

ReAdfiles

www.readfiles.it

ISSN: 2612-2618

Trimestrale di aggiornamento medico Anno XXV - N.1 MARZO 2024

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

Editoriali

When health is at risk everything is at risk

pag. 5

L'impatto dell'industria del farmaco sulle linee guida cliniche

pag. 7

HIV

Profilassi pre-esposizione all'HIV: è tempo di bilanci

pag. 13

HIV DNA nel sangue periferico e in altri compartimenti

pag. 16

Epatiti

L'HBV DNA intraepatico, correlazioni cliniche e terapeutiche

pag. 19

La gestione del paziente che ha eliminato l'HCV

pag. 22

Altre infezioni

Nuove linee guida per la diagnosi di endocardite

pag. 29

Vax corner

Vaccinazione: la prossima frontiera per il controllo della malaria

pag. 33



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.



SCARICA
BIKTARVY®
RCP



GILEAD

Creating Possible

EDITORIALE

When health is at risk everything is at risk pag. 5
Paolo Rodi e Simone Villa, Mario C. Raviglione

L'impatto dell'industria del farmaco sulle linee guida cliniche pag. 7
Dario Roccatello e Simone Baldovino

CLINICA HIV

Il sistema nervoso centrale nell'infezione da HIV e nella malattia COVID-19 pag. 10
Andrea Antinori

Profilassi pre-esposizione all'HIV: è tempo di bilanci pag. 13
Massimo Cernuschi

Significato dell'HIV-DNA nel sangue periferico e in altri compartimenti pag. 16
Mirko Compagno, Livia Benedetti

CLINICA EPATITI

L'HBV DNA intraepatico, correlazioni cliniche e terapeutiche pag. 19
Gian Paolo Caviglia

La gestione del paziente che ha eliminato l'HCV pag. 22
Marco Sacco, Giorgio Maria Saracco

CLINICA INFEZIONI BATTERICHE E FUNGINE

La candidiasi invasiva intra-addominale: un nemico potenzialmente mortale pag. 26
Matteo Rinaldi

Nuove linee guida per la diagnosi di endocardite pag. 29
Renato Pascale

VAX CORNER

Vaccinazione: la prossima frontiera per il controllo della malaria pag. 33
Pietro Caramello

CLINICA INFEZIONI (RI)EMERGENTI

Encefalite virale da zecche: consapevolezza e prevenzione pag. 37
Antonella Castagna

Encefalite virale da zecche: focus sulla diagnosi di laboratorio pag. 40
Ludovica Segat

CONGRESS REPORT

NeuroHIV 2023: HIV, COVID-19 e SNC pag. 44
Alessandra Vergori

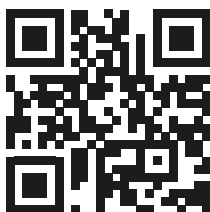
NOTIZIE FLASH

a cura del Comitato di Redazione pag. 48

SGUARDO CLINICO

a cura del Comitato di Redazione pag. 49

Inquadra il QR code
per collegarti direttamente
al sito web della rivista



ReAdfiles

TRIMESTRALE DI AGGIORNAMENTO MEDICO
N. 1 MARZO 2024 - ANNO XXV

ISSN 2612-2618

Publicazione 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; P. Bonanni, Firenze; M. Brunetto, Pisa;
S. Bruno, Rozzano (MI); L. Calza, Bologna; A.M. Cattelan, Padova; R. Cauda, Roma; M. Clementi, Milano;
A. Craxi, 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, Milano; 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

When health is at risk everything is at risk

Paolo Rodi¹ e Simone Villa², Mario C. Raviglione³

¹Department of visceral and transplant surgery, University Hospital of Zurich, Zurigo, Svizzera; ²School of public health, Università degli Studi di Milano, Milano, Italia;

³Centre for Multidisciplinary Research in Health Science (MACH), Università degli Studi di Milano, Milano, Italia

L'Assemblea Generale delle Nazioni Unite (UNGA) rappresenta l'istituzione col più alto peso politico al mondo in tema di salute, superiore anche all'Assemblea Mondiale della Salute che si tiene ogni anno a Ginevra con il coordinamento della Organizzazione Mondiale della Salute (OMS, WHO). Come parte delle UNGA vengono organizzati gli *High-Level Meetings* (HLM), *summit* tematici che puntano a galvanizzare gli interessi politici e finanziari dei governi verso temi specifici. Gli incontri tematici interni all'OMS coinvolgono solo i Ministri della Salute che sono notoriamente sotto-finanziati. Per avere un impatto importante su questioni critiche, è fondamentale elevarne la discussione a un livello superiore, introducendole all'UNGA, specialmente quella che si svolge in settembre e che coinvolge i capi di Stato e i Ministri delle Finanze. Queste autorità hanno ovunque una maggiore influenza nella distribuzione dei fondi rispetto ai Ministri della Salute che dipendono da loro.

Fino ad ora, sei tematiche direttamente collegate alla salute sono state presentate a un HLM: (1) HIV/AIDS nel 2001, 2006, 2011, 2016 e 2021; (2) patologie croniche non trasmissibili nel 2011, 2014 e 2018; (3) resistenza antimicrobica nel 2016; (4) tubercolosi nel 2018 e 2023; (5) copertura universale della salute (UHC, *Universal Health Coverage*) nel 2019 e 2023; e (6) prevenzione, preparazione e risposta alle pandemie nel 2023.

In generale, si può ritenere che solo la serie di HLM sull'HIV/AIDS e l'HLM sulla prevenzione delle pandemie abbiano mitigato significativamente l'impatto della malattia, portando a una notevole riduzione della mortalità globale da HIV/AIDS e ad una enorme mobilitazione di risorse per la risposta al COVID-19. Invece, le dichiarazioni politiche degli HLM sulle altre tematiche non si sono ancora tradotte in un effettivo impegno finanziario o politico sufficiente a contrastare il loro impatto sulla salute globale. Successivamente all'HLM sull'HIV/AIDS, l'istituzione di meccanismi finanziari internazionali quali il *Global Fund to fight AIDS, tuberculosis and malaria*, UNITAID e il *U.S. President's Emergency Plan for AIDS Relief* (PEPFAR) hanno consentito una mobilitazione di risorse finanziarie senza precedenti e, di conseguenza, una più ampia capacità di intervento dove questo è fondamentale. A loro volta fonda-

“ Per avere un impatto importante su questioni critiche, è fondamentale elevarne la discussione a un livello superiore, introducendole all'Assemblea Generale delle Nazioni Unite ”



mentali per il successo dell'HLM su HIV/AIDS sono stati, tra gli altri, un ampio consenso tra gli Stati Membri, un pieno supporto della società civile, il coinvolgimento di organi di alto livello come il Consiglio di Sicurezza e il Consiglio Economico e Sociale dell'ONU, e l'introduzione di obiettivi SMART nella dichiarazione politica. Questi sono obiettivi specifici, misurabili, realizzabili, rilevanti e con limiti di tempo, che erano assenti o poco presenti nelle dichiarazioni di altri HLM, dove vi erano per lo più degli ampi e generali impegni politici. La percezione dei *leader* e dei Paesi Membri rispetto ai temi affrontati è cruciale. La pandemia da COVID-19 ha acuito le disuguaglianze sociali tra i Paesi e al loro interno, rappresentando

“ Solo gli High Level Meeting dedicati a HIV/AIDS e COVID-19 hanno portato a una notevole riduzione della mortalità per AIDS e a una enorme mobilitazione delle risorse ”

un duro colpo per le economie e suscitando preoccupazioni per la sicurezza nazionale e internazionale. L'impatto emotivo e mediatico è stato senza precedenti. Ciò ha portato a una massiccia partecipazione politica durante l'HLM sulla prevenzione, preparazione e risposta alle pandemie nel 2023, con la presenza di 41 tra Presidenti e Primi Ministri quando la presenza dei capi di Stato è stata spesso scarsa o chiaramente insufficiente negli altri eventi organizzati sinora. Per quanto riguarda la lotta alle pandemie, in poco meno di un anno sono stati garantiti al solo Fondo Pandemico US\$ 2 miliardi. A confronto ci sono i circa US\$ 580 milioni a sostegno dei progetti contro le malattie non trasmissibili (come *Development Assistance for Health*) stanziati a un anno dal rispettivo HLM (2011).

Come evidenziato anche dal rapporto del 2023 del Segretario Generale ONU e il rapporto di spesa globale per la salute dell'OMS, nelle dichiarazioni politiche degli HLM su tubercolosi e UHC del 2023, che riprendevano gli impegni assunti precedentemente, l'insufficiente progresso ottenuto degli obiettivi prefissati è stato attribuito agli effetti deleteri della pandemia da COVID-19 sulla gestione dei servizi sanitari e all'impreparazione generale ad affrontare la pandemia. Tuttavia, gli sforzi dei Paesi sono stati sicuramente

“ Restano numerose le divergenze tra gli impegni assunti dai governi e le politiche intraprese soprattutto su tematiche di esclusiva competenza dei Ministri della Salute ”

discutibili e parrebbe che i *leader* abbiano abusato della pandemia come capro espiatorio per giustificare le carenze dei Ministri.

Per concludere, un certo grado di progresso a seguito degli HLM è evidenziabile, anche se non ha raggiunto quanto richiesto nelle dichiarazioni politiche. Infatti, sono numerose le divergenze tra gli impegni assunti dai governi e le politi-

che effettivamente intraprese, soprattutto per le tematiche che hanno visto un coinvolgimento quasi esclusivo dei Ministri della Salute.

Elevare la discussione a un livello più alto come l'UNGA è fondamentale per l'implementazione delle azioni descritte nelle dichiarazioni politiche risultanti. Queste vanno poi arricchite con obiettivi SMART, che responsabilizzino i governi agli impegni assunti anche dal punto di vista temporale. In generale, gli HLM sono certamente importanti nell'evidenziare le sfide internazionali della salute delle popolazioni. In *ultima ratio*, tuttavia, sono la volontà politica dei singoli governi e l'orientamento dei loro portafogli a fare la differenza.

L'impatto dell'industria del farmaco sulle linee guida cliniche

Dario Roccatello e Simone Baldovino

Struttura Complessa Universitaria CMID-Nefrologia e Dialisi, Centro Universitario di Eccellenza per le Malattie Nefrologiche, Reumatologiche e Rare (Membro reti ERK-net, ERN-Reconnect and RITA-ERN) e Centro di Coordinamento della Rete Interregionale delle Malattie Rare del Piemonte e della Valle d'Aosta, Ospedale Hub San Giovanni Bosco e Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche dell'Università di Torino

Come tutte le attività economiche le industrie farmaceutiche hanno come obiettivo lo sviluppo di ricchezza. L'obiettivo viene perseguito attraverso la produzione di beni intesi a soddisfare le necessità dei consumatori. I beni prodotti dalle industrie farmaceutiche hanno però due peculiarità. Innanzitutto farmaci e dispositivi biomedici non sono un generico bene di consumo, ma hanno implicazioni dirette sulla salute, uno dei diritti fondamentali del cittadino che in Italia è tutelato dalla costituzione. In secondo luogo, l'onere dell'acquisto del farmaco o del dispositivo biomedico nella maggior parte dei casi non ricade direttamente sul fruitore, ma è soggetto a rimborso da parte di un'assicurazione (come negli USA) o viene sostenuto direttamente dallo stato (come avviene in Italia). La valutazione di qualità dei farmaci e dei dispositivi biomedici è demandata agli enti regolatori (negli USA la *Food and Drug Administration* - FDA e in Europa la *European Medicines Agency* - EMA).

Gli enti regolatori valutano i risultati degli studi clinici promossi dall'industria sul prolungamento della sopravvivenza, il miglioramento della qualità di vita, la riduzione della durata di malattia e l'entità degli effetti avversi.

In Italia, l'ente regolatorio che si occupa di farmaci è l'AIFA, *Agenzia Italiana del Farmaco*, che svolge anche un'attività di negoziazione del prezzo del presidio. Il costo del farmaco è soggetto ad ampie lievitazioni perché l'ente che ne sostiene la spesa (in Italia lo stato) non soltanto deve confrontarsi con l'ovvia propensione al rialzo da parte dell'industria, ma è anche soggetto alle pressioni del fruitore (il paziente o più spesso le associazioni dei pazienti), con conseguente riduzione dei margini di contrattazione.

Le società scientifiche infine svolgono un'attività complementare alle agenzie regolatorie valutando l'appropriatezza dell'introduzione dei farmaci nelle linee guida cliniche.

La definizione di linea guida clinica è molto ampia e si avvale di vari documenti intesi a supportare raccomandazioni di buona pratica clinica basate sulle evidenze scientifiche disponibili. Oltre che dalle società scientifiche, le linee gui-

“ **Farmaci e dispositivi biomedici non sono un generico bene di consumo ma, avendo implicazioni dirette sulla salute, sono uno dei diritti fondamentali del cittadino** ”



da possono essere sviluppate da diverse organizzazioni: associazioni professionali, istituzioni sanitarie o governi. E possono coprire una vasta gamma di aspetti sanitari, dalla diagnosi alla gestione terapeutica ed alla prevenzione delle malattie. È ovvio che il carattere di indipendenza delle linee guida cliniche dovrebbe essere un requisito irrinunciabile. Le linee guida dovrebbero essere ispirate da un'assoluta imparzialità, dovrebbero essere condizionate esclusivamente dall'obiettivo del raggiungimento del benessere del paziente e dovrebbero essere allineate alla sostenibilità del sistema. Ingerenze economiche o asservimento a strategie politiche le renderebbero inutili, poco credibili o perfino nocive per il paziente e dannose per la tenuta del tessuto sociale.

La realizzazione di linee guida completamente esenti da influenze esterne continua a rappresentare una sfida. L'imparzialità delle linee guida si fonda sul coinvolgimento incondizionato di professionisti che attraverso l'analisi della letteratura scientifica formulino raccomandazioni basate sulle evidenze disponibili con un percorso di trasparenza e di verificabilità dell'intero processo di elaborazione. Le possibili interferenze dell'industria (attraverso l'enfaticizzazione degli effetti positivi del farmaco, l'oscuramento o la minimizzazione degli effetti avversi e il deprezzamento delle alternative terapeutiche) si basano sulla sponsorizzazione delle sperimentazioni cliniche (i cui risultati, di proprietà dell'ente promotore, sono diffusi a propria discrezione) e sul coinvolgimento nella stesura delle linee guida di professionisti in conflitto di interesse diretto o indiretto (1). Non infrequentemente nella stesura delle linee guida e dei percorsi diagnostico-terapeutici sono coinvolti *opinion leader* con conflitti di interesse talora eclatanti e spesso non dichiarati (2). Più spesso le linee guida vengono prodotte direttamente con il supporto dell'industria ancorché dichiarato come *non condizionante*. Alcune recenti proposte, come quella dell'*Evidence Based Manifesto for Better Healthcare* suggeriscono un più serrato controllo dei conflitti di interessi (3), ma sono spesso disattese. Queste indicazioni si scontrano infatti con la difficoltà di rendere completamente trasparenti i rapporti fra industria e *opinion*

“ L'imparzialità delle linee guida si fonda su raccomandazioni basate sulle evidenze disponibili in un percorso di trasparenza e verificabilità dell'intero processo di elaborazione ”

leader coinvolti nella realizzazione delle linee guida. I contratti tra industria e ricercatore contengono spesso clausole intese ad impedire la diffusione di informazioni relative allo sviluppo dei prodotti della ricerca ed il ricercatore non ha accesso ai processi di verifica della veridicità dei dati e dell'attendibilità delle analisi statistiche. Le strategie utilizzate per ritardare o scoraggiare la pubblicazione dei risultati di *trial* clinici negativi o sfavorevoli sono mol-

teplici. Impongono l'approvazione da parte dell'industria della sottomissione del manoscritto per la pubblicazione, la richiesta di una preventiva revisione (su base contrattuale) del manoscritto, l'imposizione di modificazioni anche sostanziali pena l'assegnazione della stesura definitiva ad altri ricercatori coinvolti nel *trial* clinico. Ovviamente al ricercatore è richiesta un'attenta lettura dei termini del contratto. Ma nella maggior parte dei casi ciò non avviene. Talora il ricercatore reputa *time-consuming* la disamina dei termini contrattuali che vengono acquisiti come formulazioni standard non suscettibili di cambiamenti. In altri casi il ricercatore ha sviluppato un rapporto fiduciario con l'industria e assume come scontata la buona fede dell'interlocutore. Spesso non comprende appieno i termini del contratto, non intuisce le possibili conseguenze etiche e legali e non ritiene di avvalersi di un supporto legale o non ha le risorse per poterlo fare. Non infrequentemente l'opportunità di accedere a sperimentazioni innovative potenzialmente vantaggiose, sia sotto il profilo economico che di progressione di carriera, soverchia l'aspirazione alla difesa dell'indipendenza accademica. Il ricercatore dovrebbe invece poter esaminare per primo gli esiti dello studio. E dovrebbe poterlo fare in maniera

incondizionata. Dovrebbe poter rivendicare il diritto di pubblicare i dati tempestivamente soprattutto se gli *outcome* risultassero negativi. Dovrebbe poter pubblicare indipendentemente i dati monocentrici, altrimenti oscurati, negli studi policentrici, da risultati cumulativi ottenuti anche da centri di affidabilità questionabile. Dovrebbe in sintesi poter presentare o pubblicare gli *outcome* dello studio in cui è stato coinvolto senza interferenze dello *sponsor*.

Gli enti regolatori, EMA in Europa e AIFA in Italia, svolgono un effettivo ruolo di calmieramento di queste derive. Ma al fine di garantire la sostenibilità dei sistemi sanitari fornendo le migliori cure possibili e ricucendo la fiducia dell'opinione pubblica nei confronti della medicina, occorre introdurre ulteriori cambiamenti che assicurino una maggior trasparenza nei rapporti fra industrie, *opinion leader*, medici ed altri operatori sanitari, associazioni di pazienti, decisori politici ed agenzie regolatorie. Ed è necessaria una disamina disincantata dello scenario nel quale interagiscono i tre principali attori coinvolti: l'industria, il mondo accademico e le associazioni dei pazienti. L'industria non va demonizzata. Supporta i due terzi della ricerca farmacologica nel mondo. Ma non è un ente di beneficenza ed esiste in quanto produce utili per i propri azionisti. I professionisti della ricerca sono oggettivamente corruttibili, non necessariamente in maniera plateale, ma attraverso contratti di convenienza di per sé non condannabili, ma chiaramente condizionanti. Le associazioni dei pazienti sono intrinsecamente inclini alla fruizione dei presidi innovativi, non importa a quale prezzo e a quale ricaduta sulla tenuta dei sistemi sanitari regionali e nazionali (4). Assunta la naturale propensione al vantaggio individuale dei tre principali attori dello scenario di sviluppo di nuovi presidi che arricchiscono l'armamentario terapeutico, appare critica l'imposizione di regolamentazioni rigide intese a calmierare il costo dei farmaci, *blindare* i conflitti di interesse dei ricercatori e dei clinici coinvolti, stabilire dei limiti di costo-efficacia dei nuovi farmaci che tengano conto del loro impatto sulla spesa sanitaria globale, fissando parimenti limiti invalicabili alla pressione delle associazioni dei pazienti sugli enti regolatori e sui governi. Se a ciò non si provvede, il rischio è che salti il banco della sostenibilità. A quel punto, nessuna assicurazione sarebbe disposta a sostenere il costo di alcune delle terapie attualmente impiegate. E nessuna *Company* sarebbe incline a sviluppare farmaci innovativi per sistemi sanitari incapaci di reggere l'onere della spesa. Sull'altro fronte, tenuto conto dell'impatto dell'industria nella ricerca biomedica, ricercatori e clinici non soltanto si troverebbero nell'impossibilità di condurre sperimentazioni su nuovi agenti farmacologici sponsorizzati, ma difficilmente potrebbero sostenere l'impegno, anche organizzativo, di studi *no-profit*. E le associazioni dei pazienti perderebbero la speranza di veder sviluppare robuste proposte terapeutiche innovative.

“ Occorre introdurre ulteriori cambiamenti che assicurino una maggiore trasparenza nei rapporti tra gli attori coinvolti nella stesura delle linee guida ”

1. Vassar M, Bibens M, Wayant C. Transparency of industry payments needed in clinical practice guidelines. *BMJ Evid Based Med.* 2019;24:8-9.
2. Clinckemaillie M, Scanff A, Naudet F, Barbaroux A. Sunshine on KOLs: assessment of the nature, extent and evolution of financial ties between the leaders of professional medical associations and the pharmaceutical industry in France from 2014 to 2019: a retrospective study. *BMJ Open.* 2022;12:e051042.
3. Heneghan C, Mahtani KR, Goldacre B, et al. Evidence based medicine manifesto for better healthcare. *BMJ.* 2017;357:j 2973.
4. Luzzatto L, Hyry HI, Schieppati A, et al. Outrageous prices of orphan drugs: a call for collaboration. *Lancet.* 2018;392(10149):791-794.

Il sistema nervoso centrale nell'infezione da HIV e nella malattia COVID-19

Intervista a **Andrea Antinori**, INMI Lazzaro Spallanzani IRCCS, Roma

Agli esordi dell'epidemia di AIDS, le manifestazioni cliniche dei primi anni caratterizzate dal tropismo per il SNC di HIV erano tali da orientare i ricercatori ad apparentarlo ai lentivirus neurotropi. Pensa sia giustificata questa visione SNC centrica?

Nei primi anni dell'epidemia, la questione del neurotropismo di HIV è stata molto dibattuta e controversa. Si sa che HIV non è un virus neurotroppo in senso stretto, in quanto le prove per l'infezione dei neuroni sono molto limitate e deboli e anche le cellule della glia cerebrale di derivazione neuronale non sono sicuramente il *target* principale dell'infezione del SNC.

In realtà, le cellule *target* di HIV all'interno del SNC sono per lo più cellule macrofagiche, macrofagi e cellule di derivazione mesenchimale. HIV, sfruttando il *trafficking* attraverso la barriera ematoencefalica dei linfociti T infettati, si replica all'interno del sistema nervoso nelle cellule di derivazione monocito-macrofagica-mesenchimale, producendo un danno indiretto a livello neuronale mediato da chemochine e altri fattori di rilascio immunitario oppure un danno diretto da parte delle stesse proteine virali (es. la proteina GP120 o la proteina TAT9) tramite l'induzione dell'apoptosi delle cellule cerebrali.

Accanto a questo modello classico, si è fatta spazio un'altra interpretazione patogenetica che è al centro del dibattito scientifico sul ruolo dei linfociti T come *reservoir*. I modelli degli ultimi anni evidenziano come i linfociti T rappresentino non solo lo strumento con cui HIV entra nel cervello attraverso la barriera ematoencefalica e vi rilascia il virus all'interno, ma siano anche il serbatoio potenziale di infezione cerebrale.

Di conseguenza, la visione SNC centrica ha fondamento se si fa riferimento al fatto che l'invasione del sistema nervoso riguarda tutti i pazienti con HIV e che la carica virale di HIV è altissima nel liquor, mentre non è appropriata se si intende l'infezione cerebrale della parte

HIV non è un prototipo di virus neurotroppo, ma un virus che ha nel sistema nervoso centrale un serbatoio anatomico molto importante di replicazione

più nobile del cervello, cioè quella neuronale. HIV non è un prototipo di virus neurotroppo, ma è sicuramente un virus che ha nel sistema nervoso un serbatoio anatomico molto importante di replicazione.

I nuovi casi di AIDS dei paesi in via di sviluppo ed i pochi casi nel nostro paese meritano ancora molta attenzione alla diagnosi delle infezioni opportunistiche e HIV del SNC?

Certamente perché oggi in tutti i paesi europei, negli Stati Uniti e nei paesi ad alto tenore di risorse è rilevante la prevalenza di *late presentation/late diagnosis*.

L'ultima sorveglianza dell'*Istituto superiore di sanità* relativa all'anno 2022 indica che il 58% di nuove diagnosi in Italia sono fatte in fase tardiva e il 40% in fase di malattia conclamata. Il che significa che 4 ogni 10 pazienti esordiscono la loro storia di malattia in una situazione di malattia vera e propria, e la presenza di infezioni opportunistiche del SNC rappresenta una quota consistente di tutte le infezioni opportunistiche: criptococcosi cerebrale, toxoplasmosi cerebrale, leucoencefalopatia multifocale progressiva, la stessa encefalite da HIV o altre manifestazioni cerebrali che si manifestano nel corso di tubercolosi oppure siano linfomi primitivi o secondari cerebrali.

Quindi il novero di patologie che interessano il cervello nell'ambito delle manifestazioni opportunistiche è sempre stato ampio e rimane un aspetto importante della malattia da HIV, con morbilità e mortalità elevate, e di difficile curabilità indifferentemente per i paesi a basso e a alto tenore di risorse.

Sorprendente ed inaspettato è il ridimensionamento della patologia a carico del SNC e la *reversion* di malattie acute che si pensavano invincibili. Ci dobbiamo aspettare un altrettanto favorevole scenario per la tanto temuta lenta progressione delle HAND negli anni a venire?

Le *HIV-associated neurocognitive disorders* (HAND) sono state da tempo classificate, e offrono una visione più completa del vecchio concetto di demenza, tanto da comprendere oltre a questa, che rappresenta lo stadio più avanzato delle HAND, le forme sintomatiche lievi e addirittura asintomatiche di disturbo cognitivo.

Le HAND hanno una frequenza stimata cumulativamente negli ultimi anni che si aggira intorno al 24-25%. Tuttavia, la prevalenza delle HAND si è notevolmente ridotta passando, come mostrato in una nostra casistica molto ampia di persone studiate ai test neurocognitivi, dal 39%, con un picco del 50%, tra il 2009 e il 2011 al 18% circa dell'ultimo periodo di rilevazione 2018-2020. Queste manifestazioni sono causate da eventi multifattoriali, in cui riveste una parte di rilievo la replicazione virale nel sistema nervoso e l'attivazione nel sistema nervoso di tutta una serie di danni, anche in questo caso innescati da mediatori immunitari, che inducono la morte neuronale e una malattia di tipo degenerativo.

