www.readfiles.it

ReAd *files*

ISSN: 2612-2618

Trimestrale di aggiornamento medico **Anno XXVI - N.4 DICEMBRE 2025**

Fondato da **Mauro Moroni**

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

Editoriale

ReAdfiles, evoluzione editoriale continua pag. 5

Trattamento medico delle IBD: progressi e sfide per il futuro pag. 6

HIV

Profilassi per infezioni opportunistiche in PWH pag. 12

Vax Corner

Applicazione del PNPV nelle persone con HIV: a che punto siamo pag. 20

Epatiti

Prospettive delle terapie farmacologiche per la cura funzionale di HBV pag. 27

Rischio di complicanze epatiche e metaboliche nei pazienti guariti da HCV pag. 31

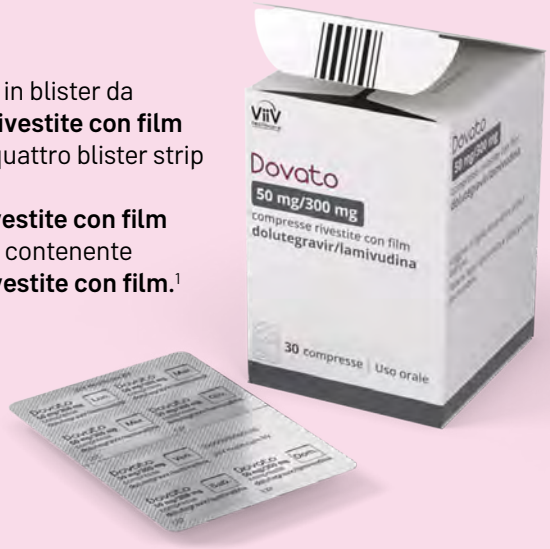
Infezioni batteriche e fungine

Profilassi farmacologica per le infezioni nel paziente onco-ematologico pag. 34

Micobatteri non tubercolari nel bambino e nell'adulto pag. 38

IL BLISTER DI DOVATO, CREATO PER AIUTARE A TENERE TRACCIA DELL'ASSUNZIONE DELLA TERAPIA

Ogni confezione in blister da
30 compresse rivestite con film
è composta da quattro blister strip contenenti
7 compresse rivestite con film
e un blister strip contenente
2 compresse rivestite con film.[1]



DISCRETO
È **più piccolo** di una carta di credito

PRATICO
Riporta l'indicazione dei giorni della settimana che **può aiutare a tenere sotto controllo l'assunzione della terapia**

COMODO
Grazie alle **linee perforate** può diventare ancora più piccolo

*DOVATO è bioequivalente alla cosomministrazione della compressa di DTG 50 mg con la compressa di 3TC 300 mg.[1]

INDICAZIONI
Dovato è indicato per il trattamento dell'infezione da HIV-1, negli adulti e negli adolescenti di età superiore a 12 anni, con peso corporeo di almeno 40 kg, con nessuna resistenza nota o sospetta verso la classe degli inibitori dell'integrasi o verso lamivudina.[1]

INFORMAZIONI RELATIVE A FORNITURA, CLASSE, PREZZO
Confezione in blister. Classe di rimborsabilità: H. Prezzo al pubblico: € 1.050,68.**
**Sono fatte salve eventuali riduzioni e/o modifiche di prezzo imposte autoritariamente dall'Autorità Sanitaria competente Dovato 50 mg/300 mg blister da 30 compresse rivestite con film.
Regime di dispensazione: medicinale soggetto a prescrizione limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti – infettivologo (RNRL).

Si sottolinea l'importanza di segnalare tutte le sospette reazioni avverse ad un medicinale/vaccino. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sito web dell'Agenzia Italiana del Farmaco https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

ACRONIMI
3TC, lamivudina; **DTG,** dolutegravir; **PLHIV,** persone che vivono con l'HIV.

BIBLIOGRAFIA
1. DOVATO. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

Codice deposito aziendale: PM-IT-DLL-JRNA-250002.
Materiale promozionale rivolto esclusivamente ai medici Depositato in AIFA il: 17/09/2025.
VIETATA LA DISTRIBUZIONE AL PUBBLICO.

Per informazioni complete, consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto scansionando il QR code

ViiV Healthcare

EDITORIALE

ReAdfiles, evoluzione editoriale continua — pag. 5
Adriano Lazzarin e **Mario Rizzetto**

Trattamento medico delle IBD: progressi e sfide per il futuro — pag. 6
Angelo Pera e **Marco Daperno**

Large language models nell'ambito delle malattie infettive — pag. 9
Rita Murri

CLINICA HIV

Le profilassi primarie e secondarie per infezioni opportunistiche in PWH — pag. 12
Spinello Antinori

Gestione di PWH con HBcAb isolato: monitoraggio e terapia — pag. 17
Loredana Sarmati

VAX CORNER

Applicazione del PNPV nelle persone con HIV: a che punto siamo — pag. 20
Laura Sticchi

CLINICA EPATITI

Prospettive delle terapie farmacologiche per la cura funzionale di HBV — pag. 27
Giovanni Raimondo e **Teresa Pollicino**

Il rischio di complicanze epatiche e metaboliche nei pazienti guariti dall'HCV — pag. 31
Marco Sacco e **Giorgio Maria Saracco**

CLINICA INFEZIONI BATTERICHE E FUNGINE

Profilassi farmacologica per le infezioni nel paziente onco-ematologico — pag. 34
Corrado Girmenia

La gestione delle diagnosi di MAC nel paziente pediatrico — pag. 38
Vania Giacomet

Micobatteri non tubercolari nell'adulto: colonizzanti o patogeni? — pag. 41
Maurizio Ferrarese, Giovanni Fumagalli, Alice Repossi, Niccolò Riccardi, Luigi Codecasa

NOTIZIE FLASH

a cura del Comitato di Redazione — pag. 44

SGUARDO CLINICO

a cura del Comitato di Redazione — pag. 45

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

ReAd*files*

TRIMESTRALE DI AGGIORNAMENTO MEDICO
N. 4 DICEMBRE 2025 - ANNO XXVI

ISSN 2612-2618

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

DIRETTORE SCIENTIFICO
Adriano Lazzarin, Milano

COORDINAMENTO SCIENTIFICO
Area HIV Antonella Castagna, Milano
Area Epatiti Mario Rizzetto, Torino
Area Infezioni batteriche e fungine Mario Venditti, Roma
Area IBD Angelo Pera, Torino

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

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

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; G.P. Caviglia, Torino; M. Clementi, Milano; A. Craxì, Palermo; M. Daperno, Torino; A. d'Arminio Monforte, Milano; G. De Socio, Perugia; G. Di Perri, Torino; G.B. Gaeta, Napoli; M. Galli, Milano; R. Gasparini, Genova; I. Gentile, Napoli; C. Giaquinto, Padova; A. Gori, Milano; G. Ippolito, Roma; F.S. Macaluso, Palermo; A.E. Maraolo, Napoli; 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; D.G. Ribaldone, Torino; G. Rizzardini, Milano; T. Santantonio, Foggia; G. Saracco, Torino; E.V. Savarino, Padova; F. Starace, Modena; E. Tacconelli, Verona; G. Taliani, Roma; M. Tavio, Ancona; S. Vella, Roma; M. Zazzi, Siena; A.L. Zignego, Firenze

ReAdfiles, evoluzione editoriale continua

Adriano Lazzarin[1] e **Mario Rizzetto**[2]
[1]Professore onorario di Malattie Infettive, Università Vita-Salute San Raffaele, Milano
[2]Professore onorario di Gastroenterologia, Università degli Studi di Torino

Nel quarto di secolo che ha delineato la storia di ReAdfiles (RF), la linea editoriale della Rivista si è rivolta alla pubblicazione di articoli che hanno recepito ed interpretato la patologia in evoluzione nell'area, prima, dell'HIV/Aids e, poi, anche delle epatiti virali, campi di maggiore interesse per RF e per i suoi Lettori nello scenario medico-scientifico delle malattie infettive e dell'epatologia negli ultimi decenni. Fortunatamente gli eccezionali progressi della terapia nell'HIV e nell'epatite hanno trasformato in questi ultimi anni i due drammatici problemi di salute pubblica in infezioni controllabili con i farmaci antivirali (eradicabili nel caso di HCV); nel *management* dell'HIV prevalgono ora gli aspetti clinici legati alla progressione delle patologie opportuniste ed alle malattie d'organo che le caratterizzano.

> **"Si aggiungono le IBD nel progetto editoriale della Rivista che ha aperto nel tempo spazi di approfondimento su diverse tematiche inerenti argomenti-core di interesse infettivologico ed epatologico"**

Al contempo, il successo medico ha diminuito l'urgenza dell'HIV e dell'epatite virale; i vari temi residui da affrontare e dibattere sono divenuti meno pressanti e vengono ora affrontati con un *timing* meno concitato. Si sono aperti pertanto nel progetto editoriale di RF spazi per approfondire tematiche inerenti ad altri *argomenti-core* cui infettivologi ed epatologi sono interessati come le infezioni batteriche e fungine da una parte, e le malattie croniche del fegato (NASH *in primis*) dall'altra; la strategia divulgativa rimane quella originale voluta da Mauro Moroni, di sviluppare cioè aree monotematiche con l'intento di fornire le informazioni più complete sui risultati di ricerche specifiche e sulle opinioni in merito di esperti.

In particolare, in campo infettivologico si è imposta in questi anni la pandemia da Sars-Cov-2, che la Rivista ha ampiamente condiviso con i Lettori ed è diventato argomento di sempre maggiore interesse la prevenzione come prima e principale arma di lotta alle malattie infettive, offrendo un aggiornamento costante sulle attualità nel campo delle vaccinazioni e sulla profilassi farmacologica (HIV-PrEP).

In linea con la *policy* editoriale di occuparsi di singoli argomenti emergenti di vasto interesse medico, la Rivista ha ora deciso di estendere il suo interesse alle malattie infiammatorie intestinali (IBD), patologia che vede, oltre al prioritario ruolo culturale e clinico che hanno gastroenterologi/epatologi nel far fonte al continuo aumento di casi osservati e nella gestione della terapia con nuovi e validi farmaci biologici, anche la prospettiva di consolidare ed implementare la collaborazione tra gli infettivologi e i gastroenterologi per gli aspetti non solo di diagnosi differenziale, ma anche di gestione del *management* delle complicanze infettive nei pazienti trattati con immunomodulatori.

Trattamento medico delle IBD: progressi e sfide per il futuro

Angelo Pera[1] e **Marco Daperno**[2]
[1]Primario Emerito S.C. Gastroenterologia, A.O. Ordine Mauriziano di Torino
[2]Dirigente medico S.C. Gastroenterologia, A.O. Ordine Mauriziano di Torino

Le malattie infiammatorie croniche intestinali (IBD, *Inflammatory Bowel Disease*) includono soprattutto la malattia di Crohn e la rettocolite ulcerosa. Il loro trattamento medico ha fatto passi da gigante negli ultimi 25 anni; l'**introduzione dei farmaci biologici** ha cambiato la storia di queste malattie fin dall'inizio degli anni Duemila. In particolare gli anti-TNF hanno mostrato di poter raggiungere tassi di remissione pari al 50-70%, consentendo remissioni a lungo termine, migliorando la qualità della vita e modificando il decorso della malattia in una buona percentuale di pazienti.

Successivamente sono stati sviluppati **farmaci che inibiscono le citochine proinfiammatorie IL-12 e IL-23**: fra questi quello con più prolungate evidenze di efficacia è ustekinumab, che inibisce entrambe queste citochine, con buoni risultati sia nella malattia di Crohn che nella colite ulcerosa, mentre più recentemente si sono dimostrati efficaci anche gli inibitori selettivi dell'IL-23 (mirikizumab e risankizumab già in uso ed approvati, mentre è in arrivo guselkumab), per i quali si è osservato un buon effetto e un'ottima sicurezza come intera classe.

> **"Come è cambiato e cosa promette in prospettiva il trattamento delle IBD, ambito medico che ha visto notevoli avanzamenti negli ultimi 25 anni"**

Alternativamente, le **integrine**, molecole che mediano l'accumulo di leucociti nelle zone infiammate, sono **il *target* di terapie mirate** a ridurre l'infiammazione intestinale. Attualmente vedolizumab, che previene la migrazione dei linfociti nei tessuti intestinali infiammati, è il farmaco più efficace tra gli anti-integrine, e viene impiegato nei pazienti con malattia di Crohn o rettocolite ulcerosa moderata o grave che non hanno risposto o che sono intolleranti agli anti-TNF.

Recentemente ha attirato l'interesse dei ricercatori una nuova classe di farmaci costituita da piccole molecole somministrate per os. Gli **inibitori delle JAK chinasi** – *in primis* tofacitinib – bloccano la cascata citochinica, riducendo l'infiammazione. Quest'ultimo inibisce tutte le JAK chinasi ed è stato approvato per il trattamento della rettocolite ulcerosa. In seguito sono stati sviluppati e approvati altri inibitori più selettivi (filgotinib e upadacitinib); upadacitinib è ad oggi l'unica piccola molecola JAK inibitrice utilizzata nel trattamento della malattia di Crohn. Successivamente all'immissione in commercio, l'uso dei JAK-inibitori è stato limitato dal riscontro di alcuni effetti collaterali importanti quali tromboembolismi venosi ed eventi avversi cardiovascolari soprattutto nelle popolazioni più a rischio.
Un altro inibitore orale selettivo di una JAK kinasi – deucravacitinib che inibisce la tirosin-

chinasi 2 (TYK2) – è stato sviluppato per migliorare la tollerabilità, ma la sua efficacia è messa in dubbio da studi multicentrici e in doppio cieco.
Infine, è in valutazione una nuova classe di farmaci orali, **modulatori e antagonisti della sfingosina-1-fosfato**, una molecola che agisce favorendo il reclutamento di linfociti dai linfonodi ai siti dell'infiammazione; vi appartengono ozanimod ed etrasimod, che hanno dimostrato efficacia e sicurezza almeno nella colite ulcerosa, per il cui trattamento etrasimod è stato ultimamente approvato.

È intuitivo da queste note che i progressi nella terapia delle IBD sono stati importanti e fondamentali. Rimangono tuttavia numerosi problemi da risolvere ed opportunità terapeutiche da valutare. Per quanto riguarda gli **anti-TNF**, un problema è costituito dai *non responder* (fino al 40% dei pazienti non mostra risposta al trattamento) e dai pazienti che perdono la risposta nel tempo (30-40% dei pazienti perde la risposta al farmaco entro un anno). Inoltre, lo sviluppo di alternative terapeutiche sempre più avveniristiche pone problemi di **sostenibilità della cura delle IBD**: il costo dei trattamenti tende sempre ad aumentare mentre la capacità di spesa sanitaria anche nei Paesi più abbienti è limitata. La possibilità di immissione in commercio, alla scadenza brevettuale dei farmaci originatori, di **farmaci biosimilari** – con riduzioni del costo fino all'80-90% – rappresenta un'importante risorsa per contenere la spesa sanitaria: con spesa inferiore è possibile trattare anche il 30-50% in più di pazienti rispetto a prima e/o liberare risorse per affrontare il trattamento con farmaci a maggior costo.

> **“ Sono state esplorate diverse alternative ai farmaci, ma con esiti poco soddisfacenti o ancora incerti “**

Per quanto riguarda le alternative ai farmaci fin qui menzionati, l'**aferesi leucocitaria** è stata impiegata per diversi anni con risultati positivi ma con efficacia ed *effectiveness* ancora da confermare. Un campo di ricerca molto stimolante è indubbiamente lo studio del microbiota intestinale. Sebbene sia accettato che un alterato rapporto fra batteri benefici e batteri potenzialmente patogeni e che una biodiversità ridotta possano essere alla base dello sviluppo di IBD in soggetti predisposti, l'efficacia degli **antibiotici nelle IBD**, se si eccettua l'impiego nelle complicanze settiche, non è provata; è possibile invece che l'uso di antibiotici possa essere un fattore di rischio per l'insorgenza della malattia. **Probiotici, prebiotici, sinbiotici e postbiotici** sono stati usati diffusamente nelle IBD, ma la loro efficacia non è stata dimostrata. Il **trapianto di microbiota** da soggetti sani a pazienti con IBD è stato utilizzato con buoni risultati a breve termine soprattutto nella rettocolite ulcerosa, con miglioramenti nella diversità del microbiota dopo il trattamento, tuttavia, sicurezza ed efficacia a lungo termine non sono state dimostrate. Anche **il trapianto di cellule staminali e di cellule staminali ematopoietiche** è stato impiegato in alcuni casi ma il suo uso potenziale è limitato dai possibili eventi avversi.

Fra le misure generali, l'**importanza della dieta** è stata sottolineata da diversi approcci che non sono stati confermati alla prova dei fatti (*Dietary Inflammatory Index*, *low*-FODMAP, dieta mediterranea), fatta eccezione per i riscontri più recenti della *Crohn's disease exclusion diet* (CDED), che combina aspetti di dieta più sana con nutrizione elementare con formule enterali.
Una possibilità ulteriore di terapia potrebbe essere l'**associazione di due farmaci** (due biologici oppure un biologico in associazione a una piccola molecola o due piccole molecole), anche se l'aumento dell'efficacia non dovrà compromettere la sicurezza dei pazienti, oltre a non generare ulteriori problemi di sostenibilità economica e di precisione

delle combinazioni possibili. Un altro aspetto che potrà migliorare la qualità di vita dei pazienti è una **terapia personalizzata**, forse con l'aiuto della genomica – proteomica o *multi-omics* – possibilmente accompagnata da approcci diversi quali l'intelligenza artificiale applicata alle IBD. Quest'ultima è già utilizzata nel campo dell'endoscopia e della videocapsula per lo studio del tenue, dell'istologia e nei *trial* clinici; un suo impiego in termini di supporto al clinico per la stratificazione dei pazienti, per la predizione della progressione di malattia e di risposta al trattamento, potrebbe non solo ridurre i costi per il sistema sanitario, ma soprattutto migliorare la qualità di vita dei pazienti e la sicurezza dei trattamenti.

"La possibilità di personalizzare l'approccio terapeutico con il supporto della genomica e dell'intelligenza artificiale, è una delle sfide in atto per migliorare la qualità di vita dei pazienti con IBD"

Va inoltre considerata la differenza nella qualità delle cure nei vari centri che potranno forse essere superate anche con l'**aiuto della telemedicina**. Infine coloro che conducono i *trial* clinici sono da anni ossessionati negativamente dall'effetto placebo, che limita la capacità di identificare e poter commercializzare nuovi farmaci potenzialmente efficaci. Invece il medico che pratica la medicina reale, in ambulatorio o in reparto, cerca il più possibile di utilizzarlo come enorme arma aggiuntiva. Se esiste un soffitto terapeutico di ogni farmaco, deve entrare sempre più a far parte del bagaglio terapeutico di tutti i medici la possibilità che con il rapporto umano e l'entusiasmo, ricorrendo alla **medicina narrativa**, il medico possa favorire una quota addizionale di risposta anche biologica (ci si potrebbe già accontentare del benessere percepito dal paziente...).

Large language models nell'ambito delle malattie infettive

Rita Murri
UOC Malattie Infettive, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS – Dipartimento di Sicurezza e Bioetica - Sezione di Malattie Infettive, Università Cattolica del Sacro Cuore

L'intelligenza artificiale generativa utilizza modelli di apprendimento profondo capaci di creare nuovi contenuti testuali, visivi o sonori a partire da dati esistenti. I *Large Language Models* (LLM), come GPT, analizzano e producono linguaggio naturale su vasta scala e possono trasformare la gestione delle malattie infettive: dalla sorveglianza epidemiologica alla diagnosi, dalla previsione di *outbreak* alla gestione dell'antimicrobicoresistenza (AMR). Descriviamo brevemente alcune delle aree di applicazioni di questi modelli.

Applicazioni cliniche e di sanità pubblica

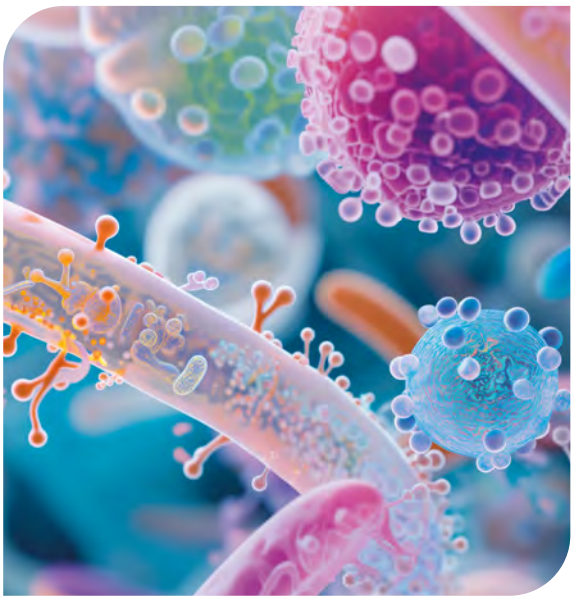
L'uso dei LLM come **Clinical Decision Support System** (**CDSS**) sta crescendo rapidamente. Questi modelli sintetizzano informazioni complesse – dati clinici, microbiologici e linee guida – fornendo al medico un supporto immediato nella scelta diagnostica o terapeutica. Strumenti come *OpenEvidence* (*www.openevidence.com*) integrano fonti scientifiche aggiornate e permettono di valutare rapidamente evidenze su patogeni emergenti, resistenze antimicrobiche o schemi di trattamento, riducendo errori e tempi decisionali.

I LLM possono riconoscere **pattern di resistenza o trasmissione** nei *database* microbiologici, individuando *cluster* ospedalieri e tendenze emergenti prima che diventino epidemie. Integrati nei sistemi informativi ospedalieri o regionali, possono analizzare referti di laboratorio, diari clinici e dati *Electronic Health Record* (EHR) per segnalare anomalie, fornendo *alert* precoci a infettivologi e *team* di *infection control*. In ambito di **sorveglianza epidemiologica**, i modelli analizzano flussi di dati eterogenei (cartelle cliniche, social media, notizie, trasporti, spostamenti dei pazienti) per anticipare la diffusione di patogeni o valutare l'impatto di misure di contenimento.

Nella pratica quotidiana, i LLM **possono automatizzare attività ordinarie e informative**: redigono note cliniche, sintetizzano anamnesi, producono lettere di dimissione e verificano la corretta codifica diagnostica (SDO, DRG). In ambito infettivologico, possono estrarre da testi non strutturati (referti microbiologici, consulenze, diari clinici) informazioni su ceppi batterici, antibiogrammi o percorsi terapeutici, migliorando la qualità e la tempestività del dato.

