esperti: seppur IFN-alfa è stato usato sin dagli anni'90 vi sono solo due studi randomizzati di fase 2 pubblicati ma al contempo sono disponibili dati a lungo termine sul beneficio clinico e la sicurezza della terapia.

Raccomandazioni – La terapia con PegIFN-alfa dovrebbe essere considerata in tutti i pazienti con ECD e malattia epatica compensata, indipendentemente dalla presenza o meno di cirrosi (*LoE 2, raccomandazione forte, consenso*). La terapia dovrebbe avere una durata di 48 settimane (*LoE 3, raccomandazione forte, consenso*). Un trattamento personalizzato può essere considerato sulla base della cinetica dell'HDV RNA e dell'HBsAg (*LoE 3, raccomandazione debole, forte consenso*).

Quali pazienti con ECD possono essere trattati con bulevirtide?

Considerazioni (statement) degli esperti: malgrado la mancanza di dati a lungo termine sull'efficacia e la sicurezza di bulevirtide (BLV) e sulla durata della terapia, i dati da studi di fase 2 del trattamento con BLV (in monoterapia o in combinazione con PegIFN-alfa), di uno studio in corso randomizzato con BLV in monoterapia e di più studi non controllati in *real life* sul campo suggeriscono di considerare BLV come un'opzione terapeutica per ECD, se tale terapia è disponibile (*LoE 3, forte raccomandazione, consenso*).

Raccomandazioni – Tutti i pazienti con ECD e malattia compensata dovrebbero essere considerati per terapia con BLV (*LoE 3, forte raccomandazione, consenso)*. La dose ottimale di BLV e la durata della terapia non sono state ancora definite (*LoE 5, consenso*). Finché non saranno disponibili ulteriori dati, può essere considerato il trattamento a lungo termine con BLV 2 mg una volta al giorno (*LoE 5, raccomandazione debole, consenso*). Si può considerare la combinazione di BLV e PegIFN-alfa nei pazienti senza intolleranza o controindicazioni all'IFN (*LoE 5, raccomandazione debole, consenso*).

Quando dovrebbero essere usati gli antivirali sintetici (NA) contro l'HBV DNA?

Raccomandazioni – NA dovrebbero essere dati ai pazienti con cirrosi scompensata indipendentemente dalla presenza o meno di HBV DNA nel siero (*LoE 5, raccomandazione forte, forte consenso*) e nei pazienti senza cirrosi se il titolo di HBV DNA nel siero è più alto di 2.000 IU/ml (*LoE 5, raccomandazione forte, forte consenso*).

Quale la migliore strategia profilattica per prevenire la ricorrenza dell'epatite D post-trapianto?

Raccomandazioni – I pazienti sottoposti a trapianto per epatopatia da HDV dovrebbero essere protetti post-trapianto con Immunoglobuline anti-HBs (HBIG) ed un NA ad alta barriera genetica (*LoE 3, raccomandazione forte, forte consenso*). Dopo 6 mesi post-trapianto HBIG dovrebbero essere somministrate alla dose che mantiene il titolo di anti-HBs nel siero >100 mIU/ml (*LoE 3, raccomandazione forte, forte consenso*).

Considerazione (statement) degli

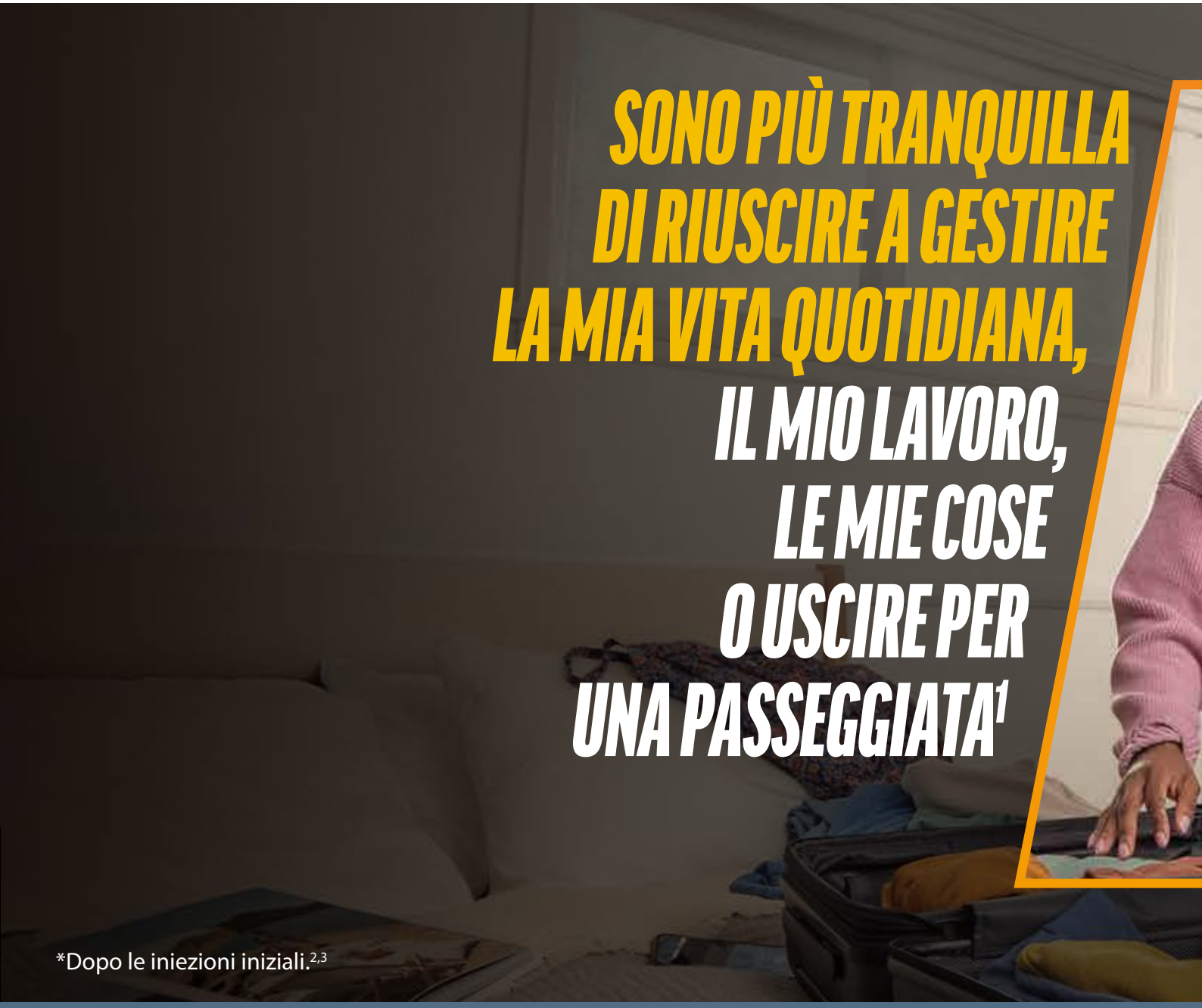
Tab. 1 *Endpoint* virologici desunti dai trattamenti con IFN e PegIFN

Endpoint	Parametro	Tasso di insorgenza con IFN	Beneficio clinico
Ideale	Perdita HBsAg*	2,5% (0-25%)	Sì
Auspicabile	HDV RNA non rilevabile - 24 settimane dopo EOT - per 2 anni dopo EOT - 8.9 anni dopo EOT	 29% (24-34%) 50% 36,6%	Sì
Accettabile	Declino ≥2 log dell'HDV RNA all'EOT (in seguito mantenuto)	n.v. 10/14 pazienti con ALT normali all'EOT, mantenute in 7/12 (58,3%) dopo 12 anni	Sì

EOT, fine del trattamento; n.v., non valutabile; *24 settimane post trattamento

EASL. J Hepatol 2023;79:433-60

ViiV Healthcare



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.[2] **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.

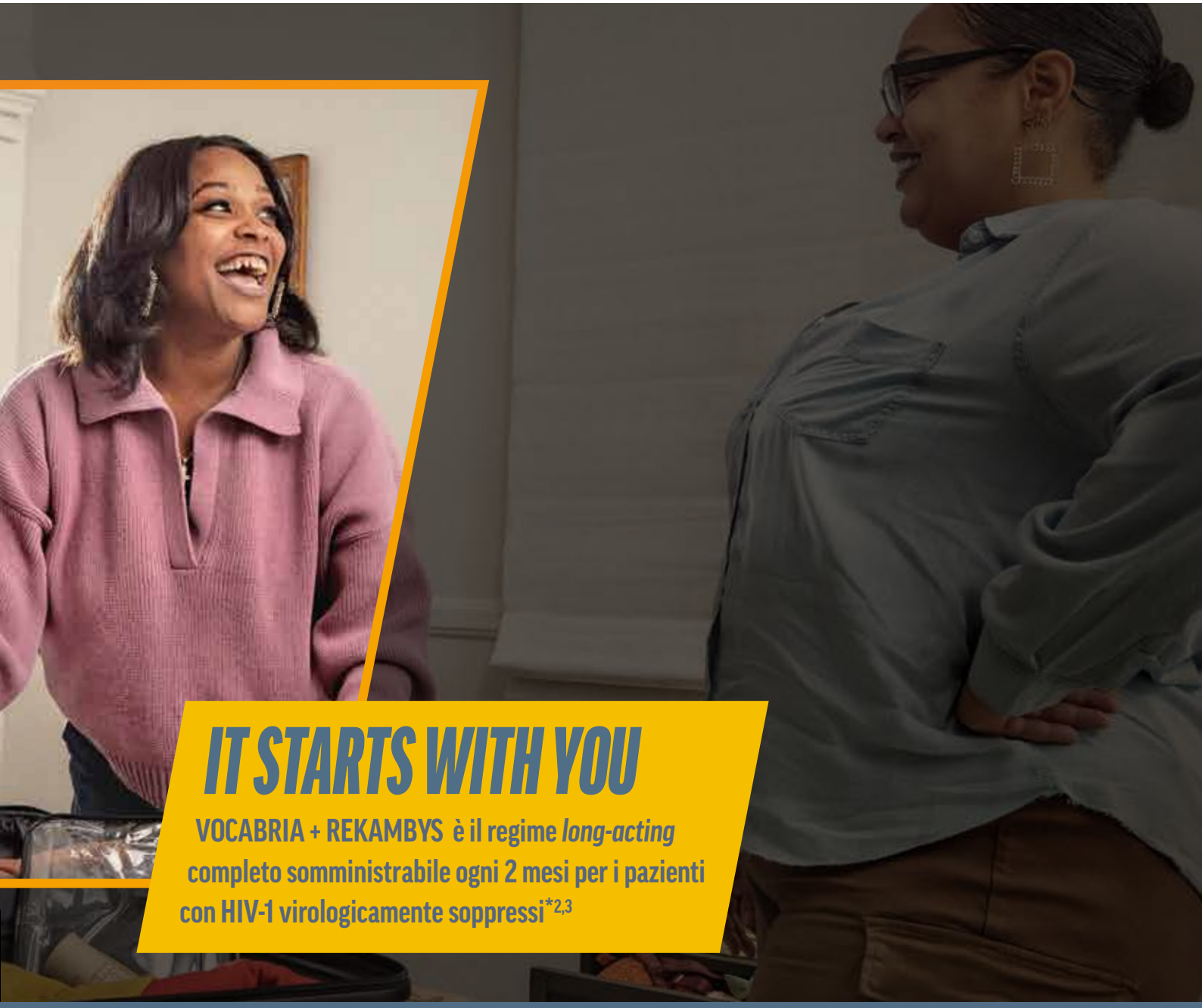
VOCABRIA compresse è **indicato**, in associazione con rilpivirina compresse, per il trattamento a breve termine dell'infezione da virus dell'immunodeficienza umana di tipo 1 (HIV-1) negli adulti in soppressione virologica (HIV-1 RNA <50 copie/mL) con un regime antiretrovirale stabile, senza evidenza 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.[2] **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.

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.[3] **Classe di rimborsabilità:** H. **Prezzo al pubblico:** € 811,97.** **Regime di dispensazione:** medicinale soggetto a prescrizione

VOCABRIA▼ + REKAMBYS▼

cabotegravir sospensione per iniezione | rilpivirina sospensione per iniezione



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.

Bibliografia

1. Mantsios A, et al. "I feel empowered": women's perspectives on and experiences with long-acting injectable antiretroviral therapy in the USA and Spain. *Cult Health Sex*. 2021; 23 (8): 1066-1078.
2. Vocabria. Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto.
3. Rekambys. Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto.

▼VOCABRIA e REKAMBYS sono medicinali sottoposti 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.

ViiV Healthcare Srl, Via dell'Agricoltura 7, 37135 Verona – Italy
©2023 ViiV Healthcare group of companies. All rights reserved.
Trademarks are owned by or licensed to the ViiV Healthcare group of companies.
Codice deposito aziendale: PM-IT-CBR-ADVT-230001.
Depositato presso AIFA in data 29/05/2023.

Consulta il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto attraverso il QRcode

Tab. 2 *Endpoint* primari nei trial clinici con i nuovi trattamenti anti-HDV

	Trattamento di mantenimento	Trattamento definitivo
FDA Sviluppo di farmaci per il trattamento dell'ECD (ottobre 2019)	*Endpoint* surrogati probabilmente in grado di predire un beneficio clinico: declino ≥2log dell'HDV RNA e normalizzazione ALT (accettabile)	HDV RNA non rilevabile e normalizzazione ALT (tempi di valutazione secondo strategia terapeutica)
EASL-AASLD Conferenza sugli *endpoint* del trattamento anti-HBV (marzo 2019)	Declino ≥2log dell'HDV RNA (potrebbe essere sufficiente)	HDV RNA non rilevabile a 6 mesi dall'EOT Normalizzazione ALT (auspicabile) Perdita HBsAg (ideale)

ALT, alanina aminotransferase; ECD, epatite D cronica; HBsAg, antigene di superficie di HBV

EASL. J Hepatol 2023;79:433-60

Rimane aperto l'interrogativo su quale sia l'*endpoint* in grado di stabilire la sospensione del trattamento con bulevirtide

esperti: al momento la terapia a tempo indefinito con HBIG e NA in combinazione è considerata il *gold standard*, ma si va accumulando evidenza sulla sospensione dell'HBIG ed il proseguimento della profilassi con i soli NA come profilassi altrettanto efficace e decisamente più economica della terapia combinata.

Gli obiettivi virologici della terapia
Vengono riassunti nelle **tabelle 1** e **2**.