La malattia è in grado di progredire lentamente nel corso degli anni, manifestandosi all'inizio in forma sostanzialmente asintomatica, al di sotto della soglia clinica, in genere visibile solo ai test neurocognitivi/neuropsicologici e senza interferenze con la normale funzione dell'attività quotidiana; poi con lievi deficit di attenzione, memoria, concentrazione, fino alla manifestazione di demenza vera e propria.

Oggi la quasi totalità delle HAND è relegata a forme asintomatiche, mentre le forme cosiddette lievi e la demenza sono intorno al 2-3% della nostra popolazione in trattamento; quindi grazie al forte impatto della terapia antiretrovirale e alla sua capacità di preservare da questo tipo di evoluzione, il fenomeno si è molto ridimensionato. Tuttavia, questi disturbi hanno una genesi multifattoriale. I pazienti HIV positivi tendono a essere più anziani e, anche in caso di virus soppresso e ben controllato, l'invecchiamento implica un fisiologico declino della funzione cognitiva. In questo contesto insistono anche fattori metabolici che, comportando l'aumento del rischio cardiovascolare e cerebrovascolare, agiscono come meccanismo di stabilizzazione di un danno di tipo degenerativo. Questo concorso di cause fa sì che, se la quota legata direttamente al virus si è drasticamente ridotta ed è riflessa nel quasi azzeramento della vecchia demenza da HIV, il problema ha comunque un peso, rendendo necessario il monitoraggio di queste funzioni soprattutto in pazienti a rischio particolarmente vulnerabili.

È stata utile la ricerca su HIV ed immunità del SNC per lo sviluppo delle conoscenze in questo campo, dato il peculiare rapporto tra il virus e la risposta immune nei suoi confronti?

Come accennato, HIV produce nel SNC una risposta immunitaria di tipo anticorpale e veicolata da molti prototipi cellulari, soprattutto linfociti. Inoltre, il sistema immunitario in risposta allo stimolo della presenza di HIV produce una serie di mediatori di rilascio che sono espressione del potenziale danno cronico neurologico. Questi mediatori immunologici che si possono ritrovare nel liquor (es. beta2 microglobulina, neopterin e proteina IP10) sono biomarcatori del danno cerebrale legato all'infezione da HIV. Pur non potendoli considerare marcatori diagnostici in senso stretto, al pari dei biomarcatori infiammatori nel plasma o nel sangue periferico, sono delle misure che possono aiutare, prevalentemente all'interno di protocolli di ricerca e di studio, a comprendere e approfondire meglio il fenomeno e caratterizzarlo dal punto di vista dei meccanismi patogenetici.

L'infezione da SARS-CoV-2 ha implicazioni neuropsichiche nei sieropositivi per HIV, ci sono analogie o differenze tra HAND e *long term COVID*?

La malattia da HIV del SNC è adeguatamente caratterizzata. In 40 anni, la ricerca sulla interconnessione tra HIV e sistema nervoso ha prodotto centinaia di lavori, innumerevoli modelli patogenetici in laboratori che, da anni, si dedicano totalmente a studiarne le dinamiche nell'infezione acuta, nell'infezione cronica e nell'infezione avanzata. La malattia da HIV nel SNC è molto ben inquadrata. Rimangono poche questioni aperte; manca ancora la chiara comprensione, ad esempio, su come i farmaci controllano i meccanismi, se esclusivamente a livello periferico o se invece c'è un valore alla neuropenetrazione. Siamo invece nel campo delle ipotesi sui meccanismi del danno del SNC da COVID-19, soprattutto per quanto riguarda la sindrome PASC (*Post-acute sequelae of COVID-19*) che si manifesta con un quadro clinico che può assumere i caratteri di cronicità o comunque di malattia persistente, a dispetto della guarigione sia biologica che clinica della fase acuta della malattia.

La caratterizzazione dal punto di vista neuropsichiatrico della PASC è ancora incompleta. È presente una forte

Il fenomeno delle HAND si è molto ridimensionato grazie al forte impatto della terapia antiretrovirale e oggi è quasi totalmente relegato alle forme asintomatiche

dominanza di quadri di tipo ansioso-depressivo, ma è difficile attribuirne la causa alle sindromi depressive successive a una malattia grave oppure stabilire che siano legate alla persistenza di uno specifico fattore scatenante. Inoltre, è controverso l'impatto neurocognitivo. Alcuni gruppi di studio, come il nostro, hanno rilevato un'elevata prevalenza di deficit cognitivo nei pazienti COVID-19, che comunque non trova riscontro in altri studi.

Nonostante COVID-19 sia una malattia in grado di evocare una risposta di tipo infiammatorio anche nella fase acuta, i biomarcatori di danno neuronale o di immunotattivazione all'interno del SNC sono scarsamente inquadrati e riproducibili. D'altronde, Sars-CoV-2 non è un virus cronicamente infettante e replicante come HIV, per cui è difficile evidenziarne il coinvolgimento nella persistenza dei sintomi neurocognitivi in persone guarite dall'infezione.

Finora, le ipotesi più sostenibili riguardano un possibile meccanismo di tipo immuno-infiammatorio che, scatenato dalla fase acuta, si mantiene nel tempo. Altri modelli patogenetici implicano la presenza di concause poiché la PASC è più frequente in pazienti con elevata comorbidità, che hanno avuto una malattia grave, che sono stati in rianimazione.

Quali sono le novità, le prospettive di “cura” in ambito HIV e SNC?

Molto si sa sul SNC e, al di là della penetrazione bassa o alta all'interno del compartimento neurologico, i farmaci disponibili sono comunque molto efficaci nel controllare l'infezione e la replicazione di HIV, e quindi di proteggere il SNC dall'infezione persistente e dal danno a lungo termine. Tuttavia, il SNC rimane un serbatoio anatomico di grande importanza, in cui HIV ha caratteristiche di

Mentre la malattia da HIV del sistema nervoso centrale è molto ben caratterizzata, sono ipotesi quelle che riguardano i meccanismi del danno del sistema nervoso centrale da COVID-19

infezione molto diverse da quelle della periferia; ci sono fenotipi virali diversi che albergano e sopravvivono nel sistema nervoso e ci sono tipi cellulari che permettono la persistenza e la replicazione del virus.

Oggi il termine “cura” rimanda a un obiettivo affrontato ma non ancora raggiunto; significa la possibilità di operare dei trattamenti che non sono solo antivirali e che insistono sulla mobilitazione del virus dai serbatoi per poterlo stanare ed eliminare dalla sua riserva naturale in modo che, in prospettiva, l'interruzione del trattamento significhi automaticamente non avere più un'infezione replicante.

Per questi motivi, il sistema nervoso rimane un fondamentale ambito di studio perché, a prescindere da disturbi cognitivi, demenza e infezioni opportunistiche, è un serbatoio importantissimo, difficile da controllare proprio per le sue caratteristiche anatomiche. Quindi le conoscenze dell'infezione da HIV nel sistema nervoso, dall'infezione acuta fino alla fase più avanzata di malattia, sono preziosissime e fondamentali per capire come predisporre modelli di eradicazione dell'HIV, perché se non si eradica il virus dal sistema nervoso sarà ben difficile eradicarlo del tutto dall'organismo.

Chi vuole approfondire l'argomento troverà a pag. 44 il report del congresso NeuroHIV 2023

Profilassi pre-esposizione all'HIV: è tempo di bilanci

Massimo Cernuschi

Unità di Malattie Infettive, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano

La PrEP, o profilassi pre-esposizione all'HIV è un trattamento farmacologico che permette di ridurre drasticamente l'acquisizione dell'infezione da persona viremica.

L'efficacia è stata dimostrata in studi clinici per l'associazione tenofovir-emtricitabina (TDF/FTC; Proud, Ipergay), tenofovir alafenamide-emtricitabina (TAF/FTC; Discover), cabotegravir iniettabile (HTPN083, HTPN084). La *Food and drug administration* (FDA) e l'*European medicines agency* (EMA) hanno già dato parere favorevole al loro utilizzo per la PrEP. In Italia, l'*Agenzia italiana del farmaco* (AIFA) ha autorizzato nel 2016 la commercializzazione di TDF/FTC in fascia C, su prescrizione specialistica e, dal maggio 2023, in fascia H, a carico del SSN, previa valutazione dei fattori di rischio. L'accesso al percorso è stato, finora, nella stragrande maggioranza dei casi da parte di persone MSM (*men who have sex with men*). L'implementazione della PrEP, insieme a una attività di *testing* più diffusa e mirata con il trattamento di tutte le persone diagnosticate con infezione da HIV è fondamentale per il raggiungimento degli obiettivi dell'*Organizzazione mondiale della sanità* - OMS per porre fine all'epidemia.

PrEP: le luci

L'utilizzo di PrEP, il trattamento del 95% delle persone con HIV e l'utilizzo di altri metodi di prevenzione possono portare realmente al blocco della diffusione dell'infezione.

La possibilità di diverse modalità di assunzione permette di costruire una profilassi personalizzata. Oltre alla classica continuativa con TDF/FTC, è possibile quella al bisogno con lo stesso farmaco per uomini che hanno rapporti saltuari, con TAF/FTC esclusivamente per chi segue lo schema continuativo, con cabotegravir *long acting* per chi preferisce (o non può, per varie ragioni) non assumere compresse quotidianamente, per fare degli esempi. In Italia è prescrivibile come profilassi solamente TDF/FTC, secondo schema al bisogno o continuativo.

L'implementazione della PrEP – insieme all'attività di testing più diffusa e il trattamento del 95% delle persone con infezione da HIV – è fondamentale per raggiungere gli obiettivi fissati dall'OMS per porre fine all'epidemia

La PrEP non deve essere esclusivamente l'utilizzo di un farmaco, ma deve rappresentare un momento di presa in carico della salute sessuale delle persone. Nelle linee guida internazionali sono consigliate alcune vaccinazioni (HAV, HPV, HBV, Mpox e possibilmente meningococco B), *counseling* e *screening* periodico delle infezioni sessualmente trasmesse (IST; lue, clamidia, gonococco, HCV)

Uno dei materiali social della compagna U=U impossibile sbagliare



compresa l'eventuale prescrizione di DoxyPEP (doxiciclina nella profilassi post-esposizione) da assumere in situazioni di alto rischio di acquisizione di IST.

In Italia viene gestita dai centri specialistici e da alcuni *Checkpoint* (Bologna, Milano, Roma), offrendo alle persone una scelta ampia e differenziata. Nei *Checkpoint*, la presenza di operatori alla pari in un ambiente demedicalizzato permette un rapporto spesso più aperto e *friendly* con gli utenti. Il *follow-up* "comportamentale" può anche permettere un intervento mirato in caso di utilizzo problematico di *chems*, particolarmente presente nei grandi centri urbani.

Le persone che accedono al programma sviluppano, nella maggior parte dei casi, coscienza di poter vivere una sessualità libera da paure, prendendo attivamente parte alla gestione della loro salute sessuale.

La gratuità del farmaco, possibile dal mese di maggio 2023 attraverso la dispensazione ospedaliera, insieme alla possibilità di acquisto presso le farmacie (anche *online*) ha dato un grande impulso, permettendo, in teoria, l'accesso anche alle fasce più disagiate della popolazione e, in effetti, il numero delle persone in PrEP sembra essere notevolmente aumentato nel nostro Paese. I dati del *Centro operativo Aids dell'Istituto superiore di sanità* (Iss-Coa) sul numero di

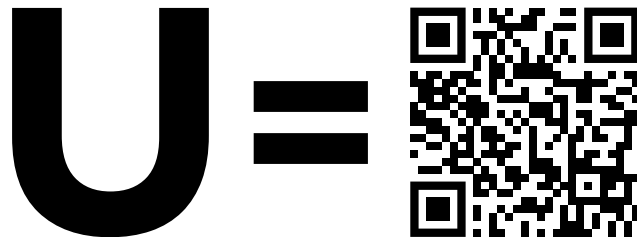
nuove infezioni da HIV registrate nel 2022 segnalano un calo molto significativo, in progressione a Milano, dove ci sono più centri clinici per infezione da HIV e dove l'attività di *testing* è molto forte sul territorio (CBVCT, cioè *Centri community based con attività di testing rapido onsite e in outreach*). Questi dati ricalcano quanto già segnalato da tempo in città in cui l'implementazione della PrEP è stata molto intensa (San Francisco, Londra, Parigi, per esempio).

PrEP: le ombre

Lo stigma e la disinformazione su questo argomento sono ancora molto diffuse nel nostro Paese, così come verso le persone con HIV. L'esistenza della PrEP è poco conosciuta, sia dalla popolazione che dalla comunità medica, e il suo utilizzo viene spesso considerato come un "via libera" al non utilizzo del profilattico.

Anche nella comunità MSM le persone che la utilizzano sono a volte stigmatizzate. Il condom è un altro, fondamentale, mezzo di prevenzione che va sempre consigliato, anche e soprattutto per la prevenzione delle altre IST, ma la persona resta libera di scegliere, e il medico deve occuparsi della salute di chi ha di fronte con un atteggiamento non giudicante, adeguando il suo intervento alle scelte delle persone.

Altre immagini della campagna per una maggiore consapevolezza sulla trasmissione di HIV



La capacità dei centri di accogliere utenti non è uniforme sul territorio italiano, creando delle disuguaglianze rilevanti. La possibilità di avere gratuitamente il farmaco solamente attraverso dispensazione ospedaliera penalizza fortemente chi non vive nelle città. AIFA ha scelto questa modalità nonostante che dal CTS del Ministero della Salute fosse stata consigliata la possibilità di ritiro presso le farmacie del territorio, dietro prescrizione su ricettario regionale da parte di specialisti. Sono stati segnalati dei periodi di rottura di *stock*, da parte di tutte le aziende produttrici di TDF/FTC generico. Queste limitazioni d'uso rendono molto più difficoltoso un accesso alla PrEP equo. La gestione ambulatoriale PrEP si aggiunge, isorisorse, alle altre attività dei centri ospedalieri che, spesso, non riescono a soddisfare in tempi rapidi le richieste. Le prime visite, soprattutto, devono essere accurate nella valutazione del percorso (*screening, counseling, vaccinazioni*) che la persona sta per intraprendere. Gli *screening* periodici per le IST non sono gestiti uniformemente sul territorio nazionale. In alcune Regioni sono prestazioni esenti (con un codice specifico) dal pagamento del *ticket*, in altre la quota a carico dell'utente rappresenta un ostacolo al percorso preventivo. La necessità di un codice di esenzione unico a livello italiano è estremamente urgente.

Stigma e scarsa informazione, anche nella comunità medica, problemi organizzativi e difformità all'accesso gratuito della profilassi sono gli ostacoli che limitano la diffusione della PrEP nel nostro paese

La gestione della PrEP nei *Checkpoint* è ostacolata, in alcuni casi, dall'impossibilità di prescrizione (gratuita) del farmaco.

Colpisce la differente visione del sistema italiano rispetto ad altri Paesi. La PrEP è uno strumento fondamentale per arrivare a zero nuove infezioni nel 2030 e deve essere implementato con risorse nuove.

Manca personale, le prestazioni devono essere gratuite, il farmaco deve essere più facilmente raggiungibile dagli utenti, deve essere fornita informazione corretta ed esaustiva alla popolazione generale, deve essere combattuto fortemente lo stigma.

Abbiamo appena iniziato, e la strada è ancora lunga e accidentata, ma l'alleanza tra clinici e società civile può portare molto lontano.

1. Centers for Disease Control and Prevention, US Public Health Service. Preexposure prophylaxis for the prevention of HIV infection in the United States 2021 - Update: a clinical practice guideline. <https://www.cdc.gov/hiv/pdf/risk/prep/cdc-hiv-prep-guidelines-2021.pdf>
2. AIFA, Delibera CdA n. 15 del 26 aprile 2023.
3. Notiziario ISS, Vol. 36, N. 11.
4. Le Guillou A, Buchbinder S, Scott H, et al. Population Impact and Efficiency of Improvements to HIV PrEP Under Conditions of High ART Coverage Among San Francisco Men Who Have Sex With Men. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2021;88(4):340-347.
5. <https://www.data.kirby.unsw.edu.au/hiv>

Significato dell'HIV-DNA nel sangue periferico e in altri compartimenti

Mirko Compagno, Livia Benedetti

UOC Malattie Infettive, Policlinico Universitario Tor Vergata, Roma

La cura dell'infezione da *Human Immunodeficiency Virus* (HIV) rappresenta una delle sfide più importanti per la salute globale. La comprensione dei *marker* di questa infezione e del loro significato nel corso della storia naturale della malattia (la diagnosi precoce, il monitoraggio della progressione della malattia e lo sviluppo di strategie terapeutiche efficaci) è cruciale. In questo contesto, l'HIV-DNA emerge come un *marker* di particolare rilevanza, fornendo informazioni preziose sulla persistenza del virus e sul suo impatto su diversi compartimenti corporei.

HIV segue un percorso biologico che coinvolge l'integrazione del suo materiale genetico mediante la formazione di HIV-DNA. Questo materiale genetico integrato persiste all'interno delle cellule infette, contribuendo alla cronicità dell'infezione e rappresentando un punto chiave della persistenza e *reservoir* nelle diverse fasi della malattia (1).

La terapia antiretrovirale (ART) inibisce la replicazione virale e permette il raggiungimento di un controllo virologico ottimale con l'abbattimento dell'HIV-RNA plasmatico e garantisce l'interruzione della progressione alla *Sindrome da immunodeficienza acquisita* (AIDS). Dopo l'inizio della ART, la presenza di HIV-DNA nel sangue periferico arriva ad un *plateau* che rimane stabile per anni nonostante un'iniziale rapida riduzione (2).

La persistenza di HIV-DNA integrato a livello dei linfociti T CD4⁺ di memoria in caso di sospensione della terapia con conseguente produzione di virioni maturi è alla base della ripresa di viremia ed è inoltre causa dello stato infiammatorio cronico dei pazienti in terapia. La replicazione residua nei serbatoi virali può infatti contribuire a mantenere lo stato di disregolazione immunitaria e ritardare il recupero immunologico nei pazienti con infezione da HIV in trattamento.

Mentre la valutazione dell'HIV-RNA è comunemente utilizzata per la diagnosi e il monitoraggio della risposta alla terapia, l'analisi dell'HIV-DNA non è utilizzata

L'HIV-DNA è un importante marcatore della persistenza del virus nei serbatoi virali ed è dimostrato il valore predittivo di progressione verso l'AIDS e di indicatore del tempo di rebound dell'HIV-RNA dopo interruzione del trattamento

nella pratica clinica, però rappresenta un importante marcatore sulla persistenza del virus nell'organismo a livello dei diversi serbatoi virali. Diversi studi supportano il valore predittivo dell'HIV-DNA nella storia naturale dell'infezione. È stato dimostrato come i livelli di HIV-DNA siano indicatori della progressione verso l'AIDS, indipendentemente dai valori di HIV-RNA e della conta delle cellule T CD4⁺. Inoltre, i livelli di HIV-DNA sono un marcatore predittivo del tempo di *rebound* dell'HIV-RNA plasmatico a seguito dell'interruzione del trattamento, con i più bassi livelli correlati con una maggiore probabilità di mantenere un migliore controllo virale (3,4).

Esistono numerosi compartimenti tissutali che fungono da *reservoir* di HIV e che si formano fin dalle prime fasi dell'infezione; essi sono rappresentati dagli organi linfoidi, dal sistema nervoso centrale, dal tratto gastrointestinale e dalle gonadi, da questi distretti, il serbatoio virale latente può riattivarsi periodicamente.

I livelli di HIV-DNA nelle cellule T CD4⁺ sono da 2 a 12 volte più elevati nel duodeno, nell'ileo, nel colon destro e nel retto rispetto al sangue periferico, probabilmente a causa di una maggiore percentuale di cellule T CD4⁺ che esprimono il co-recettore CCR5, maggiormente suscettibili all'infezione. È possibile ipotizzare che l'intestino ospiti l'80-95% di tutte le cellule infette da HIV presenti nel corpo umano e che quindi costituisca uno dei più importanti serbatoi per la persistenza della malattia (5).

Le sedi anatomiche del *reservoir* virale sono spesso poco accessibili ai farmaci (6) e molti studi sono in corso per ottenere la cura eradicante (CURE) con la finalità di possibile interruzione della ART.

I *reservoir* di HIV rappresentano il principale ostacolo all'eradicazione dell'infezione, pertanto una valutazione accurata dell'HIV-DNA potrebbe essere utile ad identificare le migliori strategie di cura. I valori di HIV-DNA possono essere utili per meglio selezionare i pazienti candidati ad una semplificazione della terapia.

Lo studio del Policlinico Universitario Tor Vergata

In questo studio condotto presso il Policlinico Universitario Tor Vergata di Roma, dal giugno 2019 al febbraio 2021, è stata valutata l'entità dell'HIV-DNA nel tessuto linfatico della mucosa intestinale (GALT) e nelle cellule del sangue periferico di pazienti in soppressione virologica (HIV-RNA <50 cp/mL da almeno 12 mesi), al fine di valutare l'impatto dell'ART sui serbatoi tissutali di HIV.

Sono stati arruolati 41 pazienti adulti con infezione da HIV-1 in terapia ART con un regime a tre farmaci (3DR) composto da un *backbone* nucleosidico più un terzo farmaco. Per ciascun paziente sono stati raccolti un campione di sangue periferico e biopsie rettali per caratterizzare il serbatoio dell'HIV nelle cellule mononucleate del sangue periferico (PBMCs) e nel GALT. Le caratteristiche della popolazione sono riportate nella **Tabella 1**.

I livelli di HIV-DNA nel GALT sono risultati significativamente correlati a

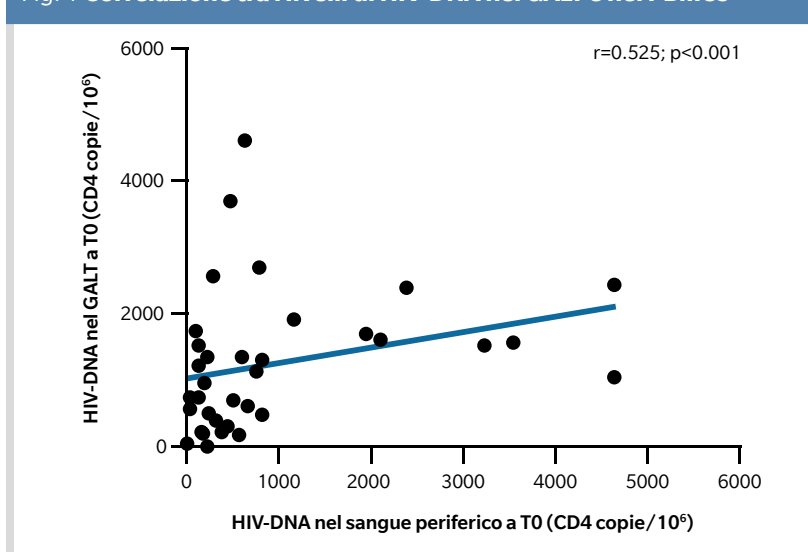
I valori di HIV-DNA possono rappresentare un marcatore della persistenza di HIV nel serbatoio virale e dell'andamento dell'infezione anche in presenza di una terapia ART efficace

Tab. 1 **Caratteristiche demografiche e cliniche della popolazione studiata**

Popolazione di studio (N=41)	
Caratteristiche Demografiche	
Età, mediana [IQR]	38.4 [24+56]
Sesso (M/F/MtF)	34/1/3
Etnia	36 Caucasici, 1 Africano, 3 Latini, 1 Asiatico
Caratteristiche Cliniche	
Conta attuale CD4+cell/μL, mediana [IQR]	742 (588 - 1065)
Conta attuale CD8+cell/μL, mediana [IQR]	745 (560 - 968)
CD4 ⁺ /CD8 ⁺ , mediana [IQR]	1.05 (0.7 - 1.3)
Viremia residua (cp/mL), mediana [IQR]	3 (2 - 6)
Durata ART (mesi), mediana [IQR]	52.5 (35.7 - 70.5)
Tempo di non rilevabilità (mesi), mediana [IQR]	44 (30.5 - 57.5)
HIV-DNA pre-ART (Log ₁₀ cp/10 ⁶ CD4)*	3.8 (3 - 4.3)
HIV Sottotipo B/non-B (%)	28/13 (68%/32%)
Classificazione CDC	14 A1, 15 A2, 1A3, 2B1, 3 B2, 3 B3, 3C3
Diagnosi dell'HIV durante la fase acuta, < 6 mesi (n/N, %)	8/41 (19.5%)
HIV-RNA blip negli ultimi 12 mesi (n/N, %)	7/41 (17%)
HIV-RNA zenith mediana [IQR] (Log ₁₀ copie/ml)	4.7 [4.3-5]
CD4 nadir mediana [IQR] (cell/μl)	453 [310-625]
ART: 3° farmaco	21 INSTI, 15 NNRTI, 5PI
ART: backbone	33 TAF/FTC, 1 TDF/FTC, 7 ABC/3TC
Tropismo virale	28 R5, 2 Tropismo misto X4/R5 11 mancanti

IQR, interquartile range; M, maschi; F, femmine; MtF, transgender woman Male to Female; CDC; Centers for disease control and prevention; ART, terapia anti-retrovirale; INSTI, inibitori dell'Integrasi; NNRTI, inibitori non nucleosidici; PI, inibitori delle proteasi; TAF, tenofovir alafenamide; FTC, emtricitabina; TDF, tenofovir disoproxil fumarato; ABC, abacavir; 3TC, lamivudina

Fig. 1 **Correlazione tra i livelli di HIV-DNA nel GALT e nei PBMCs**



I livelli di HIV-DNA, correlando con l'attivazione dei linfociti nel sangue periferico e nel tessuto linfatico della mucosa intestinale, contribuiscono all'infiammazione sistemica e all'attivazione immunitaria

quelli nei PBMCs ($p < 0.001$) (**Figura 1**), allo zenith di HIV-RNA ($p=0.05$) e alla conta dei linfociti T CD8⁺ ($p=0.009$). I valori di HIV-DNA nel sangue periferico erano direttamente correlati con lo zenith dell'HIV-RNA ($p=0.04$), la viremia residua ($p=0.05$), i linfociti T CD4⁺CD38⁺ nel GALT ($p=0.028$) e la percentuale dei CD8⁺CD38⁺ nel sangue periferico ($p=0.026$).