Un ulteriore campo applicativo è la **comunicazione medico-paziente**. *Chatbot* e assistenti virtuali possono fornire

> "L'uso dell'intelligenza artificiale generativa può trasformare la gestione delle malattie infettive in ambito clinico, di sanità pubblica, didattica, ricerca scientifica"



informazioni su profilassi, aderenza terapeutica o gestione domiciliare di infezioni croniche come HIV o epatiti, oltre a diffondere messaggi educativi su uso corretto degli antibiotici. Sperimentazioni sono in corso per il supporto al *triage* in Pronto Soccorso e per la gestione automatizzata dei flussi di *follow-up* e vaccinazione.

Didattica e formazione

I LLM stanno rivoluzionando anche la **formazione infettivologica**. Integrati in simulatori clinici, consentono di affrontare scenari realistici – come la gestione di sepsi, focolai ospedalieri o infezioni emergenti – con *pazienti virtuali* che rispondono in modo coerente e contestuale. Queste esperienze rendono l'apprendimento più immersivo e aiutano a sviluppare competenze comunicative, diagnostiche e decisionali. In futuro, tali strumenti potranno offrire percorsi formativi personalizzati, adattati al livello di ciascun discente.

Ricerca e scrittura scientifica

Nel campo della ricerca, i LLM possono analizzare rapidamente **grandi volumi di dati clinici e microbiologici** per identificare pazienti arruolabili nei *trial*, ad esempio studi su nuove molecole antibiotiche o strategie di *stewardship*. Consentono di selezionare candidati in modo più rapido e trasparente, ottimizzando il reclutamento e riducendo i costi.

> **"Grazie alla collaborazione tra infettivologi, epidemiologi e intelligenza artificiale, la tecnologia sarà sempre più un alleato per la medicina predittiva e personalizzata, ma mai sostitutiva del giudizio clinico umano"**

Gli stessi modelli possono **analizzare e riassumere migliaia di pubblicazioni biomediche e articoli complessi** e identificare *trend* emergenti in ambito AMR, vaccini o patogeni zoonotici. Ciò accelera la generazione di ipotesi e la revisione della letteratura, rendendo la ricerca più mirata e fondata sui dati.

I LLM **supportano la stesura e revisione di articoli biomedici**, migliorando chiarezza e coerenza stilistica. Possono generare o riformulare testi, sintetizzare evidenze, proporre riferimenti e tradurre documenti tecnici. Strumenti come *ChatGPT* o *SciSpace* velocizzano la scrittura di *abstract* e discussioni, purché sotto stretta supervisione per evitare *bias* o *allucinazioni*. Un uso etico richiede la dichiarazione della loro adozione e il controllo dell'autore.

Limiti e prospettive

Nonostante i progressi, solo una minima parte degli studi (circa il 5%) ha valutato gli LLM su dati clinici reali. La loro integrazione nella pratica infettivologica richiede non solo modelli accurati, ma flussi di lavoro strutturati, supervisione umana e *governance* chiara. Le applicazioni restano per lo più a livello pilota. Le sfide principali riguardano la gestione della *privacy*, la sicurezza dei dati, la robustezza dei modelli e l'adattabilità ai contesti reali. Serve dimostrare l'impatto dell'AI non solo sull'efficienza o la documentazione, ma anche sugli *outcome* clinici e sulla gestione dell'AMR. Il futuro degli LLM punta sull'integrazione delle analisi predittive, comportamentali e ambientali per individuare precocemente *cluster* epidemici, migliorare l'aderenza alle terapie e ridurre il rischio di diffusione di patogeni resistenti.

Conclusioni

L'uso dei *Large Language Models* nelle malattie infettive rappresenta una delle frontiere più promettenti dell'AI applicata alla salute pubblica. Questi strumenti possono liberare tempo per l'interazione clinica, fornire strumenti di controllo e di riduzione degli errori, migliorare l'efficienza nella gestione dei dati e potenziare la risposta alle minacce epidemiche e alla resi-

Principali tool basati su LLM attualmente disponibili e potenzialmente utilizzabili in ambito medico

Tool	Riferimento web	A cosa serve
Uso nella pratica clinica		
OpenEvidence	https://www.openevidence.com/ (openevidence.com)	Piattaforma per professionisti medici: aggrega e sintetizza evidenze cliniche, supporto decisionale medico.
ChatGPT	https://chat.openai.com	Modello generativo linguistico generale: chat, assistenza alla scrittura, esplorazione.
Heidi Health	https://www.heidihealth.com/ (Heidi AI)	Scribe medico AI: trascrive visite, genera note cliniche, automatizza documentazione per professionisti sanitari.
Uso per la ricerca e per la didattica		
PerplexityAI	https://www.perplexity.ai/ (docs.perplexity.ai)	Motore di ricerca + generazione AI: combina la ricerca con risposte generative, analisi di file, supporto alla ricerca.
Review.ai	https://review.ai/	Revisione dei documenti accademici e professionali: articoli di ricerca, progetti di ricerca, tesi, presentazioni
GraphMaker	https://graphmaker.ai/ (graphmaker.ai)	Motore di ricerca + generazione AI: combina la ricerca con risposte generative, analisi di file, supporto alla ricerca.
Liner AI	https://liner.com/ (Liner)	Ricerca accademica/documentale: risposta con fonti, caricamento documenti, modalità "Scholar", agenti di ricerca specializzati.
Anara	https://anara.com/ (anara.com)	Strumento AI per ricercatori: comprendere articoli, libri, audio; organizzare risultati; scrittura di documenti citati.
SciSpace	https://scispace.com/ (paperpal.com)	Assistente di ricerca accademica: cerca tra milioni di articoli, riassume, aiuta nella revisione della letteratura.
LitMaps	https://www.litmaps.com/ (litmaps.com)	Strumento per mappare letteratura accademica: reti di citazioni, scoperta di articoli, alert su nuove pubblicazioni.
Storm (Stanford)	https://storm.genie.stanford.edu/ (storm.genie.stanford.edu)	Sistema AI sviluppato da Stanford University per generare articoli "Wikipedia-like" a partire da ricerche web; utile per scrittura e ricerca.
Scite.ai	https://www.scite.ai/ (paperpal.com)	Tool per verificare citazioni, "smart citations", aiutare a valutare la robustezza della letteratura scientifica.
Notion	https://www.notion.so/	Workspace collaborativo + AI integrato (NotionAI) per note, database, automazioni.

La maggior parte offre una versione gratuita con funzionalità base e piani Pro a pagamento per utilizzi avanzati.

stenza antimicrobica. È quantomai cruciale lavorare per ottenere la validazione scientifica di questi modelli, la loro trasparenza, proteggere la sicurezza dei dati e garantire la supervisione umana. Il futuro vedrà una collaborazione sempre più stretta tra infettivologi, epidemiologi e AI, in cui la tecnologia diventerà un alleato per una medicina più tempestiva, predittiva e personalizzata – ma mai sostitutiva del giudizio clinico umano.

NB. Ovviamente nella preparazione di questo articolo mi sono avvalsa del prezioso supporto dei moderni modelli linguistici LLM!

Le profilassi primarie e secondarie per infezioni opportunistiche in PWH

Spinello Antinori
Clinica di Malattie Infettive, Dipartimento di Scienze Biomediche e Cliniche, Università degli Studi di Milano

La disponibilità delle terapie antiretrovirali altamente efficaci per l'infezione da HIV e il conseguente cambiamento della storia naturale dell'infezione stessa sembrerebbe aver relegato le strategie di profilassi nei confronti delle infezioni opportunistiche (I.O.) ad un capitolo della storia della medicina. Nonostante la possibilità di accesso alla terapia antiretrovirale sia cresciuta enormemente, anche nei Paesi a risorse limitate, la proporzione di persone con HIV (PWH) che si presentano con malattia avanzata (*advanced HIV disease* - AHD) rimane largamente invariata ed è a livello globale del 30% circa. Le persone con AHD presentano un rischio aumentato di andare incontro ad infezioni opportunistiche che rappresentano un *driver* di mortalità, come dimostrato negli studi REALITY e REMSTART (1,2).

Polmonite da Pneumocystis jirovecii

La profilassi primaria nei confronti della polmonite da *Pneumocystis jirovecii* (PCP) ha rappresentato fin dal 1989, e tuttora rappresenta, uno degli aspetti chiave del *management* nel soggetto *naive/late presenters* con conta dei linfociti CD4+ inferiore a 200 cellule per microlitro o con una percentua-

Tab. 1 **Raccomandazioni per la profilassi primaria e secondaria delle infezioni opportunistiche in PWH***

Quando iniziare la profilassi primaria	A-Farmaci di I scelta B-Farmaci alternativi C- Altri regimi	Quando sospendere la profilassi primaria	Indicazioni per la profilassi secondaria	Quando sospendere la profilassi secondaria	A-Farmaci di I scelta B-Farmaci alternativi C- Altri regimi
Polmonite da *Pneumocystis jirovecii* (PCP)					
Linfociti CD4+ 100-200/µL, se HIV-RNA plasmatico rilevabile (**AI**) Linfociti CD4+ <100/µL, indipendentemente dai livelli di HIV-RNA plasmatico (**AIII**)	A-TMP-SMX 1 cp 160/800 mg/die per os (AI) TMP-SMX 1 cp 80/400 mg/die per os (**AI**) B-TMP-SMX 1 cp 160/800 mg per os/ trisettimanale (**BI**) Dapsone 50 mg/die per os+ pirimetamina 50 mg/per os una volta/ settimana (**BI**) Dapsone 200 mg+ pirimetamina 75 mg per os una volta/settimana (**BI**) Atovaquone 1500 mg/ die per os (**BI**) Dapsone 100 mg/die per os (**BI**)** Pentamidina isetionato 300 mg per aerosol con nebulizzatore Respirgard II/una volta al mese (**BI**)	Incremento dei linfociti CD4+ (da <200/µL a >200/µL) per >3 mesi in risposta alla ART (**AI**) Può essere considerata se linfociti CD4+ 100-200/µL e HIV-RNA non rilevabile per 3-6 mesi (**BII**)	Pregressa PCP	Incremento dei linfociti CD4+ (da <200/µL a >200/µL) per >3 mesi in risposta alla ART (**AII**) Può essere considerata se linfociti CD4+ 100-200/µL e HIV-RNA non rilevabile per 3-6 mesi (**BII**) Nel caso di soggetti che hanno sviluppato la PCP con linfociti CD4+ >200/µL (non in ART) la sospensione può essere presa in considerazione se HIV-RNA plasmatico non rilevabile per 3-6 mesi (**CIII**)	A-TMP-SMX 1 cp 160/800 mg /die per os (**AI**) TMP-SMX 1 cp 80/400 mg/die per os (**AI**) B-TMP-SMX 1 cp 160/800 mg per os/trisettimanale (**BI**) Dapsone 50 mg/die per os + pirimetamina 50 mg/ per os una volta/ settimana (**BI**) Dapsone 200 mg + pirimetamina 75 mg per os una volta/settimana (**BI**) Atovaquone 1500 mg/die per os (**BI**) Dapsone 100 mg/die per os (**BI**)** o Pentamidina isetionato 300 mg per aerosol con nebulizzatore Respirgard II/ una volta al mese (**BI**)**

**Le indicazioni sono basate su Ref. 3; TMP-SMX, trimethoprim-sulfametoxazolo; **regimi inattivi nei confronti di PCP; PWH, persone con HIV*

le inferiore al 14%. Nelle linee guida congiunte del *National Institute of Health* (NIH), dell'*HIV Medicine Association* (HIVMA) e dell'*Infectious Diseases Society of America* (IDSA) le raccomandazioni variano per quanto riguarda la qualità dell'evidenza a seconda del livello dei linfociti CD4+ e della rilevabilità di HIV-RNA plasmatico (3). Nel soggetto con linfociti CD4+ compresi tra 100 e 200/µL e HIV-RNA plasmatico rilevabile la raccomandazione è AI; con conta dei linfociti CD4+ inferiore a 100/µL, indipendentemente dal valore di HIV-RNA la raccomandazione è AIII. Il farmaco di prima scelta (AI) è rappresentato dall'associazione trimethoprim-sulfamethoxazolo (TMP-SMX) con diverse posologie adottabili (assunzione giornaliera o trisettimanale) come indicato in **tabella 1**. IL TMP-SMX conferisce una protezione anche nei confronti delle infezioni batteriche respiratorie e della toxoplasmosi (come si dirà successivamente). Tuttavia, va menzionato il fatto che

Resta attuale focalizzare l'attenzione sulle indicazioni di profilassi primarie e secondarie per le infezioni opportunistiche

Tab. 2 **Raccomandazioni per la profilassi primaria e secondaria delle infezioni opportunistiche in PWH***

Quando iniziare la profilassi primaria	A-Farmaci di I scelta B-Farmaci alternativi C- Altri regimi	Quando sospendere la profilassi primaria	Indicazioni per la profilassi secondaria	Quando sospendere la profilassi secondaria	A-Farmaci di I scelta B-Farmaci alternativi C- Altri regimi
Toxoplasmosi cerebrale (Tc)					
IgG anti-*Toxoplasma gondii*, linfociti CD4+ <100/µL (**AII**)	A-TMP-SMX 1 cp 160/800 mg/die per os (**AII**) B-Gli stessi regimi indicati per la PCP eccetto dapsone non associato a pirimetamina e pentamidina aerosol	Linfociti CD4+ >200/µL >3 mesi e HIV-RNA plasmatico non rilevabile continuativamente in risposta ad ART (**AI**) Può essere considerata se linfociti CD4+ 100-200/µL e HIV-RNA non rilevabile per 3-6 mesi (**BII**)	Pazienti che hanno completato la terapia iniziale per Tc possono intraprendere la terapia di mantenimento (**AI**)	Completamento con risposta della terapia iniziale, nessun segno e sintomo indicativo di Tc, e incremento dei linfociti CD4+ >200/µL per >6 mesi in risposta alla ART (**BI**)	A-Pirimetamina 25-50 mg/die per os + sulfadiazina 2000-4000 mg/die per os (**AI**) TMP-SMX 160/800 mg x 2/die per os (**AII**) B-Pirimetamina 25-50 mg/die per os + clindamicina 1800 mg/die (in 3-4 somministrazioni) per os (**BI**); va aggiunto un farmaco per la protezione nei confronti della PCP (**AII**) C-Atovaquone 750-1500 mg x 2/die per os (+ pirimetamina 25 mg/die per os (**BII**) o Atovaquone 750-1500 mg x 2/die per os + sulfadiazina 2000-4000 mg/die per os (**BII**) o Atovaquone 750-1500 mg x 2/die per os (**BII**)
Malattia disseminata da *Mycobacterium avium* complex					
Non raccomandata nei soggetti che intraprendono immediatamente terapia ART (**AII**) Pazienti che non ricevono ART con linfociti CD4+ <50/µL o rimangono viremici in ART o in assenza di opzioni terapeutiche in grado di mantenere soppressione virologica (**AI**)	A-Azitromicina 1200 mg per os/settimana (**AI**) Claritromicina 500 mg x 2/die per os (**AI**) B-Rifabutina 300 mg per os/die (**BI**) C-Azitromicina 600 mg per os/2 volte settimana (**BIII**)	Se iniziata in precedenza può essere sospesa se il paziente è in terapia ART con completa soppressione virale (**AI**)	Se la ART non induce immunoricostituzione, PWH con malattia disseminata da MAC dovrebbero proseguire la terapia cronica di mantenimento (**AII**)	Dopo almeno 12 mesi di terapia in assenza di segni e sintomi indicativi di malattia da MAC e conta dei linfociti CD4+>100/µL stabile (>6 mesi) in ART (**AI**)	A-Claritromicina 500 mg x 2/die per os + etambutolo 15 mg/kg/die per os (**AI**) o Azitromicina 500-600 mg/die per os (**AII**)+ etambutolo 15 mg/kg/die per os (**AI**); taluni esperti aggiungono un terzo farmaco (rifabutina 300 mg/die per os (**CI**) per manifestazioni gravi di malattia
Malattia da HCMV					
Non indicata la profilassi primaria con valganciclovir, anche in presenza di viremia da HCMV (**AI**)	La terapia ART che mantiene i linfociti CD4+ ≥100/µL previene la malattia d'organo indotta da HCMV (**AI**)	ND	Al termine della terapia di induzione per la corioretinite va intrapresa la terapia di mantenimento (**AI**)	Terapia sistemica anti-HCMV per almeno 3 mesi con un incremento duraturo (almeno 3 mesi) dei linfociti CD4+ ≥100/µL in terapia ARV e lesioni retiniche inattive (**AII**)	A-Valganciclovir 900 mg/die per os (**AI**) B-Ganciclovir 5 mg/kg ev/die (**AI**)

**Le indicazioni sono basate su Ref. 3; TMP-SMX, trimethoprim-sulfametoxazolo; PWH, persone con HIV*

questo farmaco è gravato da una percentuale abbastanza rilevante, soprattutto in PWH, di reazioni avverse che possono portare alla sospensione, temporanea o permanente, dello stesso. In tutti questi casi possono essere impiegati per la profilassi primaria, pur con una minore forza della raccomandazione, farmaci alternativi quali dapsone, dapsone più pirimetamina, atovaquone e pentamidina aerosol (somministrata con il nebulizzatore Respirgard II). La scelta del regime di seconda opzione dovrà basarsi sulla disponibilità del farmaco, su eventuali intolleranze o preferenze del paziente e soprattutto sulla base dei risultati dello *screening* sierologico per *Toxoplasma gondii*. Infatti, dapsone o pentamidina aerosol non hanno alcuna attività nei confronti di *T. gondii* e potranno essere utilizzati esclusivamente negli individui con sierologia negativa.

Per quanto riguarda la sospensione della profilassi primaria nei confronti della PCP i risultati di studi randomizzati e osservazionali la supportano in coloro che abbiano risposto alla terapia antiretrovirale con un incremento dei linfociti CD4+ ≥200/µL per ≥ di 3 mesi (AI). Benché alcuni studi abbiano evidenziato un rischio ridotto di insorgenza di PCP in PWH in terapia antiretrovirale con valori di linfociti CD4+ compresi tra 100 e 200/µL e con viremia plasmatica tra <50 e <400 copie/mL, la possibilità di sospensione potrà essere discussa con il paziente qualora i livelli di HIV-RNA siano indeterminabili per almeno 3-6 mesi (BII).

Toxoplasmosi e infezione da MAC

Per quanto concerne la toxoplasmosi la profilassi primaria è raccomandata in presenza di sierologia positiva nei confronti di *T. gondii* con conta dei linfociti CD4+ inferiori a 100/µL (AII). Anche per la prevenzione della toxoplasmosi il farmaco di scelta è rappresentato da TMP-SMX alla dose giornaliera di 160/800 mg (AII) mentre la somministrazione trisettimanale (BII) e quella giornaliera a dose ridotta (80/400 mg) (BIII) hanno una minore forza e qualità della raccomandazione. I regimi alternativi al TMP-SMX prevedono, come segnalato in precedenza, la somministrazione di dapsone + pirimetamina (con differenti dosaggi e forza/qualità delle raccomandazioni) (**Tabella 2**) o di atovaquone e/o atovaquone + pirimetamina. La sospen-

Tab. 3 **Raccomandazioni per la profilassi primaria e secondaria delle infezioni opportunistiche in PWH***

Quando iniziare la profilassi primaria	A-Farmaci di I scelta B-Farmaci alternativi C- Altri regimi	Quando sospendere la profilassi primaria	Indicazioni per la profilassi secondaria	Quando sospendere la profilassi secondaria	A-Farmaci di I scelta B-Farmaci alternativi C- Altri regimi
Meningite criptococcica (o malattia disseminata)					
Nel paziente con nuovo riscontro di infezione da HIV e linfociti CD4+ < 200-50/µL e screening con CrAg positivo (titolo < 1:80 LFA o 1.20 EIA) senza eseguire puntura lombare (**AI**)	A-Fluconazolo 800-1200 mg/die per os per 2 settimane seguito da 400-800 mg/die per os per 10 settimane quindi 200 mg/die per os per un totale di 6 mesi associato a ARV (**BIII**)	In questo caso si tratta di pre-emptive therapy (vedi colonna precedente)	Dopo il completamento della terapia di induzione e consolidamento terapia cronica soppressiva (**AI**)	Terapia soppressiva per almeno 1 anno, con paziente asintomatico e conta dei linfociti CD4+ > 100/µL in ART (**BII**)	A-Fluconazolo 200 mg/die per os (**AI**) B-Fluconazolo 400 mg/die per os se MIC ≥ 16 µg/mL (**BIII**)
Istoplasmosi					
Rischio elevato per esposizione occupazionale o aver vissuto in area iper-endemica (> 10 casi per 100-persone anno) e linfociti CD4+ < 150/µL	A-Itraconazolo 200 mg/die per os (**BI**)	Linfociti CD4+ ≥150/µL per 6 mesi, HIV-RNA non rilevabile in terapia ART	Diagnosi di istoplasmosi	Terapia con azoli per > 1 anno, emocolture negative, antigene Histoplasma (urina o sangue) negativo, HIV-RNA non rilevabile e conta dei linfociti CD4+ > 150/µL per almeno 6 mesi (AII)	A-Itraconazolo 200 mg/die per os (AIII) B-Voriconazolo 200 mg x 2/die per os (BIII) o Posaconazolo 300 mg/die per os (BIII) C-Fluconazolo 400 mg/die per os (CII)
Coccidioidomicosi					
Linfociti CD4+ < 250/µL, positività di nuovo riscontro per IgM o IgG anti-Coccidioides, assenza di sintomi o alterazioni di laboratorio compatibili con malattia	A-Fluconazolo 400 mg/die per os (**AIII**)	Linfociti CD4+ > 250/µL con soppressione virologica in ART (**BIII**)	Non raccomandata per la meningite (**AII**)	Polmonite: CD4+> 250/µL, risposta clinica a terapia antifungina per 3-6 mesi, soppressione virologica in ART (**AII**) Polmonite diffusa o malattia disseminata: dopo > 12 mesi di terapia con risposta clinica e sierologica (**BIII**)	

**Le indicazioni sono basate su Ref. 3; PWH, persone con HIV*

sione della profilassi primaria nei confronti della toxoplasmosi è indicata nei soggetti in terapia antiretrovirale con soppressione virologica e conta dei linfociti CD4+ che abbia superato le 200 cellule/µL per almeno 3 mesi (AI). Così come riportato in precedenza per la PCP, sulla scorta dell'analisi dei dati di differenti coorti europee, in considerazione del basso rischio osservato di andare incontro a toxoplasmosi in PWH in terapia antiretrovirale (ART) è possibile proporre la sospensione con valori di linfociti CD4+ compresi tra 100 e 200/µL e viremia plasmatica al di sotto del livello di rilevabilità per almeno 3-6 mesi (BII) (4).

