

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

Anno 21 - N.1 MARZO 2020

www.readfiles.it

ReAdfiles

Fondata da **Mauro Moroni**

Trimestrale di aggiornamento medico



pagina 5

Editoriali

Emergenze sanitarie e impatto sulla sanità pubblica: cosa ci insegna l'epidemia di Covid-19

Vecchi e nuovi coronavirus pericolosi per l'uomo

Il microbiota: dalla teoria alla pratica

pagina 15

Percorsi clinici

Fast track cities in Italia, un anno dopo

Nuovi farmaci per affrontare la multiresistenza nei pazienti con infezione da HIV

Chemsex, MSM e persone che vivono con HIV

L'infezione da HCV e la gravidanza

L'impatto dell'infezione da HCV nella gestione dei pazienti oncologici

Ruolo della *fast microbiology* nell'era dei patogeni MDR

Controversie d'attualità

pagina 53

Hot topics

Malaria: dall'oggi al domani

La dengue: problemi emergenti, questioni aperte sull'arbovirus più frequente nel mondo

pagina 60

Meeting Reports

HIV & Coinfections

6th ICONA Foundation Meeting

Roma, 27-28 gennaio 2020





BIKTARVY[®] ▼

bictegravir 50 mg/emtricitabina 200 mg/
tenofovir alafenamide 25 mg cpr



Editoriali

- Emergenze sanitarie e impatto sulla sanità pubblica: cosa ci insegna l'epidemia di Covid-19
Giuseppe Ippolito, Salvatore Curiale pag. 5
- Vecchi e nuovi coronavirus pericolosi per l'uomo
Elisa Vicenzi, Guido Poli pag. 9
- Il microbiota: dalla teoria alla pratica
Nicasio Mancini pag. 12

Percorsi clinici

- *Fast track cities* in Italia, un anno dopo
Franco Maggiolo pag. 15
- Nuovi farmaci per affrontare la multiresistenza nei pazienti con infezione da HIV
Antonella Castagna pag. 18
- Il Sarcoma di Kaposi epidemico
Emanuela Vaccher pag. 21
- Chemsex, MSM e persone che vivono con HIV
Michele Lanza pag. 24
- L'infezione da HCV e la gravidanza
Piero Colombatto pag. 29
- L'impatto dell'infezione da HCV nella gestione dei pazienti oncologici
Alessandro Comandone, Antonella Boglione, Tiziana Comandone pag. 32
- Il rischio di riattivazione nei soggetti antiHBC-positivi trattati con cortisone
Alfredo Marzano pag. 36
- Disbiosi intestinale, infiammazione e steatosi epatica
Gianluca Svegliati Baroni pag. 39
- Ruolo della *fast microbiology* nell'era dei patogeni MDR
Fabio Arena pag. 42
- **Controversie d'attualità**
 - I nuovi marcatori dell'HBV hanno un reale ruolo clinico?
Gian Paolo Caviglia, Antonella Olivero pag. 45
 - Farmaci equivalenti: quale ruolo nel trattamento di HIV?
Anna Maria Cattelan, Sergio Lo Caputo pag. 47

Hot topics

- Malaria: dall'oggi al domani
Francesco Castelli, Lina Rachele Tomasoni pag. 53
- La dengue: problemi emergenti, questioni aperte sull'arbovirosi più frequente nel mondo
Massimo Galli pag. 56

Meeting reports

- HIV & Coinfections - 6th ICONA Foundation Meeting
Roma, 27-28 gennaio 2020 pag. 60

ReAdfiles

TRIMESTRALE DI AGGIORNAMENTO MEDICO
N. 1 MARZO 2020 - ANNO 21

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
Adriano Lazzarin, Milano
Mario Rizzetto, Torino

COMITATO DI REDAZIONE:

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

COMITATO SCIENTIFICO:

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

EDITORE

Effetti srl - Via G.B. Giorgini, 16 - 20151 Milano

www.readfiles.it - readfiles@effetti.it - Tel. 02 3343281 - Fax 02 38002105

Direttore Responsabile: F. Tacconi

Coordinamento Comitato di Redazione: A. Castagna, L. Meroni, S. Rusconi,
L.V. Valenti, M. Venditti

Coordinamento Redazionale: L. Annovazzi, A. Invernizzi, M. Luciani

Direzione grafica: F. Tacconi

Impaginazione: M. Compostini

Segreteria di Redazione: A. Nespolon, E. Valli

Stampa: Magicgraph srl, Busto Arsizio (VA)

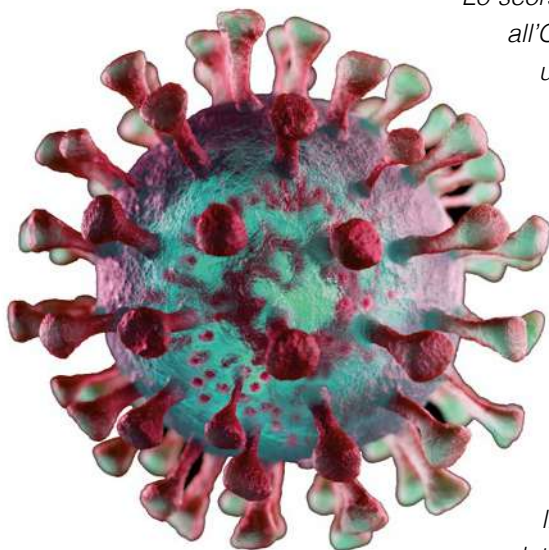
© Effetti srl 2020 - Tutti i diritti di riproduzione, traduzione
e adattamento parziale o totale, con qualunque mezzo, sono riservati.

Emergenze sanitarie e impatto sulla sanità pubblica: cosa ci insegna l'epidemia di Covid-19

■ **Giuseppe Ippolito¹, Salvatore Curiale²**

¹ Direttore scientifico, INMI "Lazzaro Spallanzani", Roma; ² Science communicator, INMI "Lazzaro Spallanzani", Roma

Mai come in questi giorni, con le notizie che continuano ad accumularsi sull'epidemia di coronavirus, ci si rende conto di quanto sia importante disporre di strumenti e di procedure di sanità pubblica che permettano di gestire al meglio le emergenze sanitarie. Può essere forse utile riassumere brevemente i fatti per comprendere la portata di questa epidemia, che per numero di contagiati e di morti ha superato di gran lunga le precedenti epidemie di coronavirus, la SARS del 2003 e la MERS del 2012.



Lo scorso 31 dicembre 2019 le autorità sanitarie cinesi segnalano all'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) la presenza di un focolaio di sindrome febbrile, associata a polmonite di origine sconosciuta, tra gli abitanti di Wuhan, città di circa 11 milioni di abitanti situata nella provincia di Hubei, nella Cina centro-meridionale. In pochi giorni viene individuato il responsabile dell'infezione: si tratta di un nuovo betacoronavirus, denominato SARS-CoV-2, ad indicare la similarità con il virus della SARS, che nel 2002-2003 causò una epidemia globale con 8.096 casi confermati e 774 decessi.

Nonostante le imponenti misure di sanità pubblica adottate dal governo cinese, che ha di fatto messo in quarantena l'intera regione dello Hubei con circa 60 milioni di persone che la abitano, i numeri dell'epidemia, alla data attuale (25 febbraio), sono importanti: oltre 80.000 casi di contagio, circa 2.700 decessi, concentrati in Cina e soprattutto nella provincia dello Hubei, dalla quale ha avuto origine l'infezione e nella quale si contano l'80% dei casi e il 95% degli esiti fatali.

L'Italia si è mossa molto rapidamente per contenere i rischi di salute pubblica connessi all'epidemia. Il Ministero della Salute già il 22 gennaio aveva istituito una task force, attiva 24 ore su 24, con il compito di coordinare tutte le attività di salute pubblica in relazione all'epidemia e di raccordarle con le istituzioni internazionali, in special modo l'OMS e

“Siamo molto avanti nel percorso di preparedness per le epidemie a potenziale pandemico: la reazione è stata rapida e ben coordinata a livello globale”



“La chiusura dei confini appare come misura impossibile, antistorica ed antieconomica, la gestione dell’informazione è parte della strategia complessiva di risposta alle emergenze”

l’Agenzia europea per il controllo e la prevenzione delle malattie (ECDC). Il Governo ha dichiarato lo stato di emergenza il 31 gennaio, affidando ad Angelo Borrelli, Capo del Dipartimento della Protezione Civile, il ruolo di coordinatore degli interventi necessari a fronteggiare l’emergenza sul territorio nazionale. Sono stati interrotti i collegamenti aerei diretti da e per la Cina, implementate misure di controllo nei porti e negli aeroporti, tra cui l’installazione di termoscanner per il rilevamento della temperatura dei viaggiatori in arrivo. È stato potenziato il sistema di sorveglianza e segnalazione e definito il protocollo per la gestione dei casi sospetti. Ma nonostante le misure adottate, tra il 20 e il 22 febbraio è giunta la conferma che il virus circola nel nostro Paese ed ha innescato almeno due catene di trasmissione locale, in Lombardia e nel Veneto, che hanno richiesto, il 23 febbraio, l’adozione di ulteriori misure straordinarie, incluso il divieto di allontanamento e di ingresso nelle aree interessate, la chiusura delle attività commerciali, il divieto di svolgimento di attività culturali, sportive e ricreative, la chiusura delle scuole, ed altre misure analoghe. È stato inoltre disposto l’obbligo di quarantena per gli individui che abbiano avuto contatti stretti con casi confermati di malattia, e l’obbligo di permanenza domiciliare fiduciaria per gli individui che hanno fatto ingresso in Italia da zone che l’OMS considera a rischio epidemiologico. Al momento in

cui chiudiamo questo articolo (25 febbraio) i casi positivi confermati sono 283, sette i decessi; ovviamente non è possibile sapere come evolverà questa epidemia, ma possiamo sin d’ora fissare qualche punto per quanto riguarda il suo impatto sulla salute pubblica.

Una prima considerazione da fare è che molta strada è stata percorsa a livello di preparedness per le epidemie a potenziale pandemico, ma molta ancora ne resta da fare. La SARS nel 2003, la MERS nel 2012, Ebola nel 2014 e nel 2018-19, attirarono su Cina, Arabia Saudita e sulla stessa OMS pesanti critiche per aver agito con troppa lentezza. Per questa epidemia, invece, la reazione globale è stata rapida e ben coordinata, e il livello di comunicazione e di collaborazione tra scienziati, ricercatori ed epidemiologi, nonché tra le agenzie sanitarie e di finanziamento pubbliche, non ha precedenti rispetto alle epidemie del passato. Il livello di risposta e di collaborazione nella comunità scientifica internazionale è senza precedenti nella storia della scienza, e lascia ben sperare per un futuro nel quale ci possa essere lo stesso livello di condivisione e di impegno nell’affrontare le grandi sfide dell’umanità, non necessariamente quelle sanitarie: pensiamo per esempio ai cambiamenti climatici.

Una seconda considerazione è che nessuno si salva da solo. È vero che nel mondo globalizzato di oggi, dove le persone e le merci si muovono rapidamente da un continente all’altro, le pandemie possono diffondersi più facilmente; ma è altrettanto vero che la

chiusura ermetica dei confini è una operazione impossibile, oltre che antistorica ed antieconomica. Le malattie, specie quelle infettive, non le fermi con le guardie di frontiera, virus e batteri non hanno bisogno di passaporti per spostarsi da un continente all'altro. La salute è un valore universale, e la risposta alle emergenze, specie quelle che travalicano i confini, non può che essere globale. Se l'Istituto Spallanzani è riuscito, a sole 48 ore dalla diagnosi di positività dei primi due pazienti, ad isolare il nuovo virus, è perché fa parte di un network internazionale, è perché i suoi ricercatori partecipano a progetti di ricerca transnazionali ed alle task force che intervengono in tutto il mondo, in Africa soprattutto, quando si manifestano epidemie che ci sembrano lontanissime e che invece possono presentarsi alle nostre porte: è successo con Ebola, è successo con Chikungunya, sta avvenendo con il coronavirus, succederà sicuramente ancora in futuro.

Un terzo punto che va sottolineato riguarda il ruolo dell'informazione. Comportamenti dettati da una percezione distorta dei rischi effettivi possono portare all'ansia o addirittura al panico, mettendo in crisi anche sistemi sanitari importanti come il nostro. Da sempre le epidemie toccano gli strati profondi dell'immaginario umano, mettendo in crisi i legami sociali e scatenando paure ancestrali, e anche questa non fa eccezione, salvo il fatto che oggi gli strumenti di condivisione, rilancio e moltiplicazione dei messaggi informativi sono incomparabilmente più potenti che in passato. Alla emergenza sanitaria si è sommata così l'emergenza informativa, alla epidemia si è affiancata l'info-demia, con l'accavallarsi di notizie, spesso provenienti da fonti non verificate, per di più amplificate e rilanciate dai social media, che finiscono col generare ansia e comportamenti eccessivi. Il risultato è che il rischio percepito finisce con l'essere di gran lunga superiore al rischio effettivo.

Cosa fare allora? Occorrerebbe dare più spazio sui media a chi è realmente competente sulla materia, tralasciando i tanti esperti da social media che vantano più follower che pubblicazioni scientifiche; dovrebbero essere chiare le priorità informative, per far capire realmente all'opinione pubblica l'andamento dell'epidemia e le possibili evoluzioni, silenziando il più possibile i rumori di fondo e le notizie irrilevanti. Se c'è una lezione da assimilare da questa nuova epidemia, forse è proprio questa: la gestione dell'informazione deve essere considerata a pieno titolo parte integrante della strategia complessiva di risposta alle emergenze.

“Il modello gestionale va implementato e supportato in maniera strutturale, con le competenze mediche ed epidemiologiche necessarie”

E per concludere, gli eventi delle ultime settimane pongono un tema serio di gestione della salute pubblica, che andrà valutato a mente fredda, senza strumentalizzazioni politiche, quando l'emergenza sarà conclusa. In casi come questo è utile avere tanti centri decisionali quanti sono i sistemi sanitari regionali? O non è meglio forse affidare la risposta ad una cabina di regia unica nazionale? Il modello della Protezione Civile, che così bene funziona in caso di terremoti e calamità naturali, è certamente un buon punto di partenza,

ma va implementato e supportato in maniera strutturale con le competenze mediche e soprattutto epidemiologiche che sono cruciali quando, come sta avvenendo in questi giorni, si devono ricostruire le catene di contagio e sulla base di esse occorre prendere decisioni pesanti come la quarantena di interi comuni, la chiusura di scuole e università, la sospensione delle attività commerciali e degli assembramenti pubblici: non può esistere una specificità locale nella risposta ad un evento pandemico, che non si ferma certo di fronte ad un confine politico o amministrativo.

READY TO GO!



Symtuza
(darunavir/cobicistat/emtricitabina/
tenofovir alafenamide)
800mg/150mg/200mg/10mg

Symtuza® è indicato per il trattamento dell'infezione da virus dell'immunodeficienza umana di tipo 1 (HIV-1) negli adulti e negli adolescenti (di età pari o superiore a 12 anni e con peso corporeo di almeno 40 Kg). L'analisi del genotipo deve guidare l'utilizzo di Symtuza®. ⁽¹⁾

BIBLIOGRAFIA

1. Symtuza®. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

janssen  Infectious Diseases
& Vaccines
PHARMACEUTICAL COMPANIES OF Johnson & Johnson

Vecchi e nuovi coronavirus pericolosi per l'uomo

■ **Elisa Vicenzi^{1,2}, Guido Poli^{1,2}**

¹ Unità di Patogenesi Virale e Biosicurezza, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano,

² Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università Vita-Salute San Raffaele, Milano

Dagli inizi di gennaio 2020, l'attenzione della comunità medico-scientifica e degli organi di divulgazione è focalizzata sull'epidemia causata dal nuovo coronavirus (SARS-CoV-2) emerso a Wuhan in Cina a fine 2019 e che si sta ancora diffondendo soprattutto in una vasta regione dall'epicentro (con più di 80.000 casi a fine febbraio 2020) nonostante gli sforzi senza precedenti messi in atto dalla Cina per contenerlo e che hanno determinato una significativa diminuzione dei casi nell'ultima settimana di febbraio.

L'infezione causata dal nuovo coronavirus (definita Covid-19, ovvero: "coronavirus disease-2019") colpisce l'apparato respiratorio con un ampio spettro di sintomatologia: da lieve a molto grave ad elevata mortalità a causa della polmonite virale per sindrome da distress respiratorio acuto (in inglese, ARDS) (1).

“L'infezione da SARS-CoV-2 mediante trasmissione zoonotica colpisce l'apparato respiratorio umano con un ampio spettro sintomatologico”

Precedentemente all'epidemia in corso di SARS-CoV-2, emersero due nuovi coronavirus che causarono le sindromi note come SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome), scoppiata in Cina nel 2002 (2), e MERS (Middle East Respiratory Syndrome) emersa in Arabia Saudita nel 2012 (3). Mentre l'epidemia di SARS fu contenuta entro il mese di luglio del 2003, la MERS non è mai stata definitivamente eliminata in Medio Oriente.

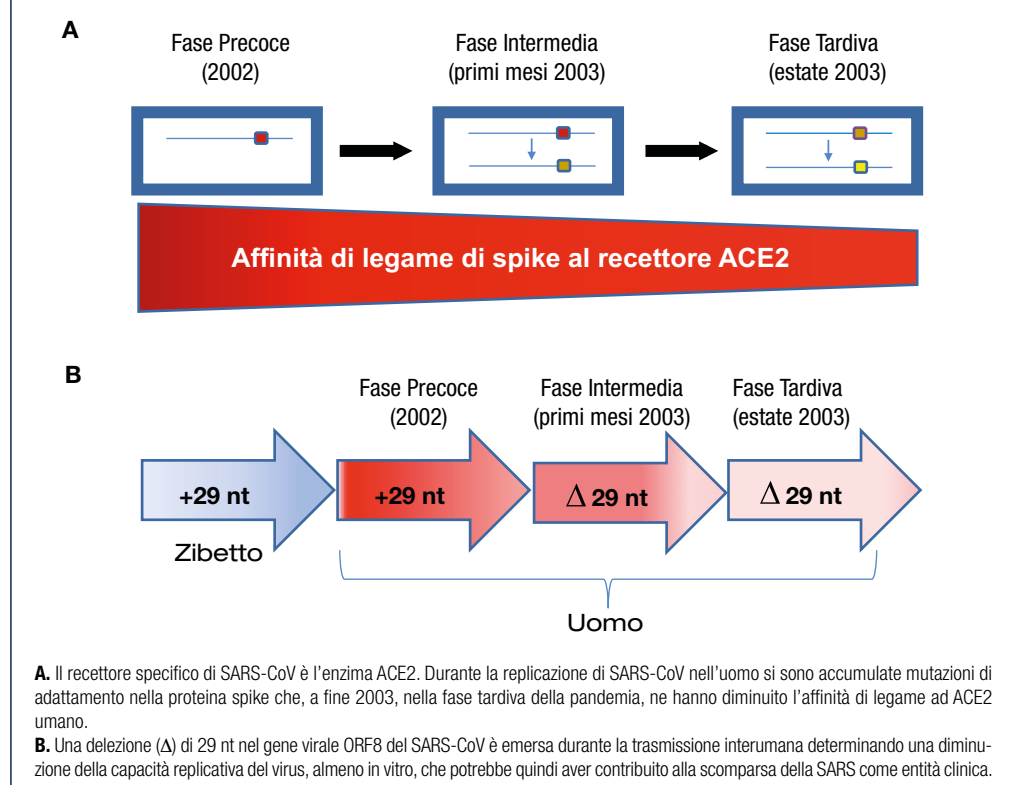
La caratteristica comune di queste tre sindromi cliniche causate da coronavirus è di essere zoonosi, patologie umane causate da virus che normalmente circolano negli animali. Le zoonosi implicano una catena di trasmissione dal serbatoio naturale di infezione (per questi coronavirus i pipistrelli) ad animali che fungono da ospiti intermedi e amplificatori della replicazione virale (principalmente lo zibetto per SARS-CoV e i camelidi dell'area geografica per MERS-CoV, rispettivamente, mentre per il SARS-CoV-2 non è ancora stato identificato un ospite intermedio) prima di essere trasmessi all'uomo (4).

Il passaggio successivo è l'acquisizione della capacità di trasmissione interumana indipendente dalla fonte animale, fortunatamente molto limitata nel caso della MERS, ma purtroppo efficiente per le epidemie di SARS e ora per Covid-19.

Fattori che favoriscono la diffusione e persistenza dei coronavirus

La trasmissione zoonotica è una caratteristica peculiare dei coronavirus favorita dalla continua espansione della popolazione umana e dalla convivenza dell'uomo con animali domestici che, a loro volta, vengono in contatto con animali selvatici,

FIG. 1 Evoluzione della proteina spike e ORF8 durante la diffusione di SARS-CoV dal 2002 al 2003



soprattutto con i pipistrelli, principali serbatoi naturali dei coronavirus come di altre specie virali (5). In particolare, nel caso dei coronavirus, il salto di specie dall'animale all'uomo è favorito dalla loro intrinseca capacità di adattarsi rapidamente all'ospite infettato in seguito alla comparsa di mutazioni nel genoma virale a RNA, che insorgono spontaneamente durante la replicazione virale e sono favorite dalla pressione selettiva esercitata dalla risposta immunitaria.

“Nella trasmissione da uomo a uomo sono emerse mutazioni della proteina spike che hanno diminuito l'affinità di legame al recettore ACE2 e potrebbero aver limitato la diffusione dell'infezione ottenuta con le misure di contenimento”

Particolare importanza rivestono le mutazioni della proteina spike, presente sul mantello delle particelle virali (virioni), responsabile dell'ingresso del virus nella cellula attraverso il legame ad un recettore specifico mediato da un Receptor Binding Domain (RBD). Nel caso del SARS-CoV il recettore specifico è stato identificato nell'enzima Angiotensin Converting Enzyme 2 (ACE2) presente sulle cellule epiteliali dell'apparato respiratorio umano (6).

È interessante sottolineare come negli ultimi mesi della trasmissione del SARS-CoV da uomo a uomo siano emerse mutazioni che ne hanno diminuito l'affinità di legame al recettore ACE2 umano (7) e potrebbero aver quindi contribuito alla limitazione della diffusione dell'infezione principalmente ottenuta grazie alle misure di contenimento (Figura 1A).

Inoltre, di particolare rilievo è stata l'emergenza di una delezione di 29 nucleotidi (nt) in un gene virale definito Open Reading Frame 8 (ORF8) del SARS-CoV. Questo gene ha, infatti, subito una graduale eliminazione durante l'epidemia umana in quanto i primi casi di infezione da SARS-CoV furono causati da un virus con un

ORF8 intatto, come osservato anche nella maggioranza dei virus sequenziati nei pipistrelli e nello zibetto (**Figura 1B**). Studi di mutagenesi del SARS-CoV hanno dimostrato che questa delezione di 29 nt in ORF8 determina una diminuzione della capacità replicativa del virus, almeno in vitro (8), che potrebbe aver contribuito al contenimento della diffusione del virus.

“I coronavirus hanno una capacità intrinseca di fare salti di specie e adattarsi all’ospite mediante acquisizione di mutazioni”

I coronavirus hanno una capacità intrinseca di compiere salti di specie e adattarsi all’ospite mediante l’acquisizione di mutazioni che possono anche diminuirne l’infettività e alterarne la patogenicità. Sarà necessario prestare particolare attenzione

al crogiolo di virus simili a SARS-CoV e SARS-CoV-2 presenti nei pipistrelli della caverna di Yunnan (9), e probabilmente altrove, in grado di legarsi efficientemente al recettore ACE2 umano per poter prevenire o, quantomeno, limitare prontamente future epidemie da coronavirus patogeni per l’uomo.

Bibliografia

1. Li Q, Guan X, Wu P, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. N Engl J Med 2020 doi:10.1056/NEJMoa2001316.
2. Peiris JS, Guan Y, Yuen KY. Severe acute respiratory syndrome. Nat Med 2004; 10:S88-97.
3. Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, et al. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. N Engl J Med 2012; 367:1814-20.
4. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. Nat Rev Microbiol 2019; 17:181-192.
5. Graham RL, Donaldson EF, Baric RS. A decade after SARS: strategies for controlling emerging coronaviruses. Nat Rev Microbiol 2013; 11:836-48.
6. Menachery VD, Yount BL, Jr., Debbink K, et al. A SARS-like cluster of circulating bat coronaviruses shows potential for human emergence. Nat Med 2015; 21:1508-13.
7. Li W, Zhang C, Sui J, et al. Receptor and viral determinants of SARS-coronavirus adaptation to human ACE2. EMBO J 2005; 24:1634-43.
8. Muth D, Corman VM, Roth H, et al. Attenuation of replication by a 29 nucleotide deletion in SARS-coronavirus acquired during the early stages of human-to-human transmission. Sci Rep 2018; 8:15177.
9. Hu B, Zeng LP, Yang XL, et al. Discovery of a rich gene pool of bat SARS-related coronaviruses provides new insights into the origin of SARS coronavirus. PLoS Pathog 2017; 13:e1006698.

Il microbiota: dalla teoria alla pratica

■ Nicasio Mancini

Professore Associato di Microbiologia e Virologia Medica, Direttore della Scuola di Specializzazione in Microbiologia e Virologia, Università Vita-Salute San Raffaele, Milano

In ambito microbiologico gli ultimi quindici anni hanno visto una vera rivoluzione destinata ad avere, in senso più ampio, notevoli conseguenze in ambito medico. Le cosiddette tecniche di sequenziamento di ultima generazione (Next Generation Sequencing) hanno, infatti, permesso di approfondire le conoscenze sui microrganismi (batteri ma non solo) che fisiologicamente ci colonizzano.



“L’impatto sulla pratica clinica degli studi microbiomici nell’ambito delle scienze biomediche è ancora limitato per la scarsa trasferibilità dei dati”

Un’enorme mole di dati genera alcune domande...

Solo sul principale protagonista (il microbiota gastroenterico) sono stati pubblicati più di 15.000 articoli (1). A questo punto è opportuno porsi, da addetti ai lavori, alcune domande. Quale è stato l’impatto di questi studi nell’ambito generale delle Scienze biomediche? Quanto la notevole quantità di dati prodotta ha migliorato le nostre conoscenze, per esempio, su come il sistema immune è “educato” dai microrganismi con cui convive sin dalla nascita (forse già durante la vita intrauterina)? Quanto questi studi stanno aprendo nuove prospettive di comprensione sul ruolo che i nostri “ospiti” intestinali hanno nell’influenzare funzioni di organi e sistemi apparentemente scorrelati, come il Sistema Nervoso Centrale nell’ambito del cosiddetto “asse intestino-cervello”? La risposta per gli esperti di questo argomento è semplice: l’impatto degli studi microbiomici in questo ambito è enorme.

Allo stesso tempo, però, dobbiamo iniziare a porci anche un’altra domanda. Qual è stato il vero impatto di questo considerevole sforzo di ricerca sulla pratica clinica quotidiana? La risposta non può che essere di segno diametralmente opposto: l’impatto è ancora molto limitato. Le ragioni sono molte

ma, a mio parere, la principale è l’inconsistenza degli studi “clinici” finora condotti sull’argomento. Gran parte di essi, infatti, si limita a testare questa o quella preparazione di “probiotici”, o derivati, su un numero spesso molto limitato di pazienti e con discutibili disegni sperimentali.