I valori di HIV-DNA sono risultati invece inversamente correlati al nadir dei CD4⁺ ($p=0.023$) e al rapporto CD4⁺/CD8⁺ nel sangue ($p=0.037$). I valori di HIV-DNA nel sangue periferico erano direttamente correlati con lo zenith dell'HIV-RNA ($p=0.04$), la viremia residua ($p=0.05$), i linfociti T CD4⁺CD38⁺ nel GALT ($p=0.028$) e la percentuale dei CD8⁺CD38⁺ nel sangue ($p=0.026$) e inversamente correlati al nadir dei CD4⁺ ($p=0.023$) e al rapporto CD4⁺/CD8⁺ nel sangue ($p=0.037$).

L'analisi farmacologica

Al fine di valutare quanto la penetrazione tissutale dei farmaci antiretrovirali avesse potuto influenzare i livelli di HIV-DNA, sono stati parallelamente condotti studi di dosaggio a livello dei tessuti esplorati. L'analisi farmacologica ha confermato una differenza significativa nella concentrazione del farmaco tra i compartimenti, con concentrazioni notevolmente più elevate nel plasma rispetto al tessuto rettale, confermando come i *reservoir* siano difficilmente raggiunti dalla terapia. Il rapporto concentrazioni del farmaco tessuto/plasma è risultato più elevato nei pazienti trattati con elvitegravir/cobicistat (EVG/c) e con inibitori non nucleosidici della trascrittasi (NNRTI), sia rilpivirina (RPV) che efavirenz (EFV) (rapporto me-

diano rispettivamente 2.8, 1.7 e 1.9) rispetto gli altri farmaci. Non è stata riscontrata nessuna correlazione tra le concentrazioni dei farmaci e i livelli di HIV-DNA nel GALT. Questa evidenza suggerisce che la persistenza dell'HIV-DNA nel tessuto rettale potrebbe essere indipendente dalle concentrazioni farmacologiche in questo distretto. Non è stata riscontrata inoltre alcuna differenza nei livelli di HIV-DNA nel GALT e nei PBMCs in relazione al terzo farmaco utilizzato.

Questo studio dimostra che nei pazienti sottoposti a ART 3DR e con soppressione virologica persistente, il serbatoio tissutale dell'HIV misurato come HIV-DNA totale associato alle cellule del GALT rettale, è strettamente correlato ai livelli di HIV-DNA nei PBMCs (**Figura 1**) e può essere utilizzato come *marker* valido della persistenza dell'entità del serbatoio virale.

I livelli più alti di HIV-DNA, sia nel GALT che nei PBMCs, sono correlati ad un profilo immunologico peggiore in termini di conta di linfociti T CD4⁺ e livelli più alti di linfociti T CD8⁺ nel sangue periferico, tipico di pazienti con infezione avanzata. Inoltre l'analisi in citometria a flusso ha mostrato che i livelli di HIV-DNA sulle cellule periferiche ben correlano con l'attivazione dei linfociti, con livelli più elevati nei pazienti maggiormente immunoattivati nei quali sono stati riscontrati valori più elevati di linfociti CD4⁺/CD38⁺ nel sangue periferico e maggiori valori di CD8⁺/CD38⁺ sul GALT, il che fa pensare che una maggiore quantità di virus nei serbatoi può perpetuare lo stato infiammatorio caratteristico dei pazienti positivi all'HIV.

La presenza di HIV-DNA nel GALT di pazienti in soppressione virologica ottimale conferma che la ART agisce poco sul serbatoio virale in questo tessuto (7) e che i valori di HIV-DNA possono rappresentare un marcatore importante della persistenza e dell'andamento dell'infezione da HIV anche in presenza di una terapia efficace. I risultati dello studio mostrano inoltre come i livelli di HIV-DNA contribuiscono all'infiammazione sistemica e all'attivazione immunitaria.

1. Rouzioux C, Trémeaux P, Avettand-Fenoël V. HIV DNA: a clinical marker of HIV reservoirs. *Curr Opin HIV AIDS*. 2018;13(5):389-394.
2. Assoumou L, Weiss L, Piketty C, et al; ANRS 116 SALTO study group. A low HIV-DNA level in peripheral blood mononuclear cells at antiretroviral treatment interruption predicts a higher probability of maintaining viral control. *AIDS*. 2015;29(15):2003-7.
3. Besson GJ, Lalama CM, Bosch RJ, et al. HIV-1 DNA decay dynamics in blood during more than a decade of suppressive antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2014;59(9):1312-21.
4. Chun TW, Nickle DC, Justement JS, et al. Persistence of HIV in gut-associated lymphoid tissue despite long-term antiretroviral therapy. *J Infect Dis*. 2008;197(5):714-20.
5. Kimata JT, Rice AP, Wang J. Challenges and strategies for the eradication of the HIV reservoir. *Curr Opin Immunol*. 2016;42:65-70.
6. Moretti S, Schietroma I, Sberna G, et al. HIV-1-Host Interaction in Gut-Associated Lymphoid Tissue (GALT): Effects on Local Environment and Comorbidities. *Int J Mol Sci*. 2023;24(15):12193.
7. Piketty C, Weiss L, Assoumou L, et al.; ANRS 116 SALTO Study Group. A high HIV DNA level in PBMCs at antiretroviral treatment interruption predicts a shorter time to treatment resumption, independently of the CD4 nadir. *J Med Virol*. 2010;82(11):1819-28.

L'HBV DNA intraepatico, correlazioni cliniche e terapeutiche

Gian Paolo Caviglia

Dipartimento di Scienze Mediche, Università degli Studi di Torino

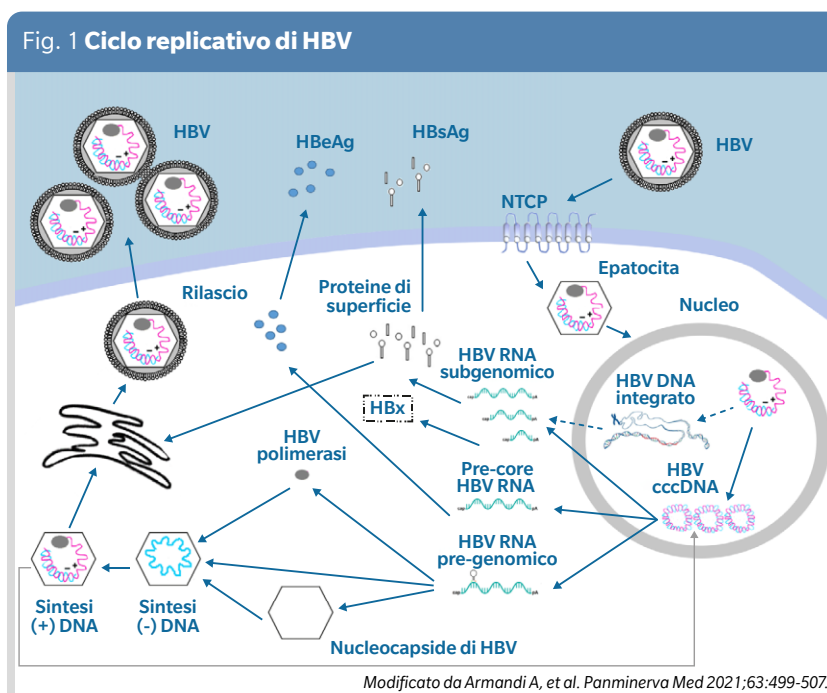
L'infezione cronica da virus dell'epatite B (HBV) resta tuttora un problema di sanità pubblica a livello mondiale con più di 300 milioni di portatori cronici di infezione; di questi, l'Organizzazione Mondiale della Sanità stima che meno del 10% sia consapevole del proprio stato di portatore. Nonostante la disponibilità di un vaccino per la prevenzione dell'infezione da HBV e antivirali sicuri ed efficaci per la soppressione della replicazione virale, l'infezione cronica da HBV è tuttora responsabile di più di 500.000 morti all'anno per cause epatologiche (1).

Biologia di HBV

Il virus dell'epatite B (HBV) è un virus a DNA il cui genoma di 3.2 Kilobasi (Kb) è racchiuso in un involucro lipoproteico. L'ingresso e l'infezione dell'epatocita da parte di un virione di HBV avviene tramite legame con il polipeptide di co-trasporto di sodio taurocolato (NTCP), con successivo rilascio del nucleocapside virale nel citoplasma (Figura 1) (2). Attraverso i pori nucleari, il DNA circolare rilassato di HBV (*relaxed circular DNA*, rcDNA) viene trasferito nel nucleo dell'epatocita e convertito in DNA circolare covalentemente chiuso (*covalently closed circular DNA*, cccDNA). Il cccDNA è responsabile della persistenza a tempo indefinito di HBV nell'epatocita infetto e funge da stampo per la trascrizione delle molecole di HBV RNA: 1) HBV RNA subgenomico; 2) pre-core RNA; 3) HBV RNA pre-genomico (pgRNA). Le molecole di RNA subgenomico fungono da trascritti per la sintesi delle proteine di superficie di HBV (*hepatitis B surface antigen*, HBsAg) e della proteina regolatoria HBx. Dal pre-core

L'origine e la determinazione dell'HBV DNA intraepatico rivestono importanti implicazioni cliniche e terapeutiche

RNA origina la proteina secretoria e (*hepatitis B e antigen*, HBeAg), mentre dal pgRNA originano le proteine core del nucleocapside, la polimerasi virale. Inoltre, il pgRNA funge da stampo per la trascrizione inversa in rcDNA. Il nucleocapside può quindi essere rivestito con le proteine di superficie e rilasciato dall'epatocita infetto, oppure indirizzato al nucleo cellulare per rifornire le scorte di cccDNA (3). Parallelamente, tramite un meccanismo non coinvolto nella produzione di nuovi virioni maturi, l'HBV DNA può integrarsi nel genoma dell'ospite.



Questo fenomeno presuppone la sintesi aberrante di molecole di HBV DNA lineari a doppia catena (*double-strand linear DNA*, dsLDNA) durante la retro-trascrizione di pgRNA. In maniera analoga, nucleocapsidi virali contenenti dsLDNA possono essere destinati alla sintesi di nuova progenie di HBV oppure riciclati nel nucleo della cellula. In quest'ultimo caso, il dsLDNA può essere incorporato nel DNA cellulare a livello di specifiche fratture genomiche, e a sua volta determinare la trascrizione di RNA virali subgenomici contribuendo alla sintesi di HBsAg e HBx (4).

Persistenza del cccDNA: implicazioni cliniche

Il cccDNA riveste un ruolo chiave nella replicazione di HBV e nel determinare la persistenza virale. I farmaci attualmente approvati per la cura dell'epatite cronica B consentono la soppressione della replicazione virale con normalizzazione della transaminasi (**risposta virologica**), e in casi limitati la perdita dell'HBsAg con o senza sieroconversione ad anti-HBs (**cura funzionale**). Tuttavia, i farmaci attualmente disponibili sono inefficaci nei confronti di cccDNA; la ricerca scientifica e farmacologica è da tempo impegnata nello sviluppo di nuovi farmaci in grado di ridurre, silenziare o eradicare il cccDNA (5). Per questo motivo, risulta fondamentale poter disporre di tecnologie e metodiche sufficientemente sensibili e specifiche in grado di identificare e quantificare correttamente il cccDNA intraepatico.

Quantificazioni del cccDNA intraepatico

Diverse tecniche sono state sviluppate e proposte per la quantificazione diretta del cccDNA intraepatico, ciascuna di esse con i propri vantaggi e limiti (**Tabella 1**) (6). Si tratta di metodiche sofisticate in biologia molecolare basate su un approccio invasivo (necessità di biopsia epatica), seguito da un indaginoso lavoro laboratoristico che consiste nell'estrazione del DNA tessutale, selettiva digestione enzimatica per la rimozione degli intermedi replicativi diversi dal cccDNA, e successiva amplificazione del cccDNA utilizzando *primer* oligonucleotidici specifici che fiancheggiano la regione del *gap* di HBV DNA (7). Date

Le tecniche per la quantificazione diretta del cccDNA intraepatico sono metodiche sofisticate che si basano su un approccio invasivo comportando la biopsia epatica

Tab. 1 **Metodi per la quantificazione di cccDNA**

Metodo	Vantaggi	Limiti
qPCR + PSAD	Efficace nella degradazione di dsLDNA; Mantiene integro il cccDNA	Poco efficace nella degradazione di rcDNA
qPCR + T5 esonucleasi	Efficace nella degradazione di rcDNA (incluso PF-rcDNA) e dsLDNA	Parziale digestione di cccDNA
qPCR + esonucleasi I/III	Efficace nella degradazione di rcDNA e dsLDNA; Mantiene integro il DNA	Inefficace nei confronti di PF-rcDNA

Metodiche di qPCR includono qPCR convenzionale e *droplet-digital* PCR. Tutte le metodiche prevedono l'utilizzo di primers specifici che fiancheggiano la regione del gap di HBV. PF-rcDNA è un intermedio replicativo di recente scoperta precursore del cccDNA. Abbreviazioni: PF-rcDNA, *protein-free relaxed circular DNA*; PSAD, *plasmid-safe ATP-dependent DNase*.

le caratteristiche peculiari di queste metodiche, l'appropriatezza è da definirsi in funzione della specifica applicazione (ad esempio: quantificazione di cccDNA in soggetti con infezione occulta da HBV vs. soggetti con infezione *overt*).

Ruolo di HBV DNA integrato nella storia naturale dell'infezione cronica da HBV e implicazioni terapeutiche

L'HBV DNA integrato rappresenta una forma stabile di DNA virale che si osserva regolarmente nei soggetti con infezione cronica da HBV. L'integrazione di HBV DNA nel genoma dell'ospite è un evento che avviene precocemente già nelle prime fasi dell'infezione virale e persiste nel corso dell'infezione. Si ritiene che sia strettamente associato alla risposta infiammatoria immuno-mediata responsabile di un danno ossidativo a carico del DNA dell'ospite, con conseguente produzione di fratture genomiche, sede di integrazione da parte di HBV (8).

Un recente studio ha evidenziato che l'integrazione di HBV DNA può avvenire in diverse regioni dell'esoma ed è presente in una considerevole quota di soggetti HBeAg-negativi con bassa viremia e limitato *reservoir* intraepatico di HBV (9). In particolare, l'integrazione a carico di geni coinvolti nella regolazione dei processi di proliferazione cellulare, oncogeni e geni oncosoppressori, conferisce agli epatociti infetti un vantaggio in termini di sopravvivenza, ponendo le basi per l'espansione clonale degli epatociti in cui alberga l'HBV DNA integrato, contribuendo quindi allo sviluppo di carcinoma epatocellulare (*hepatocellular carcinoma*, HCC).

Inoltre, studi nel modello animale hanno dimostrato che la maggior parte dei trascritti virali, da cui originano anche le proteine di superficie di HBV, provengono da HBV DNA integrato (10). Ne consegue che nel corso dell'infezione da HBV, la sintesi dell'HBsAg può derivare da due fonti distinte: sia dalla trascrizione da parte del cccDNA sia dalla trascrizione da parte del gene HBV-S integrato nel genoma dell'ospite.

Sono stati utilizzati diversi metodi per rilevare l'integrazione di HBV nel genoma della cellula ospite, anche realizzati grazie allo sviluppo e all'implementazione delle tecniche di Next Generation Sequencing

Questa caratteristica peculiare di HBV diventa estremamente rilevante nella possibilità di ottenere una cura funzionale, rendendo necessario lo sviluppo di nuovi farmaci in grado di bersagliare non solo i trascritti derivanti dal cccDNA ma anche quelli codificati dal genoma di HBV integrato. Infine recenti evidenze supportano la possibilità da parte del genoma di HBV di integrarsi nel DNA mitocondriale mediante un processo di importazione di sequenze di HBV RNA nell'organello cellulare (11); tale fenomeno potrebbe conferire plasticità metabolica ad epatociti pre-neoplastici o cellule tumorali che verrebbero positivamente selezionate favorendo la genesi tumorale.

Identificazione di HBV DNA integrato

Negli ultimi decenni sono stati utilizzati diversi metodi per rilevare l'integrazione di HBV nel genoma della cellula ospite (**Tabella 2**) (12). L'ibridazione *Southern blot* mediante sonde specifiche per HBV DNA è stato il primo metodo utilizzato per studiare e caratterizzare il fenomeno dell'integrazione virale di

HBV in campioni di HCC-HBV correlato e nel tessuto peri-lesionale. Successivamente, le tecniche in biologia molecolare (quali *Alu PCR* e *inverse nested PCR*) hanno permesso di migliorare la sensibilità e l'accuratezza dell'indagine.

Infine, lo sviluppo ed implementazione di tecniche di *Next Generation Sequencing* (NGS) ha permesso di sviluppare protocolli di sequenziamento dell'intero genoma (*Whole Genome Sequencing*, WGS), esoma (*Whole Exome Sequencing*, WES), e trascrittoma (*RNA Sequencing*, RNA-seq) che permettono di sequenziare milioni di sequenze (*reads*) in parallelo con bassissimo tasso di errore; con il costo di NGS in continua diminuzione, in futuro l'unico fattore limitante per queste metodiche sarà la disponibilità di potenza di calcolo per analizzare grandi *set* di dati.

Tab. 2 Metodi per l'identificazione dei siti di integrazione di HBV DNA

Metodo	Vantaggi	Limiti
Southern blot	Basso costo; Quantificazione assoluta	Tempo di esecuzione; Tecnicamente impegnativo; Bassa sensibilità
Alu PCR	Basso costo; Semplicità di esecuzione	Bassa sensibilità e specificità; No quantificazione assoluta
Inv PCR	Quantificazione assoluta; Alta sensibilità e specificità	Tempo di esecuzione; Tecnicamente impegnativo
WGS	Analisi complete del genoma	Ridotta profondità di sequenziamento; Costo; No quantificazione assoluta
WES	Maggior profondità di sequenziamento rispetto a WGS	Analisi limitata a sequenze codificanti; No quantificazione assoluta
RNA-seq	Maggior profondità di sequenziamento rispetto a WGS; Dati su attività trascrizionale	Analisi limitata a sequenze codificanti espresse; No quantificazione assoluta

1. GBD 2019 Hepatitis B Collaborators. Global, regional, and national burden of hepatitis B, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2022;7:796-829.
2. Armandi A, Rosso C, Ribaldone DG, Caviglia GP. Moving towards core antigen for the management of patients with overt and occult HBV infection. *Panminerva Med* 2021;63:499-507.
3. Nassal M. HBV cccDNA: viral persistence reservoir and key obstacle for a cure of chronic hepatitis B. *Gut* 2015;64:1972-1984.
4. Bill CA, Summers J. Genomic DNA double-strand breaks are targets for hepadnaviral DNA integration. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:11135-11140.
5. Jin Y, Wang S, Xu S, et al. Targeting hepatitis B virus cccDNA levels: Recent progress in seeking small molecule drug candidates. *Drug Discov Today* 2023;28:103617.
6. Zhang H, Tu T. Approaches to quantifying hepatitis B virus covalently closed circular DNA. *Clin Mol Hepatol* 2022;28:135-149.
7. Caviglia GP, Abate ML, Tandoi F, et al. Quantitation of HBV cccDNA in anti-HBe-positive liver donors by droplet digital PCR: A new tool to detect occult infection. *J Hepatol* 2018;69: 301-307.
8. Pollicino T, Caminito G. HBV-Integration Studies in the Clinic: Role in the Natural History of Infection. *Viruses* 2021;13: 368.
9. Svicher V, Salpini R, Piermatteo L, et al. Whole exome HBV DNA integration is independent of the intrahepatic HBV reservoir in HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Gut* 2021;70:2337-2348.
10. Wooddell CI, Yuen MF, Chan HL, et al. RNAi-based treatment of chronically infected patients and chimpanzees reveals that integrated hepatitis B virus DNA is a source of HBsAg. *Sci Transl Med* 2017;9:eaan0241.
11. Giosa D, Lombardo D, Musolino C, et al. Mitochondrial DNA is a target of HBV integration. *Commun Biol* 2023;6:684.
12. Budzinska MA, Shackel NA, Urban S, et al. Cellular Genomic Sites of Hepatitis B Virus DNA Integration. *Genes* 2018;9:365.

La gestione del paziente che ha eliminato l'HCV

Marco Sacco, Giorgio Maria Saracco

Cattedra di Gastroenterologia, Dipartimento di Scienze Mediche, Università di Torino

Con l'avvento dei farmaci anti-virali ad azione diretta (DAA), più del 95% dei pazienti con infezione da virus C (HCV) elimina definitivamente il virus, indipendentemente dallo stadio di fibrosi epatica.

Una volta ottenuta la *clearance* virale, il paziente con fibrosi epatica lieve-moderata ($\leq F2$), senza co-morbidità epatiche rilevanti e senza manifestazioni extra-epatiche virus-indotte può essere dimesso dal *follow-up* (1). Rimangono invece le incertezze riguardanti i pazienti con fibrosi epatica avanzata, con segni di ipertensione portale clinicamente rilevante, con manifestazioni extra-epatiche persistenti.

Quali pazienti devono proseguire la sorveglianza ecografica per l'epatocarcinoma?

L'eliminazione dell'HCV mediante DAA riduce ma non elimina il rischio di sviluppare carcinoma epatocellulare (HCC) nei pazienti con malattia epatica cronica avanzata e tale rischio sembra permanere per molti anni (2). Per questo motivo, vi è accordo generale sul fatto che i pazienti cirrotici dovrebbero essere sottoposti a sorveglianza dell'HCC mediante ecografia epatica semestrale dopo aver raggiunto una risposta virologica sostenuta (SVR), ma le linee guida internazionali divergono per quanto riguarda il *follow-up* dei pazienti F3, cioè con stadio di fibrosi pre-cirrotica.

Secondo le linee guida dell'*American Association for the Study of Liver Diseases* (AASLD) (3), i pazienti con fibrosi epatica F3 che ottengono una SVR possono essere dimessi in sicurezza, mentre le linee guida europee (4) sono più stringenti e raccomandano un'ecografia ogni 6 mesi sia negli F3 che negli F4, indipendentemente dai risultati dei test non invasivi (NIT) eseguiti prima e dopo il raggiungimento della SVR. Questa discrepanza si basa principalmente sulla difficoltà nel definire con precisione i pazienti con fibrosi F3; inoltre, lo stadio istologico non è l'unico predittore di HCC e per questo motivo esiste attualmente

I pazienti con fibrosi epatica avanzata associata a ipertensione portale clinicamente significativa e/o manifestazioni extra-epatiche necessitano ancora di monitoraggio post-SVR

un consenso generale sul fatto che l'attribuzione allo stadio F3 dovrebbe dipendere non solo da aspetti istologici/elastografici, ma anche da variabili ecografiche, cliniche e biochimiche al fine di prevedere con precisione il rischio di HCC su base individuale. Ad oggi, diversi studi hanno cercato di definire i NIT più efficaci e i relativi algoritmi per identificare chi seguire nel tempo, in modo da evitare esami e visite non necessarie, liberando risorse per i pazienti ad alto rischio di sviluppare HCC.

Sebbene non si sia raggiunta una validazione definitiva, l'utilizzo di algoritmi pre- e post-terapia che si basano sulla variazione della *stiffness* epatica e del FIB-4 (valore numerico che si basa sull'età del paziente moltiplicato il valore delle AST fratto la conta piastrinica moltiplicata per la radice quadrata del valore delle ALT) sembra essere l'approccio che attira maggiori consensi (Tabella 1).

Quali pazienti devono proseguire la sorveglianza endoscopica per le varici esofagee?

I pazienti cirrotici HCV-positivi che ottengono una SVR con DAA mostrano una progressiva diminuzione della pressione portale durante il *follow-up* riducendo il rischio di sanguinamento da varici. Tuttavia, l'ipertensione portale clinicamente significativa può persistere in una percentuale significativa di essi. Questa osservazione ha un importante impatto clinico e quindi influenza la nostra politica di *screening* e sorveglianza delle varici esofagee (EV) nei pazienti guariti dall'infezione. Le attuali linee guida (5) raccomandano l'uso di NIT come l'elastografia

epatica (TE) e la conta piastrinica per ridurre lo *screening* endoscopico: i pazienti che mostrano una misurazione della rigidità epatica (LSM) <15 kPa e una conta piastrinica >150.000/mm³ possono tranquillamente evitare l'endoscopia in quanto hanno un rischio molto basso (<5%) di varici che necessitano di trattamento (6).