L'infezione da microrganismi appartenenti al complesso *Mycobacterium avium* (MAC) viene osservata in soggetti con AHD e conta dei linfociti CD4+ inferiori a 50/µL. Attualmente la profilassi primaria nei confronti della malattia disseminata da MAC non è più raccomandata in coloro che inizino immediatamente la terapia antiretrovirale indipendentemente dai valori dei linfociti CD4+ (AII). La raccomandazione della profilassi primaria rimane invece nei soggetti con linfociti CD4+ inferiori a 50/µL che per qualsiasi ragione non ricevano la ART, rimangano viremici nonostante la terapia oppure non abbiano opzioni terapeutiche in grado di raggiungere e mantenere una completa soppressione virologica (AI). I farmaci indicati per la profilassi primaria sono i macrolidi: azitromicina 1200 mg per os una volta alla settimana (AI) oppure la claritromicina 500 mg per os due volte al giorno (AI). Nel caso di intolleranza ai macrolidi si potrà impiegare la rifabutina 300 mg/die per os (BI); per quest'ultimo farmaco è necessario l'adeguamento della dose in base alle possibili interazioni con alcuni farmaci antiretrovirali (**Tabella 2**).

Criptococcosi

La criptococcosi rappresenta una delle più temibili infezioni opportunistiche responsabile a livello globale del 19% delle morti AIDS-correlate; tuttavia, nei Paesi occidentali l'incidenza di questa infezione opportunistica si è ridotta drasticamente in seguito all'introduzione delle attuali terapie antiretrovirali e oggi viene osservata solo sporadicamente come conseguenza di un fallimento immuno-virologico alla ART o come patologia AIDS-definente negli AHD. Poiché la meningite criptococcica è preceduta da un periodo asintomatico in cui è rilevabile nel sangue l'antigene criptococcico (CrAg) lo *screening* di quest'ultimo costituisce un importante mezzo per prevenire la malattia

Nonostante l'accesso a ART altamente efficaci sia cresciuto, rimane invariata la quota di PWH che si presentano con malattia avanzata, con alto rischio di infezioni opportunistiche

Tab. 4 **Raccomandazioni per la profilassi primaria e secondaria delle infezioni opportunistiche in PWH***

Quando iniziare la profilassi primaria	A-Farmaci di I scelta B-Farmaci alternativi C- Altri regimi	Quando sospendere la profilassi primaria	Indicazioni per la profilassi secondaria	Quando sospendere la profilassi secondaria	A-Farmaci di I scelta B-Farmaci alternativi C- Altri regimi
Talaromicosi					
Persone che vivono in aree iper-endemiche (Thailandia settentrionale, VietNam e Cina meridionale) con linfociti CD4+ <100/µL non in terapia ART o in fallimento terapeutico senza opzioni terapeutiche efficaci§ Viaggiatori in aree iper-endemiche°	A-Itraconazolo 200 mg/die per os (**BI**)§ A-Itraconazolo 200 mg/die 3 giorni prima della partenza e poi per tutto il soggiorno e per 1 settimana dopo aver lasciato l'area endemica (**BIII**)°	Linfociti CD4+≥ 100/µL per ≥6 mesi in risposta alla ART (**BII**) e soppressione virologica ≥6 mesi (**BIII**)	Diagnosi di talaromicosi	Linfociti CD4+≥100/µL per ≥6 mesi in risposta alla ART (**BII**) e soppressione virologica ≥6 mesi (**BIII**)	A-Itraconazolo 200 mg/die per os (**AI**)
Leishmaniosi viscerale					
Non indicata la profilassi primaria			La ART va iniziata prima possibile (**AIII**) e la sua ottimizzazione può prevenire le recidive. Pazienti con LV e conta dei linfociti CD4+ <200/µL (**AII**)	Considerare la sospensione quando i linfociti CD4+ >350µL, HIV-RNA non rilevabile per almeno 6 mesi e assenza di sintomi indicativi di recidiva (**CIII**)	A-Amfotericina B liposomiale 4 mg/kg ev ogni 2-4 settimane (**AII**) B-Pentamidina isetionato 4 mg/kg (max 300 mg/die) ev ogni 2-4 settimane (**BII**) o antimoniato di meglumina 20 mg/kg im ogni 4 settimane (**BII**)

**Le indicazioni sono basate su Ref. 3; §Raccomandazioni per coloro che vivono in aree iper-endemiche; °Raccomandazioni per i viaggiatori; PWH, persone con HIV*

invasiva. Diversi studi hanno dimostrato come nella AHD la prevalenza di antigenemia criptococcica sia variabile dal 4 al 6% e, se, in una determinata popolazione la prevalenza supera il 2%, lo *screening* del CrAg diviene *cost-effective*. Pertanto, negli individui con nuovo riscontro di infezione da HIV e con conta dei linfociti CD4+ <200/µL, ma soprattutto <50/µL, la rilevazione routinaria di CrAg è raccomandata (AII). L'impiego di fluconazolo ad alte dosi (800-1200 mg/die) è raccomandato come *pre-emptive therapy* nei soggetti con CrAg positivo a basso titolo (<1:80 con saggio LFA-*lateral flow assay*) dopo aver escluso la meningite. Tuttavia, la terapia con fluconazolo sembra essere inadeguata nel prevenire la malattia e la morte in soggetti con titoli elevati di CrAg e conta dei linfociti CD4+ molto bassa. Nei pazienti sottoposti a terapia antifungina in seguito alla diagnosi di meningite criptococcica è considerato ragionevole sospendere dopo almeno 1 anno dall'inizio della terapia antifungina con valori di linfociti CD4+ superiori a 100/µL e HIV-RNA non rilevabile a seguito della ARV (BII); la decisione riguardante la sospensione della terapia antifungina non deve essere influenzata né guidata dalla persistente positività di CrAg in quanto la eliminazione completa e la non rilevabilità del CrAg dal sangue di soggetti con meningite criptococcica può richiedere molti anni. Infine, la profilassi secondaria va ripresa qualora i linfociti CD4+ scendano sotto la soglia di 100/µL (**Tabella 3**).

Malattia HCMV-correlata

La malattia d'organo HCMV-correlata rappresenta oggi nei Paesi occidentali un evento fortunatamente raro e la terapia ARV in grado di mantenere i valori dei linfociti CD4+ >100/µL rappresenta la migliore misura di prevenzione della malattia. Sulla scorta di uno studio randomizzato controllato verso placebo l'impiego di valganciclovir associato alla terapia ARV non ha dimostrato una efficacia nel prevenire la malattia d'organo HCMV-correlata in PWH con conta dei linfociti CD4+ <100/µL. Pertanto, l'impiego di valganciclovir non è raccomandato anche se in presenza di viremia per HCMV positiva (AI). La terapia di mantenimento nei soggetti con diagnosi di retinite da HCMV può essere sospesa dopo almeno 3 mesi di terapia in presenza di lesioni oculari inattive e una conta dei linfociti CD4+ ≥ 100/µL per almeno 3 mesi dopo l'inizio della terapia ARV (**Tabella 2**).

Driver di mortalità, le infezioni opportunistiche in PWH con malattia avanzata non consentono ancora di chiudere un capitolo della storia della medicina

Altre I.O. fungine e leishmaniosi

Da ultimo vanno considerate le profilassi per le infezioni opportunistiche fungine endemiche (istoplasmosi, coccidioidomicosi e talaromicosi) e la leishmaniosi presente sia nel Vecchio Mondo sia nel Nuovo Mondo (**Tabella 3 e 4**). Per quanto riguarda l'istoplasmosi l'indicazione alla profilassi primaria (BI) è per coloro che vivono in aree iper-endemiche o con una esposizione occupazionale per conte dei linfociti CD4+ <150/µL. Farmaco di scelta è l'itraconazolo 200 mg/die indicato anche per la terapia soppressiva (5). Per chi vive in aree endemiche per la coccidioidomicosi è indicata l'esecuzione della sierologia due volte all'anno (BIII) e l'inizio della profilassi primaria in caso di nuova positività della sierologia (IgM o IgG) e conta dei linfociti CD4+ <250/µL (AIII) impiegando fluconazolo 400 mg/die.

Per la talaromicosi, endemica nel Sud-Est Asiatico, la profilassi primaria trova indicazione (con itraconazolo 200 mg/die) per coloro che vivono in aree iper-endemiche (BI) ma anche per i viaggiatori da aree non endemiche (BIII) con conta dei linfociti CD4+ <100/µL (in assenza di ART o in fallimento terapeutico). Per la leishmaniosi non è indicata la profilassi primaria mentre la terapia di mantenimento (con amfotericina B liposomiale o pentamidina) va effettuata per valori di linfociti CD4+ < 200/µL e sospesa con risalita degli stessi > 350/µL anche se è possibile anche con questi valori la recidiva.

1. Mfinanga S, Chanda D, Kyvuio SL, et al. Cryptococcal meningitis screening and community-based early adherence support in people with advanced HIV infection starting antiretroviral therapy in Tanzania and Zambia: an open label, randomized controlled trial. Lancet 2015; 385:2173-2182.
2. Atkinson A, Zwahlen M, Berger D, d'Arminio Monforte A et al. Witholding primary PcP prophylaxis in virologically suppressed HIV patient: an emulation of a pragmatic trial in COHERE. Clin Infect Dis 2021;73(2):195-202.
3. Panel on Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents With HIV. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents With HIV. National Institutes of Health, HIV Medicine Association, and Infectious Diseases Society of America. Available at https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-opportunistic-infection.
4. Miro J, Esteve A, Furrer H, Opportunistic Infection Team of the Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research in Europe (COHERE) in EuroCoord. Safety of stopping primary T. gondii prophylaxis with suppressed viremia and CD4>100. Presented at: Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents With HIV CC-19 Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. 2016. Boston, MA. Available at:https://www.croiconference.org/sessions/safety-stopping-primary-t-gondii-prophylaxissuppressed-viremia-and-cd4100.
5. Nacher M, Le Turnier P, Abboud P, et al. Primary or secondary prevention of HIV-associated histoplasmosis during the early antiretrovirals for all era. Plos Neglect Trop Dis 2023;17(2): e0011066.

Gestione di PWH con HBcAb isolato: monitoraggio e terapia

Loredana Sarmati
Università Tor Vergata, Roma

La trasmissione parenterale, ematica e sessuale, è la via condivisa dal virus dell'immunodeficienza umana (*Human Immunodeficiency Virus*, HIV) e dell'epatite B (*Hepatitis B virus*, HBV) pertanto la coinfezione con i due virus è un evento possibile.
Stime globali, riferite a dati 2022, riportano approssimativamente 254 milioni di soggetti con infezione cronica da HBV (1), mentre i dati UNAIDS (2), riportano nel 2024, 40.8 milioni di infezioni delle persone con HIV (PWH). I numeri delle persone con coinfezione HIV/HBV sono meno costantemente aggiornati e correlano con l'epidemiologia geografica. *Dagnaw M. e collaboratori*, in una recente revisione sistematica (3), riportano una prevalenza complessiva della coinfezione HBV (HBsAg-positività) in PWH di 10.2% in studi trasversali e di 11% in studi di coorte, valori comunque superiori a dati precedenti che si attestavano su 7.4%. Dati riferiti al continente Asiatico e all'Africa riportano una prevalenza di coinfezione tra 10 e 30%, da correlarsi alla prevalenza geografica delle 2 infezioni in queste aree.
Rispetto ai mono-infetti HBV o HIV, i pazienti coinfetti presentano un peggior decorso di entrambe le infezioni, caratterizzato da un più scarso recupero del numero dei linfociti CD4+, un maggior rischio di evoluzione in cirrosi, di incidenza di epatocarcinoma e un aumento della mortalità generale (4).
Oltre alla condizione caratterizzata dalla persistenza di HBsAg (HBV cronica), i PWH possono avere anche i segni della pregressa infezione, contrassegnati dalla presenza degli anticorpi per l'antigene c (HBcAb) e/o s (HBsAb).
Come è noto, HBV produce nel corso del suo ciclo replicativo un DNA circolare covalentemente chiuso (cccDNA), anche nominato microcromosoma virale, che può persistere stabilmente nel tessuto epatico anche in soggetti con infezione risolta. Questa condizione può determinare la riattivazione virale con ripresa della replicazione di HBV in condizioni di immunodepressione. La replicazione di HBV nel fegato, con o senza HBV-DNA nel sangue periferico, più frequente nel soggetto immunocompromesso, viene definita epatite B occulta (*Occult HBV infection* o OBI) (5).

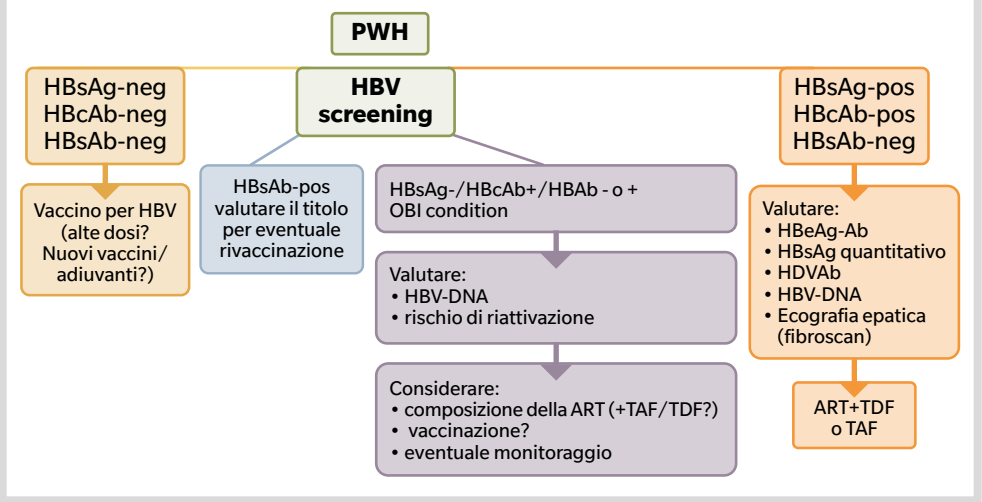
L'epatite B occulta è una condizione più frequente nel soggetto immunodepresso, con prevalenze del 16.2% nella popolazione dei PWH

La prevalenza di OBI nella popolazione generale dei donatori di sangue varia da 0.06% a 0.98%, rispettivamente in paesi a bassa e alta endemia per HBV, tuttavia nelle popolazioni di pazienti a rischio, come i dializzati, pazienti con epatite cronica o PWH, i dati di prevalenza per OBI seguono poco l'endemicità del paese, con prevalenze che variano dal 5.5 al 12% (6). In particolare, nella popolazione dei PWH vengono riportate prevalenze di OBI del 16.2% (IC95%: 10.97-22.34) (7).
Così come accade per la coinfezione con HBV cronica, anche la condizione di OBI sembra influenzare negativamente il decorso dell'infezione da HIV. I coinfetti HIV/HBcAb-positivi mostrano più complessi immunodeficit rispetto al PWH-monoinfetto, con alti valori di CD8 fino a 24 mesi dopo l'inizio della terapia antiretrovirale (ART), presenza di replicazione criptica di HBV (sotto i livelli di rilevabilità del test), ritardo nel raggiungimento della soppressione virale e/o una maggiore probabilità di *rebound* virologico di HIV dopo l'inizio della ART (8). Inoltre, i PWH con OBI sono a rischio di possibili *flare* epatitici in occasione della sospensione degli inibitori nucleotidici della trascrittasi inversa (NRTI) attivi su HBV, nella composizione della ART, come può accadere per semplificazione della ART nel passaggio da 3 a 2 farmaci.
Una recente revisione sistematica presentata al CROI 2025 (9) ha riportato un rischio di riattivazione del 1.6% (99 casi su 6093 pazienti) in una coorte di PWH HBcAb-positivi che modificavano il regime ART passando ad una composizione con farmaci non attivi su HBV. In uno studio italiano condotto su 101 PWH HBcAb-positivi che sem-

plificavano la ART sospendendo tenofovir alafenamide (TAF) o tenofovir disoproxil fumarato (TDF), farmaci attivi su HBV, si evidenziava un progressivo aumento della presenza di HBV-DNA rilevabile >10 UI/ml, rispettivamente del 12.9% a 12 e del 42.6% a 24 mesi dalla sospensione dei farmaci (10).

Un ruolo protettivo sulla riattivazione di HBV era individuato dalla presenza di un titolo di HBsAb maggiore di 100 mUI/ml. Gli autori concludevano sull'importanza di un monitoraggio regolare dell'HBV-DNA sierico nel tempo, al fine di ridurre il rischio a lungo termine di eventi clinicamente rilevanti di riattivazione virale.

Rappresentazione schematica dei possibili aspetti secondari allo screening per HBV nel PWH e considerazioni sulla gestione



Per quanto riguarda la coinfezione in pazienti con infezione cronica da HBV, tutte le linee guida internazionali concordano su alcuni punti fondamentali:

- indicazione al mantenimento di TAF o TDF (recenti studi mostrano la miglior efficacia di TAF su TDF negli HIV HBsAg-positivi) nella composizione della ART
- sconsigliata la semplificazione della ART eliminando i farmaci attivi su HBV per il rischio di gravi *flare* epatitici
- richiamo alla cautela all'uso di farmaci a bassa barriera genetica (emtricitabina e/o lamivudina) per HBV per la possibilità di emergenza di resistenze.
- durata indefinita della terapia con adeguato monitoraggio della funzione epatica.

Molto meno definite e globalmente condivise sono le indicazioni da seguire per la gestione della coinfezione HIV-OBI. Un importante suggerimento contenuto nelle ultime linee guida dell'*European AIDS Clinical Society* (EACS) (*https://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines*), nella parte che riguarda la coinfezione con HBV cronica, è la necessità di ricontrollare lo stato sierologico del paziente in programma per semplificare la ART e di verificare regolarmente l'andamento delle transaminasi e di HBV-DNA nei PWH HBcAb-positivi che semplificano, considerando anche questi pazienti a rischio di ripresa di replicazione di HBV, e quindi di *flare* epatitici.

Le stesse indicazioni sono riportate nelle linee guida americane (*Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents With HIV 2024*). Anche qui viene descritto il possibile, seppur basso, rischio di riattivazione nei confetti HBcAb-positivi che semplificano la ART escludendo farmaci attivi su HBV, e viene consigliato (con un livello di forza e evidenza di tipo BIII, moderato e su consiglio di esperti) un monitoraggio di transaminasi e/o HIV-DNA, con una tempistica di rivalutazione di questi parametri, di 1-3 mesi.

La riattivazione clinica dell'infezione da HBV occulta è un evento raro ma possibile e contribuisce al potenziamento dello stato di infiammazione già presente nei PWH

Il titolo anticorpale contro HBsAg si è dimostrato correlare con la protezione dall'infezione da HBV nel PWH. Le 3 dosi del vaccino ricombinante convenzionale per HBV sono in grado di sollecitare una risposta anticorpale specifica nel PWH che si aggira, in studi diversi, tra 34% e 93%. Una bassa conta di cellule CD4 e la presenza di replicazione di HIV sono predittori di una mancata risposta anticorpale specifica al vaccino, inoltre la graduale riduzione del titolo anticorpale fino alla sua scomparsa è un evento atteso in corso di infezione da HIV, pertanto c'è l'indicazione a rivaccinare.

In PWH-OBI, valori di HBsAb superiori a 100 mUI/ml sembrerebbero essere associati con un minor rischio di riattivazione di HBV; pertanto, è suggerito monitorare l'andamento della risposta sierologica nel coinfetto HIV/HBV in generale e valutare l'opportunità di rivaccinazione nel paziente con OBI e titolo di HBsAb basso o assente.

Una raccomandazione condivisa da molti è la rivaccinazione nei PWH HBcAb-positivi e/o con titolo anti-HBs basso o non valutabile, a tal fine sono state utilizzate dosi di vaccino per HBV più elevate o ripetute o

l'uso di nuovi vaccini con nuovi adiuvanti più efficaci. Recenti studi mostrano una miglior efficacia di un nuovo vaccino ricombinante contro HBV con adiuvante citosina-fosfoguanina che ha mostrato di ottenere una risposta protettiva nel 100% in PWH non precedentemente vaccinati, e migliore nei rivaccinati rispetto alla rivaccinazione con il vaccino classico (11).

Nei PWH con epatite B occulta, occorre cautela nel sospendere i farmaci attivi su HBV ed è da valutare la vaccinazione quale strategia per far ricomparire o elevare il titolo anticorpale anti HBsAg

Conclusioni

L'eventualità della coinfezione HIV/HBV si presenta più spesso con la condizione di infezione cronica da HBV, tuttavia anche quella di PWH con OBI non è rara. La riattivazione di HBV in quest'ultimo caso è possibile, anche se rari sono gli eventi di epatite acuta secondaria. La replicazione criptica del virus è tuttavia possibile e può contribuire al potenziamento dello *stato di infiammazione* già presente nel PWH. È consigliata cautela nell'eliminazione dei farmaci attivi su HBV anche nella condizione di OBI, mentre la vaccinazione dei PWH-OBI, con lo scopo di far ricomparire o elevare il titolo anticorpale e di anti HBsAg, potrebbe essere una strategia da esplorare in studi futuri.

1. Global Viral Hepatitis https://www.cdc.gov/hepatitis/global/index.html ultimo accesso agosto 2025.
2. UNAIDS DATA 2024. Geneva: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS; 2024.
3. Dagnaw M, Muche AA, Geremew BM, Gezie LD Prevalence and burden of HBV–HIV co-morbidity: a global systematic review and meta-analysis. Front. Public Health 2025;13:1565621.
4. Kim HN, Newcomb CW, Carbonari DM, et al. Risk of HCC With Hepatitis B Viremia Among HIV/HBV-Coinfected Persons in North America. Hepatology. 2021 Sep;74(3):1190-1202.
5. Raimondo G, Locarnini S, Pollicino T, et al. Update of the statements on biology and clinical impact of occult hepatitis B virus infection. J Hepatol. 2019 Aug;71(2):397-408.
6. Im YR, Jagdish R, Leith D, et al. Prevalence of occult hepatitis B virus infection in adults: a systematic review and meta-analysis. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2022 Oct;7(10):932-942.
7. Ji DZ, Pang XY, Shen DT, et al. Global prevalence of occult hepatitis B: A systematic review and meta-analysis. J Viral Hepat. 2022;29(5):317-329.
8. Malagnino V, Cozzi-Lepri A, Svicher V, et al. Association between markers of hepatitis B virus infection and risk of virological rebound in people with HIV receiving antiretroviral therapy. HIV Med. 2024 Oct;25(10):1101-1111.
9. Ring K, Orkin C, Parczewski M, et al. HBV Reactivation Post-switch to HBV-inactive ART: A Scoping Review. CROI 2025, San Francisco March 9-12.
10. Avihingsanon A, Lu H, Leong CL, et al. Bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate for initial treatment of HIV-1 and hepatitis B coinfection (ALLIANCE): a double-blind, multicentre, randomised controlled, phase 3 non-inferiority trial. Lancet HIV. 2023 Oct;10(10):e640-e652.
11. Marks KM, Kang M, Umbleja T, et al. HepB-CpG vs HepB-Alum Vaccine in People With HIV and Prior Vaccine Nonresponse: The BEe-HIVe Randomized Clinical Trial. JAMA. 2025 Jan 28;333(4):295-306.

vax corner

Applicazione del PNPV nelle persone con HIV: a che punto siamo

Laura Sticchi
Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Genova, Policlinico San Martino di Genova

L'infezione da HIV, anche se ben controllata con la terapia antiretrovirale (HAART), comporta un maggiore rischio di infezioni prevenibili e una ridotta risposta alle vaccinazioni. Per questo, le persone che vivono con HIV (PLHIV) sono considerate prioritarie nei programmi di immunizzazione.