Commenti

Le raccomandazioni sulla diagnostica e monitoraggio dell'ECD concordano con l'esperienza maturata in quarant'anni di conoscenza della malattia. Circa la terapia, le Linee Guida EASL ritengono consolidato l'uso del PegIFN (*LoE2*), ma considerano la validità scientifica dell'esperienza maturata finora con BLV come preliminare, quindi passibile di ulteriore miglioramento (*LoE3, probabile che ulteriori ricerche cambino le stime del beneficio e del rischio e possono cambiare il messaggio*). Nondimeno v'è consenso da parte degli esperti all'uso immediato e generale del farmaco in monoterapia indipendentemente dalla persistenza della viremia HDV (1), secondo la raccomandazione dell'*European Medicines Agency* (EMA) che ha approvato BLV pur senza dare indicazioni sulle modalità d'uso (2). Le Linee Guida EASL confermano simile atteggiamento pragmatico, raccomandando l'uso di BLV in quanto, nell'*interim*, ben tollerato e capace di normalizzare le aminotransferasi in circa la metà dei pazienti. L'indicazione dell'EASL appare logica nel limitato scenario terapeutico attuale ma le modalità d'uso, l'efficacia ed i rischi del farmaco a lungo termine rimangono da definire. L'interrogativo più importante è quale sia l'*endpoint* terapeutico, cioè quando sospendere BLV.

Gli studi con IFN hanno dimostrato che l'*endpoint* risolutivo della terapia è la *clearance* dell'HBsAg, l'unico che garantisce l'eradicazione dell'HDV RNA: tuttavia nessuna delle nuove terapie modifica il titolo sierico dell'HBsAg. Poiché con i nuovi farmaci è stato usato come *endpoint* virologico arbitrario la diminuzione di HDV RNA sierico di 2 o più log10 IU/mL dal titolo originale, la persistenza dell'HBsAg nei pazienti trattati con BLV implica che verosimilmente alla sospensione del farmaco l'HDV RNA si riattivi in quelli che rimangono viremici (3) ed alla luce dell'esperienza con l'IFN possa riattivarsi anche in parte di quelli che hanno apparentemente eliminato la viremia HDV. La terapia non va quindi accettata a scatola chiusa ma va condotta *sub-judice*, valutandone via via in modo critico l'andamento nel singolo paziente ed alla luce dei dati emergenti dagli studi di trattamento a lungo termine col farmaco in corso. In proposito, va ricordato che la *Food and Drug Administration* (FDA) ha accettato il surrogato del calo viremico di 2 o più log10 IU/ml come predittore iniziale di beneficio ma ha richiesto che l'efficacia della terapia venga confermata da ulteriore validazione clinica, quale la progressione alla cirrosi, lo scompenso epatocellulare, lo sviluppo di epatocarcinoma, la morte (2).
Sorprende la raccomandazione debole all'uso della BLV in combinazione con l'IFN. La documentazione scientifica è ancora preliminare ma sufficiente a prospettare nel breve termine efficacia antivirale e clinica superiore della combinazione rispetto alla monoterapia; recentemente è stato identificato un ruolo biologico dell'IFN indipendente dall'HBsAg nell'eliminazione dell'HDV RNA intracellulare (4).

1. Wedemeyer H, et al. A phase 3, randomized trial of bulevirtide in chronic hepatitis D. N Engl J Med. 2023;389:22-32.
2. Asselah T, Rizzetto M. Hepatitis D Virus infection New Engl J Med. 2023;389:58-70.
3. Wedemeyer H, et. Safety and efficacy of bulevirtide in combination with tenofovir disoproxil fumarate in patients with hepatitis B virus and hepatitis D virus coinfection (MYR202): a multicentre, randomised, parallel-group, open-label, phase 2 trial. Lancet Infect Dis. 2023;23:117-29.
4. Zhang Z, et al. Hepatitis D virus-induced interferon response and administered interferons control cell division-mediated virus spread. J Hepatol. 2022;77:957-66.

Bulevirtide nell'epatite cronica D: i dati dopo le prime 48 settimane di terapia dello studio di fase 3

Antonino Picciotto
Professore di Gastroenterologia, Università degli Studi Genova

Lo scenario epidemiologico dell'epatite cronica da virus D (HDV) si è modificato negli ultimi 25 anni grazie allo sviluppo globale dei programmi di vaccinazione contro l'infezione da virus B (HBV) ed alla conseguente riduzione del numero dei portatori di HBV, suscettibili di infezione da HDV. I dati disponibili, pur con una significativa eterogeneità geografica, indicano che il 4,5% dei portatori di HBsAg sono anti-HDV positivi, cioè circa 12 milioni di persone al mondo sono portatori di coinfezione HBV-HDV (1). In Italia la prevalenza di HDV sui portatori di HBsAg era nel 2019 del 9,9% (6,4% tra gli autoctoni, 26,4% tra gli immigranti) (2).
L'HDV è causa di patologia epatica rapidamente progressiva alla cirrosi e di un maggiore tasso di sviluppo di epatocarcinoma rispetto alle altre forme di epatite cronica virale, per cui è mandatorio ricercarne la coinfezione se è presente l'HBsAg; livelli persistentemente alti di HDV RNA si associano al peggioramento del quadro clinico del paziente (3).
La terapia dell'epatite cronica D (ECD) rimane una sfida aperta. Negli Stati Uniti non è stato ancora approvato alcun farmaco e l'infezione cronica da HDV è stata definita orfana di terapia; l'interferone peghilato alfa-2a ha dimostrato in numerosi studi di sopprimere la replicazione virale e ridurre l'infiammazione del fegato durante la terapia, raramente però i risultati si mantengono dopo la sua sospensione.
In Europa è stato approvato l'uso di bulevirtide (BLV) nel 2020. Si tratta di un lipopeptide sintetico che inibisce l'entrata di HBV e HDV negli epatociti legandosi e inattivando il polipeptide cotrasportatore del taurocolato di sodio (NTCP), identificato come il recettore per l'entrata negli epatociti di entrambi i virus; in uno studio di fase 2, BLV ha indotto significativa riduzione dei livelli di HDV RNA e ALT (4).
Sono ora disponibili i risultati della terapia col farmaco nelle prime 48 settimane di uno studio di fase 3 programmato nel lungo termine e tuttora in corso (*Wedemeyer DH, et al. for the MYR 301 Study Group. A Phase 3, Randomized Trial of Bulevirtide in Chronic Hepatitis. N Engl J Med 2023; 389:22-32*).

Pubblicati sul *New England* i risultati a 48 settimane della terapia con bulevirtide, valutato nel lungo termine in uno studio di fase 3 tuttora in corso

Lo studio in sintesi

I pazienti sono randomizzati in tre gruppi, due che ricevono 2 o 10 mg di BLV sottocute al giorno ed uno di controllo. I primi due proseguiranno la terapia per 148 settimane. Il gruppo di controllo ha iniziato la terapia alla dose di 10 mg dopo 48 settimane di osservazione, proseguendola per le ulteriori 96 settimane. È previsto in tutti i gruppi un *follow-up* di ulteriori 96 settimane dopo la terapia.
L'obiettivo primario è stato definito come la riduzione dei livelli di HDV RNA sierico di 2 o più log10 IU/mL rispetto al titolo originale, associata alla normalizzazione delle ALT; la negatività di HDV RNA sierico alla settimana 48 è considerata obiettivo secondario.
I risultati sono riportati nella **tabella 1**. Gli effetti collaterali riportati (cefalea, prurito, astenia, eosinofilia, dolore nella sede della iniezione, artralgie), più comuni nei pazienti trattati, non hanno mai avuto caratteri di severità. L'incremento dose-dipendente dei livelli sierici degli acidi biliari non si è accompagnato a segni di danno colestatico.

Commento

Lo studio dimostra che dopo 48 settimane di terapia, BLV riduce significativamente i livelli di HDV RNA e normalizza le ALT sia alla dose di 2 che di 10 mg, rispondendo quindi all'*endpoint* primario; tuttavia non si è evidenziata nei gruppi trattati né la perdita né la riduzione dei livelli di HBsAg. Il trial è in corso per cui non si hanno dati sull'efficacia, profilo di sicurezza ed effetti collaterali proiettati sul lungo termine.

Tab. 1 Risultati dopo 48 settimane di terapia con bulevirtide

Endpoint	2 mg (49 pz)	10 mg (50 pz)	Controlli (51 pz)
HDV RNA negativo o riduzione di almeno 2 log + ALT normali	45%*	48%	2%
HDV RNA negativo	12%	20%	0%
Riduzione di almeno 2 log di HDV RNA	71%	76%	4%
ALT normali	51%	56%	12%

**p<0,001*

Nonostante restino quesiti aperti, bulevirtide rappresenta un progresso nell'attuale scenario terapeutico per la capacità di ridurre, senza eventi avversi, l'infiammazione epatica nel 50% circa dei pazienti

Vi sono alcuni limiti dello studio, peraltro sottolineati dagli Autori, di cui i più importanti sono:

- la mancanza di una diagnosi istologica
- circa la metà dei pazienti è classificata come cirrosi Child-Pugh A e solo il 17% con piastrine inferiori o uguali a 100.000/mm^3
- la maggior parte dei pazienti sono di razza bianca
- non tutti i genotipi di HBV e HDV sono rappresentati.

In assenza di altre terapie, La *Food and Drug Administration* (FDA) ha approvato che nuovi antivirali oggetto di trial clinici per ECD possono rispondere al requisito di ridurre il livello di HDV RNA di almeno 2 log assieme alla normalizzazione delle transaminasi (5). Tale requisito, che dovrebbe essere seguito da un *beneficio clinico*, è stato estrapolato dagli studi sulla terapia con interferone; è tuttavia applicabile ad agenti antivirali che agiscono con meccanismo di azione differente dall'IFN (6-8)?

Poiché il beneficio clinico della terapia deve prolungare la sopravvivenza del paziente con ECD prevenendo la progressione verso la cirrosi, lo scompenso del fegato e l'epatocarcinoma, è sufficiente ed indicativo il risultato ottenuto a 48 settimane per documentare che BLV ha prodotto o produrrà un beneficio clinico?

In altre infezioni croniche virali (HBV, HCV) tale obiettivo si raggiunge con la soppressione totale o sotto un valore soglia della viremia; nello studio di *Wedemeyer et al.*, solo il 12% dei pazienti trattati con 2 mg ed il 20% di quelli trattati con 10 mg di BLV hanno eliminato l'HDV RNA dopo 48 settimane. Considerato che circa una metà dei pazienti ha ECD, la biopsia epatica avrebbe potuto validare pesantemente il presupposto su cui si è basato lo studio.

L'*endpoint* primario raggiunto al momento non permette di concludere sull'efficacia e sicurezza del farmaco nel lungo termine e soprattutto sul rischio di recidive virali (*breakthrough*), che sono state la regola negli studi con interferone. Nondimeno BLV rappresenta un progresso nell'esiguo scenario terapeutico dell'ECD ed il suo uso va considerato per ridurre senza effetti avversi le ALT, quindi l'infiammazione epatica, nel 50% circa dei pazienti trattati; in attesa, ovviamente dell'evoluzione dei risultati ulteriori negli studi a lungo termine in corso.

1. Stockdale AJ, Kreuels B, Henrion MYR, et al. The global prevalence of hepatitis D virus infection: systematic review and meta-analysis. J Hepatol. 2020;73:523-53.
2. Stroffolini T, Ciancio A, Furlan C, et al. Migratory flow and hepatitis delta infection in Italy: a new challenge at the beginning of the third millennium. J Viral Hepat. 2020;27:941-7.
3. Asselah T, Rizzetto M. Hepatitis D virus infection. N Engl J Med. 2023;389:58-70.
4. Wedemeyer H, Schoneweis K, Bogomolov P, et al. Safety and efficacy of bulevirtide in combination with tenofovir disoproxil fumarate in patients with hepatitis B virus and hepatitis D virus coinfection (MYR 202): a multicentre, randomised, parallel-group, open-label, phase 2 trial. Lancet Infect Dis. 2023;23:117-29.
5. Yurdaydin C, Abbas Z, Buti M, et al. Treating chronic hepatitis delta: the need for surrogate markers of treatment efficacy. J Hepatol. 2019;70:1008-15.
6. Lok AS, Negro F, Asselah T, et al. Endpoints and new options for treatment of chronic hepatitis D. Hepatology. 2021;74:3479-3485.
7. Da BL. Clinical trials in HDV: measuring success. Hepatology. 2023;77:2147-57.
8. Ghany MG. A Glimmer of Hope for an Orphan Disease. N Engl J Med. 2023;389:81-82.

Colangiti croniche idiopatiche dell'adulto

Paolo Muratori[1], Alessandro Granito[2]
[1]Medicina Interna, Ospedale Morgagni-Pierantoni, Forlì; Dipartimento di Scienze per la Qualità della Vita, Università di Bologna; [2]IRCCS Policlinico S. Orsola-Malpighi, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università di Bologna

Le colangiti croniche idiopatiche dell'adulto sono malattie relativamente rare, ad eziologia sconosciuta, ed a genesi verosimilmente autoimmune che possono evolvere in cirrosi e nelle sue complicanze.

Colangite biliare primitiva

La colangite biliare primitiva (CBP) è una malattia epatica colestatica cronica autoimmune che colpisce prevalentemente le donne tra i 40 e 60 anni. È la più comune tra le malattie autoimmuni del fegato ed è predominante nel sesso femminile, con un rapporto di 9:1 tra femmine e maschi (1).

Le cause che portano all'insorgenza della malattia non sono tuttora state ben definite. È probabile che fattori ambientali, interagendo con i fattori immunogenetici ed epigenetici, giochino un ruolo significativo nel determinare il danno epiteliale biliare cronico, immuno-mediato, con conseguente colestasi, duttopenia e progressiva fibrosi biliare (2).

La CBP è una malattia con un decorso lentamente progressivo che può durare molti anni. Il tasso di progressione varia notevolmente tra i singoli pazienti.

Per molti anni la diagnosi veniva formulata tardi e la maggior parte dei pazienti presentava al momento della diagnosi un quadro avanzato di patologia, al punto che la malattia era stata chiamata cirrosi biliare primitiva; attualmente la maggioranza dei pazienti viene identificata con malattia in stadio precoce e molti di questi rispondono bene alla terapia medica, per cui la comunità scientifica epatologica internazionale, dal 2015, ha modificato la denominazione della malattia in colangite biliare primitiva (3).

Criteri diagnostici

L'algoritmo diagnostico della CBP si basa sul riscontro di elevazione persistente degli enzimi colestatici (in particolare fosfatasi alcalina, ALP e gammaGT, GGT) in assenza di cause ostruttive biliari, e dalla positività per anticorpo anti-mitocondriale (AMA) a titolo >1:40 (1,2) (**Tabella 1**).

In caso di negatività degli AMA, la diagnosi di CBP può essere fatta in presenza di colestasi e positività degli anticorpi antinucleo (ANA) cosiddetti "CBP-specifici", ovvero quelli caratterizzati dal *pattern* di immunofluorescenza puntiforme definito *nuclear dots* o il *pattern* di immunofluorescenza membrana nucleare (**Figura 1**), o con positività degli autoanticorpi anti-sp100 e/o anti-gp210 mediante metodica immunoenzimatica (ELISA, *Immunoblotting*) (1,4).