Secondo il *Baveno VII Consensus Workshop* (5), questi pazienti – definiti come portatori di status Baveno VII favorevole – possono essere seguiti in sicurezza mediante la ripetizione annuale della TE e della conta piastrinica. Ciò che è ancora oggetto di dibattito è il *timing* ottimale

per l'endoscopia di sorveglianza nei pazienti guariti che mostrano uno status Baveno VII pre-terapia sfavorevole. Secondo le ultime raccomandazioni di Baveno VII, nei pazienti compensati senza comorbidità e senza EV basali

L'utilizzo di algoritmi pre- e post-terapia che si basano sulla variazione della stiffness epatica e del FIB-4 sembra essere l'approccio in questi pazienti che attira maggiori consensi

Tab. 1 Studi proponenti algoritmi predittivi di insorgenza di HCC in pazienti con SVR

Studi	Fibrosi	Variabili incluse	Algoritmo	Classi di rischio	% HCC secondo le classi di rischio
Hiraoka 2019	F1 – F4	<ul style="list-style-type: none"> Sesso FIB-4 dopo SVR αFP dopo SVR 	1 punto per ogni variabile	0 - 3	0% vs 32.8% a 2 anni
Ilio 2019	F1 – F4	<ul style="list-style-type: none"> FIB-4 > 2.67 dopo SVR αFP > 4.6 ng/mL dopo SVR 	1 punto per ogni variabile	0 - 3	0% vs 13.6% a 2 anni
Watanabe 2019	F1 – F4	<ul style="list-style-type: none"> FIB-4 pre e post terapia αFP pre e post terapia Albumina Sesso 	1 punto per ogni variabile	0 - 3	0.4% vs 16.4% a 2 anni
Abe 2020	F4	<ul style="list-style-type: none"> ALBI < o ≥ 2.3 Piastrine < o ≥ 8.2 x 10⁴/mm³ Diabete si/no 	1 punto per ogni variabile	0 - 3	3.1% vs 41.2% a 4 anni
Alonso-Lopez 2020	F3 – F4	<ul style="list-style-type: none"> Stiffness epatica ≤ o > 17.3 kPa Albumina < o ≥ 4.2 g/dL FIB-4 ≤ o > 3.7 	1 punto per ogni variabile	0 - 6	0.4% vs 19% a 3 anni
Fan 2020	F4	<ul style="list-style-type: none"> Età Sesso Bilirubina Albumina Piastrine 	Formula matematica	<50 basso rischio 50 – 60 rischio intermedio >60 alto rischio	1.9% vs 9.5% a 3 anni
Shiha 2020	F3 – F4	<ul style="list-style-type: none"> Età Sesso Albumina αFP F3 o F4 	0 – 3.5 punti per variabile	0 - 3	0.1% vs 9.5% a 3 anni
Tani 2020	F1 – F4	<ul style="list-style-type: none"> Età αFP 	1 punto per ogni variabile	0 - 3	1.26% vs 18.37% a 3 anni
Azzi 2022	F3 – F4	<ul style="list-style-type: none"> Età Sesso Genotipo 3 Ipercolesterolemia Albumina Bilirubina Varici FIB-4 > 3.25 	1 – 4 punti per variabile	<7 basso rischio 7 – 12 rischio intermedio >12 alto rischio	1.65% vs 18.96% a 3 anni
Caviglia 2022	F4	<ul style="list-style-type: none"> ALBI 	> -2.79	≤ -2.79 basso rischio > -2.79 alto rischio	0.5% vs 10.7% a 5 anni
Mawatari 2022	F1 – F4	<ul style="list-style-type: none"> Età Sesso Acido ialuronico αFP a fine terapia Albumina a fine terapia 	1 – 2 punti per variabile	0 – 2 basso rischio 3 – 4 rischio intermedio 5 – 6 rischio alto	0.6% vs 27.1% a 4 anni
Semmler 2022	F3 – F4	<ul style="list-style-type: none"> Età Albumina αFP Stiffness epatica post-terapia 	1 – 3 punti per variabile	0 – 3 basso rischio 4 – 9 alto rischio	0% vs 16.5% a 4 anni
Wang 2022	F1 – F4	<ul style="list-style-type: none"> SVR Diabete FIB-4 < o ≥ 2.87 	1 punto per variabile	0 basso rischio 1 rischio intermedio 2 – 3 alto rischio	2.52% vs 39.65% a 10 anni

HCC, carcinoma epatocellulare; SVR, risposta virologica sostenuta; αFP, alfa fetoproteina; ALBI, score albumina-bilirubina.

o piccole (F1) prima della terapia, la sorveglianza endoscopica dovrebbe essere mantenuta se non si verifica un miglioramento dello status mentre può essere sospesa in caso di miglioramento, cioè LSM < 12 kPa e conta piastrinica > 150.000/mm³. In coloro i quali dimostravano varici a rischio pre-terapia, il *follow-up* endoscopico va mantenuto in assenza di miglioramento dello status mentre l'endoscopia dovrebbe essere comunque ripetuta dopo 1-2 anni dall'ottenimento della SVR nei pazienti che abbiano migliorato il loro status Baveno VII.

Qualora si verificasse la scomparsa delle varici, la sorveglianza endoscopica e la terapia con beta-bloccanti non selettivi andrebbero sospesi (Figura 1). Va segnalato tuttavia, che la forza della raccomandazione e il livello di evidenza sono bassi (C2).

Qual è il decorso dei pazienti con manifestazioni extra-epatiche?

L'impatto a lungo termine della SVR sulle manifestazioni extra-epatiche (EM) correlate all'HCV non è ancora conosciuto, a causa del breve *follow-up*; tuttavia i dati preliminari (7) sembrano confortanti anche se persistono ancora numerose "zone grigie". Una delle EM più frequenti dell'HCV è la crioglobulinemia mista (MC) presente in circa il 40-60% dei pazienti di cui il 5-30% è sintomatico.

La MC può evolvere in linfoma in una minoranza di casi. Nella maggioranza dei pazienti guariti dall'infezione virale si osserva scomparsa della MC e della sintomatologia ad essa correlata, ma una minoranza non sperimenta benefici duraturi, suggerendo un punto di non ritorno.

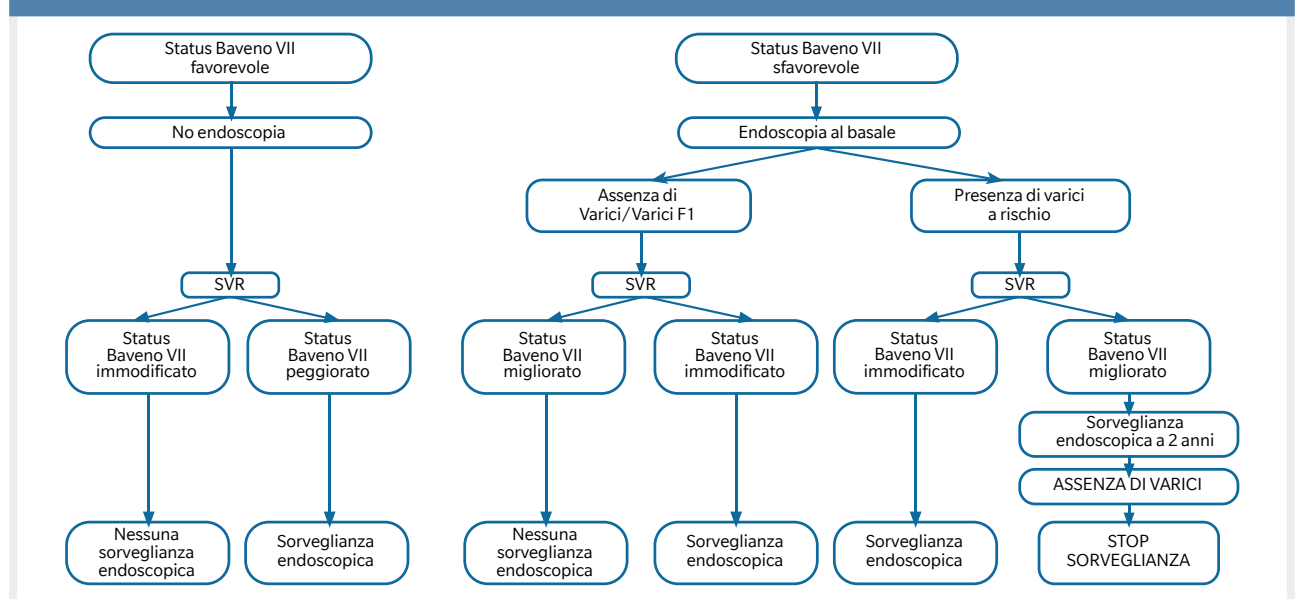
L'eliminazione dell'HCV riduce il rischio di recidiva dopo la remissione iniziale e migliora la sopravvivenza libera da progressione nei pazienti HCV positivi con linfomi indolenti a cellule B (linfoma della zona marginale, linfoma linfoplasmocitico, linfoma diffuso a grandi cellule B). Questi risultati hanno consentito la formulazione di linee guida raccomandanti la terapia antivirale con DAA prima della somministrazione della chemioterapia (o nelle forme più avanzate, durante la somministrazione) nei pazienti con HCV.

Manifestazioni neurologiche e neuropsichiatriche possono verificarsi in circa il 15-45% dei pazienti con epatite cronica da virus C, principalmente a causa di vasculite crioglobulinemica. La SVR induce sia una significativa riduzione del dolore neuropatico associato a neuropatia periferica sia un beneficio clinico sulle affezioni neuropsichiatriche e cognitive legate all'infezione da HCV.

Il rene è un bersaglio rilevante dell'attività extra-epatica dell'HCV, pertanto è ragionevole supporre che il raggiungimento della SVR possa diminuire l'incidenza delle malattie renali *de novo* e migliorare le nefropatie concomitanti. In effetti, la terapia antivirale è efficace nel ridurre l'incidenza della malattia renale nei pazienti

La politica di screening e sorveglianza delle varici esofagee è influenzata dalla possibilità che l'ipertensione portale clinicamente significativa possa persistere in una quota significativa di pazienti

Fig. 1 Consensus Conference di Baveno VII: sorveglianza endoscopica dei pazienti cirrotici guariti dall'infezione da virus C



L'individuazione delle varici esofagee con strumenti non invasivi sensibili e specifici sarà la prossima sfida per consentire la loro gestione ottimale ed evitare una sorveglianza generalizzata

ti con epatite cronica C e nel rallentare la progressione della malattia renale cronica.

Numerosi studi hanno dimostrato un effetto causale diretto e indiretto dell'HCV sulle malattie cardiovascolari (CVD). L'ottenimento della SVR tramite DAA determina una riduzione dell'aterosclerosi (8) e un miglioramento delle funzioni endoteliali. Esistono prove robuste che la SVR indotta dai DAA sia associata in modo indipendente alla diminuzione degli eventi cardiovascolari anche se sono necessari ulteriori studi a lungo termine prima di trarre conclusioni definitive.

Infine, numerosi studi hanno valutato l'impatto dell'eliminazione virale sull'insorgenza di insulino-resistenza (IR) e diabete mellito (DM); una significativa riduzione del rischio di IR e DM è riconosciuto dalla grande maggioranza di essi, mentre l'impatto a lungo termine della

SVR indotta da DAA sul controllo glicometabolico e suo potenziale effetto clinico sul fegato nei pazienti diabetici rimane controverso, anche se uno studio recente (9) con adeguato *follow-up* ha confermato la persistenza degli effetti benefici sul valore dell'HbA1c e sul rischio di HCC.

Conclusioni

La svolta epocale nella cura dell'epatite C rappresentata dai DAA sta determinando la netta riduzione della mortalità non solo fegato-correlata ma anche di quella legata alle manifestazioni extra-epatiche del virus.

Nonostante questi indubbi successi, rimangono categorie di pazienti con fibrosi epatica avanzata associata ad ipertensione portale clinicamente significativa e/o con manifestazioni extra-epatiche non risolte dall'eliminazione del virus che necessitano tuttora di un monitoraggio clinico, endoscopico ed ecografico onde cogliere precocemente (e quindi guarire) eventuali viraggi discariocinetici o comparsa di varici a rischio.

L'individuazione di questi pazienti con NIT sensibili e specifici sarà la prossima sfida per consentire la loro gestione ottimale da un lato ed evitare una sorveglianza generalizzata, inutile e costosa, dall'altro.

1. Broquetas T, Herruzo-Pino P, Mariño Z, et al. Elastography is unable to exclude cirrhosis after sustained virological response in HCV-infected patients with advanced chronic liver disease. *Liver Int.* 2021;41:2733-2746.
2. Ioannou GN, Beste LA, Green PK, et al. Increased risk for hepatocellular carcinoma persists up to 10 years after HCV eradication in patients with baseline cirrhosis or high FIB-4 scores. *Gastroenterology.* 2019;157:1264-1278.
3. Ghany MG, Morgan TR, Panel A-IHCG. Hepatitis C guidance 2019 update: American Association for the Study of Liver Diseases- Infectious Diseases Society of America recommendations for testing, managing and treating hepatitis C virus infection. *Hepatology.* 2020;71:686-721.
4. European Association for the study of the Liver. EASL recommendations on treatment of Hepatitis C. Final update of the series. *J Hepatol.* 2020;73:1170-1218.
5. De Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, et al. Baveno VII – Renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol.* 2022;76:959-974.
6. Semmler G, Lens S, Meyer EL, et al. Non-invasive tests for clinically significant portal hypertension after HCV cure. *J Hepatol.* 2022;77:1573-1585.
7. Cacoub 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;67:2025-2034.
8. Petta S, Adinolfi LE, Fracanzani AL, et al. Hepatitis C Virus eradication by direct-acting antiviral agents improves carotid atherosclerosis in patients with severe liver fibrosis. *J Hepatol* 2018;69: 18-24.
9. Ciancio A, Ribaldone DG, Dotta A, et al. Long-term follow-up of diabetic and non-diabetic patients with chronic hepatitis c successfully treated with direct acting antiviral agents. *Liver Int.* 2021;41:276-287.

La candidiasi invasiva intra-addominale: un nemico potenzialmente mortale

Matteo Rinaldi^{1,2}

¹Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Alma Mater Studiorum Università di Bologna.

²Unità di Malattie Infettive, Dipartimento gestione integrata del rischio infettivo, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna.

La candidiasi invasiva intra-addominale (CIA) rappresenta tutt'oggi una sfida, in quanto fra le candidiasi invasive resta la più difficile da diagnosticare e, nonostante lo sviluppo di nuovi farmaci più efficaci e meno tossici, rimane gravata da una elevatissima mortalità.

Candida è definibile come un temporaneo o permanente abitante della flora endogena intestinale, la cui crescita è in equilibrio fra gli altri batteri colonizzanti ed il sistema immunitario dell'ospite. Tuttavia, quando la microflora intestinale viene alterata da insulti esterni (chirurgia addominale, terapie antibiotiche, immunodepressione), il microorganismo può invadere la cavità addominale.

Fattori di rischio

Nonostante negli anni siano stati identificati vari fattori di rischio per lo sviluppo di CIA, la prevalenza negli studi disponibili rimane piuttosto eterogenea, anche in popolazioni altamente selezionate. Tuttavia, si stima che un 30-40% dei pazienti affetti da peritonite secondaria o terziaria possa sviluppare una CIA, con una mortalità che si attesta intorno al 25-60% (1). Fra i pazienti con infezioni intra-addominali, il riscontro di *Candida* da materiale intraperitoneale è considerato come un fattore di rischio indipendente per evoluzione sfavorevole. Al fine di tentare di abbattere questa elevatissima mortalità, la corretta gestione della CIA ne prevede il rapido riconoscimento, il controllo – spesso chirurgico – del sito di infezione, ed infine una pronta introduzione di una terapia antifungina attiva *in vitro* (2). Sebbene non siano stati identificati specifici fattori predittivi di mortalità, la prognosi del paziente con CIA può essere influenzata dall'estensione

Nei pazienti con infezioni intra-addominali, il riscontro di candida da materiale intraperitoneale è considerato come fattore di rischio indipendente per evoluzione sfavorevole

dell'infezione, dall'origine dell'infezione non appendicolare e, relativamente all'ospite, dallo stato di immunosoppressione, l'età ed altre comorbidità.

Generalmente, il paziente ad alto rischio per CIA è quello con storia recente di interventi chirurgici maggiori, e con lungo ricovero in terapia intensiva. In modo più specifico, è il re-intervento chirurgico che aumenta il rischio di CIA, in particolare se reso necessario da una nuova perforazione intestinale. Allo stesso modo, la deiscenza di una recente anastomosi, in particolare se a livello del trat-

Tab. 1 Fattori di rischio per candidiasi intra-addominale

Fattori di rischio	Note
Specifici	
Chirurgia addominale ricorrente	Inclusa laparoscopia
Perforazione tratto gastrointestinale	Perforazione ricorrente e/o perforazione non trattata nell'arco di 24 ore
Deiscenza anastomosi gastroenterica	In particolare se a livello gastroenterico alto (ileo)
Colonizzazione da <i>Candida</i> spp. multisito	
Non specifici	
Insufficienza renale acuta	
Presenza di "device" vascolare	
Nutrizione parenterale totale	
Ricovero in terapia intensiva	Il rischio aumenta se >14 giorni
Terapia antibiotica prolungata	In particolare se a spettro esteso
Diabete	In particolare se non controllato
Immunosoppressione	

Tab. 2 **Principali trial randomizzati condotti per il trattamento della candidiasi invasiva**

Studio	Indicazione	Farmaco	N° pazienti	N° di CIA	Outcome favorevole
Mora-Duarte, NEJM 2002	Trattamento di candidiasi invasiva	Caspofungina vs. AmB deossicolato	109 vs. 115	7.3% vs. 7.2%	73.4% vs. 61.7%
Pappas, CID, 2007	Trattamento di candidiasi invasiva	Micafungina 100 mg vs. 150 mg vs. Caspofungina	191 vs. 199 vs. 188	3.1% vs. 3.5% vs. 4%	66.7% vs. 57.1% vs. 40%
Van der Geest, BMC Inf Dis, 2016	Trattamento di candidiasi invasiva	Micafungina vs. Anidulafungina	30 vs. 33	57% vs. 63%	67% vs. 70%
Thompson, The Lancet, 2023	Trattamento di candidiasi invasiva	Rezafungina vs. Caspofungina	100 vs. 99	30% vs. 31%	55% vs. 52%
Kuse, The Lancet, 2007	Trattamento di candidiasi invasiva	AmB liposomale vs. Micafungina	190 vs. 202	5.8 vs. 8.4%	72.7% vs. 82.4%
Timsit, JAMA, 2016	Terapia empirica in alto rischio	Micafungina vs. placebo	131 vs. 129	9% vs. 12%	68% vs. 60.2%

to intestinale alto, è riconosciuto come fattore di rischio. Vi sono poi altri fattori già ritenuti significativi per le altre forme di candidiasi invasiva, quali la colonizzazione multi-sito, la presenza di cateteri vascolari centrali e l'esposizione prolungata a terapie antibiotiche ad ampio spettro (**Tabella 1**) (3).

Dati di sorveglianza derivati da coorti europee confermano che, fra le specie responsabili, *C. albicans* è predominante (65-80%), anche se studi più recenti suggeriscono un progressivo *shift* verso specie non-*albicans*. In generale, il 92% delle CIA è determinato da 5 specie: *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* e *C. krusei* (4). A questo proposito, uno dei punti cruciali su cui ruota la gestione e l'evoluzione clinica delle CIA risiede nella diagnosi microbiologica.

Storicamente, la microbiologia standard ha una bassa *performance* verso *Candida* spp., in particolare da materiale intra-addominale, ove la sensibilità non va oltre al 60-70%. Ciò è anche determinato dal fatto che la concomitante candidemia è un evento molto raro: uno studio recente condotto in pazienti con CIA ne ha dimostrato un'incidenza intorno al 7% (5). Inoltre, il ruolo patogeno di *Candida* spp. nel contesto di una peritonite polimicrobica resta non del tutto definito (6).

Limiti dei metodi colturali

L'eventuale ritardo nell'instaurare il trattamento antifungino legato a questa scarsa affidabilità dei metodi colturali standard insieme ad un inevitabile protrarsi del tempo necessario per l'isolamento tramite esame colturale sono in parte causa dell'elevata mortalità in questo particolare *setting*. Per questo motivo negli ultimi anni generalmente si adotta un approccio *pre-emptive* ovvero l'introduzione di un antifungino in presenza di segni/sintomi di infezione in pazienti con fattori di rischio. Il problema, che è stato

lampante già dai primi studi comparativi su questa strategia, risiede nel fatto che l'incidenza di CIA, anche in popolazioni selezionate, non sembrerebbe così alta da giustificare un approccio *pre-emptive* universale. Per tali motivi sono stati implementati nuovi *marker*, diretti od indiretti, in grado di avere alta accuratezza e rapidità di refertazione. Molti autori hanno proposto la determinazione sierica del (1-3) Beta-D-Glucano (BDG), componente della parete cellulare di *Candida* spp., come marcatore indiretto di infezione. Tale indagine ha alcuni punti di forza, fra cui la rapidità di refertazione ed un elevatissimo valore predittivo negativo.

Inizialmente, diversi studi hanno utilizzato un approccio BDG-guidato (in alcuni casi anche almeno due valori positivi) per introdurre o confermare una terapia empirica antifungina. Tuttavia, tale indagine risente di falsi positivi, dovuti a concomitante utilizzo di emodialisi, albumina o altre condizioni. Inoltre, la soluzione di continuo intestinale è già di per sé una causa di BDG - falsamente - positivo.

Recenti studi, fra cui un *trial* randomizzato, hanno dimostrato come sfruttare l'alto valore predittivo negativo per sospendere una eventuale terapia antifungina empirica. Con tale approccio si è dimostrata una netta riduzione della prescrizione di antifungini, idealmente non necessari, senza un impatto significativo sulla mortalità. È da notare tuttavia che alcuni ceppi di *Candida* spp., tra cui *C. glabrata*, sono associati a valori di BDG sierici pressoché negativi. In questo contesto, l'utilizzo della biologia molecolare (il cosiddetto T2 *Candida panel*), potrebbe determinare una vera rivoluzione nella diagnostica di una patologia così difficile considerando l'elevatissima sensibilità e rapido *turnover*.

Anche la singola scelta della molecola antifungina merita una riflessione. Il tessuto intra-addominale può, per

certi versi, essere definito come un *santuario*, ovvero un sito in cui è difficile assicurare concentrazioni di farmaco sufficienti.

Approccio terapeutico

Al fine di ottimizzare l'efficacia antimicrobica e, dall'altro lato, di ridurre il rischio di resistenze è necessario utilizzare molecole che posseggano una cinetica favorevole per il sito di infezione. Nonostante non esistano *trial* randomizzati specificamente orientati verso il trattamento della CIA, alcuni dati ci vengono forniti indirettamente da studi focalizzati sul trattamento della candidiasi invasiva in generale. In questi studi non è mai stata dimostrata una superiorità di una molecola sull'altra (**Tabella 2**).

Gli azoli (in particolare fluconazolo) garantiscono una penetrazione sufficiente in addome, ma vari studi hanno dimostrato una maggiore percentuale di fallimento terapeutico se comparati con farmaci con attività fungicida (7). Inoltre è ampiamente dimostrato un progressivo incremento di resistenza a fluconazolo sia nei ceppi *albicans* che non-*albicans*, rendendo l'utilizzo di questo farmaco quantomeno rischioso, in particolare nel paziente critico. Le echinocandine sono i farmaci di prima scelta in questo specifico *setting*, ma sta emergendo l'evidenza che la penetrazione intra-addominale potrebbe essere subottimale, potenzialmente favorendo l'insorgenza di resistenze. Essendo altamente legate all'albumina plasmatica, solo una piccola frazione libera è in grado di

È necessario utilizzare molecole con cinetica favorevole per il tessuto addominale in modo da garantire efficacia antimicrobica e ridurre il rischio di resistenze

raggiungere lo spazio extravascolare. Sono inoltre influenzate dal peso corporeo. Tutti questi elementi hanno portato alcuni autori a suggerire dosaggi maggiori per il trattamento della CIA (8).

Amphotericina B liposomiale (L-AmB), significativamente meno nefrotossica rispetto alle precedenti formulazioni, può essere un'ottima alternativa, anche se sicuramente meno maneggevole rispetto alle echinocandine, che sono generalmente ben tollerate. L-AmB è caratterizzata da attività fungicida concentrazione dipendente, estremamente legata al picco plasmatico raggiunto. Una recente revisione sistematica della letteratura ha concluso che il farmaco possiede attività fungicida anche in siti difficili da raggiungere, quali il peritoneo (9). Il dosaggio generalmente consigliato per il trattamento della CIA è 3 mg/Kg al giorno. Considerando la peculiare cinetica del farmaco, con un'azione strettamente legata al picco plasmatico raggiunto, alcuni autori hanno ipotizzato una prima dose a 5 mg/Kg, garantendo in questo modo una copertura sufficiente per almeno 3 giorni, per poi riprendere un dosaggio standard qualora il risultato del BDG basale fosse positivo (10).

1. Montravers P, Dupont H, Gauzit R, et al. Candida as a risk factor for mortality in peritonitis. Crit Care Med [Internet]. 2006;34(3):646-52.
2. Ostrosky-Zeichner L, Pappas PG. Invasive candidiasis in the intensive care unit. Crit Care Med. 2006;34(3):857-63.
3. Bassetti M, Marchetti M, Chakrabarti A, et al. A research agenda on the management of intra-abdominal candidiasis: results from a consensus of multinational experts. Intensive Care Med. 2013;39(12):2092-106.
4. Bassetti M, Righi E, Ansaldi F, et al. A multicenter multinational study of abdominal candidiasis: epidemiology, outcomes and predictors of mortality. Intensive Care Med. 2015;41(9):1601-10.
5. Bassetti M, Vena A, Giacobbe DR, et al. Risk Factors for Intra-Abdominal Candidiasis in Intensive Care Units: Results from EUCANDICU Study. Infect Dis Ther. 2022;11(2):827-40.
6. Clancy CJ, Nguyen MH. Finding the 'missing 50%' of invasive candidiasis: how nonculture diagnostics will improve understanding of disease spectrum and transform patient care. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 2013;56(9):1284-92.
7. Gafter-Gvili A, Vidal L, Goldberg E, et al. Treatment of invasive candidal infections: systematic review and meta-analysis. Mayo Clin Proc. 2008;83(9):1011-21.
8. Liu X, Liu D, Pan Y, Li Y. Pharmacokinetic/pharmacodynamics variability of echinocandins in critically ill patients: A systematic review and meta-analysis. J Clin Pharm Ther. 2020;45(6):1207-17.
9. Keane S, Geoghegan P, Povoja P, et al. Systematic review on the first line treatment of amphotericin B in critically ill adults with candidemia or invasive candidiasis. Expert Rev Anti Infect Ther. 2018;16(11):839-47.
10. Rinaldi M, Bartoletti M, Bonazzetti C, et al. Tolerability of pulsed high-dose L-AmB as pre-emptive therapy in patients at high risk for intra-abdominal candidiasis: A phase 2 study (LAMBDA study). Int J Antimicrob Agents. 2023;62(6):106998.

Nuove linee guida per la diagnosi di endocardite

Renato Pascale^{1,2}

¹U.O. Malattie Infettive, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Policlinico Sant'Orsola, Bologna ²Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche (DIMEC), Alma Mater Studiorum, Università di Bologna, Bologna

L'endocardite infettiva (EI) è una patologia caratterizzata da elevata morbilità e mortalità (1). Una diagnosi tempestiva è di cruciale importanza per migliorare l'outcome dei pazienti affetti da EI. Recentemente, nell'agosto 2023, è stato pubblicato un aggiornamento dei celebri Criteri di Duke, universalmente utilizzati per la diagnosi dell'EI (2). Poco tempo dopo, nel settembre 2023, la Società Europea di Cardiologia (*European Society of Cardiology*, ESC) ha reso pubbliche le nuove linee guida per il *management* dei pazienti con EI, comprendendo al loro interno una sezione dedicata alla diagnosi (3). Sebbene pubblicati a breve distanza l'uno dall'altro, i due documenti presentano alcune differenze, dovute alle diverse finalità per cui sono stati creati. I criteri di Duke nascono come *strumento di ricerca clinica*, finalizzato alla standardizzazione della definizione di EI, condizione estremamente variabile nelle sue caratteristiche cliniche. L'obiettivo delle linee guida ESC è invece quello di fornire delle raccomandazioni chiare e semplici che possano assistere il clinico nel management del paziente con EI.