Il *Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2023-2025* ha l'obiettivo di uniformare le strategie vaccinali a livello nazionale e rafforzare gli interventi per le categorie più a rischio, come le PLHIV, fornendo raccomandazioni specifiche (**Tabella 1**). Tuttavia, le coperture restano subottimali: uno studio condotto all'Ospedale Amedeo di Savoia di Torino ha mostrato che solo il 57% della popolazione in studio era stata vaccinata contro lo pneumococco, il 34% contro l'influenza e il 13% contro l'*Herpes Zoster*.

Criticità attuali e sfide ancora aperte nell'attuazione del PNPV

Armonizzazione delle strategie regionali e innovazione digitale

Un aspetto critico nell'applicazione del Piano riguarda le differenze regionali nell'accesso alle vaccinazioni per le PLHIV. Sebbene il PNPV stabilisca raccomandazioni uniformi a livello nazionale, la loro applicazione pratica può differire sensibilmente tra le regioni italiane, a causa di differenze organizzative, nella disponibilità di risorse e nel livello di specializzazione dei servizi territoriali. Inoltre, il PNPV promuove lo sviluppo di sistemi informativi più sofisticati, ma la loro implementazione richiede investimenti consistenti in infrastrutture tecnologiche.

L'assenza di un'anagrafe vaccinale nazionale specifica per le PLHIV impedisce il monitoraggio accurato delle coperture e l'identificazione tempestiva dei pazienti che necessitano di richiami. La mancata integrazione dei registri vaccinali con i *database* clinici limita la valutazione dell'efficacia delle strategie adottate, pur in presenza di alcune iniziative regionali.

Nonostante l'obiettivo di uniformare le raccomandazioni di strategia vaccinale a livello nazionale, la loro applicazione pratica può differire sensibilmente tra le regioni italiane

Nel 2015, la Liguria ha introdotto un percorso assistenziale integrato, unendo centri vaccinali, specialisti e medici di base. Il sistema si basa su una piattaforma web che centralizza i dati dei pazienti, collegandosi agli archivi ospedalieri e vaccinali. Questo permette di identificare i pazienti a rischio, calcolare le coperture vaccinali e visualizzare gli esami di laboratorio, facilitando lo *screening*, il monitoraggio della risposta immunitaria e la pianificazione dei richiami.

Più recentemente in Lombardia è stato avviato uno studio per monitorare le coperture vaccinali nelle PLHIV, utilizzando dati amministrativi regionali del 2024 (prescrizioni ART o test di carica virale) e il registro vaccinale. Le vaccinazioni raccomandate sono state analizzate per centro, età e genere, con l'obiettivo di fornire dati aggiornati e confrontabili ai Centri di Malattie Infettive (CMI) e alla Sanità Pubblica.

Coordinamento multidisciplinare

In Italia, la gestione delle PLHIV è centralizzata nei CMI. Tuttavia, la frammentazione dell'offerta vaccinale, che spesso richiede ai pazienti di recarsi ai servizi territoriali, crea un percorso burocratico che scoraggia le vaccinazioni. La mancanza di comunicazione fluida tra CMI e servizi territoriali, unita allo stigma associato all'HIV, che spinge i pazienti a preferire l'assistenza più discreta e specializzata offerta dai CMI, limita ulteriormente le opportunità vaccinali.

La gestione di questi pazienti richiede quindi un coordinamento multidisciplinare strutturato tra infettivologi, immunologi clinici, servizi di igiene pubblica e medici di medici-

na generale. L'offerta diretta delle vaccinazioni durante le visite di *routine* facilita l'accesso e migliora l'adesione. Ciò richiede protocolli operativi condivisi e una collaborazione stretta con i Dipartimenti di Prevenzione delle ASL.
Un esempio concreto è rappresentato dall'Ospedale Amedeo di Savoia di Torino, che ha istituito un gruppo multidisciplinare composto da infettivologi, igienisti, psicologi e farmacisti per monitorare e promuovere l'aderenza vaccinale nei PLHIV. Grazie alla collaborazione con i servizi territoriali, il centro ha ampliato l'offerta vaccinale e introdotto strategie di *recall* attivo tramite contatti telefonici, contribuendo al superamento dell'esitazione vaccinale. Analogamente, un'altra esperienza è stata condotta presso l'Ambulatorio Malattie Infettive dell'Ospedale di Sanremo (ASL1 Imperia), in stretta collaborazione con la Struttura Complessa di Igiene e Sanità Pubblica (ISP) della stessa ASL, con l'istituzione di un programma di offerta attiva di vaccinazioni alle PLHIV. A partire da gennaio 2017, una volta al mese, un medico e un infermiere dell'ISP si recano presso l'ambulatorio per offrire e somministrare i vaccini ai loro pazienti.

Formazione e aggiornamento professionale

Una delle principali criticità nell'attuazione del PNPV per le PLHIV riguarda la formazione degli operatori sanitari. L'importanza della vaccinazione non è sempre

Tab. 1 **Vaccinazioni raccomandate in Italia per la popolazione adulta con infezione da HIV (1)**

Patogeno	Vaccino	Schedula	Note	Tempistica*
N.meningitidis	Tetravalente coniugato ACWY	2 dosi, a distanza di almeno 8 settimane l'una dall'altra Se già vaccinati in precedenza con il monovalente MenC, è opportuno rivaccinare con tetravalente Men ACWY	Indicato richiamo ogni 5 anni	Preferibilmente quando la conta dei linfociti T CD4+ è adeguata. Non è comunque specificamente raccomandato rimandare la vaccinazione
	Meningococco di gruppo B	2 o 3 dosi, a seconda della scheda tecnica di prodotto	L'ACIP raccomanda una dose di richiamo 1 anno dopo il ciclo primario di vaccinazione e successivamente ogni 2-3 anni	
N.meningitidis	PCV	Soggetti naive alla vaccinazione: 1 dose di PCV, seguita da 1 dose di PPV23 a distanza di almeno 2 mesi Soggetti precedentemente vaccinati con PPV23: 1 dose di PCV a distanza di almeno 1 anno dalla precedente dose di PPV23. Nel caso in cui sia stata somministrata una sola dose di PPV23, è raccomandata un'ulteriore dose di PPV23 a distanza di almeno 5 anni dalla precedente dose di PPV23 e di almeno 2 mesi dalla somministrazione di PCV		Vaccinare indipendentemente dalla conta di linfociti T CD4+ o quando la conta è >200 cell/mm^3
	PPV23	A distanza di almeno 8 settimane dalla somministrazione di PCV	Una singola rivaccinazione con PPV 23 dovrebbe essere considerata dopo almeno 5 anni dalla precedente dose di PPV23	Preferibilmente rinviare la vaccinazione quando la conta di linfociti T CD4+ è >200 cell/mm^3
H.influenzae tipo B	HiB	1 singola dose	Non sono previsti richiami	
Influenza		1 singola dose	Rivaccinazioni annuali. Se possibile, preferire i preparati ad immunogenicità potenziata. Riferirsi alla Circolare ministeriale sulla campagna di vaccinazione antinfluenzale della stagione corrente	Vaccinare indipendentemente dalla conta di linfociti T CD4+
SARS-CoV-2		Come da scheda tecnica		Vaccinare indipendentemente dalla conta di linfociti T CD4+
Papillomavirus	HPV 9-valente	3 dosi (0, 2, 6 mesi)		Attesa risposta immune migliore in soggetti virologicamente soppressi e con conta di linfociti T CD4+ è >200 cell/mm^3

Adattata da Dunlevy HA, Johnson SC. Routine and Special Vaccinations in People With HIV. Top Antivir Med. 2024 Apr 18;32(2):411-419.

percepita come prioritaria e la gestione della HAART e delle co-morbosità tende a monopolizzare l'attenzione, relegando la prevenzione vaccinale in secondo piano.
La pandemia da COVID-19 ha rappresentato un momento di svolta, generando una maggiore consapevolezza sull'importanza della vaccinazione e spingendo molte strutture a creare percorsi vaccinali più integrati ed efficienti, includendo anche la vaccinazione come parte integrante della gestione clinica.
La complessità delle raccomandazioni vaccinali per le PLHIV richiede competenze specifiche. Il Piano prevede investimenti nella formazione continua, ma l'implementazione di questi programmi rimane eterogenea a livello regionale.

Persistenza del "sommerso" e diagnosi tardiva

Nel 2024, l'Italia ha registrato oltre 2.300 nuove diagnosi di HIV, con un'incidenza di 4 casi per 100.000 residenti. Un dato critico è che oltre il 40% delle diagnosi è tardivo (conta di CD4 <200 cellule/µL), compromettendo l'accesso tempestivo alle cure e alle strategie di prevenzione, incluse le vaccinazioni.
Inoltre, circa il 12% delle PLHIV non è consapevole del-

Tab. 1 **Vaccinazioni raccomandate in Italia per la popolazione adulta con infezione da HIV (2)**

Patogeno	Vaccino	Schedula	Note	Tempistica*
Epatite B	HBV	3 dosi (0, 1, 6 mesi) Schemi a 4 dosi sono disponibili per la prevenzione primaria mediante ciclo accelerato per una copertura vaccinale precoce dopo la terza dose (0, 1, 2, 12 mesi), per i dializzati (0, 1, 2, 6 mesi) e per la vaccinazione post-esposizione (0, 2, 6 sett. + richiamo a 1 anno) Misurare il titolo anticorpale dopo almeno 4 settimane dal termine del ciclo primario e somministrare un secondo ciclo vaccinale ai non responder (HBsAb <10 IU/L). Se, dopo 4-8 settimane dal secondo ciclo, il titolo è ancora <10 UI/L, è inutile somministrare ulteriori dosi	Non devono essere utilizzati cicli rapidi se non nelle persone con un numero di linfociti T CD4+ ≥500 cell/mm^3 e solo per fronteggiare una vera esigenza di rapida protezione Migliori tassi di sieroconversione si ottengono utilizzando un quantitativo maggiore di antigene, per cui dovrebbero essere vaccinati con una doppia dose di vaccino Alcuni pazienti unicamente HBcAb+ non sono immuni e devono quindi essere vaccinati Se è necessaria la protezione anche contro HAV, può essere utilizzato il vaccino combinato	Vaccinare indipendentemente dalla conta di linfociti T CD4+ Dato che la risposta vaccinale è correlata con la immunocompetenza del paziente, alcuni esperti consigliano di somministrare la seconda serie di vaccini nel soggetto non responder quando il numero dei linfociti T CD4+ è aumentato e la viremia soppressa
Morbillo, Parotite, Rosolia	MPR	2 dosi	La vaccinazione contro il morbillo può essere eseguita anche per profilassi post-esposizione, in soggetti suscettibili esposti entro 72 ore dal contatto	Controindicato in caso di conta di linfociti T CD4+ è <200 cell/mm^3
Varicella		2 dosi	La vaccinazione contro la varicella può essere eseguita anche per profilassi post-esposizione, in soggetti suscettibili esposti entro 3-5 giorni dal contatto	Controindicato in caso di conta di linfociti T CD4+ è <200 cell/mm^3
Herpes Zoster	Vaccino adiuvato ricombinante	2 dosi (con un intervallo di 2-6 mesi) Per i soggetti che potrebbero trarre beneficio da un programma di vaccinazione più breve, la seconda dose può essere somministrata da 1 a 2 mesi dopo la dose iniziale	Indicato solo in pazienti con storia di pregressa infezione da VZV, di età pari o superiore a 18 anni	Vaccinare indipendentemente dalla conta di linfociti T CD4+. Alcune evidenze suggeriscono che sia la risposta umorale sia quella cellulo-mediata può essere inferiore in soggetti con una conta minore
Mpox	MVA-BN	Nelle persone immunodepresse (es. persone con HIV) il ciclo primario prevede 2 dosi a distanza di almeno 28 giorni l'una dall'altra anche in chi ha ricevuto in passato la vaccinazione antivaiolosa Raccomandato solo in soggetti appartenenti alle categorie a rischio	1 dose di richiamo può essere presa in considerazione a distanza di 2 anni dal completamento di un ciclo primario su giudizio clinico e/o su richiesta dell'interessato	Vaccinare indipendentemente dalla conta di linfociti T CD4+
Epatite A	HAV	2 dosi, secondo scheda tecnica di prodotto, in soggetti portatori di altri fattori di rischio	Se è necessaria la protezione anche contro HBV, può essere utilizzato il vaccino combinato	Vaccinare indipendentemente dalla conta di linfociti T CD4+
Difterite-Tetano-Pertosse	DTPa	1 dose di richiamo ogni 10 anni, come per la popolazione generale		Vaccinare indipendentemente dalla conta di linfociti T CD4+

Adattata da Dunlevy HA, Johnson SC. Routine and Special Vaccinations in People With HIV. Top Antivir Med. 2024 Apr 18;32(2):411-419.

la propria condizione, un dato che ostacola la pianificazione e l'attuazione di strategie vaccinali omogenee. Per questo motivo, sono necessarie azioni mirate di *screening*, informazione e integrazione dei percorsi assistenziali.

Prospettive future

L'applicazione del PNPV 2023-2025 nelle PLHIV costituisce un processo dinamico che richiede un continuo aggiornamento basato sulle nuove evidenze scientifiche e sulle peculiarità cliniche di questa popolazione.
In quest'ottica, si auspica che venga in futuro integrata la recente disponibilità di vaccini innovativi, come quelli contro il Virus Respiratorio Sinciziale (RSV), causa frequente di malattia negli anziani, stimata tra 60.000 e 160.000 ricoveri e tra 6.000 e 10.000 decessi ogni anno,

L'applicazione del PNPV richiede un costante aggiornamento basato sulle nuove evidenze scientifiche e sulle peculiarità cliniche delle PLHIV

Tab. 2 **Tempistica della vaccinazione anti-pneumococcica. Adulti di età compresa tra 19 e 49 anni con infezione da HIV (CDC-Center for disease control and prevention)***

Vaccini ricevuti in precedenza	Opzione A	Opzione B	Note
Nessuno (o solo PCV7 a qualsiasi età)	**PCV20** o **PCV21**	**PCV15**, seguito (dopo almeno 8 settimane) da **PPSV23**	L'intervallo minimo di 8 settimane tra PCV15 e PPSV23 è previsto per gli adulti con una condizione di immunocompromissione Nel caso in cui PPV23 non dovesse essere disponibile, completare con PCV20 o PCV21
Solo PCV15 (a qualsiasi età)	**PPSV23** (dopo **almeno 8 settimane**)	NESSUNA OPZIONE B	Si applica l'intervallo minimo di 8 settimane. Nel caso in cui PPV23 non dovesse essere disponibile, completare con PCV20 o PCV21
PCV15 e PPSV23 OPPURE **PCV20** OPPURE **PCV21** (a qualsiasi età)	Nessun vaccino raccomandato		Rivedere le raccomandazioni vaccinali ai 50 anni di età
Solo PPSV23 (a qualsiasi età)	**PCV20** o **PCV21** (dopo **almeno 1 anno**)	**PCV15** (dopo **almeno 1 anno**)	-
Solo PCV13 (a qualsiasi età)	**PCV20** o **PCV21** (dopo **almeno 1 anno**)	NESSUNA OPZIONE B	-
PCV13 e 1 dose di PPSV23 (a qualsiasi età)	PCV20 o PCV21 (dopo **almeno 5 anni**)	NESSUNA OPZIONE B	-
PCV13 e 2 dosi di PPSV23 (a qualsiasi età)	**PCV20** o **PCV21** (dopo **almeno 5 anni**)	-	Rivedere le raccomandazioni vaccinali ai 50 anni di età
Adulti di età >50 anni			
Nessuno (o solo PCV7 a qualsiasi età)	**PCV20** o **PCV21**	**PCV15**, seguito (dopo almeno 8 settimane) da **PPSV23**	L'intervallo minimo di 8 settimane tra PCV15 e PPSV23 è previsto per gli adulti con una condizione di immunocompromissione Nel caso in cui PPV23 non dovesse essere disponibile, completare con PCV20 o PCV21
Solo PCV15 (a qualsiasi età)	**PPSV23** (dopo **almeno 8 settimane**)	NESSUNA OPZIONE B	Nel caso in cui PPV23 non dovesse essere disponibile, completare con PCV20 o PCV21
PCV15 e PPSV23 OPPURE **PCV20** OPPURE **PCV21** (a qualsiasi età)	Nessun vaccino raccomandato		-
Solo PPSV23 (a qualsiasi età)	**PCV20** o **PCV21** (dopo **almeno 1 anno**)	**PCV15** (dopo **almeno 1 anno**)	-
Solo PCV13 (a qualsiasi età)	**PCV20** o **PCV21** (dopo **almeno 1 anno**)	NESSUNA OPZIONE B	-
PCV13 (a qualsiasi età) e PPSV23 (a <65 anni)	**PCV20** o **PCV21** (dopo **almeno 5 anni**)	NESSUNA OPZIONE B	-
Decisione clinica condivisa per le persone di età > 65 anni, che abbiano già completato il ciclo vaccinale con PCV13 e PPSV23			
PCV13 (a qualsiasi età) e PPSV23 (a >65 anni)	**PCV20** o **PCV21** (dopo **almeno 5 anni**)	-	-

**www.cdc.gov/pneumococcal/index.html*

Bibliografia

1. Mussini C, Cazanave C, Adachi E et al., Improvements in Patient-Reported Outcomes After 12 Months of Maintenance Therapy With Cabotegravir+Rilpivirine Long-Acting Compared With Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in the Phase 3b SOLAR Study. AIDS Behav. 2024 Oct 8.

Vocabria iniettabile è indicato, in associazione con rilpivirina iniettabile, per il trattamento dell'infezione da virus dell'immunodeficienza umana di tipo 1 (HIV-1) negli adulti e negli adolescenti (di almeno 12 anni di età e di peso corporeo di almeno 35 kg), in soppressione virologica (HIV-1 RNA < 50 copie/mL) con un regime antiretrovirale stabile, senza evidenza presente o passata di resistenza virale e di precedente fallimento virologico agli agenti della classe degli NNRTI e degli INI. **Classe di rimborsabilità**: H. **Prezzo al pubblico**: € 1795,70.** **Regime di dispensazione**: medicinale soggetto a prescrizione limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti-infettivologo (RNRL).

Vocabria compresse è indicato, in associazione con rilpivirina compresse, per il trattamento a breve termine dell'infezione da virus dell'immunodeficienza umana di tipo 1 (HIV-1) negli adulti e negli adolescenti (di almeno 12 anni di età e di peso corporeo di almeno 35 kg), in soppressione virologica (HIV-1 RNA < 50 copie/mL) con un regime antiretrovirale stabile, senza evidenza presente o passata di resistenza virale e di precedente fallimento virologico agli agenti della classe degli NNRTI e degli INI per: • la fase di induzione orale atta a determinare

Codice deposito aziendale: PM-IT-CBR-JRNA-250001.
Materiale promozionale rivolto esclusivamente
ai medici depositato in AIFA il: 09/09/2025.
Vietata la distribuzione al pubblico.

Consulta il Riassunto
delle Caratteristiche
del Prodotto
attraverso il QRcode

Dati gli attuali livelli di soppressione virologica e tollerabilità delle ART, l'attenzione si è orientata verso il miglioramento di altri aspetti della terapia.*[1]

ADESSO È IL MOMENTO DI ANDARE OLTRE, INSIEME

VOCABRIA + REKAMBYS è riconosciuto dalle linee guida per il suo potenziale di **migliorare la qualità della vita** delle PLHIV, aiutando ad **alleviare le problematiche** relative allo stigma e alla privacy, così come di **migliorare la *convenience*.**[1]

*quali la semplicità del trattamento, la qualità della vita e la soddisfazione delle PLHIV.[1]

la tollerabilità di Vocabria e rilpivirina prima della somministrazione della formulazione iniettabile, a lunga durata d'azione, di cabotegravir e rilpivirina • la terapia orale per gli adulti e gli adolescenti che non possono presentarsi alla visita pianificata per l'iniezione di cabotegravir e rilpivirina. **Classe di rimborsabilità**: H. **Prezzo al pubblico**: € 900,79.** **Regime di dispensazione**: medicinale soggetto a prescrizione limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti-infettivologo (RNRL).
REKAMBYS è indicato, in associazione a cabotegravir iniettabile, per il trattamento del virus dell'immunodeficienza umana di tipo 1 (HIV-1) negli adulti e negli adolescenti (di almeno 12 anni di età e di peso corporeo di almeno 35 kg) in soppressione virologica (HIV-1 RNA < 50 copie/mL) e in regime antiretrovirale stabile senza evidenza presente o passata di resistenza virale ad agenti della classe degli NNRTI e degli INI e senza precedenti fallimenti virologici con gli stessi. **Classe di rimborsabilità**: H. **Prezzo al pubblico**: € 811,97.** **Regime di dispensazione**: medicinale soggetto a prescrizione limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti-infettivologo (RNRL).
**sono fatte salve eventuali riduzioni e/o modifiche di prezzo imposte autoritariamente dall'Autorità Sanitaria competente.

▼ VOCABRIA e REKAMBYS sono medicinali sottoposti a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sito web dell'Agenzia Italiana del Farmaco.

ViiV Healthcare Srl, Viale dell'Agricoltura 7, 37135 Verona – Italy.
©2025 ViiV Healthcare group of companies. All rights reserved.
Trademarks are owned by or licensed to the ViiV Healthcare group of companies.

