ISSN: 2612-2618

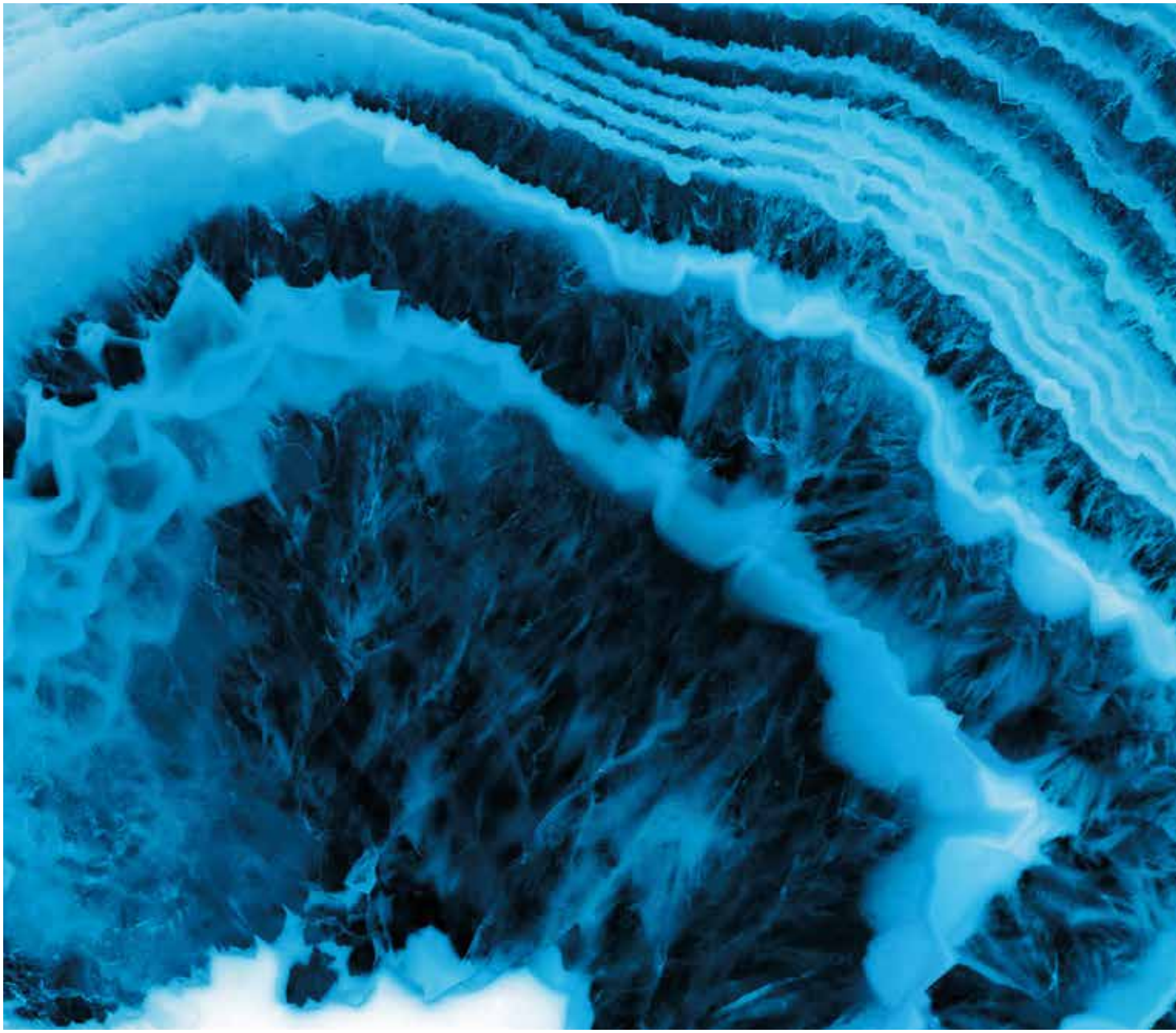
ReAd files

www.readfiles.it

Trimestrale di aggiornamento medico Anno XXIV - N.4 DICEMBRE 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

Terapie ad alto costo tra dovere di cura e sostenibilità: alcune considerazioni di etica pag. 5

Virologia e COVID-19: che cosa abbiamo imparato dalla pandemia pag. 7

HIV

Terapia antiretrovirale: bilancio sui *long-acting* un anno dopo pag. 10

La salute della persona transgender: una sfida attuale pag. 16

COVID-19

La gestione dell'infezione da SARS-CoV-2 nel paziente oncoematologico pag. 19

Infezioni

Infezioni da *Streptococcus anginosus* group: aspetti clinici e terapeutici pag. 44

Epatiti

Interazioni fra diabete tipo 2 ed infezione da HCV e conseguenti implicazioni cliniche pag. 29

Il virus dell'epatite D e lo sviluppo dell'epatocarcinoma pag. 36

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

Terapie ad alto costo tra dovere di cura e sostenibilità: alcune considerazioni di etica — pag. 5
Carlo Petrini e **Chiara Mannelli**

Virologia e COVID-19: che cosa abbiamo imparato dalla pandemia — pag. 7
Guido Antonelli

CLINICA HIV

Terapia antiretrovirale: bilancio sui *long-acting* un anno dopo — pag. 10
Giuliano Rizzardini e **Maria Vittoria Cossu**

Leucoencefalopatia Multifocale Progressiva (PML): HIV e oltre — pag. 13
Paola Cinque

La salute della persona transgender: una sfida attuale — pag. 16
Alessandro Soria

CLINICA COVID

La gestione dell'infezione da SARS-CoV-2 nel paziente oncoematologico — pag. 19
Paolo Antonio Grossi, Cristina Rovelli

Neutralizzazione, funzione effettrice e imprinting immunitario delle varianti Omicron — pag. 24
Claudia Alteri

CLINICA EPATITI

Interazioni fra diabete tipo 2 ed infezione da HCV e conseguenti implicazioni cliniche — pag. 29
Valeria Piazzolla, Alessandra Mangia

L'aumento delle transaminasi, un indice misconosciuto di possibile malattia celiaca — pag. 33
Stiliano Maimaris, Federico Biagi

Il virus dell'epatite D e lo sviluppo dell'epatocarcinoma — pag. 36
Patrizia Farci

TERAPIA INFEZIONI BATTERICHE E FUNGINE

Due decadi di impiego clinico di daptomicina: luci ed ombre — pag. 41
Davide F. Bavaro

Infezioni da *Streptococcus anginosus* group: aspetti clinici e terapeutici — pag. 44
Lorenzo Volpicelli

TERAPIA

Lenacapavir, il primo inibitore del capside di HIV — pag. 47
Antonella Castagna

ReAd*files*

TRIMESTRALE DI AGGIORNAMENTO MEDICO
N. 4 DICEMBRE 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; G.B. Gaeta, Napoli; M. Galli, Milano; R. Gasparini, Genova; C. Giaquinto, Padova; A. Gori, Milano; 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

Terapie ad alto costo tra dovere di cura e sostenibilità: alcune considerazioni di etica

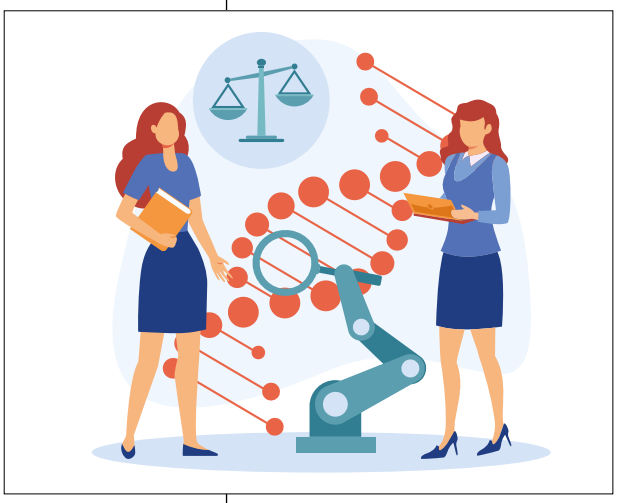
Carlo Petrini[1,2,3] e **Chiara Mannelli**[1]
[1]Unità di Bioetica, Istituto Superiore di Sanità; [2]Centro di Coordinamento Nazionale dei Comitati Etici; [3]Comitato Nazionale per la Bioetica

Il progresso scientifico e tecnologico ha significativamente ampliato l'orizzonte delle possibilità in ambito sanitario offrendo ai pazienti, in molti casi, l'opportunità di intervenire sul naturale decorso delle patologie. Tuttavia, la ricerca in questo settore, soprattutto nella sperimentazione clinica, può avere costi molto elevati che incidono sulla possibilità di conciliare la spesa sanitaria con l'accesso equo e universale, in particolare per i sistemi a carattere universalistico come il Servizio Sanitario Nazionale (SSN) italiano.

Ne deriva, in linea generale, un conflitto tra interessi individuali e collettivi che interseca tutti i principi di etica biomedica: il rispetto per l'autonomia, la beneficialità e la giustizia per un'equa distribuzione delle risorse. Occorre, tuttavia, considerare che tale conflitto permea situazioni molto eterogenee fra loro e, dunque, ogni generalizzazione sarebbe rischiosa. Per esempio, può riguardare patologie ad ampia diffusione o patologie rare; farmaci ad alta efficacia, ad efficacia bassa o incerta; farmaci salvavita e farmaci non-salvavita; farmaci prodotti mediante procedure particolarmente onerose e farmaci il cui prezzo è ipertrofico per meccanismi di mercato. La circostanza che, forse, ha maggiore impatto sul SSN riguarda terapie ad alta efficacia e alto costo per il trattamento di patologie ad alta prevalenza, condizioni che possono rendere estremamente difficile garantire l'accesso a tutti coloro che ne hanno necessità.

> "Le terapie ad alta efficacia e ad alto costo per il trattamento di malattie ad elevata prevalenza incidono sul SSN tanto da rendere difficile garantirne l'accesso a tutti coloro che ne hanno bisogno"

Da una prospettiva di etica, si possono delineare sistemi di allocazione diversi – e non necessariamente alternativi tra loro – a seconda del principio a cui ci si ispira. Da un punto di vista che ruota attorno al principio di equità discende, ad esempio, il sistema del *first-come-first-served* che assegna priorità a chi arriva prima. Tra i sistemi allocativi che intendono garantire priorità ai più deboli vi è il sistema che assegna precedenza a chi versa in condizioni più gravi: ne è un esempio il *triage* per l'accesso al pronto soccorso. Vi sono, poi, i sistemi di ispirazione utilitaristica volti alla massimizzazione del beneficio totale, come il numero di vite salvate o di anni di vita salvati (1). Tuttavia, sebbene muti la prospettiva etica fondante, permane un problema strutturale a ciascun sistema allocativo: considerata la discrepanza tra domanda e offerta, pur avendo necessità, qualcuno resterà privo della risorsa.



Tra le numerose ragioni che rendono elevato il prezzo dei farmaci innovativi occorre considerare, in primo luogo, i costi degli investimenti necessari allo sviluppo, senza alcuna garanzia di successo, e, in secondo luogo, il riconoscimento della proprietà intellettuale. Se, da una parte, è importante riconoscere questi due fattori – diver-

samente, pochi investirebbero nella ricerca con ripercussioni deleterie sul progresso scientifico da cui noi tutti traiamo beneficio – dall'altra occorre, in linea con i principi fondanti del nostro SSN e con quanto evidenzia il Comitato Nazionale per la Bioetica (CNB), fare in modo che "*la logica del profitto non escluda le categorie più marginalizzate da cure efficaci*" (2).

Le questioni sollevate da queste tematiche sono molto complesse e richiederebbero una trattazione lunga e articolata per essere affrontate in maniera esaustiva. In questa sede ci limitiamo a fornire alcune brevi considerazioni in merito. Una possibile strada per attenuare tali criticità potrebbe consistere nel ridurre, anche leggermente, il margine di profitto dell'industria in modo da ampliare l'accesso alle terapie. Occorre, però, che queste politiche siano globali, per evitare discriminazioni a danno dei pazienti. Tra le altre strade percorribili, e non necessariamente alternative, è opportuno includere una attenta razionalizzazione dei criteri di spesa per recuperare risorse da ri-allocare, anche a favore di terapie per patologie rare, e investire maggiormente nella ricerca pubblica, promuovendo anche partenariati tra pubblico e privato.

Alla luce di queste considerazioni, un innalzamento del tetto della spesa pubblica nel settore sanitario favorirebbe, in particolare per sistemi a carattere universalistico, come il nostro SSN, una visione della prevenzione in medicina come un investimento caratterizzato da benefici quantificabili in termini di benessere individuale e collettivo. Ciò permetterebbe, in primo luogo, di fronteggiare le spese con maggiore disponibilità alleggerendo il peso sulle spalle di pazienti, famiglie e personale medico sanitario e, in secondo luogo, di rafforzare il principio di solidarietà quale valore di riferimento del SSN.

"Un aumento del tetto della spesa pubblica nel settore sanitario favorirebbe, in particolare per sistemi a carattere universalistico, come il nostro SSN, una visione della prevenzione in medicina come un investimento caratterizzato da benefici quantificabili in termini di benessere individuale e collettivo"

1. Persad G, Wertheimer A, Emanuel EJ, Principles for allocation of scarce medical interventions, Lancet 2009; 373:423-31
2. CNB, Mozione. Per una politica di accesso equo a farmaci innovativi ad alta efficacia per patologie gravi: riduzione dei prezzi e contenimento dei costi a carico del SSN e dei cittadini, 23 febbraio 2017, p.3

Virologia e COVID-19: che cosa abbiamo imparato dalla pandemia

Guido Antonelli
Dipartimento di Medicina Molecolare, Azienda Ospedaliero-Universitaria "Policlinico Umberto I", Sapienza Università di Roma

A più di tre anni dall'inizio della pandemia COVID-19 è interessante fare qualche riflessione su quanto gli studi sull'infezione da SARS-CoV-2 abbiano portato all'avanzamento delle conoscenze in campo biomedico. In effetti, anche se alcune importanti questioni rimangono aperte, gli ultimi tre anni di intensa ricerca sul SARS-CoV-2 e sulla COVID-19 hanno avuto importanti riflessi sulla ricerca e hanno portato ad un ampliamento delle conoscenze in diversi campi e soprattutto nel campo della virologia, sia di base che clinica. Proveremo a descrivere alcuni risultati, a nostro avviso, più significativi, non avendo minimamente la presunzione di trattare in maniera esaustiva l'argomento. Uno degli avanzamenti più importanti e certi della risposta alla pandemia COVID-19 è stato il rapido sviluppo di vaccini anti-SARS-CoV-2; essi si sono dimostrati sicuri ed efficaci nel prevenire un decorso severo dell'infezione anche quando sono emerse varianti virali diverse da quella originariamente considerata per la preparazione del vaccino. La pandemia di fatto ha rappresentato il primo test su larga scala per la definitiva approvazione e accettazione dei vaccini a mRNA (messengerRNA) da parte della comunità scientifica e degli enti regolatori di tutto il mondo. Da poco è stato assegnato il Nobel per la Medicina alla biochimica ungherese Katalin Karikò e all'immunologo statunitense americano Drew Weissman proprio per gli studi sull'RNA che hanno cambiato radicalmente la nostra comprensione di come l'mRNA interagisce con il nostro sistema immunitario e che hanno permesso la preparazione dei vaccini a mRNA anti-COVID-19.

La seconda importante lezione che deriva dalla pandemia è relativa alla rapida emergenza e diffusione di varianti virali con una capacità progressivamente maggiore di evadere l'immunità indotta dai vaccini, dalle infezioni pregresse o da alcuni presidi farmaceutici (ad esempio anticorpi monoclonali diretti contro specifici epitopi sulle proteine virali di superficie). Nonostante parte delle acquisizioni non siano completamente nuove – ad esempio conosciamo bene il tema della variabilità del virus influenzale di tipo A – l'attenzione che abbiamo posto alla sorveglianza epidemiologica estesa sull'emergenza delle varianti virali ha accresciuto la consapevolezza della necessità di una verifica dell'efficacia dei farmaci e vaccini e di un pronto *aggiornamento* antigenico. Peraltro, la necessità di modificare, con una rapidità senza precedenti, l'assetto antigenico dei vaccini o gli epitopi verso cui indirizzare gli anticorpi monoclonali sta creando problemi di regolamentazione per l'autorizzazione all'immissione in commercio degli stessi.

Dal punto di vista della ricerca di base, l'estesa applicazione di nuove tecnologie, incluse quelle *omiche*, ha portato alla rapida scoperta di fattori dell'ospite necessari per il completamento del ciclo vitale di SARS-CoV-2. Ciò ha dimostrato in maniera definitiva che per tutti i virus il successo del ciclo di replicazione dipende dall'azione di numerosi e specifici fattori cellulari. Essi di fatto sono geneticamente più stabili dei bersagli virali e possono essere comuni a diversi virus animali correlati e quindi possono rappresentare bersagli interessanti di una terapia antivirale *pangenotipica*. Il coinvolgimento dei

> "L'ampliamento delle conoscenze scientifiche in campo biomedico scaturito dagli studi sull'infezione da SARS-CoV-2 ha avuto la massima espressione nell'ambito della virologia di base e clinica"

fattori cellulari nel ciclo di replicazione virale giustifica ampiamente i risultati di studi, ancora da consolidare, che hanno dimostrato la capacità: di SARS-CoV-2 di alterare la regolazione della produzione di energia da parte dei mitocondri o di regolare epigeneticamente l'espressione genica tramite l'interazione di proteine virali con gli istoni; del genoma di SARS-CoV-2 di integrarsi nel genoma umano o di codificare per microRNA regolatori del metabolismo cellulare.

Da un punto di vista più applicativo, l'impellente domanda di test diagnostici nel corso della pandemia ha consentito importanti innovazioni tecnologiche. Questo ha portato, e porterà ancora, a progressivi e significativi avanzamenti nella diagnostica microbiologica soprattutto in termini di rapidità di immissione sul mercato di test diagnostici. Non secondario dal punto di vista strettamente diagnostico è stato il consolidamento delle conoscenze relative alla differenza tra: sensibilità/specificità analitica e sensibilità/specificità clinica; saggi diagnostici clinici, dedicati alla diagnosi dell'infezione, e saggi diagnostici non-clinici, dedicati allo *screening* della popolazione ai fini del contenimento della diffusione dell'infezione. Abbiamo verificato sul campo che questi ultimi debbono essere di complemento ai primi e non necessariamente alternativi.

Parallelamente l'utilizzo su larga scala, anche in questo caso senza precedenti, di test diagnostici per la COVID-19 ci ha permesso di acquisire nuove informazioni sul decorso delle infezioni virali: le risposte anticorpali possono essere di breve durata, soprattutto in caso di infezione asintomatica o molto lieve; alcuni marcatori di laboratorio – ad esempio i marcatori dell'infiammazione – rappresentano fedeli marcatori predittivi della progressione della malattia e delle complicanze dell'infezione; l'immunità di gregge, all'inizio della pandemia magnificata dai più, può non svilupparsi mai e, anzi, è abbastanza comune la reinfezione nei soggetti vaccinati; una infezione acuta localizzata può, per ragioni legate all'ospite, acquisire le caratteristiche di infezione sistemica e persistente.

Un altro importante insegnamento della pandemia COVID-19 è il consolidamento del concetto di ineluttabilità della comparsa delle infezioni emergenti. In effetti, nel corso della pandemia abbiamo compreso che senza una implementazione delle misure di preparazione e di risposta rapida e coordinata a livello locale/nazionale/internazionale all'evento pandemico, l'emergenza e la diffusione di nuove malattie infettive continuerà a rappresentare una minaccia importante per la salute pubblica. Ne consegue che investimenti importanti nella ricerca di base e clinica su questo argomento saranno fondamentali per lo sviluppo di contromisure efficaci essenziali ad una risposta efficace alle pandemie.

L'ultimo aspetto che ci preme sottolineare è che la pandemia è servita per rafforzare la consapevolezza che la disinformazione scientifica è nemica della salute pubblica. In Italia e nel mondo ci sono stati molti esempi inquietanti di disinformazione e/o di indeterminatezza dell'informazione, ad esempio sulla sicurezza dei vaccini o sull'efficacia delle procedure di contenimento della pandemia. Non esiste una soluzione semplice per contrastare quanto sopra menzionato ma è certo che abbiamo perso una grande occasione di valorizzazione del concetto di *scienza* come portatrice di *verità*.

> “Lo sviluppo di vaccini, la rapidità di risposta all'emergenza di varianti, l'estesa applicazione di nuove tecnologie sono alcuni dei rilevanti risultati conseguiti nei tre anni di una pandemia che ha rafforzato il concetto di ineluttabilità della comparsa di infezioni emergenti e della scienza come portatrice di verità“

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

Terapia antiretrovirale: bilancio sui *long-acting* un anno dopo

Giuliano Rizzardini e **Maria Vittoria Cossu**
Dipartimento di Malattie Infettive, ASST Fatebenefratelli Sacco, Milano

La terapia antiretrovirale (cART) ha trasformato il trattamento dell'infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV) da una malattia letale a infezione cronica: i trattati hanno una spettanza di vita pressoché normale e una buona qualità della vita. Tuttavia, l'adesione a lungo termine alla terapia orale quotidiana rimane un notevole impegno per le persone affette da HIV (PLWH) (1). La mancata aderenza alla terapia antiretrovirale, purtroppo, porta allo sviluppo di resistenza ai farmaci, con conseguente progressione della malattia e ad un aumento della morbilità e della mortalità, fattori che sono stati tutti ridimensionati con lo sviluppo di nuovi farmaci in questa area terapeutica. La cART *long-acting* (ART-LA) è emersa come innovazione importante e un'alternativa promettente alla terapia orale quotidiana per migliorare i risultati del trattamento e ridurre alle PLWH il peso dell'aderenza alla ART, che attualmente rappresenta uno degli obiettivi più importanti da raggiungere (2).
Cabotegravir (CAB) e rilpivirina (RPV) sono i due farmaci che sono stati registrati per la prima volta come combinazione iniettabile a lunga durata d'azione (LAI) per il trattamento dell'HIV nei pazienti con virologie soppresse (3). In Italia, i due farmaci LA sono stati approvati in associazione il 18 maggio 2022.
Cabotegravir e rilpivirina possono essere somministrati sia per via orale quotidianamente, rispettivamente compresse da 30 mg e 25 mg, sia per via intramuscolare, rispettivamente iniezioni da 600 mg e 900 mg. Per iniziare questo regime *long-acting* (CAB/RPV-LA), a discrezione del medico, si può effettuare una fase orale di circa un mese (facoltativa), quindi una fase di induzione con le prime due iniezioni seguite a distanza di un mese dalle seconde, per passare infine alla fase di mantenimento con successive iniezioni effettuate ogni due mesi. La popolazione target per cui sono stati approvati è formata dagli adulti in soppressione virologica, in regime stabile, senza evidenza presente o passata di resistenza virale e di precedente fallimento virologico a inibitori non nucleosidici della transcrittasi inversa (NNRTI) e/o inibitori delle integrasi (INSTI).

La scelta del passaggio al trattamento per via parenterale nelle strutture ospedaliere da parte dei molti candidati alla cART-LA è un'incognita che necessita di essere valutata nella real-life

Esperienza nella pratica clinica reale

CAB/RPV-LA è emerso come un'alternativa promettente e può potenzialmente migliorare i risultati del trattamento e ridurre il peso dell'aderenza per le PLWH. Nonostante ciò, la ART-LA presenta ancora numerose sfide da affrontare per comprendere il potenziale di questa nuova associazione nella gestione clinica.
Il passo successivo, dopo la conferma della sua efficacia e sicurezza, sarà quello di analizzare le esperienze derivanti dall'uso di questa combinazione nella pratica clinica reale. Nelle coorti delle PLWH che stiamo seguendo, i potenziali candidati alla ART-LA sono molti. La loro scelta concreta di passare ad un trattamento per via parenterale in una struttura ospedaliera rimane un'incognita da valutare in *real-life*.
Nel nostro centro, in seguito alla disponibilità di CAB/RPV-LA nella nostra farmacia ospedaliera, è stato realizzato un ambulatorio infermieristico con personale dedicato e a ruolo con specifiche competenze, grazie all'esperienza maturata negli ultimi 6 anni, per il coinvolgimento in quattro studi randomizzati registrativi, partecipando ai quali ci è stato possibile trattare ed osservare 74 pazienti. Adeguare l'offerta assistenziale a questa nuova modalità di cura comporterà dei cambiamenti rilevanti delle attività ambulatoriali nei centri in cui ART-LA verrà fatta routinariamente.
L'ambulatorio infermieristico è aperto dal lunedì al sabato per permettere una ottimale gestione del paziente e facilitarne la corretta aderenza alla terapia, mettendo a disposizione una ampia fascia oraria, considerando anche gli aspetti logistici delle singole persone.

Nel primo anno presso il nostro centro sono stati trattati circa 300 pazienti. Numeri che indicano la grande attenzione per questo regime sia da parte dei pazienti che dei curanti, e rendono evidente come le strategie di perfezionamento dell'offerta di questo schema terapeutico sia una importante sfida per i prossimi anni.

Per questo motivo, abbiamo analizzato la coorte che ha iniziato in questo primo anno CAB/RPV-LA confrontandola con quella seguita per gli studi clinici in modo da poter valutare eventuali differenze e/o criticità. Ci aspettiamo che la selezione di PLWH motivate ed in un contesto favorevole dimostri che la ART-LA dia gli stessi risultati degli studi clinici randomizzati (**Tabella 1**).

Rispetto alla popolazione che era stata arruolata nei protocolli, i pazienti che hanno beneficiato del nuovo trattamento sono più anziani, ma presentavano delle omogeneità per caratteristiche demografiche, comorbilità e terapie concomitanti.

Ad un anno solo in 3 pazienti (1%) sono state interrotte le somministrazioni per via intramuscolare a causa di eventi avversi (1 dolore in sede di iniezione, 1 reazione allergica sospetta, 1 sospetta epatotossicità) ed il *timing* delle somministrazioni di CAB/RPV-LA è sempre stato rispettato, mantenendo la soppressione virologica in tutti i pazienti (nessuno dei pazienti che hanno iniziato il trattamento è andato incontro a fallimento virologico) ed una ottima risposta immunitaria.