Il motivo è molto semplice ed è la mancanza o la inadeguata trasferibilità dei dati forniti dalla ricerca di base alla pratica clinica, un limite che ancora colpisce molti

ambiti della ricerca medica. Il ricercatore di base (che studia i meccanismi di un dato fenomeno) e il ricercatore clinico (che ne valuta gli effetti sui pazienti) per motivi culturali o più banalmente logistici stentano a parlarsi, a comunicare fra di loro sin dall'inizio. Succede così che il ricercatore di base si focalizzi su quella specifica molecola o linea cellulare di cui si occupa da sempre, mentre il clinico si focalizza sugli aspetti pratici della malattia a cui si è negli anni dedicato da superspecialista. Questo limite va superato, in quanto un precoce confronto fra i due "versanti" della ricerca in ambito medico (il "bancone" e il "letto") sarebbe sicuramente prezioso.

L'utilità del modello animale in studi ben disegnati

Ci sono, però, alcune eccezioni positive. Un esempio è rappresentato dall'associazione tra disbiosi enteriche e aumento del peso corporeo. Questo rapporto era ben noto agli allevatori che notarono come gli animali prendevano peso, e quindi erano

“Dall’osservazione del rapporto tra disbiosi enteriche e aumento ponderale emerge la teoria dell’obesità come parte di uno stato infiammatorio cronico mantenuto dai batteri intestinali”

più remunerativi, quando venivano loro somministrati degli antibiotici: pratica ora "proibitissima" per le conseguenze che può avere nella selezione delle multiresistenze batteriche. Questo stesso scenario proveniente dalla "vita reale" è stato riprodotto e spiegato usando topi di laboratorio in uno studio che può davvero essere considerato una pietra miliare in quest'ambito (2); questo studio fu seguito da un altro che avvicinò all'uomo quanto osservato nei topi, dimostrando altresì che si trattava di un reale rapporto causa-effetto. Animali colonizzati da batteri provenienti da due gemelle mono-

zigoti, una normopeso e l'altra obesa, acquisivano peso in modo diverso. I topi con i batteri della gemella obesa ingrassavano di più a parità di dieta (3). Questo e altro ha portato alla definizione di una teoria che vede l'obesità come uno degli aspetti della cosiddetta "sindrome metabolica", caratterizzata da una sorta di stato infiammatorio cronico che i batteri intestinali concorrono ad esacerbare e mantenere (4). Da qui il tentativo di identificare fasi di questo circolo vizioso che, in qualche modo, possano essere contrastate in clinica.

Due diversi esempi clinici

In quest'ambito, merita un interesse particolare il possibile ruolo di batteri come l'*Akkermansia muciniphila*, la cui presenza è stata inversamente correlata a forme di obesità (5). Proprio basandosi su osservazioni di laboratorio di questo tipo, è stato recentemente condotto un trial clinico randomizzato in doppio-cieco su un gruppo di pazienti obesi (6). Pur non considerando i risultati incoraggianti ottenuti, questo è un esempio virtuoso di ricerca di laboratorio condotta in modo intelligente a partire da osservazioni cliniche che torna, per l'appunto, alla clinica con applicazioni terapeutiche di estremo interesse. Non è al momento prevedibile quale sarà il destino della terapia con *A. muciniphila*, ma senza dubbio questa è la strada corretta che lo sviluppo di nuovi "probiotici" dovrà seguire. Non più solo uso di prodotti spinti dall'enorme battage pubblicitario, ma prodotti supportati da chiare evidenze di laboratorio e cliniche.

Un altro esempio, per come è stato affrontato metodologicamente e con percorso di sviluppo praticamente opposto rispetto ai precedenti, è l'utilizzo di batteri fecali in pazienti con forme gravi di infezione da *Clostridio* (*ex Clostridium*) difficile. In questo caso, la ricerca clinica ha in un certo senso anticipato quella di laboratorio,

“E’ indispensabile un approccio multidisciplinare per trasferire la ricerca microbiomica dal campo speculativo a quello applicativo”

portando presto all’accertamento della validità dell’approccio (7). Molto si sta lavorando sulle modalità di “trapianto di batteri fecali” ma in questo caso il dialogo fra bancone e letto del paziente è serrato, e i frutti di questo lavoro si vedranno sicuramente nel prossimo futuro (8).

Ognuno di noi è parte di questa fantastica avventura di ricerca, un campo vasto quanto quello delle varie Scienze Mediche. Per ottenere davvero il massimo dal punto di vista scientifico è, però, indispensabile un approccio multidisciplinare con cui i vari aspetti possano essere integrati. Come dimostrato, solo questo è il modo davvero efficace per far passare la ricerca microbiomica dal campo meramente speculativo a quello applicativo: quello che più interessa è ottenere salute e benessere per i nostri pazienti.

Bibliografia

1. Cani PD. Human gut microbiome: hopes, threats and promises. *Gut*. 2018; 67(9):1716-1725.
2. Cho I, Yamanishi S, Cox L, et al. Antibiotics in early life alter the murine colonic microbiome and adiposity. *Nature* 2012; 488:621-626.
3. Ridaura K, et al. Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice. *Science* 341, 1241214 (2013).
4. Dabke K, Hendrick G, Devkota S. The gut microbiome and metabolic syndrome. *J Clin Invest* 2019; 129:4050.
5. Schneeberger M, Everard A, Gómez-Valadés AG, et al. Akkermansia muciniphila inversely correlates with the onset of inflammation, altered adipose tissue metabolism and metabolic disorders during obesity in mice. *Sci Rep*. 2015; 5:16643. doi:10.1038/srep16643.
5. Depommier C, Everard A, Druart C, et al. Supplementation with Akkermansia muciniphila in overweight and obese human volunteers: a proof-of-concept exploratory study. *Nat Med*. 2019; 25(7):1096-1103.
7. van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent Clostridium difficile. *N Engl J Med* 2013; 368:407-415.
8. Allegretti JR, Mullish BH, Kelly C, Fischer M. The evolution of the use of faecal microbiota transplantation and emerging therapeutic indications. *Lancet*. 2019; 394(10196):420-431.



FAST-TRACK CITIES in Italia, un anno dopo

■ Franco Maggiolo

US di Terapia Antivirale, ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo

Il progetto *Fast track cities* è una iniziativa globale che si basa sulla libera scelta di alcune aree metropolitane di impegnarsi a combattere in modo più efficace e mirato l'infezione da HIV. Il primo obiettivo dell'iniziativa *Fast track cities* è quello di raggiungere il goal 90-90-90 dell'Organizzazione Mondiale della Sanità. *Fast track* si concentra, però, anche su altri obiettivi come l'eradicazione dell'infezione da HCV, la lotta alla tubercolosi e il raggiungimento del quarto 90, cioè l'abbattimento della discriminazione e dello stigma.

Gli interventi a livello locale

La scelta di concentrare l'attenzione sulle aree metropolitane deriva da due attori fondamentali. Il primo è la consapevolezza che le città rimangono il focus primario di diffusione dell'HIV; il secondo si basa sul presupposto che programmi locali di eradicazione seppur in aree ristrette possono risultare incisivi perché permettono di modulare gli interventi per rispondere in modo preciso alle esigenze e peculiarità locali. Non esiste, quindi, un modello *Fast track*, ma piuttosto una serie di declinazioni mirate degli interventi localmente più rilevanti ed idonei ad ottenere gli obiettivi comuni.

A Milano con l'apertura del check-point si è puntato soprattutto sull'offerta dei test per HIV, HCV e STI e della profilassi pre-esposizione (PrEP)

Ogni *Fast track city* sceglie la sua strada, ma può naturalmente prendere spunto dai suggerimenti e dagli esempi di altre realtà metropolitane della rete.

Circa un anno fa Milano e dopo poco Bergamo hanno aderito all'iniziativa. In quest'anno il campo delle città italiane si è allargato con l'adesione di Palermo e, successivamente, di Firenze. Altre città hanno intrapreso il percorso per aderire all'iniziativa e, per quanto a mia conoscenza, Brescia, Genova, Foggia e Padova sono già attivamente impegnate su questa strada.

Perché percorso o strada? Perché aderire alla *Fast track cities initiative* non è un punto di arrivo, la firma da parte del Sindaco della dichiarazione di Parigi non è una certificazione di eccellenza, ma piuttosto la sottoscrizione di un impegno formale ad adoperarsi perché le cose evolvano in senso positivo, perché l'impegno di tutti gli attori locali, Amministrazione, Enti sanitari e terzo settore, converga in modo unisono sugli obiettivi di fondo.

È nel momento della firma che inizia il lavoro vero e proprio. Poiché gli interventi devono rispondere

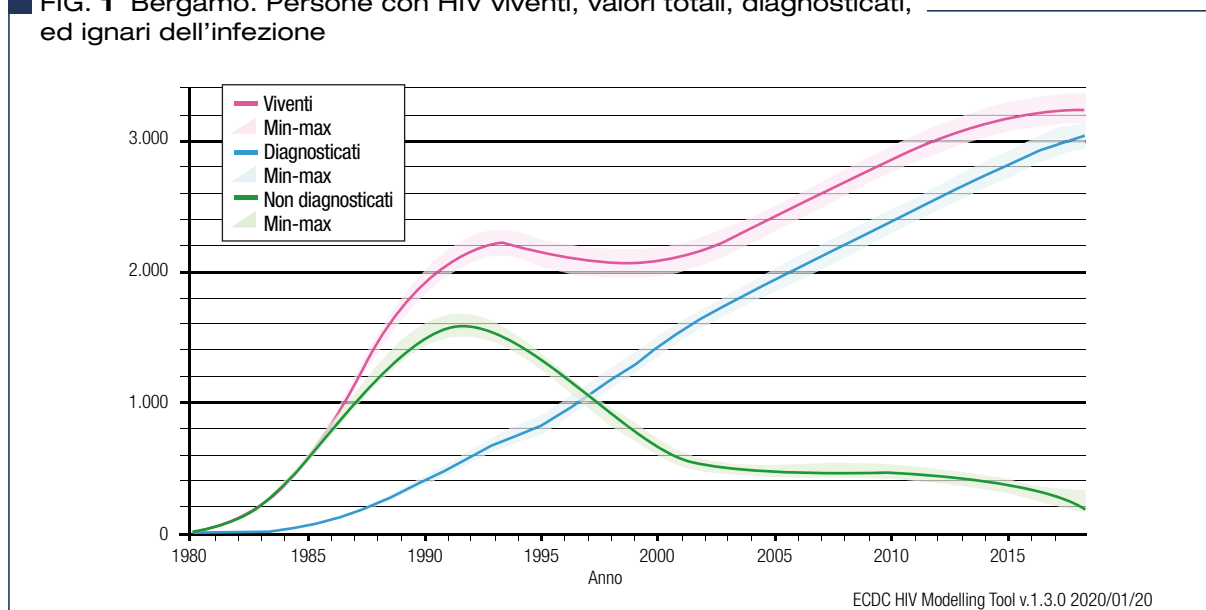
■ TAB. 1 Milano. Pazienti richiedenti la profilassi pre-esposizione (PrEP)

Numero di persone richiedenti	139
Almeno 1 STI nei 12 mesi precedenti	42%
PeP almeno una volta	18.7%
Uso di "recreational drugs" nei 3 mesi precedenti	18.8%
Abuso di alcol nei 3 mesi precedenti	4.4%



TOGETHER
we can stop the virus

FIG. 1 Bergamo. Persone con HIV viventi, valori totali, diagnosticati, ed ignari dell'infezione



Grazie alle iniziative volte all'emersione del sommerso a Bergamo la percentuale di soggetti non diagnosticati si è ridotta dal 7,9% del 2018 al 2,65% di tutto il 2019

alle realtà delle diverse città, il lavoro ed i percorsi possono essere molto diversi tra loro.

Milano ha concentrato molte forze e risorse sul check-point che in una grande metropoli è sicuramente un presidio fondamentale, basti pensare all'esperienza di Dean Street a Londra.

A Milano sono stati eseguiti più di 1.200 test gratuiti ed anonimi per HIV individuando 14 persone sieropositive (1.1%). Sempre Milano ha gestito 139 persone che hanno richiesto la PrEP (Tabella 1).

Bergamo, che ha una realtà più provinciale, accanto all'organizzazione di un check-point cittadino (operativo da febbraio), ha portato il test in diverse realtà cittadine sia alla popolazione generale sia in particolari contesti (Università, centri sociali, saune e locali gay) che in specifiche situazioni di disagio (tossicodipendenti, sex workers). Entrambe le città hanno inoltre pensato all'informazione ed alla comunicazione, in occasioni congressuali o conviviali (AIDS running in Music) a Milano o allestendo un sito specifico (www.friendlyTest.it), con un progetto che sta coinvolgendo più di 3.000 studenti delle scuole superiori in tutta la Provincia di Bergamo. I progetti di Palermo e Firenze sono ancora in fase preliminare avendo

aderito un paio di mesi fa.

Ad un anno dalla firma, è già tempo di fare le prime valutazioni. La prima stima fondamentale è come si stanno affrontando i goal 90-90-90 dell'OMS.

In Italia, a questo riguardo, uno dei problemi fondamentali è sempre stato l'emersione del sommerso. A tal proposito dispongo solo dei dati forniti dall'osservatorio di Bergamo: a tutto il 2019, il tasso di soggetti non diagnosticati è sceso al 6,25%, mentre era il 7,9 l'anno precedente e superava il 15% 10 anni prima (linea verde di Figura 1).

Un bilancio positivo

In termini numerici e sanitari sono solo i primi passi lungo questa strada, più in generale tuttavia il valore aggiunto dell'iniziativa è avere creato sinergie tra la volontà di agire, favorendo l'interazione tra le diverse comunità attive nel sociale, la loro voglia di collaborare anche al di sopra delle diversità che mi porta a considerare positivamente al di là dei numeri l'esperienza di questo primo anno.

Auguro a tutte le altre città una esperienza altrettanto proficua.

Nuovi farmaci per affrontare la multiresistenza nei pazienti con infezione da HIV

■ Antonella Castagna

Clinica Malattie Infettive, IRCCS Fondazione Centro S. Raffaele del Monte Tabor, Università Vita-Salute, Milano

I pazienti con infezione da HIV-1 che albergano un virus multi-resistente (MDR) rappresentano fortunatamente una frazione numericamente molto limitata degli oltre 100.000 pazienti in trattamento in Italia. La prevalenza di pazienti con resistenza alle quattro classi di antiretrovirali (NRTI, NNRTI, PI o INSTI) è stimata intorno all'1-3% e si mantiene stabile dal 2011 (1). Più preoccupante lo scenario emergente tra gli adolescenti che hanno contratto l'infezione per via verticale dove si stima un tasso di MDR più elevato (2). Immunodeficienza, persistenza della replicazione virale e multiresistenza sono anche in anni recenti associate ad un aumentato rischio di progressione clinica e mortalità (3-5).

Emerge, inoltre, in questa popolazione un altro elemento di fragilità: il mancato controllo della replicazione virale e l'infiammazione con immunoattivazione ad essa associate sembrano aumentare significativamente anche il rischio di sviluppare comorbidità e patologie neoplastiche sia HIV che non HIV correlate (5).

Obiettivo prioritario è riottenere anche in questi pazienti la soppressione virologica grazie all'impostazione di un regime di salvataggio efficace, fondato su due elementi cardine: l'impostazione

di una OBT (*optimized background therapy*) scelta in modo accurato (storia clinica del paziente, profilo cumulativo di resistenza e analisi del carico mutazionale) e l'accesso a farmaci antiretrovirali con nuovi meccanismi d'azione (6).

In riferimento a questo secondo aspetto l'orizzonte si tinge di rosa: sono in corso studi internazionali con l'obiettivo di valutare efficacia e sicurezza del primo inibitore del capsido long-acting GS-6207 (7) e del primo inibitore nucleosidico della traslocazione della trascrittasi inversa long-acting islatravir (8) in pazienti con virus MDR, nei quali sono coinvolti alcuni centri italiani.

Inoltre, due nuovi composti, entrambi con un meccanismo d'azione specificamente rivolto nell'inibire l'ingresso del virus nella cellula, entrambi con un'attività antivirale indipendente dal tropismo virale, entreranno presto nel nostro armamentario terapeutico: ibalizumab, il primo anticorpo monoclonale nella terapia dell'infezione da HIV e fostemsavir, il primo inibitore dell'attachment virale.

■ **Ibalizumab-uyk (IBA)** ostacola l'ingresso del virus nella cellula, legandosi al dominio 2 del recettore CD4; non interferisce con il legame tra la gp120 e il dominio 1 del recettore CD4, ma tramite un'interferenza allosterica inibisce i passi successivi che portano alla fusione dell'envelope virale con la membrana cellulare. Il meccanismo più importante di eliminazione è l'internalizzazione e la degradazione del farmaco legato al recet-

Obiettivo è riottenere la soppressione virologica, mediante una optimized background therapy ragionata e l'accesso a farmaci con un meccanismo d'azione innovativo

Ibalizumab è approvato in associazione ad altri ARV nei pazienti Highly Treatment Experienced con infezione da virus MDR in fallimento virologico

tore CD4 all'interno della cellula. L'attività antivirale di ibalizumab è strettamente correlata all'entità del "coating" con i recettori CD4; un "coating" completo è generalmente associato a concentrazioni plasmatiche > 5 mg/ml. La resistenza a ibalizumab, infrequente come fenomeno naturale, si traduce in una riduzione della percentuale di virus inibita dal farmaco (MPI, *maximal percentage inhibition*) e a livello molecolare appare associata alla selezione di mutazioni nell'envelope che riducono il numero di siti di glicosilazione nella regione V5 della gp 120. Trattandosi di un anticorpo monoclonale (IgG4) umanizzato, la produzione di anticorpi anti-IBA non è esclusa in vivo ma ad oggi non è stata documentata un'associazione tra la presenza di anticorpi anti-IBA e la riduzione di efficacia. Non interferendo con l'attività degli MCH di classe II, il farmaco non risulta essere immunosoppressivo. In base al favorevole profilo di sicurezza del far-

maco, ai dati degli studi registrativi (9) e agli incoraggianti risultati a lungo termine, seppur in un numero ridotto di pazienti (**Tabella 1**), ibalizumab è stato approvato da FDA (dove ha ricevuto anche la designazione di "orphan drug") e da EMA per l'uso in associazione ad altri antiretrovirali, in pazienti HTE (*Highly Treatment Experienced*) con infezione da virus MDR, in fallimento virologico.

In attesa della commercializzazione, anche alcuni pazienti italiani con caratteristiche analoghe, ne hanno potuto beneficiare grazie al supporto del fondo AIFA 5%. Grazie alla sua emivita, il farmaco viene somministrato per via endovenosa, la prima somministrazione prevede l'infusione in circa un'ora di una dose da carico (2.000 mg ev), seguita successivamente dall'infusione di 800 mg ev ogni 14 giorni.

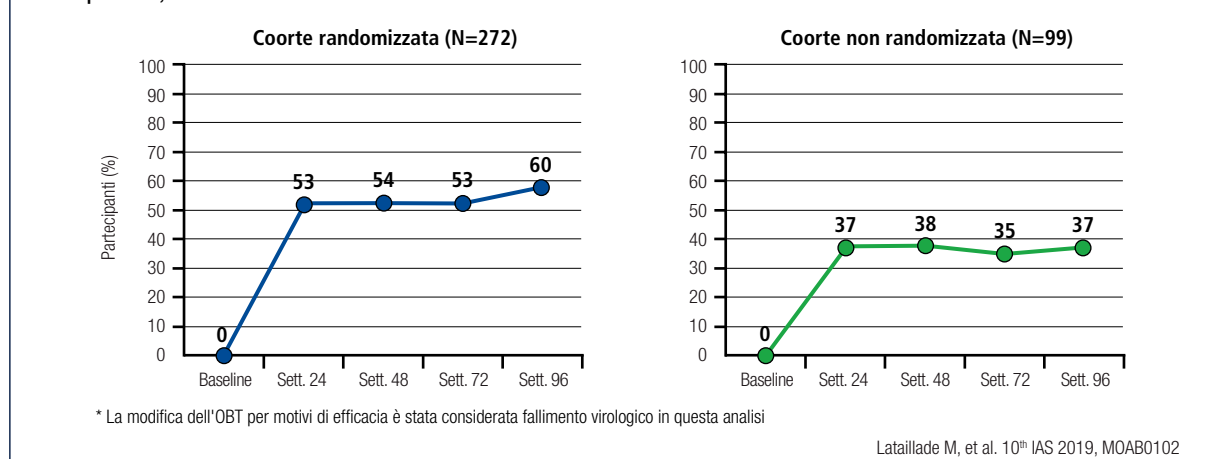
TAB. 1 Dati da Studi TMB 301 e TMB-311 di EAP: efficacia long term in 27 pazienti trattati con ibalizumab

	Settimana 48	Settimana 96
Riduzione media CV (\pm SD)	2.1 \pm 1.6 log ₁₀	2.0 \pm 1.6 log ₁₀
Riduzione mediana CV	2.8 log ₁₀	2.8 log ₁₀
Percentuale con CV <50 copie	59%	59%
Percentuale con CV <200 copie	63%	59%
Percentuale con riduzione \geq 1.0 log ₁₀	67%	70%
Percentuale con riduzione \geq 2.0 log ₁₀ n	59%	56%

CV= carica virale

Emu B, et al. IDWeek 2017. Abstract 1686
Emu B, et al. HIV Drug Therapy, Glasgow 2018. Abstract 0345

FIG. 1 Studio BRIGHTE: riduzione di HIV-RNA < 40 copie/mL alla settimana 96, analisi snapshot, ITT-E*



Lo studio internazionale BRIGHTE di fase III ha confermato efficacia e sicurezza di fostemsavir, profarmaco di temsavir, farmaco attivo privo di cross-resistenza ad altri inibitori dell'entry

Lo studio BRIGHTE dimostra che in assenza di altri farmaci attivi, oltre un terzo dei pazienti mantiene nel tempo la soppressione virologica

■ **Fostemsavir (FTR)** è sicuramente il farmaco con la maggiore mole di dati clinici. Inibisce l'ingresso del virus bloccando il legame tra la gp 120 e il recettore CD4: è il pro-farmaco di temsavir, agente farmacologicamente attivo che non presenta cross-resistenza con altri inibitori dell'ingresso virale e mantiene suscettibilità anche in presenza di virus resistenti a questi composti. La riduzione di suscettibilità a fostemsavir è stata associata alla emergenza di sostituzioni aminoacidiche nella gp 120 (S375, M426, o M434). La sua efficacia e sicurezza sono state testate in BRIGHTE (10), studio molto ampio, di fase III, internazionale, parzialmente randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo. BRIGHTE ha coinvolto 371 pazienti HTE con HIV-RNA > 400 copie/mL, arruolati nella coorte randomizzata (272 pazienti per i quali era disponibile almeno

un altro farmaco attivo) o nella coorte non randomizzata (99 pazienti che non disponevano di altri farmaci attivi); fostemsavir è stato somministrato per via orale (1 compressa 600 mg BID) in associazione ad altri antiretrovirali. La **Figura 1** riassume i dati di efficacia a lungo termine ed evidenzia il messaggio principale di uno studio che ha rilevanza etica e strategica: anche in assenza di altri farmaci attivi, oltre un terzo dei pazienti può raggiungere e mantenere nel tempo la soppressione virologica, questa percentuale sale al 60% se è possibile proporre un regime di salvataggio con almeno due farmaci attivi. Si tratta di risultati incoraggianti nell'ottica della sfida *"No one left behind"*: l'utilizzo in associazione di ibalizumab e fostemsavir nei pazienti con virus MDR potrebbe portare a risultati ancora migliori.

Bibliografia

1. Lombardi F, Giacomelli A, Armenia D, et al. Evaluation of multidrug resistance over the last two decades in ART-experienced HIV-1 infected patients in the ARCA database. ICAR 2019. OC 60.
2. Ungaro R, Taramasso L, Bruzzone B, et al. Prevalence of acquired resistance mutations in a large cohort of perinatally infected HIV-1 patients. *Clinical Microbiology and Infection* 2019; 25:1443-1446.
3. Zaccarelli M, Tozzi V, Lorenzini P, et al. Multiple drug class-wide resistance associated with poorer survival after treatment failure in a cohort of HIV-infected patients, *AIDS* 2005; 19:1081-9.
4. Costagliola D, Lodwick R, Ledergerber B, et al. Pursuing Later Treatment Option, I. I. (PLATO II) Project Team of the Collaboration of Observational H. I. V. Epidemiological Research Europe Group Observational (COHERE) Trends in virological and clinical outcomes in individuals with HIV-1 infection and virological failure of drugs from three antiretroviral drug classes: a cohort study. *Lancet Infect Dis* 2012; 12:119-27.
5. Parisi MR, Poli A, Menozzi M, et al. Burden of disease in PLWH harbouring a 4-class drug resistant virus: data from PRESTIGIO Registry. EACS 2019. PE20/11.
6. Canetti D, Franzin M, Bigoloni A, et al. Use of ibalizumab in a heavily treatment experienced HIV-1-infected subject harbouring a multidrug-resistant virus. EACS 2019. PE7/6.
7. Singh K, Gallazzi F, Hill KJ, et al. GS-CA Compounds: First-In-Class HIV-1 Capsid Inhibitors covering Multiple Grounds. *Front Microbiol.* 2019; 10:1227.
8. Schürmann D, Rudd DJ, Zhang S, et al. Safety, pharmacokinetics, and antiretroviral activity of islatravir (ISL, MK-8591), a novel nucleoside reverse transcriptase translocation inhibitor, following single-dose administration to treatment-naïve adults infected with HIV-1: an open-label, phase 1b, consecutive-panel trial. *Lancet HIV* 2020; 19:30372-8.
9. Emu B, Fessel J, Schrader S, et al. Phase 3 Study of Ibalizumab for Multidrug-Resistant HIV-1. *N Engl J Med* 2018; 379:645-54.
10. Lataillade M, Lalezari JP, Aberg J, et al. Week 96 Safety and Efficacy of the Novel HIV-1 Attachment Inhibitor Prodrug Fostemsavir in Heavily Treatment-Experienced Participants Infected with Multi-Drug-Resistant HIV-1 (BRIGHTE Study). IAS 2019; Mexico City. MOAB0102.

Il Sarcoma di Kaposi epidemico

■ Emanuela Vaccher

Oncologia Medica e dei Tumori Immunocorrelati, Centro di Riferimento Oncologico di Aviano (CRO) IRCCS

L'incidenza dei tumori diagnostici per AIDS, Sarcoma di Kaposi, Linfomi non-Hodgkin (NHL) a fenotipo B ad alto grado di malignità e carcinoma invasivo della cervice uterina, è diminuita in modo significativo dopo la diffusione della terapia antiretrovirale triplice nota come cART (*combined Antiretroviral Therapy*).

Dal 1991-1995 al 2001-2005 il Sarcoma di Kaposi è diminuito dell'85% ed i NHL del 54%, mentre il decremento del carcinoma invasivo della cervice è stato più tardivo e di minore entità (12%). Il Sarcoma di Kaposi è una neoplasia angioproliferativa multicentrica associata al virus HHV8, caratterizzata da una spiccata eterogeneità del quadro clinico con lesioni cutanee e/o viscerali che coinvolgono i linfonodi, la mucosa del cavo orale e del canale gastroenterico (50%) ed i polmoni (20%).