VOCABRIA▼ cabotegravir sospensione per iniezione + REKAMBYS▼ rilpivirina sospensione per iniezione

ViiV Healthcare

in particolare tra gli adulti di 65 anni e oltre. In Italia, il *Board del Calendario per la Vita* ha già pubblicato un *position paper* sull'argomento, suggerendo un approccio proattivo per la vaccinazione anti-RSV nella popolazione anziana e negli adulti a rischio, comprese le persone con HIV.
Le future raccomandazioni sui vaccini pneumococcici includeranno il PCV21, un nuovo vaccino che affiancherà PCV15, PCV20 e PPV23. Lo studio STRIDE-7 ha dimostrato che PCV21 è sicuro ed efficace nelle PLHIV, offrendo protezione contro sierotipi non coperti dagli altri vaccini. Questo rappresenta un passo avanti nella prevenzione delle malattie pneumococciche, per il quale sarà necessario definire le modalità di integrazione o alternanza con gli altri vaccini attualmente disponibili (**Tabella 2**).
Il raggiungimento degli obiettivi del PNPV dipende anche dalla capacità del sistema sanitario nazionale di sviluppare percorsi assistenziali integrati, che prevedano l'implementazione di sistemi di monitoraggio più sofisticati.
Tali percorsi, oltre a garantire l'efficacia delle strategie vaccinali ordinarie, devono dimostrarsi sufficientemente resilienti da rispondere prontamente alle sfide emergenti di salute pubblica. L'esperienza della pandemia da COVID-19 ha evidenziato l'imperatività di un'infrastruttura di sanità pubblica agile e adattabile. Analogamente, il recente incremento del numero dei casi di morbillo sottolinea la vulnerabilità di alcune fasce di popolazione, in particolare i soggetti immunodepressi, nei quali la patologia può manifestarsi in forme severe e atipiche. In tale contesto, lo sviluppo di sistemi di monitoraggio avanzati e di percorsi di cura integrati si configura come un'esigenza non solo strategica, ma anche etica, per tutelare i gruppi più suscettibili e prevenire il riemergere di patologie prevenibili da vaccino
Solo attraverso il superamento della frammentazione regionale, il miglioramento della tracciabilità dei dati e una stretta collaborazione tra centri specialistici, servizi territoriali e istituzioni di ricerca sarà possibile raggiungere gli obiettivi di salute pubblica delineati nel Piano.

Per raggiungere gli obiettivi stabiliti dal Piano occorre superare la frammentazione regionale, migliorare la tracciabilità dei dati e intensificare la collaborazione tra centri specialistici, servizi territoriali ed istituzioni

1. Presidenza del Consiglio dei Ministri Conferenza permanente per i rapporti tra lo stato le regioni e le province autonome. Intesa Governo, Regioni e Province autonome di Trento e di Bolzano sul "Piano nazionale di prevenzione vaccinale (PNPV) 2023 -2025" e sul "Calendario nazionale vaccinale". Intesa 02 agosto 2023, n.193. G.U. Serie Generale, n. 194 del 21 agosto 2023. https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/dettaglioAtto.spring?id=95963&page=newsett
2. Guastavigna M, Catellani E, Remani E, et al. Vaccinations for people with HIV. Strategies to recall hesitant people: experience of an Italian center. Journal of HIV and Ageing, 2023;8(1):9-14.
3. Bert F, Russotto A, Pivi A, et al. Vaccination and Trust in the National Health System among HIV+ Patients: An Italian Cross-Sectional Survey. Vaccines (Basel). 2023 Aug 2;11(8):1315.
4. Dunlevy HA, Johnson SC. Routine and Special Vaccinations in People With HIV. Top Antivir Med. 2024 Apr 18;32(2):411-419.
5. Marcellusi A, Bini C, Andreoni M, et al. Valutazione delle conseguenze epidemiologiche ed economiche generate dal ritardo di trattamento dei pazienti HIV-positivi causato dalla pandemia COVID-19. Glob Reg Health Technol Assess 2021;8:147-154.
6. Pathirana J, Ramgopal M, Martin C, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an adult-specific pneumococcal conjugate vaccine, V116, in people living with HIV (STRIDE-7): a two-part, parallel-group, randomised, active comparator-controlled, international, phase 3 trial. Lancet HIV. 2025 Sep 12:S2352-3018(25)00165-1.
7. Melgar M, Britton A, Roper LE, et al. Use of Respiratory Syncytial Virus Vaccines in Older Adults: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2023. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2023;72:793-801.
8. Sticchi L, Di Biagio A, Giacomini M, et al. Vaccination in HIV-infected patients: current recommendations and multidisciplinary strategy to reach susceptible subjects. The Ligurian experience. Journal of HIV and Ageing 2017;2(3):71-84.
9. Maffeo M, De Monte A, Villa S, et al. Implementazione di un sistema di monitoraggio della copertura vaccinale nelle persone con HIV nella Regione Lombardia. Sexually Transmitted Infections. 2025;101(Suppl 1):A100.
10. De Macina I, Furnari R, Zoli D, et al. Copertura vaccinale in pazienti adulti HIV positivi in ASL 1 Imperiese. Journal of HIV and Ageing, 2018;3:70-74.

Prospettive delle terapie farmacologiche per la cura funzionale di HBV

Giovanni Raimondo e **Teresa Pollicino**
Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale Università di Messina

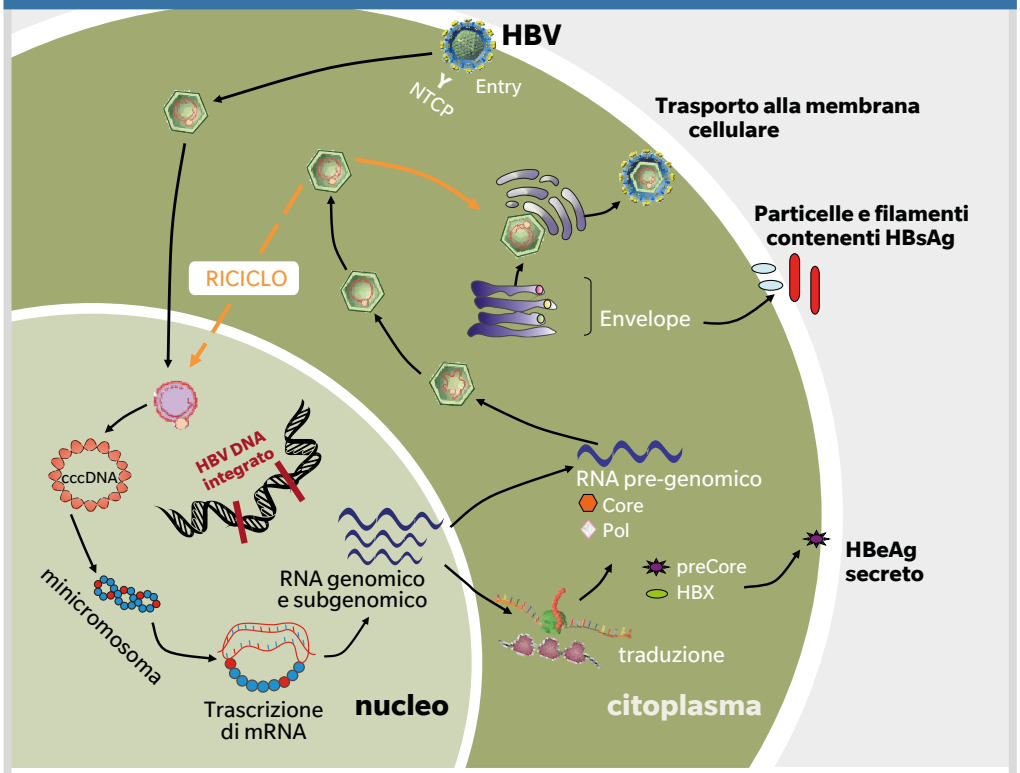
L'infezione da virus dell'epatite B (HBV) continua a rappresentare un rilevante problema di salute pubblica. Di fatto, nonostante la disponibilità di un vaccino efficace e di valide terapie antivirali, si stima che vi siano ancora circa 300 milioni di individui portatori cronici dell'antigene di superficie del virus (HBsAg) nel mondo e l'infezione da HBV rimane una delle principali cause di cirrosi epatica, carcinoma epatocellulare (HCC) e morte per malattie epatiche a livello globale (1).

Quando si discute di terapie anti-HBV, è necessario considerare le molteplici peculiarità del ciclo vitale del virus (**Figura 1**). Un elemento chiave è la costituzione, durante la replicazione virale, del cosiddetto DNA *circolare chiuso covalentemente* (HBV cccDNA), una forma intermedia che risiede nel nucleo delle cellule epatiche infette e serve da stampo per la trascrizione di tutti gli RNA virali. Questo *pool* di cccDNA è costantemente rinnovato attraverso un complesso processo di ricircolo di parte dell'HBV DNA neosintetizzato, e la sua presenza, insieme alla lunga emivita degli epatociti, consente che genomi virali persistano indefinitamente nel fegato di individui che abbiano contratto l'infezione da HBV. Inoltre, il DNA virale persiste nelle cellule per la sua capacità di integrarsi nel genoma dell'ospite (2-8).

Allo stato attuale non è prevedibile lo sviluppo di terapie capaci di eliminare completamente HBV dall'organismo infettato

Dato questo scenario, allo stato attuale delle conoscenze non è prevedibile la messa a punto di alcuna terapia

Fig. 1 **Rappresentazione schematica del ciclo vitale di HBV**



Modificato da Raimondo et al, J Hepatol 2007; 46:160-70

sterilizzante che possa eliminare completamente il virus dall'organismo infettato.
Chiare evidenze scientifiche dimostrano che l'eliminazione dell'HBsAg circolante, con o senza produzione degli anticorpi corrispondenti (anti-HBs), comporta solitamente la guarigione clinica nonostante la persistenza del virus nel fegato (9). Di conseguenza, la ricerca farmacologica si è focalizzata sulla cosiddetta *cura funzionale* (10,11), mirata a determinare la persistente scomparsa dell'HBsAg circolante dopo la sospensione del trattamento antivirale. La cura funzionale è raramente raggiunta con le terapie attuali, che includono gli analoghi nucleo(s)tidici (NUC) – potenti inibitori della trascrittasi inversa del virus – e, in alcuni casi, l'interferone-alpha peghilato. In particolare, i NUC di terza generazione – entecavir, tenofovir e tenofovir alafenamide (TAF) – sono estremamente efficaci nel sopprimere la replicazione virale e rappresentano, quindi, un'eccellente terapia per le malattie dovute ad infezione virale attiva (12). Tuttavia, i NUC non sono in grado di indurre la cura funzionale in quanto solo occasionalmente determinano la *seroclearence* dell'HBsAg, per cui la loro somministrazione deve essere protratta indefinitamente nel tempo per mantenere soppressa la replicazione virale ed evitare (o ridurre) i rischi clinici ad essa correlati (**Tabella 1**).

Lo sviluppo di nuove molecole

Negli ultimi dieci anni, diverse aziende farmaceutiche e molte BioTech si sono concentrate sullo sviluppo di nuove molecole con potenziale effetto antivirale e la messa a punto di nuove strategie terapeutiche atte ad indurre una cura funzionale dell'infezione da HBV. Gli approcci terapeutici variano da potenziali effetti antivirali specifici attraverso l'azione su uno dei diversi *step* del ciclo vitale del virus al potenziamento della risposta immune dell'ospite contro il virus. Tuttavia, molti dei tentativi effettuati non hanno sortito l'effetto sperato e le sperimentazioni sono state interrotte per diversi farmaci risultati poco efficaci e/o poco sicuri per il rischio di indurre effetti collaterali.
Una recente revisione sistematica – e connessa metanalisi – della letteratura ha valutato l'efficacia e la sicurezza di molte nuove terapie, con lo scopo anche di identificare i fattori che ostacolano il raggiungimento di una cura funzionale (13). Sono stati selezionati 244 studi clinici pubblicati dal 2018 al 2023 reperiti nei registri HBV di *clinicaltrials.gov*. L'obiettivo primario è stato l'identificazione del tasso di cura funzionale alla fine del *follow-up* (EOF). Gli *outcome* secondari includevano cambiamenti nei livelli di HBsAg, tassi di perdita di HBsAg, reincremento del quantitativo dell'HBV DNA sierico ed eventi avversi. È stata eseguita anche una metanalisi su 19 studi per un totale di 1789 pazienti non cirrotici con HBV. I risultati indicano un tasso di cura funzionale minimo e bassi tassi di perdita di HBsAg (0.9% alla fine del trattamento [EOT] e 0.1% all'EOF).
I livelli di HBsAg sono diminuiti all'EOT (-0.41 log10 IU/mL), ma questa riduzione non è stata sostenuta fino all'EOF. La riattivazione virologica si è verificata nel 20.5% dei casi all'interruzione del trattamento. Sebbene le nuove terapie siano state ben tollerate, i tassi di eventi avversi sono stati più elevati rispetto ai controlli (OR=1.77).
Poiché i nuovi trattamenti antivirali hanno mostrato un'efficacia limitata nell'ottenere la scomparsa o anche solo la riduzione dei livelli di HBsAg circolante, gli Autori concludono che le sfide per raggiungere una cura funzionale sono aperte e dovranno includere progetti di studio complessi che evidenzino e tengano conto di eventuali fattori confondenti ancora da chiarire.

Gli analoghi nucleo(s)tidici non sono in grado di indurre la cura funzionale dato che determinano solo occasionalmente seroclearance di HBsAg

Sono oltre cinquanta i prodotti in corso di sviluppo concepiti per bloccare specifici target della replicazione virale o per potenziare la specifica risposta immunitaria dell'ospite

Tab. 1 **Effetti positivi e limiti della terapia anti-HBV con gli analoghi nucleo(s)tidici entecavir, tenofovir e tenofovir alafenamide**

Effetti Positivi	Limiti
Potenti ed efficienti inibitori della replicazione dell'HBV	Scomparsa dell'HBsAg molto infrequente
Barriera genetica molto alta: virtualmente nessuna selezione di varianti resistenti	Somministrazione a lungo termine
Prevenzione dello sviluppo della cirrosi nei pazienti con epatite cronica B	Interruzione della somministrazione comporta riattivazione virologica e clinica
Prevenzione dello scompenso in pazienti con cirrosi preesistente	Necessaria costante adesione al trattamento
Riduzione dell'ipertensione portale (regressione della cirrosi?)	Rischio di sviluppo di HCC ridotto ma non annullato
Riduzione del rischio di sviluppo del carcinoma epatocellulare (HCC)	Non disponibili in molte aree geografiche del mondo
Effetti collaterali infrequenti e di facile gestione	Non utilizzabili in pazienti senza stabile residenza in Paesi in cui la loro prescrizione è consentita

Nonostante l'interruzione di diverse sperimentazioni relative a prodotti che mirano alla cura funzionale dell'HBV, il panorama dei nuovi approcci terapeutici in fase di studio resta vivace. Secondo il recente *drug watch* pubblicato sul sito della *Hepatitis B Foundation*, vi sono attualmente almeno 54 prodotti in corso di sviluppo per la cura funzionale dell'infezione cronica da HBV (14). Tali prodotti sono in gran parte in fase I o II di sperimentazione e, come detto, rientrano in due principali categorie (**Tabella 2**). La prima categoria comprende gli antivirali ad azione diretta (DAA); progettati per interferire direttamente con il ciclo vitale del virus, mirano a bloccare specifici *target* della replicazione virale. La seconda categoria si focalizza sulle sostanze che potenziano la risposta immunitaria specifica dell'ospite contro l'HBV. Entrambi gli approcci presentano degli aspetti innovativi ed il futuro delle terapie per la cura funzionale dell'HBV potrebbe essere orientato verso una combinazione di strategie mirate sia alla soppressione del virus che al potenziamento della risposta immunitaria dell'ospite.

Tab. 2 **Prodotti in sviluppo e sperimentazione per terapia di HBV**

Categoria/Farmaco	Meccanismo	N. di prodotti in sperimentazione	Fase di Sperimentazione
Prodotti ad azione antivirale diretta			
siRNA/RNAi gene-silencer	Bloccano e degradano RNA virale	7	I/II
Entry Inhibitors	Bloccano ingresso HBV in epatocita	2*	II/III
Capsid/Core Inhibitors	Bloccano assemblaggio capside virale	4	I/II
HBsAg Inhibitors	Bloccano produzione HBsAg	1	II
Antisense molecules	Bloccano traduzione proteine	2	II/III
Gene Editing	Tagliano o sopprimono epigeneticamente il DNA virale	5	Preclinica/I
Prodotti che agiscono a livello immunologico			
Vaccini terapeutici	Stimolano la risposta immunitaria contro HBV	15	Preclinica/I/II
Agonisti TLR	Attivano immunità innata	4	I/II
Anticorpi monoclonali/ policlonali	Neutralizzano o legano proteine di HBV	4	I/II
Checkpoint Inhibitors	Stimolano il riconoscimento delle cellule HBV-infette da parte dei T-cell exhausted (PD-L1/PD1)	2	I/II
Altri composti in valutazione	Vari (antivirali diretti o immunologici)	9	Preclinica/I

**Bulevirtide ha efficacia per la terapia del virus dell'epatite Delta ma non per HBV*

Una sfida aperta

In conclusione, la ricerca di una cura funzionale per l'infezione cronica da HBV, benché promettente, non ha ancora dato frutti concreti. Fra le cause degli scarsi risultati fino ad ora ottenuti, gioca un ruolo non marginale la mancanza di test diagnostici standardizzati atti a valutare le eventuali variazioni quantitative dell'HBV cccDNA intraepatico in corso di trattamento (15). Appare necessario che nuovi approcci vengano seguiti negli studi futuri, sviluppando combinazioni di due o più farmaci con meccanismi d'azione e *target* diversi e trattamenti personalizzati per massimizzare i benefici clinici.

Qualunque nuovo farmaco anti-HBV dovrà, comunque, dimostrarsi competitivo rispetto ai NUC ad oggi utilizzati, con la loro grande capacità di sopprimere la replicazione virale, la loro sicurezza e maneggevolezza e la loro considerevole efficacia clinica. Si tratta di una sfida che al momento appare ardua, in particolare in Paesi come l'Italia in cui, di fatto, non esiste alcuna restrizione per gli specialisti alla prescrivibilità dei NUC che possono essere somministrati indefinitamente ad ogni singolo paziente.

Ulteriori difficoltà con cui si confrontano le ricerche sui nuovi farmaci per la cura funzionale dell'HBV sono conseguenza del fatto che, particolarmente nei Paesi economicamente avanzati, la maggior parte dei pazienti HBsAg positivi sono già in trattamento con NUC, spesso da svariati anni. Questa situazione rende complesso il reclutamento di pazienti adeguati ad essere inseriti nei *trial* clinici che, di conseguenza, dovrebbero essere effettuati in Paesi con intermedia/alta endemia di HBV, Paesi che sono spesso economicamente deboli e dove i pazienti frequentemente non sono in terapia con NUC per ragioni di costo del trattamento. In questi Paesi, la verifica del rigoroso rispetto delle metodologie degli studi può risultare complicata,

Il raggiungimento di una cura funzionale rimane una sfida importante e richiederà studi approfonditi capaci di chiarire le problematiche ancora irrisolte

a causa delle limitate infrastrutture sanitarie e risorse dedicate alla ricerca, mettendo a rischio l'attendibilità dei risultati. Un'ultima, importante limitazione che si prevede avranno i nuovi farmaci per l'HBV una volta che saranno prodotti e validati nella loro efficacia e sicurezza, è rappresentata dal loro costo che molto verosimilmente sarà elevato, tanto da limitare la loro diffusione su larga scala e renderli addirittura inaccessibili per molti pazienti non solo nelle aree a basso reddito ma anche in Paesi con sistemi sanitari efficienti.

Aspetti principali

- Formazione del cccDNA, lunga emivita degli epatociti, integrazione del DNA virale nel genoma dell'ospite determinano la persistenza nel tempo di HBV nelle cellule infettate
- Si definisce cura funzionale di HBV una terapia che induce la scomparsa dell'HBsAg circolante persistente dopo la sospensione del trattamento antivirale
- Gli approcci per la cura funzionale di HBV riguardano antivirali ad azione diretta (DAA) che agiscono su specifici target della replicazione virale, sostanze che potenziano la risposta immunitaria dell'ospite contro l'HBV, la combinazione di DAA e immunoterapia
- I risultati delle sperimentazioni per la cura funzionale di HBV sono al momento insoddisfacenti, ma la ricerca in questo ambito continua attivamente
- Ogni nuova terapia anti-HBV dovrà dimostrarsi competitiva per efficacia e sicurezza rispetto ai NUC attualmente utilizzati
- Limitazione all'uso di future nuove terapie anti-HBV sarà il loro costo presumibilmente elevato

1. World Health Organization. Hepatitis B 2024. https://www.who. int/news-room/fact-sheets/ detail/hepat itis-b. Accesso 5 Agosto 2024
2. Mason AL, Xu L, Guo L, et al. Molecular basis for persistent hepatitis B virus infection in the liver after clearance of serum hepatitis B surface antigen. Hepatology. 1998;27:1736-42.
3. Zoulim F. New insight on hepatitis B virus persistence from the study of intrahepatic viral cccDNA. Journal of Hepatology. 2005;42:302-8.
4. Werle-Lapostolle B, Bowden S, Locarnini S, et al. Persistence of cccDNA during the natural history of chronic hepatitis B and decline during adefovir dipivoxil therapy. Gastroenterology. 2004;126:1750-8.
5. Pollicino T, Belloni L, Raffa G, et al. Hepatitis B virus replication is regulated by the acetylation status of hepatitis B virus cccDNA-bound H3 and H4 histones. Gastroenterology. 2006;130:823-37.
6. Locarnini S, Zoulim F. Molecular genetics of HBV infection. Antiviral therapy. 2010;15 Suppl 3:3-14.
7. Glebe D, Bremer CM. The molecular virology of hepatitis B virus. Seminars in Liver Disease. 2013;33:103-12.
8. Raimondo G, Locarnini S, Pollicino T, et al. Update of the statements on biology and clinical impact of occult hepatitis B virus infection. J. Hepatol, 2019;71:397-408
9. Yeo YH, Ho HJ, Yang HI, et al. Factors associated with rates of HBsAg seroclearance in adults with chronic HBV infection: a systematic review and meta-analysis. Gastroenterology. 2019;156:635-646
10. Revill P, Testoni B, Locarnini S, et al. Global strategies are required to cure and eliminate HBV infection. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2016;13:239-48.
11. Peter A Revill PA, Chisari FV, Block JM, A global scientific strategy to cure hepatitis B Lancet Gastroenterol Hepatol. 2019;4:545-558.
12. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection J. Hepatol. 2025;83:502-583.
13. Chen J, Ji D, Jia J, et al Functional cure with new antiviral therapy for hepatitis B virus: a systematic review and meta-analysis. Hepatol Int. 2025;19:773-795.
14. Hepatitis B Foundation. https://www.hepb.org/treatment-and-management/drug-watch/, Aggiornamento 23 settembre 2025.
15. Jeng W-J|, Lok ASF. What will it take to cure hepatitis B? Hepatology Communications, 2023; 24;7(4):e0084.