Aggiornamento 2023 dei Criteri di Duke

I criteri di Duke sono stati pubblicati nel 1994 (4), aggiornati per la prima volta nel 2000 (5) e, successivamente, nel 2015 (6). Il progresso delle metodiche diagnostiche e l'aumento delle popolazioni a rischio di sviluppare EI hanno richiesto e continueranno a richiedere un costante aggiornamento di tali criteri. A partire dal 2021, la Società Internazionale delle Infezioni cardiovascolari (*International Society for Cardiovascular Infectious Diseases*, ISCVID), grazie alla co-

operazione di 25 esperti internazionali, ha redatto il documento di cui ci apprestiamo ad analizzare le novità (2). Nell'ultimo aggiornamento, gli autori hanno mantenuto la struttura classica dei Criteri di Duke, con la suddivisione in: Criteri Anatomico-Patologici (per porre diagnosi di certezza) e Criteri Clinici Maggiori e Minori che, variamente combinati tra loro, consentono di porre o escludere la diagnosi di EI (**Tabella 1**).

Una prima novità è relativa al **Criterio Anatomico-Patologico**. Nel nuovo documento, il riscontro sia del microorganismo responsabile di EI che di lesioni suggestive di EI sul preparato intraoperatorio/campione autoptico possono essere ottenuti non solo attraverso metodiche tradizionali ma anche con l'utilizzo di nuove tecniche di biologia molecolare (tra cui: *polymerase chain reaction* (PCR) 16S/18S, sequenziamento genico o ibridazione *in situ* con fluorescenza).

Tuttavia, di maggior interesse risultano gli aggiornamenti relativi ai Criteri Clinici. Rilevante novità è l'aggiunta di un terzo Criterio Maggiore, ovvero il **Criterio Chirurgico**. Tale criterio contempla la possibilità che si possa porre diagnosi di EI anche attraverso il riscontro di lesioni tipiche (vegetazioni, ascessi, danno valvolare etc.) da parte dell'operatore al momento dell'atto chirurgico e precedentemente non note. Le lesioni riscontrate durante l'atto chirurgico insieme ad un secondo Criterio Maggiore sono considerate sufficienti per porre diagnosi di EI.

Altra novità riguarda il **Criterio Microbiologico**. La classificazione dei microrganismi in *tipici* e *non-tipici*, a seconda della maggiore o minore probabilità che essi siano effettivamente responsabili di EI, è stata mantenuta. Tuttavia, il numero di microrganismi considerati tipici è aumentato, includendo tutte le specie (spp) di *Streptococcus* (esclusi *S. pneumoniae* e *S. pyogenes*), *Staphylococcus lugdunensis*, *Enterococcus faecalis* (quest'ultimo indipendentemente dal *setting* di partenza dell'infezione), *Granulicatella* spp, *Abiotrophia* spp e *Gemella* spp. Inoltre, sono considerati microrganismi tipici, solo se in presenza di materiale protesico, anche

Diverse le novità proposte nella versione aggiornata dei Criteri di Duke dell'International Society for Cardiovascular Infectious Diseases, in particolare per quanto riguarda i Criteri Clinici

Tab. 1 Definizione di Endocardite Infettiva in accordo ai Criteri di Duke-ISCVID 2023

ENDOCARDITE CERTA	
Criterio Anatomo-patologico	<ul style="list-style-type: none"> Riscontro anatomico-patologico di microorganismo su valvola, tessuto cardiaco, materiale protesico o embolo arterioso in paziente con segni e/o sintomi di endocardite attiva Riscontro anatomico-patologico di lesioni suggestive per endocardite attiva (acuta/subacuta/cronica) su valvola, tessuto cardiaco, materiale protesico o embolo arterioso
Criteri Clinici	<ul style="list-style-type: none"> 2 Criteri Maggiori oppure 1 Criterio Maggiore e 3 Criteri Minori oppure 5 Criteri Minori
ENDOCARDITE POSSIBILE	<ul style="list-style-type: none"> 1 Criterio Maggiore e 1 Criterio Minore oppure 3 Criteri Minori
ENDOCARDITE RIGETTATA	<ul style="list-style-type: none"> Diagnosi alternativa che possa giustificare i segni e/o i sintomi del paziente Assenza di rilievi anatomico-patologici o evidenza macroscopica di endocardite infettiva all'atto chirurgico o all'autopsia nonostante una terapia antibiotica di durata inferiore ai 4 giorni Assenza di criteri utili per la diagnosi almeno di endocardite possibile
Descrizione dei Criteri Clinici Maggiori e Minori per la diagnosi di Endocardite Infettiva Duke-ISCVID 2023	
CRITERI CLINICI MAGGIORI	
Criteri Microbiologici	
Emocolture positive (2 o più set) per microrganismi tipici	<p>Microrganismi tipici sono:</p> <ul style="list-style-type: none"> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Staphylococcus lugdunensis</i> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Streptococcus species</i> (esclusi <i>Streptococcus pneumoniae</i> e <i>Streptococcus pyogenes</i>) <i>Granulicatella</i> e <i>Abiotrophia spp.</i>, <i>Gemella spp.</i> Microrganismi gruppo HACEK
Oppure Emocolture positive (3 o più set) per microrganismi non tipici	<p>In presenza di materiale protesico vengono considerati tipici:</p> <ul style="list-style-type: none"> Stafilococchi coagulasi negativi <i>Corynebacterium striatum</i> e <i>Corynebacterium jeikeium</i> <i>Serratia marcescens</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Cutibacterium acnes</i> Micobatteri non tubercolari (nello specifico <i>Mycobacterium chimaerae</i>) <i>Candida spp.</i>
Altre metodiche microbiologiche	<ul style="list-style-type: none"> <i>Polymerase chain reaction (PCR)</i>, o altre metodiche di biologia molecolare positive su sangue per <i>Coxiella burnetii</i>, <i>Bartonella species</i>, o <i>Tropheryma whipplei</i> Anticorpi di fase I IgG con titolo $\geq 1:800$ per <i>Coxiella burnetii</i>, o isolamento da emocoltura Saggi di immunofluorescenza con il riscontro di IgM e IgG per <i>Bartonella henselae</i> o <i>Bartonella quintana</i> con titolo IgG $\geq 1:800$
Criteri Radiologici	
Ecocardiografia e Cardio-TC	<ul style="list-style-type: none"> Riscontro di lesioni suggestive per vegetazioni, perforazione o aneurisma valvolare, ascesso, pseudoaneurisma, fistola intracardiaca oppure Nuovo riscontro di insufficienza valvolare all'ecocardiografia, rispetto ad imaging precedenti (N.B: il peggioramento o il cambiamento di una pre-esistente insufficienza valvolare non è considerato sufficiente per porre diagnosi di endocardite) oppure Nuovo riscontro di danno valvolare in paziente portatore di protesi valvolare rispetto ad imaging precedenti
18-FDG PET/TC	Anomala captazione metabolica che coinvolga una valvola nativa o protesica, una protesi aortica ascendente (con concomitante evidenza di coinvolgimento valvolare) o captazione di device intracardiaci o altro materiale protesico. In caso di materiale protesico, l'esame dovrebbe essere eseguito dopo almeno 3 mesi dall'impianto
Criterio Chirurgico	Evidenza di endocardite infettiva all'ispezione diretta durante intervento chirurgico, anche in assenza di altri Criteri Maggiori Radiologici/Microbiologici o Anatomo-patologici

segue →

Stafilococchi Coagulasi Negativi, *Corynebacterium striatum*, *Corynebacterium jeikeium*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Cutibacterium acnes*, Micobatteri non tubercolari e *Candida spp.*

Importanti aggiornamenti anche per le endocarditi ad emocolture negative. Un titolo di IgG $\geq 1:800$ per *Bartonella quintana* o *Bartonella henselae* è sufficiente per porre diagnosi microbiologica, così come l'identificazione di *Coxiella burnetii*, *Bartonella spp* o *Tropheryma whipplei* attraverso metodiche di PCR o di metagenomica su sangue.

Per quanto riguarda il **Criterio Radiologico**, la novità di questo *update* è l'aggiunta agli esami strumentali

della Cardio-Tomografia Computerizzata (Cardio-TC). La Cardio-TC presenta una sensibilità maggiore rispetto all'ecocardiografia nell'identificare lesioni paravalvolari. Ecocardiografia e Cardio-TC andrebbero utilizzate in modo complementare e non esclusivo nei pazienti con sospetta EI.

Altra novità riguarda la Tomografia a emissione di positroni con 18 Fluoro-desossiglucosio (18-FDG PET/TC), metodica già presente nell'*update* del 2015 e di particolare importanza nei pazienti con EI su materiale protesico. Rispetto alla precedente edizione, nel nuovo documento viene specificato che l'iper captazione anomala di 18-FDG

Tab. 1 Definizione di Endocardite Infettiva in accordo ai Criteri di Duke-ISCVID 2023

CRITERI CLINICI MINORI	
Condizioni predisponenti	<ul style="list-style-type: none"> • Pregressa storia di endocardite infettiva • Valvola protesica • Pregresso intervento di riparazione valvolare • Cardiopatia congenita • Insufficienza più che lieve o stenosi di qualsiasi eziologia • Device intracardiaco impiantabile elettronico (CIED) • Cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva • Utilizzo di sostanze d'abuso per via endovenosa
Febbre	Temperatura corporea superiore a 38°C
Fenomeni vascolari	Evidenza clinica o radiologica di embolo arterioso, infarto polmonare su base settica, ascesso cerebrale o splenico, aneurisma micotico, emorragia intracranica, emorragia congiuntivale, lesioni di Janeway, porpora
Fenomeni immunologici	Fattore reumatoide positivo, Noduli di Osler, macchie di Roth, Glomerulonefrite mediata da immunocomplessi
Microbiologia	<p>In assenza di Criteri Microbiologici Maggiori:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Emocolture positive per un microrganismo compatibile con endocardite infettiva ma senza raggiungere la positività di un Criterio Maggiore <p>oppure</p> <ul style="list-style-type: none"> • Coltura positiva, PCR o altra metodica di biologia molecolare per un microrganismo compatibile con endocardite infettiva isolato da sito sterile o altro campione di origine cardiaca, materiale protesico o embolo arterioso <p>oppure</p> <ul style="list-style-type: none"> • Singolo riscontro di microrganismo saprofito della cute attraverso PCR su valvola o materiale cardiaco senza altre evidenze cliniche o microbiologiche a supporto
Imaging	Anomala captazione metabolica che coinvolge una valvola nativa o protesica, una protesi aortica ascendente (con concomitante evidenza di coinvolgimento valvolare), captazione di device intracardiaci o altro materiale protesico entro 3 mesi dal posizionamento
Caratteristiche fisiche	Nuovo riscontro di insufficienza valvolare identificata attraverso l'auscultazione cardiaca, se ecocardiografia non disponibile. (N.B: il peggioramento o il cambiamento di una pre-esistente insufficienza valvolare non è considerato sufficiente per porre diagnosi di endocardite)
<p>Abbreviazioni. 18-FDG PET/TC: Tomografia ad Emissione di Positroni con 18 Fluoro-desossiglucosio; Cardio-TC: Cardio-Tomografia Computerizzata; CIED: Device intracardiaco impiantabile elettronico; HACEK: Haemophilus species, Aggregatibacter actinomycetemcomitans, Cardiobacterium hominis, Eikenella corrodens, e Kingella kingae; ISCVID: International Society for Cardiovascular Infectious Diseases, Società Internazionale delle Infezioni cardiovascolari; PCR: Polymerase chain reaction</p>	

Adattata da: Fowler VG et al. Clin Infect Dis. 2023;77(4):518-526.

può essere utilizzata come Criterio Maggiore se rilevata dopo almeno 3 mesi dall'impianto del materiale protesico. Al contrario, la captazione entro i 3 mesi dall'atto chirurgico rientra tra i Criteri Minori, per la difficoltà nel distinguere tra normale attività infiammatoria post-chirurgica e processo infettivo.

Va sottolineato che nei pazienti con sospetta EI su valvola nativa la sensibilità della 18-FDG PET/TC non è tale da consentire di escludere l'infezione in caso di assente ipercaptazione.

Anche i Criteri Minori hanno visto un aggiornamento con l'aggiunta di fattori di rischio e condizioni cliniche predisponenti o associate ad EI: i nuovi *device* intracardiaci, alcune cardiopatie congenite ed una precedente diagnosi di EI. Si considera espressione di EI anche il riscontro di ascessi cerebrali o splenici e la glomerulonefrite mediata da immunocomplessi.

Criteri 2023 per la diagnosi dell'endocardite infettiva dell'ESC

Le ultime linee guida ESC sul *management* delle endocarditi propongono dei criteri diagnostici differenti rispetto a quelli appena descritti [3]. Anche se definiti come *Criteri ESC 2023 per la diagnosi dell'endocardite infettiva*, in gran parte sono ricalcati i Criteri di Duke modificati del 2015 (6), compresa la suddivisione in Criteri Maggiori e Minori (Tabella 2). Le differenze rispetto ai vecchi Criteri di Duke del 2015 sono di seguito elencate.

I criteri diagnostici proposti dall'European Society of Cardiology, pur ricalcando i Criteri di Duke della versione 2015, presentano sensibili differenze

Per quanto riguarda il **Criterio Microbiologico**, l'ESC propone l'aggiunta esclusivamente di *E. faecalis* tra i microrganismi tipici per EI. Le nuove metodiche di biologia molecolare (PCR 16S/18S, sequenziamento genico) rientrano invece tra i Criteri Minori.

Maggiore risalto viene dato all'*imaging*. Nelle linee guida ESC viene contemplato l'utilizzo della Tomografia a emissione di fotone singolo con leucociti marcati (WBC SPECT/CT) oltre che della 18-FDG PET-TC. In entrambi i casi, la captazione a livello protesico viene considerata come indicativa di processo infettivo, indipendentemente dal tempo trascorso dalla procedura chirurgica (la principale differenza rispetto ai Criteri di Duke-ISCVID 2023). Infine, tutte le lesioni di natura embolica o da disseminazione ematogena, sospettate o riscontrate attraverso metodiche diagnostiche, vanno considerate come un Criterio Minore per la diagnosi di EI. Interessante notare che nelle linee guida ESC, i **Criteri Diagnostici** sono applicati all'interno di algoritmi che combinando le caratteristiche del paziente, i riscontri microbiologici e l'esito degli esami strumentali, guidano il clinico nella diagnosi dell'EI.

Tab. 2 **Definizione di Endocardite Infettiva in accordo ai Criteri 2023 della Società Europea di Cardiologia**

Criteri 2023 per la diagnosi dell'endocardite infettiva	
ENDOCARDITE CERTA	<ul style="list-style-type: none"> • 2 Criteri Maggiori oppure • 1 Criterio Maggiore ed almeno 3 Criteri Minori oppure • 5 Criteri Minori
ENDOCARDITE POSSIBILE	<ul style="list-style-type: none"> • 1 Criterio Maggiore ed 1 o 2 Criteri Minori oppure • 3-4 Criteri Minori
ENDOCARDITE RIGETTATA	• Assenza di criteri per definire l'endocardite certa o possibile, con o senza diagnosi alternativa
Descrizione dei Criteri Clinici Maggiori e Minori per la diagnosi dell'endocardite infettiva	
CRITERI CLINICI MAGGIORI	
Emocolture positive	<ul style="list-style-type: none"> • Microrganismi "tipici" per endocardite infettiva con positività di almeno 2 emocolture: Streptococchi orali, <i>Streptococcus gallolyticus</i> (precedentemente <i>Streptococcus bovis</i>), microrganismi del gruppo HACEK, <i>Staphylococcus aureus</i>, <i>Enterococcus faecalis</i> • Microrganismi compatibili con diagnosi di endocardite infettiva in almeno 2 set di emocolture raccolti a distanza di più di 12 ore l'uno dall'altro oppure almeno 3 o 4 set di emocolture (con raccolta tra il primo e l'ultimo set di almeno 1 ora) • Singola emocoltura positiva per <i>Coxiella burnetii</i> o IgG di fase 1 positive con titolo >1:800
Imaging positivo per Endocardite Infettiva	<p>Riscontro di lesioni a livello valvolare, perivalvolare/protesico o ipercaptazione metabolica caratteristica per endocardite infettiva, riscontrate attraverso una delle seguenti metodiche radiologiche:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ecocardiografia (Trans-Toracica o Trans-Esofagea) • Cardio-TC • 18F-FDG-PET/CT • WBC SPECT/CT
CRITERI CLINICI MINORI	
Condizioni predisponenti	Ad.es: anomalie cardiache predisponenti a rischio alto/ intermedio per lo sviluppo di endocardite infettiva o utilizzo di sostanze d'abuso per via endovenosa
Fenomeni vascolari embolici	Embolismi sistemici o polmonari/infarti o ascessi, Complicanze osteoarticolari di natura ematogena (spondilodiscite), Aneurismi micotici Lesioni encefaliche emorragiche/ischemiche, Emorragia congiuntivale, Lesioni di Janeway
Fenomeni Immunologici	Glomerulonefrite, Fattore reumatoide positivo, Noduli di Osler
Abbreviazioni. 18-FDG PET/TC: Tomografia ad Emissione di Positroni con 18 Fluoro-desossiglucosio; Cardio-TC: Cardio-Tomografia Computerizzata; HACEK: Haemophilus species, Aggregatibacter actinomycetemcomitans, Cardiobacterium hominis, Eikenella corrodens, e Kingella kingae; WBC SPECT/CT: Tomografia a emissione di fotone singolo con leucociti marcati	
Adattata da: Habib G et al. Eur Heart J. 2015;36(44):3075-3128.	

Conclusioni

In conclusione, l'analisi dei *Criteri di Duke-ISCVID 2023* e dei *Criteri ESC 2023* per la diagnosi dell'endocardite infettiva evidenzia la necessità di un costante aggiornamento dovuto alle evoluzioni delle metodiche diagnostiche, sia strumentali che microbiologiche. Inoltre, i pazienti a rischio di EI sono aumentati ed aumenteranno progressivamente, grazie all'evoluzione delle tecniche terapeutiche. Il continuo aggiornamento dei criteri diagnostici diventa, pertanto, una priorità per garantire una buona pratica clinica, all'avanguardia e mirata. Un ulteriore auspicabi-

La collaborazione tra le diverse Società scientifiche internazionali porterebbe alla creazione di linee di indirizzo univoche e comuni per una gestione coesa e uniforme dell'endocardite infettiva

le passo in avanti dovrebbe essere la collaborazione tra le diverse Società Internazionali, al fine di creare linee di indirizzo univoche e comuni per una gestione coesa e uniforme dell'EI.

1. Momtazmanesh S, Saeedi Moghaddam S, Malakan Rad E, et al. Global, regional, and national burden and quality of care index of endocarditis: the global burden of disease study 1990-2019. *Eur J Prev Cardiol.* 2022;29(8):1287-1297.
2. Fowler VG, Durack DT, Selton-Suty C, et al. The 2023 Duke-International Society for Cardiovascular Infectious Diseases Criteria for Infective Endocarditis: Updating the Modified Duke Criteria. *Clin Infect Dis.* 2023;77(4):518-526.
3. Delgado V, Ajmone Marsan N, de Waha S, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of endocarditis. *Eur Heart J.* 2023;44(39):3948-4042.
4. Durack DT, Lukes AS, Bright DK. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. *Duke Endocarditis Service. Am J Med.* 1994;96(3):200-209.
5. Li JS, Sexton DJ, Mick N, et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis.* 2000;30(4):633-638.
6. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J.* 2015;36(44):3075-3128.

Vaccinazione: la prossima frontiera per il controllo della malaria

Pietro Caramello

Già Direttore S.C. Malattie Infettive e Tropicali; Ospedale Amedeo di Savoia - ASL Città di Torino



Il *World Malaria Report* (1) documenta un aumento dei casi di malaria nel 2022 (249 milioni di casi + 11 milioni rispetto al 2019, il 94% in Africa) e dei decessi (608.000 nel 2022) dopo la costante riduzione osservata dal 2000 al 2019 (da 864.000 a 576.000).

I progressi raggiunti dal 2000 con le strategie di controllo, artemesinina in combinazione, chemioprolifassi intermittente o stagionale [IPT o SMC (sulfam-pirimetamina/amodiachina)] (2), diagnostica rapida, zanzariere impregnate, controllo del vettore hanno evitato 2,1 miliardi di casi e salvato più di 11 milioni di vite tra il 2000 ed il 2022 (1). Le resistenze ai farmaci, le risorse ridotte, l'instabilità politica, il COVID-19, i mutamenti climatici pongono a rischio questi risultati e il controllo della malaria; i dati registrati in questi ultimi anni significano che si è ben al di sotto degli obiettivi prefissati dal *Global technical strategy for malaria 2016–2030* che si prefissava l'obiettivo di ridurre incidenza e letalità del 90% entro il 2030 (1).

Una opportunità per riprendere il cammino positivo e raggiungere gli obiettivi del 2030 (1), viene dallo sviluppo di due vaccini RTS,S/AS01_E, R21/Matrix M, che hanno superato gli studi di fase III dimostrando una significativa riduzione dei casi di malaria, malaria grave e letalità (3,4).

La strada del vaccino è stata lunga (5,6): per rendere onore a tutti i ricercatori che se ne sono occupati, si deve citare *Ruth Sonntag Nussenzweig* che, a partire dal 1967, ha tracciato la strada ai vaccini attuali, con i suoi studi sulla *circumsporozoite protein* (CSP), la maggiore proteina di superficie dello sporozoite (7,8).

Biologia del parassita, da una parte, (tipicità antigenica di

ogni stadio, mancata immunità permanente e neutralizzante) e la diffusione epidemiologica e di costi, dall'altra, sono ostacoli difficili da superare per sviluppare un vaccino antimalarico efficace.

Il ciclo vitale di *P. falciparum* offre diversi bersagli, (Figura 1) (6) su cui intervenire per interrompere:

- l'**infezione** (vaccini pre-eritrocitari – *Pre-erythrocytic vaccine*, PEV),
- la **riproduzione asessuata nel sangue** (vaccini fase asessuata ematica),
- la **trasmissione** (vaccini fase sessuata vettore) (5,6).

I PEV inducono anticorpi contro gli antigeni di superficie degli sporozoi, prevenendo l'invasione delle cellule epatiche e lo sviluppo degli schizonti epatici; la sequenza di 412 aminoacidi della CSP è quella più studiata; i vaccini della fase asessuata ematica, inibendo l'invasione degli eritrociti, bloccano lo sviluppo intra-eritrocitario, sono oggetto di molti studi: tra i candidati, la PfPRH5 induce anticorpi neutralizzanti, blocca l'invasione e la riproduzione (studio fase 1b); i vaccini che interrompono la fase sessuata nel vettore offrono interessanti prospettive per il controllo della malattia. RTS,S/AS01_E è stato approvato dal WHO il 6.10.2021 per la prevenzione dell'infezione da *P. falciparum* nei bambini in regioni a trasmissione moderata/alta (Figura 2a) (3,9,10). R21/Matrix-M è stato raccomandato dal WHO il 2.10.2023 per la prevenzione dell'infezione da *P. falciparum* nei bambini (Figura 2b) (4,11). Entrambi i vaccini inducono una forte risposta IgG nei confronti della regione antigenica ed una potente risposta T (CD4+) che sono risultate associate all'efficacia clinica.

Gli studi sul vaccino RTS,S/AS01_E

Gli studi clinici sul vaccino RTS,S/AS01_E, sono stati anticipati da analisi immunologiche e di sicurezza (9) che hanno documentato alti livelli di anticorpi verso la CSP correlati alla clinica, anche quando integrati con gli altri vaccini dell'infanzia, senza scapito dei primi e un profilo

L'attuale incremento dei casi e dei decessi per malaria mette a rischio gli obiettivi del WHO di ridurre incidenza e letalità del 90% entro il 2030

Due vaccini pre-eritrocitari – RTS,S/ AS01_E e R21/Matrix-M – hanno dimostrato una significativa riduzione dei casi di malaria, della gravità e letalità della malattia

di sicurezza favorevole. Due lavori, condotti in Burkina Faso e Mali, hanno portato alla registrazione ed alla conseguente raccomandazione del vaccino (3,10). Nello studio individualmente randomizzato di *Chandramohan e coll.* (10), 6.861 bambini di 5-17 mesi erano divisi in tre gruppi: SMC (2.287); RTS,S/AS01_E (2.288); SMC + RTS,S/AS01_E (2.286): sono stati registrati, per 1.000 persone/anno a rischio, 304,8 eventi di malaria non complicata nel gruppo SMC, 278,2 in quello vaccinato e 113,3 in quello che ha ricevuto entrambi. Il vaccino si è dimostrato non inferiore rispetto alla chemioprolifassi. L'efficacia protettiva della combinazione, rispetto alla sola chemioprolifassi è stata del 62% per la malaria clinica, del 70,5% per la malaria grave e del 72,9% nei confronti dei decessi per malaria.

Il secondo studio, di fase III (3), doppio cieco, randomizzato, controllato, di non inferiorità e superiorità estendeva il *follow-up* a 5 anni: dei bambini arruolati nello studio precedente (10) 5.098 esprimevano il consenso ed erano divisi in tre gruppi come nello studio iniziale (10), 5.011 completavano il primo anno di studio e infine 2.095, ripartiti uniformemente nei tre gruppi, arrivavano alla fine dell'estensione di 5 anni. Nel periodo complessivo dello studio, l'incidenza di malaria clinica per 1.000 persone anno a rischio è stata di 313,4 nel gruppo SMC, 319,6 nel gruppo RTS,S/AS01_E, e 132,6 nel gruppo di associazione. La combinazione RTS,S/AS01_E e SMC si è dimostrata superiore alla sola SMC e al solo vaccino alla stesso tempo è risultato non inferiore al SMC nei 5 anni. L'efficacia protettiva della combinazione verso la SMC è stata del 57,7% e verso il RTS,S/AS01_E da solo del 59,0%. Nel gruppo di associazione rispetto alla sola chemioprolifassi, i ricoveri per anemia erano ridotti del 65,9%, per trasfusioni del 68,1%, per malaria grave del 66,8%, i decessi per malaria del 66,8%. La somministrazione di RTS,S/AS01_E si è dimostrata non in-

feriore alla chemioprolifassi nel prevenire la malaria non complicata; la combinazione dei due presidi ha permesso una ridotta incidenza di malaria non complicata, malaria grave, e decessi rispetto ai singoli interventi. In conclusione, la combinazione stagionale della vaccinazione e della chemioprolifassi sosteneva una protezione nell'arco di 5 anni, offrendo un potenziale approccio nuovo al controllo della malaria in aree a trasmissione stagionale.