In HIV, il rischio di Sarcoma di Kaposi correla con il deficit immunitario, ma rimane sostanzialmente più elevato rispetto a quello della popolazione generale anche nei soggetti con alta conta dei CD4 e/o viremia HIV soppressa dalla cART.

Rispetto alla popolazione generale il rischio di Sarcoma di Kaposi resta più elevato negli HIV+ anche se con alti CD4 e virosoppressi

Le lesioni sono caratterizzate dalla proliferazione di cellule fusate (*"spindle cells"*) di origine endoteliale, con angiogenesi aberrante, infiltrati infiammatori, fibrosi e si associano spesso ad edema. Le cellule endoteliali infettate da HHV8 perdono la loro morfologia ed acquisiscono il fenotipo delle *spindle cells*; nelle fasi iniziali della malattia proliferano sotto lo stimolo di citochine proinfiammatorie esogene (deregolate in HIV) e successivamente sotto lo stimolo di fattori di crescita angiogenici e citochine cellulari e virali, la cui espressione è stimolata da HHV8. Un massivo infiltrato infiammatorio domina gli stadi iniziali delle lesioni.

Il virus HHV8 con l'espressione dei geni della fase di latenza ed in minor misura (~10%) della fase litica, codifica proteine che modulano la

TAB. 1 Classificazione del Sarcoma di Kaposi epidemico, sec. l'AIDS Clinical Trial Group (ACTG), versione modificata*

	Buona Prognosi (Score 0)	Cattiva Prognosi (Score 1)
Tumore (T)	Tumore confinato alla cute e/o ai linfonodi e/o con minimo interessamento del cavo orale ^o	Tumore con edema e/o ulcerazione. Coinvolgimento del canale gastroenterico e/o dei polmoni e/o di altri visceri. Esteso interessamento del cavo orale
Immunità (I)	CD4 \geq 150/ μ L	CD4 \leq 150/ μ L
Malattia Sistemica (S)	Assenza di infezioni opportunistiche e/o candida orale pregresse e/o attive. Assenza di sintomi sistemici. Buone condizioni generali (PS sec Karnosky \geq 70)	Presenza di infezioni opportunistiche e/o candida orale pregresse o attive. Presenza di sintomi sistemici. Scadute condizioni generali (PS sec Karnosky \leq 70)

* La classificazione originale aveva come limite CD4 200/ μ L, nell'analisi post-hoc il limite di CD4 150/ μ L è risultato avere un migliore indice prognostico; ^olesioni non-nodulari di diametro <2,5 cm, confinate al palato; PS: Performance Status

L'induzione con CT e cART seguita dal mantenimento con cART ottiene una sopravvivenza libera da malattia e cancro-specifica a 5 anni nel 98% e 100% dei casi in tutti gli stadi di malattia

trasduzione dei segnali coinvolti nel controllo della proliferazione e della sopravvivenza cellulare. L'espressione aberrante di queste proteine induce un'instabilità genetica che favorisce lo sviluppo di mutazioni e la comparsa di lesioni monoclonali.

La stadiazione più comunemente usata è quella proposta nel 1989 dall'*AIDS Clinical Trial Group* (Tabella 1).

Nell'era della cART, la presenza di malattia in stadio avanzato (T1) e la presenza di sintomi sistemici/scadute condizioni generali (S1) sono rimasti fattori prognostici sfavorevoli sulla sopravvivenza, mentre lo stato del sistema immunitario (I) ha perso il suo valore predittivo.

Il decorso clinico del Sarcoma di Kaposi può variare da un quadro di malattia che progredisce nell'arco di molti anni ad uno caratterizzato da una progressione fulminante nell'arco di poche settimane o mesi. Caratteristica peculiare di questa neoplasia è la rapida progressione di malattia nel corso di infezioni opportunistiche, in quanto esse causano ulteriore liberazione di citochine.

Terapia

I risultati degli studi prospettici in cui la cART viene somministrata come terapia "antineoplastica" primaria evidenziano un tasso di risposte globali del 66-86%, con un tasso di remissioni complete che si aggira intorno al 35%. Il tempo mediano per ottenere una risposta è in genere compreso tra 2 e 4 mesi e nella maggior parte dei casi la risposta antineoplastica correla con il recupero immunologico del paziente e lo stadio iniziale To di malattia.

L'efficacia "antineoplastica" di regimi antiretrovirali comprendenti inibitori delle proteasi (dotati di proprietà antiangiogenetiche) versus regimi comprendenti altre classi di antiretrovirali, potrà essere chiarita solo con uno studio randomizzato.

La chemioterapia viene riservata ai pazienti con malattia rapidamente progressiva, malattia viscerale sintomatica, localizzazione polmonare

e/o cospicuo linfedema o progressione in corso di cART. Adriamicina-liposomiale peghilata in associazione alla cART è la terapia di prima linea nel Kaposi in stadio avanzato di malattia, con risposte globali nel range del 76-82% e remissioni complete del 26-40%. Nella terapia di salvataggio, l'associazione di taxolo con la cART fornisce un tasso di risposte globali del 55-70% ed un tempo mediano alla progressione superiore all'anno.

La strategia terapeutica che comprende una terapia di induzione con chemioterapia e cART seguita da una terapia di mantenimento con sola cART, ha la potenzialità di guarire il Kaposi in fase rapido-proliferante e/o in stadio avanzato di malattia: remissioni complete nel 45% dei pazienti, sopravvivenza libera da malattia e cancro-specifica a 5 anni rispettivamente del 98% e del 100%, in tutti gli stadi di malattia.

Nuovi quadri clinici

Nei pazienti in cART stanno emergendo nuovi quadri clinici di Sarcoma di Kaposi. La sindrome infiammatoria da immunoricostruzione (*Inflammatory Immune Reconstitution Syndrome*, IRIS) si associa ad una rapida progressione o alla comparsa ex novo del Kaposi, soprattutto nei pazienti con bassa conta di CD4, ed è caratterizzata da un rapido coinvolgimento dei visceri, da un alto tasso di mortalità e richiede la somministrazione tempestiva della chemioterapia.

La KICS (*KSHV Inflammatory Cytokine Syndrome*), una grave sindrome infiammatoria da citochine associata ad HHV8 di recente identificazione, si manifesta spesso associata al Kaposi e/o al linfoma primitivo delle cavità sierose in pazienti immunodepressi con alta carica virale di

Nell'era della cART, la presenza di malattia in stadio avanzato, i sintomi sistemici e le scadute condizioni generali sono rimasti i fattori prognostici sfavorevoli sulla sopravvivenza

HHV8 e di HIV. È caratterizzata da un alto tasso ematico di interleuchina (IL)-6 di origine umana e virale da HHV8, di IL-10 ed è rapidamente letale. Infine, nei pazienti in terapia antiretrovirale di lunga durata sta aumentando la prevalenza (attualmente ~20%) dei casi di Kaposi che insorgono con alta conta dei CD4 e con viremia di HIV soppressa.

La gestione di questi Kaposi, associati ad un fenotipo da immunosenescenza, è particolarmente difficile perché sono molto spesso refrattari alla chemioterapia. L'inizio precoce della cART

La gestione dei nuovi quadri clinici di Sarcoma emergenti, spesso refrattari alla CT, è complessa: la cART precoce rappresenta la principale strategia preventiva

rappresenta la principale strategia di prevenzione del Sarcoma di Kaposi, ma la neoplasia continua ad essere una patologia ad alta morbilità in HIV, in particolare nei pazienti *late presenters*, e con uno spettro in continua evoluzione.

Bibliografia

1. Bower M, Dalla Pria A, Coyle C, et al. Prospective stage-stratified approach to AIDS-related Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol.* 2014; 32(5): 409-14.
2. Carbone A, Vaccher E, Ghoghini A, et al. Diagnosis and management of lymphomas and other cancers in HIV-infected patients. *Nat Rev Clin Oncol.* 2014; 11(4): 223-38.
3. Cesarman E, Damania B, Krown SE. Kaposi sarcoma. *Nat Rev Dis Primers.* 2019; 5(1):9-39.
4. Cianfrocca M, Lee S, Von Roenn J, et al. Randomized trial of paclitaxel versus pegylated liposomal doxorubicin for advanced human immunodeficiency virus-associated Kaposi sarcoma: evidence of symptom palliation from chemotherapy. *Cancer* 2010; 116: 3969-77.
5. Hernandez-Ramirez RU, Shiels M, Dubrow R, et al. Cancer risk in HIV-infected people in the USA from 1996 to 2012: a population-based, registry-linkage study. *Lancet* 2017; 4:495-504.
6. Hleyhel M, Belot A, Bouvier AM, et al. French Hospital Database on HIV-ANRS CO4 Cohort. Risk of AIDS-defining cancers among HIV-1-infected patients in France between 1992 and 2009: results from the FHDH-ANRS CO4 cohort. *Clin Infect Dis.* 2013; 57(11): 1638-47.
7. Krown SE, Metroka C & Wernz JC Kaposi's sarcoma in the acquired immune deficiency syndrome: a proposal for uniform evaluation, response, and staging criteria. AIDS Clinical Trials Group Oncology Committee. *J. Clin. Oncol.* 1989; 7,1201-1207.
8. Lebbe C, Garbe C, Stratigos AJ, et al. Diagnosis and treatment of Kaposi's sarcoma: European consensus-based interdisciplinary guideline (EDF/EADO/EORTC). *Eur J Cancer.* 2019; 114:117-127.
9. Polizzotto MN, Uldrick TS, Wyvill KM, et al. Clinical features and outcomes of patients with symptomatic Kaposi sarcoma herpesvirus (KSHV)-associated inflammation: prospective characterization of KSHV inflammatory cytokine syndrome (KICS). *Clin Infect Dis* 2016; 62:730-8.
10. Yarchoan R, Uldrick TS. HIV-Associated Cancers and Related Diseases. *N Engl J Med.* 2018; 378(11):1029-1041.

Chemsex, MSM e persone che vivono con HIV

■ Michele Lanza

Responsabile Progetto Chemsex (Riduzione del rischio biologico), ASA (Associazione Solidarietà AIDS) Milano

Cosa è il chemsex? David Stuart, responsabile del servizio di supporto ChemSex presso la clinica londinese di Dean Street, inizia nel 2012 a definire (**Figura 1**) **chemsex** l'uso di alcune sostanze psicoattive dette **chems - crystal** o metamfetamina, catinoni (**mefedrone**, 3MMC, 4MMC) e **GHB/GBL** (gammidrossibutirrato/gammabutirrolattone) - **a scopo specificamente sessuale** da parte di gay o uomini che fanno sesso con uomini (**MSM**). Assieme ai chems sono utilizzate altre sostanze come i farmaci per la disfunzione erettile (inibitori PDE-5), alcol, ketamina, cocaina base libera, amil/alchilnitrati o popper. L'effetto "high" che procura piacere e disinibizione nel chemsex è, però, particolarmente riferito ai chems (1).

L'uso di sostanze negli MSM

L'utilizzo di sostanze (ma non di alcol) è tre volte più frequente negli MSM che negli altri uomini. Tra gli MSM, gli HIV positivi (PLWHIV) fanno un uso più elevato di sostanze e praticano maggiormente il chemsex (2-4), come emerso da una recente indagine inglese (**Tabella 1**).

Secondo Stuart il chemsex è un fenomeno caratteristico degli MSM: per fattori di "minority stress" legati all'identità sessuale gay (attitudini sociali, culturali e religiose negative verso l'omosessualità e

Il chemsex è un fenomeno tipico degli MSM, facilitato da stigma, isolamento sociale, diffusione delle app di incontro, minority stress legato all'identità sessuale

omonegatività); per lo stigma che deriva dall'HIV e dalla storia dell'AIDS; per la rivoluzione tecnologico-sessuale dovuta alle app di incontro, che hanno esacerbato la cultura gay dell'"aggancio" (1).

Il senso di solitudine e di vuoto, la ricerca di contatti emotivi e sessuali, il senso di appartenenza ad un gruppo sono fattori comuni nella popolazione LGBTQ e possono facilitare l'uso/abuso di sostanze (5).

Ricordiamo l'importanza che hanno, per la vita degli MSM, l'HIV associato al sesso e l'eredità dell'epidemia di AIDS legata al rischio ed al trauma dell'infezione da HIV. L'orrore dell'AIDS si inizia a manifestare come trauma nella comunità

■ FIG. 1 Chemsex: l'importanza del termine

"È importante che esista il termine, una parola per definire in modo univoco il fenomeno. Nei primi tempi del fenomeno molti uomini gay che erano alle prese con chems e sesso si sentivano soli e anormali a causa della loro condotta. Non avevano una comunità di pari con la quale identificarsi e assieme alla quale togliersi la vergogna che potevano aver provato per il loro comportamento. Alla ricerca di aiuto, sostegno o identificazione con altri che condividevano la stessa battaglia, molti si sono trovati accomunati con popolazioni differenti o con altre definizioni di utilizzatori di droghe."

"Molti hanno cercato aiuto presso i servizi specifici di recupero da oppioidi o alcool, nei quali gli elementi della sessualità gay, associati all'uso da loro fatto delle sostanze, erano trattati senza alcuna competenza culturale. Altri si sono trovati in cliniche per la dipendenza da metamfetamina dove era trattato l'abuso della sostanza, ma non le motivazioni della sessualità gay associate con il suo uso."

"La mancanza di una qualsiasi definizione rendeva gli uomini gay, alla ricerca di un aiuto rispetto al chemsex, molto soli, incompresi, identificati erroneamente e spinti verso servizi che non riuscivano a trattare con competenza le radici culturali gay del problema. Era necessario un termine per identificare questa complessa sindemia, per unire una comunità crescente coinvolta in una lotta difficile e per togliere vergogna a quella che spesso era una esperienza spaventosa, confusiva e solitaria che non aveva un nome."

Stuart D, 2019

TAB. 1 Prevalenza (%) dell'uso di sostanze tra gli MSM residenti nei quartieri londinesi di Lambeth, Southwark e Lewisham in base al risultato del test per HIV

% di uomini che hanno fatto uso di sostanze nelle ultime 4 sett.	In base al risultato del test in HIV (uomini che vivono a LSL)				p
	Uomini che vivono a LSL N= 1135	Mai testati N= 132	HIV+ N= 224	Ultimo test negativo N= 779	
Alcool	93.3	91.7	92.0	94.0	.422
Tabacco	43.7	44.7	52.3	41.0	0.12
Poppers	38.1	17.4	55.4	36.6	<.001
Cannabis	19.5	10.7	30.3	17.9	<.001
Cocaina	17.9	6.8	34.1	15.2	<.001
Ecstasy	11.7	4.6	21.7	10.1	<.001
GHB/GBL	10.5	1.5	25.8	7.6	<.001
Mefedrone	10.1	3.0	22.5	7.8	<.001
Ketamina	9.5	1.5	22.6	7.1	<.001
Sedativi	8.2	3.8	14.9	7.0	<.001
Crystal meth	4.9	0.0	17.2	2.2	<.001
Speed	1.3	0.0	3.3	1.0	.016
LSD	0.6	0.0	0.0	0.9	.201
Eroina	0.1	0.0	0.5	0.0	.130
Steroidi ev negli ultimi 12 mesi	3.7	2.3	7.7	2.8	.002
Altre sostanze ev negli ultimi 12 mesi	3.5	0.8	11.3	1.7	<.001
Preoccupazione per uso di sostanze	10.4	3.8	16.1	9.9	.001

Bourne A, et al. 2014

Gli MSM HIV-positivi fanno un ampio uso di sostanze: i chems riescono a rimuovere paure e ansie legate all'infezione da HIV, ma condizionano le modalità di relazione e la sessualità

MSM negli anni '80 e '90, ma si ripresenta oggi nelle giovani generazioni come paura, indifferenza o senso dell'inevitabilità dell'infezione da HIV. Le psicosi slatentizzate dal chemsex, anche nei giovani, presentano spesso percezioni di persecuzione e paranoia legate all'HIV.

I chems possono facilitare la rimozione di paure e ansia legate all'HIV, ridurre il senso di vergogna della condizione di sieropositività e portare a rinunciare al safer sex, permettendo di tacere di condizioni ritenute inibenti il nuovo contatto e la nuova attività sessuale (preservativo, PrEP, affermazione di condizione di sieronegatività HIV/HCV o di carica virale azzerata).

Interazioni tra sostanze ricreative, farmaci e ART

Le interazioni dovute all'attività farmacologica delle sostanze sono causa di aumento della loro tossicità acuta e cronica. Sostanze che hanno una azione centrale analoga - ad esempio sostanze sedative usate durante la stessa seduta di chemsex (come

GHB/GBL e alcool) - portano al potenziamento della tossicità e abbassano rischiosamente la soglia di overdose. Anche l'uso concomitante di sostanze ad azione opposta (speed ball, cioè eroina e cocaina assieme, quindi sostanze deprimenti e eccitanti il SNC) aggrava la nocività, perché l'azione di una sostanza maschera i segni di tossicità dell'altra. Maggiori livelli ematici delle sostanze si possono raggiungere e mantenere anche a causa di variazioni nella loro eliminazione. L'eliminazione metabolica delle sostanze prevalentemente avviene per ossidazione a livello citocromiale epatico. Quando la via catabolica passa per gli stessi enzimi citocromiali - sia per la sostanza ad uso ricreativo che per i farmaci somministrati contemporaneamente, ad es. CYP2D6 nel caso della metamfetamina - si avrà un ritardo nella loro eliminazione, un perdurare dell'attività centrale e un peggioramento della tossicità.

La **Tabella 2**, ricavata da www.hiv-druginteractions.org e mantenuta aggiornata periodicamente sul sito, riporta le principali interazioni tra antiretrovirali, farmaci e sostanze ricreative.

TAB. 2 Interazioni farmacologiche tra antiretrovirali, farmaci e sostanze ricreative

	ATV/c	ATV/r	DRV/c	DRV/r	LPV/r	DOR	EFV	ETV	NVP	RPV	MVC	BIC/ F/TAF	DTG	EVG/c F/TAF	EVG/c F/TDF	RAL	ABC	FTC o 3TC	F/TAF	TDF	ZDV
Stimolanti																					
Cocaina	↑ ^a ♥	↑ ^a ♥	↑ ^a	↑ ^a	↑ ^a ♥	○	↑ ^b	↑ ^b	↑ ^b	○♥	○	○	○	↑ ^a	↑ ^a	○	○	○	○	○	○
Ecstasy (MDMA)	↑ ^c	↑ ^c	↑ ^c	↑ ^c	↑ ^c	○	○	○	○	○	○	○	○	↑ ^c	↑ ^c	○	○	○	○	○	○
Mefedrone	↑ ^d	↑ ^d	↑ ^d	↑ ^d	↑ ^d	○	○	○	○	○	○	○	○	↑ ^d	↑ ^d	○	○	○	○	○	○
Metanfetamine	↑	↑	↑	↑	↑	○	○	○	○	○	○	○	○	↑	↑	○	○	○	○	○	○
Poppers (amilnitrito)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Depressivi																					
Alcol	○	○	○	○	— ^e	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	↑41%	○	○	○	○
Alprazolam	↑	↑ ^f	↑	↑ ^f	↑ ^f	○	↓	↓	↓	○	○	○	○	↑	↑	○	○	○	○	○	○
Codeina	↑ ^g	↑ ^g	↑ ^g	↑ ^g	↑ ^g	○	↓ ^g	↓ ^g	↓ ^g	○	○	○	○	↑ ^g	↑ ^g	○	○	○	○	○	○
Diazepam	↑	↑	↑	↑	↑	○	↓	↑	↓	○	○	○	○	↑	↑	○	○	○	○	○	○
GHB (gamma idrossibutirato)	↑ ^h	↑ ^h	↑ ^h	↑ ^h	↑ ^h	○	○	○	○	○	○	○	○	↑ ^h	↑ ^h	○	○	○	○	○	○
Eroina (diamorfina)	— ⁱ	↓ ⁱ	— ⁱ	↓ ⁱ	↓ ⁱ	○	↑	— ⁱ	○	○	○	○	○	— ⁱ	— ⁱ	○	○	○	○	○	○
Idrocodone	↑	↑	↑	↑	↑	○	↓	↓	↓	○	○	○	○	↑	↑	○	○	○	○	○	○
Idromorfone	○	↓	○	↓	↓	○	↑	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Ketamina	↑	↑	↑	↑	↑	○	↓	↓	↓	○	○	○	○	↑	↑	○	○	○	○	○	○
Metadone	○♥	○♥	↑	↓16%	↓53%♥	↓5% ↓28%	↓52%	↑6%	↓~50%	↓16%♥	○	○	○	↓2%	↑7%	↑7%	○	↓	○	○	↑~5% ▲
Midazolam (orale)	↑ ⁱ	↑ ⁱ	↑ ⁱ	↑ ⁱ	↑ ⁱ	↓18%	↓ ^k	↓	↓	○	○	○	○	↑ ⁱ	↑ ⁱ	○	○	○	○	○	○
Morfina	— ^l	↓ ^l	— ^l	↓ ^l	↓ ^l	○	↑	— ^l	○	○	○	○	○	— ^l	— ^l	○	○	○	○	○	○
Ossicodone	↑	↑	↑	↑	↑160%	○	↓	↓	↓	○	○	○	○	↑	↑	○	○	○	○	○	○
Petidina (mepetidina)	↑	↓ ⁿ	↑	↓ ⁿ	↓ ⁿ	○	↓ ⁿ	↓ ⁿ	↓ ⁿ	○	○	○	○	↑	↑	○	○	○	○	○	○
Temazepam	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Triazolam	↑ ⁱ	↑ ⁱ	↑ ⁱ	↑ ⁱ	↑ ⁱ	○	↓ ^k	↓	↓	○	○	○	○	↑ ⁱ	↑ ⁱ	○	○	○	○	○	○
Allucinogeni																					
Cannabis	↑ ⁿ	↑ ⁿ	↑ ⁿ	↑ ⁿ	↑ ⁿ	○	↑ ⁿ	↑ ⁿ	○	○	○	○	○	↑ ⁿ	↑ ⁿ	○	○	○	○	○	○
LSD (acido dietilamide lisergico)	↑ ^p	↑ ^p	↑ ^p	↑ ^p	↑ ^p	○	↓	↓	↓	○	○	○	○	↑ ^p	↑ ^p	○	○	○	○	○	○
Fenciclina (PCP, polvere d'angelo)	↑ ^q	↑ ^q	↑ ^q	↑ ^q	↑ ^q	○	↓	↓	↓	○	○	○	○	↑ ^q	↑ ^q	○	○	○	○	○	○

 Nessuna interazione clinicamente significativa attesa
 Questi farmaci non devono essere cosomministrati
 Interazione potenziale che può richiedere una dose aggiuntiva
 Interazione potenziale predetta di debole intensità, non è raccomandato a priori un aggiustamento del dosaggio

↑ Potenziale aumento dell'esposizione della sostanza ricreativa
 ↓ Potenziale riduzione dell'esposizione della sostanza ricreativa
 — Nessun effetto significativo

♥ Uno od entrambi i farmaci possono determinare aumento del tratto QT o PR
 E' consigliato un monitoraggio con ECG se cosomministrato con ATV o LPV, è consigliata cautela con RPV poiché le dosi subterapeutiche di RPV (75 o 300 mg QD) hanno dimostrato di ridurre l'intervallo QT

▲ Aumento potenziale dell'esposizione del farmaco ARV
 ▼ Riduzione potenziale dell'esposizione del farmaco ARV

I numeri si riferiscono ad aumento o diminuzione dell'AUC come osservato in studi di interazione tra farmaci

www.hiv-druginteractions.org

Chemsex e PrEP

La PrEP costituisce una strategia preventiva molto efficace nella riduzione delle nuove infezioni da HIV. Si potrebbe ipotizzare che la pratica del chemsex interferisca in modo negativo con la sua corretta assunzione. Questo potrebbe accadere in condizioni di chemsex problematico, ma dallo studio PROUD - una ricerca open-label, wait-listed, condotta in tredici cliniche di salute sessuale in Inghilterra, sull'efficacia dell'assunzione quotidiana di TDF/FTC come

Oltre all'aumento della tossicità, mediante il sinergismo degli effetti farmacologici, i chems interagiscono con antiretrovirali e farmaci

PrEP con 1.479 questionari alla prima visita e 2.260 questionari di follow-up - non emerge un rapporto significativo tra chemsex (praticato dal 52% dei partecipanti) e la corretta assunzione della PrEP (7).

Chemsex problematico e interventi terapeutici

La distinzione tra chemsex ricreativo e problematico non trova ancora una definizione. Il chemsex diventa problematico quando ha un impatto sulle relazioni, il lavoro, la salute mentale e sulla percezione del controllo dell'uso dei chems (5).

Bisogna tenere presente che per alcuni MSM il chemsex costituisce una forma di liberazione. Permette di superare delle insicurezze, senza risolverle. Il "sober sex" (sesso senza sostanze) diventa meno attraente dopo aver avuto esperienze di chemsex e cresce la difficoltà di creare e mantenere emotivamente delle relazioni "sobrie". Per un periodo, il chemsex può offrire una diversa esperienza di vita, nella quale si rischia di perdersi, e può fornire uno stato di forti sensazioni, eccitazione e rischio che risulta molto attraente. Chems e sesso trasformano il controllo delle proprie emozioni e delle sensazioni negative in eccitazione sessuale e piacere, con la rischiosa percezione di essere maggiormente capaci di goderne. Il chemsex può procurare grande piacere e, in particolare, grande godimento sessuale. Le sostanze creano forte empatia e l'impressione di intenso contatto con l'altro. Si parla di "falso contatto", ma nel momento si prova un'emozione e le emozioni sono sempre reali (8).