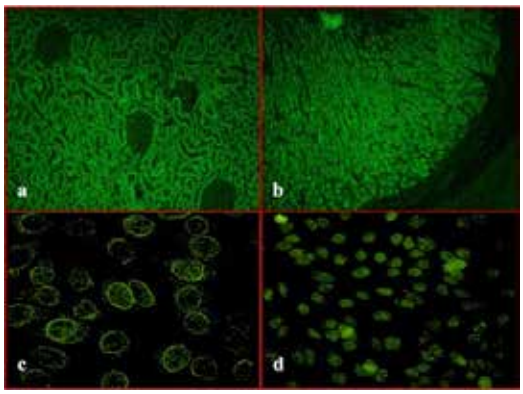
La biopsia epatica ai fini diagnostici è raccomandata solo

La colangite biliare primitiva, che ha cause ancora non ben definite, è la più comune tra le malattie autoimmuni del fegato

Tab. 1 Criteri diagnostici per la CBP

1. Evidenza di colestasi: fosfatasi alcalina > v.n. (valore normale)
2. Positività anticorpale: AMA > 1:40 oppure ANA (*pattern "membrana nucleare"* e/o *"nuclear dots"*; anti-gp210 e/o anti-sp100)
3. Colangite distruttiva non suppurativa
Sono necessari 2 criteri su 3

Fig. 1 Positività dell'anticorpo anti-mitocondrio mediante immunofluorescenza indiretta



(a) La reattività citoplasmatica granulare degli AMA su sezione di rene con positività dei tubuli renali (mentre i glomeruli sono negativi); b) positività citoplasmatica delle cellule parietali gastriche. Immunofluorescenza indiretta su cellule HEp-2 con positività dei *pattern* antinucleari "membranosi" (c) che evidenzia la colorazione della membrana nucleare e (d) positività puntiforme (3-20 punti distribuiti nel nucleo della cellula) del *pattern "nuclear dots"*. Ingrandimento 20X

nei casi in cui non siano positivi gli autoanticorpi specifici, e nei casi in cui si sospetti una coesistente epatite autoimmune. La reattività degli AMA o ANA da sola non è sufficiente per diagnosticare la CBP.

Presentazione clinica

I pazienti con CBP sono frequentemente asintomatici alla diagnosi (in circa il 50-60% dei casi) e, quando sintomatici, più comunemente presentano astenia e prurito; da segnalare il fatto che i pazienti sintomatici alla diagnosi sembrano avere una prognosi peggiore e una maggiore tendenza ad una malattia evolutiva. Altri sintomi includono secchezza delle mucose e/o degli occhi, disturbi dispeptici, dolore osteo-muscolare. Negli stadi più avanzati di malattia, compaiono i sintomi e segni della cirrosi e dell'ipertensione portale quali ittero, ascite, edemi, varici esofagee ed encefalopatia porto-sistemica. I pazienti con cirrosi, inoltre, sono a rischio di sviluppo di epatocarcinoma, e pertanto devono essere sottoposti a sorveglianza ecografica semestrale.
Fino al 40% dei casi si presenta in associazione ad altre patologie autoimmuni quali tiroidite autoimmune (Hashimoto e Graves), sindrome di Sjögren, sclerodermia, celiachia (5). Comunemente associate alla CBP sono osteoporosi e ipercolesterolemia (1).

Terapia

Gli obiettivi del trattamento e della gestione sono il blocco della progressione della malattia allo stadio avanzato e il controllo dei sintomi associati.
Ad oggi, l'acido ursodesossicolico (UDCA) è considerato il trattamento di prima linea per questa patologia in tutto il mondo. Questo farmaco agisce riducendo la secrezione di acidi biliari idrofobici, dunque proteggendo i colangiociti e gli epatociti dagli effetti tossici della bile. È raccomandato al dosaggio di 13-15 mg/kg/die in cronico ed è solitamente ben tollerato. Tuttavia, circa il 30% circa dei pazienti non risponde completamente al trattamento con UDCA e pertanto è indicato un trattamento di seconda linea in associazione ad UDCA. Ad oggi, l'unica terapia di seconda linea registrata per i pazienti senza soddisfacente risposta all'UDCA è rappresentata dall'acido obeticolico (OCA).
Questo farmaco è un agonista selettivo del recettore X farnesoide (FXR), un recettore nucleare espresso nel fegato e nell'intestino. L'attivazione di FXR inibisce negli epatociti la sintesi di acidi biliari ed aumenta la *clearance* degli acidi biliari dagli epatociti. Viene utilizzato in dosi di 5 -10 mg/die. Il tasso di risposta a OCA è circa del 50%. Il maggiore effetto collaterale è il prurito. Infine, nei pazienti non responsivi a UDCA, può essere considerata come terapia *off-label* l'associazione di UDCA a bezafibrato, alla luce dei positivi risultati di un *trial* clinico randomizzato controllato pubblicati nel 2018 in termini di miglioramento dei parametri biochimici (6).

Alcuni aspetti, tra cui la prevalenza nel sesso maschile, confliggono con l'ipotesi dell'origine autoimmune della colangite sclerosante primitiva

Per i pazienti che non rispondono in modo soddisfacente alla terapia e che mostrano progressione verso la cirrosi con sviluppo delle sue complicanze, l'unica opzione percorribile resta il trapianto di fegato, laddove non sussistano controindicazioni.

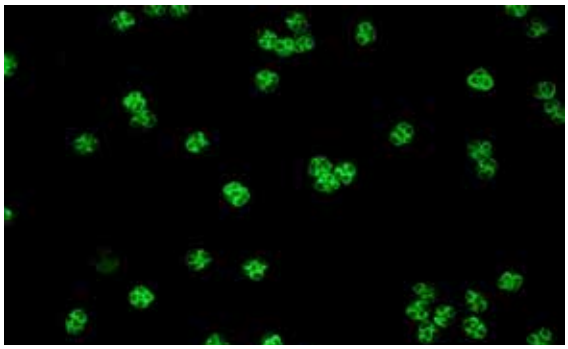
Colangite sclerosante primitiva

La colangite sclerosante primitiva (CSP) rappresenta una patologia cronica colestatica a verosimile patogenesi autoimmune, caratterizzata dalla presenza delle tipiche alterazioni anatomiche dell'albero biliare sia a livello intraepatico che a livello extraepatico in cui si alternano dilatazioni a restringimenti e che conferiscono il classico aspetto "a rosario" alle vie biliari (7). L'origine autoimmune della patologia non è così scontata in quanto vi sono aspetti che confliggono con tale ipotesi; la prevalenza del sesso maschile, l'associazione con le patologie infiammatorie intestinali e quindi il circolo entero-epatico nella potenziale genesi della malattia mal si configurano con una malattia autoimmune "pura".

Quadro clinico: in chi sospettare una CSP

Pazienti di sesso prevalentemente maschile con presenza di colestasi biochimica cronica, con o senza un corteo sintomatologico caratterizzato da senso di peso all'ipocondrio destro, astenia, prurito, ittero.
Il *gold standard* diagnostico è sempre stato rappresentato dalla colangiografia perendoscopica retrograda, raggiunta in termini di sensibilità e specificità negli ultimi anni dalla colangio-risonanza magnetica, esame ovviamente meno invasivo e di pari significato clinico. La biopsia non è indicata nei pazienti con CSP, a meno che non ci si trovi a fronte di un quadro radiologico normale ed il sospetto sia della variante di CSP "dei piccoli dotti", oppure di fronte al sospetto di una sindrome da *overlap* tra CSP ed epatite autoimmune, in cui quest'ultima necessita obbligatoriamente di un dato istologico.
Nel momento in cui la diagnosi di CSP è stata confermata, è poi opportuno richiedere il dosaggio delle immunoglobuline, e nello specifico delle sottoclassi delle IgG per identificare eventualmente i casi di colangite IgG4-relata, che presupporrebbero una terapia di tipo immunosoppressivo (8).
La stretta associazione con le malattie infiammatorie intestinali (50-80%) impone anche uno studio del grosso intestino in tutti i pazienti che ricevono una diagnosi di CSP.
Sotto il profilo sierologico vi è una eterogeneità di autoanticorpi privi di elevata specificità che permettano di essere

Fig. 2 Immunofluorescenza indiretta su granulociti neutrofili umani fissati in etanolo



Il *pattern* di positività dei p-ANCA atipici è caratterizzato da una colorazione simile a un cerchio della periferia nucleare insieme a molteplici focolai fluorescenti intranucleari. Ingrandimento 20X

utilizzati nel *work up* diagnostico (anticorpi antinucleari, anticorpi anti-muscolo liscio); vale però la pena ricordare la positività agli anticorpi anticitoplasma dei neutrofili con *pattern* perinucleare (p-ANCA atipici, **Figura 2**) che presentano una discreta sensibilità alla malattia (fino all'80%) (9).

Come tutte le epatopatie croniche anche l'evoluzione della CSP comporta l'approdo alla cirrosi ed alle sue complicanze (ittero, ascite, encefalopatia porto-sistemica, varici esofagee); sotto il profilo oncologico la CSP rappresenta un fattore di rischio per lo sviluppo di colangiocarcinoma per cui tale opzione va vagliata in tutti i pazienti con una recente diagnosi di CSP e in coloro i quali vanno incontro a peggioramento radiologico/endoscopico dei restringimenti delle vie biliari. L'*imaging* affidato a metodiche "pesanti", il dosaggio del CA 19.9, il citologico su *brushing* e/o istologico su masse rappresentano i necessari passaggi diagnostici quando vi è sospetto di colangiocarcinoma (10).

Terapia

L'unica terapia medica attualmente approvata in alcuni paesi europei è la terapia con acido ursodesossicolico, per quanto poco efficace nel controllo dei sintomi e della progressione di malattia. Nei casi di malattia in cui venga formulata la diagnosi di colangite IgG4-relata la terapia si basa sull'uso degli steroidi con successivo *décalage* e terapia di mantenimento mediante mofetil micofenolato o azatioprina.

Il trapianto di fegato, che rappresenta al momento l'unica terapia efficace per la malattia epatica trova indicazione nei casi di cirrosi scompensata, nei casi di colangiti batteriche ricorrenti o prurito severo e non responsivo alla terapia medica, e nei casi in cui vi sia un alto grado di displasia documentato mediante citologia o istologia alle vie biliari (11).

Take-home messages

- Spesso al momento della diagnosi le colestasi croniche idiopatiche sono asintomatiche e questo rende più difficile la loro identificazione.
- La diagnosi precoce delle colestasi croniche idiopatiche permette di intraprendere quanto prima la terapia e di effettuare un efficace *follow-up*.
- Lo sviluppo di cirrosi nelle colestasi croniche idiopatiche rappresenta un fattore di rischio per lo sviluppo dell'epatocarcinoma, mentre la colangite sclerosante primitiva rappresenta un fattore di rischio anche per lo sviluppo di colangiocarcinoma.
- Nei casi di epatopatia evoluta l'unico trattamento risolutivo è il ricorso al trapianto di fegato.

1. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. J Hepatol. 2017;67(1):145-172.
2. Juran BD, Lazaridis KN. Environmental factors in primary biliary cirrhosis. Semin Liver Dis. 2014; 34:265–272.
3. Lindor KD, Bowlus Cl, Boyer J, et al. Primary Biliary Cholangitis: 2018 Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology. 2019; 69(1): 394-419.
4. Muratori P, Muratori L, Ferrari R, et al. Characterization and clinical impact of antinuclear antibodies in primary biliary cirrhosis. Am J Gastroenterol. 2003;98(2):431-7.
5. Muratori P, Fabbri A, Lalanne C, et al. Autoimmune liver disease and concomitant extrahepatic autoimmune disease. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2015;27(10):1175-9.
6. Corpechot C, Chazouillères O, Rousseau A, et al. A Placebo-Controlled Trial of Bezafibrate in Primary Biliary Cholangitis. N Engl J Med. 2018;378(23):2171-2181.
7. Karlsen TH, Folseraas T, Thorburn D, et al. Primary sclerosing cholangitis - a comprehensive review. J Hepatol. 2017; 67:1298-1323.
8. Lohr JM, Beuers U, Vujasinovic M, et al. European Guideline on IgG4-related digestive disease - UEG and SGF evidence-based recommendations. United Eur Gastroenterol J. 2020;8: 637-666.
9. Roozendaal C, de Jong MA, van den Berg AP, et al. Clinical significance of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in autoimmune liver diseases. J Hepatol. 2000;32: 734-741.
10. Satiya J, Mousa OY, Gupta K, et al. Diagnostic yield of magnetic resonance imaging for cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis: a meta-analysis. Clin Exp Hepatol. 2020; 6:35-41.
11. Andersen IM, Fosby B, Boberg KM, et al. Indications and outcomes in liver transplantation in patients with primary sclerosing cholangitis in Norway. Transpl Direct. 2015;1:(9):e39.

Budesonide nell'epatite cronica autoimmune: alternativa a prednisone?

Mario Pirisi
Professore di Medicina Interna, Università del Piemonte Orientale

L'epatite autoimmune (AIH) è stata trattata con corticosteroidi fin dagli anni '50, poco dopo la sua descrizione ad opera di J. Waldenström (1). Il razionale alla base di tale terapia fu lucidamente enunciato in un *report* sulla cosiddetta "epatite lupoide" pubblicato su *Lancet* nel 1957, che riletto oggi appare visionario (2): "… *we consider that immunological destruction of the host's liver cells best explains the perpetuation of the hepatitis and progression to cirrhosis. If this is so, it would be rational to use therapeutic measures (e.g. cortisone therapy) designed to modify this process, and our experience suggests that cortisone is of benefit in this autoimmune hepatitis.*"

I risultati degli studi

La dimostrazione dell'efficacia del trattamento richiese un *trial*, condotto su soli 49 pazienti, dei quali 22 assegnati al braccio di trattamento con prednisone (3). Nel corso del *follow-up*, morirono 3 pazienti del gruppo prednisone vs. ben 15 del gruppo di controllo, ad evidenziare la severa storia naturale della malattia e i vantaggi della terapia steroidea. Per avere il supporto di numeri maggiori – in una malattia che era, ed è, piuttosto rara – bisognò attendere gli anni '80 (4). All'inconfutabile efficacia della terapia cortisonica fece da contraltare il rischio di importanti effetti avversi nel lungo termine, sebbene fossero resi meno severi dall'abituale contemporaneo utilizzo di farmaci *steroid-sparing*. Fu pertanto accolto con favore un *trial* clinico randomizzato e controllato in pazienti adulti non cirrotici con AIH, i cui risultati suggerirono una maggiore efficacia di budesonide, un corticosteroide con bassissima esposizione sistemica per via del marcato effetto di primo passaggio epatico, rispetto a prednisone (5). In un secondo *trial* su una popolazione di età pediatrica, budesonide e prednisone parvero dare risultati sovrapponibili in termini di efficacia (6).

Da allora, il trattamento con budesonide ha ricevuto pari dignità rispetto a quello con prednisone nelle linee guida, restando peraltro un'opzione decisamente meno praticata da molti epatologi.