Gli studi sul vaccino R21/Matrix-M

Gli studi sul vaccino R21/Matrix-M sono più recenti e in *preprint* (4,11). Lo studio di fase III randomizzato (4), controllato, su 4.800 bambini era svolto in 5 siti di 4 Paesi: 2 siti stagionali in Burkina Faso e Mali, 3 siti di perenne trasmissione in Burkina Faso, Kenya e Tanzania. Nei primi era utilizzata una serie primaria di 3 dosi a distanza di un mese, prima della stagione malarica, e richiamo ad un anno; per i siti a trasmissione perenne una serie primaria in qualunque momento dell'anno e richiamo ad un anno. La SMC è stata somministrata nel corso della stagione malarica dove raccomandato dalle autorità sanitarie locali. *Follow-up* a 18 mesi nei siti stagionali e a 12 mesi negli altri. La valutazione di efficacia è stata fatta nei confronti della malaria clinica (*end-point* primario); erano valutate efficacia nei confronti di episodi malarici multipli,

Fig. 1 Ciclo vitale di Plasmodium e candidati vaccini per ogni stadio

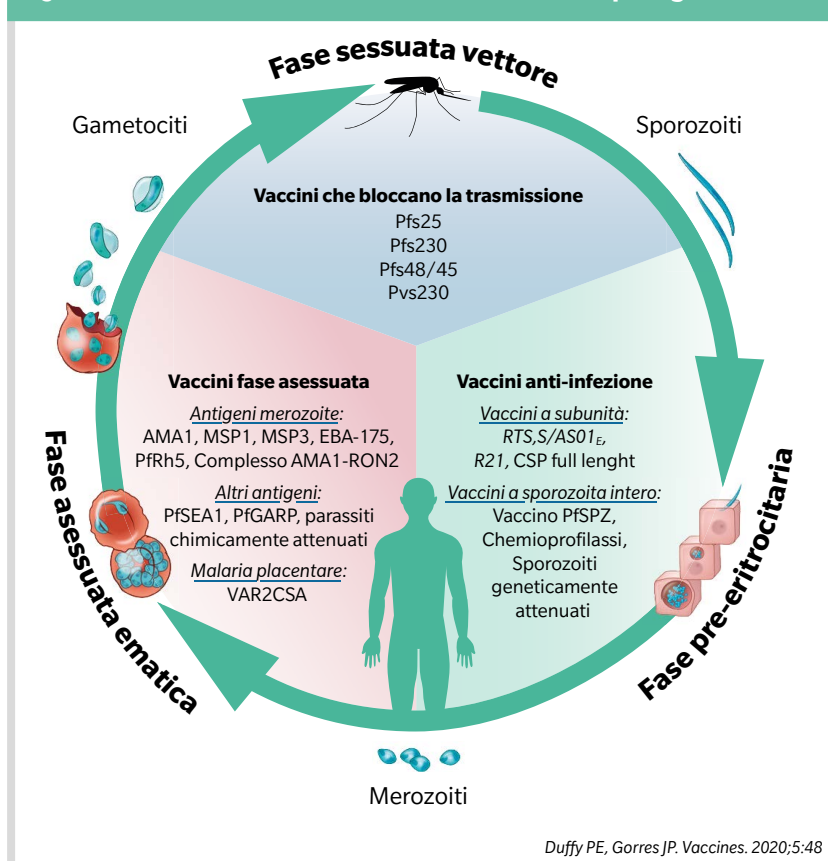
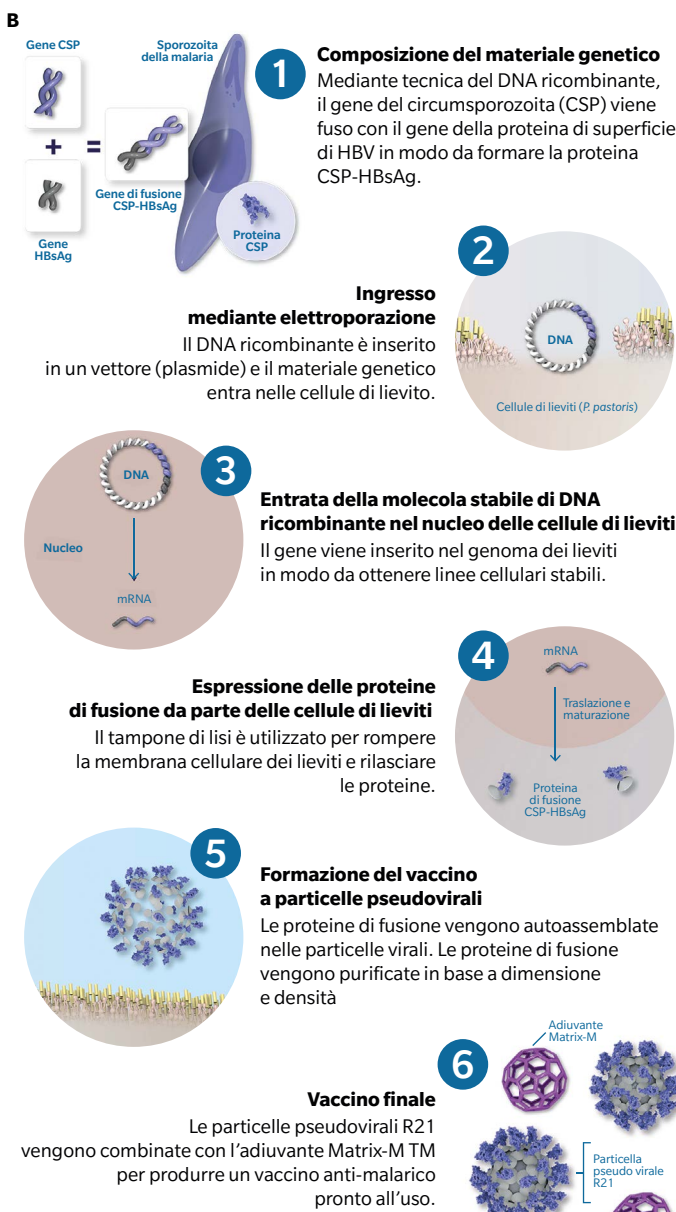
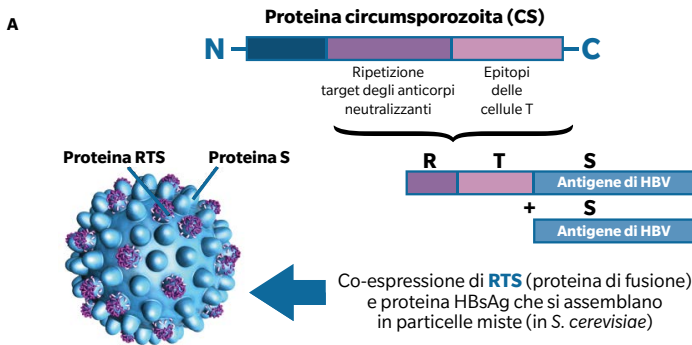


Fig. 2 **Struttura e assemblamento dei vaccini**



EMA Assessment report - Mosquirix™
<https://www.novavax.com/science-technology/vaccine-pipeline/malaria-investigational-vaccine>

malaria grave, sicurezza ed immunogenicità. Nell'arco di 12 mesi l'efficacia vaccinale è stata del 75% nei siti stagionali e del 68% in quelli perenni per il primo accesso malarico. Nei bambini di età tra 5 e 17 mesi l'efficacia era del 79% nei siti stagionali e del 75% negli altri, maggiore rispetto ai bambini tra 18 e 36 mesi. L'efficacia verso episodi multipli era simile 75% e 67% e tendeva a ridursi in entrambe le situazioni epidemiologiche nell'arco del primo anno; il richiamo manteneva l'efficacia a 18 mesi nei siti stagionali. Gli anticorpi indotti nei confronti della CPS correlavano con l'efficacia; maggiori livelli anticorpali erano osservati nei bambini tra 5 e 17 mesi rispetto a quelli tra 18 e 36 mesi, a sostegno del dato clinico.

Nei 12 mesi si è osservata una riduzione di 868 casi per 1.000 bambini/anno a rischio nei siti stagionali e di 296 nei siti standard, per la maggiore incidenza di malaria nei primi. Globalmente vi sono stati 1.091 episodi di malaria: 464/3.102 (15%) nel gruppo R21 e 627/1.541 (41%) nel gruppo di controllo, con una efficacia globale del 73% ed un totale di 583 casi evitati.

L'efficacia declinava nel corso del primo anno dall'80% nei primi tre mesi al 67% nei tre mesi finali nei siti stagionali e dal 79% al 63% in quelli perenni. Nell'arco di 6 mesi successivi alla dose di richiamo l'efficacia vaccinale (VE) è stata del 75% per il primo episodio e del 70% per episodi multipli nei siti stagionali. A 12 mesi ci sono stati soltanto 12 casi di malaria grave: 5 nel gruppo sito stagionale e 7 negli altri. La VE per la malaria grave è stata del 67%. Lo studio dimostra un'alta efficacia del R21 sia quando utilizzato in combinazione con la SMC, sia senza.

Entrambi i vaccini vengono somministrati per via intramuscolare, preferenzialmente nel deltoide, e hanno dimostrato un profilo di tollerabilità favorevole: dolore e se-

Entrambi somministrati per via intramuscolare, sono stati approvati dal WHO per la prevenzione dell'infezione da *P. falciparum* nei bambini in aree endemiche

L'impiego dei vaccini non deve prescindere per ora dalla combinazione con gli interventi già esistenti e da massicci investimenti e piani di eradicazione

gni di infiammazione (gonfiore, arrossamento) in sede di iniezione, febbre, inappetenza, diarrea e irritabilità i sintomi più comuni; è stato segnalato un significativo *trend* nei confronti di convulsioni febbrili in coloro che ricevevano R21 rispetto al vaccino di controllo (rabbia) (5 bambini del R21 e 1 nel controllo). Nel lavoro su RTS,S si sono registrate 5 convulsioni febbrili il giorno successivo al vaccino, soltanto nei primi tre anni di studio, senza conseguenze; l'incidenza di convulsioni febbrili è stata di 1/4.500 dosi. Gli eventi avversi gravi sono tuttavia rari e la maggior parte si risolvono in 48-72 ore; dopo richiamo sono meno frequenti.

Non è stato fatto uno studio di confronto tra i due vaccini; le differenze di efficacia osservate possono derivare dalle condizioni degli studi (regioni a diversa intensità di trasmissione, combinazione con la SMC) o, in alternativa, dalle caratteristiche dei vaccini stessi: maggiore immunogenicità di R21, per diversa formulazione e maggiore proporzione di CSP rispetto ad HBsAg. Per entrambi i vaccini si è osservata una riduzione di efficacia con il tempo, per contrastare la quale sono necessarie dosi di richiamo.

Per il RTS,S il *SAGE/MPAG Working Group on malaria vaccines* (<https://www.who.int/initiatives/malaria-vaccine-implementation-programme/sage-mpag-working-group>) raccomanda un minimo di 4 dosi (3 dosi nella serie primaria e IV dose 12-18 mesi dopo la III) a partire dai 5

mesi di vita, con schemi leggermente diversi secondo si tratti di regioni con trasmissione perenne o con trasmissione stagionale. Per R21 mancano ancora indicazioni precise, ma si può pensare che anche per questo vaccino, alla serie primaria di vaccinazione debbano seguire almeno un richiamo dopo un anno ed eventualmente un altro nell'anno successivo.

Il costo – R21 2-4 \$/dose, RTS circa 9.30 €/dose – e una possibile maggiore disponibilità conseguente ad una accresciuta facilità di produzione (si calcola 40 volte maggiore per R21) sembrano, al momento, a favore di R21, la cui possibilità di impiego potrebbe coprire le necessità indicate dal WHO: 40-60 milioni di dosi entro il 2026.

Esistono ancora molteplici possibilità per sviluppi futuri: nuovi potenziali candidati (vaccini multi componenti, *blood stage vaccine*, vaccini che bloccano la trasmissione) sono in studio.

Conclusioni

I vaccini forniscono un sostanziale progresso nella protezione nei riguardi della malaria e dei decessi, possono avere un impatto significativo sulla salute pubblica, ma non possono, al momento, prescindere dalla combinazione con gli interventi già esistenti, da massicci investimenti e da piani di eradicazione.

I vaccini anti-malarici recentemente approvati dal WHO sono destinati soltanto, in aree endemiche, ai bambini al di sotto dei 5 anni di età, la popolazione maggiormente colpita dalla malaria grave e nella quale la letalità è maggiore. Non vi sono indicazioni né si possono prevedere a medio-breve tempo sviluppi che considerino l'uso in popolazioni non esposte in modo continuo (es. viaggiatori), per i quali valgono le misure di profilassi ben note: chemioprofilassi, prevenzione dell'esposizione al vettore.

1. WHO Malaria Report 2023 - <https://www.who.int/teams/global-malaria-programme/reports/world-malaria-report-2023>
2. Gilmartin C, Nonvignon J, Cairns M, et al. Seasonal malaria chemoprevention in the Sahel subregion of Africa: a cost-effectiveness and cost-savings analysis *Lancet Glob Health*. 2021;9:e199-208.
3. Dicko A, Ouedraogo J-B, Issaka Zongo I, et al. Seasonal vaccination with RTS,S/AS01E vaccine with or without seasonal malaria chemoprevention in children up to the age of 5 years in Burkina Faso and Mali: a double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis*. 2024;24:75-86.
4. Datto MS, Dicko A, Tinto H, et al. A phase III randomised controlled trial evaluating the malaria vaccine candidate R21/Matrix-M™ in African children. Preprint. *Lancet* Posted: 26 Sep 2023.
5. El Moamly AA, El Sweify MA. Malaria vaccines: the 60 year journey of hope and final success - lessons learned and future prospects *Tropical Medicine and Health*. 2023;51:29.
6. Duffy PE, Gorres JP. Malaria vaccines since 2000: progress, priorities, products. *Vaccines*. 2020;5:48.
7. Nussenzweig RS, Vanderberg J, Orton C, et al. Protective immunity produced by the injection of X-irradiated sporozoites of *Plasmodium berghei*. *Nature*. 1967;216:160-2.
8. Potocnjak P, Yoshida N, Nussenzweig RS, et al. Monovalent fragments (Fab) of monoclonal antibodies to a sporozoite surface antigen (Pb44) protect mice against malaria infection. *J Exp Med*. 1980;151:1504-1513.
9. Agnandji ST, Asante KP, Lyimo J, et al. Evaluation of the safety and immunogenicity of the RTS,S/AS01E malaria candidate vaccine when integrated in the expanded program of immunization. *J Infect Dis*. 2010;202(7):1076-1087.
10. Chandramohan D, Zongo I, Sagara I, et al. Seasonal malaria vaccination with or without seasonal malaria chemoprevention. *N Engl J Med* 2021;385:1005-17.
11. Datto MS, Natama HM, Somé A, et al. Efficacy and immunogenicity of R21/Matrix-M vaccine against clinical malaria after 2 years' follow-up in children in Burkina Faso: a phase 1/2b randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2022;22:1728-36.

Encefalite virale da zecche: consapevolezza e prevenzione

Antonella Castagna

Unità di Malattie Infettive, IRCCS Ospedale San Raffaele, Università Vita-Salute San Raffaele, Milano

Nel 2023 sono stati notificati in Italia 50 casi di TBE (*tick-borne encephalitis*, encefalite virale da zecche), 47 autoctoni e 3 associati a viaggi all'estero, l'età mediana è di 58 anni, il 70% è di sesso maschile, fortunatamente nessun decesso. Il dato è simile a quanto riportato nel 2022, anno in cui sono stati notificati 72 casi con due decessi, ed è in aumento rispetto ai casi notificati negli anni pre-pandemia COVID-19 (1). TBE è causata da un virus del genere *Flavivirus* (TBEV), di cui conosciamo tre sottotipi, il sottotipo europeo trasmesso dalla zecca *Ixodes ricinus*, il sottotipo estremo-orientale e il sottotipo siberiano trasmessi principalmente dalla zecca *Ixodes persulcatus* (Figura 1).

L'aumento di incidenza, quasi del 400% in Europa negli ultimi 30 anni, è un fenomeno attribuibile a molteplici fattori, innanzitutto demografici, quali l'invecchiamento della popolazione, sociali (la maggiore mobilità e i viaggi, le più frequenti attività ricreative all'aria aperta, la bassa copertura vaccinale nelle aree endemiche), ambientali (l'impatto del cambiamento climatico sulla distribuzione e sulle attività del vettore e in generale dei *reservoir* animali) nonché ad una maggiore consapevolezza del problema e ad un'augmentata capacità diagnostica (2).

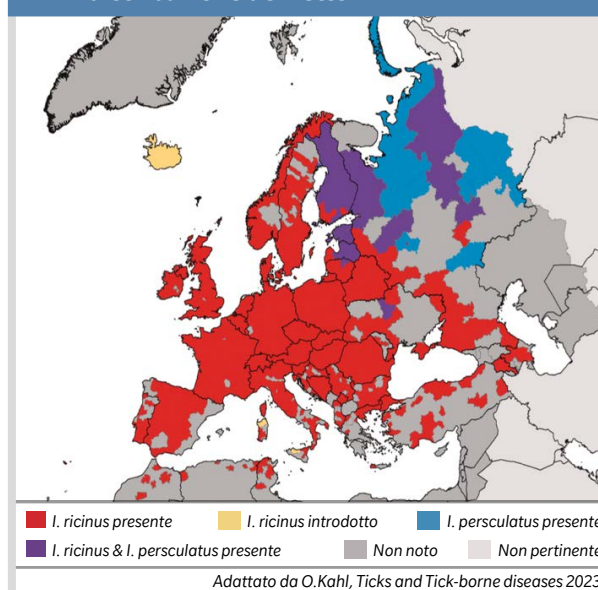
Molto limitati sono i dati sulla prevalenza generale delle infezioni da TBEV in Italia (3): in un recente studio italiano che ha valutato la presenza di anticorpi neutralizzanti anti-TBEV in province non endemiche (1573 volontari afferenti a centri ospedalieri di Torino, Milano e Padova) si è osservata una prevalenza meritevole di approfondimento, pari allo 0,13% (4).

Il sottotipo europeo di TBEV è associato ad un interessamento del SNC nel 20-30% casi con tassi di mortalità pari allo 0,5-2%; il sottotipo estremo-orientale è associato a una malattia più severa, spesso monofasica, con una letalità del 35%, il sottotipo siberiano è associato a una malattia meno severa con una letalità dell'1-3% ma con una tendenza a decorsi molto prolungati. La

L'aumento dell'incidenza dei casi di encefalite virale da zecche sono attribuibili a diversi fattori, tra cui invecchiamento della popolazione, maggiore mobilità/viaggi, cambiamento climatico

severità del coinvolgimento del SNC, caratteristica della seconda fase dell'infezione da TBEV, è espressione diretta dell'efficienza del processo di neuroinvasione, dall'entità del danno del SNC con lisi cellulare, necrosi e apoptosi dei neuroni infettati e dall'entità della risposta T-citossica nei confronti del patogeno (Figura 2). Nei bambini l'interessamento neurologico è spesso limitato a quadri di meningite, mentre nei soggetti anziani

Fig. 1 Casi di TBE neuroinvasiva: attuale distribuzione dei vettori



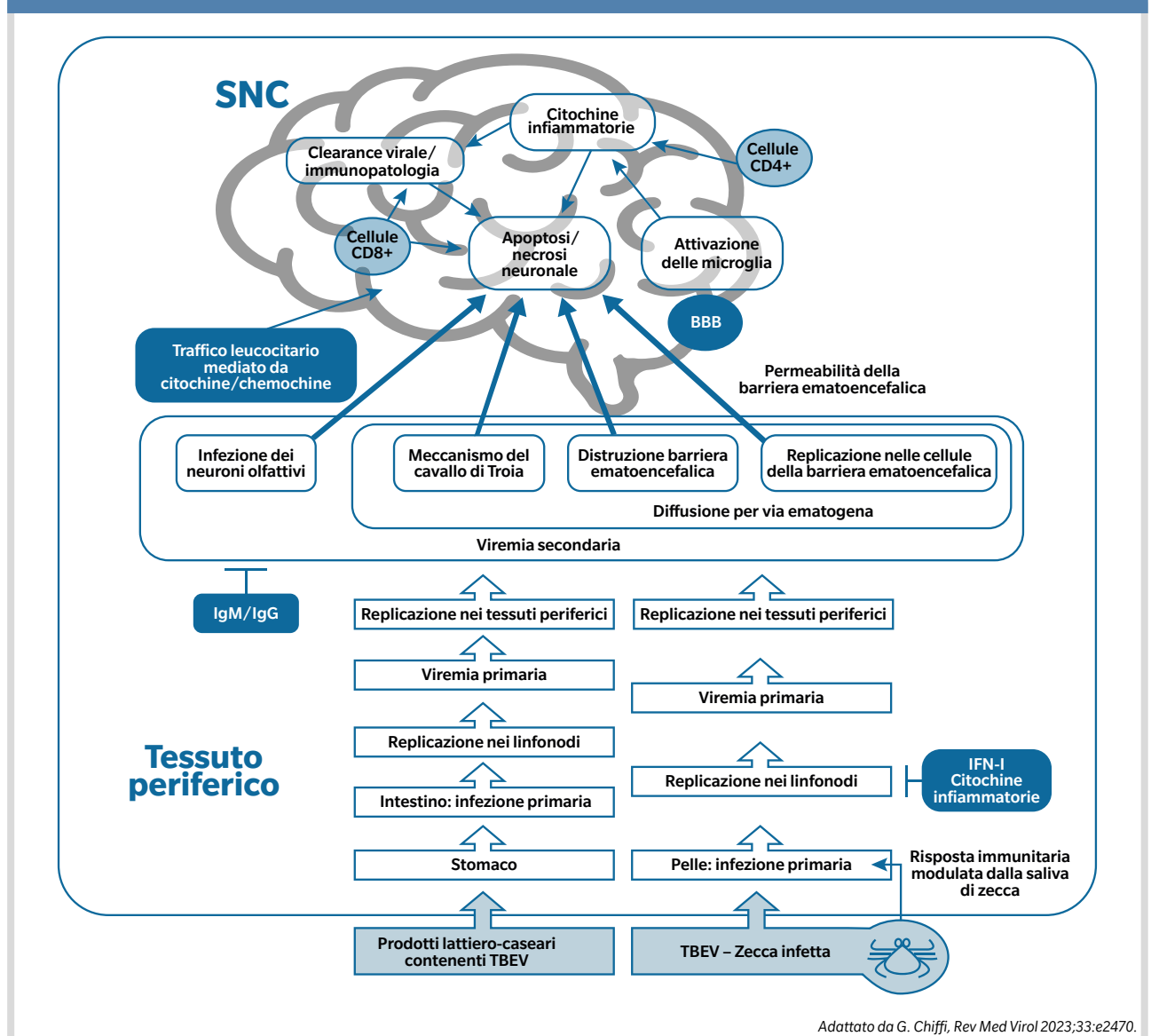
e con comorbidità il rischio di sviluppare encefalite e encefalomielite è più elevato. La forma più severa di TBE è la meningo-encefalomielite caratteristicamente associata ad una paralisi flaccida più frequente a livello dei segmenti prossimali delle estremità superiori e a volte preceduta da dolore intenso dei gruppi muscolari coinvolti. Per tutte queste ragioni una proporzione relativamente alta di pazienti ha necessità di un ricovero in terapia intensiva. Il 40-50% dei pazienti affetti da TBE acuta sviluppa inoltre una sindrome post-encefalitica (PES) caratterizzata prevalentemente da disturbi neurocognitivi.

Un recente studio internazionale europeo condotto negli anni 2010-2017 ha confermato la severità e il profondo impatto sulla qualità della vita di questa patologia: nei 555 pazienti valutati il quadro clinico era caratte-

La severità del coinvolgimento del SNC, caratteristica della seconda fase dell'infezione, è espressione diretta dell'efficienza del processo di neuroinvasione

rizzato da meningite, meningoencefalite, meningomielite e meningoencefalomielite rispettivamente nel 37%, 49%, 2,7% e 10,5% dei casi. L'età variava dagli 11 mesi agli 88 anni (mediana 50) e nel 25% dei pazienti era presente una comorbidità, più frequentemente una malattia cardiovascolare. Il 10% dei pazienti si è presentato con una paresi delle estremità, più frequentemente flaccida; una paralisi dei nervi cranici si è presentata nel 4,5 % di casi. Solo cinque (0,9%) pazienti sono dece-

Fig. 2 Meccanismi coinvolti nella patogenesi del danno neuronale in corso di TBE



duti durante l'ospedalizzazione, ma il 60% dei soggetti è stato dimesso con un recupero neurologico incompleto e nel 27% dei pazienti dimessi non era prevedibile un ulteriore recupero clinico (6). È particolarmente importante includere l'ipotesi di TBE nella diagnostica differenziale delle meningoencefaliti nei soggetti immunocompromessi. È stata infatti descritta la trasmissione di TBEV con il trapianto di organo solido: tre pazienti hanno ricevuto trapianto di organo solido (2 reni, 1 fegato) e hanno sviluppato 17-49 giorni dopo il trapianto un'encefalite severa, in un caso fatale: la presenza di TBEV mediante RT-PCR è stata documentata nei tre riceventi e nel donatore, aprendo il dibattito sulla opportunità o meno di screenare per TBEV i donatori residenti in aree o di ritorno da aree endemiche (7). Un *report* più recente ha inoltre documentato l'insorgenza di infezioni da arbovirus e, tra queste, di 3 encefaliti da TBEV in pazienti in terapia con rituximab, una delle quali fatale. La deplezione delle cellule B indotte dal trattamento con rituximab può incrementare infatti la neuroinvasività e la neurovirulenza del virus, l'incapacità a produrre anticorpi specifici anti-TBEV può essere associata a una viremia più elevata e l'assenza di una sintesi intratecale di anticorpi neutralizzanti può favorire uno *shedding* prolungato del virus all'interno del SNC, confermato dalla frequente possibilità di documentare mediante PCR TBEV-RNA nel liquor cerebrospinale. In pazienti in terapia con rituximab o altri farmaci anti CD20 le arbovirosi possono manifestarsi con un decorso atipico, severo e prolungato, spesso fatale e i test sierologici possono risultare poco utili nella diagnosi, da qui l'importanza di informare i pazienti sui rischi connessi alle punture di zecca e di raccomandare l'adozione di tutte le misure preventive (8).

