

ReAdfiles

Fondata da **Mauro Moroni**

Trimestrale di aggiornamento medico



pagina 5

Editoriali

Nuovi virus, vecchie regole?

I "flares" delle aminotransferasi in corso di epatite cronica B; negativi (cattivi) ma anche positivi (buoni)

pagina 12

Percorsi clinici

Tendenze epidemiologiche di COVID-19

Farmaci in uso e in sperimentazione contro COVID-19

Infezione da SARS-CoV-2: rassegna clinica

Il danno epatico indotto da COVID-19: una "distrazione" clinica?

Analytical antiretroviral treatment interruptions (ATIs) nei trial clinici: strategie di mitigazione del rischio e di monitoraggio

HIV, MTS e gravidanza: sfide attuali

Le complicazioni cardiovascolari nei soggetti con infezione cronica da HCV

La realizzazione del "Modello Caserta": un modello innovativo e di efficienza per la terapia anti-HCV

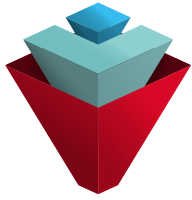
Dieta mediterranea per la steatosi epatica non-alcolica

Traslocazione microbica e batteriemia/fungemia: aspetti eziopatogenetici e clinici

pagina 50

Hot topics

Leishmaniosi: focus su viaggi, trapianti e trasfusioni



BIKTARVY[®] ▼

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



Inquadrare il QR CODE
per accedere al Riassunto
delle Caratteristiche del Prodotto

Depositato presso AIFA in data 19/05/2020 - Cod. HIV2034

Editoriali

- Nuovi virus, vecchie regole? pag. 5
Stefano Rusconi
- I “flares” delle aminotransferasi in corso di epatite cronica B; negativi (cattivi) ma anche positivi (buoni) pag. 9
Mario Rizzetto

Percorsi clinici

- Tendenze epidemiologiche di COVID-19 pag. 12
Giovanni Rezza
- Farmaci in uso e in sperimentazione contro COVID-19 pag. 14
Guido Poli, Stefano Rusconi
- Infezione da SARS-CoV-2: rassegna clinica pag. 20
Paola Cinque
- Il danno epatico indotto da COVID-19: una “distrazione” clinica? pag. 23
Mario Rizzetto
- *Analytical antiretroviral treatment interruptions (ATIs)* nei trial clinici: strategie di mitigazione del rischio e di monitoraggio pag. 27
Alessandra Bandera
- HIV, MTS e gravidanza: sfide attuali pag. 31
Giuseppina Liuzzi
- Le complicazioni cardiovascolari nei soggetti con infezione cronica da HCV pag. 37
Anna Ludovica Fracanzani
- La realizzazione del “Modello Caserta”: un modello innovativo e di efficienza per la terapia anti-HCV pag. 40
Vincenzo Messina, Filomena Simeone, Antonietta Siciliano, Angela Salzillo, Antonio Russo, Nicola Coppola, Paolo Maggi, Tommaso Sgueglia
- Dieta mediterranea per la steatosi epatica non-alcolica pag. 44
Federico Salomone, Walter Currenti, Fabio Galvano
- Traslocazione microbica e batteriemia/fungemia: aspetti eziopatogenetici e clinici pag. 47
Alessandra Oliva

Hot topics

- Leishmaniosi: focus su viaggi, trapianti e trasfusioni pag. 50
Antonio Cascio, Chiara Iaria
- **Controversie**
 - Profilassi pre-esposizione: come e a chi pag. 53
Silvia Nozza
 - Serve ancora un vaccino contro il virus dell'epatite C? pag. 55
Mario Rizzetto

Meeting reports

- Riflessioni dal CROI 2020 pag. 57
Giordano Madeddu, Andrea De Vito, Esther Merlini, Giulia Marchetti

Highlights

- *Moving Fourth*: un obiettivo di salute a lungo termine per le persone che vivono con HIV pag. 60
Giovanni Guaraldi

ReAdfiles

TRIMESTRALE DI AGGIORNAMENTO MEDICO
N. 2 GIUGNO 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. , 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; 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: G. Mazzetti

Segreteria di Redazione: A. Nespolon, E. Valli

Stampa: Magicgraph srl, Busto Arsizio (VA)

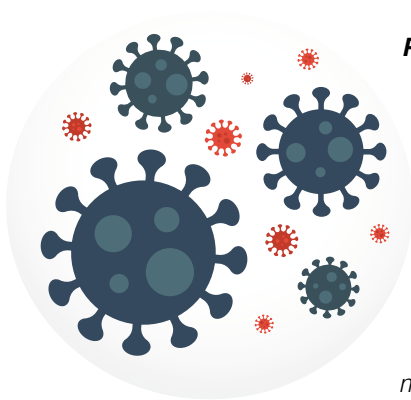
© Effetti srl 2020 - Tutti i diritti di riproduzione, traduzione
e adattamento parziale o totale, con qualunque mezzo, sono riservati.

Nuovi virus, vecchie regole?

■ Stefano Rusconi

Divisione Clinicizzata di Malattia Infettive, DIBIC L. Sacco, Università degli Studi di Milano; referente Commissione Bioetica, Consiglio Direttivo OMCEO, Milano

L'infezione da SARS-CoV-2, identificata e caratterizzata dal punto di vista eziologico per la prima volta in Cina nel dicembre 2019, è attualmente responsabile di una drammatica pandemia. In considerazione della gravità dell'infezione, e del suo andamento imprevedibile, la comunità scientifica internazionale ha inizialmente affrontato la questione terapeutica relativa all'infezione da SARS-CoV-2 in maniera empirica, utilizzando farmaci antivirali e anti-infiammatori sulla scorta di precedenti esperienze nei confronti di altri Coronavirus, oppure su esperienze limitate a studi in vitro o su modelli animali ed ancora sulla base di quanto noto nella sindrome da rilascio citochinico (cytokine release syndrome, CRS).



Pragmatismo come unica strada percorribile?

Il progresso della scienza si basa su risultati sperimentali provati, ripetibili e giudicati attendibili dalla comunità scientifica: questo ha validità in circostanze ordinarie ma di fronte ad una pandemia dalle dimensioni enormi, da un esito incerto e dalle conseguenze potenzialmente devastanti, la conduzione di sperimentazioni scientifiche inoppugnabili non sempre è percorribile. Certo, possiamo e dobbiamo farlo nel migliore dei modi anche in circostanze che si evolvono rapidamente e sono imprevedibili. Questo nuovo Coronavirus ci mette ancora maggiormente alle corde in quanto è sì un virus, dotato di un corredo enzimatico specifico, ma esprime la sua potenzialità patogena attraverso una cascata di citochine pro-infiammatorie, con conseguente attivazione di meccanismi di attivazione piastrinica a livello sistemico (argomento che però non è

oggetto di questo editoriale). Quindi, quale strada sarebbe meglio percorrere? Colpire il virus o le sue conseguenze? "Il meglio è nemico del bene" (Voltaire). In altre parole – ma ce ne potrebbero essere mille – meglio perseguire un bersaglio virale, possibilmente comune ad altri virus già studiati, o intuire e perseguire il blocco di una via infiammatoria? Da qui sono derivate una serie di terapie per uso

Di fronte a questa pandemia, si è tentato di fare fronte a circostanze per lo più imprevedibili, impiegando farmaci sulla base di intuizioni per avviare in seguito studi clinici completi

compassionevole con farmaci, inizialmente destinati ad altri scopi, con la brillante intuizione di bloccare o perlomeno rallentare la CRS.

Rapidità o completezza?

Nelle fasi iniziali di una pandemia, come è avvenuto in Cina a metà gennaio – pochi giorni dopo che l'agente eziologico di COVID-19 era stato isolato e sequenziato – l'elemento cruciale per l'inizio di un trattamento sperimentale è la velocità, nel disegno del trial, nel reclutamento dei soggetti, nella conduzione e nel doveroso monitoraggio. Già in situazioni precedenti, ad esempio nell'epidemia da Ebolavirus del 2014 nell'Africa Sub-Sahariana, ottenere dati utili – di cui possano beneficiare altri pazienti – da una sperimentazione clinica controllata è stato estremamente difficile. Ulteriore elemento che complica la questione: le epidemie mediate da virus che causano febbri emorragiche sono assolutamente devastanti ma possono apparire e scomparire improvvisamente e quindi non lasciano molto tempo per disegnare lucidamente una sperimentazione farmacologica. Quindi è comprensibile che, in passato per Ebola ed ora per SARS-CoV-2, si impieghino i farmaci il più rapidamente possibile, in base ad un'intuizione clinica scientificamente argomentata, per poi approntare sperimentazioni cliniche a tutto tondo. Nella pandemia in cui ci troviamo, ciò è avvenuto per lopinavir, potenziato da ritonavir, un inibitore della proteasi che tante vite ha salvato all'inizio dell'infezione da HIV/AIDS, e per remdesivir, un analogo nucleosidico che è stato impiegato con buoni risultati nella malattia da Ebolavirus.

Necessaria regolamentazione

Quasi immediatamente ci si è resi conto, sia a livello nazionale che sovra-nazionale, che non era possibile, nella situazione corrente, mantenere le stesse regole indicate per sperimentare un farmaco, o una combinazione di farmaci, diretti contro SARS-CoV-2. All'inizio si sono percorse strade quali l'uso off-label, in parallelo all'uso compassionevole, di un farmaco fornito dall'azienda produttrice. Il ruolo dei Comitati Etici Indipendenti, presenti abbastanza capillarmente in tutta Italia, è stato encomiabile nel facilitare l'uso dei farmaci istantaneamente dopo l'inizio travolgente dell'epidemia. Nella

Per la sperimentazione di farmaci, è stata individuata da AIFA una procedura semplificata per studi ed usi compassionevoli, a volte poco compatibile con l'attuale impegno psicofisico dei clinici

fase immediatamente successiva, in cui è stato possibile attuare una organizzazione più accurata, si è capito che l'iter di approvazione non avrebbe corrisposto efficacemente all'esigenza degli sperimentatori. Per questo motivo è stata individuata una procedura semplificata per gli studi e gli usi compassionevoli da parte di AIFA, inizialmente a metà marzo ed aggiornata il 7 aprile. Il lavoro necessario per sottomettere la richiesta di approvazione di una strategia terapeutica è ancora molto – seppur sem-

plificato – e a volte non immediatamente conciliabile con il lavoro clinico che rimane di notevole impatto, sia fisicamente che psicologicamente, sui medici. Molte buone idee con un fondamento scientifico resteranno nel cassetto? Verosimilmente sì, in maniera imparabile.

Sicurezza per il soggetto che riceve una terapia

La protezione del soggetto che riceve un farmaco sperimentale ha le sue basi nel processo di Norimberga, seguito dalla dichiarazione di Helsinki e dalla convenzione di Oviedo, in tutti i loro aggiornamenti. E' un passaggio fondamentale nel rispetto dell'individuo e della nostra società. Il consenso informato in primis è quindi la condizione previa alla partecipazione in un trial. La normativa italiana è molto precisa ed è stata aggiornata più volte. Esistono due elementi che meritano di essere considerati nell'at-

tuale pandemia da SARS-CoV-2, il primo di ordine procedurale e con implicazioni anche legali ed il secondo di ordine concettuale e non meno importante. Il soggetto in molte occasioni non è cosciente (sedato, curarizzato e intubato) per cui non è in grado di esprimere, né tantomeno sottoscrivere, il proprio consenso. In questo caso il medico, e i nostri colleghi rianimatori ne sono ben consci, agisce per stato di necessità. Questa possibilità è sancita dal nostro codice di procedura penale e mette il medico

Sono emersi forti dubbi sulla correttezza di arruolare pazienti in sperimentazioni in cui il SOC abbia una efficacia indefinita

nella condizione di agire, secondo scienza e coscienza, per il bene del paziente, utilizzando al meglio tutte le strategie diagnostiche e terapeutiche. Il secondo elemento riguarda l'eventualità che non esista uno standard of care (SOC) o semplicemente che il SOC sia rappresentato da interventi di supporto vitale. In questo caso il medico si chiede, a ragione, se sia corretto arruolare il soggetto in una sperimentazione in cui il SOC sia indefinito nella sua efficacia. Altra situazione di dilemma etico è quando il valore di diverse forme di SOC non sia noto. Da tutti questi elementi si evince quanto il crinale su cui si muove il medico, nella doppia veste di clinico e di sperimentatore, sia quanto mai scosceso e ricco di insidie, sia terapeutiche che etiche. La professione medica rimane comunque la più bella ed appagante del mondo anche nelle situazioni di emergenza, come quelle pandemiche, nelle quali non è facile conciliare professionalità e passione.



 **Dovato** ▼
dolutegravir/lamivudina

**PER IL TRATTAMENTO
DELL'INFEZIONE DA HIV¹**

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: H* - Prezzo al Pubblico: € 1050,68 - 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) - *H: 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/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

1. DOVATO. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.



PM-IT-DLL-ADVT-200004 - Depositato presso AIFA in data 21/05/2020.
© 2020 ViiV Healthcare group of companies. All right reserved.
Trademarks are owned by or licensed to ViiV Healthcare group of companies.

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



I “flares” delle aminotransferasi in corso di epatite cronica B; negativi (cattivi) ma anche positivi (buoni)

■ **Mario Rizzetto**

Professore Onorario di Gastroenterologia, Università di Torino

L' aumento improvviso delle aminotransferasi plasmatiche è un evento frequente nel corso delle malattie croniche del fegato; nella letteratura internazionale viene definito “flare”, parola in prestito dall'inglese che rende l'immagine di una vampata degli enzimi epatici sul sottofondo dell'alterazione biochimica tipica dell'epatopatia. Non è stabilito di quanto debba innalzarsi l'enzima per definire un flare, ma il criterio più seguito è un picco di Alanina-Aminotransferasi (ALT) superiore a 300 U/L o al doppio del valore di base dell'enzima. In linea di massima i flares sono un evento clinicamente negativo, che può anche portare allo scompenso della malattia epatica; a seconda della natura dell'epatopatia il medico deve verificare che non si tratti di tossicità da farmaci od alcool, di una sovrainfezione virale, dello sviluppo di una componente autoimmune, di un problema vascolare a carico della vena porta o delle arterie epatiche, di un improvviso deficit di pompa cardiaca con ipoperfusione e sofferenza del fegato.

I flares nell'epatite cronica B sono espressione dei cambiamenti che intercorrono tra immunità innata e adattativa rispetto a HBV

La situazione è diversa nell'epatite cronica B. Nel decorso della malattia i flares sono frequenti, causati occasionalmente da fattori estrinseci ma il più spesso da fattori intrinseci alla sua patobiologia. Poiché l'HBV non è citopatico, si ritiene che le varie fasi clinico-virologiche in cui si classifica la storia naturale dell'infezione virale - dal portatore di HBsAg viremico senza danno epatico, al portatore inattivo, all'epatite cronica - dipendano in gran parte dalla risposta immune individuale al virus, i flares rappresentando le conseguenze cliniche di variazioni nell'intreccio dei percorsi dell'immunità innata e adattativa nei confronti dell'HBV.

dano in gran parte dalla risposta immune individuale al virus, i flares rappresentando le conseguenze cliniche di variazioni nell'intreccio dei percorsi dell'immunità innata e adattativa nei confronti dell'HBV.

Una recente rassegna di Ghany e collaboratori affronta la tematica, riferendosi ai flares in corso di epatite cronica B come ad eventi che non hanno solo un ruolo negativo ma possono avere un significato positivo per il paziente; si intitola infatti in modo provocatorio Serum alanine aminotransferase flares in chronic hepatitis B infection: the good and the bad (Lancet Gastroenterol Hepatol. 2020 Feb 10).

A ben leggere l'articolo, tuttavia, gli unici flares buoni sono quelli che hanno luogo nell'epatite cronica HBeAg-positiva. E' noto che i flares spontanei nel corso di questa forma di epatopatia predicono la sieroconversione da HBeAg ad anti-HBe: il flare spontaneo, tuttavia, non è innocente ma è preceduto da un'impennata del titolo di HBV-DNA circolante che si accompagna ad un aumento dell'HBsAg; nella maggioranza dei casi è asintomatico e si esaurisce in 4-8 settimane con ritorno della viremia ai valori basali ma può risultare sintomatico nel 20% dei pazienti, causando scompenso epatico ed un rischio di mortalità negli anziani e nei cirrotici.

Ben più frequenti gli aumenti delle ALT in associazione alla terapia con Peg-IFN, documentati già nei primi studi con l'IFN standard negli anni 1980; essi provvedono un indice prognostico di prossima sieroconversione ad anti-HBe in seguito alla ricostituzione di una risposta immune efficiente; nei pazienti HBeAg-positivi trattati con Peg-IFN e tenofovir, flares elevati sono stati associati anche all'eliminazione dell'HBsAg.

I flares nell'epatite cronica B hanno significato prevalentemente negativo che rende necessaria l'adozione di opportune precauzioni e contromisure

Le riaccensioni enzimatiche legate alla terapia con Peg-IFN non inducono scompenso epatico e si accompagnano ad un calo della viremia, al contrario di quelle spontanee: nella diagnosi differenziale i favorevoli flares immuno-mediati si distinguono dagli sfavorevoli flares virali per la diminuzione o l'aumento del titolo di HBV-DNA sierico, rispettivamente sotto o sopra un logaritmo rispetto al basale. La riattivazione delle ALT dovuta alla terapia è invece infrequente nei pazienti HBe-

Ag-negativi in terapia con gli analoghi nucleotidici-nucleosidici contro l'HBV; quando ha luogo, va valutato in prima istanza se il paziente stia o meno seguendo il protocollo terapeutico e, se vi aderisce, va ipotizzata l'emergenza di resistenza virale.

Gnany e coll. focalizzano poi l'attenzione su altre tre rilevanti modalità dell'emergenza di flares.

Flares che seguono la sospensione degli antivirali

La terapia con entecavir e tenofovir controlla la viremia e normalizza le ALT, ma non elimina l'HBsAg; l'infezione da HBV rimane latente e la recidiva virologica ed enzimatica è la regola se l'antivirale viene sospeso, con un rischio di scompenso nei pazienti con fibrosi avanzata.

La sospensione degli antivirali è autorizzata dalle linee guida solo dopo l'eliminazione dell'HBsAg, accompagnata o meno dalla comparsa dell'anti-HBs; se rimane l'HBsAg, può essere considerata nei pazienti HBeAg-positivi dopo terapia di consolidamento per un anno dalla sieroconversione ad anti-HBe e dall'azzeramento dell'HBV DNA, in quelli HBeAg-negativi dopo terapia di consolidamento di almeno 3 anni dall'azzeramento dell'HBV-DNA.

Flares da riattivazione di una infezione occulta da HBV

La presenza nel siero dell'anticorpo contro l'antigene core dell'HBV (anti-HBc) è marcatore surrogato di una sottostante infezione occulta da HBV. Nei soggetti anti-HBc positivi sottoposti a terapie immunosoppressive, citotossiche e ad anticorpi che bloccano la funzione delle cellule T, in particolare il rituximab (anti CD20), possono insorgere flares che annunciano la riattivazione dell'infezione occulta dell'HBV. Sono interessati i pazienti con neo-

plasie, i trapiantati, i pazienti con malattie autoimmuni, reumatologiche e dermatologiche. Per prevenire il flare, essi vanno trattati con antivirali contro l'HBV in coincidenza o prima dell'inizio della terapia immunosoppressiva.

Flares dopo terapia contro l'HCV

Flares possono aver luogo in pazienti simultaneamente portatori di infezione da HBV inattiva e di epatite cronica C, che sono stati trattati con successo con gli antivirali contro l'HCV; verosimilmente l'eliminazione di quest'ultimo sprigiona il potenziale replicativo dell'HBV prima inibito dall'HCV. Viene consigliata terapia profilattica con gli antivirali contro l'HBV nei cirrotici.

Malgrado l'accattivante titolo della rassegna di Ghany, le riaccensioni dell'ALT nei soggetti HBsAg-positivi hanno il più spesso un significato clinico negativo che positivo. Nonostante la rassegna provveda un vademecum utile per puntualizzare le circostanze che portano ai flares enzimatici nel paziente con epatite cronica B e per prendere le opportune precauzioni e contromisure.

Tendenze epidemiologiche di COVID-19

■ Giovanni Rezza

Dipartimento Malattie Infettive, Istituto Superiore di Sanità
*attualmente DG Prevenzione Sanitaria, Ministero della Salute

Evoluzione storica

Verso la fine del mese di dicembre 2019, una quarantina di casi di polmonite interstiziale di natura da determinare vengono segnalati nella città cinese di Wuhan, situata nella provincia dell'Hubei. Secondo quanto riportato dalle autorità cinesi, tutte le persone malate avevano visitato un mercato del pesce locale, dove erano comunque esposte anche diverse specie di animali selvatici. A seguito di questa prima notizia, seguì un silenzio di giorni, durante i quali sembrava che tutto si fosse fermato lì, quasi si fosse trattato di una singola esposizione con passaggio di specie da uno o più animali all'uomo.

Alcuni giorni dopo, il laboratorio di Wuhan comunicò l'avvenuta identificazione dell'agente causale, un coronavirus simile a uno di quelli rilevati nel pipistrello della frutta e non molto dissimile dal coronavirus della SARS (SARS-CoV).

La possibilità che il virus potesse trasmettersi da persona a persona in maniera efficiente e sostenuta cominciò ad essere ipotizzata almeno con qualche giorno di ritardo. In particolare, iniziarono ad essere diagnosticati dei casi di polmonite da nuovo coronavirus, poi definita COVID-19, in persone in arrivo in alcuni aeroporti dell'estremo Oriente, da Tokio a Bangkok. A seguito di tale rilievo i modellisti inglesi dell'Imperial College di Londra lanciarono un primo allarme: probabilmente la trasmissione interumana era già efficiente, e si poteva già stimare la presenza di alcune migliaia

di casi nella città di Wuhan. Pertanto, le dimensioni reali del focolaio epidemico erano maggiori di quelle dedotte dal numero dei casi sino ad allora identificati.

Nel giro di pochi giorni divenne ben chiaro che il virus stava ormai circolando da tempo trasmettendosi efficientemente da persona a persona, non solo in ambito nosocomiale ma anche nella comunità.

L'origine di SARS-CoV-2, agente causale della malattia poi denominata COVID-19, è tuttora dibattuta. Il virus sembra originare dal pipistrello, essendo il genoma dei due virus simile per circa il 90%. Dove e quando il nuovo coronavirus sia emerso, compiendo il salto di specie, rimane però non definito. L'evento associato al mercato ittico di Wuhan, in un primo momento ritenuto il focolaio primario che avrebbe dato vita al fenomeno pandemico, sembra aver rappresentato piuttosto l'indicatore che ha evidenziato l'epidemia già in atto. Dopo aver lungamente riflettuto sul da farsi, cercando di raccogliere informazioni più dettagliate dalla Cina, l'Organizzazione Mondiale della Sanità, ai primi di marzo, dichiarerà lo stato di pandemia.

L'evento associato al mercato di Wuhan, ritenuto il focolaio primario della pandemia, sembra essere stato l'indicatore di un fenomeno già in atto

Introduzione del virus in Italia

Il resto della storia è cronaca dei nostri giorni. Il 21 febbraio, l'infezione da SARS-CoV-2 viene rilevata in un paziente di Codogno affetto da ARDS e ricoverato in un'Unità di Terapia Intensiva. Immediatamente si comprende che si tratta di un caso autoctono che rappresenta solo la punta di un *iceberg*. Al momento dell'identificazione del "caso indice" diverse generazioni di casi si erano già succedute nel corso di uno o più mesi, e migliaia di casi erano già presenti nel Lodigiano. E' così che 11 comuni della Provincia diventano "zona rossa". Ma ormai l'infezione si è già diffusa in diverse aree della Lombardia, dalla Bergamasca al Bresciano, e dell'Emilia occidentale, in particolare a Piacenza. Inoltre, alcuni *cluster* di casi vengono identificati nel Veneto, il più importante dei quali a Vo' Euganeo.

L'epidemia sembra diffondersi soprattutto per contiguità, a partire dalla provincia di Lodi, verso le regioni confinanti, per fare poi dei salti, fino a Rimini, da cui ancora per contiguità si dirige verso il nord delle Marche. Il centro-sud appare relativamente risparmiato, e singole catene di trasmissione vengono identificate in diverse città fra cui Roma. Gli interventi di *lock-down*, presi a partire dall'11 marzo, contribuiscono però a frenare l'epidemia.

Come il virus sia stato introdotto in Italia, se direttamente dalla Cina o – come ipotizzato in base ai risultati di analisi filogenetiche – passando attraverso un altro paese europeo, non è tuttora noto.