Sicuramente identificare il candidato ottimale per CAB/RPV-LA è un fattore essenziale per il successo del trattamento con terapia iniettabile. Negli studi clinici, l'1,25% dei pazienti trattati con CAB/RPV-LA ogni 4 settimane o ogni 8 settimane ha manifestato fallimento virologico (4). I fattori associati al fallimento virologico includevano circa 2 mutazioni associate alla resistenza alla RPV, sottotipo A6/A1 dell'HIV-1 e/o BMI ≥30 kg/m^2 (5). Si stima che circa il 10% dei pazienti con HIV *naïve* all'ART presenti un genotipo di HIV al basale potenzialmente associato a fallimento virologico (6).

Si è deciso fin da subito di identificare dei criteri più stringenti rispetto alla scheda tecnica del farmaco al fine di identificare il candidato ideale e valutare nel tempo eventuali altre strategie. Questo aspetto è sicuramente stato un fattore determinante nell'attuale successo in termini virologici di questa nostra esperienza. Tali criteri prevedevano che i pazienti si trovassero in soppressione virologica stabile con la disponibilità di due consecutive rilevazioni negli ultimi 6 mesi (VL <20 copie), non presentassero nella loro storia episodi di scarsa

L'uso di criteri stringenti per selezionare il candidato ideale è un fattore fondamentale per determinare il successo in termini virologici della ART-LA e per valutare per tempo eventuali strategie alternative

Tab. 1 Caratteristiche dei pazienti

Caratteristiche demografiche		**Gruppo studio clinico**		**Gruppo pratica clinica**		**p**
		n = **74**		n = **288**		
Sesso Femminile	%	24,3		23,2		ns
Età (anni)	mediana [IQR]	41	[30-53,75]	51	[40-58]	< 0,0001
	%					
Razza						
Bianca		86,5		89,6		ns
Nera		4,1		6,8		ns
Asiatica		1,4		1,4		ns
Altro		8,1		2,2		ns
Etnia	%					
Ispanica/Latina		14,9		15,0		ns
Storia Medica						
Patologie Concomitanti	%	35,1		51,6		ns
N° di altri farmaci	%					
0		59,5		56,9		ns
1		20,3		17,9		ns
2 - 3		16,2		21,9		ns
4 - 6		2,7		6,3		ns
7 o più		0,0		7,5		ns
BMI	media [SD]	24,1	3,4	24,7	3,9	ns
Storia HIV						
Tempo dalla diagnosi (anni)	media [IQR]	4,0	[2-8]	13,0	[8-19,5]	< 0,0001
Tempo da inizio TARV (anni)	media [IQR]	3,0	[2-6]	11	[6-17]	< 0,0001
Tempo dalla soppresione VL (anni)	media [IQR]	2	[1-5]	10	[6-16]	< 0,0001
Interruzione terapia						
Fallimenti virologici	N°	1		0		< 0,0001
Eventi avversi		3		3		< 0,0001
Decisione del paziente		1		0		< 0,0001

aderenza o sospensioni di terapie con NNRTI e fallimenti terapeutici pregressi, e valutando se le possibili resistenze avessero un impatto su farmaci in associazione assunti. Abbiamo, inoltre, considerato con cautela i pazienti senza test di resistenza disponibile prima dell'inizio della cART (la proporzione di presenza della resistenza trasmessa ai farmaci antiretrovirali (TDR) NNRTI è ancora rilevante in Italia), a meno che non avessero nella loro storia terapeutica assunzione di rilpivirina con soppressione virologica ottimale.

Implementazione a livello locale

Nel nostro centro, l'istituzione di un ambulatorio infermieristico dedicato per le iniezioni e la programmazione del monitoraggio ad un mese e tre mesi dalla prima somministrazione, al fine di ridurre il numero di visite cliniche, ha consentito di offrire questo regime ad un numero significativo di pazienti e un corretto controllo clinico della popolazione trattata.

CAB/RPV-LA ha il potenziale di diventare un'opzione praticabile per una popolazione probabilmente più ampia di quanto attualmente realizzato. In particolare, nel nostro centro è stata somministrata con successo a pazienti anziani con buon stato immunologico, morbilità multiple e polifarmacia.

Inoltre, hanno potuto accedervi anche i pazienti con una storia più lunga di HIV ed esperienza con farmaci NNRTI, che non si potevano arruolare negli studi registrativi. Tuttavia, per confermare l'efficacia osservata negli studi clinici, sarà necessario seguire la coorte e raccogliere dati sull'efficacia e sulla sicurezza. Per valutare le migliori pratiche per l'implementazione in diversi contesti locali, saranno necessari dati provenienti da altri centri per un utile confronto.

L'istituzione di un ambulatorio infermieristico con personale dedicato e competenze specifiche è utile per ridurre il numero di visite mediche, estendendo il trattamento a un numero significativo di pazienti e un corretto controllo clinico della popolazione trattata

1. Nachega JB, Scarsi KK, Gandhi M, et al. Long-acting antiretrovirals and HIV treatment adherence. Lancet HIV. 2023;10(5):e332-e342.
2. Piscaglia M, Cossu MV, Passerini M, et al. Emerging drugs for the treatment of HIV/AIDS: a review of 2019/2020 phase II and III trials. Expert Opin Emerg Drugs. 2021;26(3):219-230.
3. FDA Approves Cabenuva and Vocabria for the Treatment of HIV-1 Infection | FDA. https://www.fda.gov/drugs/human-immunodeficiency-virus-hiv/fda-approves-cabenuva-and-vocabria-treatment-hiv-1-infection
4. Highlights of Prescribing Information- Cabenuva. Research Triangle Park, NC: GlaxoSmithKine; 2021.
5. HHS Adults and Adolescents Antiretroviral Guidelines Panel Recommendation for the Long-Acting Injectable Antiretroviral Regimen of Cabotegravir and Rilpivirine. Available at: https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/documents/adult-adolescent-arv/guidelines-adult-adolescent-arv.pdf. Ultimo accesso: ottobre 2023.
6. Cutrell AG, Schapiro JM, Perno CF, et al. Exploring predictors of HIV-1 virologic failure to long-acting cabotegravir and rilpivirine: a multivariable analysis. AIDS 2021;35:1333-42.

Leucoencefalopatia Multifocale Progressiva (PML): HIV e oltre

Paola Cinque
Unità di Malattie Infettive, Istituto Scientifico San Raffaele, Milano

La Leucoencefalopatia Multifocale Progressiva (PML, *Progressive Multifocal Leukoencephalopathy*) è un'encefalite demielinizzante causata dalla riattivazione del polyomavirus JC (JCV) nel sistema nervoso centrale (SNC). La PML si riscontra pressoché esclusivamente in persone con deficit del sistema immunitario: con HIV/AIDS o altre immunodeficienze, neoplasie ematologiche o in terapia con farmaci immunosoppressori o immunomodulanti (es., natalizumab in pazienti con sclerosi multipla). Se prima dell'introduzione della cART, le persone con HIV/AIDS erano la popolazione più colpita, la PML si presenta ora principalmente associata ad altre forme di immunosoppressione.

Patogenesi e aspetti clinico-diagnostici

Non è ben chiaro perché il virus JC, che causa un'infezione benigna in circa il 70% della popolazione adulta, possa arrivare in certi casi a causare un'encefalite così grave. Secondo il modello patogenetico più accreditato, in assenza di un controllo immunitario efficace il virus può replicarsi nel SNC, e selezionare varianti *mutate* in regioni chiave del proprio genoma, come VP1 (*Viral Protein-1*) e NCCR (*Non Coding Control Region*), che sembrano conferire una maggiore patogenicità e neurotropismo rispetto al virus *wild-type*, e che, inoltre, potrebbero evadere le risposte immuni dell'ospite (1,2). Recentemente, inoltre, studi di popolazione hanno identificato quattro varianti genetiche associate ad un elevato rischio di PML e che coinvolgono geni del sistema immunitario, suggerendo quindi anche una componente genetica nella genesi di questa malattia (3).
I sintomi neurologici e le alterazioni di segnale alla risonanza magnetica (RM) si presentano ed evolvono in parallelo alle lesioni del SNC, con focolai inizialmente singoli o multipli che tendono nel tempo a confluire in aree estese di demielinizzazione, ed infine di necrosi tissutale. Tipicamente la febbre è assente e l'esordio neurologico è insidioso, con sintomi variabili a seconda delle aree interessate. Se non viene risolto lo stato di immunosoppressione di base, la malattia evolve progressivamente e conduce a morte generalmente nell'arco di pochi mesi. La sopravvivenza è intorno al 50%, migliore nelle forme associate alla terapia con natalizumab, e più bassa nei pazienti con neoplasie ematologiche.

Malattia rara, a rapida progressione e mortalità molto elevata, la Leucoencefalopatia Multifocale Progressiva si riscontra quasi esclusivamente in persone con deficit del sistema immunitario

Alla RM le lesioni si presentano come alterazioni di segnale della sostanza bianca sottocorticale, iperintense nelle sequenze T2 e ipointense nelle sequenze T1, e generalmente non assumono mezzo di contrasto. La diagnosi si fonda sul riscontro nel liquor del DNA di JCV, in presenza di un quadro clinico e neuroradiologico compatibile, oppure, in casi selezionati, sulla biopsia cerebrale con l'esame istologico e la dimostrazione di antigeni o DNA virali mediante metodiche *in situ* (1).

Terapia

Non esistono farmaci antivirali efficaci nella PML, nonostante negli anni siano state utilizzate diverse molecole sulla scorta di dati di laboratorio di efficacia sulla replicazione di JCV (es., citarabina, topotecan, cidofovir, meflochina, inibitori del recettore della serotonina 5HT2a come la mirtazapina). La riduzione dell'immunosoppressione è attualmente l'unico approccio in grado di modificare la progressione della PML. Ciò è possibile, nei pazienti con HIV/AIDS, iniziando la cART e, in altri casi, con l'interruzione di terapie immunosoppressiva o immunomodulanti.
Un possibile problema legato alla riduzione dell'immunosoppressione è la sindrome da immunoricostituzione (IRIS), caratterizzata da peggioramento clinico e dalla comparsa di un'importante reazione infiammatoria nel parenchima cerebrale, evidenziata dalla RM come edema perilesionale o importante presa di contrasto delle

Il principale problema legato alla PML è l'assenza di terapie antivirali efficaci, e l'unico approccio in grado di modificare la progressione della malattia è la riduzione dell'immunosoppressione

lesioni (1). D'altra parte, l'IRIS è un segno importante di risveglio del sistema immunitario e, se ben gestita con l'uso di corticosteroidi, è generalmente seguita da remissione clinica e virologica della PML.
Tenendo conto dell'importanza delle risposte immuni nel controllo della PML, sono stati utilizzati in via sperimentale diversi approcci di immunoterapia (**Tabella 1**). La loro utilità, tuttavia, non è mai stata dimostrata in studi clinici controllati o sufficientemente estesi.

Interleukina-7 (IL-7). IL-7 è una citochina prodotta da cellule stromali non ematopoietiche, fondamentale nel regolare la sopravvivenza nelle cellule T *naïve* e la generazione e il mantenimento delle cellule T *memory*. Per queste sue peculiari funzioni, la forma umana ricombinante di IL-7 (hrIL-7) è stata utilizzata in diverse patologie caratterizzate da leucopenia, come la linfopenia CD4 idiopatica (ICL), l'infezione da HIV-1, lo shock settico o il COVID-19. Vi sono alcuni casi di PML riportati in letteratura trattati con rhIL-7, spesso a decorso favorevole. Tuttavia, una recente *survey* internazionale, retrospettiva e non controllata, ha descritto 64 casi di PML (9 pubblicati e 53 non pubblicati) trattati con rhIL-7 in aggiunta alla terapia standard, non evidenziando una sopravvivenza differente da quella di altre coorti di pazienti non trattati, nonostante un aumento del numero dei linfociti nel sangue e una ottima tollerabilità (4).

Inibitori dei check-point. Gli inibitori dei checkpoint immunitari (ICI, *Immune Check Point Inhibitors*) sono anticorpi monoclonali in grado di aumentare l'immunità dell'ospite, bloccando gli inibitori dell'attivazione e della funzione delle cellule T, o *check-point* immunitari, tra cui il recettore 1 della morte cellulare programmata (PD-1) e il suo ligando (PD-L1). Queste molecole sono largamente utilizzate in diverse neoplasie, e il razionale per il loro uso nella PML consiste, oltre che nell'azione immunomodulante, anche nell'osservazione che nei pazienti con PML sono state evidenziate percentuali più elevate di cellule T PD-1+ nel sangue e nel liquor, e una maggiore espressione di PD-1 sui linfociti T citotossici JCV-specifici.
Alcune segnalazioni hanno evidenziato un possibile beneficio degli inibitori del PD-1 e, come per rhIL-7, un recente studio retrospettivo ha raccolto i dati di 79 pazienti con PML (38 casi pubblicati e 41 non pubblicati) trattati con pembrolizumab o nivolumab (inibitori di PD-1) o atezolizumab (inibitore di PD-1L) per valutarne l'efficacia nel mondo reale. I dati di *follow-up* a un anno non hanno tuttavia evidenziato una mortalità inferiore a quanto sperato e, d'altra parte, si sono verificati eventi avversi in 24 casi (30%), che hanno portato all'interruzione del trattamento in 7 (9%) (5).

Linfociti T JCV-specifici. Il miglioramento dell'immunità specifica verso JCV sembra l'approccio più promettente per contrastare la PML, ed è nella pratica possibile attraverso l'infusione di cellule T specifiche per JCV ottenute generalmente da donatori compatibili dopo stimolazione in laboratorio, così come già effettuato da molti anni per altre infezioni virali. *Report* preliminari hanno dimostrato un beneficio, in casi selezionati, in pazienti che hanno ricevuto linfociti specifici per JCV o anche per BKV ma, come anche per rhIL-7 e ICI, le analisi dei dati nella vita reale spesso non rispecchiano i benefici aspettati (6-8).
Questo approccio terapeutico non è di facile praticabilità, soprattutto tenendo conto della velocità di progressione della PML, e sono pochi i centri in grado e autorizzati a preparare linfociti JCV- o BKV-specifici. Di fatto, se non sono disponibili in biobanca cellule già stimolate e compatibili con l'HLA del paziente, è necessario praticare una linfocitoaferesi da un familiare HLA-compatibile, stimolare le cellule e verificarne in laboratorio l'efficacia verso JCV, passaggi che richiedono diverse settimane.

Tab. 1 Sopravvivenza nei casi di PML sottoposti a immunoterapie sperimentali

Terapia	Numero di casi	Sopravvivenza		
		Globale	HIV/AIDS	Neoplasie ematologiche
Interleukina-7 (4)	64	56%	52%	50%
Inibitori dei check-point immunitari (5)	79	52%	50%	50%
Cellule JCV-specifiche (6)	12	64%	n.d.	n.d.
Cellule BKV-specifiche (7,8)	22	62%	n.d.	n.d.

n.d., dato non disponibile

In via sperimentale sono stati valutati diversi approcci di immunoterapia, ma la loro utilità non è stata dimostrata in studi controllati o sufficientemente estesi

Inoltre, il livello di compatibilità con il donatore potrebbe condizionare una possibile risposta.

Proteina VP-1 (**Viral Protein-1**). Infine, VP-1 di JCV può essere somministrata come immunoterapia specifica per JCV, in questo caso attiva. Sono solo tre i casi descritti in letteratura trattati con VP-1, somministrata insieme a rhIL-7 allo scopo di potenziare anche l'immunità generale. La terapia è risultata ben tollerata, i tre pazienti sono sopravvissuti e hanno sviluppato dopo alcune settimane delle efficaci risposte B e T-cellulari verso JCV (9,10). Chiaramente, la casistica è troppo limitata per trarre qualsiasi conclusione e, purtroppo, l'azienda che aveva fornito la molecola ne ha interrotto la produzione da qualche anno.

Conclusioni

Vi sono diverse aree di intervento che potrebbero migliorare la prognosi della PML e la qualità della vita di coloro che sopravvivono, da una migliore comprensione dei meccanismi di patogenesi ad una diagnosi il più possibile precoce nelle persone a rischio, per esempio in chi assume farmaci associati a rischio di sviluppo di PML. Tuttavia, il problema principale legato alla PML è l'assenza di terapie efficaci.

Il progresso di queste terapie è difficile per diversi motivi. il virus è difficile da propagare in coltura ed esistono rari modelli animali. Ma soprattutto la PML è una malattia rara, a veloce progressione ed elevatissima mortalità, che pone questioni etiche e metodologiche riguardo alla progettazione ed alla fattibilità di studi clinici. A questo contribuisce, in modo determinante, la mancanza di un largo mercato per la PML, e quindi di investitori, e nonostante esistano approcci terapeutici potenzialmente validi.

Nonostante esistano approcci terapeutici potenzialmente validi, problematiche etiche e metodologiche e la rarità della malattia limitano la progettazione e la fattibilità di studi clinici per questa patologia

1. Cortese I, Reich DS, Nath A. Progressive multifocal leukoencephalopathy and the spectrum of JC virus-related disease. Nat Rev Neurol. 2021;17(1):37-51.
2. Gorelik L, Reid C, Testa M, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) development is associated with mutations in JC virus capsid protein VP1 that change its receptor specificity. J Infect Dis. 2011;204(1):103-14.
3. Hatchwell E, Smith EB 3rd, Jalilzadeh S, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy genetic risk variants for pharmacovigilance of immunosuppressant therapies. Front Neurol. 2022;13:1016377.
4. Lajaunie R, Mainardi I, Gasnault J, et al. PML study group. Outcome of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy Treated by Interleukin-7. Ann Neurol. 2022;91(4):496-505.
5. Boumaza X, Bonneau B, Roos-Weil D, et al. Immunotherapy for PML Study Group. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy Treated by Immune Checkpoint Inhibitors. Ann Neurol. 2023;93(2):257-270.
6. Berzero G, Basso S, Stoppini L, et al. Adoptive Transfer of JC Virus-Specific T Lymphocytes for the Treatment of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. Ann Neurol. 2021;89(4):769-779.
7. Cortese I, Beck ES, Al-Louzi O, et al. BK virus-specific T cells for immunotherapy of progressive multifocal leukoencephalopathy: an open-label, single-cohort pilot study. Lancet Neurol. 2021;20(8):639-652.
8. Lambert N, El Moussaoui M, Baron F, et al. Virus-specific T-cell therapy for viral infections of the Central Nervous System: a review, Viruses 2023;15(7):1510.
9. Sospedra M, Schippling S, Yousef S, et al. Treating progressive multifocal leukoencephalopathy with interleukin 7 and vaccination with JC virus capsid protein VP1. Clin Infect Dis. 2014;59(11):1588-92.
10. Ray U, Cinque P, Gerevini S, et al. JC polyomavirus mutants escape antibody-mediated neutralization. Sci Transl Med. 2015;7(306):306ra151.

La salute della persona transgender: una sfida attuale

Alessandro Soria
UOC Malattie Infettive, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza

La salute delle persone transgender ha ricevuto in questi anni crescenti attenzioni da parte della comunità scientifica, decuplicando in 10 anni le già numerose pubblicazioni su questo tema, riguardo al quale è utile fare alcune precisazioni semantiche.

L'importanza della terminologia

L'identità di genere è il senso di appartenenza della persona al genere maschile, femminile, a nessun genere o a un misto dei due. Il termine *transgender* è un aggettivo che indica persone la cui identità di genere non si allinea con il sesso biologico registrato alla nascita. Gli uomini transgender hanno una identità di genere maschile e sono stati registrati come femmine alla nascita; le donne transgender hanno una identità di genere femminile e sono state registrate maschi alla nascita. Le persone di genere non binario possono non identificarsi né con il genere maschile né con quello femminile oppure avere caratteristiche dei due.

Gli sforzi per allineare le caratteristiche fisiche o di espressione di genere rientrano nel concetto di transizione o **affermazione di genere**. La **disforia di genere** è una diagnosi che riguarda la salute mentale e che descrive il disagio percepito da alcune persone in cui il sesso biologico non si allinea con l'identità di genere: non tutte le persone transgender soffrono di disforia di genere. Tuttavia, una diagnosi di disforia di genere è richiesta in Italia per l'accesso alle terapie ormonali rimborsate dal sistema sanitario nazionale (*Determina AIFA del 23 settembre 2020*). La tendenza attuale di chi si occupa di salute delle persone transgender è di usare il termine **incongruenza di genere**, perché non impone l'elemento di disagio e sofferenza della disforia di genere, ma solleva ugualmente l'attenzione sul bisogno di poter conformare le caratteristiche esteriori alla propria identità di genere (1).

L'assenza di una codifica corretta dell'identità di genere nella documentazione clinica impedisce la raccolta di dati affidabili sulla prevalenza e i bisogni di salute delle persone transgender

L'enfasi sull'importanza di un uso corretto della terminologia non è pedanteria accademica. Uno dei limiti più grandi ad avere dati affidabili sulla prevalenza e sui bisogni di salute delle persone transgender è proprio l'assenza di una codifica corretta dell'identità di genere nella documentazione clinica. L'affidarsi a categorie binarie non consente di cogliere adeguatamente la diversità umana (2).

Tab. 1 Terapia ormonale per l'affermazione di genere (GAH) per persone transgender

	Farmaco	Via di somministrazione	Commenti
Donne transgender	Estrogeni	Orale Estradiolo Estrogeni coniugati	Rischio tromboembolico Etilinestradiolo sconsigliato per rischio trombosi Estradiolo più facile da reperire e monitorare
		Transdermico Estradiolo cerotto	Reazioni cutanee Meno effetti collaterali di terapie orali
		Parenterale Estradiolo valerato	Ampie fluttuazioni di concentrazione
	Androgeno-inibitori	Orale Ciproterone acetato Agonista GnRH (es. leuprolide)	Rischio iperkalemia Rischio iperprolattinemia Costo elevato
Uomini transgender	Testosterone	Parenterale Testosterone enantato Testosterone cipionato	Uguale efficacia intramuscolo o sotto cute Più facile raggiungere concentrazione target rispetto a cerotto, ma picchi e valli
		Transdermico Testosterone gel Testosterone cerotto	Livelli più uniformi rispetto a parenterale ma più difficile raggiungere concentrazione target

Safer JD, et al. N Engl J Med. 2019;381(25):2451-2460

La prevalenza della popolazione transgender è stimata attorno allo 0.5% della popolazione mondiale, con ampia variabilità geografica (3). Uno degli elementi più critici emersi da *survey* su vasta scala è la difficoltà di accesso ai servizi sanitari, sia per condizioni socioeconomiche sfavorevoli che per timore di stigma e discriminazione, con conseguenti più alti tassi di abuso di sostanze, infezioni sessualmente trasmesse (HIV, sifilide), problemi di salute mentale, violenza subita.

In Italia i dati sulla salute delle persone transgender sono frammentati e difficili da raccogliere. *Infotrans.it* è il portale istituzionale, nato dalla collaborazione tra l'*Istituto Superiore di Sanità* (ISS) e l'*Ufficio Nazionale Antidiscriminazioni Razziali* (UNAR), dedicato al benessere e alla salute delle persone transgender. Fornisce informazioni sui centri sanitari in tutta Italia che trattano tematiche specifiche dell'affermazione di genere, sia medica che chirurgica, e la rete delle associazioni del terzo settore che fanno da supporto (la *community*). C'è una sezione dedicata a tematiche legali e a buone pratiche in ambito sanitario e lavorativo. È un primo passo importante per la diffusione di una cultura medica inclusiva e attenta alle tematiche dell'affermazione di genere nelle sue sfaccettature sociale, psicologica, medica, legale.

Affermazione di genere, stigma e barriere all'accesso alle cure

La terapia ormonale è spesso usata per superare l'incongruenza di genere (**Tabella 1**). Esistono precisi criteri per la prescrizione e linee guida dedicate sia delle società di endocrinologia, sia della *World Professional Association for Transgender Health* (WPATH) (4).

In generale, all'inizio della pubertà, è possibile utilizzare un agonista dell'ormone di rilascio della gonadotropina (GnRH) per ritardare la pubertà, fermare temporaneamente lo sviluppo dei caratteri sessuali secondari, e in questo modo ampliare la finestra temporale per la piena consapevolezza della propria identità di genere (5). L'uso della terapia ormonale per l'affermazione di genere (GAH – *Gender affirming hormones*) durante l'adolescenza è dibattuto. Di recente, uno studio prospettico longitudinale sulle conseguenze dell'uso di GAH in un'ampia coorte di adolescenti transgender ha evidenziato un miglioramento sia della congruenza fisica che della salute (6).

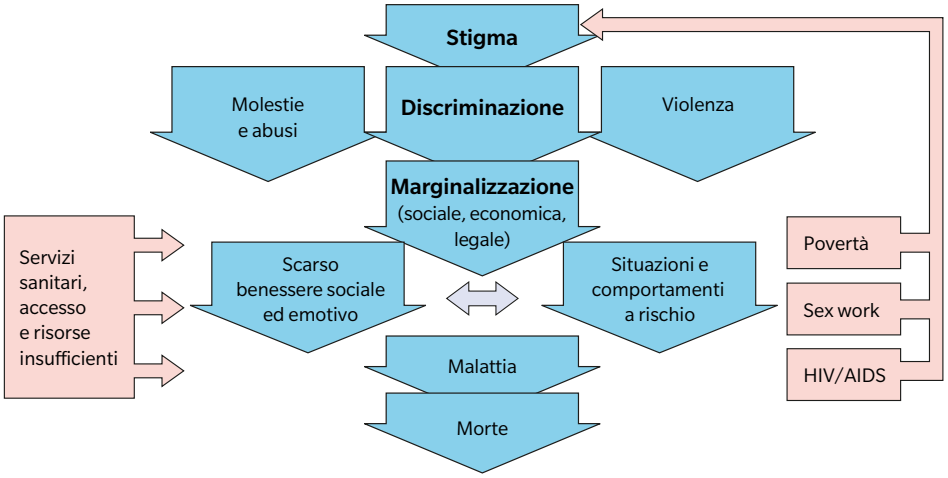
L'elevata prevalenza di infezione da HIV nella popolazione transgender ha cause molteplici e interconnesse, in gran parte le stesse che determinano marginalizzazione e difficoltà di accesso ai servizi sanitari

Malgrado l'emergere di dati sempre più solidi della validità della GAH già in adolescenza, specie se affiancate a un supporto psicologico, l'accesso a questi trattamenti rimane difficile ed eterogeneo. Sono pochi i centri specializzati, e vi sono barriere all'accesso da determinanti sociali, come lo status di immigrato irregolare, le condizioni socioeconomiche svantaggiate, l'esclusione sociale che si associa al *sex work*, lo stigma e la discriminazione spesso legate alla condizione stessa di persona transgender (**Figura 1**). Questo porta a ricorrere al fai da te, sia per la terapia ormonale (frequente l'uso di EVRA, cerotto transdermico estroprogestinico anticoncezionale, largamente utilizzato come GAH, non compreso tra le terapie rimborsate secondo la determina AIFA), che per la chirurgia estetica, con pratiche avventate (infiltrazioni di silicone liquido sulle natiche e sugli arti inferiori, con rischio di infezione su materiale protesico non rimovibile).