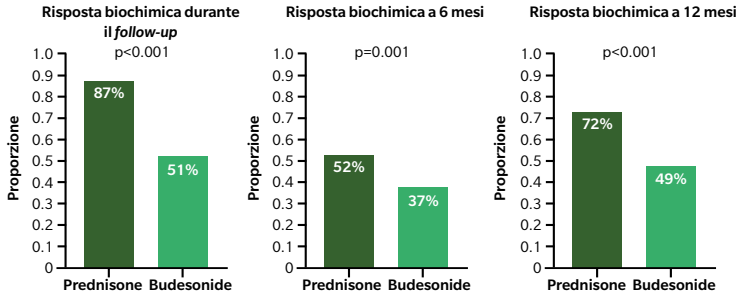
Uno studio retrospettivo multicentrico *real world* pubblicato di recente su *Hepatology*, smentendo la postulata superiorità di budesonide come terapia di prima linea nell'AIH, pare confermare i dubbi sul suo utilizzo (7). Gli Autori si sono potuti avvalere della base di dati dello *Spanish Registry for Cholestatic and Autoimmune Liver Diseases* (ColHai) e hanno così potuto includere pazienti adulti con diagnosi definita di AIH (*score* ≥6 stando ai criteri semplificati dell'*International Autoimmune Hepatitis Group*) (8), sempre corredata da esame istologico di biopsia epatica, tutti sottoposti a trattamento d'induzione con prednisone e azatioprina ovvero budesonide e azatioprina. Hanno, invece, escluso pazienti che avessero ricevuto ogni altro precedente trattamento immunosoppressivo, nonché quelli con forme varianti di AIH o forme con coesistenza di altra malattia epatica possibilmente interferente. L'*endpoint* primario dello studio era la risposta biochimica, definita come completa normalizzazione sia delle transaminasi, sia delle IgG, in qualsiasi momento e a 6 e 12 mesi dall'inizio del trattamento immunosoppressivo. Gli *endpoint* secondari erano, invece, il verificarsi di eventi avversi associati agli steroidi e la frequenza d'uso di budesonide come farmaco di prima linea nella AIH. Applicando i sopra elencati criteri, gli Autori hanno potuto analizzare due gruppi di pazienti, appartenenti rispettivamente ad una coorte budesonide (N=101) e ad una coorte prednis(ol)one (N=276). Le due coorti erano simili quanto a prevalenza di sesso femminile (circa il 70%) ed età mediana alla presentazione (61 anni), nonché per coesistenza di altre patologie autoimmuni, positività per autoanticorpi anti-nucleo e anti muscolo liscio, titolo di IgG e caratteristiche istopatologiche alla biopsia (epatite d'interfaccia, infiltrato linfoplasmocitario, alterazioni biliari). Il grado di alterazione della biochimica epatica era invece nettamente più severo nella coorte prednis(ol)one. Nello studio, i tassi di risposta biochimica sono risultati chiaramente superiori nella coorte prednis(ol)one rispetto alla coorte budesonide, sia considerando l'intero *follow-up*, sia considerando i *time-point* dei 6 e 12 mesi, come mostrato in

Uno studio spagnolo in *real world* dimensiona l'impiego di budesonide nel trattamento di prima linea dell'AIH

I pazienti trattati con budesonide avevano minori probabilità di raggiungere la risposta biochimica rispetto a prednisone

Fig. 1 Risposta biochimica nelle due coorti

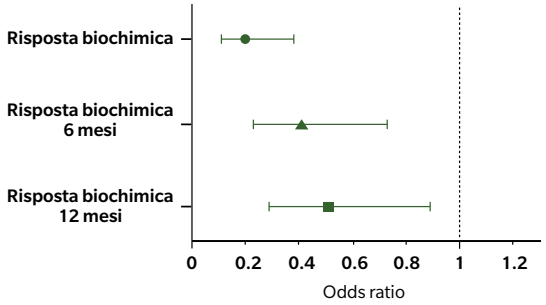
I pazienti trattati con prednisone hanno presentato tassi di risposta biochimica significativamente più elevati rispetto ai pazienti trattati con budesonide



Díaz-González Á, et al. Hepatology. 2023

Figura 1. Anche dopo applicazione di un *propensity score*, definito come la probabilità di ricevere l'uno o l'altro trattamento in funzione di una serie di covariate (tra le quali età, sesso, parametri di biochimica epatica, IgG e profilo autoanticorpale, e presenza/assenza di cirrosi), i pazienti trattati con budesonide continuavano a presentare una minore probabilità di raggiungere la risposta biochimica, con *odds ratio* (OR) di 0.25 (IC 95%: 0.14-0.46; p <0.001) in qualsiasi momento del *follow-up* e 0.51 (IC 95%: 0.29-0.90; p = 0.022) a 12 mesi dall'inizio del trattamento (**Figura 2**). Oltre al trattamento steroideo, nessun'altra caratteristica al basale era associata alla risposta biochimica a 6 o 12 mesi. Tuttavia, i *responder rapidi*, misurati in base al rapido declino delle transaminasi, presentavano una maggiore probabilità di raggiungere la risposta biochimica sia a 6 che a 12 mesi di trattamento. Analizzando le due coorti separatamente, la risposta rapida è risultata fortemente associata alla probabilità di risposta biochimica nei pazienti trattati con prednis(ol)one, ma non in quelli trattati con budesonide. Un'ulteriore analisi *post-hoc*, volta a definire il sottogruppo di pazienti nei quali un trattamento con budesonide potesse essere di beneficio ha mostrato che, in presenza di valori di transaminasi al basale uguali o inferiori a due volte il limite superiore del *range* di normalità, la probabilità di risposta biochimica era simile a quella dei pazienti trattati con prednis(ol)one. Inoltre, nella coorte budesonide (ma non in quella prednis(ol)one) bassi valori di gamma-glutamil transpeptidasi erano associati a migliore probabilità di risposta. Infine, quanto ad effetti avversi correlati a steroidi, essi erano come prevedibile significativamente più comuni nella coorte prednis(ol)one (24% vs. 16%), ma questa differenza veniva annullata se venivano esclusi i pazienti con cirrosi (rappresentati solo nella coorte prednis(ol)one). Il singolo effetto avverso riferibile agli steroidi più comune era l'osteoporosi (**Tabella 1**).

Fig. 2 Probabilità di risposta dopo applicazione dell'*inverse probability weighting*



I pazienti trattati con budesonide hanno presentato una probabilità significativamente più bassa di risposta biochimica

Díaz-González Á, et al. Hepatology. 2023

L'interpretazione dei dati

Il primo punto da tenere in considerazione nell'interpretare questi dati è che i *trial* che hanno portato alla registrazione di budesonide quale trattamento di prima linea dell'AIH avevano un *endpoint* primario diverso da quello dello studio spagnolo: si trattava infatti della completa normalizzazione di ALT e AST, in assenza di effetti avversi predefiniti da corticosteroidi (5-6). In effetti, tale (discutibile) *endpoint* combinato fu raggiunto dal 47% dei pazienti assegnati a budesonide e solo dal 18% dei pazienti assegnati a prednisone, il che non sorprende, dato che favorisce smaccatamente farmaci a supposto minore effetto sistemico. D'altra parte, nello studio retrospettivo spagnolo, la definizione di risposta biochimica include la normalizzazione delle IgG oltre che quella delle transaminasi, il che avvan-

Tab. 1 Effetti avversi più comuni riscontrati nel *follow-up*, presentati come frequenze (%)

	Intera coorte n=381	Prednisone n=276	Budesonide n=105
Diabete mellito	15 (13.2)	14 (15.2)	1 (4.5)
Osteoporosi	14 (12.3)	14 (15.2)	0 (0)
Acne	6 (5.3)	4 (4.4)	2 (9.1)
Edema	6 (5.3)	4 (4.4)	2 (9.1)
Ipertensione arteriosa	5 (4.4)	4 (4.4)	1 (4.5)
Mialgia	5 (4.4)	3 (3.3)	2 (9.1)
Psicosi	4 (3.5)	4 (4.4)	0 (0)
Aumento di peso	2 (1.8)	0 (0)	2 (9.1)
Altri	56 (49.8)	44 (48.7)	12 (54.5)
Totale	113 (100)	91 (100)	22 (100)

Díaz-González Á, et al. Hepatology. 2023

HEPCLUDEX®
bulevirtide 2mg

RCP

clicca qui per visualizzare RCP

LA PRIMA E UNICA TERAPIA APPROVATA PER L'INFEZIONE DA VIRUS DELL'EPATITE DELTA CRONICA (HDV).[1]

Hepcludex è indicato per il trattamento dell'infezione da virus dell'epatite delta (HDV) cronica in pazienti adulti positivi a HDV-RNA plasmatico (o sierico) con malattia epatica compensata.[2]

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

Materiale di informazione medico-scientifico destinato ai medici infettivologi, gastroenterologi, internisti e 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.

Bibliografia:
1. Brillanti S. J Clin Med. 2022; 11(6): 1587.
2. RCP Hepcludex.

HEPCLUDEX 2 mg (bulevirtide) polvere per soluzione iniettabile, 30 flaconcini
A.I.C. n. 048960013/E
Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti - internista, infettivologo, gastroenterologo (RNRL).
Classe di rimborsabilità A-PHT
Prezzo ex-factory (IVA esclusa): € 11.548,50
Prezzo al pubblico (IVA inclusa): € 19.059,64
Su tale prezzo si applicano le riduzioni previste dalle Determinazioni AIFA vigenti e lo sconto obbligatorio sulle forniture cedute alle strutture sanitarie pubbliche, ivi comprese le strutture sanitarie private accreditate con il SSN come da condizioni negoziali.

Codice AIFA: HDV 230110b Depositato presso AIFA in data 18/05/2023

Ormai nell'era delle *targeted therapies*, sarebbe auspicabile poter disporre di approcci più mirati per il trattamento dell'AIH

taggia farmaci con più effetti sistemici. Nel loro editoriale su *Hepatology, Steinmann S* e *Lohse AW* notano che l'azione di budesonide nell'AIH, malattia certamente non solo presinusoidale, è verosimilmente da riferirsi alla riduzione dell'effetto di primo passaggio in presenza di significativa infiammazione epatica (9). Per la stessa motivazione, peraltro, gli ipotetici vantaggi in termini di risparmio di effetti avversi per esposizione sistemica potrebbero essere meno importanti di quanto atteso, con l'aggiunta di una minor flessibilità di dosaggio per via della formulazione di budesonide. Che significativi effetti avversi da esposizione sistemica dopo budesonide possano avvenire non manca di conferme nella letteratura (10-11). Infine, va detto che quello di *Díaz-González et al.* non è stato l'unico studio *real world* che negli ultimi anni ha messo in discussione l'efficacia di budesonide nella AIH (12-13).

Take-home messages

- Nell'epatite autoimmune non cirrotica, il trattamento con budesonide, steroide con elevato effetto di primo passaggio epatico, è supportato da *trial* clinici, il cui *endpoint* primario, combinando efficacia in termini di normalizzazione biochimica con assenza di effetti avversi sistemici, avvantaggia budesonide rispetto a prednis(ol)one.
- Uno studio retrospettivo spagnolo riposiziona il confronto tra questi due farmaci in un'ottica più coerente con la pratica clinica corrente.
- Con budesonide (e azatioprina), una normalizzazione delle transaminasi con scarsi o nulli effetti avversi sistemici è ottenibile in poco meno di un paziente su due.
- Con prednis(ol)one (e azatioprina) una normalizzazione delle transaminasi e delle IgG è attesa per circa quattro pazienti su cinque.
- Le differenze tra le due terapie spiegano lo scarso *appeal* che ad oggi la terapia con budesonide ha avuto tra gli epatologi.

Conclusioni

Il significato complementare degli studi *real world* e dei *trial* clinici randomizzati è ben esemplificato dal caso del trattamento dell'AIH con budesonide. Il *trial* clinico fornisce risposte a quesiti specifici su una popolazione selezionata di malati, in un contesto strettamente controllato: misura l'*efficacy*, cioè la capacità di un intervento di produrre un effetto, in questo caso normalizzazione delle transaminasi con minori effetti avversi sistemici. Si tratta di un risultato ottenibile in meno di un paziente su due. Gli studi *real world*, d'altra parte, consentono di tradurre l'*efficacy* in *effectiveness*, cioè la capacità di ottenere un risultato desiderato; in questo caso, normalizzazione delle transaminasi e delle IgG in circa 4 pazienti su 5.

Rimane paradossale che, pur essendo stata tra le prime malattie autoimmuni a beneficiare di un trattamento immunosoppressivo, l'AIH sia oggi una delle poche a non avere trovato valide alternative terapeutiche al cortisone. Urge dunque considerare, nell'era delle *targeted therapies*, approcci più mirati al trattamento di questa enigmatica condizione: non potranno che passare attraverso una caratterizzazione della patogenesi e il vaglio di nuovi studi clinici randomizzati e controllati.

1. Mackay IR. Historical reflections on autoimmune hepatitis. World J Gastroenterol. 2008;14(21):3292-3300.
2. Mackay IR, Taft LI, Cowling DC. Lupoid hepatitis. Lancet. 1956;271:1323–1326.
3. Cook GC, Mulligan R, Sherlock S. Controlled prospective trial of corticosteroid therapy in active chronic hepatitis. Q J Med. 1971;40:159–185.
4. Czaja AJ, Davis GL, Ludwig J, et al. Complete resolution of inflammatory activity following corticosteroid treatment of HBsAg-negative chronic active hepatitis. Hepatology. 1984;4:622–627.
5. Manns MP, Woynarowski M, Kreisel W, et al. Budesonide induces remission more effectively than prednisone in a controlled trial of patients with autoimmune hepatitis. Gastroenterology. 2010;139(4):1198-1206.
6. Woynarowski M, Nemeth A, Baruch Y, et al. Budesonide versus prednisone with azathioprine for the treatment of autoimmune hepatitis in children and adolescents. J Pediatr. 2013;163(5):1347-53.
7. Díaz-González Á, Hernández-Guerra M, Pérez-Medrano I, et al. Budesonide as first-line treatment in patients with autoimmune hepatitis seems inferior to standard predniso(lo)ne administration. Hepatology. 2023;77(4):1095-1105.
8. Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. Hepatology. 2008;48:169–76.
9. Steinmann S, Lohse AW. Treatment of autoimmune hepatitis: Budesonide does not solve our problems. Hepatology. 2023;77(4):1071-1073.
10. Geier A, Gartung C, Dietrich CG, et al. Side effects of budesonide in liver cirrhosis due to chronic autoimmune hepatitis: influence of hepatic metabolism versus portosystemic shunts on a patient complicated with HCC. World J Gastroenterol. 2003;9(12):2681-5.
11. Lohse AW, Gil H. Reactivation of autoimmune hepatitis during budesonide monotherapy, and response to standard treatment. J Hepatol. 2011;54(4):837-9.
12. Peiseler M, Liebscher T, Sebode M, et al. Efficacy and Limitations of Budesonide as a Second-Line Treatment for Patients With Autoimmune Hepatitis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2018;16(2):260-267.
13. Gordon V, Adhikary R, Appleby V, et al. Treatment and Outcome of Autoimmune Hepatitis (AIH): Audit of 28 UK centres. Liver Int. 2022 Mar 14. doi: 10.1111/liv.15241.