Quando la problematicità del chemsex sfocia nella dipendenza non si conoscono terapie sostitutive ai chems. L'intervento medico è esclusivamente sintomatico ed acquisisce particolare rilevanza il trattamento degli aspetti psichiatrici. La presa in carico degli MSM da parte dei SerD o dei servizi di alcolo-

L'intervento nel chemsex problematico deve tenere conto del contesto MSM e delle specifiche modalità d'uso

gia può essere difficile perché sono servizi strutturati per le dipendenze da oppioidi o volti verso l'astinenza da alcol, difficilmente capiscono il contesto culturale MSM e gli specifici pattern di uso (6). La miglior strategia nasce dalla somma dell'esperienza dei centri per le dipendenze con quelle dei servizi di salute sessuale rivolti alla popolazione LGBTQ. Assumono grande importanza i gruppi terapeutici dove gli utilizzatori possono fare emergere le proprie difficoltà. In un importante studio sulla cocaina, Grazia Zuffa (9) afferma: *"Il modello di autoregolazione può rilanciare il potenziale della **Riduzione del danno**, sia per ciò che riguarda i servizi che le politiche della droga. Per i primi, si tratta di ridefinire la missione dei servizi e dei programmi di prevenzione, nella direzione di un supporto ai consumatori che vogliono sviluppare i controlli e di facilitazione alla comunicazione di questi stessi controlli. Il ruolo dei servizi nel sostenere le reti di comunicazione può essere essenziale, poiché queste regole sono confinate in subculture del consumo, proprio in ragione dell'illegalità delle droghe. **Creare condizioni ambientali favorevoli per ridurre al minimo i rischi e i danni; potenziare le competenze e le abilità dei consumatori; adottare politiche sociali a largo spettro per aiutare i consumatori a cogliere le opportunità di inserimento sociale: è questa la sfida della Riduzione del danno nella prospettiva dell'autoregolazione.**"*

Bibliografia

1. Stuart D. Chemsex: origins of the word, a history of the phenomenon and a respect to the culture. *Drugs and Alcohol Today*. 2019; 19(1):3-10.
2. Abdulrahim D, Bowden-Jones O. Club Drug Use Among Lesbian, Gay, Bisexual and Trans (LGBT) People. *Novel Psychoactive Treatment UK Network (NEPTUNE)*. London, 2016.
3. Bourne A, et al. The Chemsex study: drug use in sexual settings among gay & bisexual men in Lambeth, Southwark & Lewisham. London: Sigma Research, London School of Hygiene & Tropical Medicine. 2014.
4. The EMIS Network. The European Men-Who-Have-Sex-With-Men Internet Survey. Key findings from 50 countries. ECDC; 2019.
5. Weatherburn P, Reid D, et al. Motivations and values associated with combining sex and illicit drugs (chemsex) among gay men in South London: findings from a qualitative study *Sexually Transmitted Infections* 2017; 93:203-206.
6. Platteau T, Pebody R, Dunbar N, et al. The problematic chemsex journey: a resource for prevention and harm reduction. *Drugs and Alcohol Today*. 2019; 19(1):49-54.
7. O'Halloran C, Rice B, White E, et al. Chemsex is not a barrier to self-reported daily PrEP adherence among PROUD study participants. *Int J Drug Policy*. 2019; 74:246-254.
8. Evans K. The psychological roots of chemsex and how understanding the full picture can help us create meaningful support. *Drugs and Alcohol Today*. 2019; 19(1):36-41.
9. Zuffa G. Cocaina: verso un modello di autoregolazione Nuovi sviluppi nella Riduzione del danno. *TNI Transnational Institute* n. 24, 2014.



Juluca

dolutegravir/rilpivirina



Consulta il Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto allegato alla rivista o attraverso il QR code



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

1. Juluca, Riassunto delle caratteristiche di prodotto

Juluca (dolutegravir/rilpivirina) 50mg/25mg; Flacone da 30 compresse rivestite con film

Classe di rimborsabilità: H;

Prezzo al Pubblico: € 1.308,11*;

Regime di dispensazione: medicinale soggetto a prescrizione limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti – infettivologi (RNRL).

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

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/web/guest/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

ViiV Healthcare Srl, Via A. Fleming 2, 37135 Verona – Italy

© 2019 ViiV Healthcare group of companies. All rights reserved

Trademarks are owned by or licensed to the ViiV Healthcare group of companies.

PM-IT-DGR-ADVT-190002 Depositato presso AIFA in data 29/11/2019



ViiV
Healthcare

L'infezione da HCV e la gravidanza

■ Piero Colombatto

UO Epatologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana, Pisa

L'evoluzione nella gestione dei soggetti con infezione da virus dell'epatite C (HCV), cui abbiamo assistito dalla scoperta del virus all'introduzione di terapie antivirali ad azione diretta (DAA), è stata notevole. Gli elevati tassi di successo terapeutico che questi farmaci hanno dimostrato, anche nei pazienti difficili, possono indurre a ritenere l'epatite cronica C un "problema risolto", mancando solamente il vaccino per la definitiva eliminazione dell'infezione (1).

Tuttavia, la disponibilità a costi accessibili dei farmaci non basta a raggiungere l'obiettivo atteso, poiché rimane aperta la sfida dell'identificazione e dell'invio dei pazienti alle strutture deputate alle cure. Infine, vi sono alcune categorie di persone infette, come le donne in età riproduttiva o in gravidanza, in cui si associano problematiche che non sono ancora state adeguatamente comprese e affrontate.

L'aumento della trasmissione materno-fetale

Negli ultimi 5-10 anni negli USA, si è assistito alla cosiddetta "seconda ondata" di infezioni da HCV, alimentate dall'aumento di nuove diagnosi tra le tossicodipendenti di età compresa tra 20 e 40 anni. Parallelamente è aumentato di 5 volte dal 1998 al 2011 il numero di infezioni da HCV riscontrate durante la gravidanza, più di quanto sia successo per HBV o HIV (2).

L'aumento dell'infezione da HCV tra le donne in età fertile comporta anche l'aumento delle infezioni da HCV trasmesse dalla madre ai figli.

E' importante sensibilizzare le donne in età fertile prima del concepimento sull'importanza del trattamento antivirale

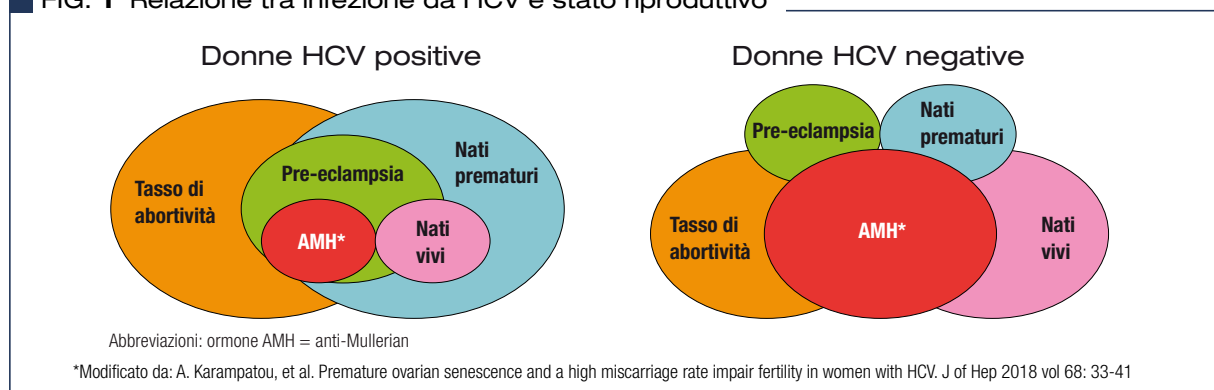
TAB. 1 Fattori che possono influire sul rischio di trasmissione materno-infantile di HCV e raccomandazioni SMFM*

Condizione valutata	Numero studi	Numero donne	Grado di evidenza	Sintesi dei risultati	Raccomandazioni SMFM per ridurre rischio di trasmissione
TC vs parto vaginale	15	4.388	Basso - moderato	Nessuna differenza	TC non raccomandato se solo per l'infezione da HCV
Amnio-/villocentesi	3	928	Insufficiente	1/3 degli studi è attendibile: rischio aumentato	Avvisare la paziente sul potenziale rischio
RMP > 6 ore	2	245	Basso	Rischio aumentato	Sensibilizzazione di Ginecologi-Ostetrici
Allattamento al seno	15	2.971	Moderato	Nessuna associazione	Non scoraggiare l'allattamento al seno per la presenza di HCV

Abbreviazioni: SMFM = Society for Maternal-Fetal Medicine; TC = Taglio Cesareo; RMP = tempo tra la Rottura delle Membrane e Parto.

* Modificato da: Kushner T, Terrault NA. Hepatology Communications. 2019

FIG. 1 Relazione tra infezione da HCV e stato riproduttivo



Nelle donne HCV positive la senescenza ovarica determina ridotti tassi di fertilità, maggior abortività, parti pretermine e ritardo di crescita intrauterina, con un impatto importante sulla funzione riproduttiva

Negli USA, tra il 2011 e il 2016, è salito del 13% il numero dei bambini HCV positivi, in parte spiegato dal maggior numero di test eseguiti, ma che comunque rileva il ruolo persistente della trasmissione perinatale dell'infezione (3).

In una vasta metanalisi che ha analizzato 109 studi pubblicati, il tasso di trasmissione materno-infantile aggregato era del 5,8% (IC 95%: 4,2% -7,8%). La coinfezione materna da HIV rappresenta il predittore più importante di rischio, con un tasso stimato di trasmissione perinatale del 10,8% (IC 95%: 7,6% -15,2%).

Le modalità con cui avviene la trasmissione verticale sono prevalentemente quella intrauterina, più frequente nelle donne con tossicodipendenza attiva per l'aumentata permeabilità placentare, e quella al momento del parto, legata all'esposizione del neonato a sangue o fluidi corporei infetti. Non vi è dimostrazione certa che il tipo di parto (naturale o con taglio cesareo) e i livelli viremici influiscano in modo rilevante sul rischio, mentre è assodato che la trasmissione del virus attraverso l'allattamento al seno sia rara (4). Le raccomandazioni per ridurre il rischio di trasmissione materno infantile da fornire alla donna con HCV in gravidanza sono riportate nella **Tabella 1**, ma oltre a questi consigli, è fondamentale sensibilizzare sui vantaggi del trattamento antivirale le donne in età fertile prima del concepimento.

Impatto di HCV in gravidanza

Gli effetti dell'infezione da HCV in corso di gravidanza non sono ancora pienamente compresi: usualmente la necroinfiammazione epatica diminuisce e i livelli di transaminasi rientrano nella norma a causa degli effetti immunomodulatori della gravidanza, ma ciò si associa ad aumenti della carica virale circolante, le cui conseguenze sull'evoluzione dell'epatite cronica non sono chiare.

Vi è, invece, l'evidenza che l'infezione da HCV comporti un aumento di 20 volte del rischio relativo di sviluppare colestasi gravidica. Inoltre, l'incidenza di diabete gestazionale aumenta del 60% rispetto alle donne non infette (5). Sebbene tale dato non sia stato confermato in tutti gli studi, è in linea con la nota capacità del virus di indurre insulinoresistenza a livello epatico e periferico.

Le donne HCV positive in età riproduttiva mostrano marcatori di senescenza ovarica, come la riduzione dei livelli di ormone anti-Mulleriano (6). Ciò si associa ad un tasso di fertilità ridotto rispetto alla popolazione generale (0,7 contro 1,37), ad una maggiore abortività e ad aumenti di casi con travaglio/parto pretermine (32%-62%), ritardo della crescita intrauterina (53%) e basso peso alla nascita (97%) (7). Complessivamente, i dati finora prodotti evidenziano che la relazione tra infezione da HCV e stato riproduttivo nelle donne è più profonda e più ampia di quanto si pensasse in precedenza, con importanti conseguenze per la funzione riproduttiva (**Figura 1**).

Linee guida e studi

Le principali linee guida sono concordi nel raccomandare il trattamento dell'infezione da HCV prima del concepimento, mentre divergono sulle indicazioni per lo screening in gravidanza: le so-

cietà epatologiche e infettivologiche consigliano lo screening universale (8), i ginecologi quello basato sui fattori di rischio (4).

Invece, per il trattamento antivirale durante la gravidanza, non vi sono ancora dati scientifici sufficienti da poterlo considerare sicuro. Infatti, al momento sono limitati ad un singolo studio su 7 donne con infezione da HCV di genotipo 1 che hanno ricevuto sofosbuvir/ledipasvir per 12 settimane. Tutte hanno ottenuto una risposta virologica sostenuta (SVR) ed hanno regolarmente partorito a termine senza eventi avversi gravi per loro e per i neonati (9). Basandosi su osservazioni di gravidanze accidentali durante la terapia con DAA, El-Sayed ha recentemente riportato (10) l'esperienza in Egitto di 8 donne in cui la terapia (sofosbuvir/daclatasvir) venne interrotta alla quarta settimana in 7 donne e alla ottava in una (quest'ultima SVR). Solo una donna ha riportato complicanze (emorragia postpartum che ha

Dati da futuri trial clinici sulla sicurezza dei DAA in gravidanza potranno fornire dati utili all'indicazione al trattamento

richiesto trasfusioni), tutti i neonati erano di peso normale senza anomalie congenite, solo uno di essi a 18 mesi risultava anti-HCV positivo con bassa viremia.

In conclusione, sull'approccio ottimale alla gestione dell'infezione da HCV nelle donne in età fertile occorre ancora lavorare per trasferire il messaggio che è prioritario trattare questa popolazione al fine di ridurre l'impatto negativo di HCV sulla vita riproduttiva e, non meno importante, il rischio di trasmissione materno-infantile. Inoltre, è auspicabile che si svolgano trial clinici sulla sicurezza dei DAA durante la gravidanza, per fornire dati di buona qualità a supporto dell'indicazione al trattamento nelle future linee guida terapeutiche.

Bibliografia

1. Lombardi A, Mondelli MU; ESCMID Study Group for Viral Hepatitis (ESGVH). Hepatitis C: is eradication possible? *Liver Int.* 2019; 39:416-426.
2. Polaris Observatory HCV. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017; 2:161-76.
3. Schillie SF, Canary L, Koneru A, et al. Hepatitis C Virus in Women of Childbearing Age, Pregnant Women, and Children. *Am J Prev Med* 2018; 55:633-41.
4. Society for Maternal-Fetal Medicine; Hughes BL, Page CM, Kuller JA. Hepatitis C in pregnancy: screening, treatment, and management. *Am J Obstet Gynecol* 2017; 217:B2-B12.
5. Orekondy N, Cafardi J, Kushner T, et al. HCV in Women and Pregnancy. *Hepatology.* 2019; 70:1836-1840.
6. Karampatou A, Han X, Kondili LA, et al. Premature ovarian senescence and a high miscarriage rate impair fertility in women with HCV. *J Hepatol.* 2017 Sep 5. pii: S0168-8278(17)32259-6.
7. Stokkeland K, Ludvigsson JF, Hultcrantz R, et al. Pregnancy outcome in more than 5000 births to women with viral hepatitis: a population-based cohort study in Sweden. *Eur J Epidemiol* 2017; 32:617-25.
8. AASLD, IDSA. Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C. 2019. <http://www.hcvguidelines.org>.
9. Chappell CA, Krans EE, Bunge K, et al. A phase 1 study of ledipasvir/sofosbuvir in pregnant women with hepatitis C virus [abstract 87]. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Seattle, WA; 2019.
10. El-Sayed MH, Elakel W, Elsharkawy A, et al. DAA therapy in women of child bearing age: Accidental conception during therapy and pregnancy outcome. The International Liver Congress by the European Association for the Study of the Liver, 2019. Thu-137.

L'impatto dell'infezione da HCV nella gestione dei pazienti oncologici

■ **Alessandro Comandone, Antonella Boglione*, Tiziana Comandone****

SC di Oncologia Ospedale San Giovanni Bosco, A.S.L. Città di Torino; *SC Oncologia Ospedale Humanitas Gradenigo Torino; **Servizio di Farmacia Ospedaliera IRCCS Candiolo

L'infezione cronica da HCV è una patologia di grande importanza nei malati oncologici. Da circa 20 anni il cancro sta diventando una malattia cronica grazie alle terapie di nuova generazione ed è dunque inevitabile che l'evento oncologico e quello virale si sovrappongano in una buona percentuale di casi.

Epatotossicità dei trattamenti antitumorali

La tossicità epatica da farmaci può assumere forme e gravità molto diverse e il malato di tumore quasi mai assume e pratica la sola terapia anti-blastica, ma spesso si aggiungono anche antiemetici, antibiotici o antivirali, antidolorifici, benzodiazepine e farmaci antidepressivi, oltre a terapie complementari o alternative in modo autonomo. In uno studio dell'Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM), i pazienti oncologici con malattia in stadio avanzato assumono in media al giorno da 5 a 15 farmaci (1), metabolizzati in gran parte a carico del fegato, spesso esso stesso ammalato per la presenza di metastasi. Se a questa evenienza, definita in Farmacologia Clinica "polifarmacia", si associa la coesistenza di un danno da epatite cronica HCV correlata, l'epatotossicità diventa un evento sempre possibile.

Il danno epatico da farmaci può assumere forme diverse: dalla semplice steatosi non alcolica, alla colestasi, al danno vascolare (VOD), alla fibrosi e alla necrosi (Tabella 1). Lo stato generale di salute con carenze nutrizionali dovuta alla cachessia, i quadri di deficit di sintesi proteica e la presen-

La presenza di un danno epatico HCV correlato e la polifarmacia possono causare epatotossicità ed effetti collaterali gravi su altri apparati

za di ittero complicano ulteriormente la situazione. Per facilitarne il riconoscimento e valutare il rischio connesso dall'epatotossicità il National Cancer Institute (NCI) di Bethesda ha stabilito dei criteri di classificazione della tossicità epatica, che, per quanto empirici, facilitano l'operato del clinico nella pratica quotidiana (2).

Molte reazioni tossiche hanno una base idiosincrasica, possono non correlare con la dose erogata di farmaco e non sono dose-dipendenti (3, 4). Il fegato infatti mantiene una buona capacità di metabolismo anche in condizioni di malattia oncologica e solo un quadro di cirrosi scompensata come nella classe B e C di Child-Pugh può influire negativamente.

Una ridotta capacità di sintesi del fegato può aumentare la quota di farmaco non legata alle proteine. Il farmaco libero immediatamente biodisponibile può causare gravi effetti collaterali su altri apparati quali il midollo osseo e l'emuntorio renale.

Diagnosi e work up nei pazienti con infezione cronica da HCV

Il migliore risultato nella diagnosi e trattamento dei pazienti oncologici HCV+ è ottenuto dalla stretta collaborazione tra laboratorista, epatologo e oncologo. Ogni professionalità ha un suo ruolo

TAB. 1 I farmaci antitumorali ad azione potenzialmente epatotossica

Farmaci	Conseguenze per il fegato	
Ormonali	Antiestrogeni, progestinici, GnRH analoghi, antiandrogeni, abiraterone, enzalutamide, ormoni tiroidei, analoghi della somatostatina; vengono assunti cronicamente per anni (nella terapia adiuvante del carcinoma mammario per almeno 5 anni prolungabili)	Il danno più classico è la steatosi epatica da antiestrogeni (tamoxifene e inibitori delle aromatasi) e da antiandrogeni come flucainamide e bicalutamide
Chemioterapici	Alchilanti: mecloretamina, ciclofosfamide, ifosfamide, busulfano, clorambucile	Ad alte dosi causano incremento delle transaminasi
	Nitrosuree: BCNU, CCNU, streptozotocina, temozolamide	Streptozotocina, temozolamide possono causare danni epatici
	Antimetaboliti: 5-FU, capecitabina, metotressato, gemcitabina	Metotressato può causare fibrosi epatica e primitivamente aumento della LDH, di AST e di ALT
	Antibiotici antitumorali	Le antracicline determinano raramente aumento di AST e ALT e della bilirubinemia
	Inibitori del fuso mitotico: vincristina, vinorelbina, paclitaxel, docetaxel	Possono determinare danno epatico transitorio
	Inibitori topoisomerasi	Etoposide può determinare in rari casi (25%) un grave danno con necrosi degli epatociti; irinotecan può causare aumento delle transaminasi
	Derivati del platino	Non causano epatotossicità
	Trabectedina. Il primo farmaco derivato da un organismio marino (Ecteinascidia turbinata)	Alle dosi ordinarie (1,3-1,5 mg/m ²) causa aumento delle transaminasi, prevenibili e con una premedicazione con cortisone
A bersaglio molecolare	Disegnati per colpire precisi bersagli posti sulla superficie cellulare come recettori EGFR, HER2, HER3 o specifici pathways intracellulari attivati da tirosinchinasi (TK), quali gefitinib, imatinib, erlotinib, sorafenib, sunitinib, axitinib, anti mTOR. Bevacizumab colpisce il VEGF circolante causando inibizione della neoangiogenesi. Vengono somministrati per via endovena (anticorpi monoclonali) o assunti per via orale (inibitori di tirosinchinasi, TKI) per lunghi periodi	Possono causare, soprattutto le piccole molecole orali, un aumento improvviso delle transaminasi
Immunologici	Inibitori dei checkpoint: ipilimumab (anti CTLA4), nivolumab, pembrolizumab (anti PD1) e avelumab, durvalumab e atezolizumab (anti PDL1), anticorpi monoclonali che si legano al recettore specifico dei linfociti T riattivandone l'azione immunitaria	L'epatotossicità su base autoimmune si manifesta nel 2-10% dei casi (6, 7). La combinazione ipilimumab + nivolumab utilizzata nel melanoma determina tale tossicità anche di grado elevato nel 25-30% dei casi. Il quadro insorge nelle prime 6-12 settimane di trattamento

La gestione multidisciplinare di questi pazienti è importante al fine di continuare o sospendere la terapia oncologica e per decidere quando intraprendere la terapia antivirale

specifico non superabile con le sole conoscenze personali. Il medico laboratorista deve garantire esami di screening e di monitoraggio puntuali ed affidabili.

L'epatologo deve dare precise indicazioni su quando continuare o sospendere la terapia oncologica a seguito della riattivazione del virus e, soprattutto, su quando intraprendere la terapia antivirale.

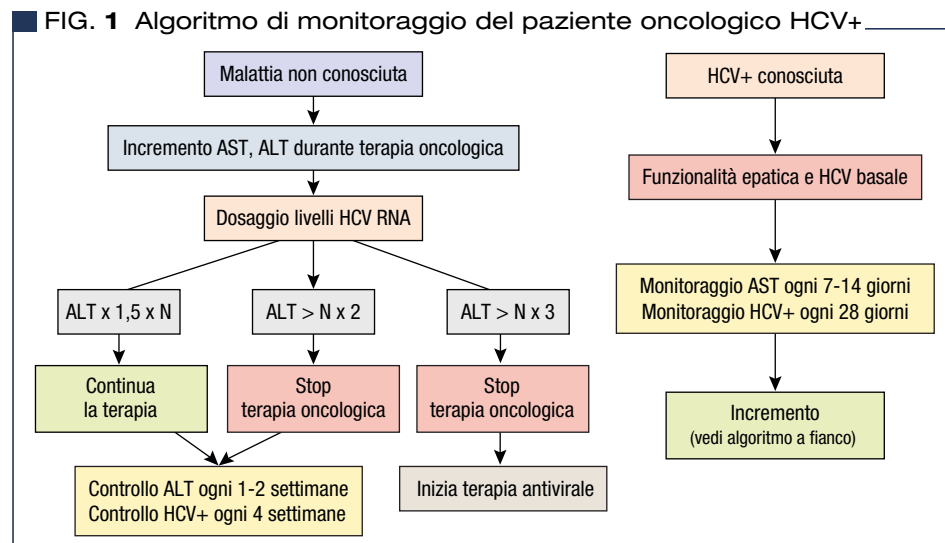
L'oncologo, infine, sulla base delle indicazioni dei colleghi deve decidere se continuare la terapia antitumorale a fronte di una riattivazione di HCV, quanto sia pericoloso interromperla, permettendo al tumore di progredire, e quali azioni terapeutiche alternative siano disponibili (2,9-11).

Screening e monitoraggio nei pazienti con infezione cronica da HCV

Considerando l'alta prevalenza di pazienti HCV+ il quesito iniziale è se sottoporre a screening tutti i pazienti oncologici che stiano iniziando un trattamento antineoplastico o solo quelli con anamnesi certa di pregressa infezione da HCV.

Lo screening a tappeto su tutti i pazienti non è quasi mai effettuato per i costi elevati che si inducono. Negli USA solo il 13% dei pazienti è sottoposto a screening. La riattivazione HCV inoltre sembra essere meno frequente nei pazienti HCV+ rispetto ai pazienti HBV+ (9-12) e soprattutto sembra determinare epatotossicità meno grave o danno epatico definitivo meno frequente.

Prima di un trattamento antitumorale è utile effettuare test anti-HCV e dosaggio di AST e ALT, per identificare lo sviluppo di riattivazione



Inoltre anche nei pazienti HCV+ noti non è conosciuto il livello di rischio di riattivazione e soprattutto quale sia il tempo necessario perché ciò avvenga (9). Sembra comunque raccomandabile prima di iniziare qualsiasi trattamento antitumorale effettuare un test anti-HCV e un dosaggio di AST e ALT (9, 11) (**Figura 1**).

La riattivazione, definita da un incremento di ALT di 3 volte in pazienti senza metastasi epatiche o tossicità epatiche di diversa natura (9, 11, 12), può avvenire già durante la terapia oncologica (ad esempio con rituximab) o anche a conclusione della stessa a distanza di settimane. La riattivazione difficilmente si caratterizza per sintomi clinici e solo il dosaggio degli enzimi epatici la può diagnosticare (9-11).

Il monitoraggio della riattivazione deve seguire un percorso ben preciso: inquadramento delle funzionalità epatiche con AST, ALT, ALP, GGT, bilirubina, QPE, fibrinogeno, HCV RNA, ecografia epatica per escludere altre cause (metastasi, ostruzione e dilatazione delle vie biliari principali). Poiché la tossicità epatica può modificare il metabolismo del farmaco e determinare di riflesso una tossicità midollare o renale vanno valutate anche queste funzioni (2, 4). Gli esami suddetti, soprattutto se vi è un aumento di HCV RNA vanno discussi in riunione collegiale per decidere le misure terapeutiche successive.

Gli esami vanno ricontrollati periodicamente: ALT ogni 7/14 giorni e HCV RNA ogni 4 settimane (9, 11) (**Figura 1**).

Se la carica virale tende ad aumentare nel tempo di 1 log UI/ml la terapia oncologica va interrotta. Non esistono farmaci che in pazienti HCV+ possano prevenire la riattivazione e la terapia antivirale va iniziata sotto stretto controllo dell'epatologo possibilmente interrompendo la terapia oncologica per il rischio di interazioni e di gravi tossicità midollari (9, 11, 12).

Benché vi siano brevi report su una eventuale innocuità di alcuni farmaci di ultima generazione, soprattutto a bersaglio molecolare, non è opportuno a nostro avviso continuare con il trattamento soprattutto con farmaci anti CD20 (rituximab) e inibitori dei checkpoint (anti CTLA4, anti PD1 e PDL1) proprio perché interferiscono con la risposta immunitaria. Nel caso dei farmaci immunoterapici anti CTLA4, anti PD e anti PDL1, esistono precise indicazioni nel trattamento da intraprendere in caso di epatotossicità su base autoimmune (6, 7). Poiché in questo specifico contesto le linee guida prevedono l'impiego di corticosteroidi anche a dosi elevate e per tempi prolungati, è molto dubbio se tali linee guida possano essere adottate in caso di riattivazione dell'infezione da HCV causata dallo squilibrio immunitario determinato dai farmaci inibitori di checkpoint. In questo caso la stretta collaborazione tra oncologo ed epatologo è fondamentale.

La terapia antivirale può giovare di numerosi farmaci, ma va pianificata dall'epatologo: l'interferon α è il primo farmaco di scelta. Diversamente si può iniziare una terapia con antivirali diretti

Nei pazienti oncologici con riattivazione di HCV può essere impostata una terapia antivirale ad azione diretta

(DAA) sempre sotto guida specialistica (9, 11). Durante il trattamento con DAA la terapia oncologica va interrotta e sarà l'epatologo a valutare la durata del trattamento; vi sono evidenze che un trattamento per 8 settimane possa essere sufficiente (12).

La decisione di riprendere il trattamento oncologico, di cambiarlo o discontinuarlo va presa con l'oncologo valutando la gravità della situazione tumorale, la velocità di normalizzazione degli esami epatici e la carica virale (12).