Impatto delle misure di contenimento e situazione attuale

In Italia, dove sinora sono stati notificati oltre 200mila casi e 30mila decessi a causa di COVID-19 (1), l'implementazione di rigide misure di distanziamento sociale e restrizione della mobilità sono riuscite in un paio di mesi a frenare la corsa del virus. R_0 , ovvero il numero di casi secondari generati da un singolo caso in assenza di interven-

Dopo il contenimento del virus, il futuro della pandemia dipenderà dal mantenimento dei comportamenti adeguati e dalla sorveglianza attiva

to, era compreso fra 2 e 3 all'inizio dell'epidemia, determinando una crescita pressoché esponenziale del numero di casi. Attualmente, R_t è al di sotto di 1 praticamente in tutte le aree del Paese, permettendo il passaggio alla fase 2, caratterizzata da una ripresa delle attività economiche e commerciali. Cosa potrà accadere nei prossimi mesi è difficile da prevedere, ma molto dipenderà da quanto i singoli riusciranno a mantenere comportamenti adeguati e quanto le autorità sanitarie saranno in grado di tenere alta la guardia, identificando e isolando rapidamente i casi e rintracciando i contatti per sottoporli a misure quarantenarie, in modo tale da contenere sul nascere eventuali focolai epidemici.

Nel resto del mondo, nel frattempo, il virus continua a causare epidemie di proporzioni rilevanti, soprattutto in Brasile, negli Stati Uniti e in Iran, mentre un aumento di casi si registra anche in Russia e in India. I paesi dell'Estremo Oriente, dalla Cina alla Corea del sud, dal Giappone a Singapore o Taiwan, sembrano invece in grado di rispondere adeguatamente alla sfida posta dal virus. Il vero punto interrogativo riguarda invece l'Africa equatoriale, dove l'epidemia sembra comunque galoppare meno velocemente rispetto a quanto avviene nel resto del mondo.

Con quasi 7 milioni di casi e circa 400mila decessi sinora registrati (2), è già alto il prezzo che la popolazione mondiale sta pagando a causa dell'infezione da SARS-Cov-2/COVID 19. Bisognerà continuare a lungo con misure di distanziamento sociale, in attesa di un vaccino che potrebbe rappresentare una soluzione definitiva alla minaccia pandemica.

Bibliografia

1. Istituto Superiore di Sanità. COVID-19, update report 4 giugno 2020.
2. World Health Organization. WHO Coronavirus disease (COVID-19) disease dashboard. Ultimo update 5 giugno 2020.

Farmaci in uso e in sperimentazione contro COVID-19

■ Guido Poli^{1,2}, Stefano Rusconi³

¹Unità di Patogenesi Virale e Biosicurezza, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano. ²Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università Vita-Salute San Raffaele, Milano. ³Malattie Infettive, Dipartimento di Scienze Biomediche e Cliniche “Luigi Sacco”, Università degli Studi di Milano

In assenza di una terapia pienamente efficace continuano le sperimentazioni cliniche di approcci empirici o basati su precedenti esperienze con le epidemie di SARS e MERS. Questi approcci possono essere schematicamente suddivisi tra antivirali, antinfiammatori e “combo”. Tra gli approcci che mirano ad un effetto antinfiammatorio vi sono diversi *biological*, cioè anticorpi monoclonali (mAb) più o meno ingegnerizzati e anakinra, il farmaco a base di antagonista recettoriale di interleuchina-1 (IL-1), una delle principali citochine infiammatorie. Tra gli approcci “combo” possiamo includere l’uso della plasmaterapia di persone guarite e ad alto titolo anticorpale anti-SARS-CoV-2 e l’utilizzo di eparina e suoi derivati.

Antivirali

Allo stato attuale non sono stati identificati antivirali specificamente attivi nei confronti di SARS-CoV-2 ma è stata verificata la possibile attività di antivirali noti e utilizzati in infezioni provocate da virus della stessa famiglia di SARS-CoV-2. Quest’ultimo è classificato nella sottofamiglia dei β -coronavirus che comprende anche i virus responsabili della SARS e della MERS.

■ **Lopinavir-ritonavir (LPV/r)** è un inibitore della proteasi di HIV che *in vitro* presenta attività nei confronti dei coronavirus. Utilizzato in associazione o meno con ribavirina (RBV), LPV/r ha dimostrato in pazienti con SARS un’efficacia superiore a RBV nel ridurre il rischio di sviluppare *acute respiratory distress syndrome* (ARDS) e di andare

In assenza di antivirali specifici, la ricerca si è focalizzata su molecole utilizzate in infezioni causate da virus appartenenti alla sottofamiglia dei β -coronavirus

incontro a morte (1). Alcuni studi hanno dimostrato *in vitro* un’attività di LPV/r anche nei confronti di MERS-CoV coltivato su cellule Vero, ma altri studi non hanno confermato tale dato (2,3). Due le segnalazioni di pazienti affetti da MERS-CoV trattati con la combinazione di LPV/r, interferone peghilato e ribavirina (Peg-IFN + RBV) uno dei quali è sopravvissuto (4,5).

E’ in corso uno studio clinico randomizzato e controllato (MIRACLE) che ha l’obiettivo di verificare l’efficacia terapeutica di LPV/r+IFNb nei pazienti con infezione da MERS-CoV. Un recente trial randomizzato condotto in Cina in soggetti con COVID-19, che presentavano una polmonite virale severa e un rapporto PaO₂/FiO₂ <300 mmHg, non ha mostrato alcun beneficio nei confronti della cura standard (6). Recentemente un gruppo nordamericano ha dimostrato su un modello sperimentale di infezione da MERS nel topo che l’impiego profilattico di LPV/r+IFNb riduce il *viral load* ma ha scarso impatto sui parametri di malattia; inoltre, l’uso terapeutico pur migliorando la funzionalità polmonare non riduceva la replicazione virale o lo sviluppo di patologia polmonare grave (7).

■ Nello stesso studio l’impiego sia profilattico sia terapeutico di **remdesivir** (RDV, GS-5734) si

dimostrava attivo sia nel ridurre la carica virale, sia nel migliorare i parametri di funzionalità polmonare. Un altro studio effettuato utilizzando un modello di infezione da MERS-CoV nel macaco ne ha confermato l'attività profilattica e terapeutica (8).

RDV è un analogo nucleotidico che viene incorporato nella catena di RNA virale nascente risultando nella sua terminazione prematura. Tale meccanismo è alla base della sua possibile efficacia nei confronti dei coronavirus respiratori (9). In un modello *in vitro* di cellule Vero infettate con il ceppo nCoV-2019BetaCoV/Wuhan/WIV/04/2019, sia RDV sia cloroquina hanno dimostrato di essere in grado di bloccare l'infezione a basse concentrazioni, in maniera sinergica (10). I risultati dell'uso compassionevole di RDV su 61 soggetti con COVID-19 hanno evidenziato un miglioramento clinico in 36 su 53 pazienti analizzati (68%) (11). Informazioni più accurate su sicurezza ed efficacia di RDV saranno ottenute dai *trial* randomizzati GS-US-540-5773 e GS-US-540-5774 in corso.

Lo studio compassionevole italiano ha confermato il beneficio nei pazienti con polmonite da SARS-CoV-2 ricoverati al di fuori della terapia intensiva (12). Il *report* preliminare di GS-US-540-5773 su 397 pazienti non evidenzia una differenza significativa tra una terapia di 5 giorni o 10 giorni con RDV. Senza alcun controllo placebo, tuttavia, l'entità del beneficio non ha potuto essere determinata (13). A risultati contrastanti sono giunti infine gli altri studi randomizzati condotti finora (14, 15).

■ Di **cloroquina**, noto farmaco antimalarico, è stata dimostrata l'attività antivirale nei topi neonati infettati da coronavirus umano OC43 (16). Tale farmaco, oltre ad acidificare il pH endosomiale, sembra interferire con la glicosilazione terminale del recettore cellulare ACE2 impiegato da SARS-CoV e SARS-CoV-2; questi meccanismi potrebbero agire negativamente sul legame virus-recettore abrogando l'infezione (17). Infine, cloroquina mostra una attività immunomodulante con soppressione e/o rilascio di TNF α e interleuchina-6 (IL-6), effetto da lungo tempo sfruttato nei confronti di patologie reumatologiche quali LES,

Dagli studi randomizzati in corso emergeranno i dati di efficacia e sicurezza dell'analogo nucleotidico remdesivir

artrite reumatoide e sarcoidosi (18). Potrebbe apportare benefici anche nei confronti dell'infezione da SARS-CoV-2 (19).

■ **Favipiravir** (T-705) è un analogo nucleosidico, studiato in Cina come trattamento sperimentale di SARS-CoV-2. Non esistono studi clinici randomizzati relativi alla sicurezza o all'efficacia nel trattamento di SARS-CoV-2.

Ricercatori cinesi hanno suggerito, in uno studio su 80 pazienti con SARS-CoV-2 in forma lieve e con massimo 7 giorni di malattia, che il farmaco potrebbe essere efficace nel trattamento di SARS-CoV-2 (20). In questo studio, favipiravir (ricevuto da 35 soggetti) ha accorciato a 4 giorni il decorso della malattia, rispetto agli 11 giorni di LPV/r (ricevuto da 45 soggetti). I pazienti hanno riportato miglioramenti visibili alla TAC (rispetto a LPV/r) del 47%. Resta comunque una forte perplessità sull'efficacia, anche secondo quanto emerso da un studio *in vitro* condotto da ricercatori coreani (21).

Antinfiammatori

■ **mAb anti-virali**. Ad oggi, non esistono mAb approvati per uso terapeutico, ma diversi candidati in varie fasi di validazione e sviluppo. Uno studio condotto su uno di questi, mAb S309, messo a punto dalla Humabs Biomed SA, affiliata della Vir statunitense, è stato pubblicato su *Nature* ed ha molti aspetti di potenziale importanza per la terapia della COVID-19 (22). Come illustra Davide Corti, direttore della ricerca dell'azienda e ultimo autore della pubblicazione, lo studio è partito da 25 mAb generati da un paziente italiano affetto dalla SARS nel 2003 (23). Tra questi, il mAb denominato S309 ha dimostrato una regione conservata della *spike* di SARS-CoV-2 che condivide il recettore d'ingresso *angiotensin converting enzyme 2* (ACE2) col virus della SARS (24). Nello studio si descrive anche la sinergia con un secondo mAb diretto contro una regione diversa della *spike*. L'azienda sta lavorando alla

Ad oggi, non esistono anticorpi monoclonali approvati per uso terapeutico, ma diversi candidati in varie fasi di validazione e sviluppo

versione clinica del mAb che sarà ingegnerizzato per allungarne l'emivita plasmatica e forse conferire altre proprietà terapeutiche. Oltre all'S309, altri tre mAb a forte potere neutralizzante saranno studiati anche in Italia da Giuseppe Novelli in uno studio collaborativo con USA e Canada, che li hanno selezionati dopo uno *screening* effettuato al centro Toronto Recombinant Antibody Centre dotato di una delle più grandi librerie di anticorpi esistenti al mondo (25). Segnaliamo anche un importante studio attualmente depositato su *Bioarchives* del gruppo di M. Nussenzweig della Rockefeller University di New York (26).

■ **mAb anti-infiammatori.** Tra i primi approcci sperimentati in Cina e poi altrove, Italia inclusa, c'è l'utilizzo di **tocilizumab**, un mAb umanizzato originariamente approvato per la terapia dell'artrite reumatoide. Questo mAb si lega al recettore di IL-6, un'importante citochina che può esercitare sia effetti pro- che anti-infiammatori. Il razionale per utilizzarlo nella infezione da SARS-CoV-2 è di prevenire o migliorare il quadro clinico noto come *ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrome)* già associata alla SARS (27). Un recente studio controllato ha riportato un trend di miglioramento clinico sebbene non statisticamente significativo a causa del basso numero di pazienti arruolati (28). Il monoclonale **sarilumab**, invece, ha come bersaglio IL-6 stessa ed è allo studio di fase 3 per pazienti COVID-19 (27). **Ibrutinib** è un altro mAb diretto contro la tirosin chinasi di Bruton utilizzato per prevenire la GVHD (malattia di rigetto del trapianto contro l'ospite) (29).

■ Altri mAb e molecole anti-infiammatorie sono in fase di sperimentazione. Tra questi **anakinra**, versione farmacologica della molecola naturale nota come IL-1ra (IL-1 *receptor antagonist*) prodotta in abbondanza da macrofagi e altre cellule e che ha come unica modalità d'azione il blocco competitivo di IL-1 α o β al proprio recettore di tipo 1 (il recettore di tipo 2 è in realtà un "de-

ettore" o recettore atipico in grado di legare le citochine ma non di trasdurre un segnale di attivazione alla cellula) (30,31).

Altri antinfiammatori

■ **Defibrotide** è una miscela polidispersa di polideossiribonucleotidi, unica terapia approvata negli USA contro la malattia veno-occlusiva epatica con insufficienza multiorgano, come sperimentato all'IRCCS San Raffaele di Milano (32). Con la stessa finalità sono in studio molecole note come **alfa bloccanti**, antagonisti dei recettori α -1 adrenergici che, in linea di principio, sono potenti farmaci in grado di prevenire o mitigare la tempesta citochinica che accompagna la fase acuta dell'infezione da SARS-CoV-2 (33).

■ **Interferone- β (IFN- β).** È un IFN di tipo 1 che esercita il proprio effetto legandosi al recettore IFNAR, condiviso con IFN- β . Gli effetti antivirali di questi IFN sono molteplici e si esercitano sia direttamente, attivando classici meccanismi come protein chinasi R, RNAsi L e MxA, ma soprattutto attivando trascrizionalmente una famiglia numerosa di *IFN-stimulated genes* (ISG) (34). Clinicamente, IFN- β è ancora utilizzato nella terapia della sclerosi multipla come mitigatore di autoreattività linfocitaria (35). Il suo utilizzo nella terapia sperimentale della infezione da SARS-CoV-2, da solo o in combinazione con altri antivirali, ha dato risultati incoraggianti. In particolare, l'aggiunta di IFN- β è stata associata ad una riduzione dello *shedding* virale non solo a livello di mucosa nasale, ma anche in altri campioni clinici in associazione ad un diminuito carico virale misurabile con PCR e miglioramento del quadro clinico senza effetti collaterali significativi (36).

Plasmaterapia e terapia con immunoglobuline (Ig) purificate da persone guarite

Questo approccio risale alla fine dell'800 quando Von Behring lo sperimentò per la terapia della difterite e fu insignito del primo Premio Nobel assegnato nel 1901. Nel tempo la plasmaterapia è stata applicata in assenza di alternative terapeutiche nella pandemia di influenza spagnola del 1918, e, in tempi più recenti, per gli *outbreak*

I risultati degli studi in corso ci diranno se la plasmaterapia sia una opzione da considerare per ulteriori ondate epidemiche

epidemiche di SARS, MERS ed Ebola in Africa (37, 38). Il principio è quello di trasfondere plasma arricchito di anticorpi specifici verso il patogeno in causa, alcuni dei quali con dimostrata o ipotizzata attività neutralizzante. La sua efficacia è dibattuta e, soprattutto, soffre delle molte variabili legate ai diversi donatori, al loro contenuto di Ig, ad altri fattori presenti nel plasma difficilmente controllabili e standardizzabili. Un effetto collaterale è il trasferimento di fattori della coagulazione, potenzialmente utili nel contesto di Ebola, ma inutili e potenzialmente dannosi in pazienti affetti da SARS-CoV-2. Sulla base di studi osservazionali principalmente svolti da IRCCS San Matteo di Pavia e Ospedale Carlo Poma di Mantova, che non hanno segnalato effetti indesiderati di rilievo ed hanno riportato un potenziale beneficio dell'approccio, è da poco iniziato uno studio clinico controllato multicentrico nazionale (39). Nel frattempo, la plasmaterapia è applicata in molti altri paesi tra cui gli USA dove a fine aprile alcune migliaia di pazienti sono stati trattati (40). Attendiamo quindi i risultati di questi studi per capire se questo classico approccio empirico sia da considerare nell'evenienza di ulteriori ondate epidemiche dell'infezione.

Un'evoluzione della plasmaterapia è la somministrazione di **Ig purificate** da pazienti guariti. Questa variante di immunoterapia passiva ha molti vantaggi rispetto alla plasmaterapia in termini di sicurezza, standardizzazione di lotti, conservazione a lungo termine ed altri, tra cui la possibilità di

somministrarli a pazienti con diversi gruppi sanguigni. Uno studio basato su questo approccio è imminente presso il NIAID di Bethesda (40).

Eparina e derivati

Eparina è un farmaco anti-coagulante dotato anche di proprietà antivirali già dimostrate nel confronto di diversi virus, incluso il coronavirus della SARS (23) mentre uno studio recente sottoposto per pubblicazione ad una rivista dotata di *peer review* suggerisce un'attività *in vitro* contro SARS-CoV-2 (41). Il suo meccanismo d'azione è generalmente attribuito all'interferenza con l'interazione del virus col proprio recettore di superficie anche dovuto alla diversa carica elettrostatica delle proteine *spike* e dell'eparina; tuttavia, nei confronti del virus Zika, eparina è stata riportata interferire con gli effetti citopatici del virus ma non con la sua replicazione in precursori neuronali suggerendo un meccanismo d'azione più complesso (42). A questa attività antivirale si associa un'attività antiinfiammatoria sistemica che è considerata di potenziale beneficio per prevenire o lenire i quadri di ARDS osservati nei pazienti con infezione da SARS-CoV-2 (43).

Conclusioni

In attesa di risultati da studi clinici controllati, comprensivi di un braccio placebo o *standard of care*, per esempio quelli su remdesivir, che richiedono un numero di pazienti spesso difficile da raggiungere per il miglioramento complessivo dell'epidemia osservata nelle ultime settimane, rimangono i risultati parziali di questi e altri approcci. L'auspicio è che i risultati ottenuti siano comunque analizzabili e confrontabili tra loro per definire uno o più protocolli terapeutici nel caso temuto di una seconda ondata epidemica il prossimo autunno.

Bibliografia

1. Wong MM, Chan KH, Chan KS, et al; HKU/UCH SARS Study Group. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax*. 2004;59(3):252-6.
2. Chan JF, Chan KH, Kao RY et al. Broad-spectrum antivirals for the emerging Middle East respiratory syndrome coronavirus. *J Infect*. 2013;67(6):606-16.
3. de Wilde AH, Jochmans D, Posthuma CC et al. Screening of an FDA-approved compound library identifies four small-molecule inhibitors of Middle East respiratory syndrome coronavirus replication in cell culture. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(8):4875-84.
4. Kim UJ, Won EJ, Kee SJ, et al. Combination therapy with lopinavir/ritonavir, ribavirin and interferon- α for Middle East respiratory syndrome. *Antivir Ther*. 2016;21(5):455-9
5. Spanakis N, Tsiodras S, Haagmans BL et al. Virological and serological analysis of a recent Middle East respiratory syndrome coronavirus infection case on a triple combination antiviral regimen. *Int J Antimicrob Agents* 2014;58(8):4875-84.

YEARS
YEARS
YEARS



**TRIPLE™
THERAPY** ●●●
Tested by time. Tested by life.

6. Cao B, Wang Y, Wen DA et al. Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe COVID-19. *NEJM* 2020 Mar 18. doi: 10.1056/NEJMoa2001282. [Epub ahead of print]
7. Sheahan TP, Sims AC, Leist SR et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nat Commun.* 2020;11(1):222.
8. de Wit E, Feldmann F, Cronin J et al. Prophylactic and therapeutic remdesivir (GS-5734) treatment in the rhesus macaque model of MERS-CoV infection. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020;117(12):6771-6776
9. Agostini ML, Andres EL, Sims AC et al. Coronavirus Susceptibility to the Antiviral Remdesivir (GS-5734) Is Mediated by the Viral Polymerase and the Proofreading Exoribonuclease. *mBio.* 2018;9(2). pii: e00221-18.
10. Wang M, Cao, Leike Zhang L et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res.* 2020;30:269-271
11. Grein J, Ohmagari N, Shin D et al. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe COVID-19. *NEJM* 2020; Apr 10. doi: 10.1056/NEJMoa2007016. [Epub ahead of print]
12. Antinori S, Cossu MV, Ridolfo AL et al. Compassionate remdesivir treatment of severe COVID-19 pneumonia in intensive care unit (ICU) and Non-ICU patients: Clinical outcome and differences in post-treatment hospitalisation status. *Pharmacol Res.* 2020;158:104899.
13. Goldman JD, Lye DCB, Hui DS et al, GS-US-540-5773 Investigators. Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe COVID-19. *N Engl J Med.* 2020 May 27. doi:10.1056/NEJMoa2015301. Epub ahead of print.
14. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd L et al. ACTT-1 Study Group Members. Remdesivir for the Treatment of COVID-19 - Preliminary Report. *N Engl J Med.* 2020 May 22. doi: 10.1056/NEJMoa2007764. Epub ahead of print.
15. Wang Y, Zhang D, Du G et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet.* 2020;395(10236):1569-1578. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31022-9. Epub 2020 Apr 29. Erratum in: *Lancet.* 2020 May 30;395(10238):1694.
16. Keyaerts E, Li S, Vijgen L et al., Antiviral activity of chloroquine against human coronavirus OC43 infection in newborn mice. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009 ;53(8):3416-21.
17. Al-Bari MAA. endosomal acidification by chloroquine analogs as a promising strategy for the treatment of emerging viral diseases. *Pharmacol Res Perspect.* 2017. 23;5(1):e00293.
18. Savarino A, Boelaert JR, Cassone A et al. Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today's diseases? *Lancet Infect Dis.* 2003; 3(11):722-7.
19. Colson P, Rolain JM, Lagier JC et al. Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19. *Int J Antimicrob Agents* 2020; 55(4):105932.
20. Cai Q, Yang M, Liu D et al. Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study, *Engineering* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.eng.2020.03.007>.
21. Jeon S, Ko M, Lee J et al. Identification of antiviral drug candidates against SARS-CoV-2 from FDA-approved drugs bio. *Rxiv preprint* doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.20.999730>.
22. Pinto D, Park Y-J, Beltramello M et al. Cross-neutralization of SARS-CoV-2 by a human monoclonal SARS-CoV antibody. *Nature* (2020) doi:10.1038/s41586-020-2349-y.
23. Vicenzi E, Canducci F, Pinna D et al. Coronaviridae and SARS-associated coronavirus strain HSR1. *Emerg Infect Dis* 2004;10; 413-418.
24. Poli G, Vicenzi E. Coronavirus e salute umana. Dalla SARS al nuovo virus di Wuhan. *Scienza in rete* (2020). https://www.quotidianosanita.it/scienza-e-farmacologia/articolo.php?articolo_id=85296.
26. Robbiani DF, Gaebler C, Muecksch F et al. Convergent Antibody Responses to SARS-CoV-2 Infection in 1 Convalescent Individuals. *bioRxiv* 2020. doi: 10.1101/2020.05.13.092619. t
27. Magro G. SARS-CoV-2 and COVID-19: is interleukin-6 (IL-6) the 'culprit lesion' of ARDS onset? What is there besides Tocilizumab? *SGP130Fc. Cytokine X*, 2020, 100029, doi:10.1016/j.cytex.2020.100029.
28. Campochiaro C, Della Torre E, Cavalli G et al. Efficacy and safety of tocilizumab in severe COVID-19 patients: a single-centre retrospective cohort study. *European Journal of Internal Medicine* 2020; 76:43-49.
29. Treon SP, Castillo JJ, Skarbnik AP et al. The BTK inhibitor ibrutinib may protect against pulmonary injury in COVID-19-infected patients. *Blood* 2020;135: 1912-1915.
30. Cavalli G, De Luca G, Campochiaro C et al. Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatology* 2020; 2: e325-31.
31. Huet T, Beaussier H, Voisin O et al. Anakinra for severe forms of COVID-19: a cohort study. *Lancet Rheumatology e-pub*, May 29 2020.
32. https://www.quotidianosanita.it/scienza-e-farmacologia/articolo.php?articolo_id=85366.
33. König MF, Powell MA, Staredtke V et al. Preventing cytokine storm syndrome in COVID-19 using alpha-1 adrenergic receptor antagonists. *J Clin Invest.* 2020. doi:10.1172/JCI139642.
34. Rusinova I, Forster S, Yu S et al. Interferome v2.0: an updated database of annotated interferon-regulated genes. *Nucleic Acids Res* 2013;41: D1040-1046.
35. Rudick RA et al. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 354:911-923.
36. Hung IF et al. Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir-ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet*, doi:10.1016/S0140-6736(20)31042-4 (2020).
37. Poli G. Plasmaterapia per COVID-19. Perché sì, perché no. *Scienza in rete* (2020).
38. Roback JD & Guarner J. Convalescent Plasma to Treat COVID-19: Possibilities and Challenges. *JAMA.* 2020;323(16):1561-1562.
39. <https://www.aifa.gov.it/web/guest/-/autorizzato-studio-nazionale-tsunami-su-efficacia-e-ruolo-del-plasma-dei-pazienti-convalescenti-da-covi-19>.
40. Rubin R, Testing an Old Therapy Against a New Disease: Convalescent Plasma for COVID-19. *JAMA.* 2020, Apr 30. doi:10.1001/jama.2020.7456.
41. Mycroft-West CJ, Su D, Pagani I et al. Heparin inhibits cellular invasion by SARS-CoV-2: structural dependence of the interaction of the surface protein (spike) S1 receptor binding domain with heparin. *bioRxiv* 2020.
42. Ghezzi S, Cooper L, Rubio A et al. Heparin prevents Zika virus induced-cytopathic effects in human neural progenitor cells. *Antiviral Res* 2017;140:13-17.
43. Whyte CS, Morrow, GB, Mitchell JL et al. Fibrinolytic abnormalities in acute respiratory distress syndrome (ARDS) and versatility of thrombolytic drugs to treat COVID-19. *J Thromb Haemost*, 2020 doi:10.1111/jth.14872.