Persone transgender e infezione da HIV

L'infezione da HIV colpisce la popolazione transgender con un'alta prevalenza. Una recente revisione della letteratura si attesta su una stima attorno al 20% (7). Le ragioni sono molteplici e interconnesse: lo stigma, la discrimi-

Fig. 1 I determinanti di malattia nella persona transgender



Tratto da Winter S, Diamond M, Green J, et al. Transgender people: health at the margins of society. Lancet. 2016 Jul 23;388(10042):390-400, a sua volta adattato da Winter S. Lost in transition: transgender people, rights and HIV vulnerability in the Asia-Pacific region. Bangkok: United Nations Development Programme, 2012

L'esperienza sul campo dimostra che tra le persone transgender è alta l'accettabilità di interventi innovativi per l'emersione e la gestione dell'infezione da HIV (test point-of care e accesso fast-track) e per proporre la PrEP nei casi in cui trova indicazione

nazione, l'esclusione sociale determinano spesso percorsi obbligati che passano dal lavoro sessuale. La poca consapevolezza e le barriere di accesso ai servizi sanitari ritardano la diagnosi, con conseguenze negative sulla salute personale (progressione a AIDS) e collettiva (aumentato rischio di perpetrare inconsapevolmente la trasmissione di HIV). Esiste una discreta branca di ricerca in questo campo, con modellizzazioni in diversi contesti geografici (8). In generale, l'accesso precoce al test e alle cure è l'elemento chiave per fronteggiare questa grave deriva, ma si scontra con la difficoltà di intercettare l'utenza delle *sex worker* transgender, che vivono spesso in condizioni di grave marginalità sociale e talvolta faticano ad accedere ai servizi per via della condizione di illegalità amministrativa.

Una *partnership* tra una struttura pubblica e una associazione *no profit*, tramite un'*équipe* multidisciplinare che ha incluso un'educatrice *peer*, ha promosso attività di *outreach* nei territori di Milano e Monza con test rapido in strada e successivo *linkage to care* (9). Questa esperienza ha dimostrato un'alta accettabilità dell'intervento, l'emersione di nuove diagnosi di HIV misconosciute, e una prevalenza di HIV del 25%. Con questa iniziativa, è stato sperimentato inoltre un modello di intervento innovativo ed efficace per intercettare l'utenza delle *sex worker* transgender, e ha costituito la base di partenza per proporre altri interventi di prevenzione come la profilassi pre-esposizione (PrEP), per cui tutta la popolazione contattata presenta l'indicazione.

Gli sviluppi della PrEP, con i dati favorevoli della formulazione *long-acting* di cabotegravir a somministrazione intramuscolare (10), hanno una enorme potenzialità di applicazione su questa popolazione, con possibili ricadute benefiche sia individuali che di sanità pubblica in termini di riduzione di circolazione di HIV anche nella popolazione maschile eterosessuale che consuma sesso a pagamento.

In conclusione, la gestione dell'infezione da HIV e della sua prevenzione nella popolazione transgender presenta sfide peculiari che vanno affrontate con un'attenzione specifica, che deve comprendere l'utilizzo di una terminologia rispettosa e inclusiva, un sistema di servizi sanitari accogliente e che favorisca l'accesso alle cure rimuovendo le barriere burocratico-amministrative, una cultura sanitaria attenta ai bisogni di salute specifici come la terapia ormonale per l'affermazione di genere, ma anche servizi di prevenzione con test *point-of-care*, percorsi di accesso *fast-track*, supporto psicologico e psichiatrico, supporto legale, attenzione e supporto in caso di violenza subita, in un'ottica di rispetto dei diritti umani.

1. Safer JD, Tangpricha V. Care of Transgender Persons. N Engl J Med. 2019;381(25):2451-2460.
2. Baker KE, Streed CG Jr, Durso LE. Ensuring That LGBTQI+ People Count - Collecting Data on Sexual Orientation, Gender Identity, and Intersex Status. N Engl J Med. 2021;384(13):1184-1186.
3. Reisner SL, Poteat T, Keatley J, et al. Global health burden and needs of transgender populations: a review. Lancet. 2016;388(10042):412-436.
4. E. Coleman, A. E. Radix, W. P. Bouman, et al. Standards of Care for the Health of Transgender and Gender Diverse People, Version 8, International Journal of Transgender Health, 2022;23:sup1, S1-S259.
5. Mahfouda S, Moore JK, Siafarikas A, et al. Puberty suppression in transgender children and adolescents. Lancet Diabetes Endocrinol. 2017;5(10):816-826.
6. Chen D, Berona J, Chan YM, et al. Psychosocial Functioning in Transgender Youth after 2 Years of Hormones. N Engl J Med. 2023;388(3):240-250.
7. Baral SD, Poteat T, Strömdahl S, et al. Worldwide burden of HIV in transgender women: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2013;13(3):214-22.
8. Poteat T, Wirtz AL, Radix A, et al. HIV risk and preventive interventions in transgender women sex workers. Lancet. 2015;385(9964):274-86
9. Lapadula G, Soria A, Modesti M, et al. Behavioural survey and street-based HIV and HCV rapid testing programme among transgender sex workers. Sex Transm Infect. 2023;99(1):41-46.
10. Marzinke MA, Hanscom B, Wang Z, et al. Efficacy, safety, tolerability, and pharmacokinetics of long-acting injectable cabotegravir for HIV pre-exposure prophylaxis in transgender women: a secondary analysis of the HPTN 083 trial. Lancet HIV. 2023 Sep 29:S2352-3018(23)00200-X.

La gestione dell'infezione da SARS-CoV-2 nel paziente oncoematologico

Paolo Antonio Grossi, Cristina Rovelli
Clinica delle Malattie Infettive e Tropicali, Università degli Studi dell'Insubria – ASST Sette Laghi, Varese

In Italia l'infezione da SARS-CoV-2 ha colpito più di 26 milioni di persone causando 192.210 decessi (dati al 18 ottobre 2023, fonte: Ministero Della Salute).
In questo contesto, i pazienti oncoematologici hanno rappresentato una popolazione ad elevato rischio a causa della loro intrinseca fragilità, delle terapie immunosoppressive e della necessità di frequenti accessi in ospedale per la somministrazione delle terapie. La mortalità per COVID-19 in questo gruppo di pazienti è elevata, con una percentuale che varia dal 32% al 61% nei diversi studi (1,2). Inoltre, nei pazienti oncoematologici è decisamente più elevato il rischio di sviluppare una forma grave o critica dell'infezione da SARS-CoV-2 rispetto alla popolazione generale.
Per queste ragioni, una gestione adeguata del paziente oncoematologico deve comprendere sia il trattamento dell'infezione da SARS-CoV-2 che la prevenzione della stessa.

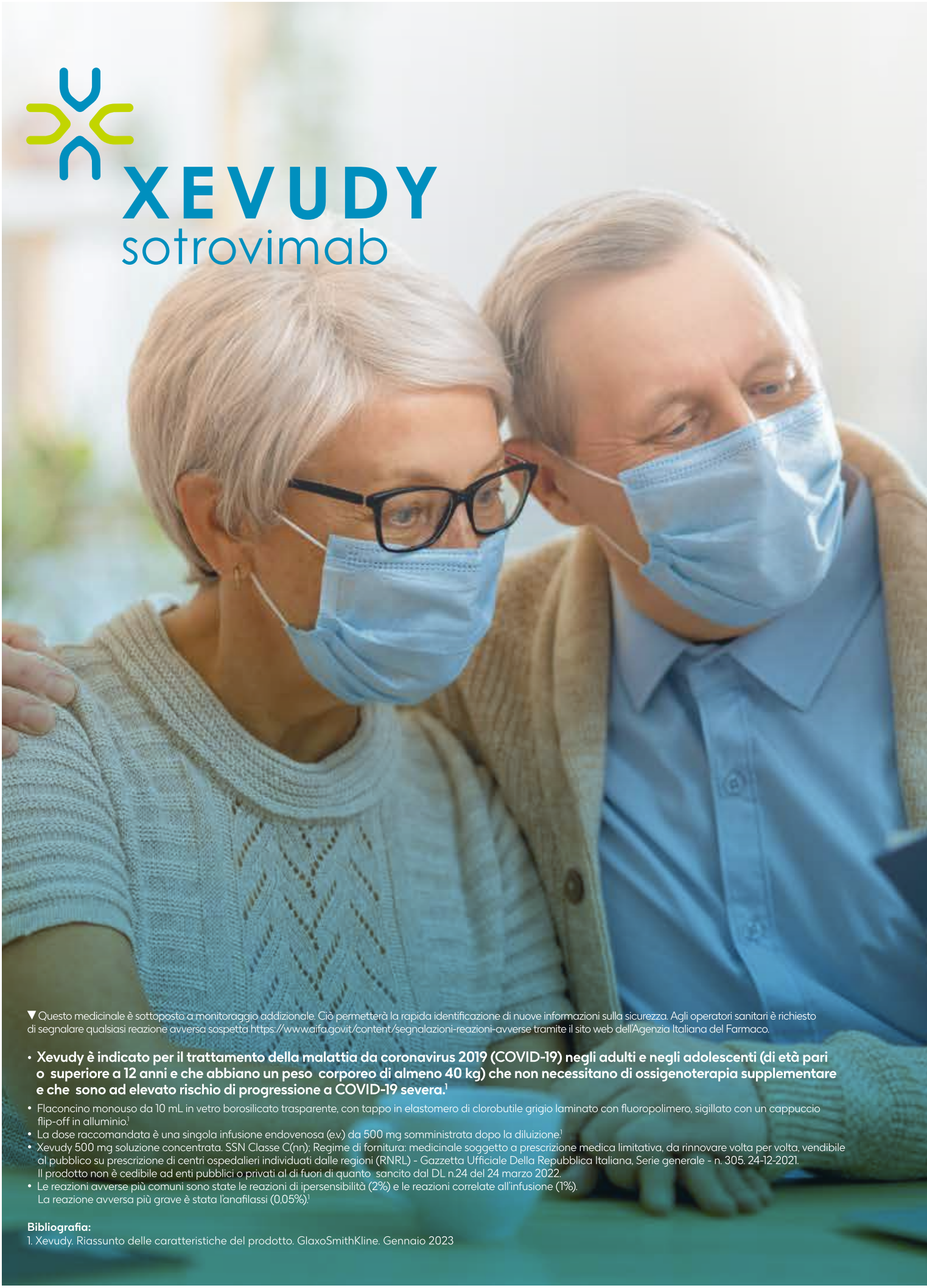
Terapia dell'infezione da SARS-CoV-2

Fra le terapie antivirali, allo stato attuale disponiamo di due farmaci: remdesivir e nirmatrelvir/ritonavir. L'utilizzo di molnupiravir è stato sospeso nel marzo 2023 da EMA e AIFA per la mancata dimostrazione di un chiaro beneficio clinico in termini di riduzione della mortalità e dei ricoveri ospedalieri.
Remdesivir è un analogo nucleotidico attivo nei confronti di SARS-CoV-2. Remdesivir può essere utilizzato sia in pazienti con infezione da SARS-CoV-2 lieve o moderata con elevato rischio di progressione a forma grave sia in pazienti con polmonite con necessità di ossigenoterapia. Le diverse modalità di somministrazione sono mostrate nella **tabella 1**. La terapia deve essere avviata il più precocemente possibile dall'esordio dei sintomi e, in caso di infezione lieve o moderata, deve essere somministrata entro 7 giorni. Uno studio, che ha coinvolto pazienti non ospedalizzati con elevato rischio di progressione a forma grave, ha mostrato che la somministrazione di remdesivir per 3 giorni riduce dell'87% il rischio di ospedalizzazione a causa dell'infezione da SARS-CoV-2 (3). Nei pazienti con polmonite necessitanti ossigenoterapia, esclusa la ventilazione meccanica, remdesivir riduce la mortalità e la progressione della malattia con necessità di ventilazione meccanica (4). In questi pazienti il trattamento con remdesivir deve essere di almeno 5 giorni e può essere prolungato fino a 10.
Nirmatrelvir/ritonavir è la combinazione di due inibitori delle proteasi in grado di bloccare la proteasi SARS-CoV-2 -3CL, enzima necessario al virus per la replicazione. È indicato per i pazienti con infezione da SARS-CoV-2 lieve o moderata con elevato rischio di progressione a forma grave; deve essere somministrato il più precocemente possibile ed entro i 5 giorni dall'esordio dei sintomi. In questi pazienti, nirmatrelvir/ritonavir è in grado di ridurre dell'89,1% il rischio di ospedalizzazione a causa di SARS-CoV-2 o mor-

> I pazienti oncoematologici continuano ad essere una popolazione ad elevato rischio per le forme gravi di COVID-19

Tab. 1 Posologia di remdesivir nelle diverse popolazioni

	Prima dose	Dosi successive	Durata totale
Adulti e pazienti pediatrici con peso di almeno 40 kg			
Pazienti con forma lieve/moderata di COVID19 con aumentato rischio di progressione a forma grave	200 mg	100 mg	3 giorni
Pazienti con polmonite che richiedono ossigenoterapia supplementare	200 mg	100 mg	5-10 giorni
Pazienti pediatrici di almeno quattro settimane e di peso superiore a 3 kg e inferiore a 40 kg			
Pazienti con forma lieve/moderata di COVID19 con aumentato rischio di progressione a forma grave	Non indicato		
Pazienti con polmonite che richiedono ossigenoterapia supplementare	5 mg/kg	2.5 mg/kg	10 giorni
Pazienti con insufficienza renale da lieve a grave, inclusi dializzati	Nessuna variazione		

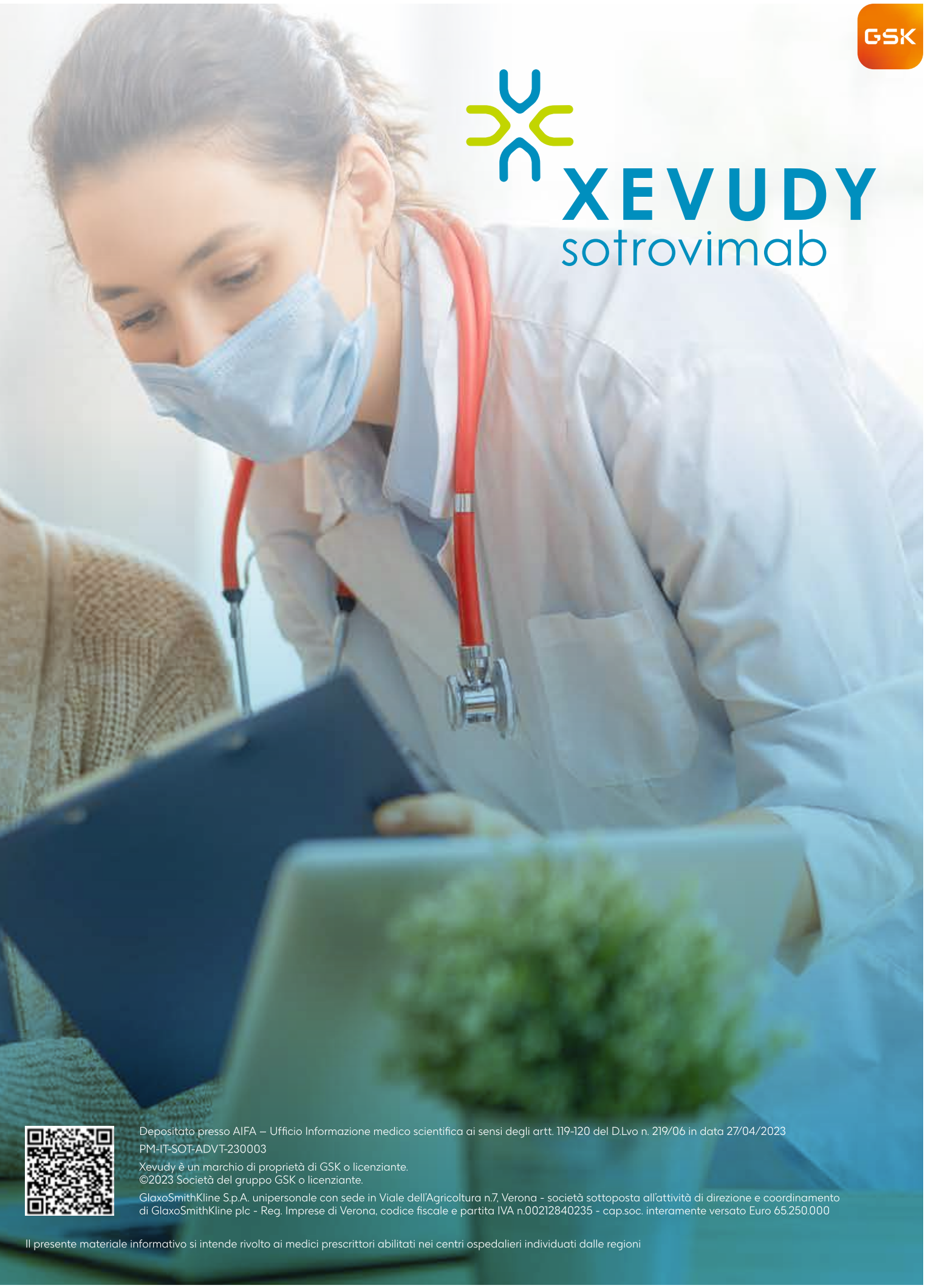


▼Questo medicinale è sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse tramite il sito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

te a 28 giorni (5). Nirmatrelvir/ritonavir è il trattamento di scelta per i pazienti ambulatoriali con infezione sintomatica da SARS-CoV-2, ma è necessario prestare molta attenzione alle possibili, numerose, interazioni con altri farmaci, che possono causare effetti collaterali anche gravi. Il farmaco deve essere assunto al dosaggio di 300 mg di nirmatrelvir e 100 mg di ritonavir ogni 12 ore per 5 giorni. La posologia deve essere rimodulata in base alla funzionalità renale. Si segnala che l'assunzione di questo antivirale è stata associata ad aumentato rischio di *rebound* nelle prime settimane successive all'infezione, con possibile ripresa dei sintomi e nuova positività al test antigenico.

Tab. 2 Outcome dell'infezione da SARS-CoV-2 in pazienti oncoematologici

Studio	Periodo	Caratteristica valutata	Mortalità complessiva
Pagano L. et al. (EPICOVIDEHA)	Gennaio-Dicembre 2020	Impatto dell'infezione	1185/3801 (31.2%)
Pagano L. et al. (EPICOVIDEHA)	Gennaio 2021-Marzo 2022	Vaccinazione	143/1548 (9%)
Salmanton- Garcia et al. (EPICOVIDEHA)	Gennaio-Settembre 2022	Somministrazione di nirmatrelvir/ ritonavir	8/117 (6.8%)
Marchesi F. et al (EPICOVIDEHA)		Somministrazione di tixagevimab/ cilgavimab	2/47 (4.3%)

Fra le altre terapie dell'infezione da SARS-CoV-2, da segnalare è tocilizumab, anticorpo monoclonale diretto contro il recettore dell'interleuchina-6 umana. Tocilizumab ha indicazione nelle forme gravi di infezione da SARS-CoV-2, quali pazienti ricoverati in terapia intensiva da meno di 24-48 ore e che necessitano di ventilazione meccanica o ossigeno ad altri flussi oppure pazienti recentemente ospedalizzati in rapida progressione clinica con incremento del fabbisogno di ossigeno in presenza di elevati livelli di indici di flogosi. Deve essere somministrato al dosaggio di 8 mg/kg (fino ad un massimo di 800 mg), eventualmente da ripetere, previa rivalutazione clinica, a distanza di almeno 8 ore. Una meta-analisi di 27 studi randomizzati comprendenti oltre 10.000 pazienti ha evidenziato che la mortalità a 28 giorni è inferiore nei pazienti che hanno ricevuto tocilizumab rispetto ai pazienti a cui è stato somministrata la terapia standard o un placebo (6). L'utilizzo di questo farmaco nei pazienti oncoematologici deve essere tuttavia valutato attentamente, a causa del rischio di effetti avversi quali anemia, trombocitopenia e aumentata incidenza di infezioni opportunistiche. Per i pazienti che presentano una progressiva maggiore necessità di ossigeno, le linee guida raccomandano di aggiungere al desametasone, in alternativa a tocilizumab, baricitinib per via orale la cui posologia va adattata alla funzione renale (7).

Prevenzione dell'infezione da SARS-CoV-2

Nei pazienti fragili, quali sono i pazienti oncoematologici, la prevenzione dell'infezione da SARS-CoV-2 assume un ruolo fondamentale.

La vaccinazione è sicuramente la prima strategia da attuare per ridurre il rischio di eventi gravi legati all'infezione da SARS-CoV-2. Uno studio condotto negli Stati Uniti ha mostrato che la somministrazione di due vaccini a mRNA è in grado di prevenire le ospedalizzazioni nell'87% degli immunocompetenti e nel 60% degli immunocompromessi (8). Nei pazienti immunocompromessi è raccomandata la somministrazione di dosi addizionali rispetto allo schema previsto. Uno studio, condotto in pazienti oncoematologici dai 65 anni in su nel periodo compreso fra gennaio 2020 e giugno 2022, ha mostrato come la mortalità si sia progressivamente ridotta nel corso delle varie ondate e come la vaccinazione abbia impattato in modo significativo ($p < 0.001$) sulla sopravvivenza a 90 giorni, con aumento progressivo nei pazienti che avevano ricevuto rispettivamente 0, 1, 2, 3 e 4 dosi (9). Tuttavia, mentre nei pazienti con tumori solidi si evidenziano alti tassi di sieroconversione dopo la vaccinazione, nei pazienti oncoematologici si è osservata una ridotta immunogenicità, sia a causa della patologia di base sia a causa delle terapie immunomodulanti in corso.

Un recente studio ha comparato il tasso di ricoveri, ricoveri in terapia intensiva (ICU) e decessi correlati al COVID-19 in era Omicron (01/01/2022-31/12/2022) in differenti gruppi di immunocompromessi verso la popolazione generale. Complessivamente, gli individui immunocompromessi rappresentavano il 3,9% della popolazione dello studio ma il 22% (4585/20.910) dei ricoveri per COVID-19, il 28% (125/440) dei ricoveri in terapia intensiva per COVID-19 e il 24% (1145/4810) dei decessi per COVID-19 nel 2022. Limitando lo studio a chi era stato vaccinato con ≥3 dosi di vaccino COVID-19 (~84% di immunocompromessi e il 51% della popolazione generale), tutti i gruppi immunocompromessi sono rimasti a aumentato rischio di esiti gravi da COVID-19, con rapporti del tasso di incidenza aggiustato (aIRR) per l'ospedalizzazione compreso tra 1,3 e 13,1. A più alto rischio di ospedalizzazione per COVID-19 sono risultati gli individui con: trapianto di organi solidi (aIRR 13,1, intervallo di confidenza al 95% [IC 95%] 11,2-15,3), immunodeficienza primaria da moderata a grave (aIRR 9,7, IC 95% 6,3-14,9), trapianto di cellule staminali (aIRR 11,0, IC 95% 6,8-17,6) e recente trattamento per neoplasie ematologiche (aIRR 10.6, 95% CI 9.5–11.9). I risultati sono stati simili sia per quanto riguarda il ricovero in unità di terapia intensiva per COVID-19 che per i decessi (10). Le persone immunocompromesse continuano a essere colpite in modo sproporzionato dal COVID-19 e hanno

urgente necessità di ulteriori misure preventive oltre agli attuali programmi di vaccinazione. In questo particolare tipo di paziente, può essere dunque presa in considerazione l'immunizzazione passiva, attraverso la somministrazione di anticorpi monoclonali, come tixagevimab-cilgavimab.

Tixagevimab-cilgavimab è costituito da due anticorpi monoclonali derivati da anticorpi isolati dalle cellule B ottenute da pazienti con infezione da SARS-CoV-2, in grado di legare due diverse regioni della proteina *spike* di SARS-CoV-2, impedendo quindi al virus di penetrare nelle cellule dell'organismo. Il farmaco ha un'emivita di circa 90 giorni ed è rilevabile nel siero per almeno 9 mesi (11). Tixagevimab-cilgavimab ha mostrato di ridurre l'incidenza di infezioni sintomatiche da SARS-CoV-2 e gli studi di farmacocinetica indicano che una singola somministrazione è in grado di fornire protezione contro SARS-CoV-2 per i 6 mesi successivi all'infusione.

Tixagevimab-cilgavimab, somministrato attraverso due iniezioni intramuscolari, è indicato come profilassi pre-esposizione nei pazienti ad alto rischio di sviluppare una forma grave di infezione da SARS-CoV-2, fra cui i pazienti con patologia oncoematologica in fase attiva e pazienti che hanno ricevuto nell'ultimo anno terapie che comportano deplezione dei linfociti B (ad esempio rituximab) (12).

Nonostante le caratteristiche di tixagevimab-cilgavimab lo rendano una buona opzione per la profilassi pre-esposizione, è necessario considerare la continua evoluzione di SARS-CoV-2 e l'attuale diffusione di diverse varianti, che possono rendere questi anticorpi monoclonali inefficaci. Nei confronti delle sottovarianti di Omicron, in particolare, tixagevimab-cilgavimab ha mostrato una ridotta o nessuna attività *in vitro*, e per tale ragione nel marzo 2023 la *Food and Drug Administration* ne ha revocato l'autorizzazione negli USA. In Europa e in Italia il farmaco al momento è ancora autorizzato solo per la profilassi pre-esposizione; in realtà non è noto il correlato *in vitro/in vivo* e, in assenza di alternative, viene ancora utilizzato soprattutto nei pazienti oncoematologici. È al momento in corso uno studio registrativo di un nuovo monoclonale (AZD3152) con una potente attività neutralizzante nei confronti anche delle varianti emergenti, tuttavia il suo utilizzo andrà valutato in funzione delle varianti in circolazione al momento della sua commercializzazione (13).