Va infine considerato il potenziale pericolo di attivazione di una infezione letale da HBV latente

e concomitante, decisamente più pericolosa di HCV, che richiede una collaborazione tra specialisti ancora più stretta.

Conclusioni

La concomitanza di una patologia neoplastica ematologica o solida può determinare la riattivazione di un'infezione cronica da HCV. Tale evento tende a diventare più frequente per l'alta prevalenza dell'infezione da virus C, per la cronicizzazione della malattia neoplastica e per la crescente complessità delle terapie antitumorali. La riattivazione del virus C sembra comunque meno grave della analoga riattivazione del virus B. La situazione clinica va comunque discussa e trattata in una gestione pluridisciplinare per poter offrire la migliore garanzia di risultato sia dal punto di vista oncologico che epatologico.

Bibliografia

1. AAVV. I numeri del cancro. AIOM, AIRTUM, PASSI SIAPEC. 2019; 17-58.
2. King PD, Perry MC. Hepatotoxicity of chemotherapy. *The Oncologist*; 2001; 6:162-176.
3. Lee WM. Drug-induced hepatotoxicity. *N Engl J Med* 1995; 333:1118-1117.
4. Russmann S, Kullak-Ublick GA, Grattagliano I. Current concepts of mechanisms in drug-induced hepatotoxicity. *Curr Med Chem*. 2009; 16:3041-3053.
5. Mingard C, Paech F, Bouitbir J, et al. Mechanisms of toxicity associated with six tyrosine kinase inhibitors in human hepatocyte cell lines. *J Appl Toxicol*. 2018; 38:418-431.
6. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2018; 36:1714-1768.
7. De Martin E, Michot JM, Papouin B, et al. Characterization of liver injury induced by cancer immunotherapy using immune checkpoint inhibitors. *Journal of Hepatology*. 2018; 68:1181-1190.
8. Ravi S, Spencer K, Ruisi M, et al. Ipilimumab administration for advanced melanoma in patients with pre-existing Hepatitis B or C infection: a multicenter, retrospective case series. *J Immunotherapy Cancer*. 2014; 2:33.
9. Bozza C, Cinausero M, Iacono D, et al. Hepatitis B and cancer: a practical guide for the oncologist. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016; 98:137-146.
10. Morrow PK, Tarrand JJ, Taylor SH, et al. Effects of chronic hepatitis C infection on the treatment of breast cancer patients. *Ann Oncol*. 2010; 21:1233-1236.
11. Mahale P, Kontoyiannis DP, Chemaly RF, et al. Acute exacerbation and reactivation of chronic hepatitis C virus infection in cancer patients. *J Hepatol*. 2012; 57:1177-1185.
12. Torres HA, Pundhir P, Mallet V. Hepatitis C virus infection in patients with cancer: impact on clinical trial enrollment, selection of therapy, and prognosis. *Gastroenterology*. 2019; 157:909-916.

Il rischio di riattivazione nei soggetti antiHBc-positivi trattati con cortisone

■ Alfredo Marzano

Gastroepatologia Ospedale San Giovanni Battista di Torino

Il *Journal of Hepatology* ha pubblicato nel numero di gennaio dell'anno appena iniziato un interessante lavoro proveniente da Hong Kong riferito al rischio di riattivazione del virus B in pazienti senza evidenza di infezione conclamata (HBsAg-negativi), portatori di marcatori di pregresso contatto (antiHBc ± antiHBs-positivi) (1). L'interesse riguardo questa categoria di soggetti è riferibile alla possibile persistenza nel tempo del virus B negli epatociti, come conseguenza di una fase conclamata e spesso misconosciuta di infezione ed anche a forme acute apparentemente guarite. Questa peculiare condizione virologica è passibile di riattivazione in corso di immunosoppressione, come segnalato dagli anni '70, ed è caratterizzata dalla ricomparsa di HBsAg (siero reversione), frequentemente associata ad un *flare* epatitico (2).

OBI: il ruolo clinico

Nell'ultimo ventennio si è assistito ad un incremento significativo di segnalazioni e ad un crescente interesse clinico legato ai progressi della diagnostica virologica, ai considerevoli sviluppi della terapia farmacologica ed infine alla disponibilità di terapie antivirali efficaci nel controllo del virus. Tale condizione virologica, definita OBI (Occult B Infection), ha quindi assunto una reale valenza clinica in alcuni ambiti specifici, quali il trapianto di fegato e di organi solidi, l'oncologia generale ed ematologica, il trapianto di midollo e tutte le condizioni di immunosoppressione. In particolare il modello del trapianto epatico ha

confermato la possibilità di trasmissione dell'infezione occulta dall'organo serbatoio (il fegato di soggetti antiHBc-positivi), e nel setting dell'onco-ematologia il ruolo fondamentale del controllo immunologico nello stato di OBI, fortemente inibito in corso di trapianto di cellule staminali e di utilizzo di anticorpi monoclonali anti-CD20.

La ricerca italiana ha svolto un ruolo pionieristico nello studio dell'OBI e ha guidato la produzione di un importante documento internazionale, recentemente aggiornato (3).

Nel contempo si sono succedute numerose linee guida, a partire dalla premonitrice italiana del 2005, che hanno proposto una stratificazione del rischio e precise strategie di profilassi e terapia antivirale nei diversi ambiti clinici (4).

Le indicazioni per stratificazione e gestione clinica

Le indicazioni, in buona parte omogenee a livello internazionale, prevedono:

- 1) lo screening di tutti i pazienti immunocompromessi con la ricerca di HBsAg, antiHBs e antiHBc;
- 2) la stadiazione, per individuare i soggetti con epatopatia significativa esito di una pregressa fase florida;

I progressi della diagnostica virologica e della terapia farmacologica sono alla base del crescente interesse per l'infezione B occulta nel trapianto di fegato e organi solidi

Nei soggetti con OBI durante terapia con cortisone il rischio di siero reversione è inferiore al 10%, soglia proposta per la profilassi universale con gli antivirali

3) la stratificazione del rischio di siero-reversione legato alla malattia di base ed ai farmaci utilizzati, definito per convenzione basso (<1%), medio (1-10%) e alto (>10%);

4) la strategia di monitoraggio e di trattamento antivirale (profilassi universale, terapia pre-emptive in caso di positizzazione di un marcatore surrogato (HBsAg e/o HBV DNA) prima del flare epatitico; terapia della riacutizzazione epatitica conclamata). Rimangono invece in parte dibattute la durata del trattamento antivirale dopo la sospensione della terapia immunosoppressiva ed il controllo della patologia di base (6-18 mesi), e le strategie di monitoraggio durante e dopo sospensione.

Nella valutazione clinica appare evidente la complessa interazione tra la malattia di base (es. oncematologica oppure sottoposta a trapianto), i farmaci usati (con diverso potere immunosoppressivo, dai farmaci anti-reumatici ed immunosoppressori di prima generazione DMARDs, ai più recenti e sempre più numerosi biologici) ed i diversi profili immunologici.

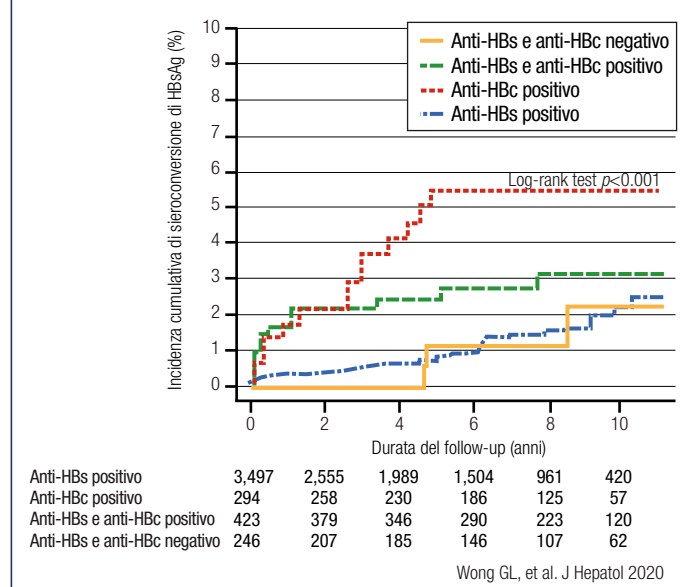
Il ruolo del cortisone, il più antico e universalmente utilizzato immunosoppressore, sulla condizione di OBI risulta, di conseguenza, di enorme interesse clinico.

I messaggi dello studio

Il lavoro di *Wong et al.* costituisce uno dei ricorrenti esempi di amplissime coorti valutate retrospettivamente in Oriente; l'analisi originaria di più di 400.000 pazienti non può che colpire, così come il dato complessivo, al netto delle ovvie esclusioni legate alla tipologia di studio, di circa 13.000 soggetti analizzati.

Aumenta inoltre l'interesse la provenienza da un'area ad altissima endemicità, quale la Cina, benché alcune caratteristiche epidemiologiche

FIG. 1 Rischio di siero reversione in soggetti naive o portatori di marcatori anti-HBV trattati con cortisone



dell'infezione da HBV in Asia, legate al genotipo e ad altre variabili peculiari, richiedano un'attenta valutazione dei risultati in ambito occidentale. I dati salienti che emergono dallo studio sono:

- L'impatto epidemiologico dell'infezione da virus B, con presenza di anticorpi specifici nel 95% dei soggetti HBsAg-negativi;

- La bassa frequenza di siero reversione in soggetti trattati con steroidi (1.3%), documentata solo in soggetti con marcatori di pregresso contatto e con maggiore frequenza in pazienti positivi per il solo antiHbC (incidenza annuale complessiva 1.8%; attorno al 5% a 4 anni negli antiHbC isolati) (**Figura 1**);

- Lo sviluppo di un flare epatitico in corso di steroide nel 12% dei soggetti, severo nello 0.6-1.6% e con incremento della bilirubina nello 0.6% dei casi;

- La bassa incidenza di scompenso epatico in naive e potenziali OBI (0.9 e 1.1%), senza alcun decesso o necessità di trapianto, seppur in presenza di cirrosi nel 6.2% dei portatori di anticorpi contro il virus B;

Emerge l'importanza clinica di flare epatitici legati a ipertransaminasemia basale, dosaggi e durata della terapia steroidea più che della riacutizzazione di HBV

■ La maggiore frequenza di flare nei soggetti naive, rispetto ai portatori di anticorpi (incidenza annuale 26.4% nei primi, vs. 16.2% nei secondi) e la correlazione significativa dell'evento con l'età, il sesso maschile, l'incremento delle transaminasi al basale, la dose e la durata degli steroidi (dose prednisone-equivalente > 40 mg/die per più di 7 giorni), ma non con la presenza di marcatori virali e/o con la ricomparsa di HBsAg, a suggerire un ruolo prevalente della condizione metabolica rispetto all'OBI nell'epatotossicità da cortisone.

In conclusione, questo studio, effettuato su una considerevole coorte di soggetti provenienti da un'area ad altissima endemia, conferma il basso rischio di siero reversione nei potenziali OBI in corso di cortisone, ben al di sotto del 10% pro-

Nella valutazione di questi soggetti si evidenzia la complessa interazione tra malattia di base, farmaci dal diverso potenziale immunosoppressivo utilizzati e diversi profili immunologici

posto come soglia per la profilassi universale con un antivirale, in accordo con le indicazioni emerse dalle diverse linee guida occidentali.

Di maggiore significato clinico appare, invece, il possibile sviluppo di picchi epatitici in corso di steroidi, prevalentemente legato all'ipertransaminasemia basale, possibile espressione di steatoepatite, ai dosaggi ed alla durata della terapia steroidea, piuttosto che alla riacutizzazione di HBV.

Bibliografia

1. Wong GL, Wong VW, Yuen BW, et al. Risk of hepatitis B surface antigen seroreversion after corticosteroid treatment in patients with previous hepatitis B virus exposure. *J Hepatol.* 2020; 72:57-66.
2. Marzano A, Angelucci E, Andreone P, et al. Prophylaxis and treatment of hepatitis B in immunocompromised patients. *Digestive and Liver Disease.* 2007; 39:397-408.
3. Marzano A, et al. Gestione clinica dell'epatite B negli immunocompromessi: aggiornamento italiano 2017. www.webaisf.com
4. Loomba R, Liang TJ. Hepatitis B reactivation associated with immune suppressive and biological modifier therapies: current concepts, management strategies, and future directions. *Gastroenterology.* 2017; 152:1297-1309.

Disbiosi intestinale, infiammazione e steatosi epatica

■ Gianluca Svegliati Baroni

Clinica di Gastroenterologia, Università Politecnica delle Marche-Ospedali Riuniti di Ancona

I microbi che abitano il nostro intestino sono una componente fondamentale nella regolazione del metabolismo e possono rappresentare, in futuro, rivoluzionarie strategie terapeutiche. Moltissimi lavori scientifici hanno cercato di studiare il microbiota (l'insieme dei microrganismi che colonizzano il lume intestinale) ed il suo ruolo sia nel mantenere lo stato di buona salute del nostro organismo sia in aspetti patologici, quali le malattie neurodegenerative e neuropsichiatriche, cardiovascolari, le malattie infiammatorie croniche intestinali, la cirrosi epatica e varie forme di neoplasie. L'intestino è colonizzato da un numero incredibile di microrganismi (non solo batteri, ma anche fagi, virus, lieviti, archei) che mantengono un rapporto simbiotico con l'ospite e contribuiscono con il loro genoma (il microbioma) a funzioni fondamentali per l'organismo come il metabolismo degli acidi biliari, la digestione, la sintesi di vitamine, la resistenza alla colonizzazione di batteri patogeni, ma soprattutto a controllare il metabolismo lipidico e glicidico.

Quindi da queste prime considerazioni è ovvio come il confine tra una situazione di benessere e la condizione patologica (rappresentata soprattutto dai disordini metabolici) sia molto sottile e

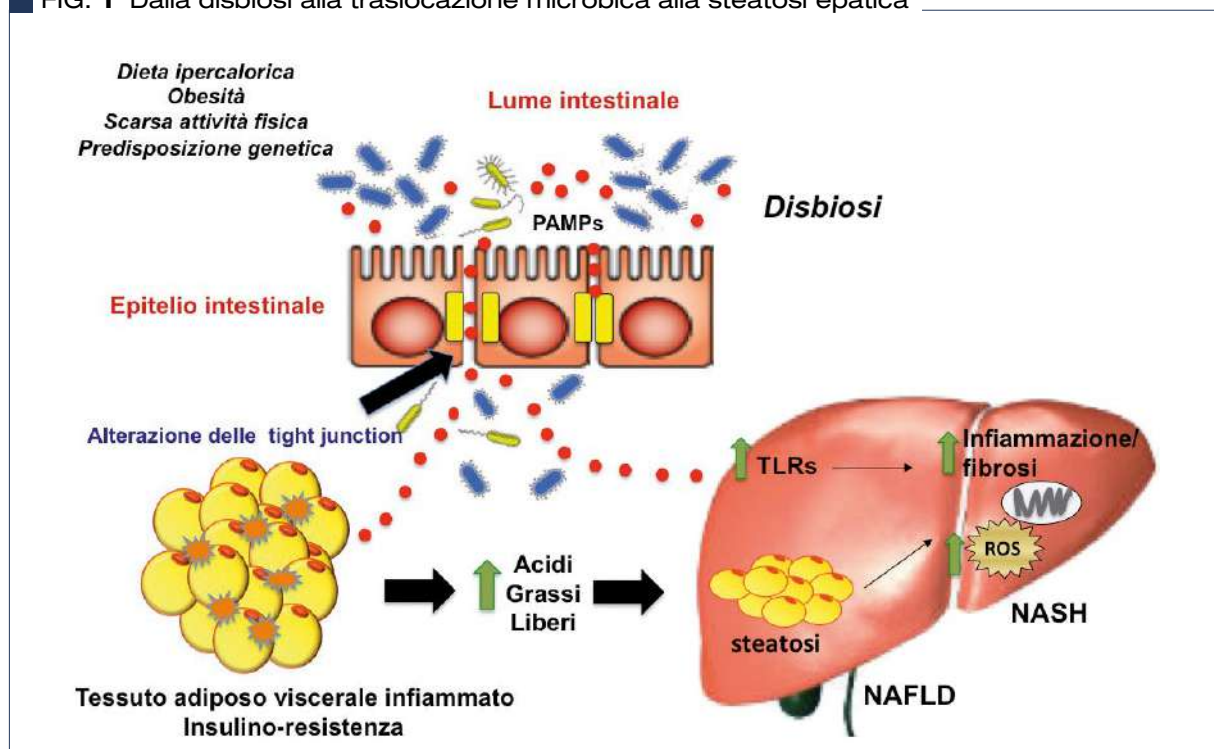
In uno stato di eubiosi il microbioma contribuisce a regolare funzioni fondamentali come il metabolismo lipidico e glicidico, il metabolismo degli acidi biliari, la digestione, la sintesi vitaminica

dipende da diversi fattori come il patrimonio genetico dell'individuo, il tipo di alimentazione, l'attività fisica. In condizioni di benessere (aderenza alla dieta mediterranea in individui normopeso con attività fisica regolare e consumo di alcol nei limiti), una flora batterica "normale" (eubiosi) si associa ad un adeguato spessore del muco a livello delle cellule intestinali, alla produzione di sostanze ad attività antimicrobica e di acidi grassi a catena corta (SCFA, butirrato e propionato), e ad un adeguato sistema di "chiusura" dei punti di passaggio tra le cellule intestinali (*tight junctions*). Butirrato e propionato, prodotti in adeguate quantità in condizioni di eubiosi, si legano a specifici recettori con conseguente rilascio di peptidi intestinali (GLP-1 e PYY) che riducono l'appetito, dopo aver raggiunto il sistema nervoso centrale, e controllano il metabolismo del glucosio. Inoltre, questi SCFA contribuiscono all'efficacia del sistema immunitario intestinale e a mantenere condizioni di anaerobiosi (mancanza di ossigeno) così da controllare la sovracrescita batterica.

Disbiosi e sue conseguenze

In presenza di sovrappeso/obesità e/o di una dieta non corretta, con eccessivo consumo di calorie, grassi, ed alcol, si genera una condizione di disbiosi, associata a ridotto spessore del muco e delle difese antimicrobiche intestinali, a ridotta produzione dei peptidi intestinali, a maggiore disponibilità di ossigeno con conseguente aumentata proliferazione delle *Enterobacteriaceae*, ed infine ad alterazioni delle *tight junctions* con

FIG. 1 Dalla disbiosi alla traslocazione microbica alla steatosi epatica



conseguente aumento della permeabilità intestinale (passaggio di sostanze dal lume intestinale ai vasi sanguigni della circolazione sistemica).

La conseguenza finale di questa serie di alterazioni legate alla disbiosi è il passaggio di batteri o prodotti di derivazione batterica (*pathogen-associated molecular patterns*, PAMPs) come il LPS (lipopolisaccaride, componente della parete dei batteri Gram-) dal lume intestinale alla circolazione sistemica (traslocazione batterica) con conseguente attivazione di una risposta infiammatoria sub-clinica. Questa infiammazione (chiamiamola “metabolica”) non viene avvertita dal paziente e decorre in modo subdolo, predisponendo però il soggetto all’insorgenza dell’insulino-resistenza e della sindrome metabolica.

Con la traslocazione batterica, i prodotti di derivazione intestinale possono raggiungere il fegato ed il tessuto adiposo; lo stato di infiammazione sub-clinica determina l’instaurarsi di una condizione di insulino-resistenza caratterizzata da una bassa sensibilità delle cellule del tessuto adiposo, del tessuto muscolare e del fegato all’azione dell’insulina. L’insulino-resistenza è il *primum movens* della sindrome metabolica.

Nell’obesità/sovrappeso o nelle diete non corrette la disbiosi determina traslocazione batterica, con infiammazione subclinica e insulino-resistenza, sviluppo di steatosi epatica e sindrome metabolica

La steatosi epatica

Nel corso dell’infiammazione sub-clinica associata all’insulino-resistenza ed in presenza di un tessuto adiposo “infiammato” anche per l’azione della traslocazione batterica, il fegato riceve dal tessuto adiposo stesso una eccessiva quantità di acidi grassi rispetto a quella che può normalmente metabolizzare per i processi energetici e plastici necessari alla vita di un organismo e si instaura la steatosi epatica (“fegato grasso”) (Figura 1).

Il fegato grasso è, per definizione, resistente all’azione dell’insulina e contribuisce in modo sostanziale all’instaurarsi delle componenti della sindrome metabolica, in particolare all’insorgenza del diabete e della dislipidemia (bassi livelli del colesterolo “buono” HDL ed alti livelli del colesterolo “cattivo” LDL).

Per il rischio di progressione verso NASH, cirrosi ed insufficienza epatica, è importante intervenire in questi pazienti modificando il microbiota e la permeabilità intestinale

Identificare un fegato steatosico è quindi di grande importanza clinica perché rappresenta, in primis, un fattore di predisposizione alle componenti della sindrome metabolica e quindi di rischio di danno cardiovascolare. La steatosi epatica non alcolica (NAFLD) può anche evolvere, in presenza di steatoepatite (NASH), verso la cirrosi epatica e portare a morte il paziente per insufficienza epatica o per insorgenza del carcinoma epatocellulare. Se consideriamo che la NAFLD interessa il 25% e la NASH il 3-5% della popolazione generale, questa eziologia metabolica è verosimilmente la forma più comune di danno epatico cronico, considerando il declino delle cause virali; i dati epidemiologici

fanno temere una vera e propria epidemia con conseguenti enormi costi sociali e sanitari. Quali armi terapeutiche abbiamo per rompere questo circolo vizioso? Molti dei farmaci che utilizziamo comunemente nella pratica clinica esercitano il loro effetto anche tramite le modificazioni del microbiota e/o della permeabilità intestinale (**Tabella 1**), primo tra tutti la metformina, ma dati recentissimi indicano che anche la supplementazione con specifiche specie batteriche (*Akkermansia muciniphila*) sembrerebbe dare risultati incoraggianti nel combattere le conseguenze della sindrome metabolica tra cui la steatosi epatica.

TAB. 1 Farmaci utilizzabili nella steatosi epatica

	Meccanismo di azione	Effetto sulla barriera intestinale	Effetto sulla disbiosi
Metformina	Ippoglicemizzante	↑	↑ Akkermansia m. ↑ SCFA
Inibitori DPP4	Insulino-simile ↓ Secrezione di glucagone	Non noto	↑ Bacteroidetes ↓ Firmicutes ↑ SCFA
Liraglutide	Insulino-simile	Non noto	↑ SCFA
Acido obeticolico	Antifibrotico	↑	Non noto
Akkermansia m.	↑ Sensibilità all'insulina ↓ Livelli colesterolo	↑	No

Bibliografia

1. Cani PD. Human gut microbiome: hopes, threats and promises. Gut 2018; 67:1716-1725.
2. Yang Q, Vijayakumar A, Kahn BB. Metabolites as regulators of insulin sensitivity and metabolism. Nat Rev Mol Cell Biol 2018; 19: 654-672.
3. Albillos A, de Gottardi A, Rescigno M. The gut-liver axis in liver disease: pathophysiological basis for therapy. J Hepatol. 2019 Oct 14. pii: S0168-8278(19)30604-X. doi:10.1016/j.jhep.2019.10.003. [Epub ahead of print].
4. Marra F, Svegliati-Baroni G. Lipotoxicity and the gut-liver axis in NASH pathogenesis. J Hepatol 2018; 68:280-295.
5. Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2018; 15:11-20.
6. Depommier C, Everard A, Druart C, et al. Supplementation with Akkermansia muciniphila in overweight and obese human volunteers: a proof-of-concept exploratory study. Nat Med 2019; 25:1096-1103.

Ruolo della *fast microbiology* nell'era dei patogeni MDR

■ Fabio Arena

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Foggia, IRCCS Fondazione Don Carlo Gnocchi, Firenze

La tempestività con cui vengono fornite informazioni relative agli esiti degli esami microbiologici incide in maniera determinante sulla gestione del paziente, soprattutto nei casi di forme infettive gravi e/o che rispondono ai trattamenti in maniera tempo dipendente (e.g. sepsi, shock settico e polmonite associata a ventilazione) (1, 2).

Una meta-analisi, condotta da *Buehler et al.* ha evidenziato che le strategie volte a ridurre il tempo di comunicazione dei risultati microbiologici determinano una riduzione del tempo di implementazione della terapia mirata per i pazienti ospedalizzati con infezioni del torrente circolatorio (*bloodstream infections*, BSI) con un conseguente miglioramento dell'outcome clinico nei casi di sepsi e shock settico (3).

Nell'ultimo ventennio i percorsi diagnostici microbiologici sono drasticamente cambiati grazie all'avvento di nuove tecnologie che hanno reso possibile una notevole riduzione dei tempi di refertazione, soprattutto per quanto riguarda la diagnosi delle BSI (4). Si è infatti passati dall'era della "*culture-based microbiology*" (microbiologia basata sull'esame colturale) a quella della "*fast microbiology*" (microbiologia rapida).

Queste evoluzioni, assieme alla crescente diffusione di microrganismi multi-resistenti (MDR), hanno restituito alla Microbiologia Clinica un ruolo centrale nella gestione del paziente con infezione grave (5). In situazioni di alta endemia per la circolazione di germi MDR, risulta fondamentale disporre di informazioni tempestive sulla attività dei farmaci utilizzati per la terapia empirica.

Le nuove tecniche microbiologiche vanno considerate come parte integrante degli standard di cura nei pazienti con BSI

Verso un uso appropriato dei farmaci

Negli ultimi anni, è emerso come un supporto microbiologico rapido ed accurato costituisca elemento imprescindibile di tutti i programmi di *antimicrobial stewardship* mirati a migliorare l'appropriatezza prescrittiva dei farmaci anti-infettivi (6).

Ad oggi non disponiamo di una tecnica *all-in-one* che fornisca tutte le informazioni simultaneamente, quindi, considerato che si opera frequentemente in *setting* con risorse non illimitate, è necessario combinare e razionalizzare l'uso di più tecniche microbiologiche rapide. È, quindi, nato il concetto di *diagnostic stewardship*, intesa come processo di posizionamento, miglioramento dell'efficienza (anche inteso come riduzione dei costi) e massimizzazione dell'utilità clinica delle tecniche microbiologiche (7).

Le nuove tecnologie nella diagnosi di BSI

Le tecnologie che hanno avuto un maggior impatto in termini di riduzione dei tempi di refertazione e miglioramento dell'outcome clinico nei casi di BSI sono:

■ **Sistemi di monitoraggio continuo delle emocolture.** Questi strumenti controllano automaticamente i flaconi per rilevare l'eventuale crescita microbica. L'utilizzo di queste tecniche ha condotto a una riduzione dei tempi di positivizzazione dei flaconi

Un supporto microbiologico rapido e accurato è elemento centrale dei programmi di antimicrobial stewardship

di emocoltura. Un lavoro multicentrico italiano ha riportato un tempo mediano di positivizzazione di 7.6 ore (range 0.2-86.4 ore) (8).