Klebsiella pneumoniae, stipite ipermucoso

Giusy Tiseo, Marco Falcone
Unità di Malattie Infettive, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana, Università di Pisa

La problematica dei *superbug*: cosa c'è oltre l'antibioticoresistenza

Oggigiorno, la diffusione in tutto il mondo dei cosiddetti *superbug* desta particolare preoccupazione in ambito socio-sanitario (1). Tale fenomeno è associato al concetto di antibioticoresistenza, in quanto i superpatogeni sono solitamente identificati in quei batteri caratterizzati da meccanismi di resistenza agli antibiotici. Tuttavia, la problematica della diffusione dei *superbug* va oltre il fenomeno dell'antibiotico-resistenza. Infatti esistono alcuni patogeni che, al di là della presenza di specifici meccanismi di resistenza, presentano caratteristiche di virulenza che li rendono una minaccia per la salute globale. La diffusione di ceppi non classici di *Klebsiella pneumoniae* (Kp), quale lo stipite ipermucoso, è un esempio calzante di questa problematica. Nel corso del tempo, infatti, sono stati descritti alcuni stipiti di Kp con specifiche caratteristiche di virulenza e capaci di causare infezioni gravi anche in soggetti non immunocompromessi.

Il fenotipo Kp stipite ipermucoso comporta meccanismi di virulenza responsabili delle caratteristiche cliniche, come la difficile eradicazione e la propensione metastatizzante

A partire dalla metà degli anni '80 e '90, sono stati riportati in Taiwan dei casi di infezione grave da Kp caratterizzati dalla capacità di causare ascessi epatici piogenici in pazienti senza una precedente storia di malattia epatobiliare e localizzazioni metastatiche a distanza, quali endoftalmite, localizzazioni polmonari e del sistema nervoso centrale (2-3). Due erano le peculiarità di questi isolati: la propensione alla diffusione metastatica in siti distanti (solitamente tipica di batteri Gram positivi quali *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus pyogenes*); il fenotipo ipermucoviscoso come definito di seguito. Tali isolati sono stati inizialmente descritti in Asia, Africa, Australia ma un numero crescente di casi è stato via via descritto nei Paesi occidentali.

Fig. 1 *Klebsiella pneumoniae* stipite ipermucoso definito da *string test* positivo

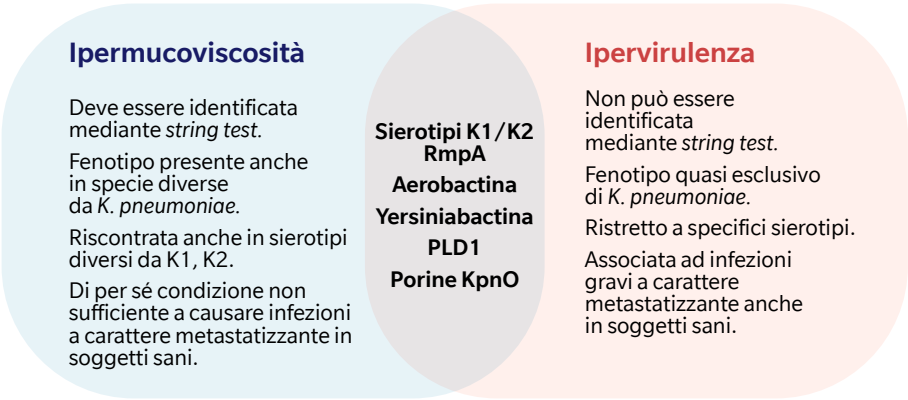
Stipite ipermucoso ed isolati ipervirulenti di *K. pneumoniae*: possiamo considerarli sinonimi?

La prima considerazione da affrontare è la differenza e, allo stesso tempo, la complementarietà delle caratteristiche di ipermucosità e ipervirulenza. Kp stipite ipermucoso si definisce per la presenza di un fenotipo identificabile mediante *string test*. Lo *string test* consiste nella presenza di un filamento viscoso di lunghezza ≥5 mm ottenuto allungando la crescita delle colonie batteriche a 37°C per 18–24 ore su una piastra di agar sangue (**Figura 1**) (4). Tale definizione è una definizione

fenotipica e la presenza di questa specifica caratteristica viene solitamente attribuita alla capacità dell'isolato di iperprodurre la capsula esterna. Tuttavia, non tutte le colonie mucoidi di Kp hanno uno *string test* positivo, fenomeno che evidenzia la differenza tra ceppi capsulari mucoidi e le varianti ipermucoviscose, definite dalla positività dello *string test*.

La rilevanza clinica di Kp stipite ipermucoso risiede nel fatto che tale fenotipo può portare con sé una serie di meccanismi di virulenza in ultima analisi responsabili delle caratteristiche cliniche, quali la difficile eradicazione e la propensione metastatizzante.

Fig. 2 Differenze, similitudini e sovrapposizione delle caratteristiche tipiche di ipermucoviscosità e ipervirulenza



Da quando sono stati descritti per la prima volta, i cloni ipermucosi di Kp sono stati associati a ipervirulenza, tanto che questi termini [stipite ipermucoso e varianti ipervirulente di Kp (hvKP)], vengono utilizzati come sinonimi nella letteratura scientifica. Tuttavia, tale equivalenza non è totalmente corretta. Il fenotipo ipermucoco e ipervirulento possono coesistere e risultare complementari, ma alcuni studi hanno mostrato che un fenotipo ipermucoviscoso di per sé non è sufficiente per indurre uno stato ipervirulento e, d'altro canto, esistono delle varianti hvKp che non esprimono il fenotipo ipermucoviscoso (5). La **Figura 2** mostra le differenze e la complementarietà tra fenotipi ipermucoviscosi e ipervirulenti.

Fattori di virulenza di Kp stipite ipermucoso

Come si nota in **Figura 2**, uno degli elementi distintivi di Kp stipite ipermucoso variante ipervirulenta è la presenza di iperproduzione capsulare. I sierotipi K1 (prevalente in Asia) e K2 (prevalente in America e Europa) sono stati tra i primi ad essere identificati come varianti ipermucose e ipervirulente (6). Tuttavia, altri sierotipi capsulari ed altri fattori di virulenza sono stati descritti nelle Kp ipermucose. Tra questi, vi è il gene *rmpA* che agisce come regolatore trascrizionale positivo della sintesi di polisaccaridi capsulari (7). Anche questo non è un carattere distintivo dello stipite ipermucoso di Kp. Esistono infatti ceppi positivi per i geni *rmpA* e *rmpA2* e senza fenotipo ipermucoviscoso. Altri fattori di virulenza riscontrati nei ceppi ipermucosi e ipervirulenti sono l'*aerobactina* e la *yersiniabactina*, ovvero dei siderofori capaci di potenziare la capacità di acquisizione di ioni ferro da parte del batterio(8). Infine esistono altri fattori di virulenza quali la proteina fosfolipasi di famiglia D (*phospholipase D family protein*, PLD1) e le porine di membrana, quali KpnO.

Tali fattori possono essere variamente presenti nelle Kp ipermucose e nelle hvKp. *Cubero et al.* hanno analizzato 878 casi di batteriemia causata da Kp, di cui il 5.4% con fenotipo ipermucoso (*string test* positivo). Tra questi, il 30.2% appartenevano al sierotipo K1 e presentavano il gene *rmpA*, il 22.6% erano sierotipo non K1 e positivi per il gene *rmpA* mentre il 47.2% erano sierotipo non K1 e negativi per gene *rmpA*. Alcuni isolati che esprimevano il gene *rmpA* non presentavano fenotipo ipermucoviscoso ma erano comunque in grado di determinare malattia invasiva con formazione di ascessi epatici ed a distanza. Tali risultati sembrano suggerire che l'ipermucosità rilevata attraverso lo *string test* non è sufficiente per rendere un isolato ipervirulento, aspetto determinato dalla presenza di tratti genetici distintivi (9).

Il fenotipo ipermucoso e ipervirulento possono coesistere e risultare complementari, ma un fenotipo ipermucoviscoso di per sé non è sufficiente per indurre uno stato ipervirulento

Epidemiologia locale e impatto clinico di Kp stipite ipermucoso

Kp stipite ipermucoso è relativamente poco diffuso in Italia. Un recente studio su isolati di Kp stipite ipermucoso provenienti da 43 laboratori di microbiologia dislocati sul territorio nazionale ha mostrato una bassa prevalenza di tali stipiti ed assenza di espansione clonale degli stessi in Italia (10). Gli isolati ipermucosi analizzati appartenevano ai *sequence types* (ST) 5, ST8, ST11 e ST25 ed erano capaci di produrre meccanismi quali *yersiniabactina* e *aerobactina* ma, diversamente da quanto descritto in altre casistiche,

Sebbene non endemici in Italia, gli isolati ipermucosi di Kp possono causare mini-*outbreak* locali caratterizzati da alta mortalità, come avvenuto a Pisa durante la pandemia COVID-19

nessuno degli isolati aveva un fenotipo di ipermucosità determinato dalla presenza dei classici regolatori *rmpA-DC* (10). Sebbene rari in Italia, gli isolati ipermucosi di Kp rivestono importanza in quanto possono essere causa di mini-*outbreak* locali caratterizzati da alta mortalità. Uno studio clinico condotto a Pisa ha messo in evidenza un *outbreak* di hvKp stipite ipermucoso durante la pandemia COVID-19 (11). Durante tale mini-epidemia sono state isolate 36 hvKp ipermucose: 29 (80.6%) responsabili di infezioni e 7 (19.4%) isolati colonizzanti. Tali hvKp appartenevano all'ST147, aspetto rilevante in quanto trattasi dello stesso ST tipico degli isolati di Kp produttrici di NDM circolanti localmente. Le hvKp responsabili della mini-epidemia toscana esprimevano i geni *rmpADC* responsabili di iperproduzione capsulare e determinanti plasmidici di virulenza quali i geni *iucA-D-iutA* coinvolti nell'espressione di aerobactina. Da un punto di vista terapeutico, tali isolati rappresentano una sfida per la presenza di limitate opzioni terapeutiche. Tali hvKp (portatrici il gene bla_{CTX-M}) sono, infatti, caratterizzati per un fenotipo caratteristico delle Kp produttrici di ESBL con resistenza a piperacillina/tazobactam, ceftolozane/tazobactam ed ertapenem, restando sensibili solo a meropenem e alle nuove combinazioni ceftazidime/avibactam e meropenem/vaborbactam (imipenem/relebactam non era ancora disponibile al momento dell'*outbreak*). La mortalità riportata tra i pazienti con infezione è stata molto elevata (48.3%), superiore a quella descritta nei pazienti con COVID-19 grave e superinfezione batterica dallo stesso gruppo di ricerca.

Conclusioni

Kp stipite ipermucoso può esprimere specifici fattori che conferiscono ipervirulenza. Sebbene non endemici in Italia, essi possono causare mini-*outbreak* locali caratterizzati da alta mortalità, quale quello recentemente riportato in Toscana (Pisa) in pazienti con COVID-19. Tali isolati non classici di Kp possono essere caratterizzati da svariati meccanismi di virulenza e presentare un fenotipo di resistenza variabile. Considerata l'alta mortalità cui le infezioni da Kp stipite ipermucoso si associano, è importante identificarne tempestivamente la diffusione in ogni realtà epidemiologica.

1. Falcone M, Tiseo G, Carbonara S, et al. Mortality Attributable to Bloodstream Infections Caused by Different Carbapenem-Resistant Gram-Negative Bacilli: Results From a Nationwide Study in Italy (ALARICO Network). Clin Infect Dis. 2023;76:2059-2069.
2. Cheng DL, Liu YC, Yen MY, et al. Septic metastatic lesions of pyogenic liver abscess. Their association with Klebsiella pneumoniae bacteremia in diabetic patients. Arch Intern Med 1991; 151:1557-9.
3. Wang JH, Liu YC, Lee SS, et al. Primary liver abscess due to Klebsiella pneumoniae in Taiwan. Clin Infect Dis 1998; 26:1434-8.
4. Eisenmenger EF, Guajardo E, Finch N et al. "String Test" for hypermucoviscous Klebsiella pneumoniae. Am J Med 2021; 134: e520 1.
5. Catalán-Nájera JC, Garza-Ramos U, Barrios-Camacho H. Hypervirulence and hypermucoviscosity: Two different but complementary Klebsiella spp. phenotypes? Virulence. 2017;8:1111-1123.
6. Yu WL, Fung CP, Ko WC, et al. Polymerase chain reaction analysis for detecting capsule serotypes K1 and K2 of Klebsiella pneumoniae causing abscesses of the liver and other sites. J Infect Dis. 2007;195:1235.
7. Hsu CR, Lin TL, Chen YC, et al. The role of Klebsiella pneumoniae rmpA in capsular polysaccharide synthesis and virulence revisited. Microbiology 2011; 157:3446-57.
8. Russo TA, Olson R, Macdonald U, et al. Aerobactin mediates virulence and accounts for increased siderophore production under iron-limiting conditions by hypervirulent (hypermucoviscous) Klebsiella pneumoniae. Infect Immun. 2014;82:2356-67.
9. Cubero M, Grau I, Tubau F, et al. Hypervirulent Klebsiella pneumoniae clones causing bacteraemia in adults in a teaching hospital in Barcelona, Spain (2007-2013). Clin Microbiol Infect. 2015; 22:154-60.
10. Arena F, Menchinelli G, Di Pilato V, et al. Resistance and virulence features of hypermucoviscous Klebsiella pneumoniae from bloodstream infections: Results of a nationwide Italian surveillance study. Front Microbiol. 2022;13:983294.
11. Falcone M, Tiseo G, Arcari G, et al. Spread of hypervirulent multidrug-resistant ST147 Klebsiella pneumoniae in patients with severe COVID-19: an observational study from Italy, 2020-21. J Antimicrob Chemother. 2022;77:1140-1145.

Failure to PrEP

Eugenio Milano
UOC Malattie Infettive Universitaria, AOUC Policlinico di Bari, Università degli Studi di Bari "Aldo Moro"

La profilassi pre-esposizione (PrEP) ha rivoluzionato le modalità di prevenzione dell'infezione da HIV. Le strategie precedenti comunemente impiegate e tuttora valide includevano l'utilizzo di metodi di barriera, la circoncisione maschile, l'uso di di siringhe sterili per i tossicodipendenti per via iniettiva, le campagne di sensibilizzazione e, più recentemente, il *Treatment as Prevention* (TasP). Tali strategie hanno ridotto l'incidenza delle nuove infezioni, ma non sono state sufficienti ad abbattere il numero di nuove diagnosi, aprendo la strada a nuovi strumenti di prevenzione. La PrEP, oggi regolarmente prescrivibile in Italia e in tempi recentissimi anche rimborsabile dal SSN, consiste nell'assunzione di due principi attivi usati per la terapia antiretrovirale (ART) da parte di soggetti HIV-negativi a rischio di contrarre l'infezione. Emtricitabina (FTC) e tenofovir disoproxil fumarato (TDF) formulati in singola compressa rappresentano il regime approvato dall'OMS e da altre organizzazioni internazionali e nazionali per la PrEP.