Un'adeguata gestione del paziente oncoematologico deve comprendere sia il trattamento che la prevenzione dell'infezione da SARS-CoV-2

Conclusioni

Sebbene disponiamo oggi di potenti antivirali per la terapia dell'infezione da SARS-CoV-2 e i vaccini possano essere sufficienti a salvaguardare la maggior parte delle persone immunocompetenti contro le forme gravi di COVID-19 (**Tabella 2**), il rischio per i soggetti immunocompromessi sottolinea l'urgente necessità di misure preventive supplementari contro COVID-19 in questa popolazione particolarmente vulnerabile.

1. Pagano L, Salmanton-García J, Marchesi F, et al. COVID-19 infection in adult patients with hematological malignancies: a European Hematology Association Survey (EPICOVIDEHA). J Hematol Oncol. 2021;14(1):168.
2. Passamonti F, Cattaneo C, Arcaini L, et al. Clinical characteristics and risk factors associated with COVID-19 severity in patients with haematological malignancies in Italy: a retrospective, multicentre, cohort study. Lancet Haematol. 2020;7(10):e737-e745.
3. Gottlieb RL, Vaca CE, Paredes R, et al. Early remdesivir to prevent progression to severe Covid-19 in outpatients. N Engl J Med. 2022;386:305–15.
4. Amstutz A, Speich B, Mentré F, et al. Effects of remdesivir in patients hospitalised with COVID-19: a systematic review and individual patient data meta-analysis of randomised controlled trials. Lancet Respir Med. 2023;11(8):e77.
5. Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, et al.; EPIC-HR Investigators. Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19. N Engl J Med. 2022;386(15):1397-1408.
6. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group; Shankar-Hari M, Vale CL, et al. Association Between Administration of IL-6 Antagonists and Mortality Among Patients Hospitalized for COVID-19: A Meta-analysis. JAMA. 2021;326(6):499-518.
7. RECOVERY Collaborative Group. Baricitinib in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial and updated meta-analysis. Lancet. 2022;400(10349):359-368.
8. Tenforde MW, Patel MM, Ginde AA, et al. Effectiveness of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Messenger RNA Vaccines for Preventing Coronavirus Disease 2019 Hospitalizations in the United States. Clin Infect Dis. 2022;74(9):1515-1524.
9. Rossi G, Salmanton-García J, Cattaneo C, et al. Age, Successive Waves, Immunization, and Mortality in Elderly COVID-19 Haematological Patients: EPICOVIDEHA Findings. Int J Infect Dis. 2023:S1201-9712(23)00749-X.
10. Evans RA, Dube S, Lu Y, et al. Impact of COVID-19 on immunocompromised populations during the Omicron era: insights from the observational population-based INFORM study. In press-corrected proof. Lancet Reg Health Eur. 2023. DOI:https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2023.100747
11. Levin MJ, Ustianowski A, De Wit S, et al. Intramuscular AZD7442 (Tixagevimab-Cilgavimab) for Prevention of Covid-19. N Engl J Med. 2022;386(23):2188-2200.
12. Marchesi F, Salmanton-García J, Buquicchio C, et al. Passive pre-exposure immunization by tixagevimab/cilgavimab in patients with hematological malignancy and COVID-19: matched-paired analysis in the EPICOVIDEHA registry. J Hematol Oncol. 2023;16(1):32.
13. Joseph R. Francica, Yingyun Cai, Seme Diallo, et al. The SARS-CoV-2 Monoclonal Antibody AZD3152 Potently Neutralizes Historical and Emerging Variants and is Being Developed for the Prevention and Treatment of COVID-19 in High-Risk Individuals. Poster 1355, ID Week 2023.

Neutralizzazione, funzione effettrice e imprinting immunitario delle varianti Omicron

Claudia Alteri
Dipartimento di Oncologia ed Emato-oncologia, Università degli Studi di Milano

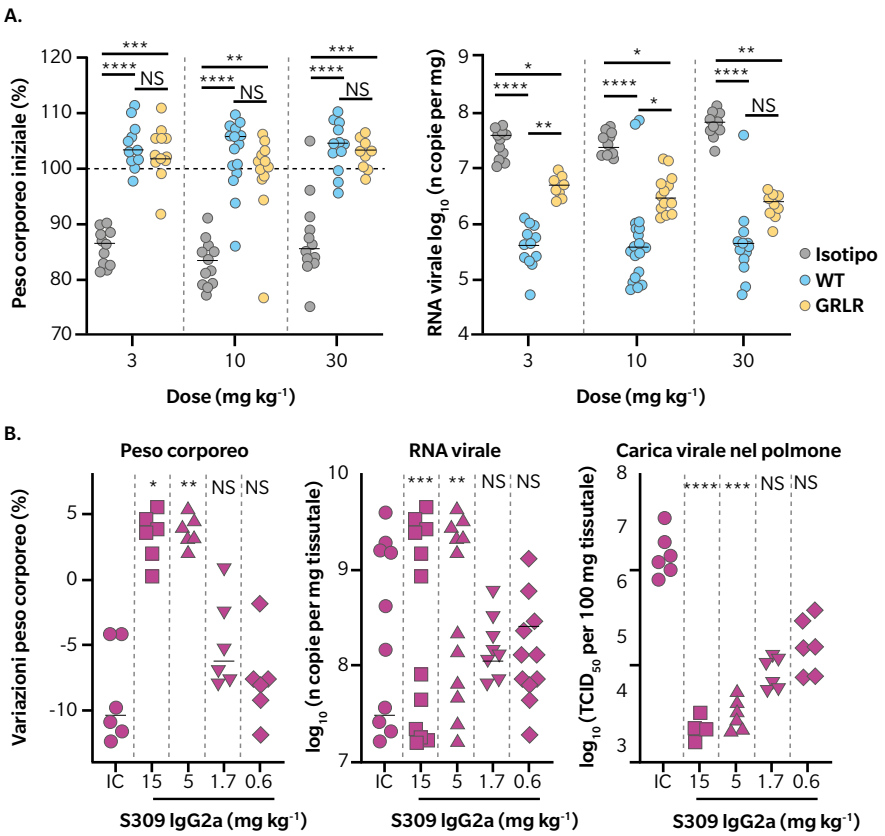
La diffusione del lignaggio Omicron a fine 2021 e la selezione continua di sottovarianti con nuove mutazioni nella *Spike*, anche localizzate nel dominio di legame con il recettore (RBD), ha determinato la necessità di rivalutare gli approcci preventivi e terapeutici nei confronti del SARS-CoV-2. Numerosi sono i lavori che hanno indagato la capacità infettiva e la suscettibilità delle nuove varianti ai vaccini mono/bivalenti e agli anticorpi monoclonali (mAbs), concentrandosi prevalentemente sulla capacità neutralizzante di entrambi e non sempre con risultati paragonabili a causa della mancata standardizzazione dei protocolli sperimentali utilizzati. Inoltre, l'efficacia di un vaccino o di un mAb viene conferita da una molteplicità di fattori, che concorrono alla limitazione del danno e della replicazione virale.

Addetia e coll, con un lavoro pubblicato su *Nature* nel settembre del 2023 (1), indagano la complessità dei fattori che concorrono al successo delle strategie vaccinali e terapeutiche, attraverso la caratterizzazione puntuale delle varianti Omicron prevalenti tra la fine del 2022 e l'inizio del 2023 (es. BQ.1.1, BA.2.75.2 e le forme ricombinanti XBB.1, XBB.1.5) sotto il profilo della:

- capacità infettiva
- suscettibilità ai diversi mAbs
- risposta al vaccino mono/bivalente ad mRNA.

La capacità infettiva è stata stimata attraverso l'affinità di legame tra il dominio extracellulare di ACE2 e l'RBD e la capacità fusogena. In primo luogo, la costante di dissociazione tra ACE2 ed RBD, misura dell'affinità di legame, è risultata simile per le varianti BQ.1.1,

Fig. 1 Protezione conferita da sotrovimab in modelli animali



(A) Peso corporeo e carica virale nel polmone misurati 6 giorni dopo l'infezione con BQ.1.1 in topi esprimenti il recettore ACE2 umano (K18-hACE2) e trattati con differenti dosaggi di sotrovimab (WT) e di sotrovimab modificato per non legare il recettore cellulare Fc (GRLR). Un gruppo di controllo è stato trattato con l'anticorpo anti-WVN. (B) Peso corporeo, RNA virale e virus replicante nel polmone misurati 4 giorni dopo l'infezione con XBB.1.5 in criceti trattati con differenti dosaggi di sotrovimab. Un gruppo di controllo è stato trattato con l'anticorpo MPE8 IgG2a.

La diffusione e l'evolutività del lignaggio Omicron ha determinato la necessità di rivalutare gli approcci preventivi e terapeutici nei confronti di SARS-CoV-2

BA.2.75.2 e XBB.1.5 e del tutto paragonabile alla BA.5. Pur utilizzando una entrata endosoma-mediata, indipendente dal TMPRSS2, tali varianti promuovono però una fusione più efficiente tra il pericapside virale e la membrana endosomale, comportando una migliore cinetica di replicazione virale, come già riscontrato nel *clade* Delta (2). Ciò spiegherebbe dunque la loro rapida diffusione a discapito della stessa BA.5.

Guardando alla struttura della *Spike*, alcune mutazioni selezionate in tali varianti, come la K444T nella BQ.1.1, la R446T nelle BQ.1.1 e XBB.1 e la G446S+V445P nella XBB.1 causano una pressocché totale inibizione di legame tra una vasta gamma di mAbs e gli epitopi target, confermando i dati di neutralizzazione *in vitro* (3). Diverso è il caso di sotrovimab, che strutturalmente dimostra di mantenere il legame tra il frammento legante l'antigene (Fab) ed il suo epitopo, pur perdendo alcuni gradi di affinità rispetto al ceppo originale di Wuhan, confermando anche in questo caso molti dei dati sulla capacità di neutralizzazione di tale mAb sino ad ora pubblicati (4-5). Tuttavia, l'efficienza di sotrovimab nell'inibire la quasi totalità delle varianti Omicron selezionate nel tempo risiede in vari aspetti che caratterizzano tale mAb, e che non sono solo relativi alla conservazione

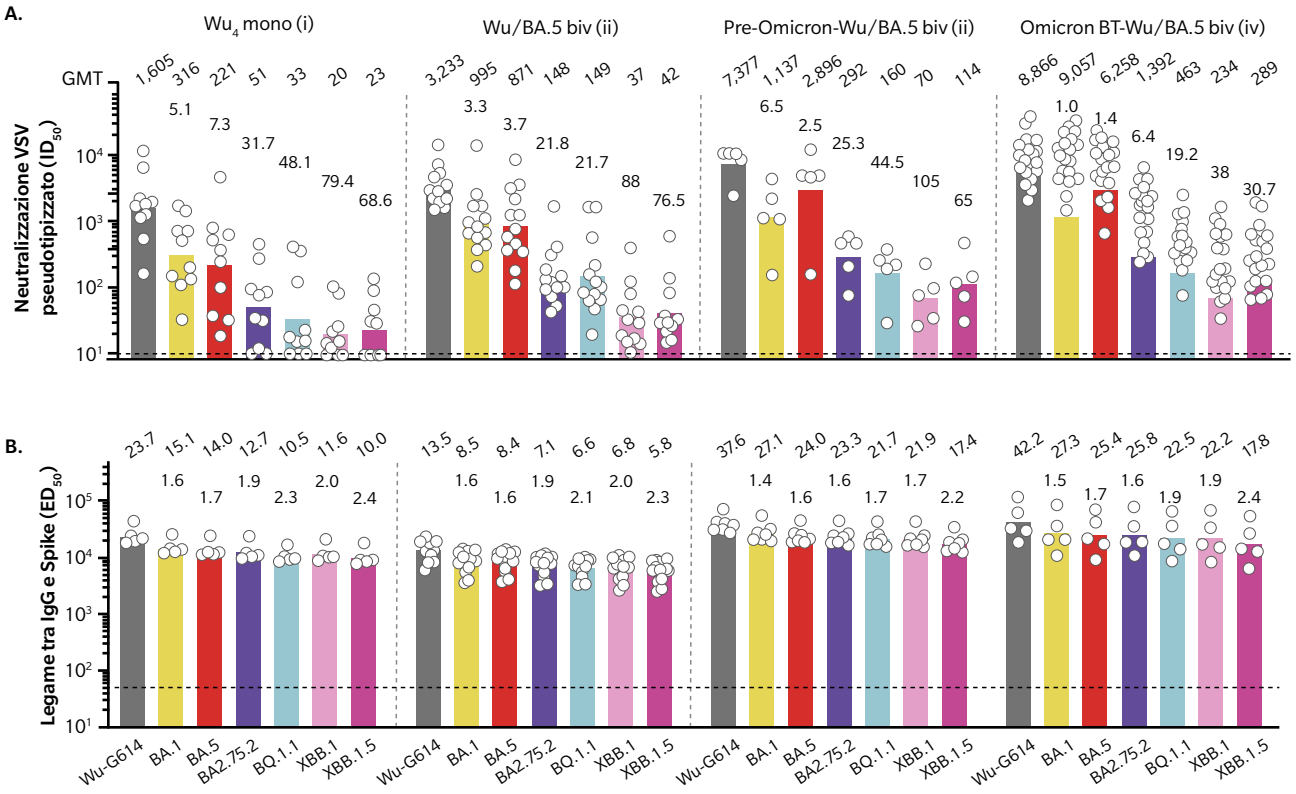
L'attività citotossica e fagocitica di sotrovimab nei confronti di diverse varianti di Omicron è stata osservata *in vitro* e confermata nel modello animale

dell'epitopo target, interno all'RBD ma non coinvolto nel sito di legame ad ACE2 (6), ma anche alla lunga emivita, ed il mantenimento di una buona funzione effettrice del frammento cristallizzabile (Fc) dell'anticorpo (7).

A questo proposito, *Addetia e coll.* hanno indagato la capacità di sotrovimab di attivare una citotossicità e fagocitosi anticorpo-dipendente, caratteristica non comune alla maggior parte dei mAbs disponibili contro SARS-CoV-2.

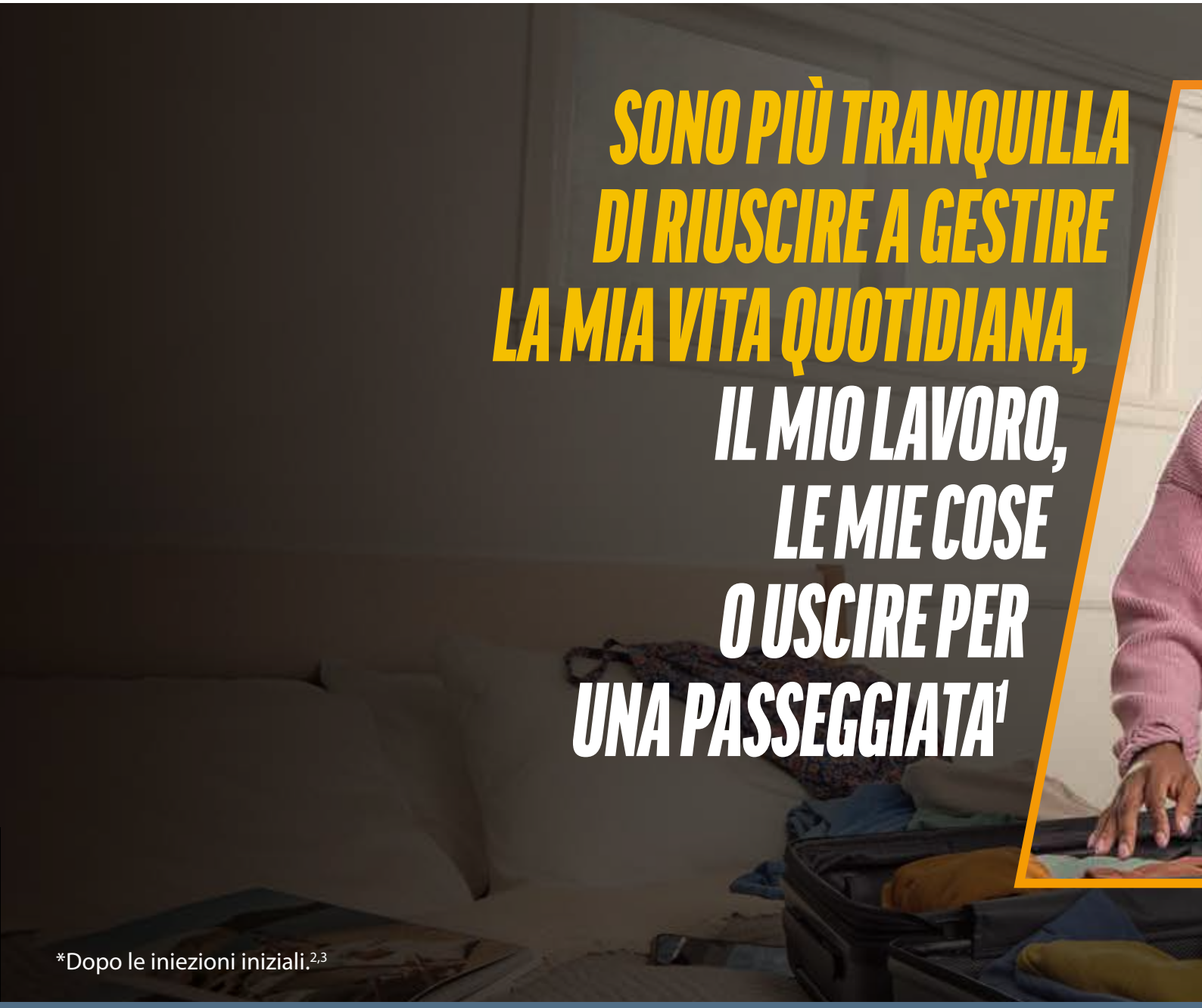
Sebbene infatti il potere neutralizzante di sotrovimab risenta dell'affinità di legame tra il Fab e l'epitopo target, e dunque registri una riduzione dell'attività neutralizzante per alcune varianti, la magnitudo dell'attività citotossica e fagocitica risulta invariata in tutte le varianti analizzate. Tale evidenza ottenuta *in vitro* è stata inoltre confermata nel modello animale, in cui la somministrazione preventiva di sotrovimab è stata in grado

Fig. 2 Protezione conferita dal vaccino ad mRNA in 4 delle 12 coorti studiate



(A) Capacità neutralizzante degli anticorpi indotti dal vaccino nei confronti del VSV pseudotipizzato con la *Spike* delle varianti Omicron. La capacità neutralizzante viene indicata come concentrazione di anticorpi in grado di inibire il 50% del virus presente (B) Legame tra le IgG plasmatiche ottenute dalle diverse coorti analizzate ed i trimeri di *Spike*. La forza di legame è stata misurata tramite ELISA.

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.

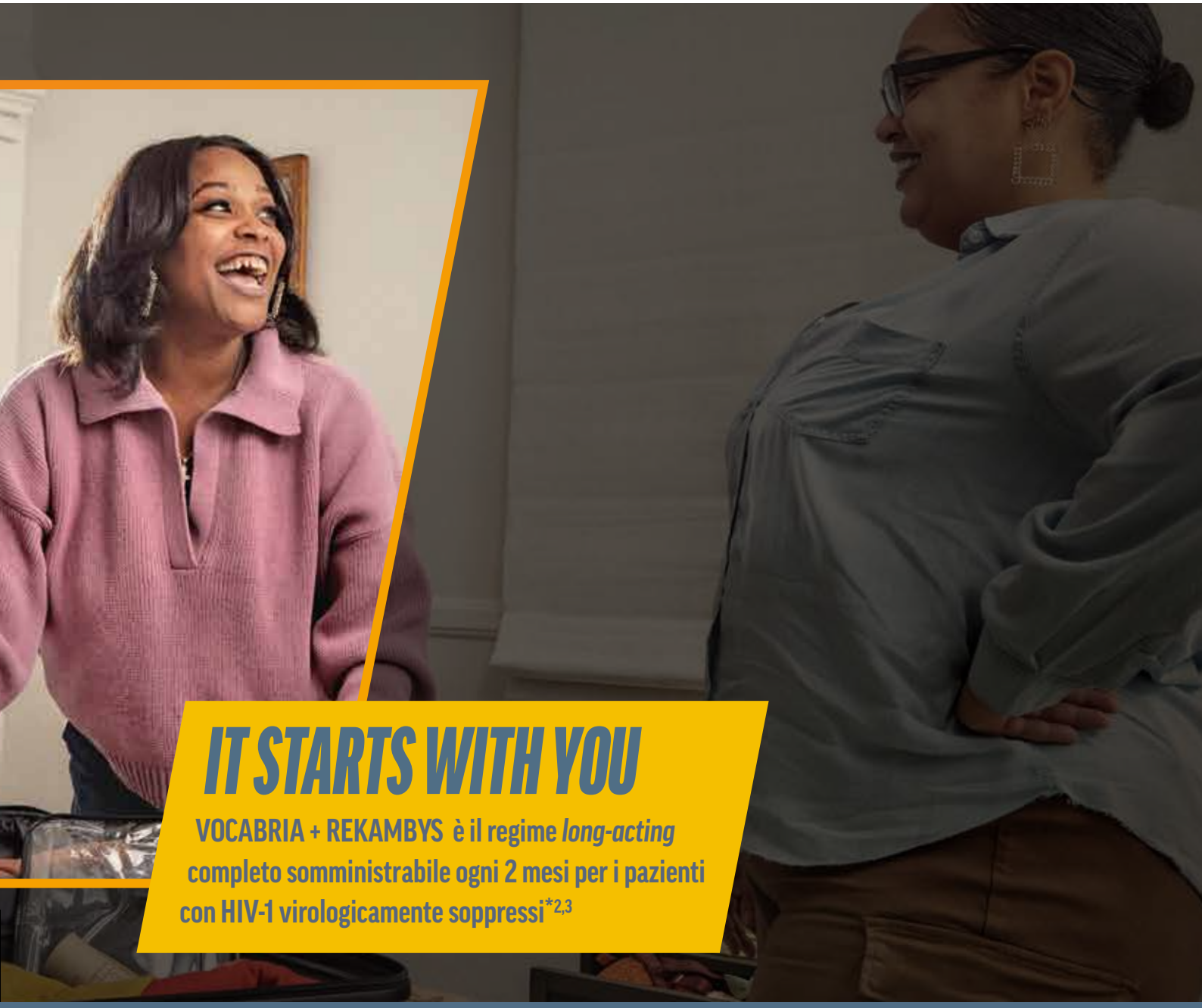
VOCABRIA compresse è **indicato**, in associazione con rilpivirina compresse, per il trattamento a breve termine dell'infezione da virus dell'immunodeficienza umana di tipo 1 (HIV-1) negli adulti in soppressione virologica (HIV-1 RNA <50 copie/mL) con un regime antiretrovirale stabile, senza evidenza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

di ridurre la perdita di peso ed abbattere sensibilmente la carica virale nel polmone dopo infezione con BQ.1.1 e XBB.1.5 (**Figura 1**).

L'ultima parte del lavoro di *Addetia e coll.* ispeziona l'efficacia del vaccino anti-SARS-CoV-2 a mRNA nei confronti delle già citate varianti Omicron. Per tale scopo, sono stati collezionati sieri da un vasto numero di coorti, permettendo di rappresentare al meglio il contesto epidemiologico globale del periodo in cui il lavoro è stato concepito e scritto. Le coorti spaziavano da soggetti vaccinati 4 volte con l'mRNA della *Spike* di Wuhan (monovalente) e mai infettati, a soggetti a cui erano stati somministrati sia vaccini monovalenti sia bivalenti composti da Wuhan/BA.5. I risultati ottenuti confermano la maggiore attività neutralizzante delle vaccinazioni bivalenti rispetto al vaccino monovalente nei confronti delle varianti XBB.1, XBB.1.5, BA.2.75.2 e BQ.1.1, indipendentemente da una precedente o meno infezione (**Figura 2A**). Oltre agli anticorpi neutralizzanti generati dalla somministrazione vaccinale, la totalità delle IgG prodotte rimane in grado di legare l'RBD o i trimeri di *Spike* indipendentemente dalle varianti Omicron, promuovendo la lisi delle cellule infette da parte delle cellule citotossiche (**Figura 2B**), e dunque contribuendo alla protezione dalla malattia severa. Infine, le cellule B della memoria completano il *pathway* cellulare che coopera nella risposta vaccinale. Gli autori dimostrano come l'*imprinting* immunitario sia fondamentale per richiamare in corso di infezione anticorpi diretti nei confronti della proteina *Spike* utilizzata nelle prime dosi vaccinali e sottolineano come una prima vaccinazione bivalente Wuhan/BA.5 permetta un arricchimento di cellule B della memoria reattive anche nei confronti di nuove varianti.

È stata anche confermata la maggiore attività neutralizzante delle vaccinazioni bivalenti rispetto al vaccino monovalente, indipendentemente o meno da una precedente infezione

Riportando l'attenzione all'attuale situazione epidemiologica italiana ed europea, è necessario sottolineare la larga diffusione delle varianti EG.5.1 e XBB.2.3, discendenti delle forme ricombinanti XBB.1.9 e XBB.2 ed emerse successivamente al lavoro di *Addetia e coll.* (1) Le mutazioni nell'RBD caratterizzanti tali varianti (la F456L per la EG.5.1 e la S486P per la XBB.2.3) non pregiudicano tuttavia l'efficacia di sotrovimab né degli anticorpi generati grazie al vaccino bivalente (8-9), mantenendo così invariato il valore scientifico di tali considerazioni.