Il rischio di complicanze epatiche e metaboliche nei pazienti guariti dall'HCV

Marco Sacco e **Giorgio Maria Saracco**
Cattedra di Gastroenterologia, Università di Torino

L'infezione cronica da virus dell'epatite C (HCV) è una delle principali cause di malattia epatica avanzata, inclusi cirrosi e carcinoma epatocellulare (HCC). Inoltre, è dimostrato come il virus determini manifestazioni extraepatiche come la crioglobulinemia mista e giochi un ruolo importante nell'insorgenza del diabete mellito di tipo 2 (T2DM). L'introduzione degli antivirali ad azione diretta (DAA) ha rivoluzionato il trattamento, consentendo la risposta virologica sostenuta (SVR) in un'ampia percentuale di pazienti, superiore al 95%. Questo straordinario effetto terapeutico ha sicuramente ridotto la mortalità fegato-correlata e ha diminuito l'entità delle manifestazioni extra-epatiche. Rimane tuttavia il problema della gestione del paziente che – pur guarito – mantiene una fibrosi epatica avanzata.

Secondo le linee-guida nazionali ed internazionali (1-2), una volta conseguita la SVR, il paziente non tossicodipendente con fibrosi epatica lieve-moderata (≤F2), senza co-morbidità epatiche rilevanti e senza manifestazioni extra-epatiche virus-indotte può sospendere il *follow-up* clinico, biochimico ed ecografico. Tuttavia, la SVR non elimina completamente il rischio di complicanze epatiche, specialmente nei pazienti con fibrosi avanzata o cirrosi preesistente. Uno studio recente (3) che ha seguito una coorte europea di 2.335 pazienti con malattia epatica cronica avanzata (ACLD) e SVR, ha evidenziato un'incidenza cumulativa a 6 anni di scompenso epatico e HCC rispettivamente del 3.2% e dell'8.3%. Ne deriva l'assoluto bisogno di determinare i test non invasivi (NIT) più accurati e il *timing* con cui utilizzarli che consentano di individuare le categorie a rischio, meritevoli quindi di un *follow-up* continuativo.

Questa *review* esamina la prognosi e la stratificazione del rischio di complicanze epatiche e metaboliche nei soggetti guariti dall'infezione da HCV, con particolare attenzione alle linee guida attuali e agli strumenti di valutazione non invasivi del rischio.

La stratificazione del rischio con test non invasivi e un follow-up strutturato sono i cardini della gestione clinica ottimizzata nel lungo termine

Ipertensione portale clinicamente significativa

L'ipertensione portale clinicamente significativa (CSPH) è un indicatore cruciale del rischio di complicanze epatiche, in particolare per ciò che riguarda l'insorgenza o la progressione delle varici esofagee. La SVR nel paziente cirrotico determina una riduzione del gradiente pressorio portale nella maggioranza dei pazienti guariti, ma in una parte di essi la CSPH permane o peggiora. Secondo il *Baveno VII Consensus Workshop* (4), l'uso della misurazione della *stiffness* epatica (LSM) tramite elastografia e della conta piastrinica consente di identificare i pazienti a rischio. I criteri di Baveno VII suggeriscono che pazienti con LSM <15 kPa e conta piastrinica >150.000/mm³ presentano un basso rischio di varici esofagee clinicamente significative, e pertanto non necessitano di *follow-up* endoscopico, risparmiando esami inutili con notevole guadagno di tempo e risorse. Le attuali linee guida raccomandano invece di continuare la sorveglianza endoscopica nei pazienti con cirrosi compensata e SVR che presentavano varici di grado medio-elevato prima del trattamento.

Diabete mellito tipo 2

L'infezione da HCV è stata associata a un aumento dell'insulino-resistenza (IR) e a un rischio elevato di sviluppare diabete mellito di tipo 2 (T2DM). I meccanismi proposti includono l'interferenza diretta del virus con la segnalazione insulinica e l'infiammazione cronica sistemica. In passato, numerosi studi hanno correlato l'ottenimento della SVR alla riduzione del rischio di insorgenza di T2DM; in realtà, uno studio recente (5) ha evidenziato

come l'incidenza di T2DM nel paziente guarito negli anni successivi post-SVR rimanga sostanziale ed è legata a fattori predisponenti noti come la famigliarità, il sovrappeso, lo stile di vita. Rimane pertanto forte la raccomandazione di proseguire il monitoraggio della glicemia nei pazienti guariti, soprattutto negli anziani.

D'altro canto, vi è concordanza nell'affermare che la SVR ha un'azione benefica sul controllo glicemico nel paziente diabetico, con una riduzione significativa dell'HbA1c e concomitante diminuzione dell'uso di farmaci antidiabetici. La SVR non solo migliora il controllo glicemico a breve termine, ma il beneficio metabolico è mantenuto anche nel lungo termine ed è associato a una riduzione del rischio di complicanze microvascolari e macrovascolari del diabete, come sindrome coronarica acuta, ictus e retinopatia.

Paradossalmente, il miglioramento metabolico glicidico non si associa ad un miglioramento della dislipidemia che – anzi – sembra essere potenziata dalla *clearance* virale. Numerosi studi sono in corso per determinare la spiegazione fisiopatogenetica di tale fenomeno. Infine, dati recenti hanno confermato l'azione benefica e anti-oncogenica della metformina (MET) nei pazienti diabetici guariti dall'infezione. In particolare, in uno studio eseguito a Taiwan (6) su oltre 700 pazienti diabetici guariti dall'HCV è stata rilevata un'incidenza di HCC durante un *follow-up* medio di 5 anni significativamente inferiore nei pazienti in terapia con MET rispetto a quelli che utilizzavano altri farmaci anti-diabetici, indipendentemente da fattori basali come sesso, età, istologia, co-morbidità, uso di statine. Risultati simili sono stati riportati da uno studio italiano (7) su oltre 700 pazienti diabetici guariti, metà dei quali in terapia con MET.

Tab. 1 **Linee guida EASL e AASLD sulla gestione del paziente guarito dall'infezione HCV: concordanze e differenze**

Linee Guida	Pazienti senza cirrosi	Pazienti con fibrosi avanzata/cirrosi	Pazienti con cirrosi scompensata
EASL 20241	Pazienti con fibrosi lieve (LSM <8 kPa o FIB-4 <1.45) non necessitano di follow-up epatologico e possono essere inviati al Curante	È raccomandata una sorveglianza ecografica ogni 6 mesi per l'HCC, poiché il rischio, sebbene ridotto, persiste anche dopo la SVR Se erano presenti varici esofagee prima del trattamento, è consigliata una sorveglianza endoscopica In caso di assenza di varici iniziali, si suggerisce un monitoraggio annuale con elastografia e conta piastrinica La sorveglianza per l'HCC deve essere mantenuta a tempo indeterminato	
AASLD 20232	Dopo la conferma della SVR, non è necessario un follow-up epatologico specifico	È raccomandata una sorveglianza ecografica ogni 6 mesi per l'HCC È consigliata la valutazione e la gestione delle complicanze legate all'ipertensione portale	È necessaria una gestione specialistica continua, con particolare attenzione alla valutazione per un eventuale trapianto di fegato

EASL, associazione europea per lo studio del fegato; AASLD, associazione americana per lo studio delle malattie epatiche; LSM, misurazione della stiffness epatica; FIB-4, indice fibrosis 4; SVR, risposta virologica sostenuta; HCC, carcinoma epatocellulare

Carcinoma epatocellulare

Il rischio di carcinoma epatocellulare (HCC) persiste anche dopo la SVR, soprattutto nei pazienti con cirrosi preesistente. Secondo uno studio recente (8), nei pazienti cirrotici il rischio si riduce progressivamente ma non si azzera. Per questo motivo, tutte le linee guida raccomandano una sorveglianza ecografica semestrale con o senza dosaggio dell'alfafetoproteina (quelle giapponesi addirittura trimestrale) nei pazienti cirrotici, ma non vi è concordanza fra linee guida dell'*European Association for the Study of the Liver* (EASL) (1) e quelle dell'*American Association for the Study of Liver Diseases* (AASLD) (2) per quanto riguarda il *follow-up* dei pazienti F3, cioè con stadio di fibrosi pre-cirrotica. Nella **tabella 1** sono riportate le linee guida di EASL e AASLD riguardanti la sorveglianza del paziente guarito con fibrosi avanzata, da cui si evincono le concordanze e le differenze.

Servono studi prospettici per definire algoritmo e tempistiche più accurate per l'impiego dei NIT nei pazienti guariti ma a rischio di scompenso epatico e HCC

Negli ultimi anni, con l'affluire dei dati a lungo termine riguardanti l'*outcome* di vaste coorti di pazienti guariti, sono stati affinati e proposti modelli predittivi basati su algoritmi comprendenti test non invasivi (NIT) da eseguirsi prima e dopo la terapia. Gli studi principali sono riportati nella **tabella 2**.

Fra i NIT più comunemente usati e più accurati emerge sicuramente la LSM tramite elastografia epatica che è correlata alla presenza di CSPH e al rischio di scompenso epatico. Un altro NIT di facile esecuzione è il FIB-4 Index basato su età, AST, ALT e conta piastrinica; valori >3.25 sono associati a un rischio aumentato di HCC, con un *hazard ratio* (HR) aggiustato di 3.22. Infine, un recente

Tab. 2 **Modelli predittivi utilizzanti test non invasivi per la stratificazione del rischio di complicanze epatiche nei pazienti guariti dall'infezione HCV**

Studio (Anno)	Modello Predittivo	Variabili Chiave	Popolazione	Risultati Principali
Audureau et al. (2023)	Modello dinamico con misurazioni ripetute	FIB-4, sesso, diabete	Cohort ANRS (n=7064)	Buona calibrazione e stratificazione del rischio di complicanze epatiche post-SVR
Zhang et al. (2023)	Random Survival Forest con dati longitudinali	AFP, bilirubina, ALT, AST, albumina, età, sesso	Pazienti con cirrosi post-SVR (n=400)	AUROC elevato per predire HCC a 1–3 anni; modello superiore rispetto ai dati basali
Ahumada et al. (2023)	Analisi di FIB-4 pre e post-SVR	FIB-4, età, diabete, genotipo 3	Pazienti con ACLD (n=321)	FIB-4 >2.42 a 1 anno post-SVR predice HCC; *cut-off* per scompenso portale: 2.03-2.21
Carrat et al. (2023)	Modelli basati su LSM e FIB-4 post-SVR	LSM, FIB-4, albumina, età	Pazienti con fibrosi avanzata (n=491)	Identificati gruppi a rischio HCC <1%/anno; potenziale per ridurre sorveglianza in pazienti a basso rischio
VA model (2024)	Modello Cox con variabili cliniche	Età, AST/ALT, piastrine, albumina, AFP	Veterani USA trattati con DAA (n=1850)	Modello ben calibrato; disponibile come strumento web per la stratificazione del rischio
Caviglia et al. (2025)	Modello Cox con variabili cliniche	PIVKA II, FIB-4, GGT, albumina, bilirubina	Pazienti con cirrosi (n=1220)	Stratificazione rischio HCC in 3 gruppi (basso, medio, alto)

FIB-4, indice fibrosis 4; SVR, risposta virologica sostenuta; AFP, alfafetoproteina; ACLD, malattia cronica di fegato avanzata; HCC, carcinoma epatocellulare; LSM, misurazione della stiffness epatica; DAA, antivirali ad azione diretta; PIVKA II, proteina indotta dall'assenza di vitamina K o dall'antagonista II

studio (9) ha individuato un ulteriore marcatore, la proteina indotta dall'assenza di vitamina K-II (PIVKA-II) anche conosciuta come des-ɤ-carbossi protrombina, una forma immatura di protrombina prodotta da epatociti maligni. Il dosaggio di questa proteina associato ad altri NIT come il FIB-4 consente una stratificazione piuttosto accurata del rischio di insorgenza di HCC. Va tuttavia ricordato che – mentre tutti i NIT migliorano dopo l'ottenimento della SVR nei pazienti cirrotici che non sviluppano HCC – il loro comportamento varia nei pazienti che lo sviluppano, rendendo per ora non ancora possibile una stratificazione standardizzata del rischio (10).

Conclusioni

Nonostante il successo terapeutico ottenuto con i DAA, i pazienti con fibrosi avanzata o cirrosi preesistente rimangono a rischio di complicanze epatiche anche dopo la SVR. Una stratificazione accurata del rischio mediante strumenti non invasivi e un *follow-up* regolare sono fondamentali per ottimizzare la gestione clinica e migliorare gli esiti a lungo termine. Occorrono tuttavia ulteriori studi prospettici per individuare quale sia l'algoritmo e il *timing* più accurati per poter indirizzare il clinico su quali NIT utilizzare e con quale periodicità nei pazienti guariti a rischio reale di scompenso epatico ed HCC.

1. Reinberger T, Lens S, Cabibbo G, et al. EASL position paper on clinical follow-up after HCV cure. J Hepatol 2024;81:326-344.
2. Bhattacharya D, Aronsohn A, Price J, Lo Re V. Clinical Practice Guidance for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection: 2023 Update by AASLD-IDSA Clinical Infectious Diseases 2023, ciad319, https://doi.org/10.1093/cid/ciad319.
3. Semmler G, Alonso Lopez S, Pons M, et al. Long-term outcome and risk stratification in compensated advanced chronic liver disease after HCV-cure. Hepatology 2025;81:609-624.
4. De Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, et al. Baveno VII – Renewing consensus in portal hypertension. J Hepatol 2022;76: 959-974.
5. Chang YP, Lee JY, Chen CY, et al. Risk of Incident Type 2 Diabetes and Prediabetes in Patients With Direct Acting Antiviral-Induced Cure of Hepatitis C Virus Infection. Aliment Pharmacol Ther. 2025;61:1508-1518.
6. Tsai PC, Kuo HT, Hung CH, et al. Metformin reduces hepatocellular carcinoma incidence after successful antiviral therapy in patients with diabetes and chronic hepatitis C in Taiwan. J Hepatol 2023;78: 281-292.
7. Valenti L, Pelusi S, Aghemo A, et al. Dysmetabolism, diabetes and clinical outcomes in patients cured of chronic hepatitis C: a real-life cohort study. Hepatology Communications 2022;6: 867-877.
8. Vutien P, Kim NJ, Moon AM, et al. Hepatocellular carcinoma risk decreases as time accrues following hepatitis C virus eradication. Aliment Pharmacol Ther. 2024;59:361-371.
9. Caviglia GP, Fariselli P, D'Ambrosio R, et al. Development and Validation of a PIVKA-II-Based Model for HCC Risk Stratification in Patients With HCV-Related Cirrhosis Successfully Treated With DAA. Aliment Pharmacol Ther 2025;61:538-549.
10. Nahon P, Lusivika-Nzinga C, Merle P, et al. Value of non-invasive test dynamics in guiding HCC surveillance decisions after HCV cure in patients with cirrhosis J Hepatol. 2025 Feb 26:S0168-8278(25)00084-4.

Profilassi farmacologica per le infezioni nel paziente onco-ematologico

Corrado Girmenia
UOSD Pronto Soccorso e Accettazione Ematologica, AOU Policlinico Umberto I, Roma

Le infezioni rappresentano storicamente una delle principali complicanze che insorgono in pazienti affetti da malattie del sangue, soprattutto emopatie maligne. Nonostante i grandi progressi nella prevenzione, diagnosi e terapia delle infezioni ottenuti a partire dagli anni '70, quando sono stati condotti i primi *trial* clinici in ambito oncoematologico, le complicanze infettive continuano a rappresentare eventi gravati di elevata morbosità e mortalità, con una considerevole influenza sulla qualità di vita dei pazienti e sui costi assistenziali complessivi.

La crescente aggressività del trattamento delle emopatie maligne si è tradotta nell'adozione di protocolli di chemioterapia antineoplastica più intensivi e tossici, nella estensione delle indicazioni al trapianto di cellule staminali emopoietiche e nel più recente impiego di terapie immunologiche e cellulari come gli anticorpi bispecifici e le CAR-T. Appaiono evidenti cambiamenti importanti anche nelle caratteristiche della popolazione dei pazienti ematologici: l'aumento della sopravvivenza media e l'estensione dei criteri di eleggibilità a trattamenti intensivi, anche di tipo trapiantologico, hanno portato ad una crescita di pazienti anziani ancor più soggetti a complicanze, soprattutto di tipo infettivo. Un ulteriore aspetto che caratterizza le più comuni malattie del sangue, come il mieloma e altre malattie linfoproliferative croniche, è rappresentato dal crescente numero di nuove strategie terapeutiche che hanno portato non tanto all'aumento delle guarigioni quanto al prolungamento della sopravvivenza pur con la persistenza della malattia. Per varie patologie, infatti, la ricerca farmacologica ha reso disponibili nuovi farmaci in grado di controllare, non debellare definitivamente, la malattia ematologica per molti anni. Ci troviamo quindi a dover gestire un numero crescente di *outpatient* ematologici in terapia cronica che comunque sono soggetti a complicanze, tra cui quelle infettive, per lunghi periodi.

La ridefinizione di modelli assistenziali adattati a questa crescente popolazione ematologica e la gestione di nuove ed inaspettate complicanze infettive che insorgono in ambito comunitario sono da considerare importanti sfide del futuro.

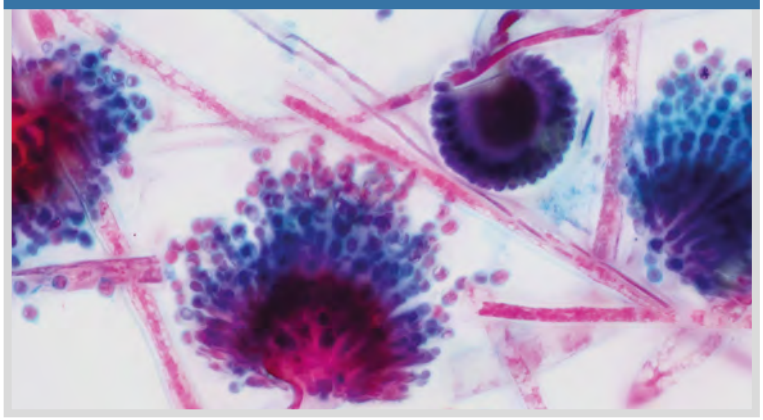
Questo nuovo scenario che vede un incremento di pazienti che in seguito a trattamenti intensivi sono esposti ad elevato rischio infettivo per periodi definiti e pazienti in terapia cronica con conseguente rischio infettivo prolungato e di difficile definizione temporale determina la revisione di molti protocolli antinfettivi

Alla luce dell'emergente diffusione di bacilli gram-negativi multiresistenti, la validità della profilassi antibatterica nei pazienti ad alto rischio infettivo dovrà essere sottoposta ad attenta e continua rivalutazione

Bacilli gram negativi

inclusa la profilassi farmacologica delle infezioni. Varie società scientifiche e gruppi di esperti si sono espressi in linee guida sulle strategie di prevenzione delle infezioni in oncoematologia, ma non sempre si è raggiunto un consenso univoco sull'uso degli antimicrobici nella profilassi antibatterica, antifungina e antivirale nelle varie categorie di pazienti ematologici (1-7).

Aspergillus spp



La profilassi antibatterica

La profilassi antibatterica in corso di neutropenia è stata ampiamente impiegata fino dagli anni '70 inizialmente con l'uso di antibiotici orali non assorbibili ad azione locale (come colimicina, gentamicina e vancomicina) finalizzato alla decontaminazione intestinale totale. Successivamente, dagli anni '80 è stata abbandonata la filosofia della decontaminazione intestinale totale a favore della decontaminazione selettiva con fluorochinoloni (come norfloxacina, ciprofloxacina e levofloxacina), i quali, oltre ad essere assorbibili e garantire anche un effetto sistemico, sono attivi nei confronti dei bacilli gram-negativi risparmiando la flora anaerobia necessaria per evitare gravi forme di dismicrobismo.

Il problema della emergenza di batteri multiresistenti in corso di profilassi con fluorochinoloni ha posto in discussione negli ultimi anni l'indicazione al loro uso in profilassi, tuttavia, anche alla luce di recenti studi clinici che continuano a dimostrare i vantaggi di tale pratica, tutt'ora la profilassi con fluorochinoloni è consigliata nei pazienti con grave neutropenia successiva alla chemioterapia che si prevede possa durare almeno 7 giorni. La grave neutropenia conseguente a chemioterapia di induzione di leucemia acuta o condizionamento pre-trapianto di cellule staminali viene considerata condizione ad elevato rischio di infezione batteriche per la quale è indicato considerare la profilassi con fluorochinoloni per tutta la durata della neutropenia. In pazienti con citopenia cronica, come ad esempio in corso di aplasia midollare, mielodisplasia o nelle emopatie maligne oncoematologiche con invasione midollare, la neutropenia prolungata non rappresenta da sola una indicazione alla profilassi antibatterica, a meno che non sia associata ad altri fattori di rischio. In questi casi l'indicazione deve essere personalizzata. Si ribadisce comunque che alla luce dell'emergente diffusione di bacilli gram-negativi multiresistenti, la cui colonizzazione deriva anche dall'uso di antibiotici – come i fluorochinoloni – che alterano la normale flora batterica intestinale, la validità della profilassi antibatterica nei pazienti ad alto rischio infettivo dovrà essere sottoposta ad attenta e continua rivalutazione.

I pazienti sottoposti a splenectomia – per la diagnosi o il trattamento di una emopatia o in seguito ad evento traumatico – sono esposti a temibili infezioni da batteri capsulati (*Streptococcus pneumoniae, Neisseria meningitidis, Haemophilus influenzae*), necessitano pertanto di una prolungata profilassi con penicillina per almeno due anni dopo la splenectomia, oltre alla vaccinazione nei confronti di tali germi. I pazienti con storia anche non recente di infezione tubercolare dovrebbero essere sottoposti a profilassi secondaria antitubercolare (p.es. con isoniazide) durante il periodo di chemioterapia o di immunosoppressione.

I progressi ottenuti nella prevenzione delle micosi invasive sono mirati ai microrganismi del genere Aspergillus, la più frequente causa di infezioni invasive nei pazienti onco-ematologici

La profilassi antifungina

L'immunocompromissione che si osserva nelle malattie del sangue dovuta alla patologia ematologica stessa e ai suoi trattamenti espone i pazienti a gravi infezioni invasive da lieviti colonizzanti le mucose intestinali e funghi filamentosi che normalmente sono presenti nell'ambiente ed hanno come principale via di ingresso le vie aeree. I patogeni fungini che più frequentemente causano infezioni invasive nei pazienti oncoematologici fanno parte del genere *Aspergillus* ed i grandi progressi ottenuti negli ultimi decenni nella prevenzione delle micosi invasive sono mirati a questi microrganismi.