L'efficacia della PrEP è ormai un "punto fermo" nel *management* del rischio di trasmissione dell'infezione. Sono, infatti, molti gli studi che hanno dimostrato come TDF/FTC con una dose giornaliera costante sia altamente efficace nella prevenzione dell'infezione da HIV (1). Un regime posologico alternativo può essere proposto ai soggetti di sesso maschile o ai *transgender*, con la modalità *on-demand*, che prevede l'assunzione "al bisogno" (limitata nel tempo e circoscritta al periodo in cui si prevede di avere rapporti sessuali a rischio) di un preciso numero di compresse per poi trascorrere i giorni liberi da esposizioni a rischio senza alcuna terapia. Sebbene l'approccio *on-demand* comporti ridotte concentrazioni tissutali di farmaco durante i periodi di non assunzione, studi di efficacia ne hanno comunque validato l'utilizzo (2).
L'efficacia della PrEP è stata oggetto di studio da parte di diversi gruppi di ricerca che ne hanno sviscerato ogni aspetto.
Ovviamente, il maggiore interesse va focalizzato sulle eventuali sieroconversioni in corso di PrEP. Gli studi PROUD (3) e IPERGAY (4) hanno descritto i fallimenti alla PrEP rispettivamente in modalità continuativa e *on-demand*. L'incidenza di nuove diagnosi è stata di 2 per 100 persone-anno per lo studio PROUD e di 0.19 per 100 persone-anno per lo studio IPERGAY.
Diversi altri studi hanno ottenuto risultati sovrapponibili, ma per quanto i tassi di insuccesso risultino bassi, il dato non può essere trascurato. Lo studio osservazionale australiano PrELUDE non ha riportato alcuna infezione in corso di PrEP, va sottolineato tuttavia come il 10% dei soggetti arruolati fosse stato perso al *follow-up*, con conseguente mancanza di dati completi (5).
I trial clinici che hanno analizzato e dimostrato l'efficacia della PrEP sono stati condotti su popolazioni selezionate, e, comunque, afferenti ai centri per la salute sessuale. Più difficile è reperire i dati *real-life* di soggetti che nell'ambito della popolazione generale assumono la PrEP. In un'ampia coorte francese l'efficacia della PrEP in un contesto di *real-life* era bassa rispetto ai trial clinici e tale riduzione era specialmente dovuta al consumo subottimale di farmaco e alle interruzioni della profilassi (11).

Con l'attuale sempre maggiore utilizzo della profilassi pre-esposizione, la lotta alla diffusione di HIV sta avendo un rinnovato sprone; restano però aperti gli scenari relativi ai possibili fallimenti alla terapia preventiva

Definizione e determinanti del fallimento

Resta, tuttavia, da chiedersi quale sia la esatta definizione di "fallimento alla PrEP" e quali possono essere diversi fattori che concorrono a determinarla. Sono stati, infatti, descritti fallimenti dovuti ad una bassa aderenza alla terapia con conseguenti concentrazioni farmacologiche subottimali, all'acquisizione di un virus resistente a TDF/FTC, a contagi precedenti all'avvio della PrEP e non documentati, o ad altre cause meno frequenti (**Tabella 1**).

Lo sviluppo di infezione da HIV in corso di PrEP è eccezionale quando la PrEP viene assunta da soggetti aderenti al trattamento, alle procedure e ai controlli indipendentemente dallo schema posologico

Tab. 1 Possibili meccanismi dei fallimenti alla PrEP

Motivazione	Descrizione
Scarsa aderenza	Interruzioni volontarie o errata assunzione del farmaco generano livelli non protettivi di concentrazione a livello tissutale (3,4)
Tardate sieroconversioni di infezioni preesistenti	L'andamento siero-virologico di una recentissima infezione sotto pressione farmacologica con solo TDF/FTC subisce interferenza (9,10,12)
Acquisizione di un virus resistente	La maggior parte delle infezioni in corso di PrEP con elevata aderenza dimostrava la presenza di un virus resistente ad NRTI (10,12)
Elevata esposizione virale	Sono stati descritti fallimenti alla PrEP con alta aderenza in pazienti che acquisivano un virus *wild-type* ma con riferite elevate esposizioni a rischio (anche superiori a 75 rapporti non protetti/mese) (7,8)
Danno mucosale	L'eliminazione dell'effetto barriera indotto da danno citopatico da STI o da danno meccanico è associato ad un aumentato ingresso virale (7)
Alterata distribuzione farmacocinetica tissutale	Fattori in parte misconosciuti possono caratterizzare la variabilità interindividuale e intraindividuale di distribuzione farmacologica a livello tissutale
PrEP con monoterapia a base di tenofovir	Si tratta di eventi osservati specialmente nella popolazione con infezione da HBV che acquisiscono un virus che sviluppa rapidamente mutazioni di resistenza a TDF (7)
Infezione parenterale	Il dato di protezione della PrEP nei confronti di un virus acquisito per via parenterale è ancora limitata, specialmente nella popolazione che fa uso di sostanze per via endovenosa

TDF/FTC: tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina; PrEP: profilassi pre-esposizione; NRTI: inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa; STI: infezioni a trasmissione sessuale.

Liberamente tratta da Tetteh RA et al. Pre-Exposure Prophylaxis for HIV Prevention: Safety Concerns. Drug Saf. 2017 Apr.

Esiste pertanto una definizione "ampia" di fallimento che include qualunque documentata sieroconversione in corso di PrEP indipendentemente dalla causa determinante.

Una definizione di fallimento più appropriata e coerente con l'esperienza accumulata con la ART (6) è quella che definisce i "reali" fallimenti alla PrEP come l'acquisizione dell'infezione documentata da una sieroconversione per HIV nel corso di una PrEP efficace in soggetti con attestata aderenza al trattamento, alle procedure e ai controlli richiesti e con adeguate concentrazioni di farmaco. Così definiti i fallimenti alla PrEP risultano essere eventi rari. Una recente *review* (7) ha analizzato la letteratura disponibile tra il 2014 ed il 2019 con i fallimenti riportati conformi ai precedenti criteri. Erano quindi escluse tutte le sieroconversioni da riferita scarsa aderenza, e quelle da infezioni precedenti alla PrEP e misconosciute per la mancata disponibilità di un test basale. In questo ampio *range* temporale, apparentemente soltanto 10 casi rispondevano alla definizione di reale fallimento alla PrEP. Si trattava di maschi che praticavano sesso anale recettivo o insertivo con un elevato numero di *partner* sessuali maschi. Un interessante aspetto dello studio, è stata l'analisi genotipica virale: in 7/10 pazienti era presente un ceppo con mutazioni per la resistenza a TDF, a FTC o ad entrambi. Inoltre, 5 pazienti mostravano un *pattern* di multiresistenza con mutazioni per NRTI e NNRTI ed in un caso anche per INSTI.

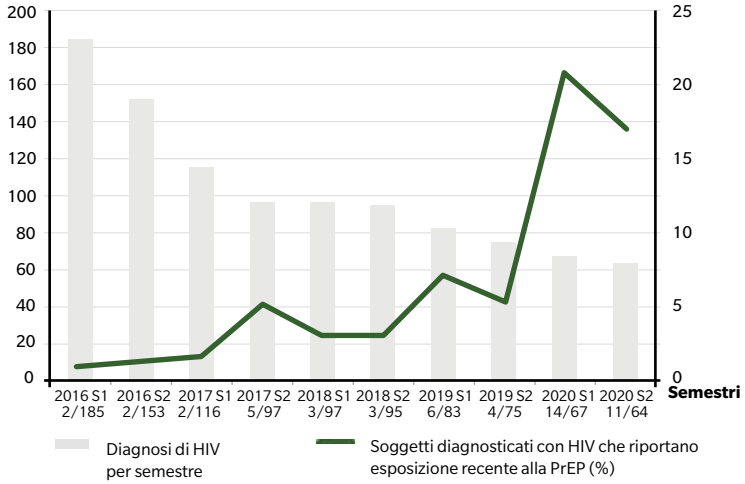
Tali fallimenti suggeriscono diverse ipotesi:

- Inizio della PrEP durante il periodo finestra con ritardo della sieroconversione e bassi livelli di viremia determinati dall'assunzione di TDF/FTC tali da fornire dei test iniziali falsamente negativi (9, 10), o comunque provocare uno sconvolgimento nella stadiazione di Fiebig (2, 13).
- Elevato tasso di infezioni a trasmissione sessuale (STI) diagnosticate nella popolazione in PrEP. Una concomitante STI e il conseguente danno tissutale aumentano il rischio di infezione da HIV per la maggiore penetrazione virale a livello mucosale.
- In diversi studi, la maggior parte dei fallimenti in pazienti con ottima aderenza alla PrEP è il risultato della trasmissione di virus con mutazioni di resistenza per NRTIs (10,12). Per esempio, un caso ben documentato di reale fallimento alla PrEP in un paziente con piena aderenza al trattamento è quello di un uomo di 43 anni, infettatosi con un ceppo multiresistente, che riferiva rapporti promiscui non protetti nelle settimane precedenti la sieroconversione (8). Tuttavia, in generale, rimane da stabilire se tali mutazioni si riferiscano effettivamente al ceppo infettante o siano state acquisite successivamente al trattamento sub-ottimale con soli NRTIs in corso di infezione misconosciuta.

Altri studi hanno analizzato il dato di prevalenza nelle nuove diagnosi di un precedente uso di PrEP (10). L'analisi condotta dal 2016 al 2020 (**Figura 1**) ha evidenziato un incremento di nuove infezioni in soggetti con un pregresso uso di PrEP, con un picco nel 2020 che deve tener conto del progressivo aumento dei pazienti in PrEP, dato atteso anche nel territorio italiano successivamente all'approvazione della rimborsabilità del farmaco. Anche in questi casi, si riscontrava una prevalenza di virus con mutazioni di resistenza, in particolare la M184V/I.

Il clinico prescrittore di PrEP deve eseguire stretti monitoraggi, anche in caso di piena aderenza alla terapia ed intervenire tempestivamente in caso di fallimento

Fig. 1 *Trend* delle nuove diagnosi dal 2016 al 2020 presso 56 Dean Street



Girometti N et al. AIDS. 2022

Cosa fare

Davanti ad un fallimento, reale o meno, alla PrEP, per definire la ART da consigliare il clinico ha due possibilità: interrompere o intensificare il trattamento. L'interruzione di un regime con i soli NRTI ha il vantaggio di evitare il più possibile la selezione di ceppi resistenti, in attesa di iniziare un regime di ART efficace. La seconda possibilità, raccomandata dalle recenti linee guida, prevede l'immediata impostazione di una ART in base alla sensibilità del ceppo virale che eviti sia la ulteriore diffusione del virus a livello di popolazione, sia l'instaurarsi nel singolo individuo di *reservoir* virali, a svantaggio di una fine diagnostica basale compromessa dalla pressione farmacologica della PrEP (12). Non potendo escludere l'infezione da parte di un virus resistente, è imprescindibile la prescrizione di un regime ad elevata barriera genetica.

In conclusione, l'insorgenza di infezione da HIV in corso di PrEP non è usuale (10,11), ed è addirittura eccezionale (12) laddove la PrEP sia assunta da soggetti aderenti al trattamento, alle procedure e ai controlli richiesti a prescindere dallo schema posologico scelto. Tuttavia, i rari casi di fallimento in pazienti con elevata aderenza al trattamento non possono essere trascurati. Il clinico prescrittore di PrEP deve, quindi, tenere a mente la necessità di eseguire stretti monitoraggi, anche in caso di piena aderenza alla terapia ed intervenire tempestivamente in caso di fallimento.

- Grant RM, Lama JR, Anderson PL, et al. Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. New Eng J Med. 2010;363(27):2587-99.
- Molina JM, Capitant C, Spire B, et al. On-demand preexposure prophylaxis in men at high risk for HIV-1 infection. N Engl J Med 2015; 373:2237– 2246.
- McCormack S, Dunn DT, Desai M et al. Pre-exposure prophylaxis to prevent the acquisition of HIV-1 infection (PROUD): effectiveness results from the pilot phase of a pragmatic open-label randomised trial. Lancet 2016;387: 53– 60.
- Molina JM, Charreau I, Spire B, et al. Efficacy, safety, and effect on sexual behaviour of on-demand pre-exposure prophylaxis for HIV in men who have sex with men: an observational cohort study. Lancet HIV. 2017;4: e402– e410.
- Zablotska IB, Vaccher SJ, Bloch M, et al. High adherence to HIV pre-exposure prophylaxis and No HIV seroconversions despite high levels of risk behaviour and STIs: The Australian Demonstration study PrELUDE. Aids Behav. 2019; 23: 1780–1789.
- Nunn AS, Brinkley-Rubinstein L, Oldenburg CE, et al. Defining the HIV pre-exposure prophylaxis care continuum. AIDS. 2017; 31: 731–734.
- To KW, Lee SS. A review of reported cases of HIV pre-exposure prophylaxis failure with resultant breakthrough HIV infections. HIV Med. 2021;22(2):75-82.
- Knox D, Darrell T, Harrigan PR, et al. HIV-1 infection with multiclass resistance despite pre-exposure prophylaxis (PrEP). In: Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. MA, USA, 22–25 February 2016.
- Elliott T, Sanders EJ, Doherty M, et al. Challenges of HIV diagnosis and management in the context of preexposure prophylaxis (PrEP), postexposure prophylaxis (PEP), test and start and acute HIV infection: a scoping review. J Int AIDS Soc. 2019; 22:e25419.
- Girometti N, McCormack S, Tittle V, et al. Rising rates of recent preexposure prophylaxis exposure among men having sex with men newly diagnosed with HIV: antiviral resistance patterns and treatment outcomes. AIDS. 2022;36(4):561-566.
- Jourdain H, de Gage SB, Desplas D, et al. Real-world effectiveness of pre-exposure prophylaxis in men at high risk of HIV infection in France: a nested case-control study. Lancet Public Health. 2022;7(6):e529-e536.
- Ambrosioni J, Petit E, Liegeon G, et al. Primary HIV-1 infection in users of pre-exposure prophylaxis. Lancet HIV. 2021;8(3):e166-e174.
- Lee SS, Anderson PL, Kwan TH, et al. Failure of pre-exposure prophylaxis with daily tenofovir/emtricitabine and the scenario of delayed HIV seroconversion. Int J Infect Dis. 2020;94:41-43.

Infezioni gravi da *Acinetobacter* spp: terapie attuali e future

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

Acinetobacter baumannii resistente ai carbapenemi (CRAB) è uno dei patogeni considerati di massima priorità per lo sviluppo di nuovi antibiotici a causa degli alti tassi di mortalità e morbilità associati alle infezioni causate da questo microorganismo. A differenza di altri patogeni resistenti agli antibiotici, nessuna delle terapie disponibili per il trattamento di questo microorganismo ha dimostrato negli studi clinici dati sufficientemente convincenti nel ridurre la mortalità o migliorare l'*outcome* dei pazienti. La terapia di combinazione antibiotica viene abitualmente utilizzata nella pratica clinica; tuttavia, quale sia il trattamento antibiotico in combinazione da preferire non è stato ancora definito (1).