1. Addetia A, Piccoli L, Case JB, et al. Neutralization, effector function and immune imprinting of Omicron variants. Nature. 2023;621(7979):592-601.
2. Saito A, Irie T, Suzuki R, et al. Enhanced fusogenicity and pathogenicity of SARS-CoV-2 Delta P681R mutation. Nature. 2022;602(7896):300-306.
3. Wang Q, Iketani S, Li Z, et al. Alarming antibody evasion properties of rising SARS-CoV-2 BQ and XBB subvariants. Cell. 2023;186(2):279-286.e8.
4. Arora P, Cossmann A, Schulz SR, et al. Neutralisation sensitivity of the SARS-CoV-2 XBB.1 lineage. Lancet Infect Dis. 2023;23(2):147-148.
5. Touret F, Giraud E, Bourret J, et al. Enhanced neutralization escape to therapeutic monoclonal antibodies by SARS-CoV-2 omicron sub-lineages. iScience. 2023;26(4):106413.
6. Pinto D, Park YJ, Beltramello M,et al. Cross-neutralization of SARS-CoV-2 by a human monoclonal SARS-CoV antibody. Nature. 2020;583(7815):290-295.
7. Case JB, Mackin S, Errico JM, et al. Diamond MS. Resilience of S309 and AZD7442 monoclonal antibody treatments against infection by SARS-CoV-2 Omicron lineage strains. Nat Commun. 2022;13(1):3824.
8. Julia N. Faraone, Panke Qu, et al. Immune evasion and membrane fusion of SARS-CoV-2 XBB subvariants EG.5.1 and XBB.2.3, Emerging Microbes & Infections. 2023;12:2.
9. Zhang L, Kempf A, Nehlmeier I, et al. Neutralisation sensitivity of SARS-CoV-2 lineages EG.5.1 and XBB.2.3. Lancet Infect Dis. 2023;23(10):e391-e392.

Interazioni fra diabete tipo 2 ed infezione da HCV e conseguenti implicazioni cliniche

Valeria Piazzolla, Alessandra Mangia
UOSD Epatologia, IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza", San Giovanni Rotondo, (FG)

L'epatite cronica da virus C (HCV) è una delle maggiori cause di cirrosi ed epatocarcinoma. Secondo i dati disponibili al mondo ci sono ancora 71 milioni di individui con infezione da HCV attiva (1). Per la natura asintomatica dell'infezione, si stima che solo il 20% degli infetti abbia ricevuto una diagnosi e, secondo l'osservatorio Polaris, muoiono ancora a causa dell'HCV oltre 255.000 persone all'anno (2). In Europa, si calcola che vi siano ancora 28 milioni di persone con l'infezione, solo il 32% delle quali diagnosticate, e meno del 6% trattate (2). In Italia, Polaris stima 7674 morti all'anno. A questo numero vanno aggiunte le morti dovute alle patologie extraintestinali associate all'infezione da HCV (2).
Infatti, mentre le sequele dell'infezione da HCV correlate al fegato sono ben conosciute e caratterizzate, le manifestazioni extraepatiche dell'HCV ricevono generalmente una minore considerazione. Nell'elenco delle manifestazioni extraepatiche dell'HCV, oltre alla nota sindrome crioglobulinemica e al Linfoma Non Hodgkin a cellule B, va annoverata l'insulino resistenza (IR) che può progredire fino a diabete tipo 2 e alle conseguenze cardiovascolari correlate al diabete.

Infezione da virus C e insorgenza del diabete mellito

A partire dagli anni '90 un crescente numero di evidenze epidemiologiche ha suggerito che l'epatite C si associa al diabete (3-9).
Una *review* sistematica ha dimostrato nel 2012 che il rischio di diabete, nei pazienti con infezione da HCV, aumenta di 1.6 volte rispetto ai controlli (95% CI 1.11-2.39) (10). Un'altra revisione sistematica, condotta nel 2018 ma non ancora pubblicata *in extenso*, stima una prevalenza globale di diabete del 19.6% nei soggetti con infezione da HCV (11). Tale prevalenza è significativamente più elevata della prevalenza di diabete nella popolazione generale pari - secondo un *report* della *World Health Organization* del 2016 - all'8.5% (12).
Il meccanismo molecolare che sta alla base del disturbo del metabolismo del glucosio nell'infezione cronica da HCV passa attraverso l'IR periferica che anticipa l'insorgenza di diabete in persone predisposte. La cirrosi, indipendentemente dall'eziologia, è causa di IR, ma nelle forme da HCV oltre il 50% dei soggetti con epatite cronica non cirrotica presenta IR indipendentemente dal peso, dall'età e dalle caratteristiche del virus (13).
HCV è un fattore di rischio per IR e diabete mellito (3,4) attraverso il coinvolgimento di diverse vie che includono un effetto diretto del virus, dipendente dai diversi genotipi HCV, oppure l'attivazione di meccanismi pro-infiammatori o immunomediati che, insieme o indipendentemente, provochino una condizione di IR (5).
In particolare, è stato dimostrato che la proteina *core* dell'HCV promuove la riduzione della fosforilazione del substrato 1 del recettore dell'insulina (IRS-1) (6,7). Tale interferenza fra virus e omeostasi glucidica potrebbe avvenire con meccanismi differenti e specifici per i diversi genotipi dell'HCV. Infatti, nei pazienti con infezione da genotipo 3a, il recettore per l'insulina (IRS-1) subirebbe una degradazione proteosomiale attraverso l'attivazione del SOCS-3 (*Suppressor of cytokine signaling*). In questi pazienti, infatti, è stata dimostrata una *up-regolation* del SOCS-3 (8). Nell'infezione da genotipo 1b, invece, sembra che i livelli del recettore per l'insulina si riducano con un meccanismo differente legato all'induzione di mTOR (8,9). I meccanismi indiretti ipotizzati avere un ruolo nell'indurre l'IR sono invece legati allo stress ossidativo e potrebbero essere mediati dal TNF-alfa.

HCV e diabete: una malattia epatica più severa

I pazienti con epatite C cronica e diabete hanno un rischio più elevato di progressione della malattia epatica (14). Da una *review* condotta nel 2017 da *Desbois et al.* per studiare il

L'infezione da HCV può aumentare il rischio di sviluppare diabete se non diagnosticata e trattata precocemente

La diagnosi precoce, il trattamento e l'eliminazione dell'infezione da HCV possono contribuire a ridurre l'incidenza del diabete

Tab. 1 Benefici sull'omeostasi glucidica

	Numero di pazienti	Durata follow up	Trattamento	SVR	Outcome correlati al diabete o alle sue complicanze
Ideale	723	2.7 anni	IFN o DAA	75%	sHR=0.36 ACS sHR=0.46 ESRD sHR=0.34 IS sHR=0.24 Retinopatia
Auspicabile	10.264	6-7 anni	IFN	59%	sHR=0.65 DM sHR=0.53 ESRD sHR=0.73 S
Accettabile	310	1 anno	DAA	87.8%	-0.27 HbA1c
Yuan M SCi Rep 2020	1.090	6 mesi	DAA	90.1%	Pre^ Tx HbA1c vs Post Tx= 6.30 vs 5.90

Benefici sull'omeostasi glucidica, nei pazienti con IR o diabete tipo 2 e contemporanea infezione da HCV, dopo risposta virologica sostenuta (SVR) al trattamento antivirale. La riduzione del rischio delle complicanze del diabete è risultata altamente significativa in 2 studi retrospettivi condotti in USA e in Canada. Gli altri 2 studi esaminano invece le variazioni dell'HbA1c pre e post terapia (Tx).
^p=0.002; *p=0.014
(sHR= subdistribution Hazard Risk; ACS= Sindrome coronarica acuta, ESRD=Malattia renale in stadio terminale; IS = Ictus ischemico; HbA1c= Emoglobina glicosilata)

rischio di anormalità del metabolismo del glucosio nei soggetti con infezione da HCV, è emerso molto chiaramente che in 26 dei 30 studi esaminati per la valutazione complessiva di oltre 450 pazienti con HCV e diabete vi era una significativa associazione fra anormalità del metabolismo del glucosio e severità della fibrosi epatica (OR da 1.28 a 13.72) (15).
Questa osservazione è in linea con altre evidenze (16) e supporta gli studi che hanno evidenziato che l'IR accelera la fibrogenesi nei pazienti con infezione cronica da HCV (17). Va inoltre ricordato, anche se questo non è oggetto del presente lavoro, che il diabete mellito si associa a steatosi epatica, una condizione che a sua volta contribuisce allo sviluppo della fibrosi.
Il diabete mellito è un noto fattore di rischio per il carcinoma epatico primitivo (HCC) (17). È stimato, sia in studi retrospettivi che in studi di metanalisi, che il rischio aumenti di 2 volte nei diabetici rispetto ai non diabetici (17,18). Una metanalisi del 2015, che includeva 21 studi di coorte e oltre 2500 casi di HCC, ha dimostrato nei pazienti cirrotici HCV positivi con diabete un rischio più elevato (1.93; 95% CI 1.37-2.63) rispetto ai pazienti cirrotici con diabete ed infezione da HBV (1.69, 95% CI 0.97-2.92) (19). Infine, come dimostrato in uno studio condotto in Francia nel 2010, l'IR ed un *Homeostasis model assessment index* (HOMA index) più elevato sono predittori indipendenti di morte fegato relata e di trapianto (20).
Sulla base di queste evidenze è necessario dimostrare se l'ottimizzazione del controllo glicemico nei diabetici con HCV possa aiutare a ridurre il danno epatico.

Benefici sul profilo glicemico della SVR alla terapia per HCV

Gli antivirali ad azione diretta (DAA), recentemente sviluppati per la cura dell'infezione cronica da HCV, hanno rivoluzionato il panorama del trattamento dimostrando, insieme a percentuali di risposta superiori al 95%, un ottimo profilo di sicurezza in popolazioni difficili da trattare come possono essere i pazienti con diabete e complicanze cardiovascolari o i pazienti con severo danno epatico nei quali l'interferone è controindicato. Pertanto, se l'eradicazione dell'infezione da HCV (risposta virologica sostenuta, SVR), individuata prima che la malattia sia in uno stadio avanzato, è in grado – come è stato ampiamente dimostrato – di prevenire la progressione verso la cirrosi e di ridurre il rischio di HCC associato all'HCV, è importante stabilire se, per i soggetti con diabete, essa sia in grado di ridurre il fabbisogno farmacologico dei diabetici o l'insorgenza di complicanze.
La riduzione dell'IR dopo *clearance* virale è indipendente dal tipo di terapia utilizzata, infatti, è stata dimostrata per la prima volta da Delgado-Borrego nel 2010 nella corte dei pazienti HALT-C trattati con Interferone peghilato (21).
Diversi studi, ed in particolare una recente metanalisi condotta con estremo rigore nella valutazione delle evidenze disponibili, hanno dimostrato che il trattamento dell'epatite C si associa nel lungo termine alla riduzione dell'IR e alla riduzione dei casi incidenti di diabete (22-24). Questi benefici sono indipendenti dalle variazioni del BMI.
In uno studio condotto negli USA su oltre 2400 pazienti con infezione da HCV trattati con DAA, l'eradicazione dell'HCV ha portato alla riduzione dell'uso di insulina (41.3% vs 38%); al contrario, tra i *non responder* alla terapia è aumentato il numero dei soggetti che utilizzavano insulina (49.8% vs 51%) (25). Lo stesso gruppo ha dimostrato, dopo la SVR, un miglioramento dei valori di HbA1c ed una riduzione del consumo di antidiabetici nell'anno successivo alla terapia rispetto all'anno precedente (25).
Weidner et al. hanno osservato che, dopo il trattamento con DAA, il 27% dei pazienti sperimenta variazioni dell'omeostasi glicemica (26). Riduzioni dei livelli glicemici medi a digiuno e dell'HbA1c indipendenti dai cambia-

menti del BMI sono state registrate dopo il trattamento con DAA anche da *Ciancio et al.* in una corte prospettica italiana. Gli autori, confrontando 101 pazienti con SVR e 21 pazienti che non hanno ottenuto SVR, riportano fra i soggetti che ottenevano una SVR una significativa riduzione della glicemia a digiuno e della HbA1c (27). Un altro studio osservazionale condotto in Italia da *Adinolfi et al.* ha confrontato 65 pazienti con HCV, diabete e fibrosi avanzata trattati e 65 non trattati evidenziando una prevalenza significativamente inferiore di IR fra i trattati rispetto ai non trattati, indipendentemente dalla presenza di fibrosi lieve, moderata o avanzata (28).

In uno studio pubblicato nel corso del 2023 da *El-Bardy et al.* si dimostra una percentuale ancora più elevata di miglioramento del controllo glicemico dopo la terapia; infatti il 37.6% della popolazione studiata presentava una riduzione dell'HbA1c dell'1% con differenze significative nei valori medi rispetto al basale in coloro che ottenevano la SVR.

Sebbene significativi benefici a breve o a lungo termine nei pazienti trattati con successo per HCV non siano stati unanimemente dimostrati, tutti gli studi confermano un miglioramento nel profilo glicemico e nel rischio di complicanze del diabete (**Tabella 1**). Possiamo ipotizzare che risultati differenti siano dovuti al limitato *sample size* di alcune corti o all'osservazione post-trattamento effettuata a troppo breve termine.

Una ipotesi interessante è stata verificata nello studio di *Cacciolla et al.* (30). Per riconciliare i risultati discordanti di qualche studio sul miglioramento dei parametri glicemici post trattamento con DAA nei diabetici con infezione da HCV, viene suggerito che la cura dell'HCV con i DAA possa portare ad un miglioramento dell'omeostasi glucidica nei pazienti senza danno avanzato, mentre si associ ad un miglioramento solo transitorio del controllo glicemico nei pazienti con cirrosi. Studi più recenti suggeriscono che età avanzata, ALT, bilirubina e glucosio elevati al basale sono predittivi di un più modesto miglioramento dell'omeostasi glucidica. Studi con un *follow-up* a più lungo termine hanno dimostrato che l'eradicazione di HCV si traduce in un ridotto rischio di diabete (**Tabella 1**). Queste evidenze, complessivamente enfatizzano la necessità di identificare a trattare precocemente i pazienti con diabete ed infezione attiva da HCV.

Quali meccanismi siano alla base del miglioramento nell'omeostasi glucidica dopo la SVR è ancora oggetto di studio; i risultati di uno studio caso-controllo prospettico hanno dimostrato un miglioramento della funzione delle cellule pancreatiche β, post *clearance* dell'HCV, suggerendo un'azione diretta del virus (24); altre ipotesi indicano invece che la spiegazione stia nell'interruzione di una condizione di infiammazione cronica con aumento dell'espressione epatica dell'IRS-1.

Le persone con infezione cronica da HCV e diabete, beneficiando del monitoraggio gestionale del diabete, sono soggetti da privilegiarsi per uno screening agevolato dell'HCV

Strategia per l'eliminazione dell'HCV nei pazienti con diabete mellito

Nonostante la disponibilità di farmaci altamente efficaci, una recente *survey* condotta negli USA ha dimostrato come i DAA siano sotto utilizzati e come solo 2 su 3 pazienti eleggibili vengano attualmente trattati (31). La situazione non è diversa in Europa. In Italia, modelli matematici stimano che siano ancora circa 400.000 i soggetti con infezione attiva non ancora sottoposti a terapia (32). Nella cascata di cura dell'epatite C che va dallo *screening* al trattamento sono state individuate numerose barriere che includono fattori economici, scarsa consapevolezza della malattia da parte dei pazienti, mancanza di un numero adeguato di figure professionali dedicate. Per queste ragioni un approccio basato sulla microeliminazione, avendo come target specifici gruppi di pazienti, risulta meno complesso e meno costoso di uno *screening* universale e consentirebbe di eliminare l'infezione da HCV fra i soggetti a rischio.

Per quanto finora esposto, i pazienti con diabete mellito tipo 2 sono fra i soggetti a rischio elevato di infezione da virus C e avrebbero la necessità di essere trattati il più precocemente possibile. Un lavoro effettuato in Canada su 1588 pazienti, di cui 150 con diabete, fa da supporto per lo *screening* dei diabetici in quel paese (33). In una corte francese che aveva come obiettivo l'analisi delle cause di un approccio alla cura per HCV tardiva, e che quindi includeva pazienti con danno epatico avanzato, il diabete era uno dei fattori indipendentemente associati a presentazione tardiva. Nello studio oltre il 48% dei casi che ricevevano una diagnosi tardiva erano diabetici (34).

Poiché i pazienti con diabete si sottopongono regolarmente a test ematici per il monitoraggio del profilo metabolico e della funzione epatica, lo *screening* per l'HCV senza la necessità di prelievi aggiuntivi è un approccio all'eliminazione dell'HCV facilmente realizzabile come dimostrano alcune iniziative di microeliminazione fra i pazienti diabetici recentemente riportate (35). Gli Autori hanno osservato un aumento della percentuale di *screening*, diagnosi e trattamento (35). Il migliorato compenso del diabete ed il miglioramento delle complicanze macrovascolari rappresentano un beneficio per il diabetologo che, indirizzando i pazienti allo *screening* per HCV, avrà sicuramente migliorato l'*outcome* del diabete.

1. Bach S, Zeuzem S, Manns M, et al. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modeling study. Lancet Gastroenterology and Hepatology 2017;2:161-7.
2. Polaris observatory https://cdafound.org/polaris-countries-dashboard/ accessed on October 28, 2023.
3. Mason AL, Lau JY, Hoang N, et al. Association of diabetes mellitus and chronic hepatitis C virus infection. Hepatology. 1999;29:328–33.
4. Jadoon NA, Shahzad MA, Yaqoob R, et al. Seroprevalence of hepatitis C in type 2 diabetes: evidence for a positive association. Virol J. 2010;7:304.
5. Antonelli A, Ferrai SM, Giuggioli D, et al. Hepatitis C virus infection and type 1 and type 2 diabetes mellitus. World J Diabetes 2014;5:586-600.
6. Hammerstad SS, Grock SF, Lee HJ, at al. Diabetes and Hepatitis C: A Two-Way Association. Front Endocrinol (Lausanne). 2015;6:134.
7. Kawaguchi T, Ide T, Taniguchi E, et al. Clearance of HCV improves insulin resistance, beta-cell function, and hepatic expression of insulin receptor substrate 1 and 2. Am J Gastroenterol 2007;102;570-576.
8. Pazienza V, Vinciguerra M, Andriulli A, et al. Hepatitis C virus core protein genotype 3a increases SOCS-7 expression through PPAR-c in Huh-7 cell. J Gen Virol 2010; 91:1678-1686.
9. Rao H, Wei L, Li H, et al. CCgenos Study Group. Prevalence of abnormal glycometabolism in treatment-naive patients with hepatitis C virus infection in a Chinese population. J Gastroenterol Hepatol. 2015;30:1049-56.
10. Naing C, Mak JW, Ahmed SI, Maung M. Relationship between hepatitis C virus infection and type 2 diabetes mellitus: meta-analysis. World J Gastroenterol. 2012;18:1642-1651.
11. Ambachew S, Eshetie, Geremew D. Prevalence of Type 2 Diabetes Mellitus among Hepatitis C Virus-Infected Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis Diabetes and metabolism 2019;8:60.
12. World Health Organization. Global report on diabetes. Geneva: World Health Organization; 2016.
13. Hui JM, Sud A, Farrell GC, et al. Insulin resistance is associated with chronic hepatitis C virus infection and fibrosis progression. Gastroenterology. 2003;125:1695-704.
14. Elkrief L, Chouinard P, Bendersky N, et al. Diabetes mellitus is an independent prognostic risk factor for major liver-related outcomes in patients with cirrhosis and chronic hepatitis C. Hepatology 2014;60:823-32.
15. Desbois AC, Cacoub P. Diabetes mellitus, insulin resistance and hepatitis C virus infection: A contemporary review. World J Gastroenterol. 2017;23:1697-711.
16. Raff EJ, Kakati D, Bloomer JR, et al. Diabetes Mellitus Predicts Occurrence of Cirrhosis and Hepatocellular Cancer in Alcoholic Liver and Non-alcoholic Fatty Liver Diseases. J Clin Transl Hepatol. 2015;3:9-16.
17. Vedt BJ, Chen W, Heathcote EJ, et al. Increased risk of hepatocellular carcinoma among patients with hepatitis C cirrhosis and diabetes mellitus. Hepatology 2008;47:1856-1862.
18. Arase Y, Kobayashi M, Suzuki Y, et al Effect of type 2 diabetes on risk for malignancies includes hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C- Hepatology 2013;57:964-973.
19. Wang C, Wang X, Gong G, et al. Increased risk of hepatocellualr carcinoma in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-anaysis of cohort studies. Int J Cancer 2012:130:1639-1648.
20. Chen J, Han Y, Xu C, et al. Effect of type 2 diabetes mellitus on the risk for hepatocellular carcinoma in chronic liver diseases: a meta-analysis of cohort studies. Eur J Canc Prev 2015;24:89-99.
21. Delgado-Barrego A, Jordan SH, Negre B, et al. Reduction of insulin resistance with effective clearance of hepatitis C infection: results from the HALT-C trial Glin Gastroenterol Hepatul 2010;8:458-462.
22. Nkontchou G, Bastard JP, Ziol M, et al. Insulin resistance, serum leptin, and adiponectin levels and outcomes of viral hepatitis C Cirrhosis J Hepatol 2010;53:827-833.
23. Cacub P, Desbois AC, Comarmond C, et al. Impact of sustained virological response on the extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C: a meta-analysis. Gut 2018;67:2026-2034.
24. Hum J, Jou JH, Green PK, et al. Improvement in glicemic control of type 2 diabetes after successful treatment of hepatitis C virus. Diabetes care 2017;40:1173-1180.
25. Ioannou GN, Beste LA, Chang MF, et al. Effectiveness of sofosbuvir, ledipasvir/sofosbuvir, or paritaprevir/ritonavir/ombitasvir and dasabuvir regimens for treatment of patients with hepatitis C in the Veterans Affairs National Health Care System. Gastroenterology. 2016;151:457–471.e5.
26. Weidner P, Boettche D, Zimmerer T, et al. Impact of Direct Acting Antiviral (DAA) treatment on glucose metabolism and reduction of pre-diabetes in patients with chronic hepatitis C. J Gastrointestin Liver Dis. 2018;27:281-28.
27. Ciancio A, Bosio R, Bo S, et al. Significant improvement of glycemic control in diabetic patients with HCV infection responding to direct-acting antiviral agents. J Med Virol 2018;90:320-7.
28. Adinolfi LE, Nevola R, Guerrera B, et al. Hepatitis C virus clearance by direct-acting antiviral treatments and impact on insulin resistance in chronic hepatitis C patients. J Gastroenterol Hepatol. 2018;33:1379-82.
29. El-Bardy M, Abdelhady D, Eltaweel NH, et al. Effect of eradication of HCV infection by direct acting antivirals in diabetic HCV-infected patients as regards glycemic control. Egyptian Liver Journal. 2020;10:54.
30. Cacciolla I, Russo G, Filonia R, et al. Over-time evaluation of glycemic control in direct acting antiviral treated hepatitis C virus/diabetic individuals with chronic hepatitis C or with cirrhosis. Liver Int. 2021; 41:2059-67.
31. Nguyen VH, Kam L, Yeo YH, et al. Characterization and treatment rate of patients with hepatitis C virus infection in the direct acting antiviral era and during the Covid-19 pandemic in the United States JAMA 2022; 502:e2245424.
32. Kondili L, Andreoni M, Aghemo A, et al. Prevalence of hepatitis C virus estimates of undiagnosed individuals in different Italian regions: a mathematical modelling approach by routes of transmission and fibrosis progression with results up to January 2021. New Microbiologica 2022;45:249-259.
33. Angel M, Petrosyan MA, Cooper C. HCV infection characteristics, treatment uptake and outcomes in patients with diabetes mellitus. BMC Endocrine Disorders 2022;22:277.
34. Santos M, Protopopescu C, Delarocque-Astagneau E, et al. Late presentation for HCV care: Time to target people with diabetes and/or hazardous alcohol use (ANRS CO22 HEPATHER cohort) Liver International 2021;42:38-49.
35. Su PY, Chen YY, Yen HH, et al. Strategy for the micro-elimination of hepatitis C among patients with diabetes mellitus-a hospital-based experience J Clin Med 2021;10:2509.

L'aumento delle transaminasi, un indice misconosciuto di possibile malattia celiaca

Stiliano Maimaris, Federico Biagi
Dipartimento di Medicina Interna e Terapia Medica, Università di Pavia, Istituti Clinici Scientifici Maugeri IRCCS, Unità di Gastroenterologia Clinica dell'Istituto di Pavia

La malattia celiaca (MC) è un'enteropatia cronica immunomediata scatenata in soggetti geneticamente predisposti dal consumo di glutine, la principale proteina delle farine di grano/frumento, orzo e segale (1). Sebbene la principale manifestazione della MC sia l'atrofia dei villi intestinali con conseguente malassorbimento dei nutrienti (globale e/o selettivo), le sue possibili presentazioni cliniche sono estremamente eterogenee (1).
Accanto a pazienti che si presentano con una franca sindrome da malassorbimento, oggi come oggi sempre più rari, ve ne sono altri che si presentano solo con manifestazioni extra-intestinali e altri ancora in cui la MC è clinicamente silente (1).
La MC è inoltre ben nota per *accompagnarsi* a numerose altre condizioni patologiche. Alcune di queste condizioni sono delle conseguenze del malassorbimento (anemia sideropenica, osteoporosi, ecc.), altre sono delle complicanze pre/neoplastiche della MC stessa (MC refrattaria, linfomi addominali, carcinomi del tenue, ecc.), e altre ancora sono malattie associate (tiroidite autoimmune, diabete mellito tipo 1, ecc.), condizioni cioè che si verificano nei pazienti con MC più frequentemente che non nella popolazione generale (1).