Non vi è ad oggi una terapia specifica per la TBE, ma disponiamo di un vaccino inattivato, efficace in oltre il 95%

È necessario includere l'ipotesi di encefalite virale da zecche nella diagnostica differenziale delle meningoencefaliti nei soggetti immunocompromessi

dei casi. Il ciclo completo di vaccinazione primaria prevede la somministrazione intramuscolare di tre dosi, la seconda dose viene somministrata a distanza di 1-3 mesi dalla prima dose, ma può essere somministrata 2 settimane dopo se necessaria una protezione urgente. Le prime due dosi offrono già una protezione efficace, ma limitata nel tempo. La terza dose deve essere somministrata entro 5-12 mesi dopo la seconda dose ed è raccomandato un richiamo ogni 3 anni nelle persone di età superiore ai 60 anni, ogni 5 anni nelle persone più giovani. La possibilità di sviluppare TBE dopo un ciclo vaccinale primario completo è rara: in un recente studio condotto in Svezia solo 53/1004 (5%) episodi di TBE sono insorti in pazienti che avevano ricevuto almeno 2 dosi di vaccino, in maggioranza in persone anziane e con precedenti comorbidità (9). La vaccinazione è raccomandata per soggetti professionalmente esposti, in particolare lavoratori in aree endemiche e in zone rurali e boschive (10) ma la copertura vaccinale è largamente inferiore alle attese.

È necessario aumentare in generale la consapevolezza dell'aumentato rischio di TBE e sottolineare che anche di fronte a questa malattia l'anamnesi è metà diagnosi: considerare la diagnosi di TBE in coloro che presentano febbre in associazione a una sintomatologia neurologica e vivono o sono di ritorno in aree dove TBE è endemica e indagare la presenza di una puntura di zecca o la possibile esposizione alla puntura di zecca sono elementi irrinunciabili di un corretto percorso diagnostico.

1. Istituto Superiore di Sanità. EpiCentro - L'epidemiologia per la sanità pubblica <https://www.epicentro.iss.it/>
2. Kahl O, Gray JS. The biology of Ixodes ricinus with emphasis on its ecology. *Ticks Tick Borne Dis.* 2023;14:102114.
3. Cocchio S, Bertonecello C, Napoletano G, et al. Do We Know the true Burden of Tick-Borne Encephalitis? A cross-Sectional study. *Neuroepidemiology.* 2020;54:227-234.
4. Castagna A, Schiavon S, Mengozzi G, et al. Tick-borne encephalitis seroprevalence in Northern Italy: a cross-sectional study on a randomly selected population, ECCMID 2024. Abstract 01654.
5. Chiffi G, Grandgirard D, Leib SL, et al. Tick-borne encephalitis: A comprehensive review of the epidemiology, virology and clinical picture. *Rev Med Virol.* 2023;33:e2470.
6. Kohlmaier B, Schweintzger NA, Sagmeister MG, et al. Clinical Characteristics of Patients with Tick-Borne Encephalitis (TBE): A European Multicentre Study from 2010 to 2017. *Microorganisms.* 2021;9:1420.
7. Steininger PA, Bobinger T, Dietrich W, et al. Two cases of severe Tick-borne encephalitis in Rituximab-treated Patients in Germany: implications for diagnosis and prevention. *Open Forum Infect Dis.* 2017;4:ofx204.
8. Lipowski D, Popiel M, Perlejewski K, et al. A Cluster of Fatal Tick-borne Encephalitis Virus Infection in Organ Transplant Setting. *J Infect Dis.* 2017;215:896-901.
9. Hansson KE, Rosdahl A, Insulander M, et al. Tick-borne Encephalitis vaccine Failures: a 10-year retrospective study supporting the rationale for adding an Extrapriming Dose in individual starting at age 50 years. *Clin Infect Dis.* 2020;70:245-51.
10. Piano nazionale di prevenzione vaccinale (PNPV) 2023-2025, G.U. Serie Generale, n. 194 del 21 agosto 2023).

Encefalite virale da zecche: focus sulla diagnosi di laboratorio

Ludovica Segat

U.C.O. Igiene e Medicina Preventiva, Azienda Sanitaria Universitaria Giuliano Isontina (ASUGI), Trieste

L'encefalite virale da zecche (*Tick-borne encephalitis* - TBE) è una malattia infettiva virale che colpisce il sistema nervoso centrale (SNC) e può causare sintomi neurologici anche gravi. La malattia, endemica in gran parte dell'Europa e dell'Asia, è causata da un arbovirus della famiglia Flaviviridae (TBEV), che viene trasmesso all'uomo tramite il morso di zecche infette (*Ixodes ricinus* e *Ixodes persulcatus*) o, in casi molto rari, tramite il consumo di latte o prodotti a base di latte non pastorizzato. Il periodo d'incubazione dura in media 7 giorni, ma può prolungarsi fino a 28; se l'infezione è stata contratta per via alimentare, il periodo d'incubazione generalmente è più breve, intorno a 4 giorni.

La malattia clinica ha un andamento tipicamente bifasico, con un periodo iniziale in cui possono essere presenti sintomi simil-influenzali aspecifici quali febbre, malessere, anoressia, dolori muscolari, mal di testa, nausea e/o vomito che dura mediamente 5 giorni. In un terzo dei casi, dopo una temporanea scomparsa di questi sintomi, una ricomparsa della febbre qualche giorno dopo segna l'inizio della seconda fase della malattia, in cui si ha l'interessamento del SNC e compaiono sintomi specifici, la cui gravità aumenta generalmente con l'età, che vanno dalla meningite lieve all'encefalite grave, con o senza paralisi nervosa e mielite e con sequele anche a lungo termine (1). Questi sintomi, nonché il loro potenziale impatto a lungo termine sulla salute dei pazienti, sottolineano la rilevanza dell'encefalite virale da zecche per la sanità pubblica, e la necessità di agire a livello di prevenzione.

Nel 2012, il *Centro europeo per la prevenzione e il controllo delle malattie* (ECDC) ha incluso la TBE nell'elenco delle malattie soggette a notifica nell'UE (2); in Italia, dal 2017 è stata istituita una sorveglianza nazionale delle infezioni da virus TBE. Una corretta diagnosi è quindi un prerequisito fondamentale per garantire una accurata valutazione epidemiologica e una tempestiva individuazione dei casi di infezione; a causa di sintomi spesso non specifici, soprattutto nella prima fase della malattia, la diagno-

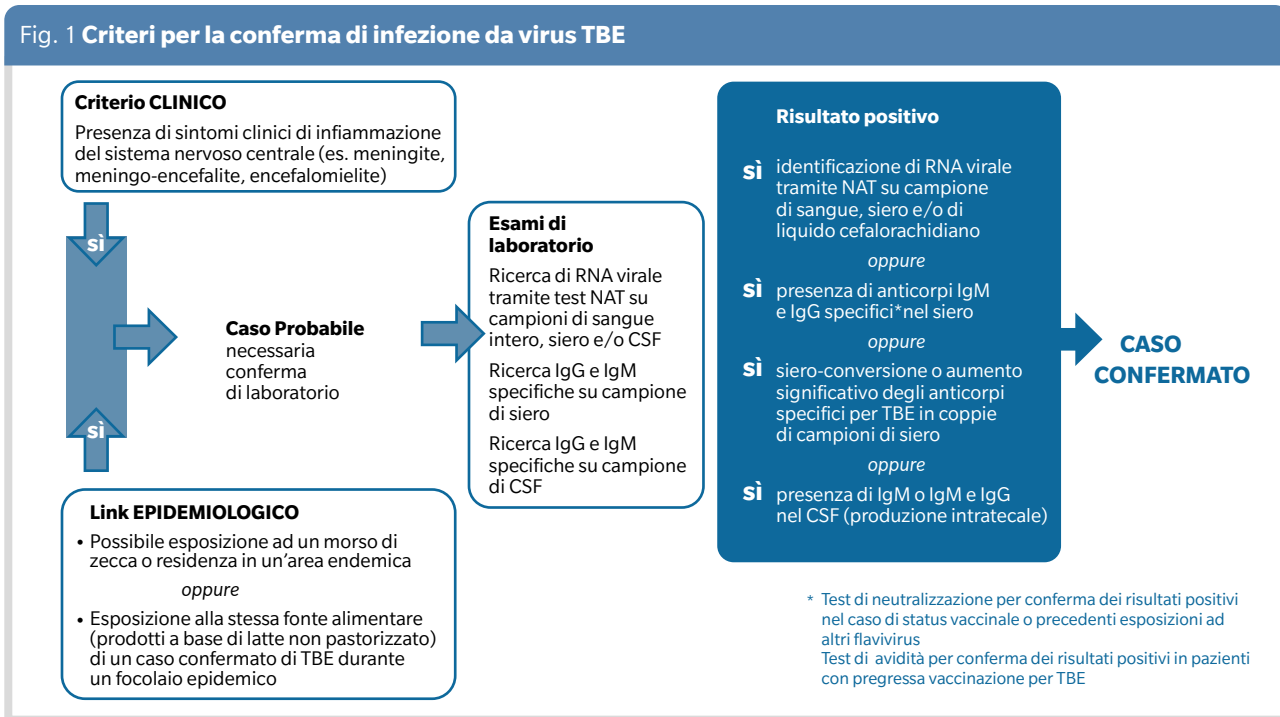
L'interessamento del SNC e l'impatto a lungo termine sulla salute dei pazienti sottolineano la rilevanza dell'encefalite virale da zecche e la necessità di agire in termini di prevenzione

si però non è semplice, e molto spesso il rischio di TBE viene sottostimato.

La diagnosi di TBE si basa principalmente sull'alto sospetto clinico confermato mediante saggi sierologici e molecolari su siero/sangue e liquido cefalorachidiano (2,3). Dopo l'infezione da TBEV, sono spesso presenti, nella fase iniziale della malattia, leucopenia e/o trombocitopenia e i parametri di funzionalità epatica possono essere alterati. In questa prima fase, viremica, che precede la sierconversione e la comparsa delle manifestazioni a livello del sistema nervoso centrale, l'RNA virale può essere rilevato nel sangue o siero del paziente con test molecolari specifici (test NAT, *Nucleic Acid Test*), quali la reazione a catena della polimerasi (RT-PCR).

La RT-PCR nel sangue può essere dirimente per il rilevamento del TBEV nella fase iniziale del TBE, ma non ha valore diagnostico nella seconda fase dell'infezione, quando, in realtà, la maggior parte dei pazienti giunge invece all'attenzione del medico. Una volta che i sintomi neurologici sono manifesti, infatti, l'RNA del TBEV difficilmente viene rilevato nel sangue, sebbene una viremia persistente sia stata osservata in caso di immunocompromissione (4). In alcuni casi, è possibile rilevare in questa seconda fase la presenza dell'RNA virale nel liquido cefalorachidiano, se raccolto precocemente, o nelle urine (5). La conferma di una sospetta infezione da TBEV si basa quindi, normalmente, sulla rilevazione di anticorpi IgM e IgG specifici per TBEV nel siero, utilizzando prevalentemente test immunoenzimatici (ELISA). Anticorpi di tipo IgM possono essere rilevati nel sangue dal momento

Fig. 1 Criteri per la conferma di infezione da virus TBE



della comparsa dei sintomi neurologici (solitamente entro 6 giorni dai sintomi) fino ad alcuni mesi dopo l'infezione, mentre gli anticorpi IgG persistono per tutta la vita e hanno effetto protettivo; variazioni interindividuali nella produzione e nelle cinetiche anticorpali sono tuttora state descritte. Questi test sierologici dimostrano in genere una buona sensibilità, ma possono dare problemi di interpretazione a causa di una estesa reattività crociata tra flavivirus e del cosiddetto *fenomeno del peccato antigenico originale* che si verifica nel corso di infezioni sequenziali con – o precedenti vaccinazioni contro – altri flavivirus.

In questi casi, per evitare risultati falsi positivi, è raccomandata l'esecuzione di test di neutralizzazione di conferma, che vengono effettuati però solo da laboratori specializzati (3).

Un ulteriore fattore confondente la diagnosi può essere una pregressa vaccinazione con TBE. Gli attuali vaccini anti TBE disponibili in Europa hanno dimostrato infatti risposte immunitarie durature nel tempo, con persistenza di anticorpi neutralizzanti per oltre 5 anni. I pazienti che, nonostante la vaccinazione, sviluppano una TBE (*breakthrough vaccinali*) presentano una risposta immunologica caratterizzata da un ritardato sviluppo della risposta IgM specifica, insieme a un rapido aumento degli anticorpi IgG nel siero (6).

La diagnosi differenziale tra immunità indotta da vaccinazione e quella da infezione non è purtroppo possibile con i normali test diagnostici attualmente disponibili; il test di avidità delle IgG può essere di aiuto nella diagnosi nei casi dubbi (7). Recentemente sono allo studio dei

sistemi che permetterebbero di discriminare la risposta IgG e IgM nei confronti della proteina virale NS1, presente nelle infezioni *in vivo*, ma non nei preparati vaccinali a virus inattivato disponibili in Europa (8).

Nei casi in cui, per confermare la diagnosi, la ricerca di anticorpi nel siero non sia sufficiente, la dimostrazione di una sintesi intratecale di anticorpi anti TBEV può confermare la diagnosi di infezione neurologica. Nel liquido cefalorachidiano, la produzione di IgM ha un picco più tardivo rispetto al sangue, indicativamente rilevabile dopo 2 settimane (9).

L'analisi del liquido cefalorachidiano, nella fase di coinvolgimento del SNC, può evidenziare inoltre un leggero aumento delle proteine e livelli normali di glucosio e lattato, mentre caratteristica dell'infezione è la presenza di moderata pleocitosi ($> 5 \times 10^6$ cell/L); analisi del sangue mostrano una conta piastrinica pressoché normale e solo un eventuale modesto aumento dei leucociti.

I criteri di laboratorio per la conferma di infezione da TBEV (Figura 1) sono indicati nel *Piano Nazionale di prevenzione, sorveglianza e risposta alle Arbovirosi* (PNA) 2020-2025 (10), così come l'iter informativo da seguire. Quando un medico, sulla base dei criteri clinici ed epidemiologici, so-

La diagnosi si basa principalmente sull'alto sospetto clinico confermato mediante saggi sierologici e molecolari su siero/sangue e liquido cefalorachidiano

#TRADUCIAMOLASCIENZAINVITA

NOI DICIAMO SCIENZA. TU DICI VIVERE.

SALTARE TIFARE TORNARE CORRERE INDOSSARE PROMETTERE IMPARARE



INNOVAZIONI CHE CAMBIANO LA VITA DEI PAZIENTI



spetta un caso di TBE, deve segnalarlo tempestivamente all'Azienda sanitaria competente e predisporre gli accertamenti diagnostici di laboratorio. Gli opportuni campioni andranno inviati al laboratorio di riferimento regionale oppure al laboratorio di riferimento nazionale, presso l'Istituto Superiore di Sanità. L'elenco dei laboratori di riferimento è riportato in **figura 2** ed è consultabile nel PNA (10). Non appena eseguiti i saggi di conferma, il laboratorio invierà i risultati alla struttura sanitaria richiedente che trasmetterà poi il risultato alle autorità regionali competenti, secondo il flusso stabilito dalle singole regioni. I casi probabili e confermati andranno segnalati al *Ministero della Salute* e all'*Istituto Superiore di Sanità*.

Le infezioni da TBEV richiedono una crescente attenzione sia per l'aumento della diffusione dei vettori che trasmettono la malattia, sia per le importanti ricadute sulla salute. Tuttavia il rischio di queste infezioni è spesso sottostimato, soprattutto nei bambini, e le infezioni

vengono potenzialmente sotto-diagnosticate, in parte per la presenza di sintomi molto generici e aspecifici di malattia, ma anche forse per una scarsa consapevolezza della malattia, soprattutto al di fuori delle regioni endemiche.

Una diagnosi accurata di TBE è auspicabile per diversi aspetti, in primo luogo per consentire un adeguato riconoscimento e *follow-up* dei pazienti affetti, ma anche per le ricadute che una attività di diagnostica e sorveglianza efficiente rappresentano in termini di prevenzione.

In Italia è stata istituita una sorveglianza nazionale delle infezioni da virus TBE, che prevede la segnalazione dei casi probabili e confermati al Ministero della Salute e all'Istituto Superiore di Sanità

Fig. 2 Elenco dei laboratori di riferimento per la diagnosi di TBE e Arbovirus

LABORATORIO DI RIFERIMENTO NAZIONALE	LOMBARDIA	TOSCANA
Dipartimento Malattie Infettive, Istituto Superiore di Sanità, Roma	<ul style="list-style-type: none"> Laboratorio di Microbiologia, A.O. "L. Sacco", Milano S.S. Virologia Molecolare, S.C. Microbiologia e Virologia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia 	<ul style="list-style-type: none"> U.O.C. Virologia Universitaria, A.O.U. Pisana, Pisa Laboratorio Microbiologia e Virologia, A.O.U. Careggi, Firenze Laboratorio Microbiologia e Virologia, A.O.U. Senese, Siena
EMILIA-ROMAGNA	MARCHE	PROVINCIA AUTONOMA TRENTO
<ul style="list-style-type: none"> Laboratorio CREEM c/o U.O. di Microbiologia, A.O.U. Bologna 	<ul style="list-style-type: none"> SOD Virologia, A.O.U. Ospedali Riuniti, Ancona 	<ul style="list-style-type: none"> Unità Operativa di Microbiologia e Virologia, Presidio Ospedaliero S. Chiara, Trento
FRIULI VENEZIA GIULIA	PIEMONTE	PROVINCIA AUTONOMA BOLZANO
<ul style="list-style-type: none"> SC UCO Igiene e Medicina Preventiva, Università di Trieste - Azienda Sanitaria Universitaria Giuliano Isontina (ASUGI), Ospedale Maggiore, Trieste 	<ul style="list-style-type: none"> Laboratorio di Microbiologia e Virologia del Dipartimento di Malattie Infettive, Ospedale Amedeo di Savoia, Torino 	<ul style="list-style-type: none"> Laboratorio Aziendale di Microbiologia e Virologia, Comprensorio Sanitario di Bolzano, Azienda Sanitaria, Provincia Autonoma di Bolzano
LAZIO	PUGLIA	REGIONE VENETO
<ul style="list-style-type: none"> Unità Operativa Complessa Laboratorio di Virologia e Laboratori di Biosicurezza, I.N.M.I. - I.R.C.C.S. "L. Spallanzani", Roma 	<ul style="list-style-type: none"> U.O. Complessa di Igiene, Laboratorio di Epidemiologia Molecolare, A.O.U. Policlinico, Bari 	<ul style="list-style-type: none"> Centro Regionale di Riferimento di Genotipizzazione ed Epidemiologia molecolare degli agenti da infezione per la Diagnostica microbiologica e virale, U.O.C. Microbiologia e Virologia, A.O.U. Padova
LIGURIA	SARDEGNA	
<ul style="list-style-type: none"> Dipartimento di Scienze della Salute (DiSSal), Università degli Studi di Genova, U.O. Igiene, Genova 	<ul style="list-style-type: none"> A.O.U. di Cagliari c/o San Giovanni di Dio, Cagliari 	
	SICILIA	
	<ul style="list-style-type: none"> U.O. Dipartimentale Diagnostica Specialistica Patologie Diffusive, A.O.U. "P. Giaccone", Palermo 	

- Gritsun TS, Lashkevich VA, Gould EA. Tick-borne encephalitis. *Antiviral Res.* 2003;57:129-46.
- Taba P, Schmutzhard E, Forsberg P, et al. EAN consensus review on prevention, diagnosis and management of tick-borne encephalitis. *Eur J Neurol.* 2017;24:1214-e61.
- Holzmann H. Diagnosis of tick-borne encephalitis. *Vaccine.* 2003;21(Suppl. 1):S36-S40.
- Caracciolo I, Bassetti M, Paladini G, et al. Persistent viremia and urine shedding of tick-borne encephalitis virus in an infected immunosuppressed patient from a new epidemic cluster in North-Eastern Italy. *J Clin Virol.* 2015;69:48-51.
- Veje M, Studahl M, Norberg P, et al. Detection of tickborne encephalitis virus RNA in urine. *J Clin Microbiol.* 2014;52:4111-4112.
- Remoli ME, Marchi A, Fortuna C, et al. Antitick-borne encephalitis (TBE) virus neutralizing antibodies dynamics in natural infections versus vaccination. *Pathog Dis.* 2015;73(2):1-3.
- Vilbic-Cavlek T, Barbic L, Stevanovic V, et al. IgG Avidity: an important serologic marker for the diagnosis of tick-borne encephalitis virus infection. *Pol J Microbiol.* 2016;65(1):119-21.
- Giri P, Besthorn-Willmann M, Zange S, et al. Tick-Borne Encephalitis Virus Nonstructural Protein 1 IgG Enzyme-Linked Immunosorbent Assay for Differentiating Infection versus Vaccination Antibody Responses. *J Clin Microbiol.* 2020;58(4):e01783-19.
- Günther G, Haglund M, Lindquist L, et al. Intrathecal IgM, IgA and IgG antibody response in tick-borne encephalitis. Long-term follow-up related to clinical course and outcome. *Clin Diagn Virol.* 1997;8:17-29.
- https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2947_allegato.pdf

NeuroHIV 2023: HIV, COVID-19 e SNC

Alessandra Vergori

INMI Lazzaro Spallanzani IRCCS, Roma

Nonostante la soppressione virologica efficace di HIV nel plasma con la terapia antiretrovirale (ART), le persone con infezione da HIV (PWH) possono sperimentare compromissione neurocognitiva. I criteri frequentemente utilizzati sono i criteri HAND (*HIV-associated neuro-cognitive disorders*) del 2007 (1). Tuttavia, l'incidenza stimata del 20-97% non corrisponde alle osservazioni cliniche più recenti, con un tasso di falsi positivi del 26% (2). La condizione di ANI (*asymptomatic neurocognitive impairment*) è discussa, ma la sua rilevanza clinica è incerta, e molte linee guida non raccomandano lo *screening*.

La classificazione del deterioramento cognitivo nelle PWH dovrebbe considerare una combinazione di sintomi, test e indagini neurologiche, ma fattori come comorbidità, istruzione e fattori socioeconomici possono influenzare l'interpretazione dei risultati (3). Un nuovo approccio proposto riconosce la natura multifattoriale di HAND, con una rappresentazione più fedele della patogenesi di HIV sul sistema nervoso centrale (SNC).

La patologia cerebrale da HIV e le comorbidità dovrebbero essere specificate ove possibile, come ad esempio, malattie psichiatriche, neurotossicità da ART, carenze nutrizionali e vitaminiche, condizioni neurodegenerative, malattie cerebrovascolari, traumi cranici, precedenti infezioni del SNC, traumi alla nascita e fattori legati allo stile di vita come l'alcolismo e l'abuso di sostanze, infezioni intercorrenti. Un modello di patogenesi della compromissione della funzione cognitiva è riportato in **figura 1**.

Secondo i più ampi studi di coorte, alcuni marcatori infiammatori sembrano essere associati a mortalità per qualsiasi causa ed in particolare a patologia cardiovascolare, tra cui IL-6 e fattore solubile CD14.

La presenza di sindrome metabolica e di patologia cardiovascolare sono fattori associati all'*impairment* neurocognitivo (4-6). Coorti come POPPY (*Pharmacokinetic and Clinical Observation in People over fifty*) e COBRA (*The*

Le persone con infezione da HIV possono sperimentare compromissione neurocognitiva nonostante la soppressione virologica efficace con la ART

Comorbidity in Relation to Aids) esaminano associazioni tra profili infiammatori, qualità del sonno, salute mentale e disordini neurocognitivi in PWH e gruppi di controllo (7,8). Non si osserva un'associazione significativa tra i profili infiammatori e qualità del sonno, a differenza di quanto riscontrato per sintomi depressivi e funzione cognitiva (associazione con sCD14, sCD163 plasmatici, neopterin e K/T ratio nel SNC).

Resta controverso se la ART che si distribuisce meglio nel SNC sia cruciale per trattare la condizione di HAND. Lo studio A5324 randomizzato, placebo, controllato, ha valutato l'efficacia, nell'arco di 96 settimane, dell'aggiunta di 2 farmaci ben tollerati, dolutegravir (DTG) e maraviroc (MVC), al regime ART soppressivo di PWH con HAND, i cui risultati non hanno supportato l'intensificazione empirica dell'ART come trattamento per HAND (9).

Reservoir del SNC e strategia di cura

Le cellule infettate in modo latente da HIV sono principalmente silenziose a livello trascrizionale, ma contengono un virus in grado di replicare dopo l'interruzione della ART.

Le strategie di *clearance* virale immuno-mediata delle cellule latenti includono approcci combinati (immunomodulanti, anticorpi neutralizzanti e vaccini terapeutici) (**Figura 2**), durante la fase soppressiva della ART o durante la fase di interruzione del trattamento, per ritardare il *rebound* virale o ridurre il *set point* della replicazione virale a un livello di <200 copie/ml.

Il sistema nervoso centrale (SNC) è considerato un sito di persistenza di HIV. Le cellule T infette (virus T-tropico)

e le cellule mieloidi (macrofagi M-tropico e microglia) nel SNC possono fungere da serbatoi stabili. Studi sul liquor di PWH in ART mostrano la presenza di virus M-Tropico, T-Tropico e bassa carica di DNA virale nel SNC. L'analisi del liquor correla la compartimentalizzazione virale con biomarcatori infiammatori quali neopterina e neurofilamento, e l'associazione di virus M-tropico con cariche virali elevate (10). HIV persiste nella microglia con caratteristiche distinte, sensibili ai modulatori epigenetici.