Infezione da SARS-CoV-2: rassegna clinica

■ Paola Cinque

Unità Operativa di Malattie Infettive, Ospedale San Raffaele, Milano

Introduzione

La comprensione dell'infezione da SARS-CoV-2 si sta evolvendo velocemente e questa breve rassegna ha l'obiettivo di descriverne gli aspetti clinici principali al momento attuale. Ci troviamo in Italia una fase avanzata di discesa della curva dei casi segnalati, con 60 decessi il 1 giugno 2020, pari al 6,5% dei 919 decessi del picco del 27 marzo, e con nuovi ricoveri ospedalieri sempre più rari.

Incubazione, classificazione e fattori di rischio di gravità

Il periodo di incubazione massimo dell'infezione da SARS-CoV-2 è di 14 giorni dall'esposizione, tuttavia la maggior parte dei casi si presenta entro la prima settimana. L'infezione si presenta in forma asintomatica in circa la metà dei casi e con gravità variabile nelle forme sintomatiche (**Tablelle 1 e 2**) (1,2).

Le forme gravi e i decessi sono più frequenti in età avanzata o in presenza di comorbidità. Al contrario, l'infezione sintomatica è rara nei bambini e quando si verifica è di solito lieve. Secondo il *report* del 28 maggio 2020 dell'Istituto Superiore di Sanità relativo a 31.851 decessi in Italia, l'età mediana delle persone decedute per infezione da SARS-CoV-2 era di 82 anni, 20 anni più alta rispetto a quella dei pazienti totali, il 59,1% dei casi

Asintomatica nella metà dei casi, l'infezione determina forme gravi nei soggetti di età avanzata e con comorbidità

erano uomini e il 59,5% avevano 3 o più patologie al momento del ricovero, principalmente ipertensione arteriosa, cardiopatia ischemica o altre cardiopatie, diabete, malattia polmonare cronica, insufficienza renale, tumori e obesità (3).

TAB. 1 Definizione di caso di COVID-19

Criteri	
Clinici:	Qualsiasi persona con almeno uno dei seguenti sintomi: <ul style="list-style-type: none">• tosse• febbre• dispnea• insorgenza improvvisa di anosmia, ageusia o disgeusia
Imaging	Esami radiologici che mostrano lesioni compatibili con COVID-19
Laboratorio	Identificazione di RNA di SARS-CoV-2 in un campione clinico
Epidemiologici	<ul style="list-style-type: none">• stretto contatto con un caso confermato di COVID-19 nei 14 giorni precedenti l'insorgenza dei sintomi oppure <ul style="list-style-type: none">• essere stato un residente o un membro del personale, nei 14 giorni precedenti l'insorgenza dei sintomi, in un istituto residenziale per persone vulnerabili in cui è stato confermato COVID-19
Classificazione diagnostica	
Caso possibile	Qualsiasi persona che soddisfi i criteri clinici
Caso probabile	Qualsiasi persona che soddisfi i criteri clinici con un criterio epidemiologico oppure Qualsiasi persona che soddisfi i criteri di <i>imaging</i>
Caso confermato	Qualsiasi persona che soddisfi i criteri di laboratorio

Centro europeo per la prevenzione e il controllo delle malattie, ECDC, 29 maggio 2020

TAB. 2 Classificazione di COVID-19 nei pazienti adulti in base alla gravità

Malattia lieve		Pazienti sintomatici che soddisfano la definizione del caso di COVID-19 senza evidenza di polmonite virale o ipossia
Malattia moderata	Polmonite ^a	Segni clinici di polmonite (febbre, tosse, dispnea, tachipnea) ma nessun segno di polmonite grave, con SpO ₂ ≥90% in aria ambiente
Malattia grave	Polmonite grave ^a	Segni clinici di polmonite (febbre, tosse, dispnea, tachipnea) più uno dei seguenti: frequenza respiratoria >30 atti/min, grave difficoltà respiratoria, SpO ₂ <90% in aria ambiente
Malattia critica	Sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS)	<p>Insorgenza: entro 1 settimana dalla polmonite o da sintomi respiratori nuovi o in peggioramento</p> <p><i>Imaging</i> del torace (radiografia, TC o ecografia): opacità bilaterali non spiegabili da sovraccarico di volume, atelettasia o noduli polmonari</p> <p>Origine degli infiltrati polmonari: insufficienza respiratoria non completamente spiegabile da insufficienza cardiaca o sovraccarico di liquidi. È necessaria una valutazione obiettiva (es. ecocardiografia) per escludere la causa cardiologica di infiltrati/edema se non è presente alcun fattore di rischio</p> <p>Insufficienza respiratoria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ARDS lieve: 200 mmHg < PaO₂/FIO₂ ≤300 mmHg (con PEEP o CPAP ≥5 cmH₂O)^b • ARDS moderata: 100 mmHg < PaO₂/FIO₂ ≤200 mmHg (con PEEP ≥5 cmH₂O)^b • ARDS grave: PaO₂/FIO₂ ≤100 mmHg (con PEEP ≥5 cmH₂O)^b
Malattia critica	Sepsi	Disfunzione d'organo acuta potenzialmente letale causata da una risposta sregolata dell'ospite a un'infezione sospetta o accertata. I segni di disfunzione d'organo comprendono: stato mentale alterato, dispnea o tachipnea, bassa SpO ₂ , diuresi contratta, tachicardia, polso debole, estremità fredde o bassa pressione arteriosa, chiazze della pelle, evidenza agli esami di laboratorio di coagulopatia, piastrinopenia, acidosi, lattato sierico elevato o iperbilirubinemia
Malattia critica	Shock settico	Ipotensione persistente nonostante espansione volumetrica, che richiede farmaci vasopressori per mantenere MAP ≥65 mmHg e lattato sierico >2 mmol/L

Altre complicanze descritte in pazienti COVID-19 comprendono condizioni acute e potenzialmente letali come embolia polmonare acuta, sindrome coronarica acuta, ictus e delirio. Il sospetto clinico per queste complicanze deve essere elevato con protocolli diagnostici e terapeutici adeguati prontamente disponibili

^aLa diagnosi può essere posta su basi cliniche, ma l'*imaging* del torace (radiografia, TC, ecografia) può aiutare nella diagnosi e identificare o escludere complicanze polmonari;
^bQuando PaO₂ non è disponibile, SpO₂/FIO₂ ≤ 315 è indicativa di ARDS (anche in pazienti non ventilati);
 SpO₂: saturazione di ossigeno; TC: tomografia computerizzata; PaO₂: pressione parziale di ossigeno arterioso; FIO₂: frazione di ossigeno inspirato; PEEP: pressione positiva di fine espirazione; CPAP: pressione positiva continua delle vie aeree;
 MAP: pressione arteriosa media.

Organizzazione Mondiale della Sanità, OMS, 27 maggio 2020

Manifestazioni cliniche e complicanze

Nella sua forma classica, l'infezione da SARS-CoV-2 si presenta inizialmente con sintomi simil-influenzali di differente entità e durata, a cui può seguire, generalmente entro una settimana, una fase 'polmonare'.

Mentre la prima fase sembra sostenuta dalla replicazione virale nel sistema respiratorio, nella seconda è la risposta infiammatoria a svolgere un ruolo principale nel causare danno polmonare e altre complicanze sistemiche.

Il quadro iniziale è caratterizzato da febbre di entità variabile, tosse e mialgie, ma possono esservi anche alterazioni dell'olfatto e del gusto, diarrea, congiuntivite, ed eruzioni cutanee. La fase polmonare è invece tipicamente accompagnata da febbre, tosse e dispnea. Il coinvolgimento polmonare tende ad aumentare nel corso della malattia, con un picco di gravità a 10-12 giorni dall'insorgenza dei sintomi. La radiografia del torace, solitamente normale nelle malattie precoci o lievi, può mostrare, nelle fasi conclamate, le alterazioni evidenziate già precocemente all'esame TC: opacità a vetro smerigliato tipicamente bilaterali, periferiche e interessanti i lobi inferiori, con o senza aree di consolidamento, inspessimento o versamento pleurico.

La *sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS)* è la principale complicanza dell'infezione da SARS-CoV-2 che può manifestarsi poco dopo l'inizio della dispnea e richiede interventi di ventilazione non invasiva o meccanica (**Tabella 2**). Studi autoptici mostrano in questi casi un danno alveolare diffuso con infiltrazione linfocitica perivascolare, ma anche caratteristiche vascolari distintive, con materiale trombotico nei rami delle arterie polmonari di tutte le dimensioni, microtrombi nei capillari alveolari, lesioni endoteliali e fenomeni di angiogenesi diffusi (4,5).

Le *complicanze tromboemboliche* sono la verosimile conseguenza dello stato infiammatorio accompagnato da anomalie della coagulazione,

Sindrome da distress respiratorio, danno miocardico, complicanze tromboemboliche e infiammatorie caratterizzano il decorso dell'infezione

L'ampia risposta infiammatoria con livelli elevati di marcatori e la linfopenia si associano ad una prognosi negativa

unitamente all'invasione diretta delle cellule endoteliali da parte di SARS-CoV-2 e conseguente danno endoteliale (4). Trombosi venose profonde e tromboembolie polmonari vengono di fatto osservate in circa un terzo dei pazienti ospedalizzati, compresi pazienti già in profilassi con anticoagulanti. Eventi trombotici arteriosi vengono riconosciuti anche a carico di altri distretti, ad esempio i grandi vasi degli arti, con occlusioni e ischemie acute, e il sistema nervoso centrale, con casi di ictus ischemico o segnali di ipoperfusione alla risonanza magnetica dell'encefalo.

Un *danno miocardico*, documentato da livelli elevati di troponina cardiaca, è frequente nei pazienti ospedalizzati. Alla sua origine vi può essere un danno microvascolare coronarico con ipossia o ischemia, una cardiomiopatia da stress o una miocardite, mentre gli studi post-mortem del tessuto cardiaco rivelano principalmente quadri di ipertrofia e fibrosi.

Più in generale, le indagini autoptiche mostrano fenomeni infiammatori, necrotici o fibrotici a carico di diversi organi, come fegato, reni e organi linfoidi (milza e linfonodi), questi ultimi caratterizzati da importante deplezione linfocitaria. L'RNA di SARS-CoV-2 è presente nella maggior parte dei tessuti, ma non è chiaro quanto gli effetti citopatici virali diretti siano determinanti nel causare danno tissutale e funzionale nelle fasi avanzate di malattia (4).

Non sono infrequenti complicanze tipicamente infiammatorie, come la sindrome di Guillain-Barré o, nei bambini, una malattia simile alla sindrome

di Kawasaki, una rara forma di vasculite.

Le infezioni secondarie si osservano soprattutto nelle terapie intensive e sono principalmente rappresentate da infezioni respiratorie e sepsi da batteri o funghi, compresi casi di aspergilloso invasivo.

Esami di laboratorio e diagnosi microbiologica

I pazienti ospedalizzati mostrano frequentemente linfopenia (con riduzione dei linfociti CD3+, CD4+ e CD8+), livelli elevati di lattato deidrogenasi, di transaminasi e anomalie nei test di coagulazione (es. D-dimero elevato). La risposta infiammatoria è spesso esuberante con valori elevati di diversi marcatori (es. ferritina, proteina C-reattiva, interleuchina-6). La linfopenia e i livelli elevati di D-dimero in particolare sembrano associati ad una prognosi negativa.

La diagnosi eziologica viene effettuata mediante rilevazione dell'RNA di SARS-CoV-2 in campioni delle vie respiratorie, utilizzando tecniche di *reverse transcriptase-polymerase chain reaction* (RT-PCR) (**Tabella 2**) (5). A questo scopo sono disponibili diversi test che amplificano parti di uno, due o più geni codificanti per nucleocapside (N), *envelope* (E), *spike* (S), o RNA polimerasi RNA-dipendente (RdRp). I campioni vengono ottenuti mediante tampone nasofaringeo o orofaringeo, ma anche i campioni del tratto respiratorio inferiore, come l'aspirato tracheale o il lavaggio bronchiolo-alveolare, rappresentano una possibile opzione.

L'accuratezza e il valore diagnostico di questi test non sono stati valutati sistematicamente e dipendono, oltre che dalla metodica utilizzata, dal tipo e dalla qualità del campione e dalla fase della malattia al momento dell'esame.

Bibliografia

1. <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/surveillance/case-definition>
2. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332196/WHO-2019-nCoV-clinical-2020.5-eng.pdf>
3. <https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/sars-cov-2-decessi-italia#1>
4. Lax SF et al. Pulmonary arterial thrombosis in COVID-19 with fatal outcome: results from a prospective, single-center, clinicopathologic case series. *Ann Intern Med* 2020 May 14. doi: 10.7326/M20-2566.
5. Ackermann M et al. Pulmonary vascular endothelitis, thrombosis, and angiogenesis in COVID-19. *N Engl J Med*. 2020 May 21. doi: 10.1056/NEJMoa2015432.

Il danno epatico indotto da COVID-19: una “distrazione” clinica?

■ Mario Rizzetto

Professore Onorario di Gastroenterologia, Università di Torino

La pandemia da COVID-19 è aggravata da elevata morbilità e mortalità legata ad insufficienza cardio-respiratoria; i fattori di rischio identificati sono l'età avanzata, l'ipertensione arteriosa, il diabete, la malattia coronarica, la malattia oncologica pre-esistente (1).

La domanda è se anche il fegato sia direttamente coinvolto nella patogenesi e con quale ruolo, anche se gli epatociti esprimono in modo trascurabile i recettori per l'angiotensina II (Ace2) con cui il virus entra nelle cellule polmonari; essi sono invece espressi nell'epitelio biliare (2) ma la compromissione biliare è minima se non nel marasma dell'insufficienza multiorgano finale (3). Nondimeno sono ora disponibili vari studi che hanno valutato come cofattore autonomo di rischio il ruolo delle alterazioni epatiche iniziali e di quelle emergenti nel corso della malattia virale.

Alterazioni biochimiche e danno epatico preesistente

I dati concordano nella conclusione che l'interessamento epatico non è rilevante nelle forme iniziali ed intermedie della malattia ed è caratterizzato solo da aumenti modesti degli enzimi epatici, soprattutto delle AST che ritornano normali con il guarire dell'infezione; le fluttuazioni della bilirubina sono modeste.

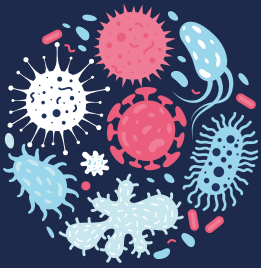
L'alterazione degli enzimi epatici diviene spesso importante nelle forme severe ma non è dovuta ad un danno epatico autonomo, bensì secondario

I dati emergenti sul possibile coinvolgimento epatico aggiungono un contributo in conoscenza allo spettro di manifestazioni di COVID-19

all'ipossia, all'iperpiressia, ai farmaci (antipiretici, antivirali come oseltamivir, lopinavir and ritonavir) con cui è trattata la polmonite da COVID-19; scarsa l'informazione anatomopatologica, sono state documentate solo la steatosi e alterazioni lobulari non specifiche (4-6).

In 5771 pazienti cinesi coll'infezione virale, la percentuale in cui si sono alzate le transaminasi sopra >40 U/L è stata del 39.4% per l'AST e 28.1% per l'ALT, ma ciò nella maggior parte dei casi nelle situazioni severe e critiche. In uno studio di 265 pazienti con COVID-19 a Shanghai, i livelli di ALT e AST erano significativamente più alti nei casi gravi e critici che in quelli lievi o moderati e, in un altro studio di 148 pazienti, l'incidenza di anomalie biochimiche epatiche è stata: LDH (35.1%), AST (21.6%), ALT (18.2%), GGT (17.6%), bilirubina totale (6.1%) e ALP (4.1%) (7-9). Più alta la compromissione enzimatica segnalata a Shenzhen (5); di 417 pazienti con COVID-19, il 76.3% aveva test epatici alterati ed i pazienti con danno epatico rilevante erano a maggiore rischio di sviluppare polmonite grave (Figura 1).

La prevalenza di malattia epatica originale è risultata bassa nei pazienti con COVID-19 (10).



INFECTIONS

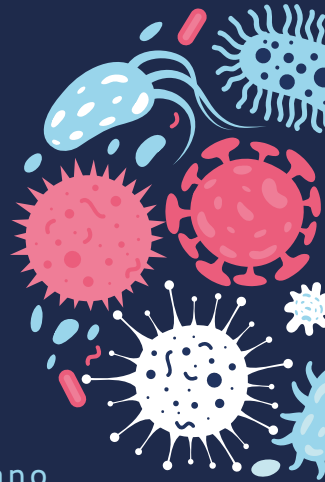
Malattie infettive nella pratica clinica

Raddoppia
l'offerta formativa
di **ReAdfiles**,
ora anche in e-learning

Coordinatore Scientifico

Adriano Lazzarin

IRCCS Ospedale San Raffaele, Università Vita-Salute Milano



4 CORSI ONLINE DI FORMAZIONE A DISTANZA

Si iscriva on-line sul sito:

www.fadinfections.org

A partire dal 30 giugno 2020

Con la sponsorizzazione non
condizionante di

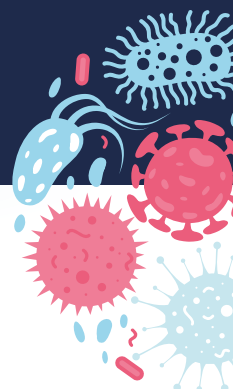
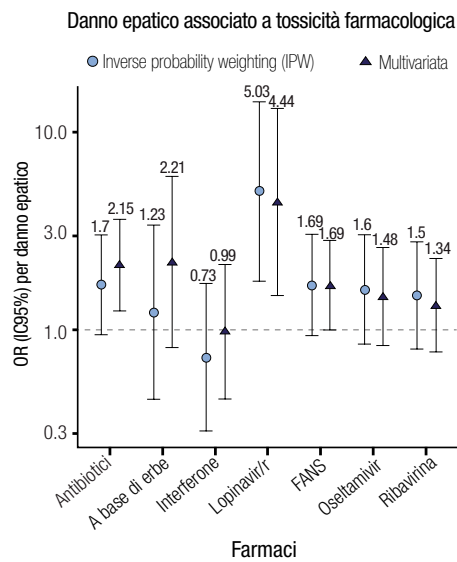
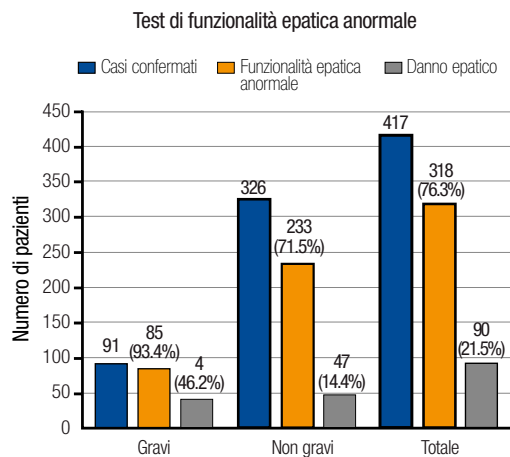


FIG. 1 Funzionalità epatica anormale e danno epatico da tossicità farmacologica in pazienti cinesi con COVID-19



Cai Q, et al. J Hepatol. 2020 Apr 13.

La compromissione epatica nei pazienti con COVID-19 nelle forme gravi non sembra riconducibile a un danno diretto del virus

Non sembrano influenzare il decorso della malattia virale né stati preesistenti di epatopatia da HBV, da HCV od autoimmune (11,12), né terapie immunosoppressive (13); viceversa la *Metabolic Associated Fatty Liver Disease* aumenta il rischio di un decorso severo (14). I trapianti d'organi solidi sembrano avere un decorso più complicato (15) e, come in ogni patologia, la cirrosi rappresenta un fattore di rischio importante per lo sviluppo delle complicazioni polmonari (16).

Considerazioni conclusive

Si evince dai dati disponibili che la compromissione epatica indotta da COVID-19 è minore e non significativa nella maggioranza dei pazienti con l'infezione virale e che essa aumenta con la gravità della malattia polmonare, rappresentando un indice prognostico negativo; tuttavia, quando appare nelle forme gravi, l'alterazione della funzione epatica non dipende da un danno diretto causato da COVID-19 al fegato, ma è collaterale a più possibili fattori, quali l'ipossia, la febbre, un effetto tossico dei farmaci ed il disordine della risposta immunitaria innata causata dalla gravità dell'infezione virale.

Bangash e coll. (17) concludono che il termine di danno epatico indotto da COVID-19 è una "distrazione clinica".

Bibliografia

1. Webb GJ, Moon AM, Barnes E, et al. Determining risk factors for mortality in liver transplant patients with COVID-19. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020 Apr 24. pii: S2468-1253(20)30125-4.
2. Chai X, Hu L, Zang Y, et al. Specific ACE2 expression in cholangiocytes may cause liver damage after 2019-CoV infection. *bioRxiv* 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.03.931766>.
3. Cardoso FS, Pereira R, Germano N. Liver injury in critically ill patients with COVID-19: a case series. *Crit Care.* 2020 May 5;24(1):190. doi: 10.1186/s13054-020-02924-4.

4. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
5. Cai Q, Huang D, Yu H, et al. COVID-19: Abnormal liver function tests. *J Hepatol*. 2020 Apr 13. pii: S0168-8278(20)30218-X. doi: 10.1016/j.jhep.2020.04.006.
6. Lei F, Li Y, Zhou F, et al. Longitudinal association between markers of liver injury and mortality in COVID-19 in China. *Hepatology*. 2020 May 2. doi: 10.1002/hep.31301.
7. Liu C, Jiang YM, Shao CX, et al. Preliminary study of the relationship between novel coronavirus pneumonia and liver function damage: a multicenter study. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi* 2020;28:148–152. doi: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2020.02.003.
8. Fan Z, Chen L, Li J, et al. Clinical features of COVID-19 related liver damage. *medRxiv* 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.26.20026971>.
9. Chen P, Zhou B Clinical characteristics of COVID-19 patients with abnormal liver tests. *J Hepatol*. 2020 Apr 26. pii: S0168-8278(20)30272-5. doi: 10.1016/j.jhep.2020.04.028.
10. Mantovani A, Beatrice G, Dalbeni A. Coronavirus disease 2019 and prevalence of chronic liver disease: a meta-analysis. *Liver Int*. 2020 Apr 4. doi: 10.1111/liv.14465
11. Di Giorgio A, Nicastro E, Speziani et al. Health status of patients with autoimmune liver disease during SARS-CoV-2 outbreak in northern Italy. *J Hepatol* May 20. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.05.008>.
12. Boettler T, Newsome PN, Mondelli MU, et al. Care of patients with liver disease during the COVID-19 pandemic: EASL-ESCMID position paper. *JHEP Reports* (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2020.100113>.
13. D'Antiga L. Coronaviruses and immunosuppressed patients. The facts during the third epidemic. *Liver Transpl* 2020. Mar 20. doi: 10.1002/lt.25756.
14. Zheng KI, Gao F, Wang XB, et al. Obesity as a risk factor for greater severity of COVID-19 in patients with metabolic associated fatty liver disease. *Metabolism* 2020 Apr 19. doi: 10.1016/j.metabol.2020.154244.
15. Pereira MR, Mohan S, Cohen DJ, et al. COVID-19 in solid organ transplant recipients: initial report from the US epicenter. *Am J Transplant*. 2020 Apr 24. doi: 10.1111/ajt.15941.
16. Singh S, Khan A. Clinical characteristics and outcomes of COVID-19 among patients with pre-existing liver disease in United States. *Gastroenterology*. 2020 May 3. pii: S0016-5085(20)30585-0. doi: 10.1053/j.gastro.2020.04.064.
17. Bangash MN, Patel J, Parekh D. COVID-19 and the liver: little cause for concern. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020 Mar 20. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30084-4.

Analytical antiretroviral treatment interruptions (ATIs) nei trial clinici: strategie di mitigazione del rischio e di monitoraggio

■ Alessandra Bandera

Fondazione IRCCS Ca'Granda, Ospedale Maggiore Policlinico, Dipartimento di Fisiopatologia Medico-Chirurgica e dei Trapianti, Università di Milano

Nonostante il successo della attuale terapia antiretrovirale (ART) nel sopprimere la replicazione virale, l'infezione da HIV rimane una malattia cronica che la sola ART a lungo termine probabilmente non eliminerà mai. Pertanto, gli sforzi per eradicare l'infezione da HIV, o almeno per indurre uno stato di soppressione virale senza ART, sono perseguiti con vigore.

Per convalidare in ultima analisi strategie di eradicazione virale promettenti, le *analytical antiretroviral treatment interruptions* (ATIs) sembrano essere necessarie, almeno fino a quando non saranno identificati dei biomarcatori affidabili che predicano il controllo virale post-trattamento; in questo momento le ATIs sono quindi insostituibili nella ricerca in campo HIV.