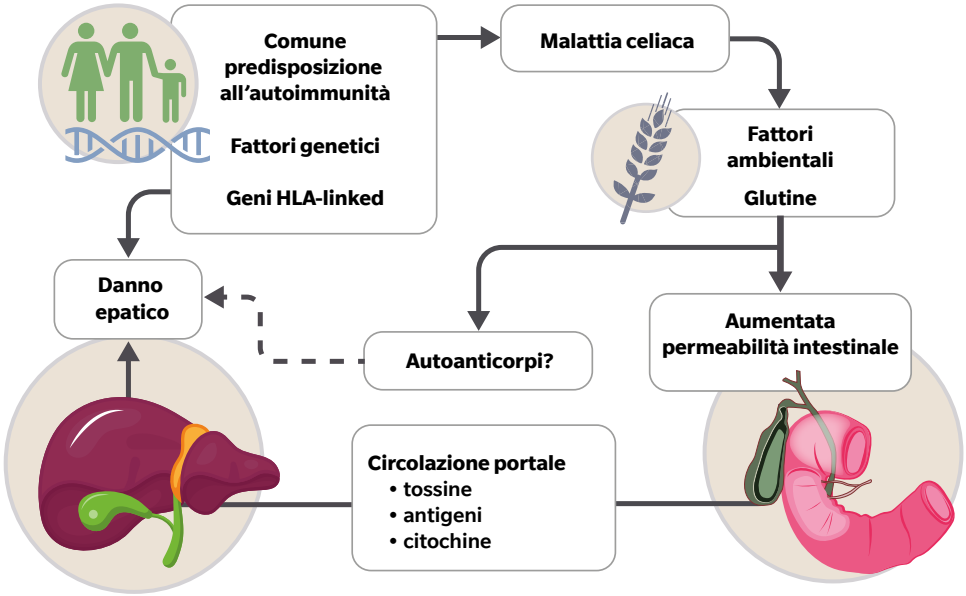
Il punto di vista dell'epatologo

Epatite celiaca. Le manifestazioni epatiche della MC sono molto comuni e un aumento delle transaminasi, che in alcuni casi può essere l'unica manifestazione di una MC non ancora riconosciuta, è presente secondo alcune stime in circa la metà dei pazienti con MC non trattata (2).
La MC può interessare il fegato sia direttamente sia tramite l'associazione con altre patologie epatiche, autoimmuni e non (1, 3-8) (**Figura 1**). L'interessamento epatico diretto configura il quadro della cosiddetta **epatite celiaca**. Questa è la principale manifestazione epatica nei pazienti affetti da MC ed è solitamente caratterizzata da un lieve aumento delle transaminasi (<5 volte il limite superiore della norma), senza altri sintomi o segni di malattia epatica (2,4). È pertanto opportuno che ogni qual volta ci si trovi di fronte ad un paziente con una lieve ipertransaminasemia, dopo aver dapprima escluso cause virali/infettive, venga esclusa, insieme a cause metaboliche, autoimmuni e legate al consumo di alcool, anche la MC. In questi casi la ricerca degli anticorpi per celiachia (anti-transglutaminasi/anti-endomisio) sono il primo passo da compiere e, qualora risultassero positivi, bisogna procedere a gastroscopia con biopsia duodenale (1).
L'epatite celiaca è una condizione benigna e legata al consumo di glutine: nella quasi totalità dei casi le transaminasi si normalizzano infatti dopo 6-12 mesi di rigorosa dieta priva di glutine (DPG), senza necessità di ulteriori approfondimenti diagnostici e/o di inutili terapie (2,4).
Nel paziente con una recente diagnosi di MC e le transaminasi aumentate rimane comunque essenziale escludere la presenza di altre epatopatie, facendo particolare attenzione alle cause virali e alle patologie epatiche autoimmuni (4). Questo diventa particolarmente importante qualora le alterazioni epatiche dovessero persistere anche dopo 6-12 mesi di DPG, o qualora dovessero essere presenti segni di una franca malattia epatica (4).
Bisogna infatti sottolineare che i pazienti con epatite celiaca tipicamente non presentano altri sintomi o segni di malattia epatica. Pertanto, il riscontro in un paziente celiaco di un marcato incremento delle transaminasi, di colestasi e/o di segni indicativi di insufficienza epatica

L'epatite celiaca è una condizione benigna legata al consumo di glutine, regredisce con la dieta priva di glutine e non richiede accertamenti o terapie specifiche

L'aumento di transaminasi, presente in circa la metà dei pazienti non trattati, può essere in alcuni casi l'unica manifestazione di una malattia celiaca non ancora riconosciuta

Fig. 1 Ipotesi sui meccanismi di danno epatico nella malattia celiaca



Rubio-Tapia A, et al. Hepatology 2007;46:1650-58

non deve essere frettolosamente ricondotto ad un'epatite celiaca, ma deve far sospettare la presenza di un'epatopatia associata alla MC stessa (4).

Il punto di vista dell'epatologo

Associazione tra malattia celiaca e altre patologie epatiche. È noto ormai da tempo che numerose epatopatie ad eziologia autoimmune sono associate alla MC (3-7). Inoltre, studi recenti sembrano suggerire una correlazione anche con altre condizioni ad eziologia diversa, *in primis* la steatosi epatica non alcolica (3,8).
Secondo uno studio inglese di popolazione, infine, i pazienti con MC presenterebbero un rischio di morte da cause epatiche aumentato rispetto alla popolazione generale. D'altra parte, questo dato non è stato evidenziato in altri studi e, in termini assoluti, il rischio rimane comunque molto limitato (9,10).

Epatopatie autoimmuni. Le epatopatie a eziologia autoimmune (epatite autoimmune, colangite biliare primitiva e colangite sclerosante primitiva) condividono una forte associazione con la MC (3-7).

Il riscontro in un paziente celiaco di un marcato e persistente incremento delle transaminasi, accompagnato da colestasi e/o segni di insufficienza epatica, deve far sospettare la presenza di altre patologie epatiche concomitanti

Il sospetto di malattia celiaca deve essere posto in caso di lieve rialzo delle transaminasi di origine sconosciuta e dopo aver escluso la presenza di altre epatopatie, in particolare ad eziologia virale e autoimmune

In queste condizioni il rischio di MC sembra essere infatti fino a 5 volte superiore rispetto alla popolazione generale e, pertanto, alcuni autori consigliano di escludere la MC ricercandone gli anticorpi specifici in tutti questi pazienti (1, 3-7).

Steatosi epatica non alcolica. Secondo alcuni studi i pazienti affetti da MC presentano un rischio aumentato di steatosi epatica non alcolica. Uno studio su 2542 pazienti ha infatti dimostrato che circa il 7% di questi pazienti con steatosi epatica erano anche affetti da MC (9). Pertanto, alcuni autori suggeriscono di escludere la MC in tutti i pazienti con steatosi epatica non alcolica, e non solo in quei pazienti che presentano sintomi suggestivi per MC come anemia sideropenica, carenze nutrizionali o evidenti sintomi gastroenterici (1, 4, 9).

Mancata risposta al vaccino per l'epatite B. I pazienti affetti da MC hanno un elevato tasso di mancata risposta al vaccino contro l'epatite B quando questo viene somministrato prima della diagnosi di MC. Questo fenomeno è correlato al consumo di glutine e, dopo l'inizio della DPG, la maggior parte dei pazienti rispondono normalmente al vaccino (11).

Il punto di vista del "celiacologo"

Anche se la MC sembra essere associata a numerose epatopatie autoimmuni, è però davvero necessario ricercare attivamente tali epatopatie in ogni paziente celiaco di nuova diagnosi? Noi non ne siamo sicuri.
Anche se studi di registro suggeriscono che il rischio di epatopatie a eziologia autoimmune sembra essere au-

mentato in corso di MC (3), queste sono comunque patologie rare, di difficile riscontro negli studi clinici (12). Infatti, in uno studio di 20 anni sulla nostra popolazione di pazienti affetti da MC, abbiamo ritrovato una condizione epatobiliare in solo 8 pazienti (8/189, 4.2%), e nella maggior parte dei casi si trattava di una steatosi epatica non alcolica di modesta rilevanza clinica (12).
Inoltre, in un altro nostro studio condotto in 4 centri italiani volto a studiare la mortalità e le cause di morte dei pazienti affetti da MC nell'arco di 15 anni, non abbiamo ritrovato dati sostanziali a sostegno dell'ipotesi che sui pazienti con MC gravi un'aumentata mortalità per epatopatie (10).

Conclusioni

Le alterazioni degli enzimi epatici sono comuni nella MC non trattata. L'epatite celiaca è una condizione benigna che regredisce con la DPG e che non richiede accertamenti o terapie specifiche. Nei pazienti che presentano un lieve rialzo delle transaminasi a origine sconosciuta, dopo aver escluso le principali patologie epatiche, bisogna pensare anche alla MC.
D'altra parte, qualora l'ipertransaminasemia fosse marcata, dovesse accompagnarsi a colestasi o segni di insufficienza epatiche, o dovesse persistere nonostante 6-12 mesi di rigorosa DPG, bisogna escludere con certezza la presenza di altre concomitanti patologie epatiche associate alla MC.

1. Zingone F, Maimaris S, Auricchio R, et al. Guidelines of the Italian societies of gastroenterology on the diagnosis and management of coeliac disease and dermatitis herpetiformis. Dig Liver Dis 2022;54:1304-1319.
2. Bardella MT, Fraquelli M, Quatrini M, et al. Prevalence of hypertransaminasemia in adult celiac patients and effect of gluten-free diet. Hepatology 1995;22:833-6.
3. Ludvigsson JF, Elfström P, Broomé U, et al. Celiac disease and risk of liver disease: a general population-based study. Clin Gastroenterol Hepatol 2007;5:63-69.e1.
4. Rubio-Tapia A, Murray JA. The liver and celiac disease. Clin Liver Dis 2019;23:167-76.
5. Sorensen HT, Thulstrup AM, Blomqvist P, et al. Risk of primary biliary liver cirrhosis in patients with coeliac disease: Danish and Swedish cohort data. Gut 1999;44:736-8.
6. Lawson A, West J, Aithal GP, et al. Autoimmune cholestatic liver disease in people with coeliac disease: a population-based study of their association. Aliment Pharmacol Ther 2005;21:401-5.
7. Volta U, De Franceschi L, Molinaro N, et al. Frequency and significance of anti-gliadin and anti-endomysial antibodies in autoimmune hepatitis. Dig Dis Sci 1998;43:2190-5.
8. Kamal S, Aldossari KK, Ghoraba D, et al. Clinicopathological and immunological characteristics and outcome of concomitant coeliac disease and non-alcoholic fatty liver disease in adults: a large prospective longitudinal study. BMJ Open Gastroenterol 2018;5:e000150.
9. Holmes GKT, Muirhead A. Mortality in coeliac disease: a population-based cohort study from a single centre in Southern Derbyshire, UK. BMJ Open Gastroenterol 2018 17;5:e000201.
10. Biagi F, Schiepatti A, Maiorano G, et al. Risk of complications in coeliac patients depends on age at diagnosis and type of clinical presentation. Dig Liver Dis 2018;50:549-52.
11. Nemes E, Lefler E, Szegedi L, et al. Gluten intake interferes with the humoral immune response to recombinant hepatitis B vaccine in patients with celiac disease. Pediatrics 2008;121:e1570-6.
12. Schiepatti A, Maimaris S, Lusetti F, et al. High prevalence of functional gastrointestinal disorders in celiac patients with persistent symptoms on a gluten-free diet: A 20-year follow-up study. Dig Dis Sci 2023;68:3374-82.

Il virus dell'epatite D e lo sviluppo dell'epatocarcinoma

Patrizia Farci
Hepatic Pathogenesis Section, Laboratory of Infectious Diseases, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda

Mentre negli ultimi decenni si è osservata una diminuzione della mortalità per diversi tumori, quelli del fegato e dei dotti biliari continuano a mostrare tassi di mortalità in crescita (1,2); la sopravvivenza a cinque anni per l'epatocarcinoma (HCC) è del 18% ed è seconda solo al tumore del pancreas (3).
La trasformazione fibro-nodulare del fegato è il fattore di rischio più importante; nel 90% dei casi l'HCC si sviluppa in pazienti cirrotici e la sua incidenza annuale in tali pazienti è del 2-4% (1).
Il virus dell'epatite B (HBV) ed il virus dell'epatite C (HCV) sono associati a oltre il 70% di tutti gli HCC a livello globale (4); anche il virus dell'epatite D (HDV) sicuramente gioca un ruolo nello sviluppo dell'HCC, sebbene non sia ancora stato definitivamente accertato se esso sia direttamente oncogenico (5).

Unicità dell'HDV e decorso dell'epatite D

Lo studio del ruolo dell'HDV nell'HCC è complesso a causa delle sue peculiari caratteristiche biologiche (6). Si tratta di un minuscolo virus ad RNA che usa come rivestimento l'antigene di superficie dell'epatite B (HBsAg) per formare, rilasciare e trasmettere il virione (6), mentre la sua replicazione è del tutto autonoma da quella dell'HBV (7); la simbiosi obbligata con l'HBV rende difficile studiare il ruolo specifico dell'HDV nella patogenesi tumorale.
Fin dai primi studi dell'infezione, è emerso che l'HDV è altamente patogeno ed è la causa della forma meno comune ma più grave e progressiva di epatite, l'epatite cronica D (ECD), che porta alla cirrosi epatica in un'alta percentuale (fino all'80%) dei casi. Una volta instauratasi, la cirrosi si complica in molti pazienti con lo scompenso epatico o l'HCC, accompagnati da un alto tasso di mortalità (8).
Tuttavia, non sono disponibili ampi studi prospettici sull'ECD e la maggior parte dei dati sulla storia naturale della malattia è stata dedotta da studi retrospettivi di follow-up o da studi trasversali.

Il virus dell'epatite D ha un peso nello sviluppo dell'epatocarcinoma, nonostante la complessità delle sue caratteristiche biologiche rendano difficile studiarne il ruolo specifico nella patogenesi tumorale

L'HDV rappresenta un fattore di rischio per lo sviluppo dell'HCC?

Numerosi studi clinici in Europa, per lo più di natura retrospettiva, hanno dimostrato che l'ECD è caratterizzata da un aumentato rischio di sviluppo dell'HCC rispetto alla monoinfezione da HBV (9); l'aumento del rischio di HCC è stato confermato sia in uno studio retrospettivo in più di 2000 veterani negli Stati Uniti (10), dove è stato documentato che l'HCC poteva anche essere indipendente dalla presenza di cirrosi e direttamente oncogenico, che in uno studio svedese in cui è stato osservato che l'incidenza di HCC aumentava tra i pazienti con HBV/HDV coinfetti rispetto ai pazienti HBV monoinfetti (11).
Il ruolo oncogenico dell'HDV è stato ulteriormente confermato da una recente metanalisi di *Alfaiate e coll.* (12), in cui è emersa una associazione tra ECD e HCC dall'analisi di 93 lavori scientifici che comprendevano 68 studi caso-controllo e 25 studi di coorte (12). Nonostante l'eterogeneità degli studi, la metanalisi ha ribadito che i pazienti HBV/HDV coinfetti avevano un rischio significativamente più elevato di sviluppare l'HCC rispetto a quelli con monoinfezione da HBV monoinfetti, rischio che risultava ancora più evidente quando l'analisi era limitata agli studi più attendibili condotti dopo il 2010.
Lo studio di Alfaiate ha anche dimostrato un aumentato rischio di HCC dopo l'esclusione di una coinfezione da HCV, noto fattore di rischio per l'HCC spesso presente nei pazienti con HDV (12). Un aumento significativo nello sviluppo di HCC è stato osservato anche nei pazienti HDV/HIV-1 coinfetti, dove l'HDV sembra essere uno dei principali fattori che causano il tumore epatico probabilmente favorito dalla concomitante immunodeficienza (12).

Livelli di replicazione dell'HDV e dell'HBV nell'HCC associato all'HDV

Sebbene sia stata documentata una correlazione tra i livelli di replicazione dell'HDV e il rischio di complicanze epatiche (13,14) i dati disponibili sui livelli di replicazione dell'HDV e dell'HBV nei pazienti con HCC associato a HDV sono scarsi.

Recentemente, abbiamo studiato i livelli di replicazione dell'HDV all'interno del tumore analizzando il tessuto tumorale e non tumorale circostante di cinque pazienti con HCC associato a HDV. I risultati sono stati confrontati con i livelli di replicazione dell'HDV in pazienti sottoposti a trapianto di fegato per cirrosi epatica terminale da HDV senza HCC (15).

In due di cinque pazienti affetti da HDV-HCC si è osservato un netto calo dell'HDV-RNA all'interno del tumore; il calo dell'HDV-RNA si verificava tra la periferia del tumore e l'area perilesionale, mentre in tutte le aree non tumorali circostanti i livelli virali erano simili. Nei tre restanti pazienti, i livelli di RNA virale nel tessuto tumorale e non tumorale erano simili.

Pertanto, questo studio ha dimostrato che il modello di replicazione dell'HDV all'interno del tumore non è lo stesso in tutti i casi e che la ridotta replicazione virale all'interno del tumore non si sarebbe potuta rilevare testando solo i livelli di viremia dell'HDV che erano simili tra cirrosi con HCC e senza HCC; questi dati suggeriscono dunque che l'espressione dell'HDV nel tumore possa variare notevolmente.

Analizzando il DNA dell'HBV intraepatico nel tessuto tumorale e nelle aree circostanti non tumorali dello stesso fegato è stato osservato che i livelli di HBV DNA erano estremamente bassi o non rilevabili sia nel siero che nel fegato di tutti i pazienti con HDV-HCC (15) nonché nei fegati cirrotici HDV senza HCC, in linea con i bassi livelli di replicazione dell'HBV tipici dell'ECD (16); questi dati dimostrano dunque che l'HCC-HDV non è associato ad un aumento della replicazione dell'HBV.

HDV ed epatocarcinogenesi

L'epatocarcinogenesi è stata associata ad alterazioni complesse delle vie di segnalazione molecolare (17) ma i dati attualmente disponibili sui potenziali meccanismi oncogenici dell'HDV sono scarsi. Per la dipendenza obbligata dell'HDV dall'HBV, non è noto se l'HCC sia il risultato di un effetto oncogenico cumulativo dell'HBV e dell'HDV, di un effetto della cirrosi presente nel 90% dei casi di HCC, ovvero di un effetto oncogenico diretto dell'HDV.

Lo studio del profilo molecolare dell'HCC associato all'HDV ha identificato l'instabilità genomica come potenziale meccanismo di epatocarcinogensi dell'HDV

L'HDV è in grado di interagire e modulare l'espressione di diverse proteine dell'ospite, alterando molteplici vie di segnalazione cellulare coinvolte nell'infiammazione, nello stress ossidativo, nell'apoptosi e nella proliferazione cellulare

Gli ostacoli maggiori nel definire il ruolo dell'HDV nella patogenesi dell'HCC sono i limiti dei sistemi sperimentali attualmente disponibili e le difficoltà nell'ottenere campioni di fegato da pazienti con HCC associato all'HDV, in particolare campioni di tessuto tumorale e di tessuto non tumorale circostante.

Profilo molecolare dell'HCC-HDV

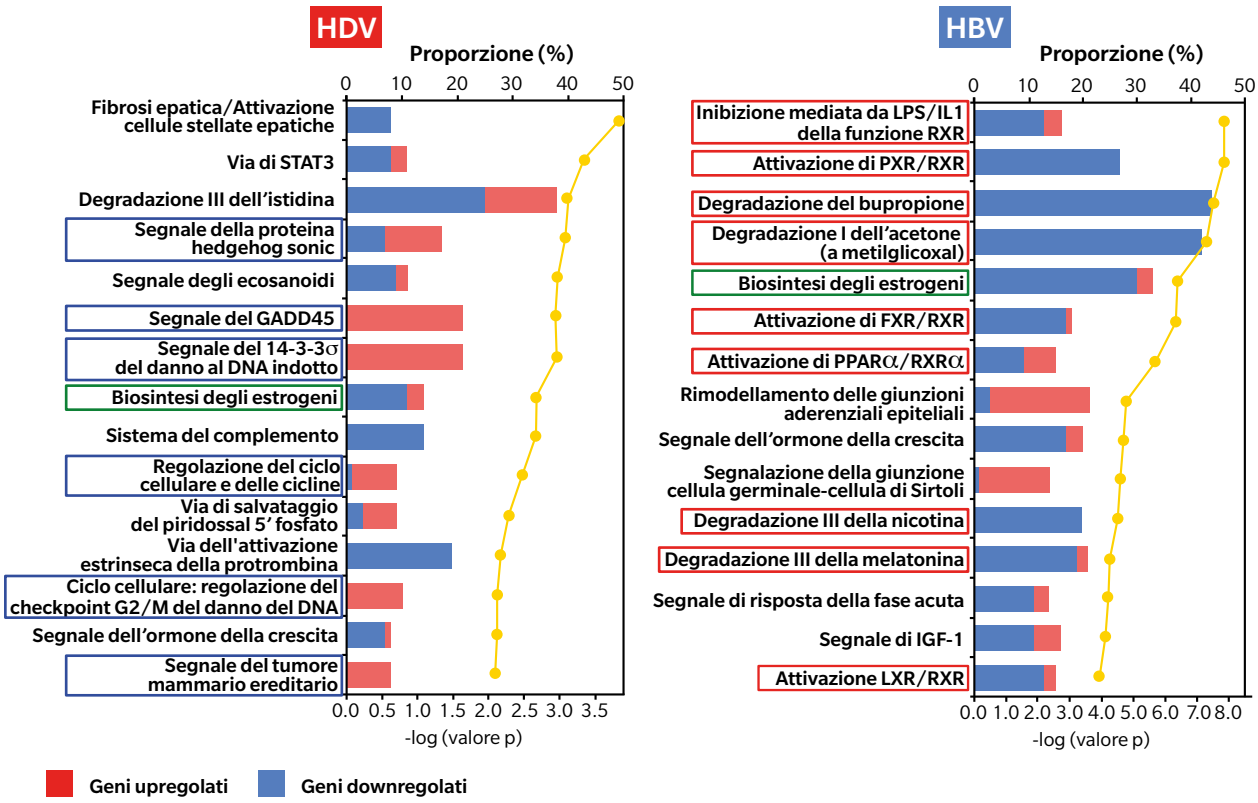
L'introduzione delle tecnologie di genomica ha fornito strumenti importanti per analizzare la patogenesi di malattie complesse in cui migliaia di geni sono simultaneamente disregolati (18). Tuttavia i dati sul profilo genomico dell'HDV o sui livelli di replicazione dell'HDV all'interno del tumore sono ancora limitati.

Grazie alla disponibilità di una raccolta unica di campioni di fegato di pazienti con cirrosi HDV ed HCC e con cirrosi HDV senza HCC, tutti sottoposti a trapianto di fegato per HCC o malattia epatica terminale, è stato possibile studiare per la prima volta il profilo molecolare di questo tumore (15). Poiché il fegato contiene una popolazione cellulare eterogenea comprendente epatociti e cellule non parenchimali, il profilo dell'espressione genica è stato analizzato utilizzando epatociti isolati dal tessuto epatico tumorale e non tumorale di pazienti con HDV-HCC e tessuto epatico di pazienti con cirrosi HDV senza HCC.

I profili di espressione genica dell'HCC associato all'HDV sono stati confrontati anche con quelli di soggetti con HCC associato alla monoinfezione da HBV. Nell'HCC associato all'HDV gli epatociti maligni erano caratterizzati da un arricchimento di geni coinvolti nella regolazione del ciclo replicativo cellulare e soprattutto nel danno e riparazione del DNA, come documentato dalla presenza di sei *pathways* con la maggioranza dei geni upregolati (*Sonic Hedgehog, GADD45, DNA-damage-induced 14-3-3s, cyclins and cell cycle regulation, cell cycle: G2–M DNA-damage checkpoint regulation, and hereditary breast cancer signaling*) (15) (**Figura 1**).

Il profilo molecolare dell'HDV-HCC è stato confrontato con quello degli epatociti maligni derivati da pazienti con monoinfezione da HBV. Nessuno dei sei *pathways* coinvolti nel ciclo cellulare/replicazione del DNA, danno e ripa-

Fig. 1 Confronto dei *pathways* più significativi nell'epatocarcinoma associato all'HDV e alla monoinfezione da HBV



Questo profilo genomico, risultato peculiare dell'HDV e distinto da quello dell'HCC associato a HBV, suggerisce che i due virus promuovano l'epatocarcinogenesi attraverso meccanismi molecolari diversi

razione del DNA rilevati nell'HDV -HCC è stato identificato negli epatociti maligni dell'HCC associato all'HBV mentre il profilo molecolare dell'HDV-HCC era associato specificamente ad un arricchimento di questi geni upregolati. Pertanto, nonostante la dipendenza dell'HDV dall'HBV, il profilo molecolare dell'HDV-HCC è marcatamente diverso da quello dell'HBV-HCC.

I geni degli epatociti maligni dell'HBV erano principalmente associati ad una downregolazione dei processi metabolici, dei recettori dell'acido retinoico, del rimodellamento cellulare e delle funzioni di motilità (19) (**Figura 1**). A differenza dell'HCC associato all'HBV, in cui il segno distintivo era uno spegnimento del metabolismo, il profilo genico dell'HDV-HCC ha identificato l'instabilità genomica come un potenziale meccanismo di epatocarcinogenesi dell'HDV, suggerendo che HDV e HBV promuovono la carcinogenesi attraverso meccanismi molecolari distinti (15,19).

Il panorama genomico dell'HCC, incluso l'HDV-HCC, è stato recentemente descritto in uno studio condotto in Mongolia (20), che ha la più alta incidenza di HCC nel mondo (21).

Il profilo genomico derivato da 76 pazienti con HCC associato a HBV, HCV e HDV (20), ha mostrato mutazioni comuni già note, come TP53 e CTNNB1, ma anche una serie di geni unici dell'infezione da HDV, in particolare il gene SPTA1. Questi dati suggeriscono l'esistenza di nuovi meccanismi molecolari che potrebbero svolgere un ruolo particolare nell'epatocarcinogenesi in Mongolia (20).

Conclusioni

Sebbene l'HDV non sia ancora stato incluso nella lista dei virus cancerogeni nella specie umana (5), le evidenze finora accumulate suggeriscono che il rischio di sviluppare l'HCC è maggiore nei pazienti con epatite cronica D rispetto a quelli con monoinfezione da HBV. L'HDV si replica nel nucleo degli epatociti e, attraverso la sua capacità di interagire con diverse proteine dell'ospite e di modulare la loro espressione, può alterare molteplici vie di segnalazione cellulare coinvolte nell'infiammazione, nello stress ossidativo, nell'apoptosi e nella proliferazione cellulare.

Il primo profilo molecolare definito in pazienti con HCC-HDV, nei quali l'espressione genica è stata studiata

in epatociti maligni e non maligni microdissezionati (15), ha dimostrato che l'HCC associato all'HDV è caratterizzato dalla upregolazione dei geni coinvolti nel controllo della replicazione cellulare/ciclo/DNA e dal danno e riparazione del DNA, un dato che identifica l'instabilità genomica come un importante potenziale meccanismo di epatocarcinogenesi da HDV.
Poiché questo profilo genomico era peculiare dell'HDV e distinto da quello dell'HCC associato all'HBV, sembra evidente che questi due virus promuovono l'epatocarcinogenesi attraverso meccanismi diversi.
Un altro studio recente, che ha descritto il panorama genomico in Mongolia (20), ha aggiunto ulteriori informazioni sulle caratteristiche molecolari dell'HDV-HCC. Tuttavia, questi studi sono stati condotti su pochi pazienti ed è pertanto necessario estenderli a più numerose casistiche multicentriche al fine di raccogliere dati più conclusivi.