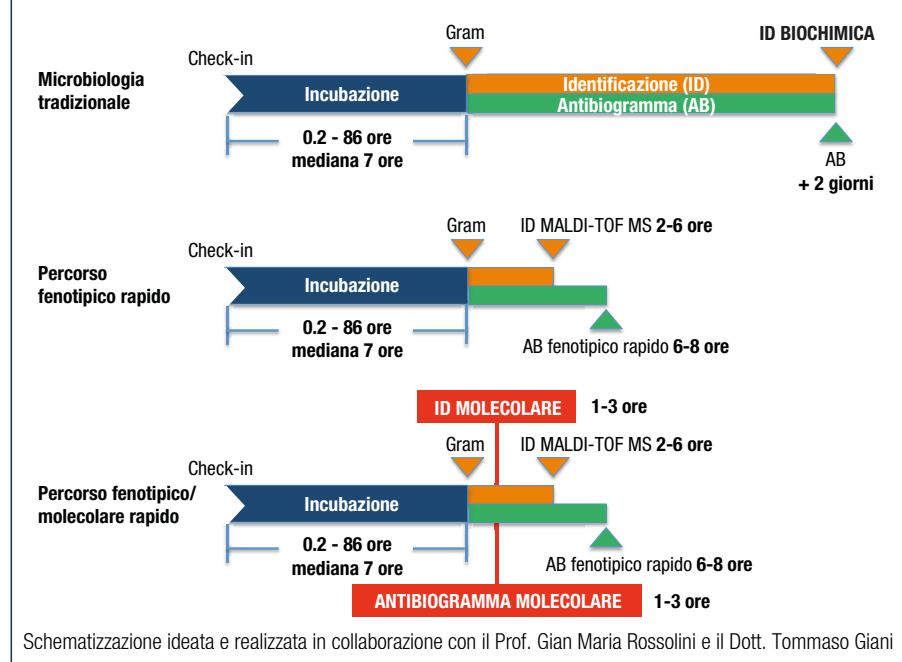
■ Sistemi per l'identificazione microbica rapida con spettrometria di massa MALDI-TOF MS.

L'esecuzione dell'identificazione a livello di specie è fondamentale per l'impostazione dei test di sensibilità e fornisce informazioni di supporto per la scelta della terapia empirica ragionata.

Negli ultimi anni il processo di identificazione batterica e fungina è stato rivoluzionato dall'introduzione di tecniche basate sulla spettrometria di massa: MALDI-TOF MS, (*Matrix-assisted laser-desorption/ionization time of flight mass spectrometry*). Il successo di questa tecnica è dovuto all'ampio spettro di organismi identificabili, alla rapidità di esecuzione (pochi minuti vs 16-24 ore della tecnica biochimica), all'accuratezza e riproducibilità del metodo e ai costi contenuti. Inoltre, la possibilità di utilizzo direttamente da brodo di emocoltura o da subcoltura precoce, ha fatto sì che la tecnologia MALDI-TOF MS sia stata rapidamente adottata dalla maggior parte dei laboratori (9).

Numerosi studi hanno dimostrato che l'introduzione della tecnologia MALDI-TOF MS ha un impatto positivo su mortalità dei pazienti con batteriemia, appropriatezza della terapia antibiotica, durata della degenza. È fondamentale notare che la maggior parte dei lavori che documentano un miglioramento di questi parametri prevedono anche concomitanti interventi di *antimicrobial stewardship* (10).

■ FIG. 1 Diagnosi di BSI: confronto tra microbiologia rapida e tradizionale



■ **Sistemi fenotipici e genotipici rapidi da brodo di emocoltura positiva.** Un metodo per la determinazione della sensibilità agli antibiotici può essere definito "rapido" se fornisce risultati in tempi inferiori a quelli previsti per i test colturali tradizionali (16 ore secondo FDA). I test che forniscono questo tipo di informazioni possono essere classificati in test fenotipici e molecolari. I metodi fenotipici rapidi hanno il vantaggio di essere potenzialmente applicabili alla maggior parte delle specie batteriche, in maniera indipendente dal meccanismo di resistenza, e di verificare l'effettivo comportamento dell'isolato batterico una volta esposto al farmaco. Tuttavia, soffrono di alcune limitazioni tecniche legate all'effetto inoculo, alla necessità di gestire i campioni polimicrobici, all'espressione lenta di alcuni meccanismi di resistenza e al possibile iniziale effetto della biomassa di isolati sensibili (4). I test molecolari rapidi per la diagnosi eziologica di BSI sono soprattutto test basati sulla PCR che possono essere utilizzati partendo dal brodo di emocoltura positiva. Questi test prevedono la possibilità di eseguire una identificazione a livello di specie associata alla ricerca di meccanismi di resistenza (es. geni delle carbapenemasi) con un tempo di analisi complessivo

inferiore alle 3 ore (4). Tuttavia, l'utilità di questi test, che talvolta pongono difficoltà interpretative, è dipendente dal contesto epidemiologico e dal disegno del test stesso (pannello di target ricercati).

Una meta-analisi condotta da *Timbrook et al.* (11) ha dimostrato come l'introduzione di test molecolari rapidi, associata all'implementazione di un programma di *antimicrobial stewardship*, conduca ad una riduzione della mortalità dei pazienti con BSI.

È doveroso segnalare che esistono strumenti che consentono l'identificazione, direttamente da sangue, di alcuni patogeni e targets di resistenza antibiotica (e.g. T2MR Technology, LightCycler SeptiFast), senza necessità di subcoltura in flaconi di emocoltura.

Tuttavia, l'effettivo beneficio clinico ed economico derivante dall'utilizzo di questi approcci non è ancora stato pienamente dimostrato e saranno necessari ulteriori studi in merito (12). La **Figura 1** fornisce una rappresentazione schematica dei

L'inserimento delle nuove metodiche nel percorso diagnostico deve essere sostenibile e coerente a livello epidemiologico

possibili percorsi rapidi per la diagnosi delle BSI in confronto al percorso tradizionale.

Conclusioni

i dati di letteratura mostrano che l'utilizzo delle nuove tecniche microbiologiche (sistemi di monitoraggio delle emocolture, MALDI-TOF MS, antibiogramma fenotipico e molecolare rapidi) dovrebbe essere considerato come parte degli standard di cura nei pazienti con BSI. Infatti, l'utilizzo di questi sistemi ha un comprovato effetto positivo su parametri di outcome clinico (mortalità, durata della degenza etc.). Tuttavia, il posizionamento di queste tecnologie all'interno del percorso diagnostico può essere complesso e deve essere effettuato in modo coerente con l'epidemiologia locale, sostenibile economicamente e con impostazione prudente.

Bibliografia

1. Rhodes AMB, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Crit Care Med* 2017; 45(3):486-552.
2. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, et al. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis* 2016; 63(5):e61-e111.
3. Buehler SS, Madison B, Snyder SR, et al. Effectiveness of Practices To Increase Timeliness of Providing Targeted Therapy for Inpatients with Bloodstream Infections: a Laboratory Medicine Best Practices Systematic Review and Meta-analysis *Clin Microbiol Rev* 2015; 29 (1):59-103.
4. Özenci V, Rossolini GM. Rapid microbial identification and antimicrobial susceptibility testing to drive better patient care: an evolving scenario. *J Antimicrob Chemother* 2019; 1;74 (Supplement 1):i2-i5.
5. World Health Organization, WHO. Antimicrobial resistance: global report on surveillance 2014. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112642/9789241564748_eng.pdf;jsessionid=54D64C1571C697E0D48B9C1B06C5C56A?sequence=1.
6. Morency-Potvin P, Schwartz DN, Weinstein RA. Antimicrobial Stewardship: How the Microbiology Laboratory Can Right the Ship. *Clin Microbiol Rev*. 2016; 30(1):381-407.
7. Mangioni D, Viaggi B, Giani T, et al. Diagnostic stewardship for sepsis: the need for risk stratification to triage patients for fast microbiology workflows. *Future Microbiol* 2019; 14:169-174.
8. Arena F, Argentieri M, Bernaschi P, et al. Real life turnaround time of blood cultures in the clinical microbiology laboratory: results of the first Italian survey, May 2015. *Microbiologia Medica* 2016; 31:6127.
9. Patel, R. MALDI-TOF MS for the diagnosis of infectious diseases. *Clin Chemi* 2015; 61(1), 100-111.
10. Huang AM, Newton D, Kunapuli A, et al. Impact of rapid organism identification via matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight combined with antimicrobial stewardship team intervention in adult patients with bacteremia and candidemia. *Clin Infect Dis* 2013; 57(9):1237-45.
11. Timbrook TT, Morton JB, McConeghy KW, et al. The effect of molecular rapid diagnostic testing on clinical outcomes in bloodstream infections: a systematic review and meta-analysis. *Clin Inf Dis* 2016; 64(1), 15-23.
12. Stevenson M, Pandor A, Martyn-St James M, et al. Sepsis: the LightCycler SeptiFast Test MGRADE®, SepsiTst™ and IRIDICA BAC BSI assay for rapidly identifying bloodstream bacteria and fungi - a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2016; 20(46):1-246.

I nuovi marcatori dell'HBV hanno un reale ruolo clinico?

■ **Gian Paolo Caviglia, Antonella Olivero**

Dipartimento di Scienze Mediche, Università degli Studi di Torino

Sono attualmente in fase di sviluppo e validazione clinica nuovi biomarcatori circolanti per la caratterizzazione della storia naturale e della prognosi dell'epatite cronica B (*chronic hepatitis B, CHB*).

Risultati promettenti sono stati osservati per l'antigene core-relato di HBV (*Hepatitis B core-related antigen, HBcrAg*) e per l'HBV RNA (1), attualmente considerati i più affidabili surrogati del DNA circolare covalentemente chiuso di HBV (*HBV covalently-closed-circular DNA, HBV cccDNA*), intermedio replicativo responsabile della persistenza dell'infezione cronica da HBV (2).

La possibilità di valutare in maniera non invasiva i livelli intraepatici dell'HBV cccDNA e la sua attività trascrizionale è cruciale per predire la risposta al trattamento sia dei farmaci antivirali attualmente disponibili che di quelli in fase di sperimentazione, e per valutare la prognosi a lungo termine.

A oggi, quale sembra essere l'utilità di HBcrAg e HBV RNA in ambito terapeutico?

Uno studio recente (3), che includeva 66 pazienti con CHB HBeAg-negativa in trattamento a lungo termine con analoghi nucleos(t)idici (Nuc), 23 pazienti anti-HBe-positivi che avevano cessato il trattamento con Nuc e 19 pazienti anti-HBe-positivi che avevano

La valutazione non invasiva di livelli intraepatici e dell'attività trascrizionale di HBV cccDNA è decisiva per predire la risposta ai farmaci e valutare la prognosi a lungo termine

cessato il trattamento in seguito a negativizzazione dell'HBsAg, ha evidenziato che livelli quantificabili di HBcrAg al momento dell'interruzione della terapia ($\geq 3 \log_{10}$ U/mL) e/o HBV RNA ($> 1.65 \log_{10}$ U/mL) si associavano alla comparsa di severo *flare* biochimico ($ALT > 10 \times ULN$) nei 23 pazienti HBsAg-positivi e alla riattivazione della replicazione virale nei 19 pazienti che risultavano HBsAg-negativi al momento della sospensione.

Risultati analoghi sono stati precedentemente osservati in uno studio asiatico che includeva 68 pazienti con CHB HBeAg-negativa in trattamento con Nuc (4); valori di HBcrAg $> 3.7 \log_{10}$ U/mL (OR= 3.75; 95% CI 1.19-11.86) al momento della sospensione della terapia erano in grado di predire la riattivazione di HBV (HBV DNA > 2.000 UI/mL).

In pazienti in trattamento a lungo termine con Nuc, il dosaggio di HBcrAg e/o HBV RNA potrebbe dunque rappresentare un valido strumento prognostico per valutare se vi sia indicazione alla sospensione della terapia antivirale.

HBcrAg ha un ruolo importante nel predire lo sviluppo di carcinoma epatocellulare

pazienti (6): valori di HBcrAg ≥ 10 kU/mL risultavano associati ad un maggior rischio di sviluppo di HCC (HR= 4.89, 95% CI 2.18-10.93).

Quale è il loro valore predittivo di progressione di malattia?

E riguardo all'implementazione di test per la pratica clinica?

Vi sono evidenze che suggeriscono per questi nuovi marcatori un ruolo predittivo di insorgenza di carcinoma epatocellulare (HCC). In particolare per l'HBcrAg, è stato osservato su una coorte di 1.031 pazienti con CHB non in trattamento antivirale che valori di HBcrAg $> 2.9 \log_{10}$ U/mL erano associati ad un più alto rischio di HCC (HR= 5.05, 95% CI 2.40-10.63) (5). Tale risultato è stato recentemente confermato in un altro studio effettuato su 2.666

Il test per l'HBcrAg è attualmente disponibile in Europa solo come test in chemiluminescenza in formato RUO (*Research Use Only*) su piattaforma completamente automatizzata Lumipulse® G (Fujirebio Inc., Tokio, Giappone).

Invece, è in corso lo sviluppo e validazione di un test commerciale per la determinazione dell'HBV RNA circolante (Abbott Laboratories, Abbott Park, Illinois) (7).

Bibliografia

1. Charre C, Levrero M, Zoulim F, et al. Non-invasive biomarkers for chronic hepatitis B virus infection management. *Antiviral Res* 2019; 169:104553.
2. Chen EQ, Wang ML, Tao YC, et al. Serum HBcrAg is better than HBV RNA and HBsAg in reflecting intrahepatic covalently closed circular DNA. *J Viral Hepat* 2019; 26:586-595.
3. Carey I, Gersch J, Wang B, et al. Pre-genomic HBV RNA and HBcrAg predict outcomes in HBeAg negative chronic hepatitis B patients suppressed on nucleos(t)ide analogue therapy. *Hepatology* 2019 Nov 7. doi:10.1002/hep.31026.
4. Jung KS, Park JY, Chon YE, et al. Clinical outcomes and predictors for relapse after cessation of oral antiviral treatment in chronic HBV patients. *J Gastroenterol* 2016; 51:830-839.
5. Tada T, Kumada T, Toyoda H, et al. HBcrAg predicts hepatocellular carcinoma development: analysis using time-dependent receiver operating characteristics. *J Hepatol* 2016; 65:48-56.
6. Tseng TC, Liu CJ, Hsu CY, et al. High level of hepatitis B core-related antigen associated with increased risk of hepatocellular carcinoma in patients with chronic HBV infection of intermediate viral load. *Gastroenterology* 2019; 157:1518-1529.
7. Butler EK, Gersch J, McNamara A, et al. Hepatitis B virus serum DNA and RNA levels in nucleos(t)ide analog-treated or untreated patients during chronic and acute infection. *Hepatology* 2018; 68:2106-2117.

Farmaci equivalenti: quale ruolo nel trattamento di HIV?

Nel rispetto dell'obiettivo primario di efficacia virologica e qualità delle cure, la prescrizione diventa scelta etica e sostenibile

■ **Anna Maria Cattelan**

UOC Malattie Infettive, Azienda Ospedaliera Universitaria, Padova

Secondo il Decreto Legislativo n.219/2006, un medicinale equivalente è definito come *“medicinale che ha la stessa composizione quali-quantitativa di sostanze attive e la stessa forma farmaceutica del medicinale di riferimento (nonché una bioequivalenza con lo stesso), dimostrata da studi appropriati di biodisponibilità”* (1).

L'interesse per il farmaco equivalente è legato alla significativa riduzione dei costi rispetto al farmaco *originator*, aspetto di tutto rilievo nell'ambito della gestione dell'infezione da HIV, dove più dell'80% della spesa è sostenuta dal costo della terapia antiretrovirale (ART).

Quale ruolo rivestono i farmaci equivalenti nella ART?

Nel corso dell'ultimo decennio alcuni farmaci anti-retrovirali (ARV) hanno perso la copertura brevettuale (**Tabella 1**) e il loro impiego in pratica clinica è stato discusso nell'ambito delle Linee guida sia nazionali che internazionali (2-3). Il farmaco equivalente viene indicato nel paziente ART-naive qualora sia tra quelli che consentono di comporre uno dei regimi raccomandati, anche se questo può significare un numero maggiore di compresse da assumere. Recenti studi hanno comunque dimostrato che in questa tipologia di paziente l'utilizzo di una rispetto a due compresse al giorno non modifica in modo significativo l'outcome virologico. Nel paziente già in trattamento, qualora l'introduzione del farmaco equivalente determini la scom-

La desemplificazione verso il generico mantiene il controllo viro-immunologico con un importante risparmio economico

posizione di coformulazioni fisse, la scelta va discussa e condivisa con il paziente al fine di non compromettere l'aderenza al trattamento che è un fattore determinante del successo virologico. Anche se ancora limitati, incominciano ad essere pubblicati alcuni dati sulle desemplificazioni con l'introduzione del farmaco generico; la desemplificazione da una combinazione fissa (STR) di DTG/3TC/ABC a DTG + ABC/3TC (generico) ha consentito il mantenimento del controllo viro-immunologico in più coorti di pazienti anche con una lunga storia di infezione da HIV e si è accompagnata ad un significativo risparmio economico (4-5).

Qual è la percezione del paziente e del clinico rispetto al farmaco equivalente?

Fin dall'inizio, l'utilizzo dei generici, in HIV come in altri campi, è stato dominato da un certo scetticismo e perplessità sia da parte dei pazienti che dei clinici e dei farmacisti. In un articolo del 2018 pubblicato nella sezione *“Perspective”* del NEJM (6), si sostiene che questo atteggiamento sia spesso conseguenza della mancanza di informazione/formazione sui farmaci equivalenti, anche se la loro ampia diffusione in ambito di terapia antiretrovirale è talvolta ostacolata e/o ritardata

TAB. 1 I principali farmaci “brand” che oggi possono essere sostituiti da farmaci equivalenti e relativo risparmio economico

Principio attivo	Farmaco “brand”	Farmaco “equivalente”	N° dosi/die	N° cpr per dose/die	Prezzo/mese di terapia del farmaco “brand”	Prezzo/mese di terapia del farmaco “equivalente”**	Risparmio per mese di terapia
LAMIVUDINA	EPIVIR® FL 30 CPR RIV 300 MG	LAMIVUDINA 30 CPR RIV 300 MG	1	1	230	149	-81
	EPIVIR® FL 60 CPR RIV 150 MG	LAMIVUDINA 60 CPR RIV 150 MG	1	1	173	112	-61
ABACAVIR	ZIAGEN® FL 60 CPR RIV 300 MG	ABACAVIR 60 CPR RIV 300 MG	1	1	337	236	-101
TENOFOVIR DISOPROXIL	VIREAD® 30 CPR RIV 245 MG	TENOFOVIR/ DISOPROXIL 30 CPR 245 MG	1	1	395	197	-198
LAMIVUDINA/ ZIDOVUDINA	COMBIVIR® 60 CPR RIV 150 MG+300 MG	LAMIVUDINA/ ZIDOVUDINA 60 CPR 150 MG+300 MG	1	1	472	212	-260
ABACAVIR/ LAMIVUDINA	KIVEXA® 30 CPR 600 MG +300 MG	ABACAVIR/ LAMIVUDINA 30 CPR 600 MG+300 MG	1	1	567	170	-397
EMTRICITABINA/ TENOFOVIR DISOPROXIL	TRUVADA® 30 CPR 200 MG+ 245 MG	EMTRICITABINA/ TENOFOVIR DIS 30 CPR 200 MG + 242 MG	1	1	677	271	-406
ABACAVIR/ LAMIVUDINA/ ZIDOVUDINA	TRIZIVIR® 60 CPR 300 MG+ 150 MG+ 300 MG	ABACAVIR/ LAM/ZIDOV 60 CPR 300 MG+ 150 MG+ 300 MG	1	1	751	593	-158
EFAVIRENZ/ EMTRICITABINA/ TENOFOVIR DISOPROXIL	ATRIPLA® 30 CPR RIV 600+200+ 245 MG	EFV/FTC/TDF 30 CPR 600 MG+200 MG+ 245 MG	1	1	990	742	-248
NEVIRAPINA	VIRAMUNE® 60 CPR 200 MG	NEVIRAPINA 60 CPR 200 MG	1	1	268	107	-161
LOPINAVIR/RTV	KALETRA® 120 CPR RIV 200 MG+ 50 MG	LOPINAVIR/R 120 CPR 200 MG+ 50 MG	2	2	537	376	-161
ATAZANAVIR	REYATAZ® 60 CPR 200 MG	ATAZANAVIR 60 CPR 200 MG	1	2	755	505	-250
	REYATAZ® 30 CPS 300 MG	ATAZANAVIR 30 CPR 300 MG	1	2	580	389	-191
DARUNAVIR	PREZISTA® 60 CPR 600 MG	DARUNAVIR 60 CPR 600 MG	1	2	1085	553	-532
	PREZISTA® 30 CPR 800 MG	DARUNAVIR 60 CPR 800 MG	1	1	714	364	-350

* Si intendono i prezzi al pubblico espressi in Euro

Nel naive il generico è indicato se presente tra gli ARV che compongono i regimi raccomandati dalle linee guida terapeutiche

da specifiche strategie di mercato. Interessante è il dato che emerge dall'analisi di un questionario somministrato a 199 medici infettivologi spagnoli che, se da un lato mostra interesse ed attenzione ai farmaci generici, dall'altro evidenzia ancora la mancanza di informazioni sulla loro efficacia e sicurezza e sul reale risparmio economico (7). D'altro canto i pazienti, in un'ottica di "cost-saving" hanno dimostrato la disponibilità ad accettare l'introduzione del generico, anche se questo ha comportato una desemplificazione della terapia (5). In conclusione, l'uso degli ARV equivalenti a prezzo ridotto può permettere un importante ri-

I pazienti sono disponibili all'introduzione del generico, ma sono ancora scarse le informazioni su efficacia e sicurezza

sparmio economico come già dimostrato in molti studi (8-9) con la possibilità di riallocare risorse per l'accesso ai farmaci innovativi a più alto costo. In questa prospettiva, nel rispetto dell'obiettivo primario dell'efficacia virologica e della qualità delle cure, la prescrizione di farmaci equivalenti potrebbe diventare una scelta di tipo etico, nell'interesse della sostenibilità del SSN.

Il risparmio economico potrebbe essere inficiato da una ridotta aderenza a lungo termine con rischio di fallimento virologico

■ Sergio Lo Caputo

Clinica Malattie Infettive, Dipartimento di Medicina Clinica Sperimentale, Università di Foggia

La terapia antiretrovirale (ART) ha aumentato la sopravvivenza e migliorato la qualità della vita delle persone sieropositive, riducendo l'epidemia di nuovi casi grazie alla non infettività dei soggetti con HIV-RNA non dosabile. Di conseguenza tutte le iniziative finalizzate ad una sua maggiore diffusione ed inizio precoce non possono che avere un impatto positivo.

La disponibilità di antiretrovirali (ARV) generici, a causa del loro basso costo, ha permesso di ottenere notevoli successi soprattutto nei Paesi a basso reddito. Nei Paesi occidentali tuttavia l'utilizzo di ARV generici non è molto diffuso e la maggior parte dei regimi utilizza i farmaci brand spesso co-formulati in regimi Single Tablet Regimen (STR). Quest'ultimo aspetto è di grande rilevanza: infatti l'avvento dei regimi STR ha permesso un ulteriore passo in avanti della ART in termini non solo di efficacia ma anche di *effectiveness e durability*, favorendo l'aderenza dei pazienti alla terapia. Questi due ultimi aspetti rivestono un ruolo fondamentale per una terapia che deve essere assunta per tutta la vita e la cui efficacia condiziona fortemente l'infettività di una persona sieropositiva. Nel nostro Paese i dati della coorte ICONA mostrano che negli ultimi 3 anni

Migliorando l'aderenza dei pazienti, i regimi STR co-formulati hanno determinato il progresso di effectiveness e safety della ART

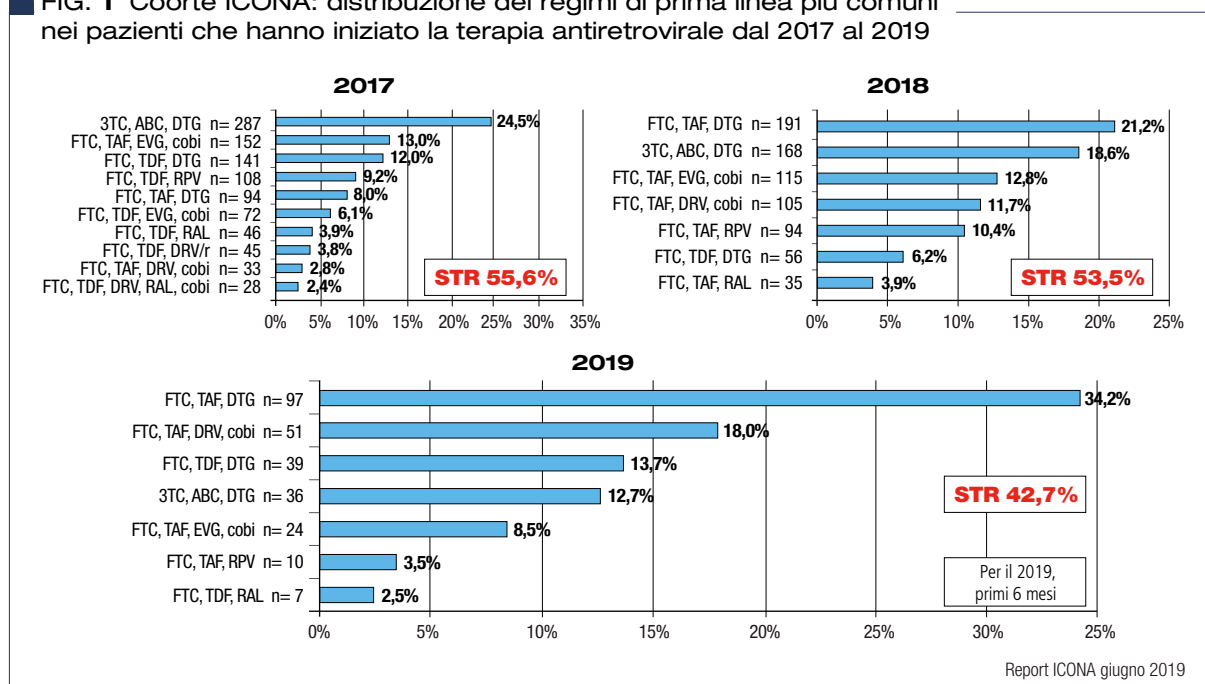
oltre la metà dei pazienti ha iniziato una terapia antiretrovirale con un regime STR (**Figura 1**) ed, inoltre, nello stesso periodo circa il 70% dei pazienti ha iniziato una terapia contenente un inibitore dell'integrasi ed il 60% dei pazienti assume un regime che contiene TAF.

Tutte queste molecole non sono disponibili in formulazione generica come anche darunavir e gli NNRTI di seconda generazione. L'ampia diffusione dei regimi STR è presente in tutte le linee terapeutiche: nella coorte ICONA il 61% dei pazienti assume attualmente un regime STR.

Quali e quanti pazienti possono giovare di uno switch ai generici con unico obiettivo il risparmio sulla spesa farmaceutica?