Personalizzare il trattamento

I dati che emergono dalla letteratura sembrano indicare come un trattamento efficace per le infezioni da CRAB richieda un approccio personalizzato che prenda in considerazione le caratteristiche del paziente, il sito di infezione, i principi farmacocinetico-farmacodinamici, l'epidemiologia locale degli isolati di CRAB e un'attenta interpretazione dei risultati dei test di sensibilità agli antibiotici (2).
Pertanto, il trattamento delle infezioni da CRAB rimane una sfida importante per diversi motivi. In primo luogo, differenziare nei pazienti critici, principalmente in terapia intensiva, la colonizzazione respiratoria e/o di altro sito da un'infezione acuta resta un problema di difficile risoluzione a causa anche della grave immunocompromissione e altre condizioni ad alto rischio di progressione dell'infezione. Di conseguenza, il trattamento diretto verso CRAB viene spesso avviato di fronte ad una diagnosi spesso non ancora certa. In secondo luogo, la maggior parte delle infezioni da CRAB sono polmoniti ed i test molecolari rapidi che identificano CRAB dai campioni respiratori non hanno ancora una diffusione capillare in tutte le strutture ospedaliere. Ciò si traduce in un trattamento ritardato della polmonite da CRAB che contribuisce ad un *outcome* sfavorevole dei pazienti. Dopodiché, la polmonite da CRAB richiede l'ottimizzazione del dosaggio degli antibiotici per permettere una penetrazione adeguata nel liquido alveolare (ELF) e nel parenchima polmonare. Sfortunatamente, molti degli antimicrobici disponibili con possibile attività *in vitro* contro CRAB, come colistina e aminoglicosidi, sono limitati dalla scarsa penetrazione polmonare accompagnata da una significativa tossicità. Inoltre, la formazione di biofilm associata alle infezioni da CRAB è comunemente associata a fenotipi resistenti e a maggiore virulenza.
Infine, i *breakpoint* clinici per determinare la suscettibilità agli antibiotici contro gli isolati di CRAB non sono stati stabiliti in maniera definitiva e per tutti gli antibiotici (3-4).

Acinetobacter spp rappresenta una sfida importante per l'infettivologo, per gli alti tassi di mortalità e morbidità associati e la mancanza di risultati clinici soddisfacenti

Gli antibiotici che hanno dimostrano i più alti tassi di attività *in vitro* includono le polimixine (colistina, polimixina B), le tetracicline (eravaciclina, minociclina, tigeciclina) e i β-lattamici (ampicillina-sulbactam, carbapenemi). Nuovi β-lattamici come cefiderocol e sulbactam-durlobactam mostrano una potente attività *in vitro* su diversi isolati, tuttavia, i *breakpoint* di suscettibilità non sono stati ancora stabiliti in modo definitivo (5).
La terapia di combinazione è generalmente preferita per le infezioni invasive. Il razionale per la terapia di combinazione dipende dalla scarsa efficacia e dalle notevoli tossicità e/o dai limiti farmacocinetici delle singole opzioni terapeutiche con riconosciuta attività *in vitro*. I dati a sostegno derivano da studi di sinergia *in vitro* di varie combinazioni antibiotiche e dal vantaggio teorico nel ridurre l'emergenza di un'ulteriore resistenza agli antibiotici da parte dei ceppi CRAB, sebbene manchino dati a supporto che indichino in modo convincente e definitivo un reale vantaggio anche *in vivo*. Pertanto, i potenziali

Tab. 1 Principali punti condivisi nelle raccomandazioni del gruppo di esperti ESCMID e IDSA sul trattamento di *Acinetobacter baumannii* resistente ai carbapenemi (CRAB)

CRAB	ESCMID	IDSA
Antibiotico di scelta per CRAB con isolato sensibile a sulbactam	Ampicillina-sulbactam (le alternative includono colistina o alte dosi di tigeciclina se attività *in vitro*)	Ampicillina-sulbactam (le alternative includono tetracicline, colistina, cefiderocol)
Antibiotico di scelta per CRAB con isolato resistente a sulbactam	Nessuna raccomandazione (considerare l'uso di colistina o tigeciclina ad alto dosaggio se attiva *in vitro*)	Nessuna raccomandazione (considerare l'uso di ampicillina-sulbactam ad alte dosi e l'aggiunta di un secondo antibiotico attivo *in vitro*)
Uso/scelta della terapia di combinazione per gravi infezioni da CRAB	Terapia di combinazione con almeno 2 agenti attivi (combinazione di colistina, aminoglicosidi, tigeciclina, sulbactam, infusione estesa carbapenemi [se meropenem MIC <8mg/L]); evitare le combinazioni colstina-meropenem o colistina-rifampicina	Terapia di combinazione di almeno 2 antibiotici, tra cui tetracicline, colistina, meropenem in infusione estesa, cefiderocol in associazione ad ampicillina-sulbactam ad alto dosaggio; evitare fosfomicina e rifampicina come parte di terapia di combinazione, evitare combinazioni di colistina-meropenem senza un terzo agente

benefici della terapia di combinazione antibiotica sembrano superare i rischi di un trattamento potenzialmente non ottimale con un singolo agente.

Le linee guida

Alla luce di queste considerazioni, sia le linee guida dell'*Infectious Diseases Society of America* (IDSA) (6) sia quelle della *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* (ESCMID) (7) suggeriscono una terapia di combinazione con almeno 2 agenti attivi *in vitro*, quando disponibili, per le infezioni gravi da CRAB.

La scelta dei farmaci

Un punto fondamentale che emerge dai dati più recenti in letteratura e da quanto riportato nelle linee guida è la costruzione di regimi di combinazione potenzialmente efficaci che non contemplino l'utilizzo della colistina. Inoltre, i dosaggi considerati ottimali per molecole come ampicillina-sulbactam e tigeciclina sono stati identificati, così come sono stati proposti aggiornamenti per aggiornare i *breakpoint* di suscettibilità contro *Acinetobacter* spp.

Le linee guida IDSA ed ESCMID suggeriscono una terapia di combinazione con almeno 2 agenti attivi *in vitro*, quando disponibili, per le infezioni gravi da CRAB

Il ruolo di cefiderocol è al momento ampiamente dibattuto. Alcuni dati più recenti ma soprattutto le raccomandazioni nelle linee guida hanno evidenziato un approccio più prudente e meno entusiastico all'utilizzo di questa molecola; tuttavia, il ruolo in combinazione permette di utilizzare un agente β-lattamico con attività *in vitro*, ben tollerato e che è stato associato ad efficacia clinica dai dati *real-life* anche se ancora su un limitato numero di pazienti. Recentemente, uno studio che ha analizzato le polmoniti batteriemiche associate alla ventilazione meccanica, in una popolazione di pazienti COVID-19 in terapia intensiva, ha evidenziato una significativa riduzione di mortalità (33% vs 98%) a 30 giorni nei pazienti trattati con un regime contenente cefiderocol rispetto ai pazienti trattati con un regime antibiotico contenente colistina. Come dato interessante è inoltre emersa l'associazione cefiderocol-fosfomicina come regime più vantaggioso in termini di sopravvivenza (8).

I dati più promettenti per i pazienti con infezioni da CRAB sono stati recentemente riportati con sulbactam-durlobactam (9). Probabilmente nella maggior parte degli scenari futuri il trattamento delle infezioni da CRAB dovrebbe essere basato innanzitutto sull'utilizzo di sulbactam con il potente ini-

Tab. 2 Differenze-chiave nelle raccomandazioni del gruppo di esperti ESCMID e IDSA sul trattamento di CRAB

CRAB	ESCMID	IDSA
Scelta della tetraciclina per CRAB	Raccomandata tigeciclina ad alto dosaggio; non considerata minociclina. Necessità di maggiori dati su eravaciclina	Raccomandata minociclina, con tigeciclina ad alto dosaggio come alternativa. Necessità di maggiori dati su eravaciclina e omadaciclina
Cefiderocol per CRAB	Sconsigliato l'uso, principalmente per mancanza di dati	Raccomandazioni limitate al trattamento delle infezioni da CRAB refrattarie ad altri antibiotici o laddove l'intolleranza ad altre molecole ne precluda l'uso

Nella scelta del regime antibiotico è oggi predominante il ruolo di cefiderocol, soprattutto se utilizzato in regime di combinazione

bitore della β-lattamasi durlobactam (se sarà approvato dalla FDA e dall'EMA) eventualmente in combinazione con 1 o più antibiotici attivi *in vitro*.
Certamente sarà necessario che la definizione dell'attività *in vitro* non sia basata esclusivamente sui *breakpoint* di suscettibilità, ma piuttosto su una comprensione avanzata dei meccanismi PK-PD degli antibiotici e dell'esposizione ai farmaci nel sito di infezione.
È molto importante sottolineare che i *breakpoint* clinici proposti per cefiderocol variano a seconda degli enti regolatori di riferimento e non sono stati stabiliti per sulbactam o tigeciclina. Secondo alcuni esperti anche se la maggior parte degli isolati di CRAB risulta non sensibile ad ampicillina-sulbactam, l'uso di questa molecola non dovrebbe essere scoraggiato, utilizzando anche dosaggi molto più alti del farmaco.
Prendendo in considerazione questi fattori, sarà necessario costruire regimi di trattamento personalizzati sulla base dei risultati dei test di sensibilità, del sito di infezione e della conoscenza dell'epidemiologia locale per CRAB (10).

Il trattamento di prima linea

Le raccomandazioni per il trattamento in prima linea delle infezioni invasive da CRAB variano a seconda delle linee guida (vedi **Tabella 1** e **Tabella 2**).

I dati più promettenti per i pazienti con infezioni da CRAB sono stati recentemente riportati con sulbactam-durlobactam, il cui uso clinico deve essere approvato dagli organismi regolatori

Il regime cosiderato "preferito" parte principalmente dall'utilizzo di ampicillina-sulbactam ad alte dosi in combinazione con cefiderocol, colistina o tigeciclina stratificati in base al dosaggio ottimizzato di PK-PD, ai risultati dei test di sensibilità e al sito di infezione. Tuttavia, fino a quando non saranno disponibili ulteriori dati e basandosi sui dati *real-life* che stanno emergendo, il ruolo di cefiderocol, soprattutto se utilizzato in regime di combinazione, potrebbe risultare predominante nella scelta del regime antibiotico.
In ogni caso, se sulbactam-durlobactam sarà approvato per l'uso clinico dagli enti regolatori, potrebbe essere considerato come agente di prima linea per il trattamento delle infezioni invasive da CRAB, eventualmente in combinazione con un altro agente attivo *in vitro* fino a quando non saranno eseguiti ulteriori studi per valutare l'efficacia in monoterapia o in combinazione con agenti specifici.

1. Perez F, Hujer AM, Hujer KM, et al. Global challenge of multidrug-resistant Acinetobacter baumannii. Antimicrob Agents Chemother 2007; 51(10):3471–84.
2. Shields RK, Paterson DL, Tamma PD. Navigating Available Treatment Options for Carbapenem-Resistant Acinetobacter baumannii-calcoaceticus Complex Infections. Clin Infect Dis. 2023;76(Suppl 2):S179-S193.
3. Russo A. Spotlight on New Antibiotics for the Treatment of Pneumonia. Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med. 2020;14:1179548420982786.
4. Russo A, Bassetti M, Ceccarelli G, et al. Bloodstream infections caused by carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii: Clinical features, therapy and outcome from a multicenter study. J Infect. 201979(2):130-138.
5. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 13.0, 2023. http://www.eucast.org.
6. Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, et al. Infectious Diseases Society of America guidance on the treatment of AmpC beta-lactamase-producing Enterobacterales, carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii, and Stenotrophomonas maltophilia infections. Clin Infect Dis 2022; 74(12):2089–114.
7. Paul M, Carrara E, Retamar P, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) guidelines for the treatment of infections caused by multidrug-resistant gram-negative bacilli (endorsed by European Society of Intensive Care Medicine). Clin Microbiol Infect 2022; 28(4):521–47.
8. Russo A, Bruni A, Gullì S, et al. Efficacy of cefiderocol- vs colistin-containing regimen for treatment of bacteraemic ventilator-associated pneumonia caused by carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii in patients with COVID-19. Int J Antimicrob Agents. 2023;62(1):106825.
9. Watkins RR, Bonomo RA. Sulbactam-durlobactam: A Step Forward in Treating Carbapenem-Resistant Acinetobacter baumannii (CRAB) Infections. Clin Infect Dis. 2023;76(Suppl 2):S163-S165.
10. Iovleva A, Mustapha MM, Griffith MP, et al. Carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii in U.S. Hospitals: diversification of circulating lineages and antimicrobial resistance. mBio 2022; 13(2):e0275921.

European Meeting on HIV & Hepatitis

Roma 7-9 giugno 2023

Alessia Lai, Annalisa Bergna
Università degli Studi di Milano

L'*European Meeting on HIV & Hepatitis 2023* si è aperto con due letture magistrali in onore dei colleghi **Andrea De Luca** e **Charles Boucher**, che sono recentemente venuti a mancare in giovane età. La prima, di **L. Waters** (*Central & North West London NHS Foundation Trust*), focalizzata sulla tossicità dei farmaci antiretrovirali, ha sottolineato l'importanza di migliorare la segnalazione degli eventi avversi valutandone il gradiente in relazione al tempo con maggiore puntualità e l'impatto sulle attività quotidiane oltre che sulla qualità generale della vita. Per implementare gli studi sulle nuove tossicità bisogna partire dalla definizione di un consenso di partenza e di precisi *endpoint* attraverso una migliore collaborazione tra le diverse figure professionali. È, inoltre, necessaria una migliore equità negli studi in termini di inclusione di tutte le categorie escluse dai trial clinici, valutazione contemporanea di più categorie in parallelo, e di prescrizioni e discussioni con le PLWH sulla tossicità come programma educazionale. Nella seconda, **N. Lubke** (*University Hospital Dusseldorf*) ha ricostruito la storia del paziente di Dusseldorf e le analisi condotte per la verifica dell'efficacia della cura sterilizzante (1): ad oggi presenta assenza di virus competente alla replicazione, tuttavia singoli segnali positivi per DNA e RNA sono stati trovati mediante ibridazione *in situ* e *droplet digital* PCR. Nonostante le analisi sulla quantificazione del *reservoir* virale siano fondamentali, è necessario interpretare correttamente i dati ottenuti anche avvalendosi di indagini immunologiche. Rimane da chiarire l'importanza di eliminare fino all'ultimo virione infetto, è però fondamentale ridurre il *reservoir* a funzionalmente non rilevabile. L'unico modo per validare una cura/remissione a lungo termine rimane quindi una Interruzione Analitica della Terapia.