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int J Cancer. 2015;136:E359-86.
2. Ryerson AB, Eheman CR, Altekruse SF, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2012, featuring the increasing incidence of liver cancer. Cancer 2016;122:1312-1337.
3. Jemal A, Ward EM, Johnson CJ, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2014, Featuring Survival. J Natl Cancer Inst. 2017;109(9).
4. James SL, Abate D, Abate KH, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet 2018;392:1789-1858.
5. Bouvard V, Baan R, Straif K, et al. A review of human carcinogens-Part B: Biological agents. Lancet Oncol. 2009; 10(4):321-2.
6. Rizzetto, M. The delta agent. Hepatology 1983;3:729-737.
7. Taylor JM, Purcell RH, Farci P. Hepatitis D (Delta) Virus. In Fields Virology, 6th ed.; Knipe, D.M., MaH, P.M., Eds.; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, USA, 2013.
8. Rosina F, Conoscitore P, Cuppone R, et al. Changing pattern of chronic hepatitis D in Southern Europe. Gastroenterology 1999:117:161-166.
9. Fattovich G, Giustina G, Christensen E, et al. Influence of hepatitis delta virus infection on morbidity and mortality in compensated cirrhosis type B. The European Concerted Action on Viral Hepatitis (Eurohep). Gut 2000;46:420-426.
10. Kushner T, Serper M, Kaplan DE. Delta hepatitis within the Veterans Affairs medical system in the United States: Prevalence, risk factors, and outcomes. J. Hepatol. 2015;63:586-592.
11. Ji J, Sundquist K, Sundquist J. A population-based study of hepatitis D virus as potential risk factor for hepatocellular carcinoma. J. Natl. Cancer Inst. 2012;104:790-792.
12. Alfaiate D, Clement S, Gomes D, et al. Chronic hepatitis D and hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis of observational studies. J. Hepatol. 2020;73:533-539.
13. Niro GA, Smedile A, Ippolito AM. et al. Outcome of chronic delta hepatitis in Italy: A long-term cohort study. J. Hepatol. 2010;53:834-840.
14. Kamal H, Westman G, Falconer K, et al. Long-Term Study of Hepatitis Delta Virus Infection at Secondary Care Centers: The Impact of Viremia on Liver-Related Outcomes. Hepatology 2020;72:1177-1190.
15. Diaz G, Engle RE, Tice A, et al. Molecular Signature and Mechanisms of Hepatitis D Virus-Associated Hepatocellular Carcinoma. Mol. Cancer Res. 2018;16:1406-1419.
16. Farci P, Niro GA. Clinical features of hepatitis D. Semin. Liver Dis. 2012;32;228-236.
17. El-Serag HB. Translational research: The study of community effectiveness in digestive and liver disorders. Gastroenterology 2007;132:8-10.
18. Schena M, Shalon D, Davis RW, Brown PO. Quantitative monitoring of gene expression patterns with a complementary DNA microarray. Science 1995;270:467-70.
19. Melis M, Diaz G. Kleiner DE, Zamboni F, et al. Viral expression and molecular profiling in liver tissue versus microdissected hepatocytes in hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma. J. Transl. Med. 2014;12: 230.
20. Candia J, Bayarsaikhan E, Tandon, M, et al. The genomic landscape of Mongolian hepatocellular carcinoma. Nat. Commun. 2020;11:4383.
21. Znaor A, Chimed T, Laversanne M, et al. The public health challenge of liver cancer in Mongolia. Lancet Gastroenterol. Hepatol. 2018;3:660-662.

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

Due decadi di impiego clinico di daptomicina: luci ed ombre

Davide F. Bavaro
UOC Malattie Infettive, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza

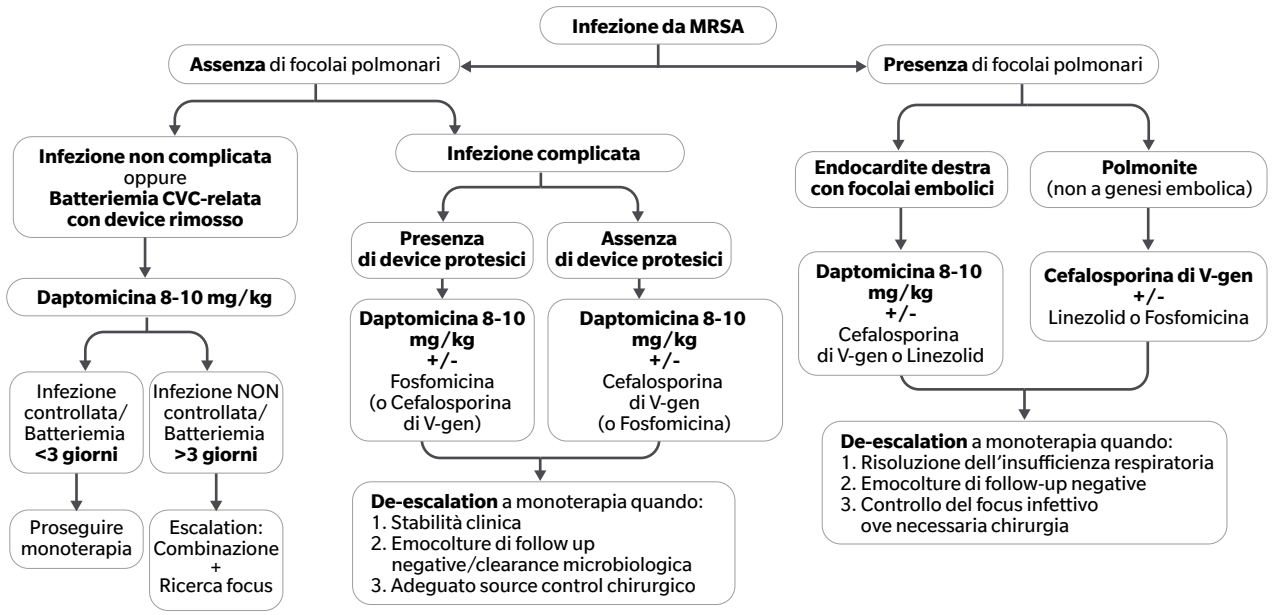
Dal 1958, il caposaldo del trattamento delle infezioni gravi da Gram positivi resistenti ai beta-lattamici è la vancomicina, della classe dei glicopeptidi.
Prescindendo dalla circolazione di ceppi resistenti sia fra gli *S. aureus* (detti *vancomycin-intermediate* - VISA o *vancomycin-resistant S. aureus* - VRSA) e gli enterococchi (*vancomycin-resistant Enterococcus* - VRE), è soprattutto la complessità farmacocinetica/farmacodinamica (PK/PD) della vancomicina a rendere a volte insoddisfacente il suo utilizzo. Infatti, rientrando fra gli antibiotici ad efficacia tempo-concentrazione dipendenti (con PK/PD detto AUC/MIC), essa richiede frequenti adeguamenti di dosaggio in corso di terapia, poiché i livelli plasmatici sono fortemente influenzati da molteplici variabili del paziente (peso corporeo e funzionalità renale soprattutto); ciononostante, vi è un rischio non trascurabile tanto di eventi avversi (in caso di sovraesposizione) che di dosaggi sub-terapeutici.
In risposta a queste necessità, due decadi fa fu introdotta in commercio la daptomicina (nel 2003), quale alternativa terapeutica alla vancomicina per il trattamento delle infezioni di cute e tessuti molli da gram positivi e delle endocarditi del cuore destro causate da *S. aureus*.
La daptomicina è un lipopeptide dal meccanismo di azione unico: essa si lega alla membrana in presenza di adeguate concentrazioni di ioni calcio e causa una rapida depolarizzazione, con formazione di pori nella membrana cellulare con efflusso di ioni potassio intracellulari e perdita del potenziale di membrana. Ciò inibisce la sintesi di proteine, DNA e RNA, provocando la morte della cellula batterica.
Inizialmente approvata nell'adulto al dosaggio di 6 mg/kg/die, con la pratica clinica si è sempre più consolidato l'utilizzo a dosaggi più elevati, in virtù del meccanismo d'azione *concentrazione-dipendente* (propriamente definito: Cmax/MIC) e della elevata tollerabilità della molecola.
La maneggevolezza e l'efficacia della molecola sono state nei fatti il motore trainante del suo utilizzo in molteplici situazioni, spesso oltre i confini delle indicazioni cliniche, limitate alle infezioni di cute e tessuti molli e alle endocarditi del cuore destro (dunque in *off-label*), facendo scoprire nell'arco di due decadi *luci e ombre* di questo lipopeptide.

Maneggevolezza ed efficacia di daptomicina sono state determinanti per il suo utilizzo in molteplici situazioni cliniche, spesso oltre i confini delle indicazioni terapeutiche

Daptomicina: le luci

Da un punto di vista sperimentale, la daptomicina, soprattutto a dosaggi compresi fra gli 8 e i 12 mg/kg, surclassa la vancomicina in termini di penetrazione nei biofilm e di batteriocidia, rendendo questa molecola particolarmente interessante nei casi di infezioni disseminate, associate a *device* protesici o ad elevato inoculo.
In effetti, proprio le infezioni da MRSA (**Figura 1**) sono diventate campo di applicazione principale della molecola, poiché spesso caratterizzate dalle suddette caratteristiche: i presupposti teorici e microbiologici prima descritti hanno trovato testimonianza nell'esperienza clinica e trialistica successiva all'introduzione in commercio della molecola.
Studiando mediante meta-analisi le evidenze oggi disponibili, la daptomicina ha dimostrato rispetto alla vancomicina un rischio significativamente ridotto di fallimento e di eventi avversi per il trattamento delle batteriemie con/senza endocardite da MRSA (1).
Studi paralleli hanno documentato che l'efficacia su MRSA può essere potenziata con la terapia di combinazione, perlomeno in specifici *setting*. Prima fra tutte, la combinazione con un beta-lattamico sembra conferire un beneficio di mortalità rispetto alla monoterapia (2). Fra i beta-lattamici, la combinazione con ceftarolina, cefalosporina di V generazione dotata di attività anti-stafilococcica intrinseca, sembra essere una strategia terapeutica particolarmente attraente: il presupposto teorico è stato supportato da un trial clinico, sospeso precocemente per eccesso di mortalità nel gruppo monoterapia (con daptomicina o vancomicina) rispetto al gruppo di combi-

Fig. 1 Daptomicina nelle infezioni da MRSA



nazione daptomicina + ceftarolina (3).

Altrettanto intriganti sono i risultati dell'associazione di daptomicina con fosfomicina: in questo caso, la strategia terapeutica ha documentato una più rapida *clearance* microbiologica della batteriemia (rispetto alla daptomicina in monoterapia), mostrando anche un beneficio sulla mortalità nel gruppo di pazienti più giovani, ovvero affetti da infezioni più gravi (4).

L'esperienza positiva su MRSA è stata seguita poi dalla valida collocazione terapeutica nei confronti di VRE (**Figura 2**), altro patogeno caratterizzato da estesa resistenza e limitate opportunità terapeutiche. Anche qui, le evidenze suggeriscono che daptomicina vada prescritta ad un dosaggio di almeno 10 mg/kg e associata ad un beta lattamico (5) o a fosfomicina (6) al fine di garantire le maggiori possibilità di successo clinico. Questo effetto vantaggioso della combinazione è probabilmente legato alla intrinseca minor sensibilità di *Enterococcus spp*. alla daptomicina.

Infine, sebbene le esperienze pubblicate siano limitate, la daptomicina è una arma terapeutica di elezione anche per i ceppi di *Staphylococcus* coagulasi negativi, frequenti agenti di infezioni di *device* protesici, e probabilmente si mantiene valida anche nelle infezioni complicate da *Streptococcus spp*.; sebbene in questo contesto la molecola vada usata in combinazione, dato il rischio di resistenza in monoterapia (7).

Daptomicina: le ombre

Tutti le peculiarità della daptomicina fin qui descritte devono essere bilanciati da alcune *ombre*, emerse anch'esse dagli studi post-marketing.

Innanzitutto, fuori dal *setting* specifico di MRSA e VRE la molecola non offre sostanziali vantaggi rispetto alle altre alternative farmacologiche, come di fatto dimostrato da una recente meta-analisi (8).

Questo probabilmente poiché la più rapida batteriocidia e la maggior penetrabilità nel biofilm giocano un ruolo preponderante verso MRSA e VRE, mentre risultano meno determinanti per altri patogeni. Ciononostante, sebbene per *Staphylococcus aureus* meticillino-sensibile (MSSA) la letteratura abbia sancito una evidente superiorità dei beta-lattamici rispetto ad altre classi di antibiotici, nel *trial* registrativo condotto da *Fowler e coll*. (9) l'*outcome* di mortalità è stato sovrapponibile fra daptomicina e beta lattamici, suggerendola comunque come principale alternativa in caso di controindicazione ai beta-lattamici. Ancora molto discusso, ma probabilmente limitato a casi molto selezionati è il ruolo di questa molecola in associazione al beta-lattamico nelle batteriemie da MSSA: ad oggi, comunque, le evidenze sono a sfavore del suo utilizzo.

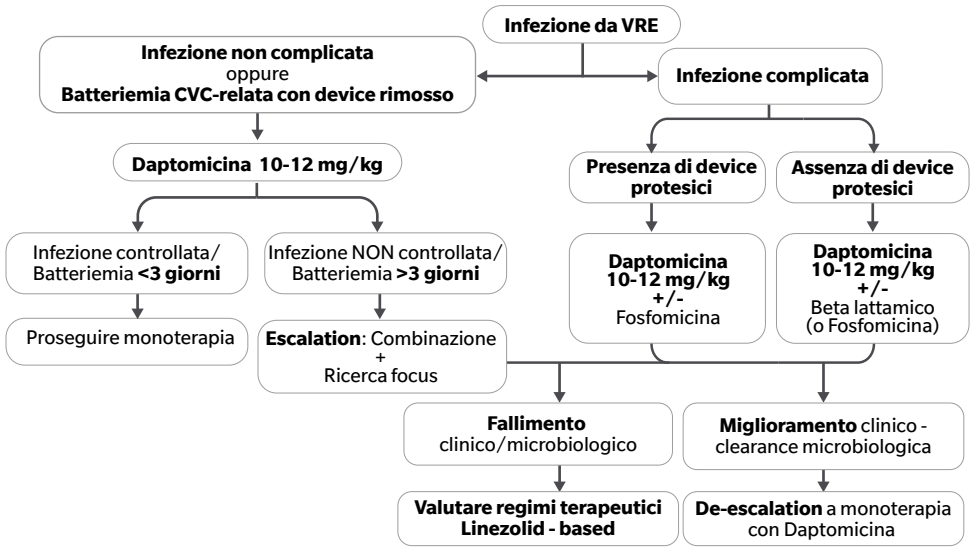
Quando si parla di *Enterococcus spp*. o *Streptococcus spp*., bisogna invece ricordare la loro intrinseca minor suscettibilità alla daptomicina (7), rendendo dunque la molecola una scelta di seconda linea (e preferibilmente da prescrivere in regimi di combinazione), quando le altre alternative terapeutiche non sono percorribili.

Anche per MRSA desta preoccupazione il fenomeno della resistenza in corso di trattamento, soprattutto nelle

Daptomicina è una molecola particolarmente interessante nei casi di infezioni disseminate, associate a device protesici o ad elevato inoculo

All'esperienza su MRSA ha fatto seguito la valida collocazione terapeutica di daptomicina, impiegata a dosaggi più elevati e in associazione a un beta-lattamico, nei confronti di VRE

Fig. 2 Daptomicina nelle infezioni da VRE



batteriemie persistenti. Fortunatamente, questa pericolosa complicanza può essere limitata mediante l'associazione con un beta-lattamico, inibendo così lo sviluppo delle alterazioni della parete batterica che conferiscono resistenza alla daptomicina; questo fenomeno prende il nome di effetto *seesaw*.

Resistenza di rapida emergenza e purtroppo insuperabile è quella mostrata dai ceppi di *Corynebacterium striatum*, agente tutt'altro che infrequente nelle infezioni di *device* protesici, per il quale daptomicina risulta una scelta inadeguata.

Fra le altre ombre, c'è la sua scarsa efficacia a livello del parenchima polmonare, ove viene inattivata dal surfactante alveolare, sebbene essa garantisca una certa efficacia nelle localizzazioni polmonari emboliche. Infine, con l'uso esteso della daptomicina nella pratica clinica è emersa una quota non indifferente di casi di miosite e di polmonite eosinofila (10): essa è un evento potenzialmente fatale se non trattato, che trova risoluzione solo con la sospensione della daptomicina e la somministrazione di corticosteroidi.

Conclusioni

Riassumendo, la daptomicina è oggi una scelta terapeutica di prima linea nel contesto delle infezioni gravi da MRSA e VRE, risultando invece una molecola di seconda linea nelle infezioni da altri Gram positivi, salvo *Corynebacterium striatum*. Particolare attenzione deve essere posta al rischio di resistenza in corso di trattamento (forse prevenibile con la terapia di combinazione) e al rischio di polmonite eosinofila o di tossicità muscolare.

1. Maraolo AE, Giaccone A, Gentile I, et al. Daptomycin versus Vancomycin for the Treatment of Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Bloodstream Infection with or without Endocarditis: A Systematic Review and Meta-Analysis. Antibiotics (Basel). 2021;10(8):1014.
2. Jorgensen SCJ, Zasowski EJ, Trinh TD, et al. Daptomycin Plus β-Lactam Combination Therapy for Methicillin-resistant Staphylococcus aureus Bloodstream Infections: A Retrospective, Comparative Cohort Study. Clin Infect Dis. 2020;71(1):1-10.
3. Geriak M, Haddad F, Rizvi K, et al. Clinical Data on Daptomycin plus Ceftaroline versus Standard of Care Monotherapy in the Treatment of Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Bacteremia. Antimicrob Agents Chemother. 2019;63(5):e02483-18.
4. Pujol M, Miró JM, Shaw E, et al. Daptomycin Plus Fosfomycin Versus Daptomycin Alone for Methicillin-resistant Staphylococcus aureus Bacteremia and Endocarditis: A Randomized Clinical Trial. Clin Infect Dis. 2021;72(9):1517-1525.
5. Chuang YC, Wang JT, Yang JL, et al. The combination of daptomycin with β-lactam antibiotics is more effective than daptomycin alone for vancomycin-resistant Enterococcus faecium bloodstream infection. J Infect Public Health. 2022;15(12):1396-1402.
6. Tseng TC, Chuang YC, Yang JL, et al. The Combination of Daptomycin with Fosfomycin is More Effective than Daptomycin Alone in Reducing Mortality of Vancomycin-Resistant Enterococcal Bloodstream Infections: A Retrospective, Comparative Cohort Study. Infect Dis Ther. 2023;12(2):589-606.
7. Mishra NN, Abdelhady W, Elsayed AM, et al. Combinations of Daptomycin plus Ceftriaxone, but Not Ascending Daptomycin Dose-Regimens, Are Effective in Experimental Endocarditis Caused by Streptococcus mitis-oralis Strains: Target Tissue Clearances and Prevention of Emergence of Daptomycin-Resistance. Antimicrob Agents Chemother. 2023;67(4):e0147222.
8. Rosanova MT, Bes D, Serrano-Aguilar P, et al. Efficacy and safety of daptomycin: systematic review and meta-analysis. Ther Adv Infect Dis. 2019;6:2049936119886465.
9. Fowler VG Jr, Boucher HW, Corey GR, et al. Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by Staphylococcus aureus. N Engl J Med. 2006;355(7):653-65.
10. Uppal P, LaPlante KL, Gaitanis MM, et al. Daptomycin-induced eosinophilic pneumonia - a systematic review. Antimicrob Resist Infect Control 5, 55 (2016).

Infezioni da *Streptococcus anginosus* group: aspetti clinici e terapeutici

Lorenzo Volpicelli
U.O. Malattie Infettive, A.O.U. Policlinico Umberto I, Roma

Lo *Streptococcus anginosus* group (SAG), precedentemente gruppo *S. milleri*, è composto da tre specie di streptococchi viridanti: *S. anginosus*, *S. intermedius* e *S. constellatus* (1) che fanno parte della flora orofaringea, gastrointestinale e genitourinaria. Il loro isolamento è stato a lungo sottovalutato, sia per difficoltà tecniche dell'identificazione microbiologica che per la frequente coinfezione con altri microrganismi (2). Con la diffusione delle tecniche di biologia molecolare, sono stati riconosciuti come veri patogeni opportunisti (3), aventi un'incidenza stimata di malattia invasiva di 8.6-8.8/10.000 ospedalizzati (4).

In seguito ad una lesione mucosale (spesso del cavo orale come gengiviti, periodontiti o ascessi) possono acquisire un fenotipo patogeno e generare infezioni tendenti alla propagazione sistemica (4). Dimostrano infatti una presentazione clinica aggressiva, denominata infezione piogenica disseminata, con multiple lesioni ascessuali coinvolgenti prevalentemente sistema nervoso centrale (SNC), fegato, polmone e milza (5) (**Figure 1 e 2**).

I batteri dello SAG sono spesso isolati da empiemi pleurici, ascessi cerebrali ed epatici (6), e da mediastiniti necrotizzanti discendenti secondarie a gravi infezioni odontogene come la angina di Ludwig (7). Infine, il loro isolamento dalle secrezioni respiratorie è stato osservato in condizioni di deterioramento della funzione respiratoria negli affetti da fibrosi cistica (6).

Caratteristiche cliniche

Nonostante una certa eterogeneità degli studi clinici è possibile dare una caratterizzazione di questi patogeni: *S. anginosus* è l'isolato più frequente (55%) e sembra causare prevalentemente malattia gastrointestinale (maggiormente epatobiliare e appendicolare); *S. constellatus* (37%) infezioni respiratorie e di cute e tessuti molli; *S. intermedius* (8%) è associato alle infezioni del distretto testa-collo (inclusi gli ascessi cerebrali) (3).

Streptococcus anginosus group – composto da tre specie di streptococchi viridanti e parte della flora commensale – può acquisire un fenotipo patogeno e generare infezioni tendenti alla propagazione sistemica

In una casistica del 2012 *S. intermedius* rappresentava il 42% degli isolati e il coinvolgimento encefalico risultava pressocché costante (92%), derivando dall'estensione di un'infezione contigua (sinusite, mastoidite, infezione odontogena o di ferita neurochirurgica) o da disseminazione ematogena di un focolaio remoto (respiratorio o gastrointestinale) (5).

Issa e coll. hanno raccolto 101 casi di infezione da *S. intermedius*, evidenziando una degenza maggiore rispetto agli affetti da altri membri dello SAG. Gli ascessi (presenti nel 98% dei pazienti) erano a livello encefalico nel 41.6%, confermando la predilezione di *S. intermedius* per il SNC (6). *Al Majid e coll.* hanno esaminato 105 casi di infezione invasiva da SAG (senza identificazione di specie) e i quadri sindromici più frequenti erano infezioni di cute e tessuti molli (55%), ascessi intraddominali (24%), e ascessi polmonari con empiema (5%) (4).

In uno studio su 78 batteriemie da SAG gli apparati più coinvolti erano quello epatobiliare (32.1%), gastrointestinale (11.5%) e toracico (10.2%), mentre un'endocardite infettiva (EI) veniva diagnosticata solo nel 3.8% (1). Infatti, questo gruppo di patogeni mostra bassa propensione a causare EI rispetto alle altre specie streptococciche (4-5). In una raccolta di 5336 casi di EI, solo 72 (1.4%) erano causate da SAG (55% da *S. anginosus*), e riguardavano prevalentemente il genere maschile (76%) e la valvola aortica (40.3%). Confrontati con 144 casi di EI da Streptococchi viridanti o *S. gallolyticus*, non emergevano significative differenze in termini di complicanze, indicazioni chirurgiche o prognosi (8).

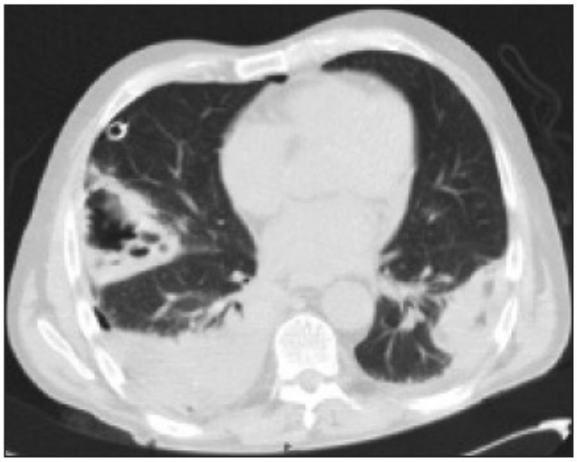
Il 35-45% delle infezioni da SAG risultano polimicrobiche con riscontro in particolare di Streptococchi viridanti, anaerobi, *Enterobacterales* ed una peculiare presenza di *Eikenella corrodens* (1, 2, 4). I quadri polimicrobici sono associati a maggior rischio di ascessualizzazione, infezione intraddominale e decesso (4).

Le infezioni da SAG hanno anche una rilevanza pediatrica. *Ismail e coll.* hanno analizzato retrospettivamente 200

S. anginosus è l'isolato più frequente e sembra causare prevalentemente malattia gastrointestinale, *S. constellatus* è associato a infezioni respiratorie e tessuti molli, mentre *S. intermedius* a infezioni del distretto testa collo, inclusi gli ascessi cerebrali

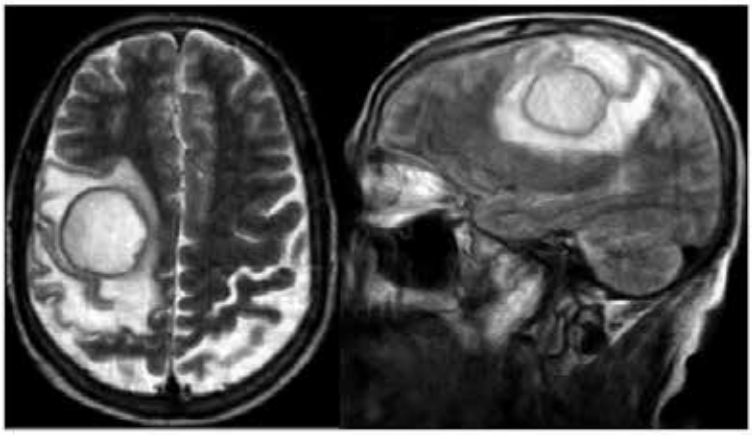
individui con età mediana di 12 anni e sede primaria di infezione prevalentemente addominale (39%), dei tessuti molli (36%) e del distretto testa-collo (21%). *S. intermedius* (27% degli isolati) si confermava maggiormente associato al distretto testa-collo, mentre *S. anginosus* (39%) e *S. constellatus* (34%) alle infezioni intraddominali (9).