Uno studio condotto dalla coorte spagnola CO-RIS ha raccolto, attraverso un questionario, il parere dei clinici prescrittori di ART circa l'utilizzo

FIG. 1 Coorte ICONA: distribuzione dei regimi di prima linea più comuni nei pazienti che hanno iniziato la terapia antiretrovirale dal 2017 al 2019



dei generici e lo switch da farmaci brand (10).

I risultati hanno evidenziato che più della metà degli intervistati non prescriverebbe lo switch ai generici se questo comportasse un aumento delle compresse giornaliere e ancor di più se dovesse anche aumentarne la frequenza giornaliera di assunzione. Per i clinici l'utilizzo dei generici potrebbe essere correlato ad una minore aderenza, più effetti collaterali e maggiore rischio di fallimento virologico il tutto correlato al maggiore pill burden soprattutto in caso di switch da regime STR. I clinici comunque si dichiarano favorevoli ad un intervento finalizzato ad un maggiore risparmio nei costi della ART ma chiedono ulteriori informazioni sui generici antiretrovirali in termini di efficacia, bioequivalenza e sicurezza.

Un altro studio condotto in Francia ha valutato la prevalenza di un potenziale switch a farmaci generici e i fattori che influenzano l'utilizzo dei generici (11-12), in un periodo di osservazione dal gennaio 2012 al maggio 2015, utilizzando un database di assicurazione sanitaria. Su 1.539 pazienti che potenzialmente potevano effettuare uno switch ad un generico solo l'11% ne ha realmente utilizzato uno. I pazienti che hanno avuto uno switch a farmaci generici presentavano meno comorbidità e una infezione da HIV da lungo tempo stabilizzata dal punto di vista immuno-virologico.

Oggi molti pazienti sono in terapia con INI e TAF, non disponibili, così come DRV e nuovi NNRTI, in formulazione generica

Anche negli USA negli ultimi anni è aumentato il dibattito scientifico sull'utilizzo dei generici nella terapia dell'infezione da HIV. Il passaggio ad un più ampio utilizzo dei generici nell'HIV potrebbe portare ad un risparmio potenziale di circa 1 miliardo di dollari, ma molti fattori dimostrano che tale risultato non potrà mai essere raggiunto. Infatti l'utilizzo di nuovi regimi, raccomandati dalle linee guida, con nuove molecole non disponibili sul mercato dei generici riduce di molto il numero di pazienti che potrebbero effettuare lo switch da brand a farmaco generico.

A ciò si aggiunge l'indubbio valore in termini di tollerabilità, aderenza a lungo termine delle formulazioni STR. Tra i clinici ed i farmacisti americani persistono in molti casi dubbi circa la reale efficacia dei generici a causa dell'assenza di studi di confronto.

Infine l'organizzazione del sistema sanitario americano che prevede l'intervento delle compagnie di assicurazione fa sì che in alcuni casi la differenza tra farmaco generico e brand sia di pochi dollari al mese (13).

Quali possono essere i rischi della desemplificazione?

Uno degli aspetti più controversi riguardo l'utilizzo dei generici riguarda la desemplificazione, il passaggio da un regime STR ad uno multipillolare.

In letteratura numerose pubblicazioni presentano dati favorevoli in termini di efficacia e tollerabilità dopo un passaggio ad un regime terapeutico con farmaci generici e conseguente aumento del numero di compresse giornaliero. Tra questi studi vi è anche un recente lavoro italiano che ha confrontato gli aspetti viro-immunologici a 24,48 e 96 settimane dopo passaggio ad un regime multipillolare di una coorte di pazienti in ART. Il braccio di controllo era rappresentato da un gruppo di pazienti con infezione da HIV che continuavano ad assumere un regime STR (14).

Sono stati arruolati 243 pazienti in trattamento antiretrovirale: di questi 163 hanno accettato un passaggio ad un regime multipillolare e 80 hanno continuato ad assumere un regime STR. Nel corso del follow-up non sono emerse differenze significative nei valori di HIV-RNA tra i due gruppi con un aumento del valore medio di CD4+ superiore nel braccio multipillolare. Gli autori concludono che un passaggio ad un regime con più compresse da un regime STR non aumenta il rischio di una minore efficacia virologica ed immunologica ma consente un notevole risparmio.

Tuttavia c'è da osservare che nel braccio "multipillolare" nel corso del follow-up si è osservato un maggior numero di pazienti che hanno abbandonato lo studio o che sono tornati ad un regime STR.

Questo dato conferma le perplessità sull'impatto di un regime multipillolare sull'aderenza a lungo termine.

Lo switch da regime STR al regime multipillolare ottiene un importante risparmio economico ma impatta in modo negativo sull'aderenza alla terapia

TAB. 1 Ostacoli ad un più ampio utilizzo dei farmaci generici in HIV

Farmaci generici poco presenti tra i regimi raccomandati dalle linee guida su trattamento HIV, possibile una parziale "generizzazione"

Aumento del numero di compresse giornaliero con farmaci generici

Riduzione dell'aderenza a lungo termine tra i regimi STR e generici multipillolare

Scarsa accettazione da parte dei pazienti soprattutto con un aumento delle compresse in situazioni di polifarmacia

Per alcuni generici presenza solo di dati di biodisponibilità assenza di informazioni su tollerabilità ed efficacia a lungo termine

Quali problematiche potrebbe comportare un loro utilizzo a livello globale?

L'utilizzo dei generici nei Paesi occidentali può portare ad un considerevole risparmio economico, tuttavia permangono dei dubbi su un loro utilizzo su vasta scala (**Tabella 1**) (15).

Infatti molti degli attuali regimi in prima linea e nella successiva semplificazione non prevedono molte molecole con generici ed il ricorso a regimi multipillolare è quasi obbligatorio. Il grado di accettazione da parte dei pazienti di un regime multipillolare rispetto ad uno STR non è chiaro poiché i lavori disponibili riguardano pochi pazienti, mentre numerosi studi evidenziano la richiesta da parte dei pazienti di un regime il più semplice possibile. Infine, su molti generici vi sono solo pochi dati di biodisponibilità ed il frequente cambio tra generici diversi non permette di comprendere eventuali problemi di tollerabilità.

In conclusione, persistono delle forti perplessità su un impiego su larga scala dei generici nella terapia dell'infezione da HIV nei Paesi occidentali, l'indubbio risparmio economico potrebbe essere inficiato da una ridotta aderenza a lungo termine con un conseguente rischio di maggiori fallimenti virologici. Tuttavia sarebbe auspicabile una negoziazione con le aziende farmaceutiche che porti ad una progressiva riduzione del prezzo dei farmaci nel giro di pochi anni in considerazione della durata della terapia.

Bibliografia

1. Guideline on the investigation on bioequivalence. EMEA, CPMP/QWP/EWP/1401/98 Rev. 1. January 20, 2010. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-bioequivalence-rev1_en.pdf
2. Linee Guida Italiane sull'utilizzo della Terapia Antiretrovirale e la gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1, Edizione 2017 http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2696_allegato.pdf
3. European AIDS Clinical Society. Treatment guidelines. Version 9.0. 2019. <https://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacs-guidelines.html>
4. Pérez-Stachowski J, Tortajada B, Del Arco A, et al. Efficacy and safety of the switch of Triumeq® to generic (abacavir + lamivudine) + Tivicay®: data at 48 weeks. *Infect Dis (Lond)*, 51:691-693.
5. Krent HB, Campbell S, Lahl M and Gill MJ. De-simplifying single-tablet antiretroviral treatments: uptake, risks and cost savings. *HIV Med* 2019; 20:214-221.
6. Martin EG, Schackman BR. Treating and Preventing HIV with Generic Drugs-Barriers in the United States. *N Eng J Med* 2018; 378: 316-319.
7. Garcia IS, Alguero MR, Garcia Yubero C, et al. Physicians' opinions on generic antiretroviral drugs and single-tablet regimen de-simplification for the treatment of HIV infection: a multicentre survey in Spain. *J Antimicrob Chemother* 2020; 75:466-472.
8. Restelli U, Scolari F, Bonfanti P, et al. New Highly Active Antiretroviral drugs and generic drugs for the treatment of HIV infection: a budget impact analysis on the Italian National Health Service (Lombardy Region, Northern Italy). *BMC Infectious Diseases* 2015; 15:323.
9. Ong KJ, van Hoek AJ, Harris RJ, et al. HIV care cost in England: a cross-sectional analysis of antiretroviral treatment and the impact of generic introduction. *HIV Medicine* 2019; 20:377--391.
10. Suárez-García I, Ruiz-Alguero M, García Yubero C, et al; Cohort of the Spanish HIV/AIDS Research Network (CoRIS). Physicians' opinions on generic antiretroviral drugs and single-tablet regimen de-simplification for the treatment of HIV infection: a multicentre survey in Spain. *J Antimicrob Chemother*. 2020 Feb 1; 75(2):466-472. doi:10.1093/jac/dkz439.
11. Rwagitinywa J, Lapeyre-Mestre M, Bourrel R, Sommet A. Generic antiretroviral drug use in HIV-infected patients: A cohort study from the French health insurance database. *Therapie*. 2018; 73(3):257-266.
12. Yazdanpanah Y, Schwarzingler M. Generic antiretroviral drugs and HIV care: An economic review. *Med Mal Infect*. 2016; 46(2):67-71.
13. Martin EG, and Schackman BR. Treating and Preventing HIV with Generic Drugs-Barriers in the United States. *N Engl J Med*. 2018; 378(4):316-319.
14. Rossi MC, Inojosa WO, Battistella G, et al. Desimplification to multi-tablet antiretroviral regimens in human immunodeficiency virus-type 1 infected adults: A cohort study *World Journal of Clinical Cases World J Clin Cases* 2019; 7(14):1732-1907.
15. Cattaneo D, Andreoni M, Carosi G, et al. Generic antiretrovirals for the treatment of HIV: a novel challenge for Western countries? *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2017; 55(5):381-393.

Malaria: dall'oggi al domani

■ **Francesco Castelli^{1,2}, Lina Rachele Tomasoni³**

¹ Clinica di Malattie Infettive e Tropicali, Università di Brescia ed ASST Spedali Civili di Brescia

² Cattedra UNESCO Training and empowering human resources for health development in resource-limited Countries*, ³ SSVD di Malattie Infettive ad Indirizzo Tropicale, ASST Spedali Civili di Brescia

* Gli autori sono responsabili delle opinioni contenute in questo articolo e delle opinioni ivi espresse, che non sono necessariamente quelle dell'UNESCO e non impegnano l'organizzazione

L'infezione malarica costituisce tutt'ora una significativa sfida di sanità pubblica, avendo causato nel 2018 228 milioni di eventi di malattia e la morte di 405.000 persone, oltre il 90% dei quali in Africa e prevalentemente in età infantile, secondo le stime dell'OMS. Sebbene tali valori siano significativamente inferiori rispetto ai corrispondenti valori del 2010 (251 milioni di casi e 585.000 morti) a seguito della introduzione su larga scala nelle aree di endemia delle zanzariere impregnate, dei test diagnostici rapidi e delle combinazioni terapeutiche a base di derivati dell'artemisinina, il trend di decrescita si è sostanzialmente arrestato nel 2015 (1). In Europa, i casi di malaria di importazione sono aumentati dal 2013 (n. 6.614) al 2017 (n. 8.393) (Tabella 1). Nel 2017, le infezioni da *Plasmodium falciparum* (81.8% dei casi con specie nota) di provenienza africana sono ampiamente prevalenti e nello stesso anno si sono registrati 21 casi possibilmente acquisite in Europa (di cui 7 in Italia) senza ripresa di trasmissione.

Impatto dei soggetti VFR

Nel nostro Paese, i casi di malaria notificati sono passati da 677 nel 2013 a 830 nel 2017 (2), anche come possibile conseguenza dell'aumento del flusso migratorio e del fenomeno dei *Visiting Friends and Relatives* (VFR) che rientrano periodicamente nel proprio Paese di origine senza adeguate misure di protezione (3). Tale fenomeno giustifica anche la quota significativa di malaria di importazione pediatrica, che raggiunge quasi il 20% in alcune casistiche italiane (4) e che rappresenta un fattore di rischio per le manifestazioni gravi della infezione malarica.

Un recente studio multicentrico europeo ha confermato che il rischio di malaria grave è maggiore nei viaggiatori non immuni, provenienti dall'Africa Occidentale e con età superiore ai 60 anni (5). L'infezione malarica, per le sue caratteristiche di potenziale gravità, rimane la principale causa di febbre di ritorno dai tropici e dovrebbe sempre essere esclusa nei pazienti febbrili che riportino un recente viaggio in zona endemica specie se piastrinopenici.

I casi eccezionali segnalati in Italia di malaria nosocomiale e criptica ci ricordano la assoluta necessità di una attenta sorveglianza epidemiologica.

I casi eccezionali segnalati in Italia di malaria nosocomiale e criptica ci ricordano la assoluta necessità di una attenta sorveglianza epidemiologica.

In Europa dal 2015 il trend di decrescita si è fermato, il rischio è superiore nei viaggiatori ultra60enni provenienti dall'Africa Occidentale

TAB. 1 Casi confermati di malaria notificati nei primi 5 Paesi europei (2)

	2013	2014	2015	2016	2017*
Francia	2.165	2.299	2.500	2.447	2.712
Regno Unito	1.501	1.510	1.397	1.574	1.777
Germania	683	1.007	1.061	961	956
Italia	677	705	706	888	830
Spagna	518	688	706	755	818
Totale Unione Europea	6.614	7.831	8.407	8.225	8.393

* 21 casi confermati sono stati notificati come acquisiti nella Unione Europea nel 2017 (6 *P. vivax* e 1 *P. falciparum* in Grecia, 6 *P. falciparum* e 1 *P. ovale* in Italia, 3 *P. vivax* a Cipro, 2 *Plasmodium* di specie ignota in Francia e 1 *P. falciparum* in Germania e Spagna)

TAB. 2 Indicazioni sintetiche di profilassi antimalarica

	Note	AB	Prima scelta	Seconda scelta
Europa (Grecia)	Riportati casi sporadici di malaria autoctona da <i>vivax</i>	Sì	D	--
Nord Africa	Riportati casi sporadici di malaria: rischio minimo	Sì	D	---
Africa Sub-Sahariana	Rischio differenziato in rapporto a Paese, altitudine, stagionalità	Sì	C	---
	Zanzibar, Mafia, Gibuti, area urbana di Nairobi	Sì	ED	C
Africa Australe	Malaria stagionale. la chemioprolifassi è la prima scelta tra novembre e aprile	Sì	C	ED
Asia Centrale e Penisola Arabica	Armenia, Azerbaigian, Kazakistan, Siria, Iran, Iraq, Turchia, Afghanistan quasi esclusivamente da <i>vivax</i>	Sì	D	---
Asia-Cina	Rischio solo in Hainan, Yunnan, Anhui, Henan, Hubei, Ghuizhou, Jinagsu	Sì	D	---
Sub Continente Indiano	India, regioni di Assam, Orissa, Madya Pradesh, Bangladesh regione Chittagong	Sì	C	ED
	Resto di India, Resto di Bangladesh, Pakistan	Sì	ED	C
	Nepal	Sì	D	---
Sud-Est Asiatico	Myanmar, Cambogia (salvo vedi sotto) Indonesia (Sumba, Sumpaya, Timor, Flores; Molucche, Irian Jaya), Laos meridionale, Thailandia (regioni al confine tra Myanmar e Cambogia)	Sì	C	---
	Brunei, Malesia, Filippine, Vietnam, Laos settentrionale, Cambogia (Phnom Penh, Angkor Wat, Tonle Sap), Indonesia (salvo vedi sopra)	Sì	ED	C
	Thailandia (salvo vedi sopra), Singapore	Sì	D	---
Oceania	Papua Nuova Guinea, Solomon, Vanuatu	Sì	C	---
America Centrale	<i>P. vivax</i> 85%	Sì	D	---
	Haiti e zona di confine di Rep. Dominicana 100% <i>P. falciparum</i>	Sì	ED	C
Sud America	Colombia (costa Pacifico), Venezuela (sud Orinoco), Guyana e Guyana francese e Suriname (esclusa zona costiera)	Sì	C	ED
	Regioni amazzoniche di Bolivia, Brasile, Colombia, Ecuador, Perù, Brasile Maranhao, Venezuela (nord di Orinoco)	Sì	ED	C
	Resto del continente	Sì	D	---

A= conoscenza della malattia; B= prevenzione delle punture di insetto; C= chemioprolifassi; D= diagnosi immediata; E= auto-trattamento presuntivo di emergenza

Modificato da Calleri G et al. Travel med Infect Dis 2019

Le recenti linee guida SIMET raccomandano la chemioprolifassi differenziata, sulla base dell'intensità di trasmissione stimata nella regione di destinazione, e mirata a soggetti VFR e migranti

Del tutto recentemente la Società Italiana di Medicina Tropicale e Salute Globale (SIMET) ha pubblicato le linee guida di profilassi della infezione malarica (6), che raccomandano l'impiego della chemioprolifassi in maniera differenziata in relazione alla intensità di trasmissione stimata nell'area di destinazione (*API: annual parasite index*), considerando anche l'impiego della *early diagnosis* (ED) *and stand-by-emergency-treatment* (SBET) da riservarsi alle aree a rischio estremamente limitato. In ogni caso, le misure di prevenzione del contatto uomo-vettore (repellenti, zanzariere, vestiti coprenti, etc) devono sempre essere adottate (Tabella 2).

In considerazione dell'epidemiologia della malaria di importazione nel nostro Paese, i migranti ed i soggetti VFR devono costituire una popolazione

target prioritaria delle attività preventive.

Dopo la dimostrazione della loro superiorità terapeutica, lo standard di cura della infezione malarica è rappresentato dalla terapia di combinazione a base dei derivati della artemisinina (ACT), indipendentemente dalla specie e con modalità di somministrazione orale o parenterale in rapporto alla gravità della infezione (7).

Le infezioni da *P. vivax* e *P. ovale* possono tuttavia essere trattate anche con la classica cloroquina. La prevenzione delle recidive in caso di infezione da malaria terzana benigna recidivante prevede l'impiego anche di farmaci attivi sugli ipozoit epatici, la primachina e, più recentemente, la tafenoquina (8). Le linee guida europee ESCMID per il trattamento della malaria di importazione (9) non si discostano sostanzialmente da quelle inter-

nazionali, ma la loro implementazione è in qualche modo ostacolata dalla difficoltà di reperimento della formulazione endovenosa di artesunate per la cura dei casi gravi.

Cosa ci riserva il domani?

Nel 2016 l'OMS ha definito la strategia globale per la malaria, i cui ambiziosi obiettivi sono quelli di ridurre del 90% sia la mortalità che l'incidenza entro il 2030.

Gli strumenti per raggiungere tale obiettivo sono la generalizzazione dell'impiego delle zanzariere impregnate, dei test diagnostici rapidi e della ACT in tutte le aree di endemia, unitamente al rinforzo delle misure anti-vettoriali quali l'impiego di insetticidi interni ad azione residua.

Molta speranza aveva suscitato lo sviluppo del vaccino RTS, S/A01, che tuttavia ha mostrato un'efficacia sub-ottimale, di poco superiore al 30% nei bambini da 5 a 17 mesi di età dopo un

Per la limitata efficacia del vaccino antimalarico, è importante estendere le misure di sorveglianza e controllo

follow-up di 48 mesi, e limitata nel tempo nonostante l'impiego di una dose *booster*. In accordo con i suggerimenti dell'OMS, è iniziata nel 2019 la fase di implementazione in aree definite di Ghana, Malawi e Kenya inserendo il vaccino nel normale programma vaccinale per verificarne l'impatto su larga scala.

Tuttavia, la constatazione che le misure di controllo hanno di fatto spostato in avanti l'età di acquisizione della malaria, anche grave, unitamente alla limitata efficacia del vaccino antimalarico rendono oggi imperativo rinforzare le misure di sorveglianza e controllo anche per i bambini più grandi (10) per poter finalmente sperare di raggiungere gli obiettivi indicati dall'OMS.

Bibliografia

1. World Malaria Report 2019. Geneva: World Health Organization; 2019.
2. European Centre for Disease Prevention and Control. Malaria. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2017. Stockholm: ECDC; 2019.
3. Greenaway C, Castelli F. Migration Medicine. *Infect Dis Clin North Am.* 2019; 33(1):265-287. doi: 10.1016/j.idc.2018.10.014.
4. Zanotti P, Odolini S, Tomasoni LR, et al. Imported Malaria in Northern Italy: Epidemiology and Clinical Features Observed over 18 Years in the Teaching Hospital of Brescia. *J Travel Med.* 2018; 25(1). doi: 10.1093/jtm/tax081.
5. Kurth F, Develoux M, Mechain M, et al. Severe malaria in Europe: an 8-year multi-centre observational study. *Malar J.* 2017; 16(1):57. doi:10.1186/s12936-016-1673-z.
6. Calleri G, Gobbi FG, Rossanese A, et al. Updated guidelines for malaria prophylaxis in travellers from Italy. *Travel Med Infect Dis.* 2019; 101544. doi: 10.1016/j.tmaid.2019.101544.
7. Guidelines for the treatment of malaria – 3rd edition. World Health Organization, Geneva, 2015, <https://www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241549127/en/>.
8. Baird JK. 8-Aminoquinoline Therapy for Latent Malaria. *Clin Microbiol Rev.* 2019; 32(4). pii: e00011-19. doi:10.1128/CMR.00011-19.
9. Askling H, Bruneel F, Burchard G-D, et al. Management of imported malaria. Position paper from the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. *Malar J.* 2012; 11(1):328.
10. Castelli F. Waiting for the malaria vaccine. The complex epidemiological transition towards malaria elimination. *Clin Infect Dis.* 2019. pii: ciz847. doi: 10.1093/cid/ciz847.

La dengue: problemi emergenti, questioni aperte sull'arbovirosi più frequente nel mondo

■ Massimo Galli

Clinica delle Malattie Infettive, DIBIC L. Sacco, Università di Milano

Nel vasto panorama delle infezioni emergenti e ri-emergenti, le malattie trasmesse da vettori hanno evidenziato in questo secolo un forte incremento, dovuto alle modificazioni climatiche e a fattori legati alla globalizzazione e all'intensificarsi dei viaggi intercontinentali. In epoca recente una particolare attenzione si sono conquistate i virus Zika, Chikungunya e West Nile, gli ultimi due tra l'altro per essere stati causa di infezioni autoctone anche in Italia.

Tra i virus responsabili di arbovirosi trasmesse da vettori, il primato per numero di infezioni causate e di casi gravi tocca al virus della Dengue (DENV). Si stima che le infezioni da DENV siano ogni anno 390 milioni, 96 dei quali clinicamente manifesti (1). La malattia sarebbe ricorrente in almeno 128 paesi per un totale di 3,9 miliardi di persone potenzialmente esposte, per il 70% in Asia (2). Nei circa 500.000 pazienti in cui la malattia presenterebbe annualmente connotazioni di gravità, la letalità registrata si attesta attorno al 2,5%, un tasso che secondo l'OMS starebbe tuttavia declinando dal 2010 a seguito del miglioramento dell'organizzazione sanitaria in alcuni dei paesi più colpiti.

L'andamento epidemiologico recente

Il numero dei casi di Dengue riportati alla WHO è passato da meno di mezzo milione nel 2010 a oltre tre milioni nel 2016. Negli ultimi anni il volume e l'estensione delle epidemie registrate ha subito forti variazioni. Il 2016 ha visto quasi 2 milioni e 400 mila casi nelle Americhe, ma anche più di 175 mila casi nelle Filippine e più di 100 mila in Malaysia.

Al contrario, nel 2017 i casi nelle Americhe sarebbero stati meno di 600 mila e i pazienti con Dengue grave si sarebbero ridotti di più del 50%.

Nel 2019 si è invece osservato un rilevante incremento di casi in Estremo Oriente. Le cause di queste variazioni sono di fatto sconosciute, anche se si ritiene che fattori climatici abbiano avuto un peso rilevante nel generarle. L' R_0 della Dengue sarebbe, inoltre, il più elevato tra quelli delle arbovirosi considerate in una recente metanalisi, con variazioni però da 0,97 a 65 a seconda delle aree geografiche interessate e delle condizioni favorevoli implicate. In particolare, è risultato in media di 4,25 in 24 studi attuati in aree tropicali, di 15,75 in aree subtropicali, ma in base a dati di soli due studi e di 3,69 in aree temperate, anche in questo caso con il limite determinato dalla valutazione di due soli studi (3).

Europa: timori di diffusione autoctona

L'impatto della Dengue in Europa è stato valutato in una seconda metanalisi (4) che ha considerato le casistiche pubblicate prima del 2017 e ha consentito di individuare dall'ultimo decennio del secolo scorso un totale di 20.284 casi, 20.118 dei quali importati. Di questi, 6.638 sono stati segnalati in Germania, 6.610 in Francia e 393 in Italia.

Nel mondo le infezioni da DENV sono quasi 400 milioni, di cui 100 manifesti: dal 2019 in aumento i casi in Estremo Oriente, legati a fattori climatici

La maggioranza dei casi importati proveniva dall'oriente e prevalentemente dalla Thailandia. Nonostante le disparità nei risultati riscontrati nelle varie nazioni – in Gran Bretagna sarebbero stati riportati, ad esempio, solo 78 casi, contro 2.164 riportati in Olanda, a suggerire che i dati raccolti possano peccare di incompletezza - i

numeri rilevati appaiono comunque tutt'altro che trascurabili. Tenendo conto del loro andamento in forte crescita, queste osservazioni sollevano qualche allarme per una possibile futura diffusione autoctona del virus.

È opportuno ricordare che nel corso dei secoli XVIII e XIX varie epidemie di Dengue sono state descritte in città portuali del Mediterraneo. Nel 1889-90 questa esperienza è toccata anche a Napoli. Nel 1927-28 è stato colpito, in Grecia e in Turchia, più di un milione di persone, tra cui il 90% della popolazione di Atene e si stima che si siano verificati tra i 1.000 e i 1.500 decessi.

Assai più di recente, nel 2012, sono stati registrati nell'isola di Madera 2.144 casi di Dengue, 122 dei quali ospedalizzati (1). Per quanto assai decentrata rispetto all'Europa continentale e caratterizzata da un clima tropicale, Madera rappresenta un esempio di come il vettore più efficiente di DENV, *Aedes aegypti* (Figura 1), possa essere reintrodotta con relativa facilità. *Ae. aegypti* si sarebbe reimpiantata a Madera attorno al 2004 (5) a partire da una ristrettissima popolazione fondante di individui. L'epidemia è stata successivamente sostenuta da un DENV di sierotipo 1, proveniente dal Sud America, probabilmente importato da un unico ospite (6). Presente negli anni '50 del secolo scorso in tutti i paesi mediterranei e nei paesi costieri del Mar Nero e del Mar Caspio, al di sotto dei 44° e 30' di latitudine nord, *Ae. aegypti* è poi scomparsa a partire dall'inizio degli anni '60. L'ultima, sporadica osservazione in Italia risale al 1972.

Oggi risulta ancora assente in Europa occidentale, ma nel 2008 ha ricolonizzato le coste del Mar Nero (1). I 130 casi di Dengue autoctona riportati fino al 2017 sono stati osservati in otto paesi diversi, primo fra tutti Israele, con 41 casi.