Ostacoli agli studi

In una consensus pubblicata su *Lancet HIV* lo scorso anno (1) e in alcuni lavori dedicati al punto di vista dei pazienti e dei ricercatori (2,3) sono state valutate le principali sfide relative agli studi di ATIs, tra cui la definizione di strategie per la riduzione del rischio, il monitoraggio, i criteri di ripresa dell'ART e le possibili considerazioni etiche.

L'impatto delle ATIs sulle dimensioni del *reservoir* virale di HIV è riconosciuto come un potenziale rischio per i pazienti e richiede dunque da parte degli sperimentatori una attenta valutazione del razionale dell'intervento, in particolare della sua capacità di influenzare il tempo al *re-*

Le principali sfide relative agli studi di ATIs sono rappresentate dalla definizione di strategie per la mitigazione del rischio, il monitoraggio, i criteri di ripresa della ART e le possibili considerazioni etiche

bound virologico e il *set-point* virale.

È fondamentale, dunque, che il razionale sia supportato da dati favorevoli emersi da modelli animali preclinici (*rhesus macachi*, topi umanizzati, ecc.) e la dimostrazione precedente nell'uomo di un effetto misurabile dell'intervento su un biomarcatore rilevante (come la dimensione del *reservoir* e/o la generazione di risposte immunitarie potenzialmente protettive specifiche per HIV), dall'evidenza di successo in altre malattie, come ad esempio le patologie tumorali.

A fronte dei rischi potenziali per i partecipanti agli studi che si sottopongono ad ATIs, le prove finora raccolte non hanno indicato un effetto duraturo delle ATIs a breve termine sul *reservoir* di HIV. Le misurazioni del *reservoir* in diversi punti temporali dopo l'interruzione della ART, almeno per i livelli di HIV-DNA, indicano che sono necessarie fino a 60 settimane perché il serbatoio si espanda in modo significativo rispetto ai livelli pre-ATIs (4), ma questo può dipendere dall'entità della replicazione virale durante l'ATIs.

La scelta dei partecipanti agli studi

La selezione dei PLWHIV da arruolare negli studi di ATIs è un punto critico del disegno delle sperimentazioni. È importante infatti bilanciare la fattibilità e la mitigazione del rischio con la probabilità di condurre con successo una sperimentazione. Se uno studio include solo persone con un nadir CD4 molto ristretto e limiti di età, (i) può essere difficile arruolare un numero sufficiente di partecipanti; (ii) può venire esclusa un'ampia percentuale della popolazione infetta da HIV, precludendo così il loro contributo e la loro partecipazione alla ricerca; e (iii) limiterebbe l'estensibilità dei risultati alla più ampia popolazione infetta da HIV. Poiché gli studi sperimentali possono comportare ATIs relativamente lunghe e/o livelli di viremia elevati, i ricercatori dovrebbero, tuttavia, includere partecipanti che ci si aspetta abbiano un sistema immunitario efficiente, e in cui si possa ipotizzare una tolleranza ad un periodo di viremia elevata senza danni significativi sullo stato generale di salute.

Rischi per i *partner*

Oltre a comportare un rischio sostanziale per i partecipanti allo studio, le ATIs espongono i *partner* sessuali dei singoli casi al rischio di trasmissione di HIV. Recentemente, questo rischio è stato segnalato a seguito di due episodi di trasmissione durante gli studi clinici sui vaccini terapeutici in Europa (5,6). Alla luce di questi eventi, vi è urgente bisogno di comprendere e ridurre i rischi affrontati dai *partner* sessuali dei partecipanti per prevenire ulteriori trasmissioni durante gli studi clinici, avendo questi rischi un impatto anche sulla disponibilità dei futuri partecipanti a contribuire alla ricerca relativa alla cura di HIV.

In un lavoro pubblicato recentemente da Peluso et al. (2) sono state affrontate le principali sfide degli studi di ATIs sia per i partecipanti sia per i loro *partner* (Tabella 1) proponendo delle soluzioni per la mitigazione del rischio.

Bisogna comprendere e ridurre i rischi affrontati dai *partner* sessuali dei partecipanti per prevenire ulteriori trasmissioni durante gli studi clinici

TAB. 1 Come affrontare le sfide relative all'impegno e alla mitigazione del rischio di trasmissione dell'HIV per i *partner* sessuali dei partecipanti agli studi di ATIs

Sfide	Meccanismo per affrontare le sfide
A livello di partecipanti	
Difficoltà a seguire le pratiche sessuali sicure (ad es. <i>condom</i>)	Criteri di esclusione dello studio (può essere problematico)
Conoscenza limitata del rischio di trasmissione di HIV	Consenso informato standard Quiz o discussione post-consenso per valutare la comprensione
Difficoltà di accesso alla protezione di barriera	Lo studio fornisce protezioni di barriera a costo zero
Difficoltà a discutere di pausa della ART e <i>rebound</i> virale	Testo divulgativo
<i>Partner</i> multipli o anonimi	Testo divulgativo Coinvolgimento della <i>community</i>
Il partecipante non è disposto a rivelare lo status o la partecipazione ai <i>partner</i>	Molto difficile da mitigare
A livello dei <i>partner</i>	
Status di non partecipante	Incoraggiare i partecipanti a invitare i <i>partner</i> a visite di studio
<i>Partner</i> ignaro dello stato di HIV	Incoraggiare i <i>partner</i> a sottoporsi al test HIV
Mancanza di formazione dei <i>partner</i> sulla PrEP	Materiali didattici sulla PrEP per i <i>partner</i>
Mancanza di indicazioni dei <i>partner</i> alla PrEP	Indicazione alla PrEP per i <i>partner</i>
Nota possibile esposizione ad HIV per il <i>partner</i> sessuale durante lo studio	Indicazione alla PrEP per i <i>partner</i>
A livello di studio	
Sviluppo di un approccio adeguato al contesto	Stretta collaborazione con l' <i>Advisory Board</i> della <i>community</i> e con la <i>community</i> dei pazienti
Mancanza di una sorveglianza/regolamentazione coerente in materia di mitigazione del rischio	Coinvolgimento del Comitato Etico istituzionale e di altri organismi regolatori durante la revisione degli studi/approvazione
Necessità di un <i>team</i> di ricerca che fornisca una consulenza coerente	Procedura operativa standard di mitigazione del rischio di trasmissione e <i>checklist</i>
Conoscenza limitata delle pratiche sessuali dei partecipanti durante l'ATIs	Valutazioni socio-comportamentali <i>nested</i> delle misure di protezione del <i>partner</i> , dei potenziali danni sociali e dell'altruismo preventivo
Dati limitati sui piani di mitigazione del rischio di trasmissione di HIV negli studi di ATIs	Maggiore trasparenza per le strategie di mitigazione del rischio, con documentazione nei protocolli di studio e nei <i>database</i> di ricerca (es. Clinicaltrials.gov)

Modificato da Peluso MJ et al. J Virus Erad 2020;6(1):34-37.

In particolare, coerentemente con gli standard degli studi di prevenzione di HIV, si propone di fornire una indicazione pratica e proattiva alla PrEP come approccio efficace e fattibile.

Questo può essere ottenuto attraverso diversi meccanismi: fornitura di informazioni scritte sulle risorse per la PrEP ai partecipanti e ai loro *partner* utilizzando materiale informativo sviluppato dallo studio, disponibilità di un medico per discutere le questioni relative alla PrEP con i partecipanti e i loro *partner*, consulenza ripetuta sulla trasmissione e invio diretto dei *partner* ad uno dei diversi siti per la PrEP almeno 4 settimane prima dell'ATIs del partecipante.

Conclusioni

Le ATIs sono attualmente insostituibili per valutare l'efficacia degli interventi volti a indurre la soppressione di HIV in assenza di ART. È fondamentale tuttavia una guida su come rendere operativi gli studi di ATIs al fine di ricavare il massimo ritorno scientifico ma ridurre al minimo

È fondamentale la guida di un Panel multidisciplinare di esperti per rendere operativi gli studi di ATIs ed ottenere il massimo ritorno scientifico riducendo al minimo il rischio per i partecipanti

il rischio per i partecipanti. Con la rapida evoluzione del settore e con l'emergere di nuovi dati, la creazione di un Panel multidisciplinare di esperti che includa esperti medici, pediatri, virologi e immunologi, bioeticisti, rappresentanti dei pazienti, statistici, assistenti sociali, rappresentanti delle autorità regolatorie e delle agenzie di finanziamento, dovrebbe rivedere e raccomandare cambiamenti nell'approccio alle ATIs negli studi di ricerca sull'HIV. Accelerare la valutazione delle strategie mirate ad ottenere un controllo virale in assenza di ART, riducendo al minimo il rischio per i partecipanti alla ricerca, è un obiettivo di comune interesse.

Bibliografia

1. Julg B, Dee L, Ananworanich J, et al. Recommendations for analytical antiretroviral treatment interruptions in HIV research trials-report of a consensus meeting. *Lancet HIV*. 2019;6(4):e259-e268.
2. Peluso MJ, Dee L, Campbell D, et al. A Collaborative, Multidisciplinary Approach to HIV Transmission Risk Mitigation During Analytic Treatment Interruption. *J Virus Erad* 2020;6(1):34-37.
3. Simmons R, Kall M, Collins S, Cairns G, et al. A global survey of HIV-positive people's attitudes towards cure research. *HIV Med*. 2017;18(2):73-79.
4. Williams JP, Hurst J, Stohr W, Robinson N, Brown H, Fisher M, et al. HIV-1 DNA predicts disease progression and post-treatment virological control. *Elife* 2014;3:e03821.
5. Lelièvre JD, Hocqueloux L. Unintended HIV-1 transmission to a sex partner in a study of a therapeutic vaccine candidate. *J Infect Dis* 2019; 220(1): S5-S6.
6. Ugarte A, Romero Y, Tricas A, et al. Unintended HIV-1 infection during analytical therapy interruption. *J Infect Dis* 2019. epub ahead of print. [https:// doi.org/10.1093/infdis/jiz611](https://doi.org/10.1093/infdis/jiz611).



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 aggiuntivo. 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

HIV, MTS e gravidanza: sfide attuali

■ Giuseppina Liuzzi

Centro per la Prevenzione e Cura delle Malattie Infettive in Gravidanza Istituto Nazionale per le Malattie Infettive "L. Spallanzani", IRCCS, Roma

Le malattie a trasmissione sessuale (MTS), un tempo malattie veneree, rappresentano un insieme eterogeneo di malattie infettive (virali, batteriche, fungine, parassitarie) che hanno come comune denominatore la possibile, e talvolta esclusiva, trasmissione sessuale. Sono tra le patologie più diffuse nella popolazione in età fertile e possono determinare complicanze spesso gravi soprattutto a carico dell'apparato genitale femminile; possono provocare conseguenze sulla fecondità e sul prodotto del concepimento e alcune, come quelle causate da Papillomavirus (HPV), hanno un ruolo fondamentale nell'insorgenza del cancro al collo dell'utero. La notevole frequenza di forme con scarsi sintomi le rende più insidiose, ritardandone spesso la diagnosi.

Andamento epidemiologico

Nei paesi occidentali, dalla fine degli anni '70 al 2000, si è assistito, da un lato, ad un progressivo aumento dell'incidenza delle MTS provocate da virus e, dall'altro, ad una sostanziale diminuzione dell'incidenza delle MTS classiche a prevalente causa batterica (sifilide, gonorrea, linfogranuloma venereo, ulcera molle e granuloma inguinale).

Attualmente il panorama si è bruscamente mo-

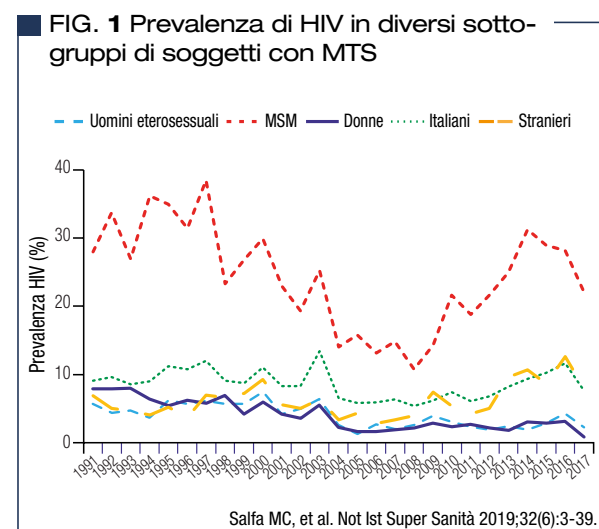
I sistemi di sorveglianza sentinella indicano nelle persone con MTS un decremento costante della prevalenza di HIV

dificato: l'incidenza delle MTS ad eziologia batterica mostra in Europa, ed in parte anche in Italia, un aumento improvviso, soprattutto nelle grandi città metropolitane ed a carico di popolazioni con un rischio più elevato di MTS.

Sorveglianza

In Italia, gonorrea, sifilide e pediculosi del pube sono le uniche MTS a notifica obbligatoria e per le quali sono disponibili dati nazionali. Per sopperire alla mancanza di dati sulle altre MTS e in accordo con le direttive degli organismi internazionali di sorveglianza e controllo, sono stati attivati due sistemi di sorveglianza sentinella delle MTS, coordinati dal Centro Operativo AIDS (CoA) dell'Istituto Superiore di Sanità:

- la Sorveglianza clinica, attiva dal 1991, basata sulla collaborazione di una rete sentinella di







ORA DISPONIBILE IN CLASSE H¹

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: H* - Prezzo al Pubblico: € 1050,68 - 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) - *H: 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/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

1. DOVATO. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.



PM-IT-DLL-ADVT-200003 - Depositato presso AIFA in data 20/05/2020.
© 2020 ViiV Healthcare group of companies. All right reserved.
Trademarks are owned by or licensed to ViiV Healthcare group of companies

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



TAB. 1 Eziologia

Agente eziologico	Infezione, malattia o sindrome correlata nella donna
Batteri	
<i>Chlamydia trachomatis</i>	Uretrite, proctite, cervicite, salpingite, malattia infiammatoria pelvica (PID), congiuntivite e polmonite neonatale
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Uretrite, proctite, cervicite, salpingite, PID, congiuntivite neonatale
<i>Treponema pallidum</i>	Sifilide primaria, secondaria e latente, neonatale, idrope fetale, aborto spontaneo, parto pretermine
Infezioni non gonococciche non clamidiali (<i>Gardnerella vaginalis</i> , <i>Mycoplasma genitalium</i> , <i>Mycoplasma hominis</i> , <i>Ureaplasma urealyticum</i> , <i>Streptococco gruppo B</i>)	Uretrite, vaginite, cervicite, salpingite, PID, infertilità, parto pretermine, aborto spontaneo, rottura prematura delle membrane, infezioni amniocoriali, endometriti <i>postpartum</i> , neonati a basso peso, infezioni neonatali
<i>Haemophilus ducreyi</i>	Ulcera molle
<i>Klebsiella granulomatis</i>	Granuloma inguinale
Virus	
<i>Herpes simplex virus di tipo 2 e di tipo 1</i>	Herpes genitale primario e/o ricorrente, herpes neonatale
<i>Virus epatite A, B, C (HAV, HBV, HCV)</i>	Epatite virale, acuta e cronica
<i>Papillomavirus umano (HPV)</i>	Condilomi genitali, infezione cervicale
<i>Poxvirus</i>	Mollusco contagioso
<i>Virus dell'immunodeficienza umana (HIV)</i>	Infezione da HIV, AIDS, trasmissione verticale (MTCT) di HIV
Protozoi	
<i>Trichomonas vaginalis</i>	Uretrite, vaginite, cervicite
Artropodi	
<i>Phtirus pubis</i>	Pediculosi del pube
<i>Sarcoptes scabiei</i>	Scabbia

12 centri clinici altamente specializzati nella diagnosi e nella cura dei soggetti con MTS

■ la Sorveglianza di laboratorio, attiva dal 2009, nata dalla collaborazione tra il CoA e il Gruppo di Lavoro Infezioni Sessualmente Trasmesse (GLIST) dell'Associazione Microbiologi Clinici Italiani (AMCLI), basata sulla collaborazione di una rete sentinella di 13 laboratori di microbiologia clinica.

Dal 1° gennaio 1991 al 31 dicembre 2017, il Sistema di sorveglianza ha segnalato un totale di 128.138 nuovi casi di MTS, di cui il 71,1% diagnosticato in uomini e il 28,9% in donne. L'età mediana dei soggetti segnalati è stata di 32 anni (per le donne 30 e uomini 33). Le patologie più frequenti sono state i condilomi ano-genitali (42,4% del totale), sifilide latente (8,4%), herpes genitale (7,3% del totale) e cervicovaginiti batteriche non gonococciche-non

Nelle donne alcune MTS possono aumentare il rischio di acquisire HIV e di MTCT, oltre che associarsi ad esiti ostetrici negativi

clamidiali (NG-NC), cioè da agenti eziologici diversi da *Chlamydia trachomatis* (CT), da *Neisseria gonorrhoeae* (NG) e da *Trichomonas vaginalis* (TV) (7,1%). Dal 2015 al 2017 i casi di sifilide I-II sono aumentati di circa il 60%.

HIV nei soggetti con MTS

Dei 128.138 soggetti con una nuova diagnosi di MTS segnalati 89.343 (69,7%) hanno effettuato un test anti-HIV alla diagnosi di MTS, e di questi 7032 (7,9%) sono risultati positivi. Nei soggetti con MTS si è osservato un decremento della prevalenza di HIV con alcuni picchi specifici: la più alta prevalenza di HIV si è osservata nel 1997 (11%) e la più bassa nel 2008 (4,7%). Dopo il 2008, la prevalenza di HIV è aumentata in modo costante fino all'11,7% del 2016, per poi ridursi al 7,7% nel 2017 mentre nelle donne con MTS, la prevalenza di HIV si è ridotta dal 7,9% del 1991 all'1,6% del 2006, quindi si segnalano una stabilizzazione ed un lieve aumen-

to fino al 3,1% del 2016. Nel 2017, la prevalenza di HIV nelle donne con MTS si è ulteriormente ridotta (0,9%) (Figura 1).

Eziologia

Le MTS possono essere causate da una serie di microrganismi che variano molto in dimensioni, ciclo vitale, manifestazioni cliniche e sensibilità ai trattamenti disponibili (Tabella 1).

Strategia di approccio globale

Il controllo delle MTS è una delle priorità dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) e di altre organizzazioni sanitarie. La strategia adottata si basa sulla prevenzione, con la promozione di comportamenti sessuali responsabili (informazione, attenzione nelle pratiche sessuali saltuarie e con *partner* occasionali, uso del *condom*). Secondo

TAB. 2 Raccomandazioni per lo screening delle MTS in gravidanza

HBV	HIV	<i>Treponema pallidum</i>	<i>Chlamydia trachomatis</i>	<i>Streptococco beta-emolitico (SGB)</i>	HSV-1, HSV2	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
<p>Lo screening sierologico per l'epatite B deve essere offerto nel 3° trimestre a tutte le donne in gravidanza, per consentire di programmare, nelle donne risultate positive, interventi efficaci nel ridurre il rischio di MTCT</p> <p>► Questa raccomandazione attribuisce valore alla disponibilità di interventi di provata efficacia nella riduzione di MTCT dell'infezione da HBV</p>	<p>Lo screening per HIV deve essere offerto a tutte le donne all'inizio della gravidanza e al 3° trimestre, per consentire di programmare, per le donne risultate positive, gli interventi efficaci nel ridurre il rischio di MTCT</p> <p>Ogni struttura sanitaria deve definire il percorso assistenziale per la donna in gravidanza con HIV, per garantirle l'assistenza da parte di un gruppo multidisciplinare di specialisti.</p> <p>► Queste raccomandazioni attribuiscono valore alla disponibilità di interventi di provata efficacia nella riduzione del rischio di MTCT di HIV</p>	<p>Lo screening sierologico della sifilide, effettuato con un test specifico per il <i>Treponema pallidum</i>, è raccomandato in tutte le donne alla 1ª visita e alla fine della gravidanza</p> <p>► Questa raccomandazione attribuisce valore alla possibilità di identificare, attraverso lo screening, le donne affette da sifilide, dal momento che è disponibile un trattamento antibiotico di provata efficacia e sicurezza</p>	<p>Lo screening per CT deve essere offerto alle donne in gravidanza con fattori di rischio riconosciuti alla prima visita prenatale e deve essere eventualmente ripetuto nel 3° trimestre</p> <p>► Questa raccomandazione attribuisce valore ai benefici relativi dello screening nella popolazione a rischio di infezione da CT</p>	<p>L'esecuzione dello screening dell'infezione da SGB con tampone vaginale e rettale e terreno di coltura selettivo è raccomandata per tutte le donne a 36-37 settimane. Le donne in gravidanza con infezione da SGB devono ricevere un trattamento antibiotico intraparto</p> <p>► Queste raccomandazioni attribuiscono valore alla possibilità di identificare, attraverso lo screening, le donne nelle quali il trattamento antibiotico intraparto è potenzialmente in grado di ridurre una infezione neonatale da SGB a esordio precoce (early onset GBS infection) e alla possibilità di ridurre il numero delle donne che arrivano al parto con tampone eseguito da oltre 5 settimane (considerato l'intervallo ottimale), considerando che comunque, prima delle 37 settimane, vi è indicazione alla profilassi antibiotica intraparto indipendentemente dal risultato del test</p>	<p>Lo screening per l'infezione da HSV-1 e HSV-2 nelle donne in gravidanza non è raccomandato</p> <p>► Questa raccomandazione attribuisce valore alla possibilità, in caso di infezione primaria, quando le lesioni erpetiche genitali sono presenti al momento del parto o compaiono nelle ultime 6 settimane di gravidanza, di evitare durante il parto l'esposizione del neonato alle lesioni erpetiche genitali effettuando un taglio cesareo, indipendentemente dallo stato sierologico</p>	<p>Lo screening di routine per NG non è raccomandato nelle donne in gravidanza, ma deve essere offerto alle donne a rischio di infezione</p> <p>► Questa raccomandazione riflette la mancanza di informazioni sulla efficacia del trattamento dell'infezione gonococcica nella riduzione di esiti perinatali avversi e attribuisce valore ai benefici relativi dello screening nella popolazione a rischio di infezione</p>

Linee Guida Gravidanza Fisiologica. Aggiornamento 2011

Vanno attivati percorsi di prevenzione oncologica, cura di patologie ginecologiche correlate ad HIV e ad altre MTS, e percorsi assistenziali in fase preconcezionale e durante gravidanza, parto e postpartum

l'OMS, l'approccio complessivo alle MTS dovrebbe prevedere:

- accurata informazione sulle manifestazioni cliniche delle MTS e sulle possibili complicanze
- educazione alla salute sessuale (es. corretto uso del *condom*)
- specifiche misure di prevenzione e controllo delle MTS per i soggetti con comportamenti sessuali a rischio (es. adolescenti, giovani, MSM, consumatori di sostanze, *sex-workers*)
- utilizzo dei vaccini disponibili (HPV, HBV)
- facile accesso ai servizi di diagnosi e cura
- aumento e facilitazione dell'offerta dei test diagnostici per identificare anche i casi asintomatici

- promozione del test per HIV
- messa a punto dei servizi per migliorare consapevolezza e capacità dei giovani di prevenire le MTS
- rafforzamento dei sistemi di sorveglianza delle MTS
- trattamento appropriato, anche del *partner*
- coinvolgimento di tutti i possibili attori, sia del settore pubblico che privato, per la prevenzione e il trattamento delle MTS.

Infezione da HIV e MTS

Nelle donne alcune MTS possono aumentare il rischio di acquisire HIV, ed in gravidanza alcune infezioni sono state associate ad esiti ostetrici avversi. Infatti CT, NG e sifilide possono essere correlate ad un aumentato rischio di basso peso alla nascita ed a parto pretermine. Una meta-analisi del 2007 ha evidenziato che la vaginosi batterica (BV) ha più che raddoppiato il rischio di parto pretermine (odds ratio [OR]: 2,16, IC 95%: 1,56 -3,00) e aborto tardivo (OR: 6,32, IC 95%: 3,65-10,94). Anche l'infezione da TV è stata associata a parto pretermine,

rottura prematura delle membrane e basso peso alla nascita.

Nella donna con HIV, CT, NG, candidosi vulvovaginale sintomatica e ulcerazione sifilitica sono state tutte associate ad un aumento della carica virale di HIV nel tratto genitale, con un ruolo nella possibile trasmissione verticale (MTCT) di HIV. Si ipotizza un'interazione simile a livello della mucosa genitale tra HIV e herpes simplex virus (HSV) di tipo 2. La presenza di DNA dell'HSV è stata correlata alla diffusione nel tratto genitale di HIV indipendentemente da sintomatologia clinica o uso di antiretrovirali.

Nelle donne con HIV le MTS possono raddoppiare il rischio di MTCT di HIV in utero e *intrapartum*: le infezioni del tratto genitale possono, infatti, causare una cervicite, con aumento di HIV nelle secrezioni cervico-vaginali, o una infiammazione placentare acuta o cronica. Quest'ultima può indurre una attivazione immunitaria e alterare la produzione di citochine, aumentando carica virale e sovraregolazione dell'espressione dei recettori CCR5 delle cellule T e dei CCR5 co-recettori di HIV sulle cellule di Hofbauer (macrofagi) nella placenta, contribuendo all'aumento del tropismo e della replicazione di HIV.