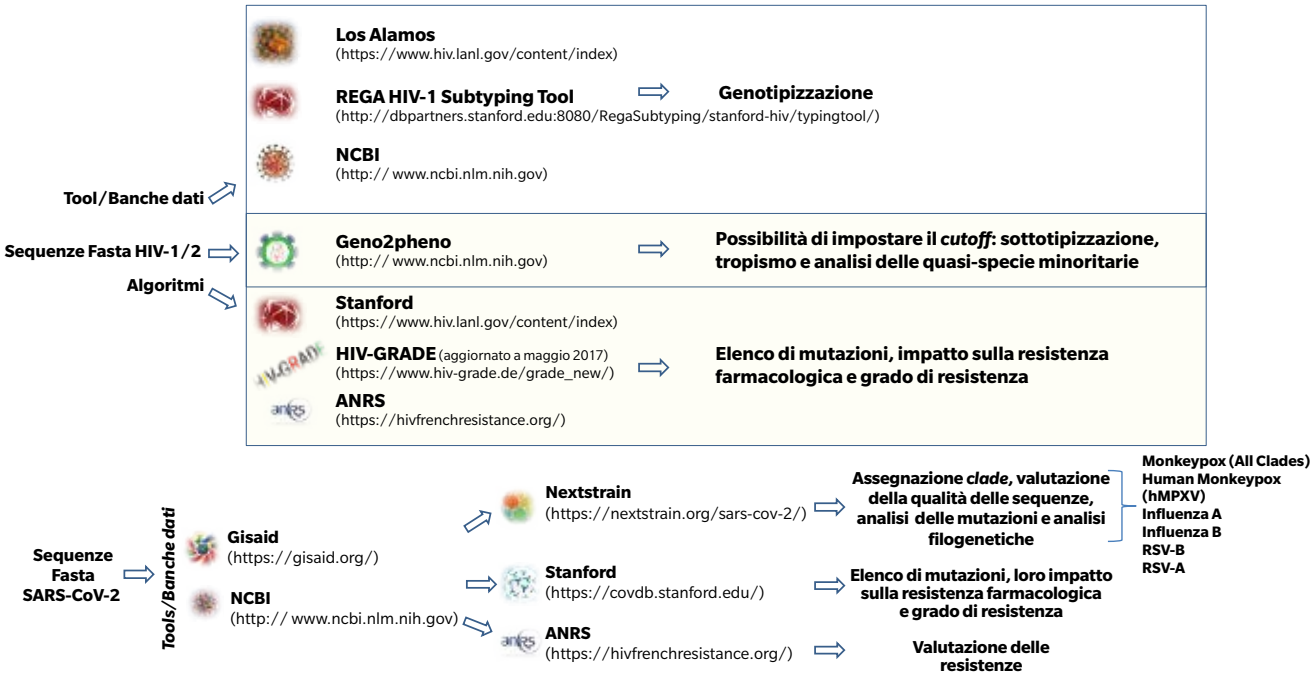
L. Fiaschi (*abstract #1*) ha presentato le analisi *ex-vivo* sul *reservoir* di un paziente con HIV di Modena che da 2 anni non presenta evidenza di infezione dopo trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche da donatore CCR5 *wild type*. Dopo trapianto il paziente presentava sierologia positiva (gp160 egp41) ma era negativo per la ricerca del DNA. Le analisi di *droplet digital* PCR su DNA (CAD) e RNA (CAR) e saggi *in vitro* dopo stimolazione dei CD4 per indurre attivazione sono risultate negative a diversi tempi pre e post stimolazione confermando la remissione; va precisato che la cART non è stata ancora interrotta anche considerando che il paziente aberga un ceppo di virus multiresistente.

C. Mussini (*Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia*) ha evidenziato nei pazienti immunocompromessi la maggior proporzione di pazienti che a oggi si presentano in ospedale con un'infezione severa da COVID-19. Su tali pazienti, poichè le fasi dell'infezione possono durare mesi, un solo farmaco può non essere sufficiente per ottenere una riposta duratura e questo apre un nuovo scenario per la ricerca e il trattamento. Ad oggi l'unica combinazione possibile è nilmatrevir + ritonavir + remdesevir. Le nuove varianti hanno, infatti, compromesso l'uso degli anticorpi monoclonali con l'unica eccezione di sotrovimab, che mantiene un certo grado di efficacia.

In ambito HIV, focus sulla tossicità dei farmaci, sulla cura di HIV, sul test di resistenza con metodiche di *next generation sequencing*

Ad oggi gli inibitori dell'integrasi sono la strategia globale per il trattamento dell'infezione da HIV. Nonostante nei pazienti naive nessuna mutazione di resistenza sia stata rilevata per dolutegravir (DTG) o bictegravir (BIC) e anche nella pratica clinica la resistenza sia rara, la mutazione R263K sembra essere caratteristica per la resistenza a questi farmaci (**A. Wensing,** *University Medical Center Utrecht*; **C. Charpentier**, *Hopital Bichat-Claude Bernard, France*). Fattori come infezione da sottotipo non-B, alta carica virale, basso numero di CD4, e presenza di coinfezioni, possono facilitare la selezione di varianti DTG resistenti (4). Diversi studi (5,6) sottolineano il ruolo di mutazioni in regioni genomiche diverse dall'integrasi, come la regione 3'PPT (*3' polypurine tract*), *envelope* e nucleocapside, nel conferire resistenza in coloro che falliscono DTG o BIC senza mutazio-

Fig. 1 Principali *tool* e algoritmi per la tipizzazione, l'identificazione delle mutazioni di resistenza e per l'analisi delle diversità genetiche nel tempo e nello spazio, per HIV-1/2 e SARS-CoV-2, e possibili applicazioni per altri virus



Ampio lo sviluppo di test e algoritmi per identificare le mutazioni di resistenza ed analizzare diversità genetiche dei virus

ni nel gene dell'integrasi. Cabotegravir (CAB) è associato a bassa percentuale di fallimento virologico (1.3%) ma ad un'elevata emergenza di mutazioni (~75% dei casi) *(trial* ATLAS, FLAIR e ATLAS-2M).

La distribuzione globale dei sottotipi di HIV decritta da **M. Parczewski** (*Pomeranian Medical University, Polonia*), si è focalizzata su quelli a maggiore patogenicità, come il sotto-sottotipo A6 (**K. Serwin**, *abstract #5*), attualmente il più diffuso in Est Europa, che presenta mutazioni di resistenza per rilpivirina (RPV), una delle cause principali del fallimento dei regimi CAB+RPV. Questo lavoro ha identificato nei migranti e rifugiati le popolazioni più coinvolte nei *network* di trasmissione in Polonia dopo febbraio 2022. Recenti studi hanno mostrato una riduzione delle varianti con resistenza nei soggetti con soppressione virologica; **V. Calvez** (*abstract #7*) ha indagato i fattori associati alla scomparsa della mutazione M184V nel *reservoir* di HIV analizzando 22 pazienti soppressi, con la presenza nel DNA di questa mutazione, per 5 anni. A 2.5 anni la mutazione scompare nel 50% dei pazienti indipendentemente dal *cutoff* (2-5%). I fattori associati alla *clearance* sono risultati carica virale e conta dei CD4; a 5-6 anni la maggior parte dei pazienti aveva raggiunto la *clearance*.

La pandemia da SARS-CoV-2 ha contribuito allo sviluppo di siti web e algoritmi (**S. Fourati**) per la tipizzazione, l'identificazione delle mutazioni di resistenza e per l'analisi delle diversità genetiche nel tempo e nello spazio, anche per virus diversi da SARS-CoV-2 e HIV-1/2 come RSV (**Figura 1**).

Il test di resistenza di HIV con NGS sta diventando sempre più importante nella pratica clinica seppure necessiti di standardizzazione e di un *cutoff* che garantisca l'affidabilità nella rilevazione delle resistenze senza compromettere l'accuratezza della sequenza (**M. Santoro**, *Università di Roma Tor Vergata*). I dati dell'NGS Network italiano (**D. Armenia**, *abstract #8*), suggeriscono che l'affidabilità del test di resistenza con NGS è influenzata negativamente dalla viremia (<10,000 copie/mL) e dai sottotipi non-B; solo le mutazioni con frequenza >10% sembrano essere rilevate con una concordanza accettabile tra i differenti *tool* di interpretazione. In pazienti viremici o virologicamente soppressi, l'NGS permette di rilevare circa il 70% delle mutazioni storiche, informazione utile anche in pazienti HTE (*high treatment experieced*)-MDR (*multidrug resistant*) di cui non si conosce il genotipo storico. Il *cutoff* del 5% permette di eliminare il "rumore di fondo" (mutazioni minoritarie in APOBEC e non indotte dal farmaco) e

si rileva utile per individuare delle mutazioni minoritarie che potrebbero essere responsabili del fallimento virologico (**D. Armenia**, *abstract #9*).

C.F. Perno (*Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma*) ha sottolineato la necessità per la diagnostica dei virus respiratori di agire entro poche ore poiché si tratta di infezioni acute, di non classificare un patogeno come circoscritto solo ad una porzione del tratto respiratorio o ricercare patogeni solo sulla base del periodo di circolazione che può variare nel tempo. Anche per identificare le coinfezioni frequenti nei bambini (35% vs. 6% adulti)(2), test multiplex di RT-qPCR risultano la scelta migliore anche in termini di rapidità e costo. Spesso le singole infezioni risultano più rilevanti dal punto di vista clinico delle coinfezioni con l'eccezione delle coinfezioni virus-batteri. Uno studio condotto all'Ospedale Bambino Gesù nel corso del 2022 su 6969 campioni, ha evidenziato che il 58.3% dei bambini (età mediana di 2.4 anni) era positivo per almeno 1 virus, le monoinfezioni erano il 71%, le coinfezioni il 20.7% mentre l'8.2% presentava più di 2 virus.

S. Fourati (*Université Paris-Est)* ha fatto il punto sui farmaci per il trattamento e prevenzione del virus respiratorio sinciziale. Tra le proteine virali con elevata immunogenicità, la proteina F, implicata nell'ingresso del virus e nella fase di attacco nella conformazione altamente instabile di pre fusione, con un'identità del 91% tra i gruppi A e B, rappresenta un buon candidato, previa stabilizzazione della struttura, per vaccini e immunoprofilassi. Ad oggi, il solo vaccino ricombinante prodotto da GSK è stato approvato da FDA e EMA nei pazienti con età >60 anni. L'unico anticorpo monoclonale approvato per la prevenzione di RSV nei bambini a rischio di ospedalizzazione è palivizumab, ben tollerato e con pochi eventi di resistenza riportati, però richiede somministrazioni mensili (fino a 5) tramite iniezione intramuscolare. Non ancora approvato ma promettente è nirsevimab, un anticorpo monoclonale *long-acting*, a somministrazione pre-stagionale, che ha mostrato l'83% di riduzione dell'ospedalizzazione (3), mentre nessun farmaco antivirale è ad oggi approvato. Tra le questioni aperte rimangono l'efficacia di ribavirina, l'impatto del vaccino sull'efficacia degli antivirali, la possibilità di usare i monoclonali nei soggetti immunocompromessi e il fatto che circa il 10% dei pazienti possono sviluppare resistenza ai monoclonali.

C. Rodriguez (*Paris-Est University*) riporta che il virus

Nel campo delle epatiti, forte l'interesse sulle nuove strategie terapeutiche per il trattamento della coinfezione HBV/HDV

Update sui virus emergenti e riemergenti causa di infezioni respiratorie come RSV e COVID-19

Orthohepevirus C (HEV-C), descritto per la prima volta nel 2010 nei ratti e nel 2018 in infezioni umane in India, potrebbe essere emergente in Europa e ad oggi sotto-diagnosticato dagli attuali strumenti virologici (7). Sarebbe importante includere nelle linee guida lo *screening* dell'RNA di Orthohepevirus C in tutti i pazienti con epatite acuta indipendentemente dalla presenza o meno di anticorpi HEV-IgM (8). L'infezione da HDV risulta sotto-diagnosticata (**M. Buti**, *Hospital General Universitari Valle Hebron, Spagna*) nonostante il test sia raccomandato negli individui positivi per HBsAg. Tra i trattamenti disponibili, l'utilizzo dell'inibitore di ingresso bulevirtide (BLV) 2 mg è stato approvato nel 2020 in Europa ma rimane da approfondire la durata del trattamento anche in relazione alla tipologia di paziente e il suo utilizzo in combinazione con PEG-IFNα. Lonafarnib (LNF, inibitore della prenilazione) + ritonavir (RTV) + PEG-IFNα-2a, rappresenta una terapia orale promettente per il trattamento di HDV (studio di fase 3 D-LIVR).

L'obiettivo delle nuove strategie a breve termine è la *cura funzionale di HBV* finalizzata a eliminare gli antigeni HBsAg e sopprimere l'HBV-DNA anche una volta terminata la terapia (**P. Lampertico**, *Università di Milano*), e si differenzia dalla cura parziale con NA (inibitori nucleosidici e nucleotidici) a lungo termine, caratterizzata da livelli persistenti di HBV-DNA non rilevabili ma livelli di HBsAg rilevabili. Nonostante l'elevato numero di trattamenti disponibili, una diminuzione del 25-30% dei livelli di HBsAg a fine terapia è stato raggiunto con l'utilizzo di immunomodulatori. Bepirovirsen (ASO, *antisense oligo*) ha mostrato marcate riduzioni di HBsAg e HBV-DNA rispetto al placebo, in soggetti con epatite B cronica in trattamento con NA o senza trattamento all'inizio dello studio. I pazienti NA-soppressi trattati in combinazione con l'immunomodulatore siRNA (VIR-2218) + NA +PEG-IFNα presentano una riduzione di HBsAg maggiore rispetto alla monoterapia con VIR-2218.

S. Dijkstra (*Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School*) sottolinea l'importanza dell'immunoterapia nei pazienti con infezione cronica da HBV nell'imitare la risposta immunitaria nei pazienti che controllano spontaneamente l'infezione, ottenendo una cura funzionale strettamente correlata con una robusta risposta CD4 HBV-specifica. Nuovi farmaci sono in via di sviluppo ma molte sono ancora le domande: quali pazienti, quali combinazioni e che programma utilizzare.

1. Jensen BEO, Knops E, Cords L et al. In-depth virological and immunological characterization of HIV-1 cure after CCR5Δ32/Δ32 allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Nat Med. 2023;29:583–587.
2. Mandelia Y, Procop GW, Richter SS, et al. Dynamics and predisposition of respiratory viral co-infections in children and adults. Clin Microbiol Infect. 2021;631.e1-631.e6.
3. Simões EAF, Madhi SA, Muller WJ, et al. Efficacy of nirsevimab against respiratory syncytial virus lower respiratory tract infections in preterm and term infants, and pharmacokinetic extrapolation to infants with congenital heart disease and chronic lung disease: a pooled analysis of randomised controlled trials. Lancet Child Adolesc Health. 2023;7:180-189.
4. Lübke N, Jensen B, Hüttig F, et al. Failure of Dolutegravir First-Line ART with Selection of Virus Carrying R263K and G118R. N Engl J Med. 2019;381:887-889.
5. Hikichi Y, Groebner JL, Wiegand A, et al. Mutations outside integrase lead to high-level resistance to dolutegravir. CROI 2023, Seattle, Abs 103.
6. Malet I, Subra F, Charpentier C, et al. Mutations Located outside the Integrase Gene Can Confer Resistance to HIV-1 Integrase Strand Transfer Inhibitors. mBio. 2017;8:e00922-17.
7. Rodriguez C, Marchand S, Sessa A, et al. Orthohepevirus C hepatitis, an underdiagnosed disease?. J Hepatol. 2023;79:e39-e41.
8. Rivero-Juarez A, Frias M, Perez AB, et al. Orthohepevirus C infection as an emerging cause of acute hepatitis in Spain: First report in Europe. J Hepatol. 2022;77:326-331.

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 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 2023 - Tutti i diritti di riproduzione, traduzione e adattamento parziale o totale, con qualunque mezzo, sono riservati.

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

GILEAD Creating Possible

GSK

ViiV Healthcare