Fig. 1 Tomografia computerizzata del torace



Lesioni polmonari cavitate con livello idroaereo, una nel lobo medio destro e una nel lobo inferiore sinistro. È ben documentato anche un empiema pleurico destro saccato.

Fig. 2 Risonanza magnetica dell'encefalo



Lesione ad anello (3,5 cm di diametro) iperintensa con edema perilesionale.

Popolazione coinvolta e fattori di rischio

È comune la presenza di fattori di rischio che predispongono alla malattia da SAG. I fattori più comunemente riscontrati sono il diabete mellito e le neoplasie (4-5), cui si aggiungono le malattie croniche intestinali, l'insufficienza renale cronica e le patologie della regione testa-collo come infezioni odontogene e sinusiti (6). Nel lavoro di *Suzuki e coll.* il 32.1% dei pazienti era affetto da neoplasia maligna e gli Autori hanno ipotizzato che l'alterazione anatomica data dal tumore avesse causato un'infezione localizzata, successivamente disseminatasi (1). Inoltre, sembrano associate anche la chirurgia bariatrica, la malattia diverticolare, le malattie neurologiche, le varici esofagee e l'appendicectomia recente (3). Sebbene non clinicamente giustificata, viene spesso documentata una moderata prevalenza maschile (52%-83%) (1, 4-6, 9).

Gestione e prognosi

Non sono disponibili linee guida sulla gestione delle infezioni invasive da patogeni appartenenti allo SAG. Data la difficile penetrazione antibiotica nelle cavità ascessuali, in particolare quelle encefaliche, il drenaggio chirurgico viene considerato indispensabile per il corretto trattamento. Circa il 90% dei casi necessita di una gestione combinata medico-chirurgica (4, 6, 9).

Ad ogni modo, queste specie streptococciche mantengono generalmente un'ottima sensibilità verso gli antibiotici β-lattamici con quasi il 100% degli isolati penicillino-sensibili (1, 5). Sebbene di rado, sono stati descritti casi di resistenza a daptomicina acquisita in corso di trattamento (5). Uno studio *in vitro* su 190 isolati di SAG ha riportato che il 100% era suscettibile a penicillina, ampicillina, ceftriaxone, vancomicina e teicoplanina. La resistenza a gentamicina era del 60.5%, a tetracicline 5.8%, rifampicina 5.3%, ciprofloxacina 1.1% (2). Fluorochinoloni e macrolidi solitamente non vengono consigliati perché la resistenza sembra di facile sviluppo e in progressivo incremento (1).

Va considerato che l'elevata incidenza di infezioni polimicrobiche influenza pesantemente la scelta del trattamento. Oltre il 90% dei pazienti ha ricevuto un trattamento costituito da un *backbone* β-lattamico, principalmente penicilline o cefalosporine, combinato nel 50%

Diabete mellito e neoplasie sono i fattori di rischio che più predispongono all'insorgenza di malattia da *Streptococcus anginosus* group, gravata da significativi tassi di mortalità

Data la difficile penetrazione antibiotica nelle cavità ascessuali, soprattutto se encefaliche, in circa il 90% dei casi diventa indispensabile la gestione combinata medico-chirurgica

con cloramfenicolo, metronidazolo, clindamicina, meropenem, vancomicina o rifampicina (5-6). Dalbavancina, un lipoglicopeptide *long-acting* di nuova generazione, ha dimostrato *in vitro* una potente attività battericida sui 211 ceppi di SAG, con MIC 32-256 volte inferiori rispetto alla vancomicina e 8-128 volte rispetto a daptomicina (10).
La durata del trattamento va calibrata considerando l'estensione del processo infettivo, la severità delle condizioni del paziente e la disponibilità di una pronta bonifica chirurgica. Classicamente, in infezioni disseminate e/o con focolai multipli ascessuali in fegato, polmone e cervello, il trattamento antibiotico viene protratto per non meno di 6 settimane (5-6), sebbene casistiche più recenti descrivano durate medie di 14-21 giorni, soprattutto quando risulta possibile ed efficiente il drenaggio chirurgico (1, 9).
La mortalità complessiva delle infezioni da patogeni dello SAG varia dal 5.5% al 17% (1, 4-). *Suzuki e coll.* giustificano una mortalità intraospedaliera del 14.1% specificando che la maggior parte dei deceduti era affetto da neoplasia in fase avanzata (1). La presenza di batteriemia da SAG, l'età maggiore di 65 anni ed una neoplasia sono fattori di rischio di mortalità (4). All'interno della popolazione pediatrica presentata da *Ismail e coll.* non vengono registrati decessi, ma il 23% richiede nuova ospedalizzazione (prevalentemente per recidiva di ascessi) e il 15% nuova chirurgia. Questo potrebbe però essere attribuibile ad eccessiva brevità del trattamento antibiotico (mediana 9 giorni) (9).

Conclusioni

I microrganismi dello *Streptococcus anginosus* group, sebbene parte della nostra flora commensale, possono comportarsi, soprattutto in pazienti con comorbidità rilevanti, come patogeni altamente aggressivi e capaci di causare una sindrome sistemica che sottende una significativa mortalità. Al fine di migliorare l'*outcome* dei pazienti affetti è necessaria una maggiore consapevolezza della rilevanza clinica di questi patogeni, dei principali fattori di rischio associati e della necessità di una gestione integrata medico-chirurgica.

1. Suzuki H, Hase R, Otsuka Y, et al. Bloodstream infections caused by Streptococcus anginosus group bacteria: A retrospective analysis of 78 cases at a Japanese tertiary hospital. J Infect Chemother. 2016;22(7):456-460.
2. Kaplan NM, Khader YS, Ghabashineh DM. Laboratory Diagnosis, Antimicrobial Susceptibility And Genuine Clinical Spectrum of Streptococcus anginosus Group; Our Experience At A University Hospital. Med Arch. 2022;76(4):252-258.
3. Pilarczyk-Zurek M, Sitkiewicz I, Koziel J. The Clinical View on Streptococcus anginosus Group - Opportunistic Pathogens Coming Out of Hiding. Front Microbiol. 2022;13:956677.
4. Al Majid F, Aldrees A, Barry M, et al. Streptococcus anginosus group infections: Management and outcome at a tertiary care hospital. J Infect Public Health. 2020;13(11):1749-1754.
5. Giuliano S, Rubini G, Conte A, et al. Streptococcus anginosus group disseminated infection: case report and review of literature. Infez Med. 2012;20(3):145-154.
6. Issa E, Salloum T, Tokajian S. From Normal Flora to Brain Abscesses: A Review of Streptococcus intermedius. Front Microbiol. 2020;11:826.
7. Sakai T, Sano A, Azuma Y, et al. Streptococcus anginosus group infection as a predictor for the progression of descending necrotizing mediastinitis. Ann Palliat Med. 2021;10(4):4008-4016.
8. Escrihuela-Vidal F, López-Cortés LE, Escolà-Vergé L, et al. Clinical Features and Outcomes of Streptococcus anginosus Group Infective Endocarditis: A Multicenter Matched Cohort Study. Open Forum Infect Dis. 2021;8(6):ofab163.
9. Sader HS, Streit JM, Mendes RE. Update on the in vitro activity of dalbavancin against indicated species (Staphylococcus aureus, Enterococcus faecalis, β-hemolytic streptococci, and Streptococcus anginosus group) collected from United States hospitals in 2017-2019. Diagn Microbiol Infect Dis. 2021;99(1):115195.
10. Ismail K, Hughes I, Moloney S, et al. Streptococcus anginosus group infections in hospitalised children and young people. J Paediatr Child Health. 2022;58(5):809-814.

Lenacapavir, il primo inibitore del capside di HIV

Intervista con **Antonella Castagna**
Unità di Malattie Infettive, IRCCS Ospedale San Raffaele, Università Vita-Salute San Raffaele, Milano

Quali aspetti rendono così interessante l'introduzione nella pratica clinica di lenacapavir?

Lenacapavir è un inibitore del capside di HIV, il primo della classe a rendersi disponibile per la pratica clinica. È dotato di un meccanismo d'azione innovativo perché in grado di inibire punti diversi del ciclo replicativo virale. È finalmente stato approvato per l'uso clinico anche in Italia con un'indicazione terapeutica molto precisa per i pazienti con un virus multiresistente che non hanno altrimenti la possibilità di costruire un regime soppressivo.

L'indicazione alla commercializzazione in Italia tiene conto delle qualità *in vitro* del farmaco (elevata potenza antivirale, assenza di interazioni farmacologiche con altre molecole antiretrovirali e assenza di resistenza nei confronti di altri antiretrovirali) e dei dati ottenuti nello studio CAPELLA che ha documentato un importante successo virologico nei pazienti che avevano un virus resistente ad almeno due classi e un numero di opzioni antiretrovirali attive non superiore a due.

Nello studio – multicentrico di fase II/III randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, tuttora in corso – lenacapavir è stato valutato in 72 pazienti e il fatto che l'82% abbia raggiunto una carica virale non rilevabile (<50 copie/mL) alla settimana 104 di trattamento rappresenta un vero traguardo nella popolazione degli *heavily treatment experienced* (HTE) con virus multiresistente (**Figura 1**). Un traguardo che si accompagna a un'altra caratteristica del farmaco, che genera interesse da parte dei clinici: la modalità di somministrazione. Lenacapavir è proposto in una doppia formulazione ed è stato somministrato per via orale come dose da carico e come iniezione sottocute una volta ogni 24 settimane, da "vero" *long acting*, negli HTE dello studio CAPELLA. Inoltre, la possibilità di somministrare il farmaco solo 2 volte l'anno permette di ridurre significativamente il *burden* di compresse che questi pazienti sono obbligati a prendere.

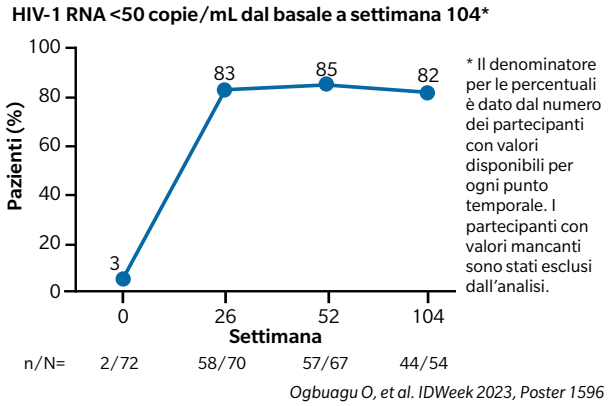
I pazienti HTE dello studio CAPELLA hanno mantenuto nel tempo elevati tassi di soppressione virologica

Lo studio CAPELLA ha prodotto dati solidi di efficacia; cosa ha segnalato in tema di sicurezza e tollerabilità?

Lo studio ha evidenziato un accettabile profilo di sicurezza di lenacapavir. Non ci sono state interruzioni del trattamento per eventi avversi correlati al farmaco e la sola interruzione osservata è collegata alle possibili reazioni di ipersensibilità legate alla somministrazione sottocutanea nell'addome che, come per altri famaci somministrati sottocute, in alcuni casi si accompagna ad arrossamento, edema e dolore di lieve entità. In genere, sono reazioni che si risolvono in qualche giorno, mentre il nodulo non più dolente né arrossato che si può formare nel punto dell'iniezione può persistere per alcune settimane.

Va considerato che, a causa delle terapie complesse e dell'accumularsi nel tempo di effetti collaterali e tossicità in questa popolazione, la valutazione della tollerabilità non è semplice in questo contesto; è più semplice nei pazienti trattati per la prima volta, come quelli arruolati nello studio CALIBRATE dove è in corso la valutazione di effetti collaterali quali nausea, diarrea, cefalea.

Fig. 1 Studio CAPELLA: risultati virologici



Ogbuagu O, et al. IDWeek 2023, Poster 1596

È prevedibile prospettare un impatto positivo sulla pratica clinica di lenacapavir viste le caratteristiche innovative del farmaco

Quali altre informazioni giungono dallo studio CAPELLA?

Lenacapavir è stato utilizzato negli HTE in combinazione con altri antiretrovirali in un *regime di background ottimizzato* (OBR); una parte del successo ottenuto dal farmaco è legato alla composizione dell'intero regime che in alcuni pazienti comprendeva altri farmaci con un nuovo meccanismo d'azione, quali fostemsavir e ibalizumab. Un tema importante oggi che abbiamo lenacapavir disponibile e quello di proteggere questo farmaco cosi prezioso, scegliendo accuratamente gli altri componenti del nuovo regime terapeutico.

L'analisi dei dati a 104 settimane, presentata all'ultimo congresso dell'EACS (*European AIDS Clinical Society*), ha evidenziato che 14 dei 72 pazienti trattati hanno selezionato mutazioni associate a resistenza al farmaco; nonostante la selezione di mutazioni, alcuni di questi pazienti hanno risoppresso il virus, riportandolo <50 copie/mL, solo modificando leggermente la terapia di accompagnamento e persino senza modificare l'OBR. La capacità di risopprimere o meno il virus non sembra essere completamente spiegata dal tipo e dal numero di mutazioni che sono emerse nel corso del trattamento. Tra l'altro, esiste una piccola discrepanza tra sensibilità fenotipica e numero e tipo di mutazioni, che dovrà essere ulteriormente investigata.

Infine, è stato osservato che la comparsa di mutazioni si associa a una riduzione della capacità replicativa. La miglior comprensione del significato clinico del profilo di resistenza di lenacapavir e del fenomeno della riduzione della *fitness* virale potrebbe aiutare a tenere la viremia sotto controllo anche nei pazienti HTE, nei quali l'obiettivo da raggiungere è lo stesso ottenuto in altre tipologie di pazienti, ossia un'*undetectability* mantenuta nel tempo.

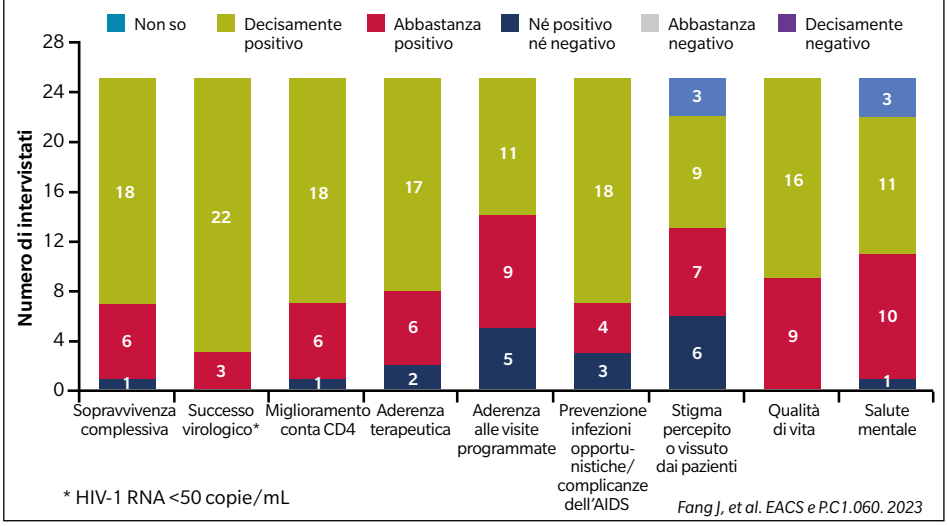
Quale potrebbe essere l'impatto clinico dell'introduzione di nuovi farmaci come lenacapavir nel trattamento di questi pazienti?

Per rispondere a questa domanda sono esplicativi gli ultimi dati della coorte Prestigio. Mentre alla creazione del Registro, più del 75% dei pazienti presentava viremia positiva, oggi, grazie anche al miglior monitoraggio e a una gestione più oculata del paziente all'interno di un approccio multidisciplinare, oltre il 70% dei pazienti è a viremia negativa. Tra questi vi è anche una quota di pazienti multitrattati e multiresistenti ai quali è ancor più importante assicurare la soppressione virologica e il recupero immunologico. Bassi livelli di CD4 e viremia positiva sono i motori trainanti dell'infiammazione cronica, dell'immunoattivazione, che in questa popolazione ha già dato segni tangibili della presenza di comorbidità importanti, quali le malattie cardiovascolari e le neoplasie.

In conclusione, quale prospettive si aprono con l'introduzione di lenacapavir nella pratica clinica?

Come già detto, lenacapavir è un farmaco innovativo e interessante che deve essere protetto. Per questi motivi, nella prima fase della sua introduzione in clinica deve essere impiegato secondo indicazione, con l'obiettivo di riprodurre i dati eccellenti otttenuti nei *trial* clinici e di acquistare confidenza con il farmaco in un terreno diverso da quello del *trial* clinico (**Figura 2**).

Fig. 2 Lenacapavir nella pratica clinica: la percezione degli sperimentatori



È sicuramente un farmaco che ha delle prospettive interessanti per diverse ragioni. Primo, per la doppia formulazione orale e sottocutanea. Secondo, perché sono in corso studi che propongono l'associazione di lenacapavir con altri antivirali *long acting*, è in sviluppo con altre molecole interessanti come islatavir e bictegravir ed è in corso uno studio di piccole dimensioni che indica come, in futuro, l'utilizzo di anticorpi neutralizzanti *long acting* potrebbe trovare spazio, insieme ai farmaci antiretrovirali nell'ottenere un controllo duraturo della replicazione virale nei pazienti HTE.

19-21 GIUGNO ROMA
POLICLINICO UNIVERSITARIO
AGOSTINO GEMELLI

16° CONGRESSO NAZIONALE

ICAR

Italian **C**onference on **A**IDS and **A**ntiviral **R**esearch

Presidenza del Congresso
A. Cingolani, *Roma*; A. Di Biagio, *Genova*;
M. Farinella, *Roma*; G. C. Marchetti, *Milano*

2024

RESEARCH and CARE: FROM BENCH, TO BEDSIDE, TO COMMUNITY

Main topics and Abstract tracks

- ANTIRETROVIRAL THERAPY
- CLINICAL HIV
- EPIDEMIOLOGY OF VIRAL INFECTIONS
- HIV COINFECTIONS AND COMORBIDITIES
- IMMUNOPATHOGENESIS
- OTHER INFECTIONS IN THE IMMUNOCOMPROMISED HOST
- SARS-COV-2 INFECTION AND LONG COVID
- SEXUALLY TRANSMITTED INFECTIONS
- SOCIAL AND BEHAVIOURAL SCIENCE, MARGINALIZED GROUPS, COMMUNITY ASPECTS AND COMMUNITY SURVEYS
- TESTING, PREVENTION AND PREP: CLINICAL PERSPECTIVES AND COMMUNITY BEST PRACTICE
- VACCINES
- VIRAL HEPATITIS
- VIROLOGY AND PHARMACOLOGY

Deadline abstract
aprile 7 2024

To submit abstracts visit the official web site **www.icar2024.it**

Promossa da
SIMIT Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali

e da
INMI, Istituto Nazionale per le Malattie Infettive
ISS, Istituto Superiore di Sanità

AMCLI, Associazione Microbiologi Clinici Italiani
SIICA, Società Italiana di Immunologia, Immunologia Clinica e Allergologia
SIMaST, Società Interdisciplinare per lo Studio delle Malattie Sessualmente Trasmissibili
SITA, Società italiana per la Terapia Antinfettiva Antibatterica Antivirale Antifungina
SIV-ISV, Società Italiana di Virologia - Italian Society for Virology
ANLAIDS, Associazione Nazionale per la lotta all'AIDS
ARCIGAY, Associazione LGBTI Italiana
ARCOBALENO Aids ODV, Associazione ARCOBALENO Aids ODV
ASA Onlus, Associazione Solidarietà AIDS-ODV
C.I.C.A., Coordinamento Italiano delle case alloggio per persone con HIV/AIDS
EpaC Onlus, Associazione EpaC Onlus
LILA, Lega Italiana per la Lotta contro l'AIDS
MARIO MIELI, Circolo di Cultura Omosessuale
Milano Check Point, Associazione Milano Check Point
NADIR, Associazione Nadir
NPS Italia Onlus, Network Persone Sieropositive
PLUS, Rete persone LGBT+ sieropositive Aps

Sede Congressuale
Policlinico Universitario Agostino Gemelli Largo Agostino Gemelli, 8 - 00168 Roma

Seguici su

Provider e Segreteria Organizzativa
Effetti srl Via G.B. Giorgini, 16 - 20151 Milano - Tel. +39 02 3343281 - Fax +39 02 38002105
icar@effetti.it - @ICARcongress

www.icar2024.it

effetti

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.

LE GIORNATE DI INFETTIVOLOGIA PEDIATRICA

Segreteria Scientifica

Marta Stracuzzi *Coordinatrice*

Roberta Caiazzo, Crescenzo Coppola, Daniela David, Raffaella Di Tonno, Marc Garcia-Lorenzo, Francesca Musto, Maria Sole Valentino

Struttura complessa di Pediatria ad indirizzo infettivologico ASST Fatebenefratelli Sacco - Università degli Studi di Milano

MILANO **9-10 maggio 2024**

Monterosa 91

DEADLINE CALL FOR ABSTRACT

12 febbraio 2024

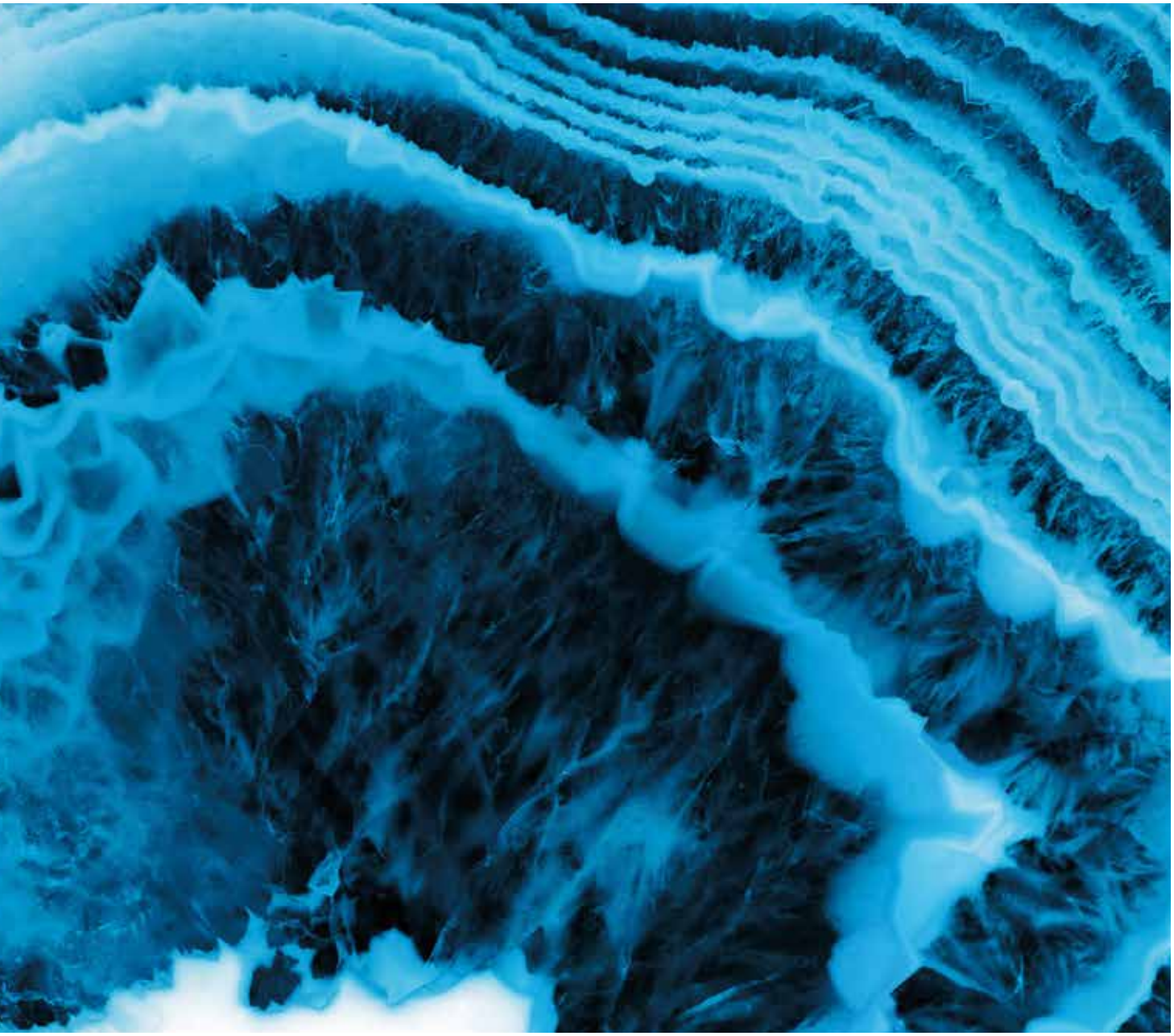
www.infettivologiapediatrica.it

- **Antibiotic stewardship**: guida all'uso degli antibiotici
- **COVID-19**: prevenzione e terapia
- **Epatiti**: ipertransaminasemia, nuove terapie delle epatiti virali
- **HIV**: profilassi materno-fetale, terapia antiretrovirale
- **Immunità e infezione**
- **Infezioni emergenti e ri-emergenti**: Dengue, Enterovirus, Echovirus
- **Infezioni sessualmente trasmesse** negli adolescenti
- **Nuove strategie preventive**: RSV e Dengue
- **Pediatra sul territorio**: modelli di integrazione con ospedale
- **Diagnostica pediatrica**: point of care, biologia molecolare e tecniche ecografiche
- **Tubercolosi**: nuove strategie terapeutiche
- **Vaccini**

PROVIDER E SEGRETERIA ORGANIZZATIVA

Effetti Srl

infettivologiapediatrica@effetti.it



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

GILEAD Creating Possible

GSK

ViiV Healthcare