La gestione delle donne con HIV, ma anche con altre

MTS che impattano sull'apparato genitale femminile in relazione a specifiche patologie ed alle problematiche della gravidanza, deve prevedere percorsi assistenziali volti sia alla prevenzione oncologica, alla cura delle patologie ginecologiche correlate all'infezione da HIV ed alle altre MTS, sia, per le donne in età fertile, ad assicurare prestazioni assistenziali di diagnosi e cura in fase preconcezionale, durante la gravidanza, il parto ed il *postpartum* (Tabella 2).

Conclusioni

L'aumento della diffusione delle MTS, l'incremento di richiesta di assistenza sanitaria da parte delle pazienti e la consapevolezza che il controllo delle MTS riduce il rischio di infezione da HIV rendono un approccio diagnostico corretto alle MTS centrale nella gestione della salute pubblica. La strategia di controllo e prevenzione delle MTS si deve basare soprattutto sulla promozione di campagne informative, e di attività di educazione alla salute sessuale. Inoltre, è di fondamentale importanza la diagnosi precoce delle MTS, sia per identificare le persone infette asintomatiche o paucisintomatiche (ad es. con lo *screening* per MTS nelle donne in gravidanza), sia i loro *partner* sessuali.

Bibliografia

1. Linee Guida Gravidanza Fisiologica. Ministero della Salute. 2011. http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1436_allegato.pdf
2. Center for Disease Control. Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2015. <https://www.cdc.gov/std/tg2015/default.htm>
3. Salfa MC, et al. Le infezioni sessualmente trasmesse: aggiornamento dei dati dei due Sistemi di sorveglianza sentinella attivi in Italia al 31 dicembre 2017. *Not Ist Super Sanità* 2019;32(6):3-39 2017.
4. Donders G, et al. The association of gonorrhoea and syphilis with premature birth and low birthweight. *Genitourin Med* 1993; 69: 98-101.
5. Johnson HL, et al. Sexually transmitted infections and adverse pregnancy outcomes among women attending inner city public sexually transmitted diseases clinics. *Sex Transm Dis* 2011; 38: 167-171.
6. Gomez GB, et al. Untreated maternal syphilis and adverse outcomes of pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Bull World Health Organ* 2013; 91: 217-226.
7. Leitch H and Kiss H. Asymptomatic bacterial vaginosis and intermediate flora as risk factors for adverse pregnancy outcome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2007; 21: 375-390.
8. Silver BJ, et al. Trichomonas vaginalis as a cause of perinatal morbidity: a systematic review and meta-analysis. *Sex Transm Dis* 2014; 41: 369-376.
9. Fastring DR, et al. Co-occurrence of Trichomonas vaginalis and bacterial vaginosis and vaginal shedding of HIV-1 RNA. *Sex Transm Dis* 2014; 41: 173-179.
10. Tanton C, et al. Correlates of HIV-1 genital shedding in Tanzanian women. *PLoS One* 2011; 6: e17480.
11. Ouedraogo A, et al. Impact of suppressive herpes therapy on genital HIV-1 RNA among women taking antiretroviral therapy: a randomized controlled trial. *AIDS* 2006; 20: 2305-2313.
12. Johnson LF, Lewis DA. The effect of genital tract infections on HIV-1 shedding in the genital tract: a systematic review and meta-analysis. *Sex Transm Dis* 2008; 35: 946-959.
13. Wang CC, et al. The effect of treatment of vaginal infections on shedding of human immunodeficiency virus type 1. *J Infect Dis* 2001; 183: 1017-1022.
14. Kinuthia J, et al. HIV acquisition during pregnancy and postpartum is associated with genital infections and partnership characteristics. *AIDS* 2015; 29:2025-33.
15. Adachi K, et al. Combined evaluation of sexually transmitted infections in HIV-infected pregnant women and infant HIV transmission. *PLoS One* 2018; 13:0189851
16. Rotchford K, et al. Effect of coinfection with STDs and of STD treatment on HIV shedding in genital-tract secretions: systematic review and data synthesis. *Sexually Transmitted Diseases*. 2000; 27(5):243-248.
17. Drake AL, et al. Herpes simplex virus type 2 and risk of intrapartum human immunodeficiency virus transmission. *Obstetrics and Gynecology*. 2007; 109(2 Pt 1):403-409.

Le complicazioni cardiovascolari nei soggetti con infezione cronica da HCV

■ **Anna Ludovica Fracanzani**

Dipartimento di Fisiopatologia e dei Trapianti Università di Milano, Unità di Medicina Interna ad Indirizzo Metabolico, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

L'infezione cronica da HCV rappresenta una problematica globale di salute pubblica interessando circa il 2-3% della popolazione mondiale con circa 170 milioni di persone cronicamente infette.

Accanto alle note manifestazioni epatiche dell'infezione cronica da HCV, hanno un importante ruolo nella storia naturale della malattia le alterazioni extraepatiche tra cui le più importanti sono disregolazione del sistema immunitario (crioglobulinemia, linfomi...), disfunzioni metaboliche (diabete di tipo 2 [T2D], steatosi epatica...), disturbi psichiatrici ed alterazioni cardiovascolari (aumentato rischio di danno aterosclerotico, miocardico e cerebrale) (1). La steatosi epatica rappresenta una condizione patologica che gioca un ruolo chiave nello sviluppo di T2D e danno cardiovascolare (CVD) nei pazienti con infezione cronica da HCV. Tuttavia vista l'elevata prevalenza dell'infezione da HCV e delle alterazioni cardiovascolari nella popolazione generale, è difficile stabilire se esista una casuale associazione tra le due condizioni o se meccanismi patogenetici condivisi colleghino direttamente o indirettamente l'infezione da HCV ai disturbi cardiovascolari.

Negli ultimi anni l'avvento dei nuovi agenti diretti antivirali (DAA) ha rivoluzionato il trattamento

L'elevata prevalenza dell'infezione da HCV e delle malattie cardiovascolari nella popolazione generale rende difficile stabilire un nesso tra queste condizioni

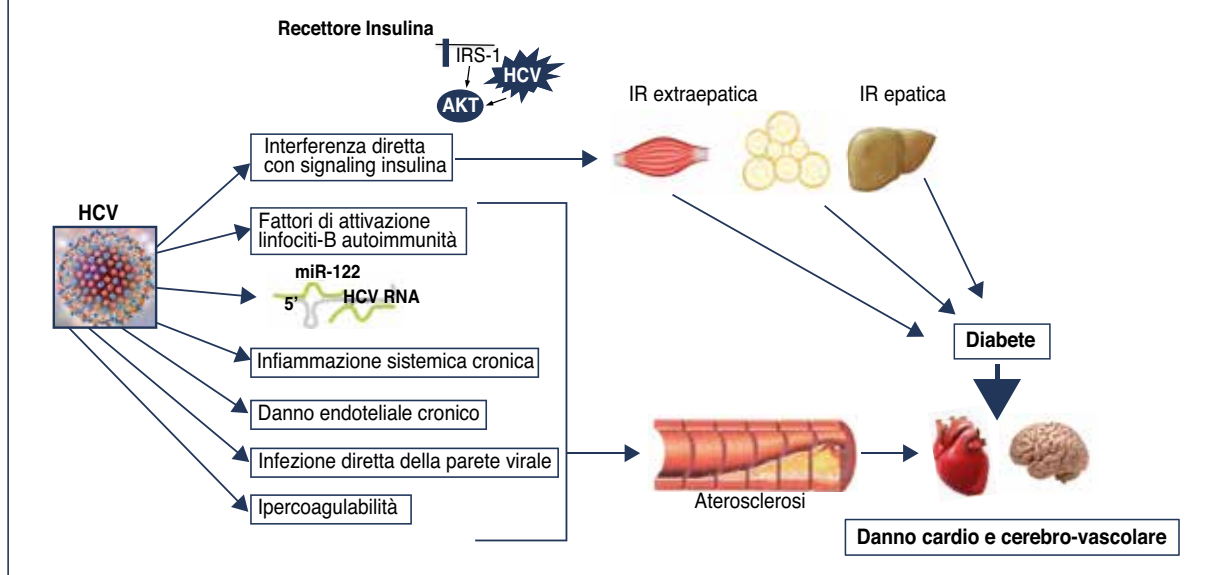
dell'HCV aumentando la risposta virale sostenuta (SVR) in una percentuale superiore al 90% e modificando l'evoluzione della malattia epatica.

Meccanismi patogenetici del danno cardiovascolare da infezione cronica di HCV

Nella **figura 1** sono rappresentati i principali meccanismi con cui il virus C induce il danno cardiovascolare.

- Gli antigeni del virus, in particolare la proteina core, giocano un ruolo chiave nel determinare insulino-resistenza (IR) interferendo con il signaling di AKT, attraverso l'azione di citochine pro-infiammatorie (TNF α e Interleukina 6). IR e T2D sono noti fattori di rischio per il danno cardiovascolare. Inoltre tutti i genotipi di HCV condividono più meccanismi "steatogenici" tra cui una maggior disponibilità di substrati ed un'aumentata lipogenesi *de novo* (2).
- La disfunzione endoteliale e l'infiammazione sono alla base della malattia aterosclerotica. Pazienti con epatite cronica HCV hanno alti livelli di citochine, di molecole di adesione cellulare e di proteine della fase acuta dell'infiammazione (2).
- I microRNA (miRNA) sono piccoli RNA non codificanti coinvolti nella comunicazione intercellulare. L'infezione da HCV altera l'espressione dei miRNA ospiti e, a loro volta, i miRNA sono in grado di regolare la replicazione del virus C.
- La reattività immunitaria (autoimmunità) all'antigene ospite, complessi immuni circolanti

FIG. 1 Possibili meccanismi associati allo sviluppo di insulino-resistenza (IR), steatosi, aterosclerosi, diabete e danno cardio e cerebro-vascolare nei pazienti con infezione cronica da HCV



Tuttavia, sono diversi i meccanismi attraverso cui l'infezione da HCV è in grado di aumentare il rischio clinico e subclinico di malattia cardiovascolare

costituiti da particelle lipo-virali e sub-virali inducono una risposta infiammatoria e promuovono il danno aterosclerotico anche attraverso le cellule monocitiche-macrofagiche e dendritiche (2).

- **Attività procoagulante:** una relazione tra malattia cronica da HCV ed attività protrombotica è stata descritta nei pazienti con cirrosi e molto recentemente anche in pazienti con epatopatia lieve (fibrosi 0-2). La presenza di ipercoagulabilità associata allo stato infiammatorio è alla base dei meccanismi di danno endoteliale e di sviluppo di CVD (3).

Aterosclerosi carotidea e infezione cronica da HCV

Ishizaka e coll. (4) hanno segnalato per la prima volta un'associazione tra aterosclerosi carotidea e infezione da HCV in una coorte di soggetti giapponesi sottoposti a screening generale.

Numerosi studi trasversali e prospettici hanno successivamente dimostrato, nei pazienti con infezione cronica da HCV, un aumentato rischio sia di danno aterosclerotico precoce (incremento dello spessore medio-intimale (IMT) delle arterie carotidee che di danno avanzato (presen-

za di placche), anche indipendentemente dai noti fattori di rischio quali ipertensione, fumo...

Aterosclerosi coronarica, danno miocardico e infezione cronica da HCV

Vassalle e coll. (5) hanno descritto per primi l'associazione tra infezione da HCV e l'aterosclerosi coronarica, riscontrando una più elevata prevalenza di infezione da HCV nei pazienti con calcificazioni coronariche rispetto ai controlli, anche dopo correzione per i noti fattori di rischio cardio-metabolici. L'associazione tra danno coronarico e HCV è stata successivamente confermata anche in studi in grandi coorti di pazienti.

Altre alterazioni cardiache sono state descritte nei pazienti con infezione cronica da HCV.

L'HCV è stato isolato dal miocardio dei pazienti con miocardite e cardiomiopatia dilatativa suggerendone un ruolo diretto nella disfunzione cardiaca. Inoltre alterazioni funzionali e morfologiche sono state evidenziate mediante ecocardiografia, scintigrafia miocardica e risonanza magnetica cardiaca.

L'infezione da HCV aumenta quindi il rischio sia di malattia cardiaca che arteriosa periferica, come documentato in un ampio studio di popolazione (6).

Eventi cerebro-cardiovascolari e infezione cronica da HCV (ictus, infarto miocardico acuto, angina, scompenso cardiaco)

Alcuni studi in vaste coorti di pazienti con infezione cronica da HCV hanno dimostrato un'aumentata incidenza di ictus anche dopo correzione per i noti fattori di rischio cardio-metabolici; altri studi tuttavia riportano dati opposti. Una recente meta-analisi (7), pur sottolineando l'elevata eterogeneità dei lavori analizzati, ha confermato l'effetto dell'infezione da HCV nello sviluppo di eventi cardiovascolari, che tuttavia risultava essere maggiore in pazienti con diabete ed ipertensione.

Mortalità cardiovascolare e infezione cronica da HCV

Dati non univoci riguardano anche la mortalità, infatti se è nota una riduzione della sopravvivenza per effetto delle complicanze epatiche è meno documentata quella per cause cardiovascolari.

Due grossi studi di popolazione condotti in Australia e Taiwan hanno dimostrato un aumento della mortalità legato all'infezione cronica da HCV, confermato anche da recente meta-analisi (7).

Terapia eradicante e danno cardiovascolare

Fino a poco tempo fa, utilizzando schemi terapeutici a base di interferone, sono stati riportati risultati contrastanti sull'efficacia della terapia nella riduzione degli eventi cardiovascolari; alcuni studi non

L'eradicazione di HCV ha inoltre dimostrato di ridurre il rischio di eventi e mortalità per danno cardiovascolare

riportano nessuna efficacia, altri una percentuale che varia dal 30 al 60%, tuttavia con grande disomogeneità di trattamento e di numero di pazienti arruolati. Il recente utilizzo di DAA, con cui la risposta sostenuta è superiore al 90%, ha confermato che l'eradicazione virale è accompagnata da una significativa riduzione degli eventi cardiovascolari (8) ed anche da un miglioramento del danno aterosclerotico, metabolico e della IR (9,10).

Conclusioni

L'infezione cronica da HCV rappresenta un grande problema di salute pubblica, poiché coinvolge un numero molto elevato di pazienti nel mondo. Le manifestazioni cliniche comprendono danni epatici ed extraepatici in molti casi severi. L'infezione cronica da HCV aumenta il rischio clinico e subclinico di malattie cardiovascolari (aterosclerosi, danno miocardico, eventi e mortalità cardiovascolare) attraverso multipli meccanismi diretti ed indiretti pro-aterogenetici, infiammatori, immunitari, metabolici, oltre ad un trofismo diretto del virus HCV per l'apparato cardiovascolare. L'eradicazione del virus accanto alla riduzione della mortalità per malattia epatica riduce il rischio di eventi e mortalità per danno cardiovascolare.

Bibliografia

1. Younossi ZM. Hepatitis C infection: a systemic disease, *Clin Liver Dis* 2017;21:449-453.
2. Negro F, Forton D, Craxi A, et al. Extrahepatic morbidity and mortality of chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2015;149:1345-60.
3. Sigon G, D'Ambrosio R, Clerici M, et al. Procoagulant imbalance influences cardiovascular and liver damage in chronic hepatitis C independently of steatosis. *Liver Int*. 2019;39:2309-2316.
4. Ishizaka N, Ishizaka Y, Takahashi E et al. Association between hepatitis C virus seropositivity, carotid-artery plaque, and intima-media thickening. *Lancet*. 2002;359:133-5.
5. Vassalle C, Masini S, Bianchi F, Zucchelli GC. Evidence for association between hepatitis C virus seropositivity and coronary artery disease. *Heart* 2004; 90:565-6.
6. Hsu YH, Muo CH, Liu CY, et al. Hepatitis C virus infection increases the risk of developing peripheral arterial disease: a 9-year population-based cohort study. *J Hepatol* 2015;62:519-25.
7. Petta S, Maida M, Macaluso, et al. Hepatitis C virus infection is associated with increased cardiovascular mortality: A meta-analysis of observational studies. *Gastroenterology* 2016;150:145-155.e4.
8. Butt AA, Yan P, Shuaib A, et al. Direct-acting antiviral therapy for HCV infection is associated with a reduced risk of cardiovascular disease events. *Gastroenterology*. 2019;156:987-996.e8.
9. Petta S, Adinolfi LE, Fracanzani AL, et al. Hepatitis C virus eradication by direct-acting antiviral agents improves carotid atherosclerosis in patients with severe liver fibrosis, *J. Hepatol* 2018;69:18-24.
10. Adinolfi LE, Petta S, Fracanzani AL, et al. Atherosclerosis impact of hepatitis C virus clearance by direct-acting antiviral treatment on the incidence of major cardiovascular events: a prospective multicentre study. *Atherosclerosis* 2020;296:40-47.

La realizzazione del “Modello Caserta”: un modello innovativo e di efficienza per la terapia anti-HCV

■ **Vincenzo Messina¹, Filomena Simeone¹, Antonietta Siciliano², Angela Salzillo¹, Antonio Russo³, Nicola Coppola³, Paolo Maggi¹, Tommaso Sgueglia⁴**

¹UOC Malattie Infettive, A.O. S. Anna e S. Sebastiano, Caserta, ²UOC Direzione Sanitaria, A.O. S. Anna e S. Sebastiano, Caserta, ³UOC Malattie Infettive A.O Vanvitelli, Napoli, ⁴UOC Epidemiologia Clinica, A.O. S. Anna e S. Sebastiano, Caserta

Nell'autunno del 2017 la Regione Campania pubblicava i dati relativi ai trattamenti con DAA anti HCV erogati a partire dal marzo 2015. In questo report i soggetti trattati con infezione da genotipo 3, 4 ed 1a risultavano poco rappresentati, con tassi che coincidevano anche con i risultati evidenziati dall'analisi dei pazienti curati dal nostro Centro prescrittore per quello stesso periodo (Figura 1). E' sorto quindi il dubbio che i malati appartenenti al mondo della tossicodipendenza (PWUD) non stessero accedendo alla terapia o che la prevalenza fosse diversa da quella attesa in questa popolazione, dato che la letteratura correla i genotipi 3, 4 e 1a prevalentemente alle pratiche di tossicodipendenza. Abbiamo quindi organizzato una incontro tra Centri

Il “Modello Caserta” prende spunto dall'evidenza dello scarso numero di trattamenti nei pazienti tradizionalmente esposti a un maggior rischio di infezione

prescrittori e Servizi per la tossicodipendenza (SerD) della Provincia, con l'obiettivo di mettere in contatto due mondi, che fino ad allora non avevano un dialogo, per iniziare un confronto, individuare criticità, creare un percorso e pianificare un intervento.

Le criticità emerse

I SerD erano diretti per lo più da psicologi e psichiatri, con pochi clinici prevalentemente dedicati alla valutazione degli aspetti tossicologici. L'attenzione nei confronti di HCV era scemata pro-

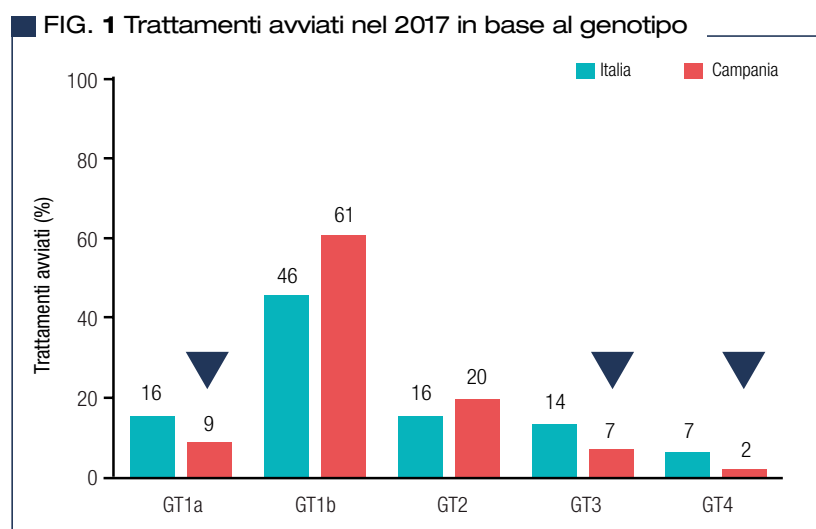
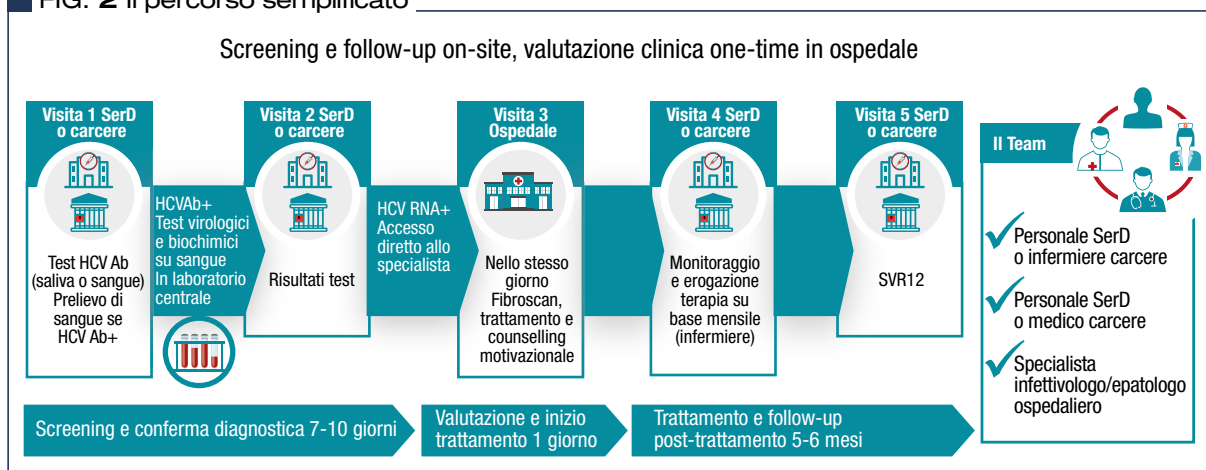


FIG. 2 Il percorso semplificato



gressivamente perché le terapie con interferone e PI di prima generazione non erano adeguate a quella tipologia di pazienti e la novità della terapia eradicante HCV non era arrivata in modo incisivo agli operatori nonché, come è stato poi appurato, anche ai malati. Lo screening per HCV risultava, infine, effettuato a macchia di leopardo e faceva ipotizzare una prevalenza media del 20%.

Il **territorio** della Provincia di Caserta, con un milione di abitanti gestito da una unica ASL, ha 6 SerD con una popolazione registrata di circa 4000 persone; uno dei SerD ha specifica competenza per la popolazione dipendente detenuta; numerose sono le comunità di recupero e varie altre strutture assistenziali dedicate. Per avere una stima approssimativa dei soggetti da trattare abbiamo applicato a questi numeri una ipotetica prevalenza media di HCV del 40% per una popolazione cui se ne attribuisce una variabile dal 30 al 60%. Abbiamo, quindi, dovuto ragionare in termini di circa 1200 pazienti da trattare.

I **Centri prescrittori** della Provincia sono una Medicina ad indirizzo epatologico, 2 Gastroenterologie ed una UOC Malattie Infettive. I numeri e la particolare tipologia dei pazienti non sono stati ritenuti adeguati per l'organizzazione e le risorse dei primi 3 Centri; l'onere del percorso è stato quindi lasciato alle Malattie Infettive.

Il **percorso**. Fino ad allora tutti i cittadini campani potevano effettuare uno screening anti HCV solo se prescritto dal curante, mentre tutte le altre pro-

cedure erano eseguibili solo se prescritte da uno specialista di struttura pubblica autorizzato. Tutte le analisi praticate dovevano nuovamente essere sottoposte allo specialista autorizzato alla prescrizione dei DAA, previa nuova prenotazione della visita. Tutti i passaggi burocratici richiedevano una tempistica di almeno 6 mesi. Per un paziente detenuto potevano intercorrere anche 18 mesi tra la prima visita e l'accesso alla cura, sempreché non venisse trasferito ad altro Istituto e ricominciasse la trafila.

Il Modello innovativo

Gli elementi su cui è stato costruito sono stati la formazione del personale (psicologi, medici, infermieri, assistenti sociali e personale ausiliario) alla gestione della diagnosi e della terapia eradicante e l'applicazione di *nuove modalità* di accesso alla terapia.

La dimostrazione che un iscritto al SerD, quindi in *percorso terapeutico*, fosse paragonabile ad un paziente ricoverato per il quale veniva effettuata una consulenza erogabile *ad horas* e non ambulatoriale esterna, con l'evidenza che tale iscrizione era completamente esente da ticket, e che il rapido accesso alla terapia eradicante era la miglior forma di prevenzione della diffusione dell'infezione convinceva le autorità sanitarie ed

Il percorso semplificato ha consentito di contrarre le tempistiche di accesso al trattamento a 10-15 giorni dal riscontro di positività per HCV

amministrative locali che non ci fossero violazioni di norme, autorizzando un *percorso semplificato ed innovativo*.