La profilassi antifungina con attività estesa ai funghi filamentosi (in particolare *Aspergillus* spp) oltre che ai lieviti ha dimostrato la sua efficacia grazie all'avvento di nuove molecole della classe dei triazolici e alla opportuna sperimentazione clinica. Alla luce dei più recenti studi, posaconazolo orale è indicato in profilassi antifungina

nei pazienti affetti da leucemia acuta sottoposti a chemioterapia di induzione e nei pazienti trapiantati con *Graft versus Host Disease* (GVHD) e in terapia steroidea. Nella pratica clinica, la profilassi antifungina viene impiegata anche in altre categorie di pazienti ad alto rischio anche se le linee guida non sono in grado di offrire specifiche indicazioni in mancanza di una chiara evidenza da parte di opportuni studi clinici.

In considerazione della trasmissione aerea delle infezioni da funghi filamentosi, in particolare *Aspergillus* spp, l'isolamento ambientale con sistemi di filtrazione dell'aria rappresenta la più efficace misura preventiva per questi patogeni. Le linee guida internazionali suggeriscono che i pazienti sottoposti a trapianto allogenico di cellule staminali durante la fase di attecchimento *vengano ricoverati in stanze provviste di filtri HEPA* (*High Efficiency Particulate Air filters* in grado di filtrare il 99.9% delle particelle aeree di diametro superiore a 0.3 micron), *con pressione positiva verso l'esterno e ricambi di aria non inferiori a 12 volumi ogni ora. La disponibilità di stanze di degenza con simili sistemi di areazione sarebbe auspicabile anche per i pazienti con leucemia acuta sottoposti a chemioterapia intensiva.*

Per quanto riguarda la profilassi delle infezioni polmonari da *P. jiroveci* è ormai consolidato l'uso del co-trimossazolo nei pazienti con malattie linfoproliferative o sottoposti a trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche.

Herpes zoster

La profilassi antivirale

La profilassi antivirale con aciclovir, o molecole simili, viene largamente impiegata nei confronti delle infezioni herpetiche da *Herpes simplex virus* (HSV) e *Varicella zoster virus* (VZV) in varie categorie di pazienti, in particolare in alcune malattie linfoproliferative o dopo trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche. La recente disponibilità di un vaccino coniugato ricombinate nei confronti di *Herpes zoster* in grado di ridurre il rischio delle riattivazioni virali ma soprattutto la neuropatia post herpetica ha permesso di rivedere le strategie antivirali con l'armonizzazione della profilassi antivirale e la prevenzione vaccinale.

Per quanto riguarda le infezioni da citomegalovirus (CMV), da alcuni anni è disponibile la profilassi primaria con letermovir, nuova molecola che inibisce il complesso terminasi del DNA virale, in pazienti adulti CMV sieropositivi sottoposti a trapianto allogenico di CSE a partire dal giorno e fino a 100 giorni dal trapianto. La profilassi con letermovir ha ridotto drasticamente il rischio di sviluppare infezioni e malattie citomegaliche nei primi 100 giorni dal trapianto, anche se si osservano in molti pazienti riattivazioni tardive dopo alcune settimane dalla sospensione della profilassi. Il fenomeno delle riattivazioni tardive ha indotto a sperimentare l'uso del letermovir fino a 200 giorni dal trapianto con risultati estremamente positivi. Recentemente l'indicazione all'uso di letermovir in profilassi primaria è stata estesa a 200 giorni nei pazienti ad alto rischio. È auspicabile che l'impiego di letermovir venga a breve esteso alla popolazione pediatrica considerando che molte esperienze hanno confermato anche nei bambini gli stessi vantaggi osservati nella popolazione adulta.

La profilassi antivirale prevede l'impiego di farmaci consolidati, nuove opzioni e strategie vaccinali mirate per mitigare il rischio infettivo in un contesto clinico ad alta vulnerabilità

La prevenzione delle infezioni e malattie da CMV nei pazienti allotrapiantati sieropositivi, oltre ad apportare direttamente benefici in termini di rischio di infezione virale, ha permesso di ridurre drasticamente l'uso dei vecchi antivirali (ganciclovir, valganciclovir, foscavir) impiegati nel trattamento *preemptive* delle riattivazioni citomegaliche i cui effetti collaterali (tossicità midollare, renale, metabolica) costituiscono un problema rilevante in termini di qualità di vita e sopravvivenza.

Per quanto riguarda i virus epatitici, di particolare importanza è la profilassi nei confronti dell'HBV con antivirali da somministrare nei pazienti con infezione cronica

L'estrema eterogeneità del rischio infettivo impone una continua revisione critica delle strategie antinfettive da adattare alle caratteristiche ed esigenze del paziente

(HBsAg o HBV-DNA positivi, per i quali sono indicati entecavir o tenofovir) o risolta ma potenzialmente occulta (HBsAg e HBV-DNA negativi ma HBcAb positivi, per i quali è indicata lamivudina) durante e anche per alcuni mesi dopo la chemioterapia, altra terapia immunosoppressiva o trapianto di cellule staminali ed in base al livello di immunodepressione.

Conclusioni

Il grave impatto delle complicanze infettive nei pazienti immunocompromessi affetti da malattie del sangue da sempre ha richiesto strategie di prevenzione dove l'uso di farmaci antimicrobici si è dimostrato cruciale. Tuttavia, le strategie di prevenzione necessitano di una continua revisione in relazione alla evoluzione delle cure delle malattie ematologiche che portano a modificare la gravità e la durata del rischio infettivo, alla disponibilità di nuove molecole e ai cambiamenti epidemiologici e della sensibilità ai farmaci che interessano i microrganismi. L'estrema eterogeneità del rischio infettivo nelle varie patologie e trattamenti impone la continua revisione critica delle strategie antinfettive da adattare alle caratteristiche ed esigenze del singolo paziente.

1. Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, et al. Antimicrobial Prophylaxis for Adult Patients With Cancer-Related Immunosuppression: ASCO and IDSA Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol. 2018 Oct 20;36(30):3043-3054.
2. Mikulska M, Averbuch D, Tissot F, et al. European Conference on Infections in Leukemia (ECIL). Fluoroquinolone prophylaxis in haematological cancer patients with neutropenia: ECIL critical appraisal of previous guidelines. J Infect. 2018 Jan;76(1):20-37.
3. Stemler J, de Jonge N, Skoetz N, et al. Antifungal prophylaxis in adult patients with acute myeloid leukaemia treated with novel targeted therapies: a systematic review and expert consensus recommendation from the European Hematology Association. Lancet Haematol. 2022 May;9(5):e361-e373.
4. Sandherr M, Stemler J, Schalk E, et al. 2024 update of the AGIHO guideline on diagnosis and empirical treatment of fever of unknown origin (FUO) in adult neutropenic patients with solid tumours and hematological malignancies. Lancet Reg Health Eur. 2025 Jan 31;51:101214.
5. Pagano L, Maschmeyer G, Lamoth F, et al. ECIL. Primary antifungal prophylaxis in hematological malignancies. Updated clinical practice guidelines by the European Conference on Infections in Leukemia (ECIL). Leukemia. 2025 Jul;39(7):1547-1557.
6. Ljungman P, Alain S, Chemaly RF, et al. Recommendations from the 10th European Conference on Infections in Leukaemia for the management of cytomegalovirus in patients after allogeneic haematopoietic cell transplantation and other T-cell-engaging therapies. Lancet Infect Dis. 2025 Aug;25(8):e451-e462.
7. Girmenia C, Lazzarotto T, Martino M, et al. Management of Cytomegalovirus Infection in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell and in Solid Organ Transplantation: Updated Recommendations by the GITMO, SITO, SIMIT, and AMCLI Italian Societies. Clin Transplant. 2025 Aug;39(8):e70255.
8. Khawaja F, Zamora D, Yong MK, et al. American Society for Transplantation and Cellular Therapy Series #11: Updated Cytomegalovirus Guidelines in Hematopoietic Cell Transplant and Cellular Therapy Recipients. Transplant Cell Ther. 2025 Jun 26:S2666-6367(25)01268-0.

La gestione delle diagnosi di MAC nel paziente pediatrico

Vania Giacomet
Università Statale di Milano, UOC di Pediatria ad indirizzo infettivologico, ASST FBF Sacco

Una delle sessioni maggiormente seguite durante il *3° Convegno delle Giornate di Infettivologia Pediatrica* è stata la tavola rotonda sulle Micobatteriosi atipiche, patologie che interessano i bambini specialmente nella prima infanzia e che colpiscono anche bambini immunocompetenti.
Alla tavola rotonda hanno partecipato la Dr.ssa Roberta Caiazzo (pediatra infettivologa), il Prof. Andrea Lo Vecchio (pediatra infettivologo), il Prof. Pasquale Capaccio (otorinolaringoiatra), la Prof.ssa Manuela Nebuloni (anatomopatologa), coordinati dalla Prof.ssa Vania Giacomet (pediatra infettivologa).
La sessione è iniziata con la presentazione di 2 casi clinici da parte della Dr.ssa Caiazzo.

Caso clinico 1

Bambino di 18 mesi con tumefazione preauricolare destra non responsiva a terapia antibiotica. Effettuata intradermoreazione di Mantoux, risultata positiva, Quantiferon negativo. Viene pertanto posta diagnosi di micobatteriosi atipica e intrapresa duplice terapia con claritromicina e rifampicina con successiva fistolizzazione spontanea; sul materiale purulento riscontro di PCR positiva per *Mycobacterium Avium*. Per il persistere della sintomatologia viene aggiunto etambutolo con miglioramento clinico progressivo nei successivi due mesi.

Caso clinico 2

Bambino di 3 anni con tumefazione fluttuante in sede laterocervicale destra e cute sovrastante violacea. Effettuata intradermoreazione di Mantoux risultata positiva e Quantiferon negativo. Iniziata duplice terapia antibiotica con claritromicina e rifampicina. Per peggioramento clinico praticata chirurgia con escissione linfonodale laterocervicale sottomandibolare selettiva e successivo riscontro di stupor facciale e ematoma perilesionale. Al colturale isolato *Mycobacterium Avium*. Il trattamento chirurgico si è dimostrato risolutivo con successiva sospensione del trattamento antibiotico.

I micobatteri non tubercolari (NTM) comprendono oltre 190 specie di Mycobacterium presenti ubiquitariamente nell'ambiente, in grado di agire come patogeni opportunisti. Circa 20 di queste specie – tra cui il complesso *M. avium* (MAC), *M. abscessus*, *M. kansasii*, *M. malmoense*, *M. fortuitum* – sono responsabili della maggior parte delle malattie umane, distinguendosi filogeneticamente e clinicamente da *M. tuberculosis* e *M. leprae* (1-3).
Tra le diverse sindromi cliniche, la linfoadenite cervico-facciale da NTM (NTM-CL) nei bambini immunocompetenti è la manifestazione più frequentemente segnalata (4).
Altre forme includono infezioni cutanee e dei tessuti molli, malattie polmonari (soprattutto in pazienti con patologie respiratorie preesistenti) e forme disseminate, tipiche di soggetti immunocompromessi (1,5).
L'incidenza stimata della NTM-CL varia da 0.6 a 3.3 casi ogni 100.000 bambini, a seconda della popolazione studiata, con il MAC come agente eziologico prevalente nei Paesi ad alto reddito (4,6-7). La NTM-CL colpisce prevalentemente bambini sotto i cinque anni e si presenta come una linfoadenopatia cronica, unilaterale, non dolente, localizzata più frequentemente a livello sottomandibolare o preauricolare (4). Il decorso clinico è generalmente lento e progressivo, caratterizzato da ingrossamento linfonodale, colliquazione centrale e successiva fistolizzazione con drenaggio purulento e sintomi sistemici di norma assenti (3,4-8).

Diagnosi

La diagnosi confermata si basa sull'isolamento dei micobatteri tramite coltura positiva e/o sull'identificazione del DNA tramite test molecolari, come la PCR, che in alcune coorti pediatriche ha dimostrato una sensibilità superiore (3,6). Una diagnosi presuntiva può essere formulata in presenza di:

- test tubercolinico (TST) positivo
- reperti istopatologici suggestivi (es. infiammazione granulomatosa)
- visualizzazione di bacilli acido-resistenti al microscopio.

Il TST risulta positivo in circa il 30-60% dei bambini con NTM-CL, ma la sua specificità è limitata dalla cross-reattività con *M. tuberculosis*. I test IGRA, pur essendo più specifici per *M. tuberculosis*, possono dare risultati falsi positivi in presenza di specie NTM contenenti antigeni RD-1 (es. *M. kansasii*, *M. marinum*, *M. szulgai*) (3,9). L'isolamento colturale può risultare difficoltoso per via della crescita lenta e delle specifiche condizioni richieste.

L'identificazione definitiva richiede, come indicato dalla Prof.ssa Nebuloni, oltre alle valutazioni morfologiche tradizionali, metodiche molecolari, che sono disponibili solo in laboratori di riferimento. Inoltre, la diffusione ambientale degli NTM complica l'interpretazione dei risultati, specie nei campioni non linfonodali (es. espettorato), rendendo necessaria un'attenta valutazione clinico-laboratoristica per distinguere tra colonizzazione e reale infezione.

Approcci terapeutici

Il trattamento della NTM-CL può seguire tre strategie principali:

- osservazione clinica (*watchful waiting*)
- terapia antibiotica
- terapia chirurgica.

Ciascun approccio presenta vantaggi e svantaggi in termini di efficacia, recidiva, durata di malattia e impatto estetico, considerata la localizzazione tipicamente visibile delle lesioni.

Tab. 1 **Terapia antibiotica consigliata per il trattamento medico di MAC**

Specie	Antibiotico raccomandato
M. avium complex (MAC)	Azitro/Claritromicina + 2 tra Rifampicina, Etambutolo, Amikacina, Ciprofloxacina
M. kansasii	Rifampicina, Etambutolo, Isoniazide o Claritromicina o Streptomicina
M. marinum	Rifampicina, Etambutolo, TMP-SMX, Doxiciclina
M. fortuitum, M. chelonae	Amikacina, Cefoxotina, Ciprofloxacina, Claritromicina, TMP-SMX
M. malmoense	Rifampicina, Etambutolo e Claritromicina/Azotromicina

Ubiquitari nell'ambiente, i micobatteri non tubercolari comprendono oltre 190 specie, di cui una ventina in grado di causare infezioni opportunistiche nell'uomo

Osservazione clinica (watchful waiting)

La letteratura riporta una risoluzione spontanea nel 70% dei casi, con dati coerenti tra le varie coorti, in particolare sono state citate dal Prof Lo Vecchio la coorte spagnola e israeliana. Tuttavia, la risoluzione spontanea è lenta e articolata in quattro stadi clinici:

- **stadio I**: massa fissa, non dolente, vascolarizzata
- **stadio II**: colliquazione centrale con massa fluttuante
- **stadio III**: assottigliamento e arrossamento della cute
- **stadio IV**: fistolizzazione e drenaggio purulento.

Il rischio principale rimane la fistolizzazione e la diffusione ai linfonodi adiacenti.

Uno studio pubblicato su *Acta Pediatrica* (10) ha seguito circa 60 pazienti con approcci terapeutici differenti. Nei pazienti in *watchful waiting*, la durata media delle lesioni è stata di circa 10 mesi; l'85% dei casi presentava coinvolgimento cutaneo e il 75% sviluppava perforazione con secrezioni purulente persistenti per oltre un mese.

Terapia antibiotica

La terapia antibiotica mostra un tasso di risoluzione simile alla vigile attesa: va dal 67.8% (*range* 60-74.5%) al 73.2% (*range* 49-88%) (3,4).

Per il trattamento vengono impiegate combinazioni di 2-3 antibiotici, sebbene la scelta sia spesso empirica, data la difficoltà di isolamento colturale. Le strategie terapeutiche derivano in gran parte dall'esperienza nel trattamento delle infezioni polmonari o disseminate in pazienti immunocompromessi (11-12) (**Tabella 1**).

Terapia chirurgica

Secondo una metanalisi (3), l'escissione chirurgica completa è l'unico approccio che supera in efficacia sia la vigile attesa che la terapia antibiotica. Altri approcci chirurgici come il *curettage*, l'agoaspirato o l'incisione e drenaggio hanno tassi di recidiva elevati, come sottolineato dal Prof. Capaccio. In uno studio di coorte belga, su 52 pazienti con linfoadenopatie laterocervicali NTB trattati con diversi approcci, a termine del *follow-up*, 51/52 (98%) arrivavano in ogni caso ad intervento chirurgico, inclusi coloro che erano stati sottoposti inizialmente ad incisione e drenaggio o *curettage* chirurgico in prima istanza.

Nel lavoro del *network* spagnolo (13), la fistolizzazione cutanea è stata osservata nel 40% dei pazienti trattati con sola osservazione o

con semplice drenaggio, rispetto al 15% nei pazienti trattati con antibiotici. Tuttavia, solo l'escissione completa ha ridotto la recidiva al 3%.
La chirurgia consente una risoluzione in circa 2 mesi, ma comporta rischi come la paralisi del nervo facciale nel 5-10% dei casi (quasi sempre transitoria) e altri esiti estetici, soprattutto quando si interviene negli stadi avanzati (**Tabella 2**).

Tab. 2 **Complicanze dell'approccio chirurgico**

Approccio chirurgico	Tasso di guarigione
Escissione completa	88.5%
Curettage	61.2%
Fine Needle Aspiration	37.5%
Incisione e drenaggio	34%

Conclusioni

Sebbene alcuni studi suggeriscano che la chirurgia sia più efficace della sola terapia medica, ogni caso va valutato individualmente, bilanciando efficacia, tempi di recupero, rischio di complicanze e preferenze della famiglia. Un approccio multidisciplinare e un'adeguata informazione dei genitori da parte degli operatori sanitari restano fondamentali nella gestione della linfoadenite da NTM.

Si ringraziano i partecipanti alla Tavola rotonda per la collaborazione: **Roberta Caiazzo**, UOC di Pediatria ad indirizzo infettivologico, ASST FBF Sacco; **Andrea Lo Vecchio**, Università Federico II di Napoli, UOC di Malattie infettive pediatriche; **Pasquale Capaccio**, Università Statale di Milano, UOC di Otorinolaringoiatria, ASST FBF Sacco; **Manuela Nebuloni**, Università Statale di Milano, UOC di Anatomia Patologica, ASST FBF Sacco

1. Mennes T, Vander Poorten V, Vermeulen F, Hens G. Comparison of treatment modalities for non-tuberculous mycobacterial cervicofacial lymphadenitis in children. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2024 Mar;281(3):1463-1471.
2. To K, Cao R, Yegiazaryan A, et al. General Overview of Nontuberculous Mycobacteria Opportunistic Pathogens: Mycobacterium avium and Mycobacterium abscessus. J Clin Med. 2020 Aug 6;9(8):2541.
3. Zimmermann P, Curtis N, Tebruegge M. Nontuberculous mycobacterial disease in childhood - update on diagnostic approaches and treatment. J Infect. 2017 Jun;74 Suppl 1:S136-S142.
4. Zimmermann P, Tebruegge M, Curtis N, Ritz N. The management of non-tuberculous cervicofacial lymphadenitis in children: A systematic review and meta-analysis. J Infect. 2015 Jul;71(1):9-18.
5. Loizos A, Soteriades ES, Pieridou D, Koliou MG. Lymphadenitis by non-tuberculous mycobacteria in children. Pediatr Int. 2018 Dec;60(12):1062-1067.
6. Tebruegge M, Pantazidou A, MacGregor D, et al. Nontuberculous Mycobacterial Disease in Children - Epidemiology, Diagnosis & Management at a Tertiary Center. PLoS One. 2016 Jan 26;11(1):e0147513.
7. Reuss AM, Wiese-Posselt M, Weissmann B, et al. Incidence rate of nontuberculous mycobacterial disease in immunocompetent children: a prospective nationwide surveillance study in Germany. Pediatr Infect Dis J. 2009 Jul;28(7):642-4.
8. Zeharia A, Eidlitz-Markus T, Haimi-Cohen Y, et al.. Management of nontuberculous mycobacteria-induced cervical lymphadenitis with observation alone. Pediatr Infect Dis J. 2008 Oct;27(10):920-2.
9. Tebruegge M, Connell T, Ritz N, et al. Discordance between TSTs and IFN-gamma release assays: the role of NTM and the relevance of mycobacterial sensitins. Eur Respir J. 2010 Jul;36(1):214-5.
10. Jensen FN, Nielsen AB, Dungu KHS, et al. Distinct clinical parameters were associated with shorter spontaneous resolution in children with non-tuberculous mycobacterial lymphadenitis. Acta Paediatr. 2024 Sep;113(9):2091-2097.
11. Haworth CS, Banks J, Capstick T, et al. British Thoracic Society Guideline for the management of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD). BMJ Open Respir Res. 2017 Oct 19;4(1):e000242.
12. Daley CL, Iaccarino JM, Lange C, Cambau E, et al Treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an official ATS/ERS/ESCMID/IDSA clinical practice guideline Eur Respir J. 2020 Jul 7;56(1):2000535. doi: 10.1183/13993003.00535-2020.
13. Martínez-Planas A, Baquero-Artigao F, Méndez-Echevarría A, et al.; Spanish Pediatric Tb Research Network; European Nontuberculous Mycobacterial Lymphadenitis In Children Study. A 28-Year Multicenter Cohort Study of Nontuberculous Mycobacterial Lymphadenitis in Children, Spain. Emerg Infect Dis. 2025 Mar;31(3):536-546.

Micobatteri non tubercolari nell'adulto: colonizzanti o patogeni?

Maurizio Ferrarese, Giovanni Fumagalli, Alice Repossi, Niccolò Riccardi, Luigi Codecasa
Tisiologia Clinica e Preventiva, Centro Regionale di Riferimento per la Tubercolosi e le Malattie da Micobatteri, Villa Marelli, ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano

Negli ultimi decenni si è osservato un crescente interesse verso i micobatteri non tubercolari (NTM), un gruppo di oltre 190 specie ambientali opportuniste, alcune delle quali in grado di causare infezioni polmonari in soggetti predisposti. A differenza del *Mycobacterium tuberculosis*, patogeno obbligato, gli NTM sono microrganismi ubiquitari presenti in acque, suolo e biofilm domestici (rubinetti, docce, condutture). Possono instaurare con l'ospite interazioni variabili, dalla semplice colonizzazione alla malattia polmonare conclamata (NTM-PD).

Si è registrato un aumento globale delle infezioni respiratorie da NTM, favorito probabilmente da diversi fattori, l'invecchiamento della popolazione, il prolungamento della sopravvivenza di pazienti con malattie croniche e l'uso crescente di terapie immunosoppressive. I progressi diagnostici e la maggiore consapevolezza clinica hanno contribuito a un'identificazione più accurata dei micobatteri nei campioni respiratori.