FIG. 1 *Aedes aegypti*



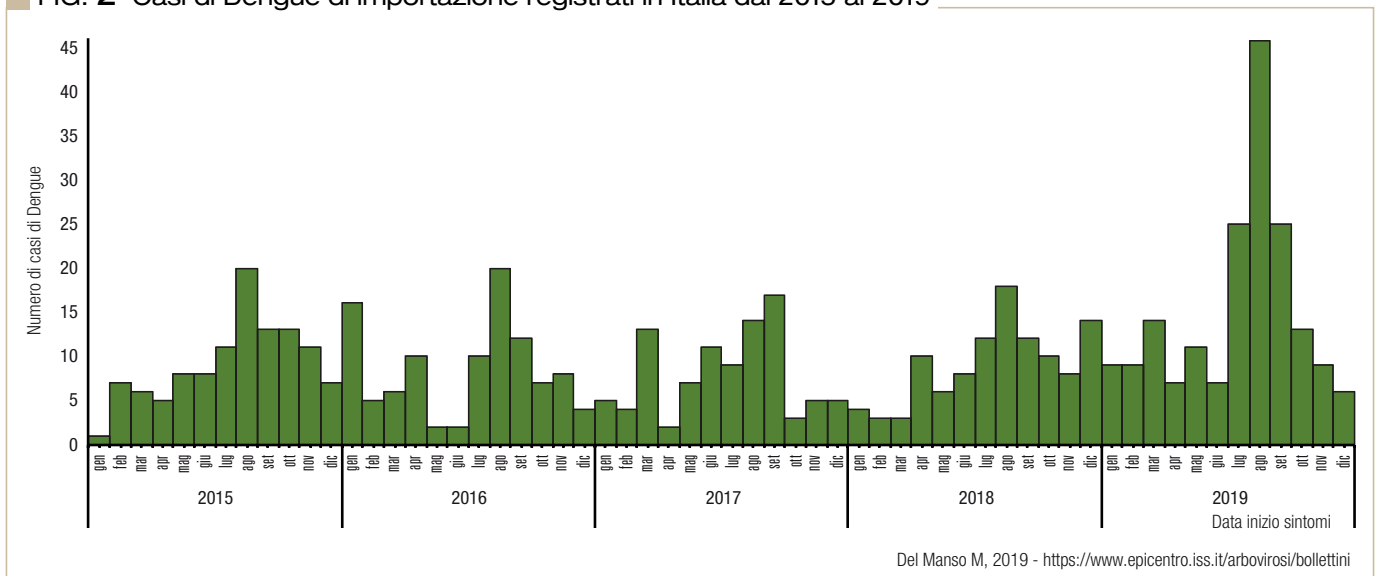
Ad oggi *Aedes aegypti* risulta assente in Europa Occidentale ma dal 2010 al 2019 ECDC ha riportato 43 casi autoctoni

Dal 2010 al 2019 sono stati riportati all'ECDC un totale di 43 casi confermati di Dengue autoctona

verificatisi in Croazia, Francia e Spagna. Un caso autoctono osservato in Spagna nel 2019 è da ritenersi a trasmissione sessuale e ha riguardato un soggetto MSM che l'avrebbe contratto DENV dal proprio partner di ritorno da un viaggio a Santo Domingo e a Cuba. Il ceppo isolato è risultato identico in entrambi i partner, che sono risultati positivi per il virus anche nello sperma (7). Gli episodi più significativi di trasmissione autoctona sono avvenuti in Francia, a Nîmes, nel 2015 (8 casi) e a Vallauris nel 2019 (7 casi). I diversi sierotipi implicati (sono stati identificati sia DENV-1, sia DENV-2) e la loro diversa provenienza – in Francia è stata osservata nel 2018 la trasmissione autoctona di DENV-1 provenienti sia dal pacifico, sia dall'America Centrale – suggeriscono che tutti gli episodi siano stati originati da un singolo caso importato. Si ritiene che il vettore in questi casi sia stata *Ae. albopictus*, ampiamente diffuso nell'Europa centrale e meridionale, a seguito dell'incontro tra popolazioni della zanzara espanse a seguito di fattori climatici e persone con elevata viremia di ritorno da viaggi in aree endemiche, condizioni che hanno favorito il superamento della limitata capacità vettoriale di *Ae. albopictus* per DENV.

Che anche quest'ultima possa essere in grado di generare grandi epidemie è provato da quanto accaduto in Cina, ove dal 2005 al 2014 sono stati riportati 55.114 casi di Dengue, oltre 47mila dei quali nel 2014. Il 94% di questi casi sono stati riportati nel Guangdong, una popolosissima provincia del sud e soprattutto nella capitale, Guangzhou, ove si è concentrato l'83% delle segnalazioni. Un tasso di precipitazioni straordinariamente alto tra il maggio e l'agosto del 2014 avrebbe favorito una eccezionale abbondanza di vettori ed è possibile che l'epidemia sia derivata da un unico caso importato (8).

FIG. 2 Casi di Dengue di importazione registrati in Italia dal 2015 al 2019



Nel 2019 in Italia riportati 185 casi confermati e associati a viaggi all'estero, la presenza di *Ae. albopictus* apre al rischio di epidemie autoctone

La sorveglianza in Italia

Venendo ai dati italiani recenti, al Sistema di Sorveglianza delle Arbovirosi nel 2019 sono stati riportati 185 casi confermati di Dengue, tutti associati a viaggi all'estero. L'età mediana dei pazienti era 34 anni, il 52% era di sesso maschile e il 99% residente in Italia. Le mete di viaggio in cui l'infezione è stata più frequentemente contratta sono Thailandia (25% dei casi), Cuba (12%), Maldive (12%), Filippine (9%) e Messico (8%). La **Figura 2**, tratta dal bollettino delle arbovirosi in Italia (9), dimostra come nella scorsa estate le segnalazioni abbiano subito un'impennata rispetto agli anni precedenti. L'abbondante diffusione nella nostra penisola della zanzara tigre, *Ae. albopictus*, e quanto è accaduto a parità di condizioni nel sud della Francia, in Croazia e in Spagna, mette quindi anche il nostro paese nel novero delle nazioni europee in cui si potrebbero verificare, a partire da casi importati, epidemie autoctone di Dengue.

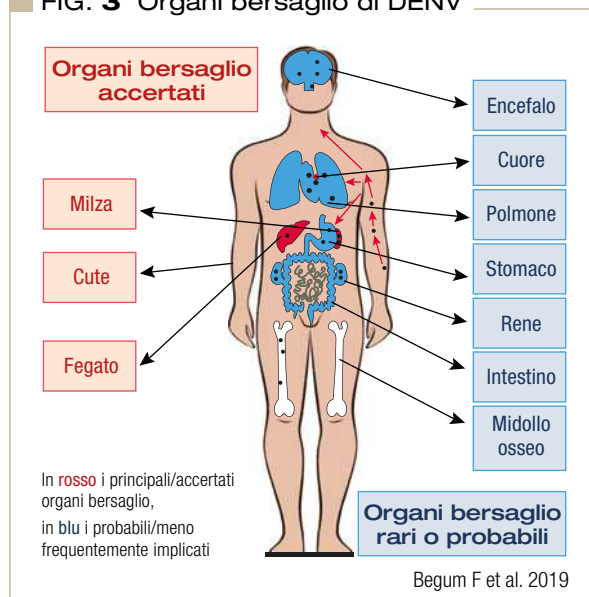
Eziologia e decorso clinico della malattia

La Dengue è causata da un virus della famiglia dei *Flaviviridae*. Ne sono noti quattro sierotipi: DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4. L'immunizzazione crociata ai diversi sierotipi è solo parziale. L'aver contratto l'infezione da uno dei sierotipi conferisce quindi un'immunità, in genere durevole, solo per quel sierotipo. Infezioni successive alla prima so-

stenute da un sierotipo diverso favoriscono l'insorgenza della cosiddetta *severe dengue* (SD), cioè di forme gravi che possono assumere un'impronta emorragica. Il decorso della malattia dipende da numerosi fattori, solo in parte conosciuti. Tra questi vanno considerati la *genetic fitness* del virus, ovvero la possibile maggior virulenza di alcuni ceppi, le successive infezioni da sierotipi diversi e l'ordine con cui si verificano, l'età del paziente (la SD è più frequente nei bambini) e fattori immunologici individuali geneticamente determinati, di larga parte dei quali non si ha ancora sicura conoscenza e tra i quali prevarrebbe un'aberrante attivazione delle cellule T (10).

La classificazione clinica adottata dal 2009 dalla WHO distingue tra Dengue non complicata, Dengue con warning signs e SD, comprendendo nelle SD la Dengue emorragica e la Dengue *shock syndrome*. Numerosi studi in corso sono rivolti a identificare fattori predittivi che permettano l'individuazione precoce di casi destinati alla progressione in SD. La **Figura 3** riporta la sintesi delle evidenze sul tropismo tissutale di DENV. Vengono distinti i bersagli principali ed accertati del virus, che sono cute, fegato e milza, dai bersagli tissutali probabili o meno frequentemente implicati. Nella cute sono interessate principalmente le cellule dendritiche e i macrofagi, nel fegato gli epatociti, nella milza i macrofagi

FIG. 3 Organi bersaglio di DENV



Il tropismo tissutale del virus DENV per cute, fegato e milza, spiega il quadro clinico delle diverse forme di Dengue

vaxia® Sanofi Pasteur) è stato introdotto dal 2015 e registrato per persone di età compresa tra i 9 e i 45 anni che vivono in area endemica. Sembra tuttavia che Dengvaxia possa favorire la manifestazione di una SD in caso di infezione secondaria da sierotipo diverso. Il suo impiego è attualmente controverso ed è stato bandito dal governo delle Filippine (13). Sono attualmente in sviluppo vari altri vaccini.

Conclusioni

La Dengue è attualmente a livello mondiale la più diffusa delle arbovirosi e la sua incidenza è in incremento. La disponibilità in gran parte dell'Europa meridionale di un possibile vettore, *Ae. albopictus*, può permettere che si verifichino episodi epidemici autoctoni a partire da casi importati. Il rischio della reintroduzione di *Ae. aegypti* va considerato con particolare attenzione. Resta elevato nel mondo il numero dei casi gravi, mentre al momento non vi è disponibilità di farmaci attivi contro il virus. La ricerca di un vaccino efficace e sicuro è tutt'ora in corso.

della polpa rossa e l'endotelio (11). Il tropismo del virus da conto del quadro clinico osservato nella Dengue e nella SD.

La ricerca di farmaci attivi contro DENV non ha dato finora significativi risultati. I tentativi con balapiravir, un farmaco sviluppato contro il virus dell'epatite C ed in grado di inibire la NS5 di DENV, non hanno dato risultati apprezzabili (12). Un vaccino vivo ricombinante tetravalente contro la Dengue (Deng-

Bibliografia

1. Bhatt S, Gething PW, Brady OJ, et al. The global distribution and burden of dengue. *Nature* 2013; 496: 504-507.
2. Brady OJ, Gething PW, Bhatt S, et al. Refining the global spatial limits of dengue virus transmission by evidence-based consensus. *PLOS Neglected Tropical Diseases* 2012. 6:e1760.
3. Liu Y, Lillepold K, Semenza JC, et al. Reviewing estimates of the basic reproduction number for dengue, Zika and chikungunya across global climate zones. *Environ Res.* 2020; 182:109114.
4. Ahmed AM, Mohammed AT, Vu TT, et al. Prevalence and burden of dengue infection in Europe: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol.* 2019 Dec 13:e2093.
5. Almeida AP, Gonçalves YM, Novo MT, et al. Vector monitoring of *Aedes aegypti* in the Autonomous Region of Madeira, Portugal. *Euro Surveill* 2007; 12:E071115.6.
6. Alves MJ, Fernandes PL, Amaro F, et al. Clinical presentation and laboratory findings for the first autochthonous cases of dengue fever in Madeira island, Portugal, October 2012. *Euro Surveill.* 2013; 18:pii:20398.
7. <https://www.who.int/csr/don/29-november-2019-dengue-spain/en/>.
8. Cheng Q, Jing Q, Spear RC, et al. Climate and the Timing of Imported Cases as Determinants of the Dengue Outbreak in Guangzhou, 2014: Evidence from a Mathematical Model. *PLoS Negl Trop Dis* 2016; 10:e0004417.
9. Del Manso M, Caporali MG, Bella A, et al. Arbovirosi in Italia - Dengue N. 7 - 12/2019 - <https://www.epicentro.iss.it/arbovirosi/bollettini>.
10. Mathew A, Rothman AL. Understanding the contribution of cellular immunity to dengue disease pathogenesis. *Immunol. Rev.* 2008; 225:300-313.
11. Begum F, Das S, Mukherjee D, et al. Insight into the Tropism of Dengue Virus in Humans. *Viruses.* 2019; 11:E1136.
12. Chen YL, Abdul Ghafar N, Karuna R, et al. Activation of peripheral blood mononuclear cells by dengue virus infection depotentiates balapiravir. *J Virol.* 2014; 88:1740-1747.
13. Fatima K, Syed NI. Dengvaxia controversy: impact on vaccine hesitancy. *J Glob Health.* 2018; 8:2.

HIV & Coinfections

6th ICONA Foundation Meeting

Roma, 27-28 gennaio 2020



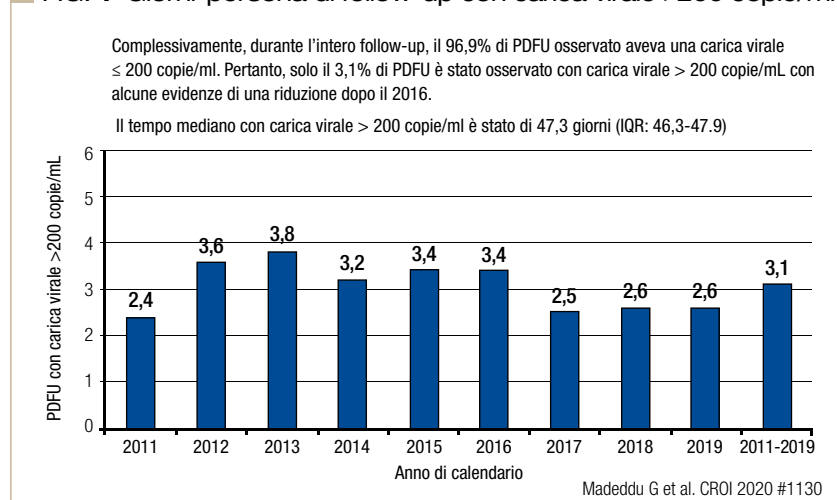
Una coorte di riferimento

Il network è in forte crescita, sia come numero di pazienti arruolati (18.171 in ICONA e 4.101 in HepalCONA) che di centri: 55 attivi, 3 attivati nel 2019, 2 in fase di approvazione, 2 le nuove richieste di adesione, spiega **Antonella d'Arminio Monforte** presentando l'update della coorte. "L'arruolamento annuo è intorno ai 1.000 pazienti, con una recente flessione, parallela a quella dei nuovi casi di infezioni da HIV in Italia; il drop out ha riguardato 5.406 pazienti, un migliaio sono stati i decessi e il 73% dei viventi ha dati aggiornati. Ampia la produzione scientifica: dal 2007 ad oggi 85 paper pubblicati, 124 in collaborazione con altre coorti, 133 abstract presentati a congressi internazionali: molto buono l'h-index, pari a 15. Quest'anno la coorte ha avuto ben 5 abstract accettati al CROI, un vero successo

dal punto di vista scientifico. ICONA è un importante motore di promozione della produzione scientifica, commenta **Andrea Antinori**: 70 i progetti approvati negli ultimi due anni, principalmente nelle aree ART, comorbidità, epidemiologia e virus epatitici, il 22% comprende l'utilizzo dei campioni biologici. Da sottolineare il rilevante ruolo assunto a livello nazionale nell'analisi di numeri e dinamiche di HIV. ICONA dispone di migliaia di campioni di plasma e cellule stoccati, utilizzabili per studi biologici, spiega **Carlo Federico Perno**: oltre 120.000 i campioni e oltre 440.000 i vials raccolti e stoccati in biobank. Oltre ai campioni di plasma, quelli di PBMC hanno assunto un valore molto prezioso nella ricerca di una cura e di un vaccino. La raccolta dei campioni su sangue intero risponde alla necessità di acquisire nuovi dati in termini virologici ed immunologici/funzionali

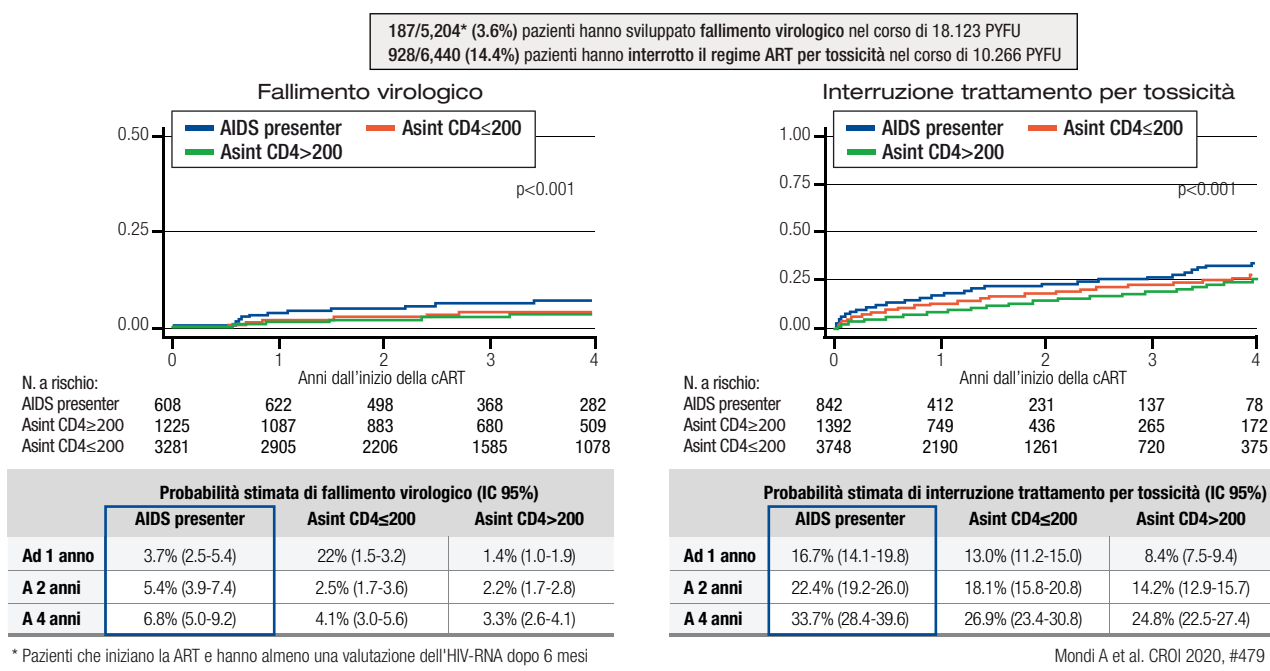
sulla produzione di sostanze biologiche prodotte nel corso della ART. Unici i dati sul follow up di osservazione che ci permettono di valutare pazienti arruolati da naive agli ARV: il 12% dei pazienti ha

FIG. 1 Giorni-persona di follow-up con carica virale >200 copie/ml



I risultati ottenuti in real life rafforzano la validità del messaggio U=U nella pratica clinica e la promozione di campagne mirate

FIG. 1 Probabilità di fallimento virologico e di interruzione del trattamento per tossicità



dati superiori ai 10 anni. HepalCONA può contare su un database importante, di 4101 pazienti coinfezti HIV/HCV, il più numeroso a livello europeo, spiega **Massimo Puoti**: degli arruolati, 2914 (71.1%) hanno iniziato i DAA, con un tasso di SVR12 del 97%. Oltre a mostrare l'impatto di patologie associate, come la NASH da HCV o l'infezione occulta da HBV, HepalCONA è un valido osservatorio della microeliminazione dell'epatite da HCV in Italia: i dati mostrano un 28% di pazienti non trattati, di questi i pazienti non trattati ma ancora in follow up rappresentano oggi il 12%. L'88% è stato trattato e l'83% è guarito. Ora questi pazienti vengono seguiti nel tempo: il dato di eradicazione pari all'88% è un unicum non solo nella coinfezione ma anche nell'epatite C. La principale novità di quest'anno, spiega **A. d'Arminio Monforte**, è la costituzione di un Community Advisory Board (CAB), nuovo stakeholder dalla forte impronta di tipo propositivo per nuove opportunità di studio in ambito PROs (Patient Related Outcomes). ICONA è oggi l'unica coorte a livello internazionale ad ospitare nel Comitato scientifico un CAB, Fortemente voluto da Rosaria Iardino e Filippo Von Schloesser, il CAB è composto da G.V. Calvino per ANLAIDS, A. Perziano per Arcobaleno AIDS, M. Manfredini per ASA, A. Camposeragno per CNCA, A. Bove per Mario Mieli e M. Errico per NPS.

L'analisi condotta sull'AIDS-presentation fornisce informazioni chiave per identificare le infezioni da HIV nelle fasi precoci

Epidemiologia

Primo piano sul concetto di U=U e sulla recente Consensus Conference italiana, coordinata da **A. Antinori, A. d'Arminio Monforte e E. Girardi**, che ha fornito alla comunità scientifica le raccomandazioni sulla trasmissibilità di HIV per via sessuale e sul rischio di trasmissione in condizioni di viremia stabilmente non rilevabile, sul monitoraggio dell'infezione da HIV nella persona in terapia a fini del controllo della trasmissibilità e sulla PrEP e PEP in caso di esposizione sessuale a persona fonte HIV-positiva in ART con viremia stabilmente soppressa. La Consensus ha risposto all'esigenza sentita dalla comunità scientifica italiana di tracciare proprie regole, al pari di agenzie ed organismi internazionali: sul messaggio U=U si fondano oggi molte strategie di prevenzione e di comunicazione. Anche ICONA si è espressa in questo ambito, spiega **Giordano Madeddu**, con uno studio su 8.241 pazienti che soddisfavano la definizione di U=U dal dicembre 2010, seguiti fino alla perdita dello status di U=U, per un totale di 12.670.888 PDFU: questa

popolazione ha mantenuto questo status per il 97% dei successivi 10 anni di osservazione, mostrando una tendenza per un ulteriore aumento negli ultimi anni (**Figura 1**). E' anche stato identificato un piccolo sottogruppo di individui più fragili, tra cui donne, PWID, disoccupati e stranieri, a maggior rischio di non mantenere lo stato U=U. E' soprattutto in questi soggetti che i maggiori sforzi e interventi mirati potranno essere utili per ridurre ulteriormente il verificarsi di periodi con una carica virale > 200 copie/ml.

HIV: clinica

Uno studio condotto su 7.001 pazienti, illustra **Annalisa Mondì**, ha identificato i diversi fattori di rischio per AIDS-presentation: età avanzata, trasmissione eterosessuale, origine non italiana, occupazione occasionale e basso livello di istruzione, caratteristici di gruppi non considerati ad alto rischio di HIV. Malgrado la disponibilità di ART più efficace, i pazienti con malattia da HIV in fase avanzata, e in particolare gli AIDS-presenter, rimanevano a maggior rischio di morte, soprattutto nel primo anno dopo la diagnosi, indipendentemente dall'inizio dell'ART. Gli AIDS-presenter mostravano anche un aumento indipendente del rischio di fallimento virologico e di interruzione della ART a causa della tossicità, rispetto ai pazienti asintomatici naive ad ART (**Figura 2**).

HIV: terapia

E' stato presentato da **A. Antinori** un interessante trial di emulazione di un RTC, basato sulla metodologia IPW (modello marginale con pesi di probabilità inversi) in 1.097 pazienti very advanced ART-naive (< 200 CD4 o AIDS alla presentazione), che hanno iniziato DTG o DRV/b tra il 2014 ed il 2018. Il braccio DRV/b mostrava più manifestazioni AIDS-defining. Il 95% dei due bracci aveva meno di 200 CD4, la mediana della viremia era intorno ai 5 log, un terzo dei pazienti aveva una diagnosi di AIDS. Eventi AIDS si sono manifestati rispettivamente nel braccio DRV/b e DTG nell'8% e nel 4%, eventi non AIDS nel 3% e nel 2%, più frequenti le interruzioni per DRV/b (10%) vs DTG (4%), il FV era del 6% e del 3% nei due bracci. In totale gli eventi sono stati pari al 30% per DRV/b e al 15% per DTG, senza forti differenze di distribuzione. I principali motivi di interruzione erano displipidemie, problemi renali, rash per DRV/b, problemi neurologici per

Un RCT di confronto tra DTG e DRV/b potrebbe informare meglio le linee guida per il sottogruppo di HIV+ con malattia avanzata che inizia la ART di prima linea

DTG. Un RCT condotto in una popolazione target comparabile a questa potrebbe, quindi, mostrare una riduzione del 40% del rischio di fallimento del trattamento in chi inizia terapie basate su DTG vs. DRV/b. L'anno solare è emerso come un potenziale modificatore di effetti: la differenza di rischio si è, infatti, attenuata nelle persone che hanno iniziato le due strategie negli anni più recenti, durante i quali chi iniziava DTG aveva una prognosi significativamente peggiore al basale. L'interruzione di DTG e DRV/b era l'evento più frequente, ma non sembra causata da un componente specifico dell'endpoint composito utilizzato.

Dati immuno-virologici

Nella pratica clinica, nel 2% dei casi DTG + 3TC è prescritto anche in pazienti con anamnesi di VF precedente: in 966 pazienti che hanno iniziato DTG+3TC in condizioni di virosoppressione, sottolinea **Roberta Gagliardini**, il rischio di rebound virologico e di blip virologico è aumentato nei pazienti con FV precedente, specialmente in quelli con ≥ 1 FV rispetto a quelli senza FV precedente. La probabilità a 1 anno di rebound virologico era molto bassa in tutte le analisi effettuate e paragonabile a quella emersa da una recente meta-analisi di 2DR basata su DTG (*Wandeler G, F1000Res, 2018*). DTG + 3TC dovrebbe, quindi, essere usato con cautela nei pazienti con attuale virosoppressione ma con una storia di FV.

Il forte impegno di ICONA per il quarto 90

E' in corso la validazione sia di nuovi questionari già validati in altri ambiti clinici che di nuovi strumenti di screening per la valutazione della qualità della vita basati sui PROs, per verificare la percezione dei pazienti di aderenza alla terapia, impatto della diagnosi, relazione con il medico, stigma. Come sottolinea **Antonella Cingolani**, ICONA sta collaborando con la coorte spagnola CORIS per lo sviluppo di un nuovo strumento clinico per la valutazione della qualità della vita.



Dovato ▼
dolutegravir/lamivudina

PER I PAZIENTI HIV+¹

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 Classe di rimborsabilità: C (nn)* - Prezzo al Pubblico: € 1.400,56 - Dovato 50 mg/300 mg compresse rivestite con film.

Regime di dispensazione: medicinale soggetto a prescrizione limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti - infettivologo (RNRL)

*C (nn): Legge n. 189 dell'8/11/2012, art. 12, comma 5

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/web/guest/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

Bibliografia. 1. DOVATO. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.



Consulta il Riassunto delle
Caratteristiche del Prodotto allegato
alla rivista o attraverso il QR code



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