Screening universale per HCV, HBV ed HIV alla iscrizione e con cadenza almeno annuale a tutti gli utenti presso lo stesso SerD con l'automatismo che se fossero risultati presenti anticorpi anti HCV sarebbero stati determinati anche HCV RNA, genotipo ed esami ematochimici basali sullo stesso campione di sangue. Gli esami completi sarebbero dovuti essere pronti entro 7 giorni dal prelievo e trasmessi via mail al Centro prescrittore per una presa in carico entro i 3 giorni successivi per l'inizio terapia. La presa in carico sarebbe stata preceduta da counselling da parte del personale del SerD. Anche la problematica Fibroscan, prestazione a pagamento, venne inclusa nella consulenza finché obbligatoria.

Il modello semplificato è stato applicato sperimentalmente anche nelle carceri, dove solitamente i detenuti non effettuano screening universale all'ingresso e spesso rifiutano di sottoporsi al prelievo come avviene per altre popolazioni a maggiore rischio infettivo.

E' stata quindi effettuata attività di formazione sul personale medico, infermieristico, amministrativo e di polizia penitenziaria, e pure un intervento dimostrativo di screening con test salivare rapido sulla popolazione che non era stata testata in ingresso in 3 Istituti di pena della Provincia (**Figura 2**).

I risultati. Il percorso formativo è risultato vincente e straordinariamente efficace. Il coinvolgimento del personale di enti diversi, in ruoli diversi ha portato alla spontanea costituzione di un unico *Team* in cui, pariteticamente, tutti hanno svolto la propria azione a costo "zero".

Addirittura, il personale di uno dei SerD travolto dall'entusiasmo ha analizzato gli archivi dei dimessi dal programma anche molti anni prima per

Il numero di trattati tra pazienti PWUD e detenuti è significativamente aumentato grazie alla procedura semplificata e l'accesso diretto ai DAA

Con lo screening universale è stata rilevata una prevalenza di HCV nel 43% dei PWUD e nel 10% dei detenuti della provincia di Caserta

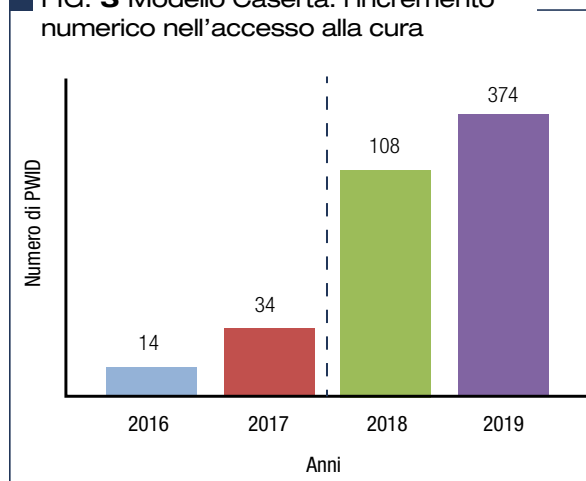
individuare gli anti HCV positivi. Questi contattati, ben felici e grati, hanno accettato di essere curati. Le tempistiche di accesso alla cura si sono stabilizzate fra i 10 ed i 15 giorni dal primo riscontro.

Numerosi casi di impossibilità a raggiungere il Centro prescrittore, per motivi economici o legali, sono stati risolti con la generosa disponibilità di tutti gli operatori che, anche con mezzo proprio, hanno accompagnato il paziente o ritirato i farmaci per garantire la terapia.

Per i detenuti il tempo di attesa si è ridotto da 18 mesi a 40 giorni. Il detenuto che risultava positivo allo screening seguiva la stessa procedura diagnostica prevista per gli utenti SerD. L'ulteriore vantaggio per la gestione agevolata di questa popolazione è stata la limitazione dell'accesso a un solo Centro prescrittore, eliminando le problematiche di autorizzazioni e scorte che in precedenza rallentavano le procedure.

Lo screening universale ha consentito di accrescere la prevalenza di anti HCV nei PWUD della provincia di Caserta che è risultata pari al 43% con piccole variazioni tra area urbana e rurale e fra i detenuti. Fra i detenuti che non avevano effettuato screening è stata rilevata una prevalenza del 10%.

FIG. 3 Modello Caserta: l'incremento numerico nell'accesso alla cura



L'efficienza. L'accesso alla terapia eradicante con i DAA è divenuto "diretto" senza limite di numero di prenotazioni giornaliere; il che, sommato alla procedura semplificata, ha consentito di erogare un gran numero di trattamenti (**Figura 3**). L'azione del *Team* nella motivazione del paziente e nel controllo dell'aderenza alla terapia ha consentito una aderenza del 99% ed una SVR del 98%.

L'incremento numerico nell'accesso alla cura di popolazioni di difficile raggiungimento e gestione è risultato più che decuplicato facendo ritenere il modello proficuo da un punto di vista farmaco-economico.

I risultati ottenuti mostrano tassi di aderenza del 99% e di risposta virologica sostenuta del 98% nella popolazione trattata

Oggi, l'accesso diretto alla terapia con DAA presso la UOC Malattie Infettive della A.O. S. Anna e S. Sebastiano di Caserta è garantito a tutti gli HCV positivi e la procedura applicata sperimentalmente nelle carceri, divenuta protocollo operativo sottoscritto fra ASL Caserta, la nostra AO ed il Provveditorato dell'Amministrazione penitenziaria della Campania, è in valutazione per l'applicazione in tutto il territorio regionale.

Bibliografia

1. Andriulli A, Stroffolini T, Mariano A, et al. Declining prevalence and increasing awareness of HCV infection in Italy: a population-based survey in five metropolitan areas. *Eur J Intern Med* 2018;53:79-84.
2. Gower E, Estes C, Blach S, et al. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2014;61:S45-57.
3. Morisco F, Loperto I, Stroffolini T, et al. Prevalence and risk factor of HCV infection in a metropolitan area in Southern Italy: tail of a cohort infected in past decades. *J Med Virol* 2017;89:291-97.
4. Viral hepatitis elimination in Pwids. A roadmap to elimination in Italy: treating the infections and predisposing causes. EASL International Liver Foundation Conference Highlights Report October 2018. Disponibile all'indirizzo: http://www.ecad.net/images/SanPatrignano/Viral_hepatitis_Conference_Highlights.pdf Ultimo accesso 15 maggio 2020.
5. Stroffolini T, D'Egidio PF, Aceti A, et al. Hepatitis C virus infection among drug addicts in Italy. *J Med Virol* 2012;84:1608-12.
6. Epatite C Regione Campania Situazione al 20/11/2017. Disponibile all'indirizzo: <http://www.regione.campania.it/assets/documents/report-farmaci-epatite-18122017.pdf> Ultimo accesso 15 maggio 2020.
7. Relazione annuale al Parlamento sullo stato delle tossicodipendenze in Italia. Disponibile all'indirizzo: http://www.politicheantidroga.gov.it/media/2153/relazione-al-parlamento_2017.pdf Ultimo accesso 15 maggio 2020.

Dieta mediterranea per la steatosi epatica non-alcolica

■ **Federico Salomone¹, Walter Currenti², Fabio Galvano²**

¹U.O.C. Gastroenterologia, Ospedale di Acireale, ASP Catania. ²Dipartimento BIOMETEC, Università di Catania

L'epatopatia steatosica non-alcolica (NAFLD) è una condizione caratterizzata dall'accumulo epatico di trigliceridi in presenza di fattori dismetabolici e in assenza di elevato consumo alcolico (1). In una minoranza di pazienti la steatosi si associa ad un processo infiammatorio e fibrogenico che può portare allo sviluppo di cirrosi e delle sue conseguenze (ipertensione portale ed epatocarcinoma) (1). La NAFLD rappresenta il disordine epatico più frequente nel mondo occidentale e si stima infatti che abbia una prevalenza del 25-30% nella popolazione generale, che aumenta ulteriormente nei pazienti dismetabolici (obesi, diabetici, dislipidemici) (2).

Pertanto, la NAFLD costituisce un importante problema di salute pubblica e sta diventando tra le principali cause di trapianto epatico (2).

La NAFLD è causata da uno stile di vita caratterizzato da sedentarietà e da un'alimentazione non salutare (3). Un'alimentazione ipercalorica, ricca di acidi grassi saturi, carboidrati raffinati ad alto indice glicemico e povera in antiossidanti vitaminici e fenolici risulta essere associata infatti non solo alla steatosi ma anche allo sviluppo e alla progressione della fibrosi (3). Per tale ragione, ad oggi, uno stile di vita salutare è considerato il gold standard per la prevenzione e il trattamento della NAFLD (1). In particolare, la restrizione calorica, associata ad attività fisica, tale da indurre un decremento ponderale pari a circa il 7-10% risulta essere già associato a miglioramenti istologici, inclusa la riduzione della fibrosi (4). Tuttavia, il mantenimento di un regime dietetico salutare nel

Nel mondo occidentale, la prevalenza della NAFLD, oggi tra le principali cause di trapianto epatico, riguarda il 25-30% della popolazione generale

lungo termine rappresenta il compito più difficile per la maggior parte dei pazienti.

Nell'ambito dei pattern dietetici, la dieta mediterranea è stata proposta come il modello di alimentazione d'elezione per la prevenzione e il trattamento della NAFLD da parte delle linee guida EASL-EASD-EASO (1). Le evidenze scientifiche attuali mostrano che la dieta mediterranea risulta essere più efficace nel lungo termine rispetto ad una dieta a basso contenuto di grassi e, soprattutto, riesce a migliorare il profilo metabolico del paziente anche senza decremento ponderale mediante le innumerevoli proprietà benefiche degli alimenti in essa presenti (5).

La dieta mediterranea

La dieta mediterranea è un modello alimentare tradizionale dei paesi del Mediterraneo studiato per la prima volta in maniera sistematica dall'epidemiologo statunitense Ancel Keys in alcuni paesi del bacino del Mediterraneo negli anni Cinquanta, in una situazione di limitazione delle risorse a causa della Seconda guerra mondiale (6). Queste condizioni favorivano uno stile di vita fisicamente attivo e frugale, con una predominanza di prodotti vegetali e scarsità di prodotti di origine animale nella dieta. Sebbene vi siano

Secondo le linee guida, la dieta mediterranea è il modello di alimentazione d'elezione per la prevenzione e il trattamento della NAFLD

differenze tra un paese ed un altro, il modello alimentare mediterraneo è generalmente caratterizzato da un elevato consumo di alimenti di origine vegetale come frutta, verdura e legumi oltre che di cereali integrali a basso

indice glicemico (7). Per quanto riguarda gli alimenti proteici, l'utilizzo di carne rossa risulta essere sporadico, limitato quello di prodotti lattiero-caseari e frequente invece l'assunzione di pesce locale (7). Tra le altre caratteristiche spicca indubbiamente l'assunzione giornaliera di olio di oliva come principale fonte di grassi insieme ad un moderato consumo di frutta secca (7).

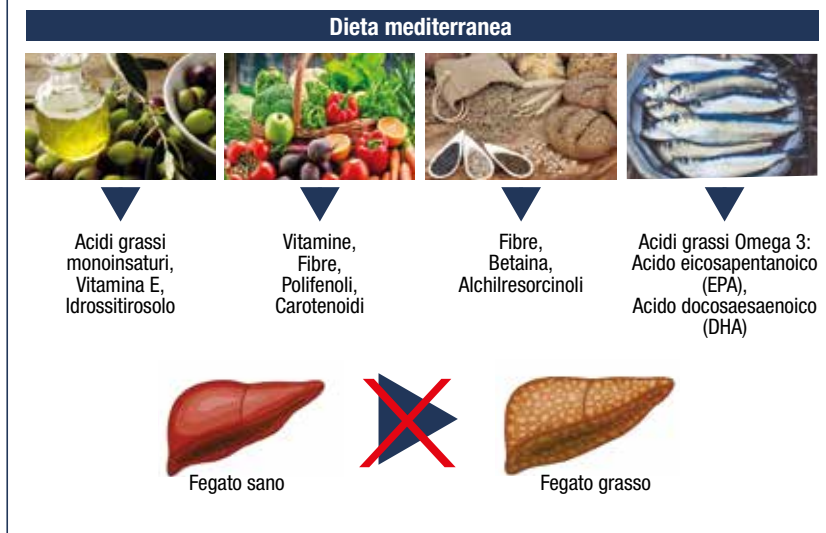
Studi osservazionali e trial pilota hanno mostrato l'efficacia di un regime mediterraneo nel migliorare il profilo metabolico e nel prevenire e contrastare la steatosi, l'infiammazione e la fibrosi in pazienti affetti da NAFLD (5). In **figura 1** si schematizza il ruolo dei componenti della dieta mediterranea e dei loro principali target molecolari.

Cereali, frutta e verdura

La dieta mediterranea è caratterizzata dal consumo giornaliero di prodotti derivati da cereali non raffinati e dal consumo di legumi. Questi alimenti sono ricchi in fibra e presentano basso indice glicemico, mentre i grani raffinati, le patate e il riso contengono meno fibre e composti bioattivi, e possiedono un elevato indice glicemico.

L'alto tenore in fibra rende innanzitutto questi alimenti più sazianti con conseguente spontanea riduzione dell'introito calorico. Le fibre, inoltre, sia rallentando lo svuotamento gastro-intestinale, sia aumentando la velocità di transito intestinale, realizzano il cosiddetto *effetto tampone* che comporta una progressiva modulazione della compar-

FIG. 1 Principali componenti e nutrienti specifici della dieta mediterranea



sa dei nutrienti, ed in particolare del glucosio, a livello circolatorio mitigando in modo fisiologico la risposta insulinica. Infine, la fibra alimentare sembra avere anche un ruolo nel modulare la composizione del microbiota migliorandolo dal punto di vista metabolico (9). Peraltro, i cereali integrali contengono anche composti bio-attivi come la betaina la quale permette la sintesi di fosfatidilcolina, necessaria per trasportare le VLDL fuori dal fegato (5).

In aggiunta agli effetti benefici della fibra, l'elevato contenuto in frutta e verdura della dieta mediterranea determina numerosi effetti preventivi sulla NAFLD attraverso gli antiossidanti polifenolici.

I polifenoli, ed in particolare gli acidi fenolici e i flavonoidi, possiedono numerose attività che vanno oltre l'elevato potere antiossidante, includendo gli effetti insulinico-sensibilizzante e anti-fibrotico (8). I polifenoli modulano numerosi network cellulari nel fegato. A livello degli epatociti stimolano la beta-ossidazione e inibiscono la *de novo* lipogenesi; riducono la produzione di citochine pro-infiammatorie da parte delle cellule di Kupffer ed inibiscono l'attivazione delle cellule epatiche stellate (5).

Olio d'oliva, frutta a guscio e pesce azzurro

L'olio extravergine di oliva è un componente cardine della dieta mediterranea la cui assunzione è prevista su base giornaliera. Non è solo una fonte di acidi grassi monoinsaturi ma è un alimento

Un decremento ponderale del 7-10% ottenuto mediante restrizione calorica e attività fisica si associa a miglioramenti istologici, inclusa la riduzione della fibrosi

ricco di polifenoli tra cui l'idrossitirosolo capace di ridurre la perossidazione delle membrane cellulari (5). Anche la frutta a guscio è fonte di acidi grassi mono- e poli-insaturi nonché di vitamina E che può migliorare lo stato di steatosi ed infiam-

mazione e conseguentemente può contrastare lo sviluppo della fibrosi (10).

Oltre ai legumi, la principale fonte proteica della dieta mediterranea risulta essere il pesce azzurro, ricco di acidi grassi essenziali della serie omega 3, acido eicosapentaenoico (EPA) e docosaesaenoico (DHA). Essi sono potenti inibitori della steatogenesi epatica tramite la modulazione dell'attività del fattore di trascrizione PPAR α e del fattore di trascrizione colesterolo-sensibile SREBP ed esercitano anche marcata azione ipotrigliceridemizzante (5).

Bibliografia

1. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2016;64(6):1388-1402.
2. 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(1):11-20.
3. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease. *J Hepatol.* 2019;70(1):172-193.
4. Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, et al. Weight loss through lifestyle modification significantly reduces features of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology.* 2015;149(2):367-e15.
5. Zelber-Sagi S, Salomone F, Mlynarsky L. The Mediterranean dietary pattern as the diet of choice for non-alcoholic fatty liver disease: Evidence and plausible mechanisms. *Liver Int.* 2017;37(7):936-949.
6. Nestle M. Mediterranean diets: historical and research overview. *Am J Clin Nutr.* 1995;61(6 Suppl):1313S-1320S.
7. Cena H, Calder PC. Defining a healthy diet: evidence for the role of contemporary dietary patterns in health and disease. *Nutrients.* 2020;12(2):334.
8. Meslier V, Laiola M, Roager HM, et al. Mediterranean diet intervention in overweight and obese subjects lowers plasma cholesterol and causes changes in the gut microbiome and metabolome independently of energy intake [published online ahead of print, 2020 Feb 19]. *Gut.* 2020;gutjnl-2019-320438.
9. Salomone F, Ivancovsky-Wajcman D, Fliss-Isakov N, et al. Higher phenolic acid intake independently associates with lower prevalence of insulin resistance and non-alcoholic fatty liver disease. *JHEP Rep.* 2020;2(2):100069.
10. Ivancovsky-Wajcman D, Fliss-Isakov N, Salomone F, et al. Dietary vitamin E and C intake is inversely associated with the severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis.* 2019;51(12):1698-1705.

Traslocazione microbica e batteriemia/fungemia: aspetti eziopatogenetici e clinici

■ **Alessandra Oliva**

Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive, Sapienza Università di Roma

La recente osservazione clinica che l'infezione da *Clostridioides difficile* (CD) si può complicare con un successivo sviluppo di candidemie o di batteriemie primarie causate da microrganismi a partenza intestinale (*Enterococcus faecalis*, *E. faecium*, *Enterobacteriaceae* quali *Klebsiella pneumoniae*), queste ultime causate fino al 50% dei casi da batteri multi-antibiotico resistenti ed associate a un tasso di mortalità non trascurabile, ha posto l'accento sull'integrità della normale permeabilità della mucosa intestinale come momento patogenetico fondamentale per il passaggio di microrganismi dal lume intestinale alla circolazione sistemica (1,2). Spesso infatti *C. difficile*, *Candida spp.*, *E. faecalis/faecium* e, nella realtà italiana, *Klebsiella pneumoniae* resistente ai carbapenemi (Kp-RC) coesistono nel paziente ospedalizzato, in quanto rappresentano il prodotto della pressione antibiotica e sono quindi espressione di disbiosi a livello intestinale.

Impatto della traslocazione microbica in corso di infezione da CD

La traslocazione microbica (TM) viene definita come il passaggio di batteri o loro componenti dall'intestino allo spazio extra-intestinale e alla circolazione sistemica (3). Un ruolo fondamentale nel controllare l'entità della TM in condizioni di normalità è rappresentato dal microbioma e dalla sua composizione (le popolazioni batteriche commensali competono con i germi patogeni, e ne ostacolano la proliferazione), dalle immunoglobuline di classe A (neutralizzano i patogeni in fase di

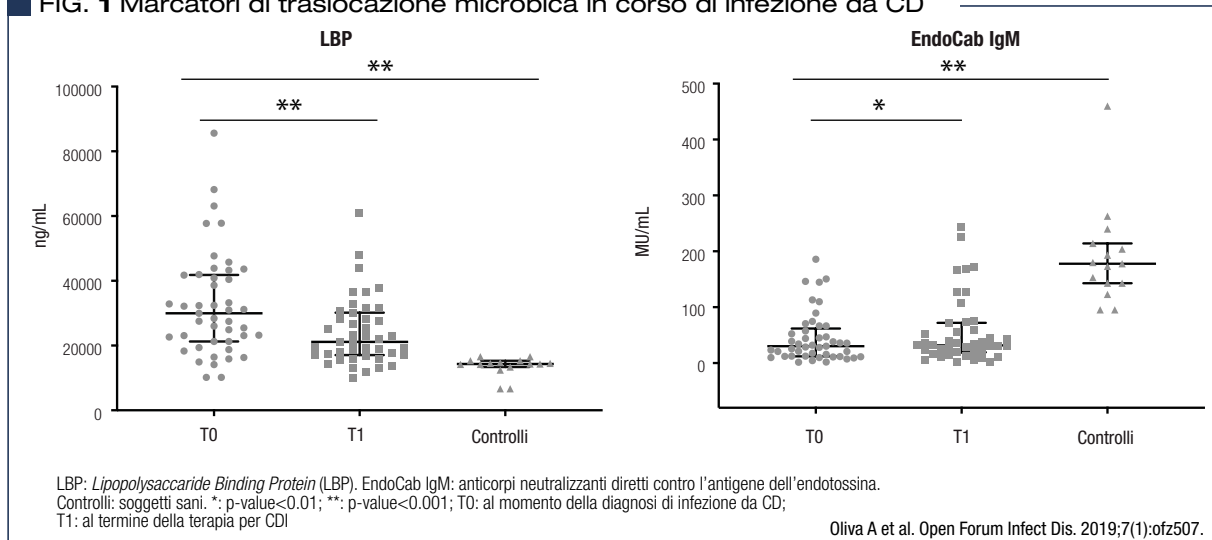
L'alterazione dell'integrità della mucosa intestinale e la presenza di traslocazione microbica rappresenterebbero il link patogenetico di batteriemie e fungemie primarie durante infezione da *C. difficile*

passaggio extraluminale), dalla macro e microvascolarizzazione intestinale (fenomeni di ipoperfusione locali e sistemici si associano a vaso-permeabilizzazione mucosale e, quindi, a passaggio di sostanze in circolo), dal sistema immunitario cellulare e umorale e, infine, dall'integrità fisica della mucosa intestinale stessa (4-6).

Condizioni patologiche quali malattie infiammatorie croniche intestinali, epatopatie e cirrosi epatiche, chemioterapia e immunosoppressione sono spesso associate ad un certo grado di TM, espressione di alterazione della normale permeabilità ed integrità della mucosa intestinale (4-6). Nell'ambito delle patologie infettive, l'infezione da HIV e, più recentemente, la diarrea da *C. difficile* sono state associate ad elevata TM (7,8). Mentre nella prima condizione la TM è indotta da una deplezione delle cellule immunitarie della mucosa intestinale bersaglio del virus (7), per l'infezione da CD la TM dipende da molteplici fattori, quali l'aumento della permeabilità della mucosa intestinale indotta dal danno enterotossico diretto e l'alterazione della normale composizione del microbiota (8).

Pertanto, in tali condizioni si verifica la presenza

FIG. 1 Marcatori di traslocazione microbica in corso di infezione da CD



L'infezione da *C.difficile* è caratterizzata da un elevato grado di traslocazione microbica, che si riduce alla fine della terapia ma che non ritorna a valori simili a quelli dei soggetti sani

in circolo di lipopolisaccaride (LPS), componente della parete dei Gram-negativi, che a sua volta induce la produzione, da parte dell'ospite, di molecole atte a contenere la quantità di LPS, quali il *Lipopolysaccharide Binding Protein* (LBP) e il consumo di anticorpi neutralizzanti diretti contro l'antigene dell'endotossina (EndoCab) (8).

Studi recenti hanno infatti dimostrato come l'infezione da CD sia caratterizzata da un elevato grado di TM, che si riduce alla fine della terapia ma che non ritorna a valori comparabili con i soggetti sani (Figura 1), ad indicare pertanto che nonostante la guarigione clinica si mantiene un certo grado di alterazione della permeabilità mucosale (8).

Il ruolo dell'integrità delle mucosa intestinale

Alla luce dei dati clinici che dimostrano come l'infezione da CD possa essere complicata dallo sviluppo di batteriemi o fungemie a partenza dall'intestino, il *link* patogenetico alla base di questo evento clinico potrebbe proprio essere rappresentato dal grado residuo di alterazione dell'integrità della mucosa intestinale. È stato, infatti, dimostrato, seppur su un ristretto gruppo di pazienti con infezione da CD, che i soggetti che hanno sviluppato una batteriemia/fungemia in se-

guito all'infezione da CD presentavano dei livelli di TM persistentemente elevati mentre coloro che non sviluppavano batteriemia/fungemia presentavano una riduzione statisticamente significativa del grado di TM (Tabella 1).

Sono pertanto necessari ulteriori studi che dimostrino questa intrigante ipotesi.

Inoltre, un recente studio italiano ha dimostrato come l'utilizzo del trapianto di microbiota intestinale (FMT) come cura per l'infezione da CD sia stato in grado di ridurre in modo significativo lo sviluppo delle batteriemi/fungemie conseguenti al CD (9). Una possibile spiegazione di questo fenomeno potrebbe risiedere nella capacità del FMT di ripristinare da un lato il microbiota del paziente, dall'altro di ridurre il grado di danno della barriera intestinale e dell'infiammazione presente in corso di infezione da CD. Lo studio preliminare dei marcatori di TM in soggetti con infezione da *C. difficile* sottoposti a FMT sembrerebbe andare proprio in questa direzione (8).

Dal punto di vista clinico, appare quindi fondamentale essere a conoscenza della possibilità che l'infezione da CD si possa complicare (soprattutto nelle prime quattro settimane) con lo sviluppo di una candidemia o di una batteriemia primaria a partenza intestinale, proprio perché tali eventi risultano essere causati spesso da micror-

TAB. 1 Marcatori di traslocazione microbica nel gruppo che ha sviluppato batteriemia/fungemia rispetto al gruppo che non ha sviluppato batteriemia/fungemia dopo infezione da CD

	Batteriemia/fungemia (8/45, 17.7%)		NO batteriemia/fungemia (37/45, 82.3%)		SANI mediana (IQR)
	T0 mediana (IQR)	T1 mediana (IQR)	T0 mediana (IQR)	T1 mediana (IQR)	
LBP (ng/mL)	27955 (20908-41140)	24175 (19008-31350)	30960 (2170-41840)	20950* (10040-30150)	14357 (10999-15231)
EndoCab (MU/mL)	42.78 (23.03-137.2)	31.43 (26.09-95.16)	28.86 (11.89-54.96)	34.46* (16.99-72.19)	173.4 (116.1-245.7)

T0: al momento della diagnosi di infezione da CD; T1: al termine della terapia per CDI. LBP: *Lipopolysaccharide Binding Protein* (LBP). EndoCab: anticorpi neutralizzanti diretti contro l'antigene dell'endotossina. *: p-value<0.05 tra T0 e T1.

Oliva A et al. Open Forum Infect Dis. 2019;7(1):ofz507.

Misurare il grado di alterazione della mucosa intestinale dosando i marcatori di traslocazione microbica può permettere di identificare i soggetti a rischio di sviluppare candidemia o batteriemia primaria

ganismi multi-antibiotico resistenti (quali Kp-RC) e associati ad un tasso non trascurabile di mortalità intra-ospedaliera (2).

Conclusioni

L'alterazione della normale integrità della mucosa intestinale e la presenza, quindi, di un certo grado di traslocazione microbica potrebbe rappresentare il link patogenetico fondamentale alla base dello sviluppo delle fungemie e delle batteriemie

primarie che si osservano in corso di infezione da *Clostridioides difficile*, queste ultime, è bene ripetere, spesso causate da Kp-RC nelle istituzioni dove il microrganismo è endemico, e associate ad elevata mortalità. Conoscere, quindi, l'entità dell'alterazione della mucosa intestinale mediante il dosaggio dei marcatori di traslocazione microbica potrebbe contribuire alla precoce identificazione dei soggetti a rischio di sviluppare candidemia o batteriemia primaria.

Bibliografia

1. Tsay S, Williams SR, Benedict K, et al. A tale of two healthcare-associated infections: *Clostridium difficile* coinfection among patients with candidemia. Clin Infect Dis 2019; 68:676–9.
2. Falcone M, Russo A, Iraci F, et al. Risk factors and outcomes for bloodstream infections secondary to *Clostridium difficile* infection. Antimicrob Agents Chemother 2016; 60:252–7.
3. Brenchley JM, Douek DC. Microbial translocation across the GI tract. Annu Rev Immunol 2012; 30:149–73.
4. Mainous MR, Tso P, Berg RD, et al. Studies of the route, magnitude, and time course of bacterial translocation in a model of systemic inflammation. Arch Surg 1991; 126:33–7.
5. Adrie C, Parlato M, Salmi L, et al. Bacterial translocation and plasma cytokines during transcatheter and open-heart aortic valve implantation. Shock 2015; 43:62–7.
6. Al-Fares A, Pettenuzzo T, Del Sorbo L. Extracorporeal life support and systemic inflammation. Intensive Care Med Exp 2019; 7(Suppl 1):46.
7. Perkins MR, Bartha I, Timmer JK, et al; Swiss HIV Cohort Study. The interplay between host genetic variation, viral replication, and microbial translocation in untreated HIV-infected individuals. J Infect Dis 2015; 212:578–84.
8. Oliva A, Aversano L, De Angelis M, et al. Persistent systemic microbial translocation, inflammation and intestinal damage during *Clostridioides difficile* infection. Open Forum Infect Dis. 2019;7(1):ofz507.
9. Ianiro G, Murri R, Sciumè GD, et al. Incidence of Bloodstream Infections, Length of Hospital Stay, and Survival in Patients With Recurrent *Clostridioides difficile* Infection Treated With Fecal Microbiota Transplantation or Antibiotics: A Prospective Cohort Study. Ann Intern Med. 2019. doi: 10.7326/M18-3635.

Leishmaniosi: focus su viaggi, trapianti e trasfusioni

■ **Antonio Cascio¹ e Chiara Iaria²**

¹Clinica Malattie Infettive e Tropicali, Dipartimento PROMISE, Università di Palermo,

²UOC di Malattie Infettive e Tropicali- ARNAS Civico Benfratelli, Palermo

Le leishmaniosi sono un gruppo di malattie causate da protozoi del genere *Leishmania* ospiti di diversi animali selvatici e domestici, occasionalmente trasmesse all'uomo da insetti vettori del genere *Phlebotomus* (in America da insetti del genere *Lutzomyia*).

In base al quadro clinico e alla distribuzione geografica sono state storicamente classificate in:

■ *I. viscerale* (in cui distinguiamo la forma mediterranea (presente anche in Cina e in Sud America), la forma indiana o Kala-azar, e il Kala-azar africano); la malattia è caratterizzata dalla triade sintomatologica: febbre irregolare, pallore e splenomegalia;

■ *I. cutanea del Vecchio Mondo* (bottone d'oriente urbano, bottone d'oriente rurale, *I. cutanea* diffusa);

■ *I. cutanea del Nuovo Mondo* ("uta", "ulcera de los chicleros", "pian bois", la *I. leishmaniosi mucocutanea* "espundia", e la *I. cutanea* diffusa).

Le leishmaniosi sono endemiche in habitat tropicali, sub-tropicali e temperati di 88 Paesi - 350 milioni di soggetti a rischio. Non sono diffuse uniformemente nei continenti e si riconoscono alcuni focolai in cui la patologia è altamente endemica. Di fatto il 90% dei casi di *I. viscerale* si verifica in Bangladesh, Brasile, India, Nepal, Sudan; il 90% dei casi di *I. cutanea* si verifica in Afghanistan, Brasile, Iran, Perù, Arabia Saudita, Siria e il 90% dei casi di *I. mucocutanea* in Bolivia, Brasile e Perù.

Negli ultimi decenni è stato registrato un aumento dei casi di leishmaniosi importati in paesi dove tali patologie non sono endemiche. Tra le possibili cause ci sono il crescente turismo internazionale, l'afflusso di migranti dalle regioni endemiche

In alcune regioni geografiche la leishmaniosi è diventata la terza malattia parassitaria opportunistica più frequente nei soggetti con HIV dopo toxoplasmosi e criptosporidiosi

e le operazioni militari. Molta importanza è stata data ai cambiamenti climatici e agli stravolgimenti ambientali causati dall'uomo (ad esempio deforestazione e urbanizzazione), inoltre alcuni modelli matematici prevederebbero una espansione del vettore in ampie aree del nostro pianeta. Importante anche l'incremento della resistenza agli antimoniali pentavalenti in India, regione dove si verifica la metà dei casi di *I. viscerale* a livello globale, così come il problema della coinfezione con HIV soprattutto in alcune regioni geografiche come l'Etiopia nord-occidentale dove fino al 30% dei casi di *I. viscerale* sono coinfezati da HIV e la leishmaniosi è diventata la terza malattia parassitaria opportunistica più frequente dopo toxoplasmosi e criptosporidiosi (1).

Leishmaniosi nel viaggiatore

La *I. cutanea* è la forma di leishmaniosi maggiormente riscontrata nel viaggiatore internazionale (Tabella 1). I casi importati si verificano soprattutto a seguito di viaggi di "avventura" in persone che viaggiano per lunghi periodi in aree boschive altamente endemiche del Sud America, anche se non sono infrequenti le segnalazioni di casi occorsi in turisti europei che hanno contratto la malattia in Italia. Casi di *I. cutanea* sono stati inoltre riportati in pazienti senza storia di viaggio in aree endemiche, a causa del contatto con fle-

TAB. 1 Metodi diagnostici per la leishmaniosi cutanea e mucosale

Test diagnostico	Risultato atteso	Note
Microscopia ottica su strisci di cute colorati con Giemsa con microscopio ad immersione a olio	Visualizzazione degli amastigoti intra ed extracellulari (vedi figura 1)	Semplice. Risultati rapidi (20 min) Bassa sensibilità (14-18% circa)
Sezioni istologiche di cute lesa, colorate con ematossilina e eosina, esaminate al microscopio ottico	Rilevazione granulomi e amastigoti	I granulomi sono caratteristici della leishmaniosi ma non diagnostici (necessario escludere tubercolosi, sarcoidosi e infezioni fungine) Bassa sensibilità (33-57%) Bassa sensibilità (58-62%)
Coltura in terreno specifico (ad.es mezzo Novy-Nicolle-McNeil a 24-25°C fino a 3 settimane) di liquido di raccolta da agoaspirato dei margini della lesione	Isolamento dell'organismo e identificazione della specie	
Test cutaneo di Montenegro	Valutazione della reazione di ipersensibilità ritardata agli antigeni <i>Leishmania</i>	Positivo in quasi tutti i pazienti con <i>I. cutanea</i> o <i>muco-cutanea</i> . Può essere negativo nei primi mesi; positivo per tutta la vita.
Test sierologici standard (ad es. gel diffusione, emoagglutinazione indiretta, fissazione del complemento, immuno-elettroforesi controcorrente, Western blot, test Elisa, test immuno-cromatografico)	Identificazione degli anticorpi anti- <i>Leishmania</i>	Non disponibili nella <i>routine</i> nella maggior parte dei paesi industrializzati Inutile per la diagnosi di <i>I. cutanea</i> ; di solito positivo nella <i>I. muco-cutanea</i> . Utile per il monitoraggio della risposta al trattamento della <i>I. muco-cutanea</i> . Non diagnosi specie-specifica
Analisi di ceppi di isoenzima (zimodemi) o anticorpi monoclonali su <i>Leishmania</i> in coltura	Diagnosi specie-specifica dell'infezione da <i>Leishmania</i>	Non usato come test di <i>routine</i> nella maggior parte dei laboratori
PCR su campioni di lesioni cutanee (biopsia <i>punch</i> o su carta da filtro)	Identificazione del genoma del parassita e diagnosi specie-specifica	Un basso carico parassitario Alta sensibilità (98-100%) Alta specificità (100%)

Mansueto P, et al. Travel Med Infect Dis. 2014;12(6 Pt A):563-81.

I casi importati di *I. cutanea* si verificano principalmente in aree altamente endemiche del Sud America, ma si segnala un recente aumento dei casi di *I. cutanea* da paesi non endemici

botomi importati accidentalmente attraverso vari mezzi di trasporto da regioni in cui la patologia è altamente endemica. La *I. viscerale* è relativamente rara nei viaggiatori, i casi importati di solito riguardano turisti maschi adulti, persone con infezione da HIV o bambini. I viaggiatori dell'Europa occidentale acquisiscono principalmente *I. viscerale* nella regione mediterranea, occasionalmente in America Latina, e raramente nel continente indiano o nell'Africa orientale. La *I. muco-cutanea* è raramente segnalata tra i viaggiatori occidentali di ritorno dalle aree endemiche, tuttavia è sempre più riconosciuta in viaggiatori provenienti dal Sud America, con la grande maggioranza dei casi acquisiti in zone rurali o forestali del bacino amazzonico della Bolivia, aree in cui è endemica *I. braziliensis* (1,2).

Leishmaniosi e trapianti

La leishmaniosi è una malattia raramente segnalata tra i soggetti sottoposti a trapianto; tuttavia, il numero di casi pubblicati è quadruplicato dall'inizio degli anni '90. La maggior parte dei casi è stata osservata in pazienti che vivono in paesi del bacino del Mediterraneo. La leishmaniosi è più comunemente associata al trapianto di rene (77%) e si registrano casi anche tra i pazienti sottoposti a trapianto di fegato, cuore, polmone, pancreas e midollo osseo. La *I. viscerale* è la presentazione clinica più frequentemente osservata, seguita dalla *I. muco-cutanea*, mentre la forma di *I. cutanea* è rara. I pazienti sottoposti a trapianto con *I. viscerale* sviluppano la classica forma clinica della malattia, che è una sindrome epatosplenica e pancitopenica febbrile. L'immunodepressione sembra predisporre allo sviluppo

di leishmaniosi delle mucose causata da ceppi viscerotropi.

Il riconoscimento precoce (Figura 1) è di cruciale importanza per instaurare la corretta terapia, purtroppo si assiste spesso a ritardi diagnostici dovuti soprattutto alla subdola presentazio-

ne e alla possibile sovrapposizione della sintomatologia della leishmaniosi con altre patologie tipiche del paziente trapiantato.

Le principali sfide per il trattamento della leishmaniosi nei pazienti trapiantati sono legate alla durata della terapia, ai criteri curativi e alla profilassi secondaria. La riduzione della dose di immunosoppressore è spesso raccomandata, ma tali decisioni devono essere prese su base individuale. Allo stato attuale, l'amfotericina liposomiale B è la scelta migliore per trattamento e profilassi.

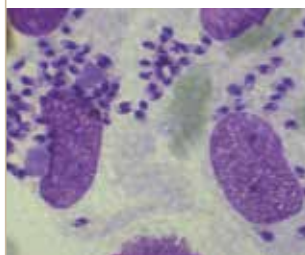
La *I. viscerale* dovrebbe essere considerata nella diagnosi differenziale di pazienti con febbre e/o pancitopenia che si verificano in pazienti trapiantati che risiedono o viaggiano in aree dove la malattia è endemica.

La *I. viscerale* in questi casi potrà essere trasmessa dalla puntura di un flebotomo, o dalla riattivazione di una infezione latente o attraverso la trasmissione da allotrapianto infetto o trasfusione di sangue (3-4).

Leishmaniosi e trasfusioni

Il rischio di leishmaniosi trasmessa da trasfusione da prodotti ematici di persone apparentemente sane o individui asintomatici, non dovrebbe essere ignorato. Affinché si verifichi una leishmaniosi a seguito di trasfusione, i parassiti devono

FIG. 1 Amastigoti di *Leishmania infantum* in striscio ottenuto dopo scraping di lesione cutanea



Nel paziente trapiantato la subdola presentazione e la possibile sovrapposizione della sintomatologia della leishmaniosi con altre patologie ritardano una diagnosi precoce

rimanere attivi durante l'elaborazione e la conservazione del sangue, e ciò è stato evidenziato durante il periodo di conservazione generale nella banca del sangue, per almeno 25 giorni dopo la donazione. Le strategie fino ad ora poste in essere per la prevenzione sono state: l'uso di riboflavina (come fotosensibilizzatore) e luce ultravioletta (UV), il trattamento fotochimico da parte di un composto psoralenico sintetico, chiamato amotosalen seguito da irradiazione con raggi UV nei concentrati piastrinici nonché dal thiopyrylium nelle emazie concentrate. La leucodeplezione, tecnica impiegata per escludere diverse specie di agenti patogeni presenti soprattutto nei globuli bianchi (ad es. *Trypanosoma cruzi*, virus T-linfotropico umano HTLV-1, citomegalovirus e *Orientia tsutsugamushi*) è considerata la migliore via di prevenzione per la leishmaniosi da trasfusione, in particolare nelle regioni endemiche, per i pazienti con coinfezione e soggetti immunodepressi. Per questo scopo vengono utilizzati durante la raccolta del sangue e/o al momento di trasfusione filtri specifici. Tuttavia, la leucodeplezione è un metodo costoso da limitare quindi a casi selezionati. In conclusione, un'alta prevalenza sierologica non giustifica uno *screening* diffuso nel donatore per due motivi: la sierologia non implica infettività; un'alta prevalenza sierologica (se utilizzata per eliminare i donatori) comporterebbe importanti limitazioni alla disponibilità di sangue, causando così più danno di una leishmaniosi trasfusionale (5-6).

Bibliografia

1. Mansueto P, Seidita A, Vitale G, Cascio A. Leishmaniasis in travelers: a literature review. *Travel Med Infect Dis.* 2014;12(6 Pt A):563-81.
2. Antinori S, Gianelli E, Calattini S, et al. Cutaneous leishmaniasis: an increasing threat for travellers. *Clin Microbiol Infect.* 2005;11(5):343-6.
3. Antinori S, Cascio A, Parravicini C, et al. Leishmaniasis among organ transplant recipients. *Lancet Infect Dis.* 2008;8(3):191-9.
4. Clemente WT, Mourão PHO, Aguado JM. Current approaches to visceral leishmaniasis treatment in solid organ transplant recipients. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2018;16(5):391-397.
5. Mansueto P, Seidita A, Vitale G, Cascio A. Transfusion transmitted leishmaniasis. What to do with blood donors from endemic areas? *Travel Med Infect Dis.* 2014;12(6 Pt A):617-27.
6. Foroutan M, Dalvand S, Khademvatan S, et al. A systematic review and meta-analysis of the prevalence of Leishmania infection in blood donors. *Transfus Apher Sci.* 2017;56(4):544-551.

Profilassi pre-esposizione: come e a chi

■ Silvia Nozza

Dipartimento di Malattie Infettive, Ospedale San Raffaele, Milano

Quale è il ruolo della PrEP rispetto al rischio di acquisire HIV?

L'incidenza dell'infezione da HIV in Italia è rimasta stabile negli ultimi anni, con una lieve riduzione nel 2019. Il rischio di acquisizione dell'infezione da HIV è legato ad alcuni fattori, in particolare: vivere in un'area con un'alta incidenza di infezione da HIV, avere rapporti con un *partner* HIV positivo con una viremia superiore a 200 copie/mL, una maggiore frequenza di *partner* e di rapporti anali, l'utilizzo di droghe e la presenza di infezioni sessualmente trasmissibili (1).

Attraverso l'utilizzo di un semplice questionario è quindi possibile calcolare il rischio di acquisizione dell'infezione, chiamato anche indice di Smith (1). La profilassi pre-esposizione è fortemente indicata in persone con un indice superiore a 15.

La PrEP riduce il rischio di acquisizione dell'infezione da HIV del 99% (2) nelle popolazioni a rischio.

Come e a chi somministrare la PrEP?

Nel 2012 Food and Drug Administration ha approvato per adulti e adolescenti emtricitabina/tenofovir disoproxil (F/TDF) una compressa una volta al giorno per tutte le popolazioni; nel

2019 si è aggiunta come opzione emtricitabina/tenofovir alafenamide (F/TAF) una compressa al giorno, ad esclusione delle persone che possono acquisire HIV attraverso sesso vaginale ricettivo.

Queste indicazioni sono conseguenti a studi clinici randomizzati che hanno dimostrato una diminuzione del rischio di acquisizione dell'infezione da HIV del 92-100% per F/TDF (3); lo studio DISCOVER ha mostrato una efficacia sovrapponibile per F/TAF (4).

L'Europa ha approvato per gli uomini che fanno sesso con uomini anche la somministrazione della PrEP *on demand*, secondo lo schema dello studio IPERGAY (5): 2 compresse 2-24 ore prima, 1 compressa 24 ore dopo, 1 compressa 48 ore dopo. Lo studio ha dimostrato una riduzione del rischio di acquisire HIV del 97% anche con questa modalità di somministrazione. Per questo motivo le linee guida europee EACS (6) approvano la duplice modalità di somministrazione continuativa e *on demand*.

Quali i benefici dimostrati della PrEP?

Al di fuori degli studi clinici si sono osservate poche sier conversionsi nelle persone in PrEP; una meta analisi del 2016 ha dimostrato che F/TDF è efficace nel prevenire la trasmissione di HIV nelle diverse popolazioni a rischio sessuale.

La PrEP è un importante strumento preventivo inserito in un programma di *screening* delle IST e di *counseling* su HIV e altre infezioni

Considerata l'elevata efficacia, la PrEP è da considerarsi un importante strumento preventivo che dovrebbe essere offerto nella pratica clinica.

La prescrizione farmacologica va inserita in un pacchetto di offerta di *screening* e monitoraggio delle infezioni sessualmente trasmissibili (IST) e *counseling* sul rischio di acquisizione di HIV e di altre infezioni.

L'offerta va valutata considerando anche un solo fattore di rischio (per esempio giovane età e quindi maggiore attività sessuale) e non esclusivamente l'indice di Smith.

Bibliografia

1. Smith DK, Van Handel M, Wolitski RJ et al. Vital Signs: Estimated Percentages and Numbers of Adults with Indications for Preexposure Prophylaxis to Prevent HIV Acquisition--United States, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2015;64(46):1291-5.
2. Perrol AE, Walsh JL, Owczarzak JL et al. PrEP Awareness, Familiarity, Comfort, and Prescribing Experience among US Primary Care Providers and HIV Specialists. *AIDS Behav.* 2017;21(5):1256-1267.
3. Grant RM, Lama JR, Anderson PL. Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. *N Engl J Med.* 2010;363(27):2587-99
4. Hare C, Coll J, Ruane P et al. The phase 3 DISCOVER Study: daily F/TAF or F/TDF for HIV pre-exposure prophylaxis. CROI Seattle, March 2019 abstract 104.
5. Molina JM, Charreau I, Spire B, et al. Efficacy, safety, and effect on sexual behaviour of on-demand pre-exposure prophylaxis for HIV in men who have sex with men: an observational cohort study. *Lancet HIV.* 2017;4(9):e402-e410
6. EACS Treatment Guidelines 10.0 November 2019 https://www.eacsociety.org/files/guidelines-10.0_final_2_2.pdf

Serve ancora un vaccino contro il virus dell'epatite C?

■ Mario Rizzetto

Professore Onorario di Gastroenterologia, Università di Torino

Il successo degli antivirali diretti (DAA) contro il virus dell'epatite C (HCV) ha sollecitato l'Assemblea Mondiale della Sanità a progettare l'eliminazione globale dell'infezione con la terapia entro il 2030; la proposta è stata avallata dall'Organizzazione Mondiale della Sanità, che ha adottato sulla base dei DAA una strategia mirata a ridurre del 90% i casi di malattia e del 65% la sua mortalità, oltre che a trattare almeno l'80% dei pazienti infetti (1).

Sarà possibile eradicare il virus solo con i DAA?

L'entusiasmo per la terapia ha indotto alla conclusione che il problema dell'epatite C è ormai in via di risoluzione con i soli DAA e che non è più il caso di pensare al vaccino contro l'HCV, revocando dunque l'interesse e gli sforzi per questa impegnativa impresa.

Tuttavia, la speranza di affrancare dall'HCV ogni paese del globo con la sola terapia è forse troppo ottimistica; rimane dunque controverso se perseguire o meno gli studi e gli investimenti per sviluppare un vaccino contro il virus, che rappresenta una risorsa complementare ma possibilmente necessaria per conseguire l'eradicazione.

Su questo argomento è apparsa di recente una interessante argomentazione da parte di Philippe Roingeard ed Elodie Beaumont, biologi all'Università di Tour in Francia (2).

Quali sono gli ostacoli all'eradicazione?

Dicono i ricercatori francesi che l'obiettivo di eradicare l'HCV con i soli DAA è ostacolata da importanti problemi, che essi hanno riassunto come segue:

- rimangono ancora vari milioni di pazienti con l'infezione soprattutto nei paesi in via di sviluppo, in molti dei quali le risorse strutturali sono limitate e la capacità di trattare tutti i pazienti locali è opinabile

- l'epidemia dell'HCV continua a crescere, in modo evidente nei tossicodipendenti, ma in modo subdolo anche in popolazioni dei paesi a basso reddito, dove non vengono rilevate le nuove infezioni per il loro decorso spesso asintomatico

- malgrado il costo dei DAA sia di molto diminuito, il problema economico permane per i paesi più poveri. Inoltre, la politica delle case farmaceutiche di differenziare marcatamente i costi dei DAA a seconda del reddito dei paesi, porta a mantenere dei prezzi ancora inaccessibili per i paesi a medio reddito

La ricerca per un vaccino contro HCV deve confrontarsi con l'efficacia del trattamento anti-HCV e le difficoltà di renderlo disponibile su larga scala

■ il 90% dei pazienti con l'HCV sono asintomatici ed ignorano la loro infezione. I programmi di screening mirati a fare emergere il sommerso dei portatori cronici asintomatici del virus, realizzabili nei paesi ad alto reddito, pongono problemi logistici ed economici importanti nei paesi a basso reddito, tali da limitare od impedire la loro realizzazione su larga scala: si valuta che rimarrebbero quindi sconosciuti almeno il 40-50% dei soggetti infetti clinicamente silenti

■ in molti paesi in via di sviluppo il numero di pazienti con nuove infezioni è superiore al numero dei pazienti che eliminano l'HCV con la terapia. Le attuali proiezioni valutano che nel mondo la regressione dell'epatite C, al netto della terapia, sia solo del 0,4% all'anno, una percentuale che non permetterà comunque di eradicare l'epatite C nei tempi previsti dall'OMS

■ seppure i DAA sono molto efficaci nell'eliminare l'HCV, essi non possono prevenire la reinfezione dei pazienti che mantengono comportamenti a rischio come i tossicodipendenti; risulta da vari studi che il 10-15% dei consumatori di sostanze si reinfezano entro 5 anni da una precedente terapia di successo

■ l'epatocarcinoma può insorgere anche dopo avere eliminato l'HCV poiché il virus induce variazioni epigenetiche che persistono anche dopo la sua eliminazione e sostengono il rischio di sviluppo del tumore epatico.

Il vaccino profilattico è un obiettivo realistico?

I ricercatori francesi concludono che l'HCV può essere eliminato individualmente ma l'eliminazione a livello di popolazione, cioè l'eradicazione vera e propria del virus, non appare alla portata della terapia.

L'eradicazione potrebbe avere luogo in alcuni paesi "ricchi" ma le migrazioni dai paesi dell'Asia, dell'Africa e dell'Europa dell'Est dove resista l'HCV, ricapitolerebbe il rischio di infezione e reinfezione. In questo contesto, un vaccino anche se parzialmente efficace, aiuterebbe a diminuire l'endemia. Chiudono la recensione presentando l'evidenza per cui la formulazione di un vaccino profilattico è un obiettivo realistico.

Va commentato che non v'è dubbio sull'utilità del vaccino ma il dubbio rimane sulla possibilità di realizzarlo, visto che la ricerca degli ultimi 20 anni non ha ancora prodotto un risultato tangibile. Anche nel caso della disponibilità di un vaccino il problema sarà poi il costo, che dovrebbe essere molto basso per coprire tutta la richiesta, la logistica e le risorse necessarie per implementarlo in paesi a basso reddito; potrebbe tuttavia in proposito venire d'aiuto l'esperienza della vaccinazione contro l'HBV, ormai operativa in buona parte del globo.

Bibliografia

1. World Health Organization. Global hepatitis report 2017. Geneva, Switzerland, 2017.
<https://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en/>
2. Roingear P. Beaumont E. Hepatitis C vaccine: 10 good reasons for continuing. Hepatology 15 February 2020
<https://doi.org/10.1002/hep.31182>

Riflessioni dal CROI 2020

■ **Giordano Madeddu, Andrea De Vito, Esther Merlini*, Giulia Marchetti***

Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Sperimentali, Struttura Complessa di Clinica delle Malattie Infettive e Tropicali Università degli Studi di Sassari, Azienda Ospedaliero Universitaria di Sassari. *Dipartimento di Scienze della Salute, Clinica delle Malattie Infettive e Tropicali, Università degli Studi di Milano, ASST Santi Paolo e Carlo

Basic science e cure

“Da un punto di vista biologico, la più grande sfida dell’era moderna è trovare una cura per HIV. Per ottenerla è cruciale comprendere dove e come il virus si annidi all’interno dell’organismo”. Con questa parole inizia la presentazione in sessione plenaria di **Sharon Lewin**, che sottolinea che gli aspetti chiave per la comprensione del fenomeno della persistenza del virus sono (i) l’attività nei *reservoir*, dipendente non solo dai tessuti in cui il virus si nasconde, ma anche dai ritmi circadiani; (ii) la proliferazione delle cellule infettate, che sembra essere guidata da specifici antigeni (#73 e #370LB); (iii) il sito di integrazione, che in alcuni cloni cellulari è localizzato nelle zone di eterocromatina all’interno di geni tumorali (#26); (iv) la capacità di distinguere e quantificare virus intatti e difettivi.

Quali sono i progressi nella cura di HIV? (**Tabella 1**) Le strategie attualmente disponibili mirano da un lato ad eliminare le cellule infette, dall’altro a potenziare le funzioni del sistema immunitario diretto contro il virus (anticorpi neutralizzanti bNAbs, vaccini, CAR-T, *gene editing*, immuno-

Dal CROI 2020 un messaggio di speranza di successo nella cura di HIV grazie a strategie quali bNAbs, immunoterapia, terapia genica e long-acting ART

modulatori). Tra le strategie di eliminazione delle cellule infette, una delle più studiate è quella basata sull’impiego di molecole in grado di “revertire” lo stato di latenza (LRA), come gli agonisti dei *Toll-like receptors* (TLRs) o gli anticorpi monoclonali diretti contro PD-1 che hanno anche la capacità di modulare il sistema immunitario (#37, #51, #117 e #334).

Promettenti i dati presentati durante il simposio “*Novel Cure Interventions*” da **Michael Farzan**, su eCD4-Ig, un inibitore dell’ingresso del virus, che nel modello animale ha mostrato una ampia attività contro tutti i ceppi testati di HIV-1, HIV-2 e SIV (#53). Ecco dunque comparire trial clinici randomizzati in cui si associano i bNAbs ad agenti che revertono la latenza (3BNC117 + romidepsina, #38) o ad altri agenti immunomodulatori (#40): secondo il relatore l’approccio migliore è quello basato sulla combinazione delle due strategie terapeutiche.

Infine, la terapia genica, come la CAR-T, rappresenta una promessa molto intrigante nell’ambito dell’eradicazione, seppur con i limiti legati alla possibilità di veicolare all’interno del corpo umano molecole in grado di tagliare le sequenze genetiche. Attualmente sono in corso diversi trial clinici di fase I/II basati sulla terapia genica *ex vivo*, mentre per quanto riguarda la terapia genica *in vivo* si sta testando l’uso di nanoparticelle (#41LB).

TAB. 1 Selezione degli abstract presentati relativi alla tematica “HIV cure”

N abstract	Primo autore	Titolo abstract	Conclusioni
#26	Vansant G	<i>The chromatin landscape at the HIV-1 integration site determines viral expression</i>	Il legame diretto tra il sito di integrazione e lo stato trascrizionale del provirus è mediato dal panorama epigenetico che circonda il sito di integrazione stesso
#37	Rasmussen TA	<i>Impact of anti-PD-1 and anti-CTLA-4 on the HIV reservoir in vivo: the AMC-095 study</i>	La combinazione di antiPD-1 e antiCTLA-4 induce un significativo aumento del <i>cell-associated unspliced</i> HIV-RNA, rispetto all'impiego di antiPD-1 da solo, senza alcun effetto sulla viremia plasmatica o sui <i>reservoir</i> latenti di HIV
#38	Gruell H	<i>A randomized trial of the impact of 3BNC117 and romidepsin on the HIV-1 reservoir</i>	La combinazione di 3BNC117 (bNAbs) + romidepsina è sicura, ma non riduce HIV-DNA totale, né ritarda il tempo di <i>rebound</i> dopo interruzione della ART
#40	SenGupta D	<i>Safety and analytic treatment interruption outcomes of vesatolimod in HIV controllers</i>	Vesatolimod è ben tollerato negli HIV <i>controller</i> e si associa ad un modesto aumento del tempo di <i>rebound</i> dopo interruzione della ART, forse legato ad un aumento dell'attività antivirale
#41LB	Casazza JP	<i>Durable HIV-1 antibody production in humans after AAV8- mediated gene transfer</i>	Gli adeno-vettori virali sono sicuri e possono essere impiegati per la produzione di specifici bNAbs contro HIV fino ad un anno dopo la singola somministrazione
#50	Garcia-Martinez JV	<i>In vivo models for the evaluation of novel HIV cure interventions</i>	I due modelli animali utilizzati attualmente nei progetti di cura sono: primati non-umani e topi umanizzati. per quanto i due modelli siano molto diversi tra loro, sono tuttavia complementari, rappresentando una ottima opportunità per studi di riproducibilità ed efficacia di nuovi interventi terapeutici
#51	Chahroudi A	<i>LRA 2.0: immune-based latency reversal</i>	Ci sono molteplici approcci terapeutici mirati a revertire il processo di latenza del virus che tengono conto anche degli aspetti immunologici legati alla persistenza del virus
#52	Peterson C	<i>T-cell and hematopoietic stem cell gene therapies for HIV cure</i>	Sebbene le immunoterapie mostrino un profilo di sicurezza migliore rispetto al trapianto di cellule staminali ematopoietiche e progenitrici, il trapianto sembrerebbe in grado di garantire nel tempo il mantenimento delle funzioni antivirali, permettendo di riconoscere recrudescenze del virus che potrebbero riapparire dopo mesi o anni dalla sospensione della ART
#53	Farzan M	<i>Toward durable control of HIV-1 with eCD4-ig</i>	Basse concentrazioni di eCD4-Ig sembrano in grado di prevenire il <i>viral rebound</i> in tutti e 6 i macachi infettati con SHIV-AD8 dopo sospensione della ART. Gli animali "funzionalmente curati" in questa maniera potrebbero fornire una piattaforma ideale per monitorare l'impatto dei LRA sui <i>reservoir</i>
#73	Simonetti FR	<i>Antigen-driven clonal selection shapes the fate of HIV-infected CD4+ T cells in vivo</i>	L'espansione clonale delle cellule infettate con HIV è più comune nei CD4 specifici per CMV e GAG, a dimostrazione del fatto che le risposte agli antigeni rappresentano delle forze selettive che impattano la persistenza non solo dei provirus infettivi, ma anche delle forme virali difettive
#117	Okoye A	<i>PD-1 blockade at time of ART withdrawal facilitates early post-peak viral control</i>	Il blocco di PD-1 non ha effetto su riattivazione e diffusione precoce del virus dopo sospensione della ART, tuttavia, mantenere bloccato PD-1 dopo la sospensione della ART sembra favorire il controllo della replicazione virale
#334	Lau JS	<i>Effects of immune checkpoint therapy on latent HIV in people with HIV and malignancy</i>	Il blocco dei checkpoint immunologici con anti PD-1L o anti PD-1L+ anti CTLA-4 determina un aumento della trascrizione di HIV, con effetti variabili sulla viremia plasmatica
#370LB	Mendoza P	<i>Antigen responsive clones of CD4+ T cells contribute to the intact latent reservoir</i>	Sia le forme difettive che le forme intatte del provirus possono persistere all'interno di cloni di CD4 specifici per CMV e HIV, ad indicare che i cloni dei CD4 infetti sono in grado di rispondere a diversi patogeni

Clinica e terapia

La gestione a lungo termine delle persone con HIV rappresenta ancora una sfida in termini di eventi avversi e aderenza. In questo contesto si inseriscono nuovi approcci terapeutici che prevedono la somministrazione di farmaci a lunga emivita per via parenterale. Durante il congresso sono stati presentati importanti risultati su combinazioni di farmaci *long-acting* (LA) già in fase avanzata di sviluppo e su potenziali nuovi candidati.

Edgar T. Overton ha presentato i risultati dello studio randomizzato in aperto *ATLAS-2M* (#34) che ha dimostrato la non inferiorità della somministrazione bimestrale (Q8W) di cabotegravir (CAB) + rilpivirina (RPV) LA per via intramuscolare rispetto alla somministrazione mensile (Q4W). In particolare, dopo 48 settimane, la proporzione di pazienti con risposta virologica (HIV-RNA < 50 copie/ml) era del 94,3% e del 93,5%, mentre la proporzione di quelli con mancata risposta virologica (HIV-RNA > 50 copie/ml) era l'1,7% rispetto all'1%. Le reazioni nel sito di iniezione (ISR) erano di grado 1-2 nel 98% nei casi e portavano a sospensione solo nell'1% dei casi in ambedue i bracci. All'analisi dei PROs i pazienti preferivano la formulazione Q8W.

I risultati a 96 settimane dello studio *FLAIR* (*Orkin C et al*, #482), inoltre, hanno confermato la non inferiorità di CAB + RPV LA rispetto a dolutegravir/abacavir/lamivudina (DTC/ABC/3TV) con una identica proporzione di pazienti con HIV-RNA > 50 cp/ml (9/283; 3,2%). Nessun fallimento virologico aggiuntivo è stato evidenziato nei pazienti in terapia con cabotegravir+rilpivirina LA rispetto alla settimana 48. Anche in questo studio gli eventi avversi più comuni erano rappresentati dalle ISR, che però è una rara causa di interruzione della terapia. **Susan Ford** (#466) ha, inoltre, presentato i dati relativi alla "coda farmacocinetica" delle concentrazioni di CAB e RPV LA negli studi *LATTE-2* e *FLAIR*. Lo studio ha mostrato come l'emivita plasmatica di CAB fosse pari a 6,4 (2,3-14,7) settimane e quella di RPV a 29,6 (15,2-56,7). A 12 mesi dalla sospensione della terapia, CAB (LA) era rilevabile nel 32% dei casi, mentre RPV lo è nel 100% dei casi.

Oggi l'attenzione del clinico, oltre che sull'efficacia della terapia, si deve focalizzare sul monitoraggio del peso e della composizione corporea e di tutte le comorbidità metaboliche

vita plasmatica di CAB fosse pari a 6,4 (2,3-14,7) settimane e quella di RPV a 29,6 (15,2-56,7). A 12 mesi dalla sospensione della terapia, CAB (LA) era rilevabile nel 32% dei casi, mentre RPV lo è nel 100% dei casi.

Eric Daar (#469) ha presentato dati riguardanti la relazione dose-risposta per l'inibitore del capsido LA GS-6207. Lo studio ha mostrato come dopo una singola somministrazione sottocutanea si sia ottenuta un'ottima risposta virologica e come i dosaggi compresi tra 50 e 450 mg portino a una maggiore riduzione dell'HIV-1 RNA al giorno 10 (range: 1.8- 2.2 log₁₀ copie/mL) rispetto ai 20 mg (1.4 log₁₀ copie /mL). I risultati ottenuti supportano l'ulteriore sviluppo clinico del farmaco sia nei pazienti naive che pretrattati con trial già in corso. L'utilizzo di INSTI, l'etnia africana, il sesso femminile e la cosomministrazione di TAF sono alcuni tra i fattori associati all'accumulo di peso nelle persone con HIV. L'analisi a 96 settimane dello studio *ADVANCE* ha confermato un maggiore aumento di grasso viscerale e sottocutaneo (*Hill A et al*. #81) e suggerito un maggior rischio di sviluppo di sindrome metabolica soprattutto se DTG era associato a TAF. Un sottostudio dell'*ADVANCE* (*Griesel R, et al*. #82) ha, inoltre, evidenziato i dati sulla valutazione dell'impatto degli SNP di perdita di funzione del gene CYP2B6 sull'aumento di peso associato a efavirenz.

I risultati hanno dimostrato che i metabolizzatori lenti o intermedi presentavano, a parità di *backbone* nucleosidico, un minor aumento di peso mentre nei rapidi quest'ultimo era paragonabile a quello registrato con DTG.

Moving Fourth: un obiettivo di salute a lungo termine per le persone che vivono con HIV

■ **Giovanni Guaraldi**

Clinica delle Malattie Infettive, Università di Modena e Reggio Emilia

Nel 2016, UNAIDS ha proposto l'obiettivo per la lotta all'HIV per il 2020 definendo il goal "90-90-90": diagnosticare il 90% di tutte le persone sieropositive, offrire la terapia antiretrovirale (ART) al 90% di quelli diagnosticati e ottenere la soppressione virale per il 90% di quelli trattati (1).

Più recentemente, *Lazarus et al.* hanno suggerito per così dire un *addendum* proponendo un ambizioso quarto obiettivo, definito appunto il "quarto 90", che si propone, nonché auspica, che il 90% delle persone con soppressione della carica virale abbia una qualità di vita ottimale (2).

Un gruppo di ricercatori e di attivisti rappresentanti della *community* HIV ha preso molto sul serio questa proposta costituendo un gruppo di studio, il *Moving Fourth Steering Committee*, che si è riunito in molteplici occasioni per discutere le sfide che affrontano le persone che vivono con HIV (PLWH) al di là del raggiungimento della soppressione virale. In questo tavolo di lavoro, che ho avuto

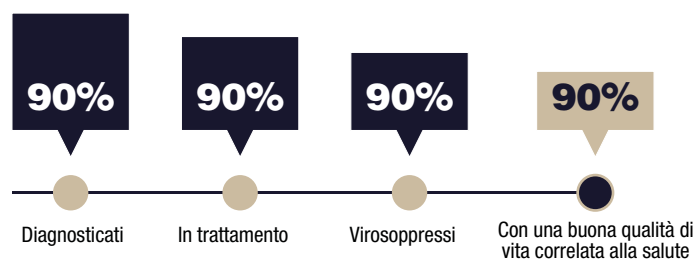
l'onore di coordinare, e che tutt'ora si incontra periodicamente, si sono esplorate idee e formulate raccomandazioni specifiche potenzialmente utili alla cura, supportando la salute e il benessere a lungo termine delle PLWH (3).

Verso nuovi obiettivi di salute

La chiave di lettura, definita "il Libro bianco" del *Moving Fourth Steering Committee* è la necessità di uno spostamento dell'attenzione dai parametri della "malattia" da HIV, a un quadro più ampio di "salute" delle PLWH, in un approccio contemporaneamente individualizzato e universale, cioè indipendente dallo stato socio-economico o dalla localizzazione geografica dell'individuo. L'approccio deve essere sostenuto da una reciproca responsabilità sia dell'operatore sanitario che del

Il *Moving Fourth Steering Committee* propone una visione per il futuro delle cure per HIV incentrato sul raggiungimento del quarto 90, spostando l'attenzione dalla "malattia" da HIV alla "salute" della persona che vive con HIV

■ FIG. 1 Oltre la soppressione virale: la nuova frontiera



Il controllo dell'infezione da HIV non elimina necessariamente le altre enormi sfide associate con la malattia: gravi comorbidità non infettive, depressione, ansia, stress economico, timore di trasmettere il virus ad altri, incertezza sull'aver una vita di relazione e esperienze o timori di discriminazione- questi ed una schiera di altri argomenti fanno sì che le persone con HIV non possano relegare l'infezione in un ambito periferico della propria vita quotidiana.

Lazarus JF, et al. BMC Med 2016; 14:94

FIG. 2 Obiettivo per tutti - Obiettivo per me: vita sana con HIV



Le persone che vivono con HIV vanno sostenute nella modifica degli stili di vita, in un percorso informato e consapevole

paziente al raggiungimento di una vita sana e di una salute a lungo termine con HIV (Figura 1). E' indubbio che le tante linee guida per il trattamento di HIV siano tutte incentrate sulla malattia, e manchino di una visione più ampia di "salute", necessaria per un approccio individualizzato (4). L'enfasi per il trattamento rimane la stessa di 30 anni fa: un'attenzione primaria al raggiungimento della soppressione virale; alla gestione delle comorbidità non infettive HIV-relate; alla valutazione del rischio di interazioni farmaco-farmaco. Restano, invece, alquanto generiche e nebulose le indicazioni su come valutare la qualità della vita e su come migliorarla. Le linee guida accennano appena agli interventi di controllo della poli-terapia, all'uso di strumenti tecnologici quali app e dispositivi indossabili per il raggiungimento di stili di vita ottimali; o a specifici interventi per la salute sessuale o la lotta allo stigma.

La raccolta dei Patient Related Outcomes

In un contesto di sempre maggiore eterogeneità dei bisogni di salute delle PLWH, come raggiungere uno stato di salute a lungo termine al di là e oltre il raggiungimento di una carica virale soppressa? Esiste innanzitutto una responsabilità nel saper raccogliere i dati appropriati, i così detti Patient Reported Outcomes (PROs), da parte dell'operatore sanitario e di consapevolezza da parte della persona con HIV (5).

È fondamentale che l'operatore sanitario sappia quali domande porre per avere un quadro completo dello stato di salute di una persona. Da notare,

che in molti casi un profilo di salute subottimale viene considerato "normale" semplicemente perché non vengono poste le corrette domande. Parallelamente le PLWH devono essere sostenute nel cambiamento degli stili di vita (sospensione del fumo, dieta e attività fisica), in un percorso che parte dall'informazione e dalla consapevolezza (Figura 2).

Per un uso responsabile delle tecnologie digitali

Al momento, ci sono indicazioni ancora limitate sulle tecnologie digitali nel miglioramento della vita sana a lungo termine con l'HIV o sulla sicurezza dei dati dei pazienti nell'ambiente digitalizzato. Sebbene siano già disponibili alcune iniziative che mirano a consentire ai pazienti di gestire gli aspetti delle proprie cure insieme ai loro medici (ad esempio *Aging Smart* o l'app *Happi* (www.happiapp.eu) (Figura 3) per i pazienti olandesi e gli operatori sanitari), attualmente c'è poca coerenza, e gli approcci variano tra e all'interno dei paesi, a seconda del singolo operatore sanitario e dei sistemi sanitari locali. Inoltre, è necessario mantenere un equilibrio tra la necessità di un approccio multidimensionale al trattamento e le esigenze emotive dei pazienti che spesso desiderano un operatore sanitario primario a cui affidarsi in particolare.

Una nuova presa in carico delle PLWH

Il "Libro bianco" propone un framework di presa in carico della PLWH progettato per facilitare gli operatori sanitari e i pazienti che lavorano insieme, incoraggiando la responsabilità condivisa e garantendo che gli obiettivi di entrambe le parti siano considerati in un ciclo continuo che segue i passaggi seguenti:

- **Chiedi e misura**, che propone di:
- adottare un approccio proattivo alla valutazione

FIG. 3 Happi rende la vita più facile



La tecnologia ha il potenziale per facilitare questo cambiamento ai fini di migliorare salute e benessere a lungo termine delle persone che vivono con HIV

le persone a contare i loro passi per il bene di contarli, ma perché hanno malattie cardiovascolari o perché fumano. Discutere di ciò che è stato mi-

della salute di ciascuna PLWH e al processo decisionale terapeutico, iniziando ponendo le domande giuste

■ comprendere la gerarchia del paziente di importanza dei sintomi

■ incoraggiare e responsabilizzare ciascun paziente a impegnarsi nella gestione della propria vita sana a lungo termine e fornire informazioni che favoriranno un approccio più collaborativo al processo decisionale

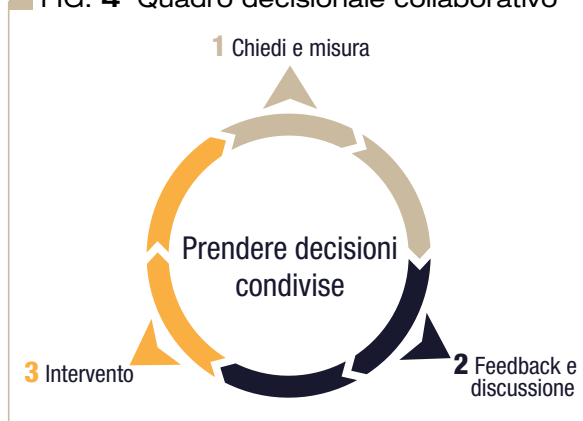
■ *Feedback e discussione* che propone di restituire le informazioni di salute alla PLWH

■ *Intervento* che prevede di supportare continuamente l'individuo a condividere le proprie informazioni e comprenderne la rilevanza nella scelta dell'intervento appropriato. Una volta chiarito il quadro completo dello stato di salute dell'individuo, occorre garantire la collaborazione e l'accordo reciproco tra l'operatore sanitario e la PLWH sugli obiettivi individuali di cura e la scelta degli interventi per raggiungere tali obiettivi.

L'obiettivo finale non è tanto chiedere, misurare e rispondere, ma porsi la domanda sui motivi alla base di quelle domande, misurazioni e incontri di *feedback*. Gli operatori sanitari non incoraggiano

surato e i motivi, consentirà al paziente di essere coinvolto nella scelta dell'intervento, sia che si tratti di aumentare il conteggio dei passi, o di smettere di fumare o di assumere un farmaco per ridurre la pressione arteriosa (Figura 4).

FIG. 4 Quadro decisionale collaborativo



Medici e PLWH devono collaborare e concordare gli obiettivi individuali di cura, considerando le priorità di entrambe le parti nella valutazione e nel processo decisionale terapeutico

Bibliografia

1. UNAIDS. 90-90-90. An ambitious treatment target to help end the AIDS epidemic. http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/90-90-90_en_0.pdf
2. Lazarus J V, Safreed-Harmon K, Barton SE, et al. Beyond viral suppression of HIV - the new quality of life frontier. BMC Med. England; 2016.14; 94 <https://doi.org/10.1186/s12916-016-0640-4>
3. Guaraldi G, Arends J, Buhk T, et al. "Moving Fourth": A Vision Toward Achieving Healthy Living with HIV Beyond Viral Suppression. AIDS Rev. 2019;21(3):135-142
4. Adults and Adolescents Living with HIV Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents Living with HIV Developed by the DHHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults. 2019 <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/1/adult-and-adolescent-arv/0>
5. Langebeek N, Kooij KW, Wit FW, et al. Impact of comorbidity and ageing on health-related quality of life in HIV-positive and HIV-negative individuals. AIDS 2017;31(10):1471-1481.

Symtuza®

In pazienti con HIV-1
naïve e ART-experienced¹

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

GO FAR!



SYMTUZA®: UN IMPORTANTE PASSO PER UNA TERAPIA ANTIRETROVIRALE PIÙ SEMPLICE PER TUTTI E OVUNQUE.²

Classe di rimborsabilità: H.

Classificazione ai fini della fornitura: medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti - infettivologo (RNRL).

SYMTUZA® 800 mg/150 mg/200 mg/10 mg - 30 compresse rivestite con film - Flacone HDPE - A.I.C. n. 045660014/E.

Prezzo al pubblico: € 1.650,93.*

*Sono fatte salve eventuali riduzioni e/o modifiche imposte dall'Autorità Sanitaria competente.

Bibliografia

1. Symtuza®. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto. 2. Negro E, Clotet B. Expert Opin Pharmacother 2018; 19 (8): 929-34.

indHIViduality

janssen
PHARMACEUTICAL COMPANIES
of Janssen-Cilag

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