Gli NTM mostrano una patogenicità eterogenea: le specie più virulente, come *M. kansasii*, *M. abscessus* e *M. xenopi*, possono infettare anche soggetti immunocompetenti; quelle a patogenicità intermedia, come il Mycobacterium avium complex (MAC), colpiscono pazienti con bronchiectasie, BPCO o immunodepressione; infine, specie a bassa patogenicità, come *M. gordonae* e *M. fortuitum*, sono generalmente saprofite ambientali e raramente patogene. La variabilità della patogenicità si riflette nella diversa localizzazione e presentazione clinica delle infezioni da NTM, come riassunto nelle **Tabelle 1 e 2**.

La parete cellulare ricca di lipidi e acidi micolici, la formazione di biofilm e la sopravvivenza intracellulare nei macrofagi conferiscono agli NTM una notevole resistenza ambientale e immunitaria, facilitando la transizione dalla colonizzazione all'infezione attiva. I glicopeptidolipidi (GPL) della parete micobatterica svolgono un ruolo chiave, poiché stabilizzano la struttura cellulare e favoriscono l'adesione alle cellule epiteliali, la formazione del biofilm e la modulazione della risposta immunitaria. Nel *M. abscessus*, la variabilità dei GPL determina due fenotipi distinti: il **liscio** (S), associato a colonizzazione non invasiva, e il **rugoso** (R), più infiammatorio e distruttivo (1, 2)

I micobatteri non tubercolari sopravvivono all'interno dei macrofagi alveolari grazie a sofisticati meccanismi di evasione immunitaria, che impediscono la formazione del fagolisosoma e la distruzione intracellulare. Alcune specie, come *M. avium* e *M. abscessus*, inducono inoltre la polarizzazione dei macrofagi verso un fenotipo M2, caratterizzato da un'attività antimicrobica ridotta e da una risposta infiammatoria contenuta, favorendo la cro-

I micobatteri non tubercolari possono instaurare con l'ospite interazioni variabili, dalla semplice colonizzazione alla malattia polmonare conclamata

Tab. 1 **Livelli di patogenicità delle principali specie di NTM**

Livello di patogenicità	Specie principali	Caratteristiche cliniche principali
Alta	*M. kansasii, M. abscessus, M. xenopi*	Causano malattia anche in soggetti immunocompetenti; forme fibrocavitarie simili alla tubercolosi
Intermedia	*M. avium complex (MAC), M. malmoense, M. szulgai, M. scrofulaceum*	Infezioni in pazienti con patologie respiratorie croniche o immunodepressione; decorso subcronico
Bassa	*M. gordonae, M. terrae, M. fortuitum, M. chelonae*	Specie ambientali; raramente patogene, infezioni solo in soggetti immunocompromessi o post-procedure iatrogene

BPCO, malattia post-tubercolare, interstiziopatie polmonari diffuse, reflusso gastroesofageo, invecchiamento, basso BMI e malnutrizione rientrano tra i principali fattori di rischio

nicizzazione dell'infezione (3, 4)

Lo sviluppo della **malattia polmonare da NTM** (**NTM-PD**) dipende da un'interazione complessa tra esposizione ambientale e predisposizione individuale. I principali fattori di rischio genetici comprendono:

- il **deficit di α-1-antitripsina**, che altera la protezione del tessuto elastico polmonare e favorisce l'insorgenza di bronchiectasie
- la **CVID** (**immunodeficienza comune variabile**), che riduce la produzione di immunoglobuline e la difesa verso le infezioni respiratorie
- la **fibrosi cistica**, che compromette la clearance mucociliare e facilita la colonizzazione cronica.

Tra i fattori di rischio acquisiti figurano la BPCO, la malattia post-tubercolare (PTLD), le interstiziopatie polmonari diffuse e il reflusso gastroesofageo (GERD) che mediante microaspirazioni acide favorisce l'infiammazione bronchiale. Anche l'uso prolungato di corticosteroidi inalatori o farmaci immunosoppressori, soprattutto gli antagonisti del TNF-α, riduce le difese immunitarie, predisponendo all'infezione.

L'invecchiamento è un ulteriore fattore determinante: dopo i 50 anni l'incidenza della NTM-PD raddoppia ogni decennio per effetto del declino immunitario e delle pluricomorbidità. Un fenotipo clinico particolare è rappresentato dalla sindrome di Lady Windermere, tipica di donne magre, non fumatrici, con bronchiectasie localizzate e lievi deformità toraciche.

Infine, un basso BMI e la malnutrizione, specie con deficit di vitamina D, compromettono la risposta immunitaria e aggravano la prognosi (5,6,7)

Diagnosi e gestione clinica

La distinzione tra colonizzazione e malattia attiva rappresenta una delle sfide principali nella gestione delle infezioni da NTM e richiede la combinazione di criteri clinici, radiologici e microbiologici, come stabilito dalle linee guida ATS/ERS/ESCMID/IDSA (8).

- **Criteri clinici**: presenza di sintomi sistemici (febbricola, astenia, sudorazione notturna, calo ponderale) e respiratori cronici (tosse, espettorato mucopurulento, dispnea, dolore toracico). L'assenza o l'intermittenza dei sintomi orienta verso la colonizzazione.
- **Criteri radiologici**: la **HRCT toracica** consente di riconoscere due *pattern* tipici: la **forma fibrocavitaria**, associata a malattia attiva e progressiva, e la **forma nodulare-bronchiectasica**, a decorso più lento e cronico. Alterazioni minime e stabili per mesi, senza peggioramento clinico, indicano invece colonizzazione.
- **Criteri microbiologici**: almeno **due colture positive da espettorato** o **una da BAL** (lavaggio broncoalveolare), oppure evidenza istologica di granulomi con isolamento del micobatterio.

Solo la **convergenza dei tre criteri** consente una diagnosi certa di NTM-PD e una corretta distinzione dalla semplice colonizzazione. Nei casi lievi e non progressivi, è indicata l'osservazione clinica attiva (*watchful waiting*) con controlli ogni 3-6 mesi. L'avvio della terapia antimicobatterica è riservato ai pazienti con evidenze di progressione sintomatologica, funzionale o radiologica, oppure quando l'infezione compromette in modo significativo la qualità di vita e la funzione respiratoria.

L'evoluzione dalla colonizzazione alla malattia polmonare attiva da micobatteri non tubercolari (NTM-PD) rappresenta uno dei passaggi più delicati e complessi nella

Tab. 2 **Manifestazioni cliniche principali associate ai NTM**

Specie micobatterica	Sede/Organo bersaglio	Tipo di malattia	Caratteristiche cliniche e radiologiche
M. kansasii	Polmonare	Fibrocavitaria	Lesioni cavitarie ai lobi superiori, febbricola, tosse cronica, emottisi
M. abscessus	Polmonare, cutanea, post-chirurgica	Nodulare-bronchiectasica o infezioni dei tessuti molli	Elevata resistenza ai farmaci; infezioni post-procedurali
M. xenopi	Polmonare	Cronica	Cavitazioni apicali e consolidamenti; decorso lento ma persistente
M. avium complex (MAC)	Polmonare, linfonodale, disseminata	Cronica o disseminata	Frequente in pazienti immunodepressi; tosse, febbricola, perdita di peso
M. scrofulaceum	Linfonodale	Linfadenite cervicale	Noduli cronici nei bambini, scarsa risposta agli antibiotici
M. fortuitum	Cute, ferite chirurgiche, cateteri	Infezioni cutanee	Lesioni suppurative croniche; risposta variabile ai macrolidi
M. chelonae	Cute, tessuti molli, protesi	Infezioni da biofilm	Noduli e ulcere croniche correlate a dispositivi medici
M. gordonae	Polmonare (raro)	Colonizzazione	Spesso contaminante; raramente patogeno

storia naturale di queste infezioni. Essa non è un evento improvviso, ma il risultato di un lento e progressivo squilibrio tra la capacità del microrganismo di adattarsi e la possibilità dell'ospite di contenerne la crescita.
Nella fase di colonizzazione, il micobatterio stabilisce un rapporto di coesistenza con le vie respiratorie, favorito dalla formazione di biofilm e da una risposta immunitaria contenuta. In tale contesto, l'organismo ospite riesce a limitare la replicazione batterica senza tuttavia eliminarla completamente. Quando però intervengono fattori predisponenti – come il danno strutturale delle vie aeree, la riduzione della *clearance* mucociliare, la presenza di bronchiectasie o un *deficit* immunitario – l'equilibrio si altera e l'infezione può diventare clinicamente rilevante.
A livello biologico, la transizione verso la malattia attiva è sostenuta da modificazioni fenotipiche del micobatterio, da meccanismi di evasione immunitaria e da una risposta infiammatoria cronica che, da difensiva, si trasforma in fattore di danno. L'infiammazione persistente induce rimodellamento bronchiale, cavitazioni e progressiva distruzione del parenchima polmonare, segnando l'ingresso in una fase patologica irreversibile se non adeguatamente trattata.
Dal punto di vista clinico, la progressione si manifesta con la comparsa o il peggioramento di sintomi respiratori, riduzione della funzione polmonare e alterazioni radiologiche tipiche, quali bronchiectasie diffuse, noduli multipli e cavitazioni. Tali evidenze, integrate con la positività microbiologica ripetuta, consentono di identificare il momento in cui la colonizzazione evolve in malattia attiva, richiedendo un intervento terapeutico mirato.

La distinzione tra osservazione e trattamento si basa su una valutazione che include sintomatologia, progressione radiologica, virulenza della specie isolata e condizioni generali del paziente

Comprendere questa transizione è importante non solo per affinare la diagnosi, ma anche per orientare le scelte cliniche. La distinzione tra osservazione e trattamento non può basarsi su un singolo parametro ma su una valutazione globale che includa la sintomatologia, la progressione radiologica, la virulenza della specie isolata e le condizioni generali del paziente.

Conclusioni

In definitiva, la storia naturale delle infezioni da micobatteri non tubercolari si configura come un *continuum* dinamico, nel quale la colonizzazione rappresenta la fase di equilibrio instabile e la malattia attiva l'esito di un fallimento difensivo dell'ospite.
Riconoscere precocemente i segni di questa evoluzione permette di impostare strategie terapeutiche personalizzate, evitando trattamenti inutili ma anche ritardi potenzialmente dannosi.
Solo un approccio multidisciplinare e personalizzato, che integri competenze pneumologiche, infettivologiche, microbiologiche e radiologiche, può garantire una gestione efficace di queste patologie, migliorando la qualità di vita dei pazienti e riducendo l'impatto clinico e sociale della NTM-PD.

1. Schorey JS, Sweet L. The mycobacterial glycopeptidolipids: structure, function, and their role in pathogenesis. Glycobiology. 2008 Nov;18(11):832-41.
2. Li J, Li J, Li A, et al. The Rough Morphotype of Mycobacterium abscessus Enhances Its Virulence Through ROS/p65/NLRP3/GSDMD-Mediated Macrophage Pyroptosis. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2025 Jun;52(6):e70034.
3. Shapouri-Moghaddam A, Mohammadian S, Vazini H, et al. Macrophage plasticity, polarization, and function in health and disease. J Cell Physiol. 2018 Sep;233(9):6425-6440.
4. Arora S, Dev K, Agarwal B, et al. Macrophages: Their role, activation and polarization in pulmonary diseases. Immunobiology. 2018 Apr-May;223(4-5):383-396.
5. Van Braeckel E, Bosteels C. Growing from common ground: nontuberculous mycobacteria and bronchiectasis. Eur Respir Rev. 2024 Jul 3;33(173):240058.
6. Nguyen MH, Haas MK, Kasperbauer SH, et al. Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease: Patients, Principles, and Prospects. Clin Infect Dis. 2024 Oct 15;79(4):e27-e47.
7. Maleki MR, Moaddab SR. The growing impact of nontuberculous mycobacteria: A multidisciplinary review of ecology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. Infect Med (Beijing). 2025 Sep 6;4(3):100203.
8. Daley CL, Iaccarino JM, Lange C, et al Treatment of Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease: An Official ATS/ERS/ESCMID/IDSA Clinical Practice Guideline. Clin Infect Dis. 2020 Aug 14;71(4):e1-e36.

notizie flash

a cura del Comitato di Redazione

Tropismo CXCR4: impatto negativo sulla progressione clinica delle PWH con virus resistente a quattro classi farmacologiche. *Persistence of CXCR4-tropic virus in people living with four-class drug-resistant HIV and its clinical impact in the modern antiretroviral era. Papaioannu Borjesson R, et al. J Antimicrob Chemother. 2025. doi: 10.1093/jac/dkaf211.*

Il registro Prestigio raccoglie informazioni cliniche, epidemiologiche e laboratoristiche su PWH con virus resistente a quattro classi farmacologiche. L'analisi longitudinale condotta su un campione di 144 PWH, seguite per un tempo mediano di 7.8 anni, ha mostrato almeno un evento clinico nell'81.3% con un tasso di incidenza di 32.5. Nelle PWH con presenza di HIV con tropismo CXCR4 il rischio di infezioni correlate ad HIV è stato del 2.28 rispetto alle PWH con tropismo CCR5 o *dual mixed*; allo stesso modo, il rischio di eventi clinici correlati ad HIV è stato del 2.08 rispetto alla popolazione di confronto. Dopo avere aggiustato per molteplici fattori, la viremia *copy-years* ($p<0.001$) e la persistenza del tropismo CXCR4 ($p=0.037$) sono risultati significativamente associati allo sviluppo di eventi clinici correlati ad HIV. La valutazione del tropismo virale si è mostrata utile nel chiarire il rischio di progressione clinica.

Albumina ottenuta dal riso con metodica ricombinante in terapia umana? *Rice-derived recombinant human serum albumin as an alternative to human plasma for patients with decompensated liver cirrhosis: a randomised, double-blind, positive-controlled and non-inferiority trial. Niu J, et al. Gut 2025. doi: 10.1136/gutjnl-2025-335577.*

Malgrado la limitata disponibilità, il plasma umano rimane l'unica fonte da cui ottenere l'albumina (*plasma human serum albumin*=pHSA) usata in terapia. Uno studio cinese propone come alternativa l'albumina ricombinante ottenuta dall'endosperma del riso Oryza sativa bioingenerizzato (OsrHSA). Dal confronto di 175 pazienti con cirrosi scompensata ed ipoalbuminemia trattati con OsrHSA e 45 tali pazienti trattati con pHSA è emerso che la proporzione di pazienti che hanno raggiunto un livello di albumina sierica di 35 g/L è stata simile nei due gruppi (76% verso 75.6%) senza effetti collaterali significativi. OsrHSA può essere prodotta su larga scala senza significativi investimenti e potrebbe rappresentare una soluzione all'uso di albumina di origine plasmatica in paesi economicamente svantaggiati.

Qual è il rischio di infezione da MDRO nel paziente che ne acquisisce la colonizzazione e quanto tempo dopo questa si verifica l'evento infettivo? *Long-term Risk of Infection Among Patients Colonized With Antimicrobial-Resistant Pathogens: A Population-wide Cohort Study. Blagojevic C, et al. Open Forum Infect Dis. 2024. doi: 10.1093/ofid/ofae712.*

Un gruppo di ricercatori canadesi ha provato a rispondere a questi quesiti su una popolazione di quasi 70.000 individui ed ha trovato che circa il 15% ha sviluppato entro circa 2 mesi infezione dallo stesso organismo multiantibiotico resistente (MDRO) da cui in precedenza era risultato colonizzato. Tale rischio era maggiore se la colonizzazione era stata documentata in nosocomio ed è avvenuta nel 21% dei casi per *Enterobacterales* carbapenem resistente, nel 20% per *Enterobacterales* ESBL produttore, nel 18% per MRSA e nel 2.8 per VRE con insorgenza dopo una mediana rispettivamente di 10, 71, 57 e 37 giorni.

Patogeni antibiotico resistenti: aggiornamento delle priorità di studio. *The WHO Bacterial Priority Pathogens List 2024: a prioritisation study to guide research, development, and public health strategies against antimicrobial resistance. Sati H, et al. Lancet Infect Dis. 2025. doi: 10.1016/S1473-3099(25)00118-5.*

A 7 anni dal primo documento sono state pubblicate le nuove liste di organismi multiantibiotico resistenti (MDRO) con priorità definita critica, elevata, e media distinte in critiche, redatte da 78 esperti sulla base di criteri di mortalità, fardello clinico non fatale, incidenza, andamento dei tassi di resistenza nella ultima decade, capacità di contagio, grado di possibilità di prevenzione e trattamento, presenza di nuovi antibiotici nella *pipeline*. Alla lista critica appartengono *A. baumannii*, carbapenem-resistente; *Enterobacterales* resistenti a cefalosporine di terza generazione e/o carbapenem resistenti e *Mycobacterium tuberculosis* rifampicina-resistente. Se MRSA è rimasto di priorità elevata, e del tutto scomparsa dalle liste di priorità *Enterococcus faecium*.

a cura del Comitato di Redazione

Fig. Progressione addensamento polmonare alla TC torace: **(a)** 24/08/2024, **(b)** 3/10/2024, **(c)** 24/10/24, **(d)** 5/12/2024, **(e)** 13/2/2025

Inusuale presentazione radiologica e necessità di reiterato trattamento antimicrobico

Una donna di anni 48, si presenta in Pronto Soccorso (PS) per febbre elevata e tosse, insorte circa 20 giorni prima, che persistono nonostante un trattamento antibiotico empirico, prima con amoxicillina/clavulanato per 4 giorni e successivamente con levofloxacina per 9 giorni. Riferisce, come unico dato anamnestico aggiuntivo, un fugace eritema pruriginoso diffuso a tutto il corpo, insorto circa una settimana prima dell'esordio dei sintomi sistemici e regredito spontaneamente.
Gli esami ematochimici eseguiti in PS mostrano un rialzo degli indici di flogosi e la TC torace evidenzia un esteso addensamento flogistico che occupa con delimitazione scissurale il LID, con risparmio dei restanti campi polmonari. La paziente viene ricoverata e inizia una terapia con ceftriaxone per 8 giorni e azitromicina per 5 giorni. Le emocolture risultano negative; la paziente non riesce a raccogliere materiale respiratorio da analizzare. In considerazione del miglioramento clinico, la paziente viene rinviata al domicilio tuttavia, per l'assenza di una diagnosi eziologica, esegue dopo la dimissione, prima una TC-PET che mostra la persistenza di un'area metabolicamente attiva a livello polmonare e successivamente una FBS. Dopo la procedura endoscopica, la paziente sviluppa una riacutizzazione della sintomatologia, con tosse secca e febbre quotidiana sino a 39°C associata ad artralgie alle estremità.
Una nuova TC del torace mostra una maggiore estensione del noto addensamento del LID. Viene introdotta empiricamente una terapia con piperacillina/tazobactam. Successivamente perviene l'esito positivo per *Mycoplasma pneumoniae* DNA su LAB e la contestuale sierologia positiva per *M. pneumoniae* (IgM e IgG). Viene pertanto reintrodotta una terapia con azitromicina. Dopo 72 ore, per la persistenza di febbre elevata, si associava alla terapia in corso doxiciclina 100 mg BID. Si assisteva quindi a una lenta normalizzazione della curva termica e alla normalizzazione degli indici di flogosi. La terapia con azitromicina è stata somministrata per 12 gg e quella con doxiciclina per 21.
Dopo la dimissione ha eseguito un *follow-up* con TC torace a distanza di 1 e 4 mesi con evidenza di quasi completa regressione del quadro flogistico polmonare.

Si ringrazia la Dott.ssa Beatrice Caloni, Dipartimento di Malattie Infettive, ASST FBF Sacco

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: R. Fiocchi
Segreteria di Redazione: A. Nespolon, E. Valli
Stampa: Magicgraph srl, Busto Arsizio (VA)

© Effetti srl 2025 - Tutti i diritti di riproduzione, traduzione e adattamento parziale o totale, con qualunque mezzo, sono riservati.

18° CONGRESSO NAZIONALE

ICAR

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

CATANIA 2026

20|22 maggio

Sheraton Hotel Catania Four Points

Embrace Treatment
Empower Prevention
Advance Innovation

Presidenza del Congresso
Paolo Maggi, *Enna*
Giuseppe Nunnari, *Catania*
Ilenia Pennini, *Padova*
Carlo Federico Perno, *Roma*

Main topics e Abstract tracks

- **Advanced Diagnostics**
- **Ageing and HIV**
- **Antiretroviral Therapy**
- **Cancer**
- **Hepatitis/MASLD and other Liver Diseases**
- **HIV & CNS**
- **Immunocompromised host: Infections and Therapy**
- **Immunology and Inflammation**
- **Long Acting & new therapeutic scenarios**
- **Metabolic and other non-communicable diseases**
- **Pharmacology**
- **PrEP**
- **Reservoir/Cure**
- **Social Sciences and PROs**
- **STI**
- **Vaccines & prophylaxis**
- **Virology**

Promosso da
SIMIT Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali

e da
INMI, Istituto Nazionale per le Malattie Infettive Lazzaro Spallanzani IRCCS
ISS, Istituto Superiore di Sanità
AMCLI, Associazione Microbiologi Clinici Italiani
SIICA, Società Italiana di Immunologia, Immunologia Clinica e Allergologia
SIMaST, Società Interdisciplinare per lo Studio delle Malattie Sessualmente Trasmissibili
SITA, Società Italiana per la Terapia Antinfettiva Antibatterica Antivirale Antifungina
SIV-ISV, Società Italiana di Virologia - Italian Society for Virology
ANLAIDS, Associazione Nazionale per la Lotta contro l'AIDS ETS
ARCIGAY, Associazione LGBTQIA+ Italiana APS
ARCOBALENO Aids ODV
ASA, Associazione Solidarietà AIDS-ODV
C.I.C.A., Coordinamento Italiano delle case alloggio per persone con HIV/AIDS ETS
EpaC, Associazione EpaC ETS
LILA, Lega Italiana per la Lotta contro l'AIDS Onlus
Mario Mieli, Circolo Cultura Omosessuale Mario Mieli APS
Milano Checkpoint, Associazione Milano Checkpoint ETS
NADIR, Associazione Nadir ETS
NPS Italia, Network Persone Sieropositive APS
PLUS, Rete persone LGBT+ sieropositive APS

Sede Congressuale
Sheraton Hotel Catania Four Points
Via Antonello Da Messina, 45 - Aci Castello - 95021 Catania

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

effetti

Deadline abstract
3 marzo 2026

Seguici su

To submit abstracts visit the **official web site**
www.icar2026.com

www.readfiles.it

Questo numero è stato realizzato con il contributo incondizionato di:

GILEAD Creating Possible

ViiV Healthcare