Tra le proteine identificate in proteomica in relazione alla presenza di HAND, è emerso un ruolo significativo di IFN-I, in quanto la persistenza dell'RNA di HIV nel SNC può mantenere un'attivazione persistente del segnale IFN-I e l'attivazione irrisolta e persistente dell'IFN-I nel SNC può portare alla neuroinfiammazione correlata alla HAND anche sotto ART. Infine l'attivazione persistente di IFN-I può verificarsi sia nei compartimenti periferici che nel SNC (11).

La presentazione tardiva di HIV e le coinfezioni possono influenzare l'infiammazione e i serbatoi di HIV, dimostrando che il recupero immunitario, la stimolazione e il traffico di cellule CD4+T specifiche determinano persistenza virale, con la graduale sostituzione dei *reservoir* di HIV con provirus resistenti alla ART in condizioni di IRIS-PML, ad esempio. Anche la meningite criptococcica pre-ART facilita la compartimentalizzazione nel liquor [Manion, Lange et al., Unpublished data].

Nuovi trattamenti per HIV e il SNC

Nonostante i regimi semplificati, l'aderenza al trattamento antiretrovirale (ART) può essere subottimale, aumentando il rischio di fallimento virologico e resistenza. Le molecole a lunga durata d'azione (LA) offrono un'opzione conveniente per evitare la somministrazione orale quotidiana e mitigare l'impatto della mancata aderenza sulla resistenza virale.

La persistenza della replicazione di HIV nei *reservoir* virali, compreso il sistema nervoso centrale (SNC), può contribuire all'infiammazione associata alla compromissione neurocognitiva.

L'ART è efficace nel ridurre l'HIV-1 RNA a livelli non rilevabili nel plasma, ma il virus può essere ancora presente nel liquor, in particolare quando la penetrazione antiretrovirale nel liquor porta a livelli inferiori alle concentrazioni terapeutiche efficaci.

Alcuni sottostudi di LATTE-2, ATLAS e ATLAS2M (12) hanno valutato le concentrazioni plasmatiche e liquorali di partecipanti sottoposti a terapia LA con cabotegravir e rilpivirina ogni 4 o 8 settimane a dosag-

Riconoscendo la natura multifattoriale di HAND, si è giunti a una rappresentazione più fedele della patogenesi di HIV sul sistema nervoso centrale

Fig. 1 Patogenesi della compromissione della performance cognitiva

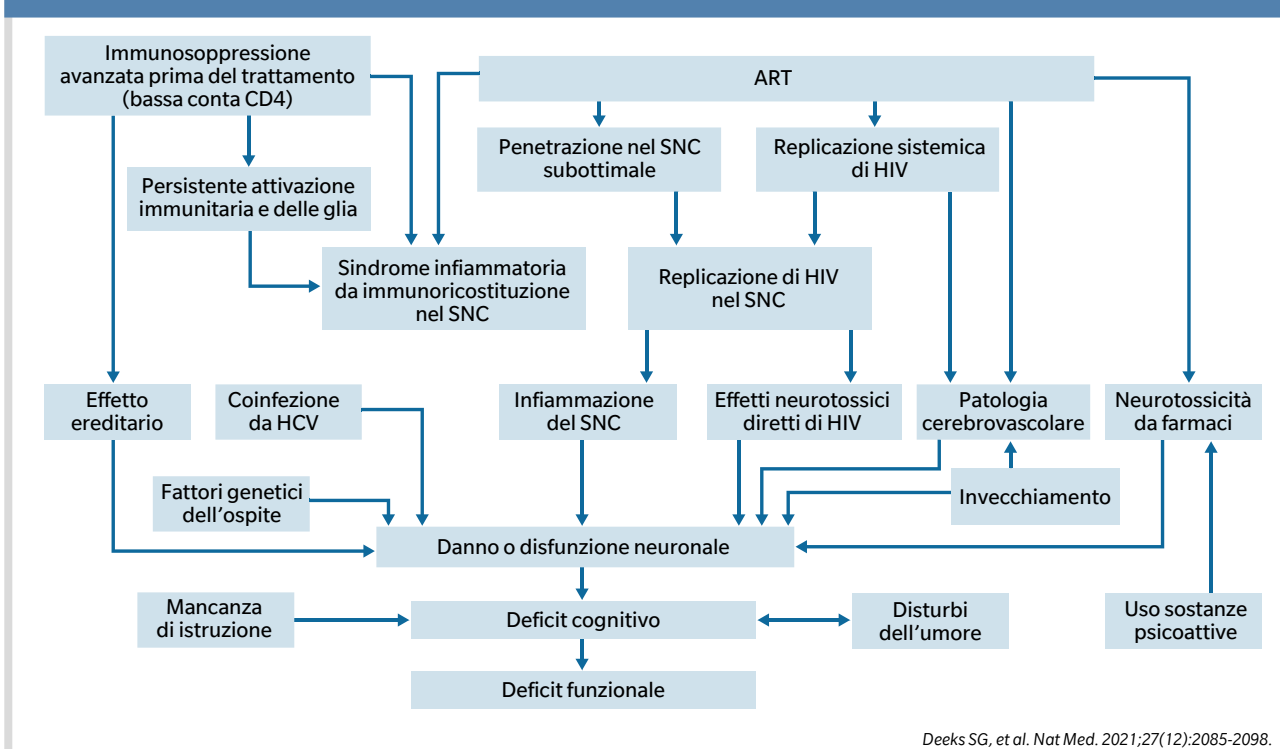
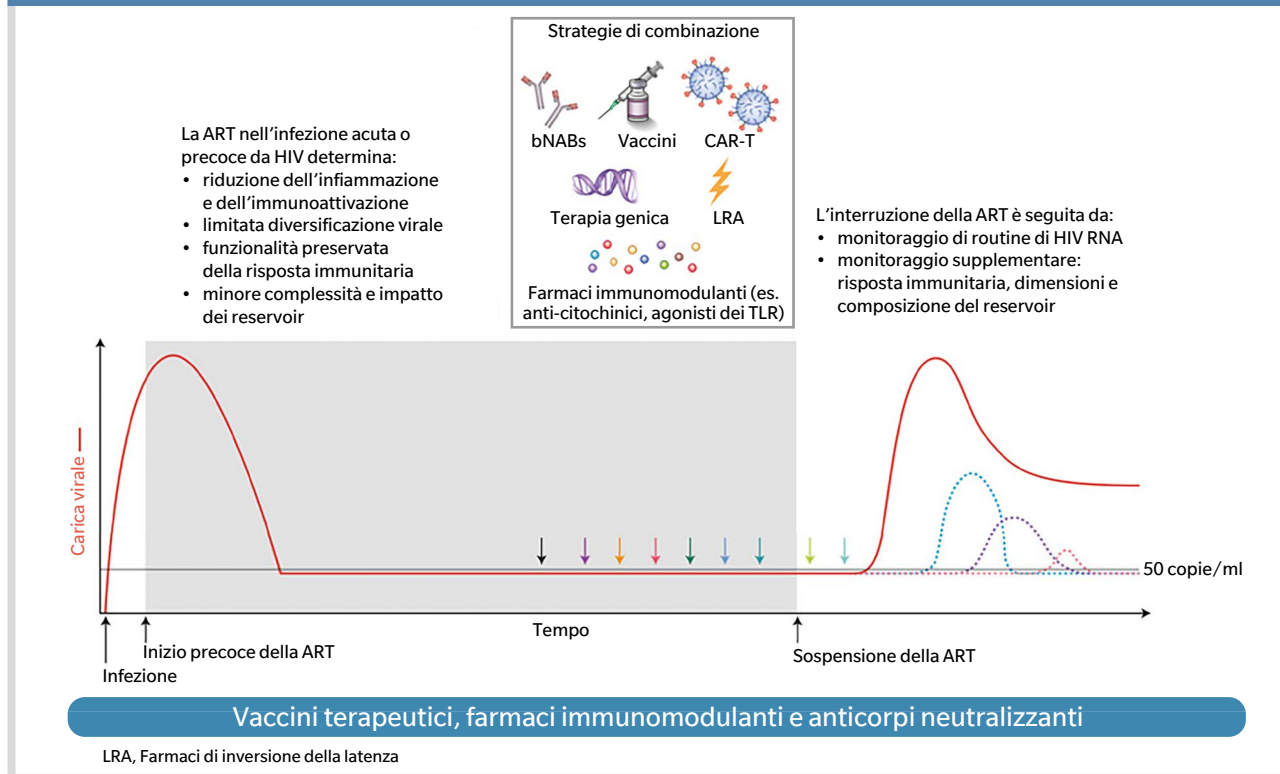


Fig. 2 Le strategie di clearance virale immuno-mediata



gi adeguati, dimostrando che questa combinazione di terapia duplice raggiunge concentrazioni terapeutiche nel liquor e in assenza di modifiche dei marcatori infiammatori liquorali o di danno neurologico.

Prospettive terapeutiche future includono l'utilizzo di lenacapavir, islatravir di cui al momento non vi sono dati sulle distribuzioni tissutali e gli anticorpi monoclonali, la cui penetrazione nel SNC è ostacolata dalle dimensioni e dalla barriera emato-liquorale.

Lo studio MARANDX ha esaminato lo *switch* a regimi meno neurotossici come MVC, FTC e DRV/c, evidenziando miglioramenti cognitivi (*Digit Span backward test* e *immediate recall*) e modifiche significative nei biomarcatori infiammatori e di danno neurologico, tra cui aumento di neopterin e riduzione della proteina tau fosforilata.

L'uso di INSTI, in particolare la combinazione DTG+3TC, è associato a efficacia e sicurezza nella popolazione neurocognitivamente compromessa (13).

Doravirina ha dimostrato un miglioramento degli eventi neuropsichiatrici a 192 settimane di osservazione *post switch* da regimi contenenti EFV, mantenendo comunque una quota di disturbi quali insonnia, depressione e cefalea.

Altre potrebbero avere un ruolo nella neuroprotezione come, ad esempio, il meccanismo d'azione di fostemsavir che, inibendo la gp120 di HIV, interferisce con il

legame con i CD4, quindi con potenziale conseguente riduzione dei biomarcatori infiammatori, oppure lenacapavir che con l'inibizione del capsido e della successiva integrazione virale potrebbe portare a più virus difettivo. Infine, la terapia con bNAb (*Broadly neutralizing HIV-1 antibodies*) durante l'interruzione della ART è associata al potenziamento della risposta T-CD4, ma se queste risposte possano contribuire al controllo virale nel SNC rimane ancora da determinare.

NEUROCOVID – Meccanismi e biomarcatori di patologia

Le complicanze neurologiche relate all'infezione da SARS-CoV-2 possono essere acute e le manifestazioni neuropsicologiche di *Long COVID* (Figura 3). Nella fase acuta, le complicanze sono ascrivibili a meccanismi come l'infiammazione sistemica, l'endotelite cerebrale, la trombosi microvascolare, l'ipercoagulabilità e l'ipossia. Nonostante segnalazioni aneddotiche di pre-

Le strategie di clearance virale immuno-mediata delle cellule latenti includono approcci combinati nella fase soppressiva della ART o durante l'interruzione del trattamento

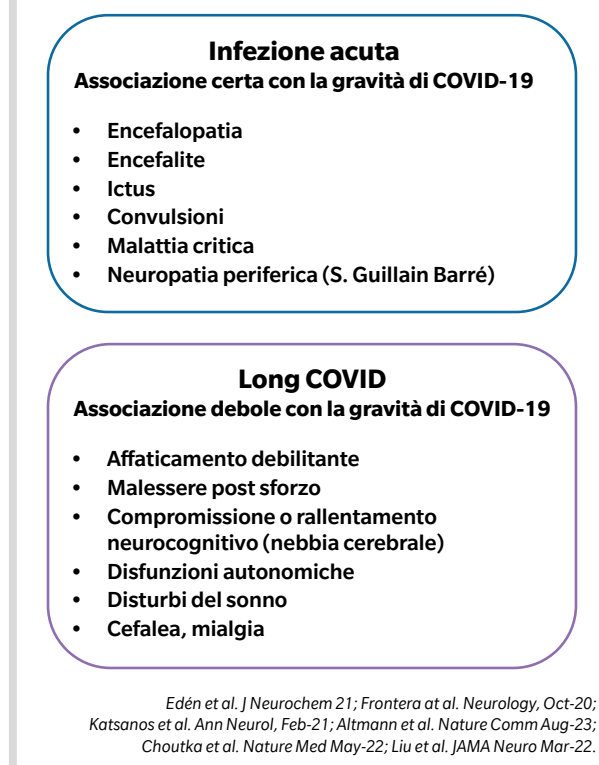
senza di SARS-CoV-2 nel SNC, la neuroinvasione virale non sembra essere un dato condiviso. Uno studio svedese, su adulti con infezione da COVID-19 e sintomi neurologici, ha dimostrato una correlazione tra la presenza di antigene S virale nel liquor e l'attivazione immunitaria del SNC, suggerendo che i componenti virali possono influire sulle risposte immunitarie del SNC senza una neuroinvasione diretta (14).

Le manifestazioni neurologiche acute sono accompagnate da tipici reperti di neuroimmagine, come anomalie dei bulbi olfattivi, lesioni ischemiche e microemorragie cerebrali.

Per quanto riguarda *Long COVID*, la patogenesi delle manifestazioni neuropsicologiche è ancora poco conosciuta. Lo studio COVID Mind ha dimostrato la totale assenza di evidenza di incremento dei marcatori di danno di barriera nel liquor, dei livelli di citochine/chemochine e/o persistenza di antigeni virali nel plasma/liquor, ad eccezione di un incremento dei marcatori plasmatici di disfunzione vascolare (15).

Interessante il confronto tra le manifestazioni neurologiche di HIV e SARS-CoV-2, entrambi i virus inducono immunoattivazione e danno neuronale, ma con differenze nella circolazione di cellule immunitarie, danno cerebrovascolare e neuroinvasione.

Fig. 3 COVID-19: sintomi neurologici e neurocognitivi



1. Antinori A, Arendt G, Becker JT, et al. Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. *Neurology*. 2007;69(18):1789-99.
2. Gisslén M, Price RW, Nilsson S. The definition of HIV-associated neurocognitive disorders: are we overestimating the real prevalence? *BMC Infect Dis*. 2011;11:356.
3. Heaton RK, Ellis RJ, Tang B, et al. Twelve-year neurocognitive decline in HIV is associated with comorbidities, not age: a CHARTER study. *Brain*. 2023;146(3):1121-1131.
4. Wright EJ, Grund B, Robertson K, et al. Cardiovascular risk factors associated with lower baseline cognitive performance in HIV-positive persons. *Neurology*. 2010;75(10):864-73.
5. McCutchan JA, Marquie-Beck JA, Fitzsimons CA, et al. Role of obesity, metabolic variables, and diabetes in HIV-associated neurocognitive disorder. *Neurology*. 2012;78(7):485-92.
6. Valcour V, Rubin LH, Tien P, et al. Human immunodeficiency virus (HIV) modulates the associations between insulin resistance and cognition in the current combination antiretroviral therapy (cART) era: a study of the Women's Interagency HIV Study (WIHS). *J Neurovirol*. 2015;21(4):415-21.
7. Bakewell N, Sabin CA, Negi R, et al. Biomarker associations with insomnia and secondary sleep outcomes in persons with and without HIV in the POPPY-Sleep substudy: a cohort study. *Sleep*. 2022;45(12):zsac212.
8. van Zoest RA, Underwood J, De Francesco D, et al. Structural Brain Abnormalities in Successfully Treated HIV Infection: Associations With Disease and Cerebrospinal Fluid Biomarkers. *J Infect Dis*. 2017;217(1):69-81.
9. Letendre SL, Chen H, McKhann A, et al. Antiretroviral Therapy Intensification for Neurocognitive Impairment in Human Immunodeficiency Virus. *Clin Infect Dis*. 2023;77(6):866-874.
10. Joseph SB, Kincer LP, Bowman NM, et al. Human Immunodeficiency Virus Type 1 RNA Detected in the Central Nervous System (CNS) After Years of Suppressive Antiretroviral Therapy Can Originate from a Replicating CNS Reservoir or Clonally Expanded Cells. *Clin Infect Dis*. 2019;69(8):1345-1352.
11. Tang Y, Chaillon A, Gianella S, et al. Brain microglia serve as a persistent HIV reservoir despite durable antiretroviral therapy. *J Clin Invest*. 2023;133(12):e167417.
12. Letendre SL, Mills A, Hagins D, et al. Pharmacokinetics and antiviral activity of cabotegravir and rilpivirine in cerebrospinal fluid following long-acting injectable administration in HIV-infected adults. *J Antimicrob Chemother*. 2020;75(3):648-655.
13. Trunfio M, Ruge W, Mighetto L, et al. Dual antiretroviral therapies are effective and safe regimens in the central nervous system of neurologically symptomatic people living with HIV. *AIDS*. 2020;34(13):1899-1906.
14. Edén A, Grahm A, Bremell D, et al. Viral Antigen and Inflammatory Biomarkers in Cerebrospinal Fluid in Patients With COVID-19 Infection and Neurologic Symptoms Compared With Control Participants Without Infection or Neurologic Symptoms. *JAMA Netw Open*. 2022;5(5):e2213253.
15. Farhadian SF, Reiser HD, McAlpine L, et al. Self-Reported Neuropsychiatric Post-COVID-19 Condition and CSF Markers of Neuroinflammation. *JAMA Netw Open*. 2023;6(11):e2342741.

● **TDF a lungo termine e rischio di fratture nei pazienti anziani con l'epatite cronica**

● **B.** *Long-term use of tenofovir disoproxil fumarate increases fracture risk in elderly patients with chronic hepatitis. Yip TC, et al. J Hepatol 2023 doi:10.1016/j.jhep.2023.12.001*

● Confronto di TDF ed ETV in pazienti con epatite cronica B di età ≥60 anni, dall'inizio del 2008 alla fine del 2022; 39.897 trattati con ETV e 1634 con TDF. Simile rischio di fratture incidenti nei primi 24 mesi di terapia ma dopo 24 mesi aumento di fratture nei trattati con TDF. L'incidenza cumulativa di fratture ossee a 24, 60 e 96 mesi nei pazienti in TDF in confronto a quelli in ETV è stata, rispettivamente, 2.3% (1.6%–3.4%) vs. 2.6% (1.9%–3.5%), 6.4% (5.0%–8.2%) vs. 4.7% (3.8%–6.0%), 10.2% (8.3%–12.6%) vs. 6.8% (5.4%–8.5%).

● **Infezione da HDV: reflex test per anti-HDV nei soggetti HBsAg positivi per aumentare le diagnosi.**

● **Anti-HDV reflex testing in HBsAg-positive subjects: an efficacious strategy to identify HDV infection. Cossiga V et al. Liver Int. doi: 10.1111/liv.15746**

● Reflex test per anti-HDV eseguito nel 2022 in tutti i soggetti HBsAg positivi all'Ospedale Universitario Federico II di Napoli. Controllo: tutti gli HBsAg positivi testati nello stesso laboratorio nel 2019 prima dell'introduzione del reflex. Nel 2019 anti-HDV testato in 16.4% (84 di 512 HBsAg positivi, selezionati); 2022, anti-HDV testato nel 100% di 484 HBsAg positivi non selezionati. Prevalenza di anti-HDV più bassa con reflex (10.7% vs. 16.6%) ma numero assoluto di pazienti positivi aumentato con reflex (14 vs. 52).

● **Il virus dell'epatite E resiste alla denaturazione con disinfettanti alcolici.** *Hepatitis E virus is highly resistant to alcohol-based disinfectants. Behrendt P, et al, J Hepatol 2022 doi:10.1016/j.jhep.2022.01.006*

● Il virus dell'epatite E (HEV) è resistente all'alcool ed alle formulazioni antisettiche a base alcolica raccomandate dal WHO. L'aggiunta all'alcool di acido fosforico è essenziale per ottenere attività virucida contro l'HEV. L'etanolo e probabilmente i disinfettanti a base alcolica non attivi distruggono la struttura senza pericapside delle particelle di HEV, lasciando intatti i virioni nudi altamente trasmissibili e infettivi.

● **Misurare la densità di grasso pericoronarico per identificare PLWHIV a rischio di malattia coronarica.** *Pericoronary adipose tissue density, inflammation, and subclinical coronary artery disease among people with HIV in the REPRIEVE Cohort. Foldyna B, et al. Clin Infect Dis. 2023 doi: 10.1093/cid/ciad419*

● 727 PLWHIV con rischio stimato basso-moderato per malattia coronarica (CAD), sono stati sottoposti a una TC cardiaca senza mezzo di contrasto e successivamente a un'angio-TC coronarica con mdc. La densità di grasso pericoronarico (PCAT) è stata misurata in Hounsfield units (HU) sulla TC senza mdc. I valori più elevati di PCAT in HU sono stati rilevati nei soggetti con stenosi coronarica di grado maggiore e con presenza di placche non calcifiche e vulnerabili. Una differenza di 10 HU nella densità di PCAT è stata associata a un incremento del 44% della presenza di placche ad alto rischio. La densità di PCAT non correlava con alcun parametro di rischio costitutivo e comportamentale per CAD, con la durata dell'infezione da HIV, con la durata e la tipologia di TARV. Lo studio mediante TC senza mdc, potrebbe essere un approccio cost-effective per identificare PLWHIV altrimenti considerati a rischio non elevato per CAD.

● **Limiti dello score di Framingham rispetto al rischio cardiovascolare nelle PLWHIV.** *No Evidence for an association of HIV and antiviral treatment with changes in Framingham Cardiovascular Risk Score in the Ndlovu Cohort Study. Verstraeten R, et al. J Am Heart Assoc. 2024 doi: 10.1161/JAHA.123.029637*

● L'incidenza di CVD è in costante aumento nelle PLWHIV. Sono urgenti protocolli di screening efficaci. In questo studio, condotto tra novembre 2014 e agosto 2017, sono stati osservati 1927 pazienti (887 PLWHIV: 46%). La distribuzione per categoria di rischio secondo lo score di Framingham (FRS) al T0 era: bassa 83% vs 65%; media 12% vs 21%, alta 4% vs 14% rispettivamente per PLWHIV vs HIV neg. Analogamente a 24 mesi il FRS era basso 78% vs 58%; medio 14% vs 25%; alto 8% vs 16% per PLWHIV vs HIV neg. A 36 mesi: FRS basso 82% vs 60%; medio 14% vs 25%; alto 4% vs 15% per PLWHIV vs HIV neg. Una possibile spiegazione viene ricondotta ai maggiori controlli delle PLWHIV che possono ricevere un adeguato counseling rispetto al rischio CVD. Tuttavia emerge il limite di sistemi di screening come il FRS e altri marcatori surrogati, per una popolazione che ha un rischio reale di CVD sicuramente maggiore di quello che emerge dallo studio.



Eruzione maculo-papulosa con alcuni elementi in evoluzione vescicolare ed ulceronecrotica agli arti inferiori

Ecthyma gangraenosum nel paziente emato-oncologico neutropenico

Il caso riguarda un uomo di 35 anni affetto da leucemia acuta non linfocitica. Durante il periodo di neutropenia profonda (<500 pmn/ μ L) e persistente da trattamento citostatico sviluppa febbre non responsiva alla terapia antibiotica accompagnata dalla comparsa di multiple lesioni cutanee maculo papulose, non pruriginose, dolenti, del diametro mediamente di 0,5 cm, sul volto, collo e tronco e da forti mialgie prevalenti agli arti inferiori. Molte lesioni cutanee evolvono in vescicole che successivamente sviluppano una necrosi centrale a tipo *ecthyma gangraenosum*. Si inizia pertanto empiricamente un trattamento antifungino con amfotericina B liposomale mentre giunge referto che le emocolture eseguite prima e in corso di terapia antibiotica risultano positive per *Fusarium solani*. Lo stesso fungo sarà isolato dalle colture di multipli, ripetuti nel tempo, prelievi biotici delle lesioni cutanee dove l'esame istologico mostra ife fungine ialine, setolate, ramificate ad angolo acuto (pressoché indistinguibili dalle ife di *Aspergillus species*), presenti all'interno ed in prossimità dei vasi (**Figura a lato**). La sindrome descritta è espressione di una microangioite fungina che può colpire anche occhio, polmoni ed encefalo (1,2). L'*ecthyma gangraenosum*, anche denominata lesione a “bersaglio” perché mostra un centro necrotico circondato da un alone pallido di vasospasmo ed infine da una area di eritema, nel paziente neutropenico è classicamente dovuta a *Pseudomonas aeruginosa*; molto più raramente altri bacilli gram negativi, quali *Stenotrophomonas maltophilia*, e *Staphylococcus aureus* possono esserne responsabili (3,4). Le specie *Fusarium solani* complex sono gli agenti fungini che più comunemente comportano emocolture positive e lesioni diffuse tipo *ecthyma gangraenosum* (1,2).



1. Venditti M, Micozzi A, Gentile G, et al. Invasive *Fusarium solani* infections in patients with acute leukemia. *Rev Infect Dis.* 1988;10(3):653-60.
2. Nucci M, Anaissie E. Invasive fusariosis. *Clin Microbiol Rev.* 2023;36(4):e0015922.
3. Micozzi A, Venditti M, Monaco M, et al. Bacteremia due to *Stenotrophomonas maltophilia* in patients with hematologic malignancies. *Clin Infect Dis.* 2000;31(3):705-11
4. Kudo Nagata Y, Sekiya N, Fukushima K, Horiuchi M, Doki N. Ecthyma gangrenosum caused by *Staphylococcus aureus* in hematological malignancies: Case reports and literature review. *Medicine (Baltimore).* 2022;101(33):e30070.

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, M. Luciani
Direzione grafica: F. Tacconi
Impaginazione: M. Ronca
Segreteria di Redazione: A. Nespolon, E. Valli
Stampa: Magicgraph srl, Busto Arsizio (VA)

© Effetti srl 2024 - Tutti i diritti di riproduzione, traduzione e adattamento parziale o totale, con qualunque mezzo, sono riservati.

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.

www.readfiles.it

Questo numero è stato realizzato con il contributo incondizionato di:

