

ReAdfiles

Fondata da **Mauro Moroni**

Trimestrale di aggiornamento medico

pagina 5

Editoriali

L'equivalenza terapeutica: è giusto introdurla nella pratica clinica?

L'emergenza COVID-19 nei reparti di Malattie Infettive italiani

pagina 10

Percorsi clinici

Ruolo della diagnostica virologica: anticorpi anti SARS-CoV-2

Diagnosi differenziale di SARS-CoV-2: esami strumentali specialistici ORL

Terapia dell'infezione da SARS-CoV-2: le certezze

Interferon e COVID-19

Patologia cronica da HIV durante l'epidemia da COVID-19: gestione ospedale-territorio e primi risultati

Gestione delle persone con HIV durante la pandemia COVID-19: raccomandazioni delle Società Scientifiche internazionali

La terapia dell'epatite cronica C nel paziente anziano

Dalla soppressione alla cura nella terapia dell'epatite B: il ruolo dei NAPs e dell'approccio multi-target

Impatto della steatosi epatica sulla malattia da COVID-19

La terapia antibiotica appropriata: il punto di vista del farmacologo clinico

Controversie d'attualità

pagina 53

Meeting Reports

23rd International AIDS Conference Virtual
6-10 luglio 2020

The Digital International Liver Congress 2020
27-29 agosto 2020



BIKTARVY[®] ▼

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



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

Deposito presso AIFA in data 19/05/2020 - Cod. HIV2004

Editoriali

- L'equivalenza terapeutica: è giusto introdurla nella pratica clinica? pag. 5
Mario Eandi
- L'emergenza COVID-19 nei reparti di Malattie Infettive italiani pag. 8
Marco Rizzi

Percorsi clinici

- Ruolo della diagnostica virologica: anticorpi anti SARS-CoV-2 pag. 10
Alessia Lai
- Diagnosi differenziale di SARS-CoV-2: esami strumentali specialistici ORL pag. 13
Lino Di Rienzo Businco, Pasquale Longo, Federica Tortorella, Silva Pavaci, Andrea Di Rienzo Businco
- Terapia dell'infezione da SARS-CoV-2: le certezze pag. 15
Antonella Castagna, Luca Meroni, Stefano Rusconi
- Interferon e COVID-19 pag. 22
Guido Antonelli
- Patologia cronica da HIV durante l'epidemia da COVID-19: gestione ospedale-territorio e primi risultati pag. 25
Carlo Signorelli, Roberto Croci
- Gestione delle persone con HIV durante la pandemia COVID-19: raccomandazioni delle Società Scientifiche internazionali pag. 32
Antonio Di Biagio, Sergio Lo Caputo
- La terapia dell'epatite cronica C nel paziente anziano pag. 36
Marco Tabone, Enrico Morello, Andrea Marengo
- Dalla soppressione alla cura nella terapia dell'epatite B: il ruolo dei NAPs e dell'approccio multi-target pag. 38
Alfredo Marzano
- Impatto della steatosi epatica sulla malattia da COVID-19 pag. 42
Francesca R. Ponziani
- La terapia antibiotica appropriata: il punto di vista del farmacologo clinico pag. 45
Federico Pea
- **Controversie d'attualità**
 - PROs: obiettivo virtuoso, strumenti adeguati? pag. 49
Antonella Cingolani, Paolo Maggi
 - Cambiare da tenofovir a tenofovir alafenamide nell'epatite cronica B? pag. 51
Maurizia Rossana Brunetto

Meeting reports

- 23rd International AIDS Conference Virtual pag. 53
6-10 luglio 2020
Vincenzo Spagnuolo
- The Digital International Liver Congress 2020 pag. 56
27-29 agosto 2020
Silvia Martini, Mario Rizzetto, Luca Vittorio Valenti

ReAdfiles

TRIMESTRALE DI AGGIORNAMENTO MEDICO
N. 3 SETTEMBRE 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. Faggioli, Bergamo; M. Falcone, Pisa; M. Fasano, Bari; F. Franzetti, Busto
Arsizio (VA); M. Giuliano, Roma; P. Lampertico, Milano; M. Lichtner, Latina; S. Lo Caputo, Foggia;
G. Madeddu, Sassari; F. Maggiolo, Bergamo; G.C. Marchetti, Milano; A. Marzano, Torino;
L. Meroni, Milano; L. Milazzo, Milano; G. Missale, Parma; S. Petta, Palermo; C. Pinnetti, Roma;
D. Prati, Milano; M. Puoti, Milano; S. Rusconi, Milano; V. Svicher, Roma; C. Torti, Catanzaro;
L.V. Valenti, Milano; M. Venditti, Roma; M. Viganò, Milano

COMITATO SCIENTIFICO:

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

EDITORE

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

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

Direttore Responsabile: **F. Tacconi**

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

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

Direzione grafica: **F. Tacconi**

Impaginazione: **M. Compostini**

Segreteria di Redazione: **A. Nespolon, E. Valli**

Stampa: **Magicgraph srl, Busto Arsizio (VA)**

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

L'equivalenza terapeutica: è giusto introdurla nella pratica clinica?

■ Mario Eandi

Ordinario di Farmacologia Clinica, Università degli Studi di Torino

Il termine "equivalenza terapeutica" richiama istintivamente l'idea che sia indifferente scegliere l'una o l'altra alternativa per trattare un dato paziente, e, pertanto, sia conveniente acquisire quella meno costosa. Tuttavia, il medico competente non ama e non dovrebbe mai lasciare la scelta al caso o consentire che altri scelgano per lui, neppure quando l'equivalenza terapeutica tra alternative è stata definita in modo razionale secondo i canoni scientifici della "Medicina basata sulle prove" (EBM).

Secondo i paradigmi scientifici accreditati, due medicinali sono considerati equivalenti quando i risultati di specifici trial di equivalenza terapeutica provano che la differenza tra le efficacie medie dei medicinali confrontati non supera, con elevata probabilità, un prefissato range di variazione considerato accettabile sotto il profilo clinico.

Due prodotti medicinali non sono mai uguali, al massimo sono equivalenti, ma stimare l'equivalenza terapeutica è un'operazione che presenta particolari difficoltà logiche e metodologiche, differenti in funzione della tipologia dei medicinali da confrontare. Un prodotto

La scelta tra alternative terapeutiche è un problema complesso in cui occorre considerare che due farmaci non sono mai uguali e che la loro equivalenza dipende dal fatto che l'alternativa può essere rappresentata da farmaci generici, biosimilari o "brand"

"generico" (in Italia chiamato "equivalente"), copia del "brand" con brevetto scaduto, contiene una medesima quantità dello stesso farmaco di sintesi, ha una formulazione simile, la stessa posologia e via di somministrazione. Nella maggior parte dei casi la loro equivalenza terapeutica viene accertata con un test di bioequivalenza di popolazione, confrontando la biodisponibilità sistemica dei due medicinali su un campione di volontari sani. Non è, invece, richiesto testare l'equivalenza individuale.

Pertanto, non si può escludere che in alcuni pazienti il "generico" possa risultare non equivalente all'originatore, soprattutto quando si tratta di farmaci con una "finestra terapeutica" ristretta.

Più complesso è stimare l'equivalenza terapeutica tra un medicinale "biosimilare" ed il suo "brand" originatore: i loro principi attivi di natura biologica possono presentare qualche differenza strutturale (es. nella glicosilazione). Queste differenze, che non modificano il meccanismo d'azione, inducono a documentare l'equivalenza terapeutica mediante trial di equivalenza clinica in almeno una delle indicazioni terapeutiche approvate per l'originatore. Anche in questo caso viene stimata l'equivalenza terapeutica di popolazione e non l'equivalenza individuale.

Stimare l'eventuale equivalenza terapeutica tra due medicinali "brand" autorizzati per una medesima indicazione terapeutica (trattamento dell'infezione cronica da HCV) ma differenti per contenuto di principi attivi (ad es. sofosbuvir/velpatasvir vs glecaprevir/pibrentasvir), formulazione farmaceutica, caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche, posologia e modalità di somministrazione, è una sfida che richiede molte più cautele per il numero di variabili in gioco. Si deve, innanzitutto, sottolineare che l'AIC di un nuovo medicinale "brand", anche quando proposto per un'indicazione già coperta da altri medicinali, viene rilasciata in base a studi di superiorità o di non-inferiorità mentre non sono indispensabili gli studi di equivalenza terapeutica. Stimare l'equivalenza terapeutica tra farmaci differenti è più oneroso ed impegnativo, richiede normalmente una dimensione dei campioni più ampia rispetto ai test di superiorità o di non-inferiorità e non è un obiettivo interessante per l'industria farmaceutica innovativa.

Non potendo testare l'equivalenza terapeutica su base individuale, il giudizio del medico deve anche tenere conto dell'esperienza maturata con i propri pazienti

I rari studi clinici di equivalenza terapeutica, analogamente a quelli di superiorità e di non inferiorità, sono progettati fissando un end-point principale di valutazione ed eventuali altri end-point secondari, scelti in funzione della malattia da trattare e dei benefici/rischi attesi. La valutazione degli end-point avviene su campioni di pazienti selezionati, riducendo le possibili fonti di variabilità della risposta

presenti in una popolazione reale. La variabilità della risposta ovviamente non viene eliminata; pertanto, il valore del singolo parametro di efficacia e/o sicurezza di ciascun medicinale viene espresso come tendenza centrale (media o mediana) e relativa distribuzione (range, percentili, limiti fiduciali, ecc.). L'equivalenza terapeutica è stimata sulla differenza tra tendenze centrali entro un range accettabile di variabilità ed è perciò una stima della equivalenza di popolazione, ma non di quella individuale. Stimare l'equivalenza terapeutica individuale richiederebbe produrre la prova che i due medicinali hanno un profilo di efficacia/sicurezza non significativamente differente nello stesso paziente, ma ciò non è quasi mai possibile perché la dinamica di una malattia, anche quando è cronica, è praticamente sempre unidirezionale.

Nella maggior parte di casi, dunque, non disponendo di uno studio testa-testa, l'eventuale equivalenza terapeutica tra due medicinali differenti per principio attivo può essere stabilita soltanto confrontando indirettamente il loro profilo terapeutico, assumendo come riferimento comune le relative differenze con il placebo o con un altro comparatore attivo. Le analisi statistiche necessarie, eventualmente associate ad adeguate tecniche di metanalisi, sono più complesse e portano a conclusioni meno robuste seppure indicative. In ogni caso occorre molta cautela nel valutare l'eventuale equivalenza terapeutica confrontando semplicemente i profili terapeutici ottenuti da studi diversi senza adottare adeguate tecniche statistiche.

Dunque, il medico che deve scegliere quale medicinale prescrivere al suo paziente, tra quelli ritenuti equivalenti, può disporre di una conoscenza scientifica importante: in una popolazione di pazienti alla quale (forse) appartiene anche il suo paziente, la probabilità di risposta terapeutica a ciascuno dei medicinali alternativi non è tanto differente da essere rilevante sul piano clinico. Il medico, tuttavia, non conosce quale sia la probabilità che il suo paziente risponda in modo equivalente o non equivalente ai farmaci alternativi disponibili; in altri termini, non può conoscere quale posizione occupi il suo paziente sulle curve di distribuzione delle risposte terapeutiche stimate su un campione di pazienti.

Il problema della scelta tra alternative equivalenti può apparire paradossalmente più complesso al medico curante quando percepisca di dover scegliere responsabilmente affidandosi non al caso ma alla sua sapienza clinica, unica risorsa intelligente capace di confrontare le caratteristiche e le condizioni cliniche specifiche del paziente con il modello di paziente medio generato dalla ricerca scientifica. Il suo giudizio è basato anche sulla propria esperienza e sul valore soggettivo che ha maturato utilizzando i diversi medicinali sui suoi pazienti.

I medicinali, tuttavia, hanno un valore non solo clinico, ma anche sociale ed economico. Questi valori che coinvolgono anche la professione del medico, possono e devono essere utilizzati per decidere la scelta tra equivalenti terapeutici. Per il SSN che si accolla il costo delle terapie, la scelta tra equivalenti basata sull'analisi "minimizzazione dei costi" è quella razionale da perseguire perché risparmia risorse e rende più efficiente l'assistenza sanitaria. Analogamente per la società risparmiare risorse può contribuire a realizzare un'assistenza più equa nella popolazione. Il medico che prescrive i farmaci fa parte della società ed anche deontologicamente non può esimersi dal considerare le ripercussioni economiche e sociali come fattori che indirizzano eticamente le sue scelte. Tuttavia la discrezionalità del medico nel scegliere tra equivalenti non può essere limitata o impedita con vincoli normativi finalizzati al risparmio sulla spesa farmaceutica, che talvolta sono percepiti in modo conflittuale dalla classe medica.

L'equivalenza terapeutica richiama immediatamente il concetto di concorrenza che i gestori del budget farmaceutico tendono a concretizzare in tecniche di risparmio, in ciò supportati anche da recenti leggi e norme nazionali e regionali. Risparmiare è importante per garantire, almeno in parte, la sostenibilità finanziaria del SSN. Tuttavia, il risparmio deve favorire anche e soprattutto l'efficienza e l'equità del SSN e questi obiettivi difficilmente possono essere raggiunti senza la partecipazione attiva dei medici. Infatti, è il medico curante che segue il paziente e verifica l'efficacia/tollerabilità dei farmaci prescritti sul singolo paziente; solo il medico può gestire l'eventuale sostituzione di un medicinale con un altro equivalente; solo il medico può apprezzare il valore

Pur in un'ottica di sostenibilità finanziaria della spesa farmaceutica, al medico deve essere sempre garantita la possibilità di scegliere liberamente tra equivalenti terapeutici per assicurare la cura migliore al paziente

complessivo, clinico economico sociale, di poter scegliere liberamente tra equivalenti terapeutici, dovendo responsabilmente garantire la migliore cura al suo paziente e l'efficienza complessiva del SSN.

L'emergenza COVID-19 nei reparti di Malattie Infettive italiani

■ Marco Rizzi

Direttore della UOC Malattie Infettive, ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo
Presidente della sezione Regione Lombardia della Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali

L'epidemia da SARS-CoV-2 si è diffusa in Italia in modo molto disomogeneo; va aggiunto che COVID-19 ha investito sistemi sanitari regionali molto diversi, all'interno dei quali sono maturate a fronte dell'epidemia risposte gestionali ed organizzative differenti. In molti casi i reparti di Malattie Infettive sono stati ampliati e, nelle aree geografiche più colpite, trasformati di fatto in ambiti di terapia sub-intensiva respiratoria; in diversi ospedali sono stati creati nuovi, aggiuntivi reparti di Malattie Infettive; in alcuni contesti sono stati inseriti infettivologi nello staff medico di reparti di altra specialità per renderli più idonei a curare le persone con malattia da coronavirus. Passato il picco epidemico si è poi posto il tema del follow-up per il gran numero di persone sopravvissute all'episodio acuto di malattia; le conoscenze in merito sono assai scarse, ma molti di questi pazienti potrebbero avere problemi di salute ancora attivi: secondo i primi dati bergamaschi a 1-3 mesi dall'episodio acuto il 30% dei pazienti presenta risultati francamente patologici alle prove di funzionalità respiratoria, per non dire dell'ancor più alta percentuale di



Il ruolo centrale degli infettivologi nella gestione dell'emergenza, nella pratica clinica e in tavoli tecnici ed unità di crisi, è stato agevolato dalla multidisciplinarietà che caratterizza questa branca

persone con valori di D-dimero persistentemente elevati, con quali implicazioni cliniche ancora non sappiamo. Anche sui percorsi di follow-up e sullo studio degli esiti a medio e lungo termine sono stati avviati in Italia vari progetti, con diversi modelli organizzativi.

A fronte di tanta varietà di risposte, è difficile descrivere in modo univoco quale è stato il ruolo dei reparti di Malattie Infettive di fronte all'emergenza COVID-19, ma alcuni tratti comuni di fondo possono essere identificati.

I reparti di Malattie Infettive

In Italia esiste una rete di unità di Malattie Infettive che copre in modo omogeneo l'intero territorio nazionale; è questa una caratteristica della rete ospedaliera del nostro paese,

che ha già dimostrato in passato il suo valore (valga tra tutti l'esempio della malattia da HIV); COVID-19 ha coinvolto molte competenze diverse (in particolare, dell'emergenza/urgenza, pneumologiche, intensivistiche, microbiologiche) ma in molti ospedali gli infettivologi hanno svolto un ruolo centrale nella gestione dell'emergenza, nella pratica clinica e nell'ambito di tavoli tecnici ed unità di crisi aziendali e sovra-aziendali. Questo ruolo è stato facilitato dalla propensione al lavoro multidisciplinare e multiprofessionale che gli infettivologi hanno sviluppato nel corso degli anni (consulenze, infezioni correlate all'assistenza, antimicrobial stewardship, vaccinazioni nelle persone "a rischio per patologia e/o condizione", ...): negli ospedali dove sono presenti gli infettivologi sono abituati a muoversi trasversalmente; questo è un aspetto della funzione infettivologica da consolidare e valorizzare come elemento caratterizzante la nostra disciplina.

Un infettivologo in ogni ospedale?

La maggior parte delle strutture di ricovero e cura italiane, pubbliche e private, sono prive di competenze infettivologiche proprie; nelle aree a maggior incidenza tutti questi

L'epidemia ha mostrato la necessità di rafforzare le funzioni infettivologiche di base presso tutti gli ospedali e di tutelarle in ogni percorso di cura

presidi sono stati coinvolti nella cura delle persone con COVID-19, ma l'epidemia da SARS-CoV-2 ha evidenziato la fragilità di questi ospedali sul fronte infettivologico ed igienistico: in molti ambiti territoriali i centri di Malattie Infettive hanno fatto un grande sforzo per raggiungere gli ospedali privi di proprie risorse infettivologiche, offrendo consulenze, condividendo protocolli ed istruzioni operative, definendo modalità di referral: il tutto, spesso,

in assenza di formali rapporti di collaborazione ed integrazione operativa. Il ripensamento critico dell'esperienza COVID-19 deve portare all'attenzione dei decisori quanto sia importante che alcune funzioni infettivologiche di base siano assicurate presso tutti gli ospedali; expertise e risorse infettivologiche devono essere messe in condivisione con le aziende ospedaliere prive di unità di Malattie Infettive, in una logica organizzativa di rete.

La rete territoriale

L'epidemia da SARS-CoV-2 ha coinvolto pesantemente il territorio: basti citare quanto accaduto in alcune Residenze Sanitarie Assistenziali lombarde, che in qualche caso hanno perso a causa di COVID-19 molti, troppi ospiti; visto l'accaduto, sono già pervenute richieste di attivazione di collaborazioni infettivologiche; non occorre un infettivologo in ogni RSA, ma certo occorre presidiare alcune funzioni infettivologiche ed igienistiche di base in ogni percorso di cura.

L'evento COVID-19 ha rappresentato uno "stress test" straordinario per il nostro sistema sanitario e per le unità di Malattie Infettive: dobbiamo cogliere l'occasione per rivedere assieme ai nostri interlocutori istituzionali il ruolo della nostra disciplina, individuando punti di forza e di debolezza nella distribuzione sul territorio, nelle dimensioni delle singole unità, nell'organico, nel modello organizzativo e nelle modalità gestionali; in questo modo potremo affrontare al meglio COVID-19 (nella fase acuta e nelle conseguenze di medio e lungo termine), ma anche gestire in modo adeguato altri futuri problemi infettivologici emergenti e riemergenti, ed i molti temi dei quali dovremo continuare (tornare) ad occuparci quotidianamente nei nostri ospedali e nei nostri territori.

Ruolo della diagnostica virologica: anticorpi anti SARS-CoV-2

■ Alessia Lai

Laboratorio di Malattie Infettive, Dipartimento di Scienze biomediche e cliniche “L. Sacco”, Università degli Studi di Milano

Una tempestiva e accurata diagnosi dell'infezione da SARS-CoV-2 è essenziale per il controllo dell'epidemia, la definizione delle misure di protezione e la gestione terapeutica dei pazienti. Ad oggi, sia l'ECDC (*European Centre for Disease Prevention and Control*) sia il WHO (*World Health Organization*) raccomandano l'identificazione del genoma virale mediante l'uso della RT-PCR in campioni respiratori (preferenzialmente tamponi nasali/faringei). Nonostante tale metodica sia considerata il *gold standard* per la diagnosi di COVID-19, sono state descritte numerose limitazioni pre analitiche e analitiche che includono l'invasività dell'ottenimento del campione, le tempistiche per il processamento e l'analisi del dato, gli elevati costi, la necessità di operatori specializzati e di laboratori certificati. Cosa ancora più importante, la sensibilità del metodo può variare in base alla qualità del campione e allo stadio di severità della malattia, portando ad una percentuale di falsi-negativi stimata intorno al 20% (1). Infine, tale analisi non consente uno *screening* rapido e massivo al livello di popolazione, soprattutto in condizioni o paesi con limitate risorse. Data l'emergenza globale e la necessità di trovare metodi diagnostici alternativi per alleviare la pressione sui laboratori e sulle strutture sanitarie, numerosi test sierologici, economici e convenienti, sono stati sviluppati e hanno raggiunto il mercato.

Ruolo attuale e futuro dei test anticorpali

Attualmente il ruolo dei test anticorpali si limita agli studi epidemiologici e di sieroprevalenza, allo *screening* dei potenziali donatori convalescenti di plasma,

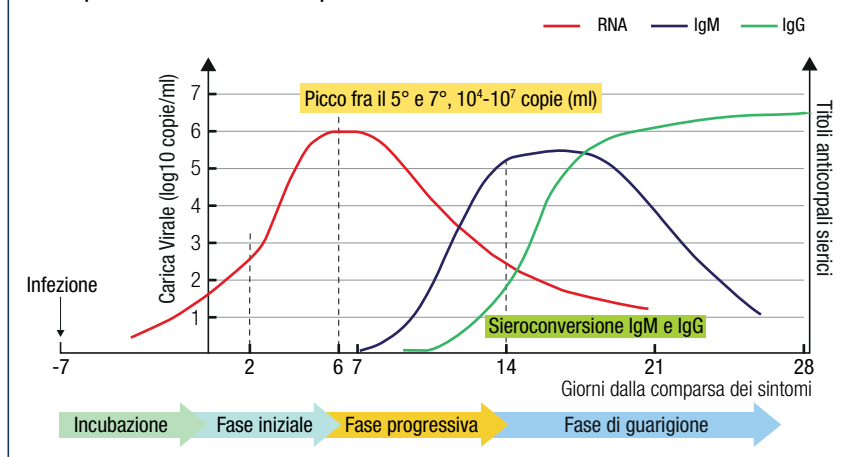
L'emergenza globale e la necessità di metodi alternativi alla diagnosi molecolare di SARS-CoV-2 hanno accelerato lo sviluppo e la disponibilità commerciale di molti test sierologici, economici e convenienti

alla valutazione dell'efficacia del vaccino e, in casi selezionati, come aiuto nella diagnosi di soggetti SARS-CoV-2 negativi alla RT-PCR in stadio avanzato di infezione o per i quali la raccolta del tampone non sia possibile. Il ruolo dei test sierologici evolverà in futuro anche in relazione ad una migliore conoscenza della risposta immunitaria contro il virus, all'identificazione dei correlati di immunità, al livello e alla durata dell'immunità a seguito di infezione o vaccinazione.

Risposta anticorpale

La dinamica temporale della risposta anticorpale contro SARS-CoV-2 vede le IgA riportate meno frequentemente rispetto alle IgM e IgG, con una diminuzione del loro incremento dopo il ventunesimo giorno. Le IgM risultano identificabili nella fase iniziale dell'infezione in media al quinto giorno (tra i 3 e i 7 giorni), mentre le IgG compaiono in media al quattordicesimo giorno (tra i 7 e i 25 giorni) raggiungendo il *plateau* al 21° giorno e persistendo per un periodo a tutt'oggi non definibile (**Figura 1**) (2). La definizione degli anticorpi potrà inoltre essere un importante strumento in grado di incrementare la sensibilità diagnostica della RT-PCR, specialmente attraverso l'identificazione delle IgM.

FIG. 1 Dinamiche temporali dell'RNA e degli anticorpi nei pazienti COVID-19 positivi



Il virus replica rapidamente nei primi giorni, raggiungendo un picco di circa 10^4 - 10^7 copie/mL nella fase iniziale o progressiva, per poi declinare al 14° giorno con carica virale per lo più inferiore a 10^4 copie/mL nella fase di guarigione

Kit disponibili e metodiche

I kit sierologici commerciali disponibili si basano sull'identificazione di diversi anticorpi (IgM, IgA, IgG o anticorpi totali) e del SARS-CoV-2 antigene (Subunità 1 della proteina *spike*, S1; la proteina del nucleo capsidico, NP; il recettore del dominio di legame, RBD), con una migliore specificità degli antigeni RBD e S1 rispetto a S e N. Diversi sono inoltre i metodi utilizzati, automatizzati come la chemiluminescenza (*chemiluminescence enzyme immunoassays*, CLIA), automatizzati o manuali come l'immunoassorbimento (*enzyme-linked immunosorbent assays*, ELISA) o test rapidi immunocromatografici (*lateral flow immunoassays*, LFIA). Questi ultimi risultano molto attrattivi per gli studi su larga scala di sieroprevalenza perché possono essere utilizzati come dispositivi *point of care* (POC) e forniscono risultati in meno di 15 minuti (Figura 2) con una elevata specificità (98%) e una sensibilità variabile a seconda delle casistiche analizzate (3).

I risultati degli studi di validazione

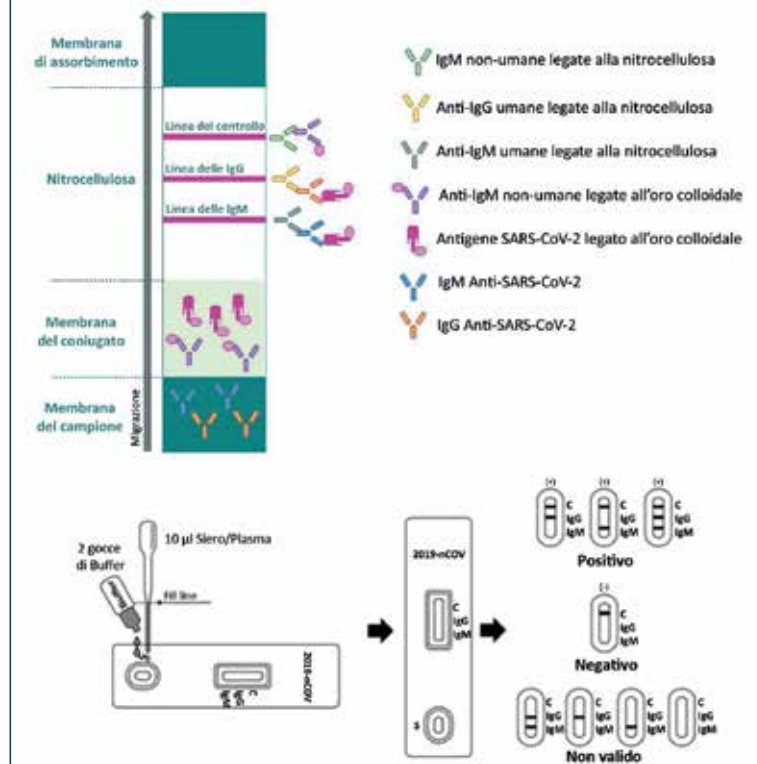
I diversi studi di confronto e di validazione dei test sierologici sono spesso difficili da valutare a causa del limitato numero di campioni testati e della differenza nelle casistiche selezionate.

Nello studio condotto da *Plebani et al.* (4) su 271

I risultati degli studi di confronto e validazione dei test sono difficili da valutare per il limitato numero di campioni testati e le differenti casistiche selezionate

soggetti (87 operatori sanitari, 64 pazienti COVID positivi, 19 soggetti autoimmuni e 101 donatori di sangue), la valutazione condotta su 5 differenti kit (Maglumi 200 Plus, Liaison SARS-CoV-2 S1/S2 IgG, iFlash- SARS-CoV-2, Euroimmun ELISA, Wantai SARS-CoV-2 Ab Rapid Test) ha evidenziato una concordanza tra le diverse metodiche CLIA del 96% e globalmente del 93%, maggiore quando i confronti venivano effettuati considerando il test ELISA e modificando il *cut off* dei CLIA. Lo studio di *Nicol et al.* (5) ha valutato con 3 differenti metodiche (Euroimmun ELISA, Abbott SARS-CoV-2 IgG, NG-Test IgG-IgM COVID-19) 141 sieri di pazienti RT-PCR positivi (n=82), 57 sieri (n=52) di soggetti con sintomatologia compatibile con COVID-19 ma RT-PCR negativi e 50 sieri pre COVID-19 ottenendo una comparabile attendibilità dei test nei campioni dopo i 14 giorni dall'esordio dei sintomi. Il confronto condotto tra Euroimmun ELISA, Epitepe, Abbott SARS-CoV-2 IgG, Ortho-Clinical Diagnostic anti-SARS-CoV-2, anche nello studio di *Theel et al.* (n=254, 149 donatori di sangue e 105 sieri collezionati tra gennaio e febbraio 2020) (6), ha dato risultati simili nei pazienti ospedalizzati e, con l'unica eccezione del test Epitepe, anche nei soggetti con forme di infezione moderate; Abbott e Ortho-Clinical Diagnostic anti-SARS-CoV-2 hanno inoltre mostrato una specificità superiore al 99%. La validazione del test Liaison SARS-CoV-2 effettuata tramite il confronto con il test Euroimmun ELISA (n=125, 81 campioni per specificità e 44 per sensibilità) non ha evidenziato una differenza significativa in termini di sensibilità e specificità per

FIG. 2 Struttura, esecuzione e interpretazione dei test rapidi immunocromatografici per l'identificazione degli anticorpi contro SARS-CoV-2



I test sierologici risultano utili nella diagnosi dei casi sospetti sia in combinazione con i test molecolari sia come test aggiuntivi nei casi sospetti negativi per la ricerca degli acidi nucleici, soprattutto durante la fasi progressiva e di guarigione

In conclusione, i test sierologici ad oggi non possono sostituire la RT-PCR, ma possono essere usati nella diagnosi dei casi sospetti sia in combinazione con i test molecolari sia come test addizionale nei casi sospetti negativi per la ricerca degli acidi nucleici, soprattutto nelle fasi progressiva e di guarigione, considerando anche che alcuni studi riportano che alcuni pazienti positi-

quanto riguarda le IgG, nonostante gli autori del lavoro sottolineino la necessità di modificare i *cut off* forniti dalle aziende a seguito dei due risultati dubbi del test Liaison SARS-CoV-2 rispetto ad un unico campione evidenziato in ELISA (7).

vi non sembrano sviluppare livelli quantificabili di IgG, né producono IgA e IgM pur risultando positivi al tampone nasofaringeo (4, 8), i livelli di IgM e IgG contro le proteine S e N correlano con il titolo della neutralizzazione del virus (9).

Bibliografia

1. Zhang W, Du RH, Li B, et al. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. *Emerg Microbes Infect.* 2020; 9:386-389.
2. Shi J, Han D, Zhang R, Li J, Zhang R. Molecular and Serological Assays for SARS-CoV-2: Insights from Genome and Clinical Characteristics. *Clin Chem.* 2020; 66:1030-1046.
3. Riccò M, Ferraro P, Gualerzi G, Ranzieri S, Henry BM, Said YB, Pyatigorskaya NV, Nevolina E, Wu J, Bragazzi NL, Signorelli C. Point-of-Care Diagnostic Tests for Detecting SARS-CoV-2 Antibodies: A Systematic Review and Meta-Analysis of Real-World Data. *J Clin Med.* 2020; 9:1515.
4. Plebani M, Padoan A, Negrini D, et al. Diagnostic performances and thresholds: The key to harmonization in serological SARS-CoV-2 assays? *Clin Chim Acta.* 2020; 509:1-7.
5. Nicol T, Lefevre C, Serri O, et al. Assessment of SARS-CoV-2 serological tests for the diagnosis of COVID-19 through the evaluation of three immunoassays: Two automated immunoassays (Euroimmun and Abbott) and one rapid lateral flow immunoassay (NG Biotech). *J Clin Virol.* 2020; 129:104511.
6. Theel ES, Harring J, Hilgart H, Granger D. Performance Characteristics of Four High-Throughput Immunoassays for Detection of IgG Antibodies against SARS-CoV-2. *J Clin Microbiol.* 2020; 58:e01243-20.
7. Tré-Hardy M, Wilmet A, Beukinga I, et al. Validation of a chemiluminescent assay for specific SARS-CoV-2 antibody. *Clin Chem Lab Med.* 2020; 58:1357-1364.
8. Infantino M, Grossi V, Lari B, et al. Diagnostic accuracy of an automated chemiluminescent immunoassay for anti-SARS-CoV-2 IgM and IgG antibodies: an Italian experience. *J Med Virol.* 2020; 24:10.
9. To KK, Tsang OT, Leung WS, et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2020; 20:565-574.

Diagnosi differenziale di SARS-CoV-2: esami strumentali specialistici ORL

■ Lino Di Rienzo Businco¹, Pasquale Longo¹, Federica Tortorella¹, Silva Pavaci¹, Andrea Di Rienzo Businco²

¹Dipartimento di Otorinolaringoiatria, Istituto di Medicina CONI Sport Lab - Roma, Unità di Ricerca Clinica, Società Italiana Diffusione Endoscopia e Ridottinvasività Operatoria, SIDERO Onlus, Roma,

²Resp. Servizio Allergologia Pediatrica, Ospedale Sandro Pertini, Roma

L'Italia è stato il primo paese Europeo coinvolto nel contagio da coronavirus SARS-CoV-2 con un elevato numero di pazienti infetti e morti, e si è trovata all'improvviso ad affrontare una grande sfida medico-sanitaria.

SARS-CoV-2 è un virus respiratorio che si diffonde principalmente attraverso il contatto con le goccioline del respiro delle persone infette (*droplets*) che si trovano nella saliva e vengono diffuse parlando, tossendo e starnutendo, attraverso contatti diretti personali o attraverso le mani; queste ultime, se contaminate, possono rappresentare un veicolo per bocca, naso o occhi.

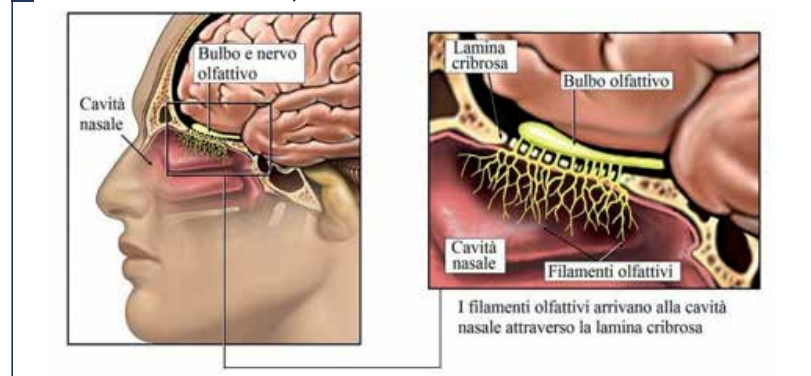
La diffusione dell'infezione da SARS-CoV-2 in Europa ha messo in evidenza una nuova presentazione atipica della malattia: alcuni pazienti hanno riportato quasi esclusivamente disfunzioni olfattive e gustative. La comparsa di disfunzione olfattiva (OD) nelle infezioni virali non è nuova in otorinolaringoiatria. Molti virus come rhinovirus, virus parain-

fluenzale, Epstein-Barr virus e alcuni coronavirus, possono comportare OD attraverso una reazione infiammatoria della mucosa nasale e dei turbinati e iperproduzione di rinorrea (1, 2). Tuttavia la disfunzione olfattiva legata all'infezione SARS-CoV-2 sembra particolare in quanto non è quasi mai associata alla rinorrea.

Le tecniche di studio della cellularità nasale hanno osservato numerosi danni a livello della mucosa nasale determinati dai virus. Uno dei più caratteristici, *ciliocytophthoria*, è il principale segno di danno cellulare, ed è caratterizzata da addensamento della cromatina nucleare, posizionamento ai margini del nucleo e comparsa di materiale di inclusione (corpi inclusi) e comparsa di granuli citoplasmatici. Lo studio sulla citologia nasale nei pazienti con SARS-CoV-2 ha dimostrato che tutti i pazienti mostrano pochissimi neutrofili e riduzione della stria ipercromatica sovranucleare senza

L'ipertrofia dei turbinati causata da SARS-CoV-2 rende difficoltoso alle molecole odorose lo stimolo dei recettori olfattori localizzati nelle cavità nasali e causa anosmia

■ FIG. 1 Cavità nasale, nervo e bulbo olfattivo



I test ORL come rinomanometria, trasporto muco-ciliare, esame citologico nasale e olfattometria rappresentano un ottimo strumento per lo screening di SARS-CoV-2

segni di cilioctoforia. Questo fa ipotizzare come il passaggio nasale di SARS-CoV-2 rappresenti uno *step* molto veloce di ingresso, capace di rapido danno olfattorio e sistemico, in accordo con il rilievo clinico di una minore espressione sintomatologica in chiave di rinite o sinusite (3). È interessante sottolineare la dimostrazione che l'antigene del virus è stato rilevato per la prima volta 60-66 ore dopo l'infezione ed è più abbondante nel bulbo olfattivo (4).

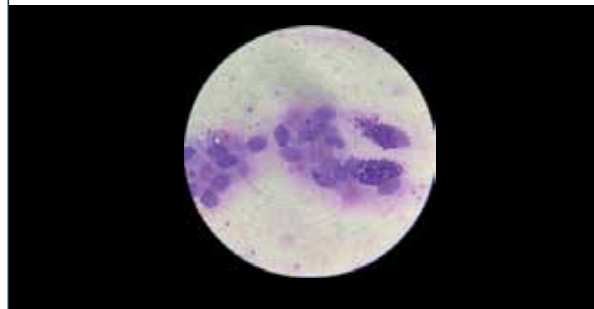
Quando i turbinati localizzati nel compartimento superiore del naso si gonfiano per l'infezione da SARS-CoV-2 risulta difficoltoso per le molecole odorose arrivare a stimolare i recettori olfattori che sono localizzati proprio nella parte alta delle cavità nasali provocando un'anosmia (Figura 1).

I test diagnostici

I test che si possono effettuare per l'identificazione del virus SARS-CoV-2 sono molteplici, ma quelli specialistici ORL come rinomanometria, trasporto muco-ciliare, esame citologico nasale e olfattometria rappresentano i *gold standard* veloci, semplici e non invasivi.

■ La rinomanometria valuta la resistenza e i flussi delle vie aeree in entrambe le cavità nasali e fornisce una valutazione dinamica della pervietà nasale mediante la misurazione di pressione ed il flusso aereo attraverso le fosse nasali durante gli atti respiratori.

■ FIG. 2 Esame citologico, tratto di striscio di citologia nasale, colorazione May-Grunwald-Giemsa, 1000x



■ Il trasporto muco-ciliare valuta la *clearance* mucociliare: l'aumento del tempo di trasporto muco-ciliare (TMC superiore a 15 minuti patologico) è un indicatore delle affezioni flogistiche delle alte vie respiratorie.

■ L'esame citologico nasale è un test in cui un piccolo prelievo mucoso mediante *probe* dedicato a livello del turbinato inferiore permette di definire la diagnosi della specifica rinite cellulare (Figura 2).

■ L'olfattometria valuta la capacità di percepire gli odori utilizzando sostanze odorose di differente tipologia.

Un'appropriata raccolta dei campioni risulta fondamentale per una corretta analisi di laboratorio, volta principalmente all'identificazione del materiale genetico virale. In particolare, per l'esecuzione dei test diagnostici molecolari si predilige il prelievo di campione biologico dai tratti respiratori alti (orofaringeo e rinofaringeo) e bassi (quando disponibile), attraverso l'utilizzo di tamponi a fibra sintetica con lunga asticella in plastica (5).

Questi test rappresentano un ottimo strumento per lo *screening*, permettendo di ridurre il numero dei soggetti con sintomi simil-SARS-CoV-2 che si recano presso il Pronto Soccorso.

Bibliografia

1. Suzuki M, Saito K, Min WP, et al. Identification of viruses in patients with post-viral olfactory dysfunction. *Laryngoscope* 2007; 117(2):272-277.
2. van Riel D, Verdijk R, Kuiken T. The olfactory nerve: a shortcut for influenza and other viral diseases into the central nervous system. *J Pathol* 2015; 235(2):277-287.
3. Gelardi M, Notargiacomo M, Ciprandi G. COVID-19 and Nasal Cytobrush Cytology. *Acta Cytologica* 2020; 64:397-398.
4. Li YC, Bai WZ, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol.* 2020; 92(6):552-555.
5. Zhang W, Du R-H, Li B, et al. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. *Emerg Microbes Infect.* 2020. 9(1): 386-389.

Terapia dell'infezione da SARS-CoV-2: le certezze

■ Antonella Castagna¹, Luca Meroni², Stefano Rusconi²

¹Scuola di Specializzazione in Malattie Infettive e Tropicali Università Vita-Salute San Raffaele, Unità Funzionale, Divisione Malattie Infettive, Istituto Scientifico San Raffaele, Milano

²Malattie Infettive, Dipartimento di Scienze Biomediche e Cliniche "Luigi Sacco", Università degli Studi di Milano

A oltre sei mesi dall'inizio della pandemia, presentiamo il punto su quelli che possono essere ad oggi considerati i più interessanti risultati terapeutici raggiunti dalla comunità scientifica internazionale nel campo di antivirali e antinfiammatori, e di altri approcci come l'utilizzo di eparina e di plasmaterapia da donatori convalescenti (**Figura 1**).

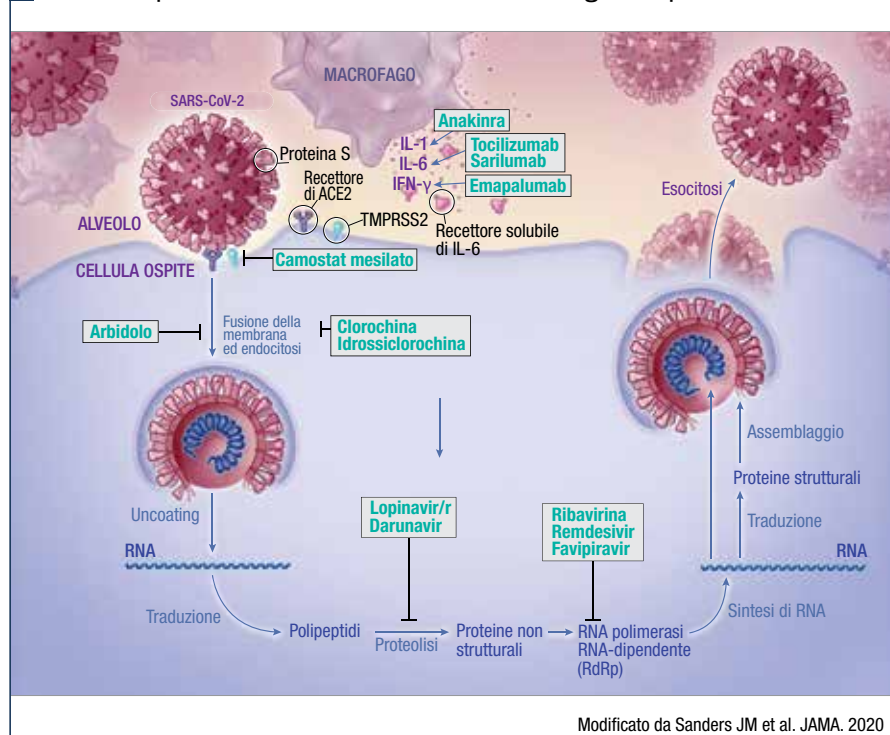
Remdesivir e antivirali

Remdesivir rappresenta un primo passo nella terapia di COVID-19: analogo nucleotidico inibitore della RNA polimerasi RNA-dipendente, inizialmente sviluppato con deludenti risultati clinici per la terapia di Ebola, ha dimostrato una

buona attività antivirale in fase preclinica sia in modelli "in vitro" che in modelli animali nei confronti di SARS-CoV-2. Con queste premesse e in presenza di un profilo di sicurezza del farmaco noto e di una dose definita (200 mg ev il primo giorno, 100 mg ev successivamente fino a un massimo di 10 giorni) è stato implementato, con una rapidità pari alla velocità della pandemia, un programma di sviluppo clinico articolato con l'obiettivo di definire il potenziale terapeutico di remdesivir nella

Tra i più promettenti bersagli farmacologici identificati dalla ricerca, le proteine non strutturali di SARS-CoV-2, come la RNA polimerasi RNA-dipendente (RdRp), target di remdesivir

FIG. 1 Replicazione di SARS-CoV-2 e bersagli terapeutici



TAB. 1 Remdesivir: i principali trial clinici randomizzati nei pazienti con COVID-19

Studio	Disegno	Popolazione	Intervento	Obiettivo primario	Risultati
NCT04257656	Doppio cieco; 2:1	COVID-19 severa; 237 pazienti in Cina	RDV* per 10 giorni vs placebo	Tempo al miglioramento clinico*** o dimissione (28 giorni)	Differenza tra i gruppi non significativa (21 vs 23 giorni). Mortalità 14% vs 13%
NCT04292899 (GS 5773)	In aperto; 1:1	COVID-19 severa; 397 pazienti in USA, Asia, Europa	RDV* 5 giorni vs RDV 10 giorni	Stato clinico ° al giorno 14	Differenza tra i gruppi non significativa. Mortalità 8% vs 11%
NCT04292730 (GS 5774)	In aperto; 1:1:1	COVID-19 moderata; 596 pazienti in USA, Asia, Europa	RDV 5 giorni vs RDV 10 giorni vs SOC** 5 giorni**	Stato clinico ° al giorno 11	Differenza non significativa nel gruppo RDV 10 giorni vs SOC; differenza significativamente più elevata nel gruppo RDV 5 giorni vs SOC. Mortalità a 28 giorni 1% vs 2% vs 2%
NCT04280705 (ACTT-1)	Doppio cieco; 1:1	COVID-19 severa; 1.063 pazienti in USA, Europa, Asia	RDV 10 giorni vs placebo	Tempo al miglioramento clinico °° (28 giorni)	Differenza tra i gruppi statisticamente significativa (11 vs 15 giorni). Mortalità a 14 giorni 7.1% vs 11.9%
NCT04409262 (REMDACTA)	Doppio cieco; 1:1	COVID-19 severa; 450 pazienti in USA, Brasile, Russia	RDV max 10 giorni + tocilizumab	Stato clinico ° al giorno 28	Trial in corso
NCT04401579 (ACTT-II)	Doppio cieco; 1:1	COVID-19 severa; 1.034 pazienti in USA, America Latina, Asia, Russia, Europa	RDV 10 giorni + baricitinib vs RDV 10 giorni	Tempo al miglioramento clinico °° (29 giorni)	Trial in corso

*RDV= remdesivir; **SOC= Standard of care; ***= definito come miglioramento di 2 punti in una scala a 6 punti; ° = definito in base a una scala di 7 punti; °°= definito come il primo giorno in cui il paziente appartiene alle categorie 1, 2, 3 di una scala a 8 punti dove 1 = non ospedalizzato e 8 = decesso

Ancora controversi e poco interpretabili i risultati ottenuti dagli studi con remdesivir, legati a problematiche metodologiche, eterogeneità della popolazione inclusa e della gestione dello *standard of care*

gestione dei pazienti con COVID-19. I risultati ottenuti fino ad oggi (Tabella 1) sono controversi e non facilmente interpretabili per numerose ragioni: il contesto di emergenza in cui gli studi si sono svolti, le differenze nel disegno dei singoli studi, la scelta e la necessità di emendare gli obiettivi primari, l’eterogeneità in termini di severità e durata dei sintomi nella popolazione inclusa e l’eterogenea gestione dello *standard of care* (1-4).

Sebbene sia disponibile per il momento solo il report preliminare, i risultati dello studio adattativo NIAID ACTT-1, il più importante sia per dimensioni che per rilevanza del disegno clinico, documentano in modo chiaro che in pazienti con polmonite severa da COVID-19, trattati a 9 giorni dall’insorgenza dei sintomi, con remdesivir per un massimo di 10 giorni, il recupero clinico è più veloce rispetto al gruppo di controllo; non vi sono differenze significative in termini di mortalità a 14 giorni, la valutazione della mortalità a 28 giorni è in corso.

Principalmente in base a questi dati anche EMA ha raccomandato l’autorizzazione all’immissione in commercio di remdesivir, subordinata a condizioni, strumento regolatorio che facilita l’accesso precoce a farmaci in situazioni di emergenza quali la pandemia da SARS-CoV-2 in corso. La distribuzione del farmaco da parte di AIFA, per pazienti con polmonite da SARS-CoV-2 che necessitano di supplementazione d’ossigeno, è, almeno ad oggi, tempestiva ed efficiente.

Molte sono le questioni aperte: siamo in attesa del completamento delle analisi in corso per identificare caratteristiche del paziente o esami di laboratorio/imaging associati a maggiori probabilità di risposta e siamo in attesa di dati chiari sulla correlazione tra utilizzo di remdesivir e la dinamica della *clearance* virale.

Speriamo di avere in futuro dati di confronto tra remdesivir ed altri antivirali. Al momento nel trial OMS (SOLIDARITY) nel quale è previsto un arruolamento di oltre 5.500 pazienti, sono stati interrotti, sulla base delle analisi *ad interim* i bracci

di trattamento con idrossiclorochina e lopinavir/r: scarso o nullo l'effetto sulla mortalità e qualche elemento di dubbio sul profilo di sicurezza.

Vi è inoltre sul tappeto una domanda clinica più scottante, vale a dire se l'utilizzo di remdesivir in associazione ad un intervento di modulazione del sistema immunitario risulti sinergico nel favorire una pronta risposta clinica. Sono in corso alcune analisi sull'associazione remdesivir + steroide e due trial di particolare interesse in tema. Lo studio REMDACTA sta valutando efficacia e sicurezza di remdesivir in combinazione con tocilizumab in oltre 450 pazienti e il secondo studio adattativo NIAID (ACTT-II) sta valutando efficacia e sicurezza di remdesivir in combinazione con baricitinib in oltre 1.000 pazienti in tutto il mondo.

Concludendo, anche sulla disponibilità di antivirali per la terapia di COVID-19 possiamo dire "Ogni lungo viaggio inizia con un primo passo".

Antinfiammatori

Una parte importante del danno provocato dal virus, nella seconda fase della patologia correlata a SARS-CoV-2, è legato ad un'alterata risposta infiammatoria e in alcuni pazienti a un'abnorme rilascio di citochine pro-infiammatorie come interleuchina-6 (IL-6), interferone-gamma, *tumor necrosis factor alfa*. Per questo vengono usati nell'emergenza COVID-19 farmaci antinfiammatori (in particolare anticorpi monoclonali) che da alcuni anni vengono impiegati in reumatologia al fine di inibire la risposta immunitaria: **tocilizumab** e **anakinra**. In particolare il farmaco maggiormente utilizzato nell'ambito delle sperimentazioni cliniche per il trattamento della malattia è tocilizumab (anticorpo diretto contro il recettore dell'IL-6), sperimentato nello studio TESEO in 3 ospedali dell'Emilia Romagna in 179 soggetti randomizzati a ricevere il farmaco per via endovenosa o sottocutanea. Dopo avere corretto i dati per sesso, età, centro clinico, durata dei sintomi e punteggio SOFA, il trattamento con tocilizumab è stato associato ad un rischio ridotto di ventilazione meccanica o morte (rapporto di rischio corretto 0.61, IC 95% 0.40-0.92; $p=0.020$); 24 (13%) su 179 pazienti trattati con tocilizumab hanno presentato nuove infezioni *versus* 14 (4%) di 365 pazienti trattati con lo *standard of care* ($p<0.0001$) (5).

Solidi anche i risultati ottenuti con antinfiammatori, come anticorpi monoclonali e corticosteroidi, mirati a ridurre l'alterata risposta infiammatoria e l'abnorme produzione di citochine pro-infiammatorie

Un altro studio, osservazionale, condotto presso la Divisione Clinicizzata di Malattie Infettive dell'ASST FBF-Sacco, ha dimostrato che i soggetti trattati con tocilizumab mostravano un ridotto uso di ventilazione meccanica o di cPAP nei 30 giorni successivi all'inizio del trattamento, ma che questo non riduceva la mortalità. Nei primi 7 giorni di trattamento linfociti, piastrine e ALT aumentavano in maniera significativa, mentre la PCR diminuiva significativamente (6). Un'ulteriore indagine in soggetti ventilati meccanicamente ha evidenziato una differenza nella sopravvivenza a favore dei soggetti che ricevevano tocilizumab ($p=0.0189$) (7). Sono stati inoltre sperimentati: **sarilumab**, un anticorpo monoclonale antagonista del recettore di IL-6, che ha recentemente terminato uno studio clinico randomizzato *versus* placebo (EFC16844), **anakinra**, la forma ricombinante, prodotta con tecniche di biologia molecolare, antagonista recettoriale di interleuchina-1 e **emapalumab**, un anticorpo monoclonale anti-interferone gamma, valutato nello studio multicentrico di fase 2/3 Sobi.IMMUNO-101, ancora in corso, che ha lo scopo di valutare l'efficacia e la sicurezza di somministrazioni endovenose di emapalumab e di anakinra.

L'uso dei **corticosteroidi** in COVID-19 è stato essenzialmente testato nel trial *open-label* RECOVERY, condotto nel Regno Unito in pazienti randomizzati a ricevere lo *standard of care* (n. 4.321) o desametasone 6 mg die per os o EV per 10 giorni (n. 2.104). L'*end-point* primario era la mortalità entro 28 giorni dalla randomizzazione. I risultati hanno indicato un vantaggio del corticosteroide nel ridurre la mortalità a breve termine e questo effetto è stato molto più evidente nei soggetti sottoposti a ventilazione meccanica (rischio relativo 0.65, IC 95% 0.48-0.88; $p=0.0003$) (8). Sebbene i dati siano solidi rimangono 2 *caveat*:

l'assenza di criteri univoci su chi sottoporre alla ventilazione meccanica e l'assenza della randomizzazione a blocchi ma solo all'interno dello stesso ospedale. In assenza di strategie terapeutiche antivirali, l'uso dei corticosteroidi rappresenta uno strumento fondamentale nel controllare l'infiammazione sistemica.

Eparina a basso peso molecolare

Nella fase avanzata dell'infezione da SARS-CoV-2 è stata osservata un'alterazione progressiva di alcuni parametri tra cui aumentati livelli dei frammenti di degradazione della fibrina come il D-dimero, consumo di fattori della coagulazione e trombocitopenia. Pertanto l'obiettivo dovrebbe essere il contenimento dell'infiammazione e delle sue conseguenze, ad esempio con l'eparina a basso peso molecolare (EBPM). Un'analisi retrospettiva su 449 casi consecutivi di polmonite grave in corso di COVID-19 ricoverati nell'ospedale di Tongji (Cina) suggerisce che la somministrazione di EBPM per almeno 7 giorni potrebbe determinare un vantaggio in termini di sopravvivenza a 28 giorni (9). Un analogo risultato è stato

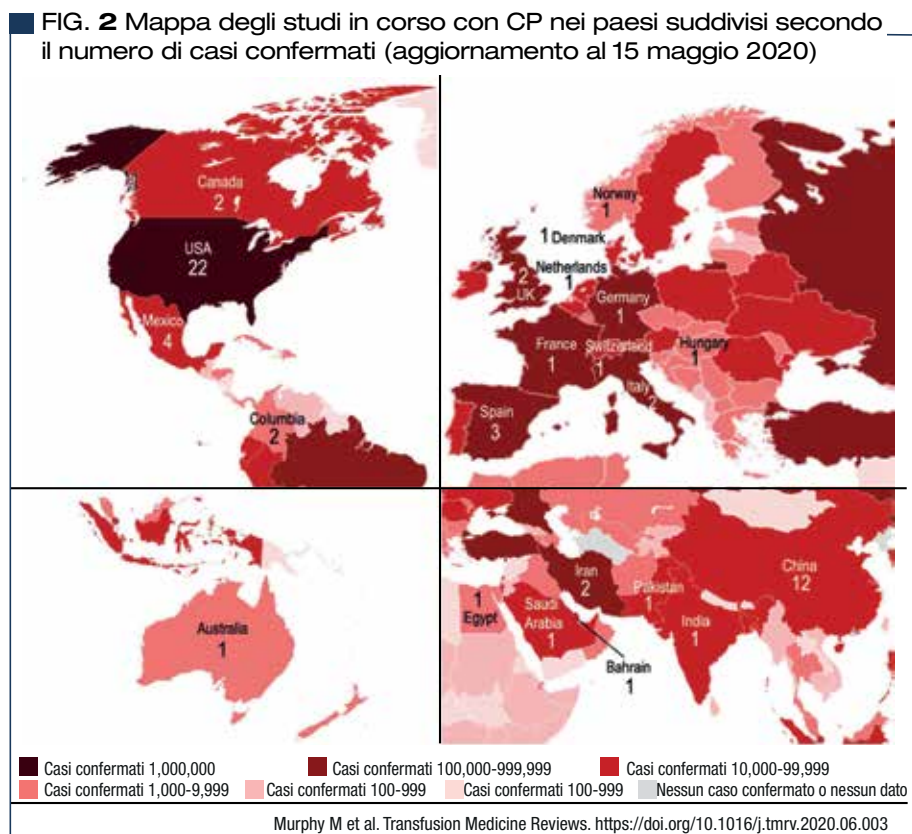
L'eparina a basso peso molecolare utilizzata a scopo profilattico e terapeutico, contrasta efficacemente le manifestazioni tromboemboliche correlate all'infezione da SARS-CoV-2

ottenuto in 2.075 pazienti ricoverati in 17 ospedali in Spagna. In questo studio la somministrazione di EBPM è stata associata ad una mortalità inferiore quando il modello è stato corretto per età e sesso (OR 0.55, IC 95% 0.37-0.82; p=0.003) (10). L'impiego di EBPM, sia a scopo profilattico che terapeutico, è in grado di contrastare efficacemente le manifestazioni tromboemboliche che molto frequentemente si accompagnano all'infezione da SARS-CoV-2.

Plasma ottenuto da donatori convalescenti

Il plasma ottenuto da donatori convalescenti (CP) è stato più volte utilizzato in contesti epidemici di particolare gravità nei quali non fossero disponibili trattamenti fondati su ipotesi eziopatogenetiche.

Negli ultimi anni è accaduto con le epidemie di SARS e MERS, con le ricorrenti epidemie di Ebola e nel corso di alcune epidemie influenzali (H1N1, H5N1). I risultati di questo approccio terapeutico, concettualmente logico, sono tuttavia spesso controversi. Nella quasi totalità dei casi, l'emergenza epidemica ha impedito di effettuare studi controllati adeguati, inficiando così l'interpretazione di risultati preliminari talvolta incoraggianti. L'attuale pandemia da SARS-CoV-2 fondamentalmente ripropone una condizione ana-



loga. Indagini condotte su limitate serie di pazienti descrivono risultati favorevoli sia di tipo clinico (misurati con score di gravità chiari e condivisi) che dei parametri di laboratorio (in termini di miglioramento dei marcatori di infiammazione e danno d'organo) (11, 12).

Praticamente tutte queste esperienze preliminari hanno osservato una rapida *clearance* del virus dopo l'infusione di CP. Purtroppo nessuno studio controllato finora ha ottenuto gli stessi risultati in termini di *outcome* clinico.

Un recente studio randomizzato non ha evidenziato differenze tra pazienti trattati con CP e controlli, sia in termini di miglioramento clinico a 28 giorni, che di riduzione della mortalità. Confermata invece la *clearance* virale a 72 ore (13), dato che nessun altro studio condotto con antivirali o immunomodulanti riproduce con altrettanta evidenza. Un primo problema risiede verosimilmente nella potenza statistica delle indagini. Sono attualmente in corso in tutto il mondo almeno un centinaio di studi per l'utilizzo di CP nei pazienti con COVID-19 (Figura 2). Di questi un numero esiguo prevede l'arruolamento di più di 400 pazienti. Un RCT per dimostrare una riduzione di mortalità del 10%, stante il *fatality rate*, dovrebbe verosimilmente prevedere un numero di pazienti nell'ordine delle decine di migliaia (14). Un altro grave ostacolo viene dalle limitate conoscenze sulla patogenesi della malattia e la cinetica virale. Vi sono molti dati che supportano l'ipotesi di un ruolo degli anticorpi contenuti nel CP nell'abbattimento della carica virale. Questo tuttavia non va di pari passo con un miglioramento del quadro clinico.

Tutti gli studi pubblicati finora, così come la maggioranza di quelli in corso, hanno arruolato pazienti con malattia grave e dopo un tempo dall'esordio dei sintomi superiore alle due settimane, quando verosimilmente il virus è solo un determinante parziale della malattia. Pochissimi studi prevedono l'uso di CP nel paziente pauci/asintomatico o addirittura come immunoprofilassi passiva. D'altra parte allo stato attuale delle conoscenze l'esposizione di un paziente asintomatico ad un emoderivato da donatore convalescente pone delle difficoltà. Da qui viene il problema del controllo adeguato all'interno degli studi. Tutti i pazienti, anche i controlli, vengono comunque esposti almeno a un antivirale e spesso allo steroide. Praticamente nessun controllo invece

A fronte dei dati positivi sul ruolo degli anticorpi del plasma di donatori convalescenti nell'abbattimento della carica virale, restano aperte molte problematiche legate al controllo interno agli studi e alla disomogeneità dei titoli anticorpali utilizzati

riceve plasma da donatore non esposto a SARS-CoV-2, il che rende difficile un'analisi corretta dei risultati. Infine esiste una grande disomogeneità nei titoli anticorpali del plasma utilizzati. È stata descritta una correlazione lineare tra il titolo di anticorpi specifici (IgG anti-*spike Receptor Binding Domain* - sRBD) e quella di anticorpi neutralizzanti, approssimativamente pari a 1:80 e 1:1280 rispettivamente (13). Viene consigliato l'uso di CP contenente un titolo di anticorpi neutralizzanti superiore a 1:160, tuttavia non c'è omogeneità rispetto a questo dato nei lavori (15).

Gli anticorpi monoclonali, che hanno ancora un utilizzo estremamente limitato nelle patologie microbiche (RSV, antrace, colite pseudomembranosa), si possono ottenere: isolando gli anticorpi neutralizzanti dal paziente guarito e clonando le cellule che li producono; inducendone la produzione nell'animale da laboratorio mediante inoculo di antigeni *target*; oppure mediante sintesi *ex novo* partendo dalla sequenza genetica che codifica per il sito bersaglio dell'anticorpo.

Nel corso dell'ultima epidemia di Ebola in Congo, per la prima volta un RCT ha dimostrato una riduzione della mortalità per malattia, nei pazienti trattati con una combinazione di 3 anticorpi monoclonali (REGN EB3) (16). Tutti i precedenti tentativi con CP erano risultati di fatto inefficaci. I risultati del trial su Ebola in Congo hanno notevolmente accresciuto gli interessi e gli investimenti in questo ambito. L'azienda produttrice di REGN EB3 ha in corso uno studio con una combinazione di due monoclonali murini umanizzati (REGN COV-2) entrambi diretti contro il *Receptor Binding Domain* della proteina S di SARS-CoV-2.

Sono in corso trial con altri due anticorpi monoclonali diretti contro sRBD entrambi ottenuti da cloni cellulari di paziente guarito: LY-CoV55 e JS016 (17).

Bibliografia

1. 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; 395:1569-78.
2. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the treatment of COVID-19- Preliminary report. *N Engl J Med.* 2020 May 22;NEJMoa2007764. doi: 10.1056/NEJMoa2007764.
3. Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, et al. Remdesivir for 5 or 10 days in Patient with severe COVID-19. *N Engl J Med.* 2020 May 27;NEJMoa2015301. doi: 10.1056/NEJMoa2015301.
4. Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, et al. Effect of Remdesivir vs standard of Care on Clinical status at 11 days in patients with moderate COVID-19. A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2020 Aug 21: e2016349. doi: 10.1001/jama.2020.16349.
5. Guaraldi G, Meschiari M, Cozzi-Lepri A, et al. Tocilizumab in patients with severe COVID-19: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol.* 2020 Aug; 2(8):e474-e484. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30173-9.
6. Morena V, Milazzo L, Oreni L, et al. Off-label use of tocilizumab for the treatment of SARS-CoV-2 pneumonia in Milan, Italy. *Eur J Intern Med.* 2020 Jun; 76:36-42. doi: 10.1016/j.ejim.2020.05.011.
7. Somers EC, Eschenauer GA, Troost JP, et al. Tocilizumab for treatment of mechanically ventilated patients with COVID-19. *Clin Infect Dis.* 2020 Jul 11: ciaa954. doi: 10.1093/cid/ciaa954. Online ahead of print.
8. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19 - Preliminary Report. *N Engl J Med.* 2020 Jul 17;NEJMoa2021436. doi: 10.1056/NEJMoa2021436. Online ahead of print.
9. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost.* 2020 May; 18(5):1094-1099. doi: 10.1111/jth.14817.
10. Ayerbe L, Risco C, Ayis S. The association between treatment with heparin and survival in patients with COVID-19. *J Thromb Thrombolysis.* 2020 Aug; 50(2):298-301. doi: 10.1007/s11239-020-02162-z.
11. Shen C, Wang Z, Zhao F, et al. Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma. *JAMA* 2020; 323(16):1582-1589.
12. Duan K, Liu B, Li C, et al. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *Proc Natl Acad Sci USA* 2020; 117(17):9490-9496.
13. Li L, Zhang W, Hu Y, et al. Effect of Convalescent Plasma Therapy on Time to Clinical Improvement in Patients With Severe and Life-threatening COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2020; 324(5):1-11.
14. Murphy M, Estcourt L, Grant-Casey J, Dzik S. International Survey of Trials of Convalescent Plasma to Treat COVID-19 Infection. *Transfus Med Rev.* 2020; S0887-7963(20)30031-6.
15. Accorsi P, Berti P, de Angelis V, et al. Position paper on the preparation of immune plasma to be used in the treatment of patients with COVID-19 *Transfus Apher Sci* doi: 10.1016/j.transci.2020.102817. Online ahead of print.
16. Mulangu S, Dodd LE, Davey RT Jr, et al. A Randomized, Controlled Trial of Ebola Virus Disease Therapeutics. *N Engl J Med* 2019 Dec 12; 381(24):2293-2303.
17. Cohen J. The race is on for antibodies that stop the new coronavirus. *SCIENCE* 2020; 368(6491):564-565.



 **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



Interferon e COVID-19

■ Guido Antonelli

Dipartimento di Medicina Molecolare e UOC “Microbiologia e Virologia”, AOU “Policlinico Umberto I”, Sapienza Università di Roma

Nell'ambito dello sviluppo di strategie terapeutiche per il trattamento dell'infezione da SARS-CoV-2, è emerso prepotentemente il tema del possibile utilizzo di farmaci antivirali già utilizzati in terapia contro altre malattie virali per abbreviare i tempi della sperimentazione clinica. Tra i diversi farmaci considerati c'è l'interferone (IFN) di tipo I (IFN- α e β) che ha suscitato un notevole interesse.

IFN e infezioni virali

Nel corso di una infezione virale vengono prodotte significative quantità di diversi tipi di IFN tutti dotati di una spiccata e diretta attività antivirale: IFN I, II e III (1). Gli IFN di tipo I (principalmente IFN- α e IFN- β) e di tipo II (IFN- γ) sono usati a scopo terapeutico (Tabella 1). Il tipo III (IFN- λ) è in fase di sperimentazione. Gli IFN sono citochine dotate di diverse attività biologiche (tra cui anche una potente attività immunomodulante) rilasciate dalle cellule principalmente in seguito all'interazione dei *toll-like receptor* (TLR) con gli acidi nucleici “aberranti” che caratterizzano la maggior parte delle infezioni virali. Gli IFN assicurano l'avvio della risposta immune necessaria al controllo delle infezioni virali; allo stesso tempo, la loro produzione, insieme a quella di altre citochine, è associata alla persistenza dell'infezione, al danno tissutale e allo sviluppo di alcuni dei sintomi delle malattie virali (2, 3).

IFN e coronavirus

L'IFN è stato utilizzato con risultati contrastanti nelle infezioni da coronavirus in grado di causare infezioni severe nell'uomo: SARS-CoV-1 (agente etiologicalo di SARS - *Severe Acute Respiratory Syndrome*) e MERS (agente etiologicalo di MERS - *Middle East Respiratory Syndrome*). In estrema sintesi:

■ IFN- β ha dimostrato *in vitro* un'azione antivirale contro SARS-CoV-1 (4). Studi in modelli animali

■ TAB. 1 Principali caratteristiche degli interferoni umani e loro utilizzo in terapia

Tipo	Sottotipo (sotto-sottotipi principali)	Distretto di espressione	Indicazioni terapeutiche (principali)
I	IFN- α (1/13,2,4,5,6,8, 10,14,16,17,21)	Espresso in maniera ubiquitaria	Malattie oncologiche*: HCL, CML, CTL, KS, FL, MM. Malattie infettive**: CHC e CHB, condilomi
	IFN- β	Espresso in maniera ubiquitaria	Sclerosi multipla remittente recidivante
	IFN- ϵ	Cellule epiteliali, cellule nervose	Non applicabile
	IFN- κ	Cheratinociti dell'epidermide	Non applicabile
	IFN- ω	Espresso in maniera ubiquitaria	Non applicabile
II	IFN- γ	Linfociti T, cellule NK	Malattia granulomatosa cronica
III	IFN- λ (1-4)	Cellule epiteliali, cellule della linea mieloide o linfoide	Non applicabile

*HCL= hairy cell leukemia; CML= leucemia mieloide cronica; CTL= linfoma cutaneo a cellule T; KS= sarcoma di Kaposi; FL= linfoma follicolare; MM= mieloma multiplo;
**CHC= epatite cronica C; CHB= epatite cronica B

hanno esteso questa iniziale osservazione. Specificamente, topi *wild-type* sviluppano una lieve bronchiolite quando infettati da SARS-CoV-1, mentre i topi privi geneticamente della via di attivazione dell'IFN di tipo I hanno un decorso dell'infezione più severo, un danno polmonare aumentato e una continua replicazione virale (5).

■ In un modello animale di infezione con il virus della MERS, la profilassi o un trattamento precoce con IFN- β nei topi ha accelerato la *clearance* virale ed è risultato protettivo (6); nello stesso modello il trattamento tardivo ha determinato un aumento dell'infiammazione e una polmonite letale (7).

In un'indagine retrospettiva, non randomizzata, su 51 pazienti con infezione da MERS-CoV, 23 dei quali trattati con IFN- β , la sopravvivenza era più probabile nei pazienti trattati con IFN- β (8). In uno studio osservazionale più recente ribavirina (RBV)/rIFN (RBV e/o rIFN- α 2a, rIFN- α 2b o rIFN- β) in pazienti con MERS non si associava alla riduzione della carica virale e a una riduzione significativa della mortalità a 90 giorni (9).

Si tratta di studi preliminari che, per varie ragioni, non sono stati confermati.

Nel caso dell'infezione da SARS-CoV-2, malgrado la limitata conoscenza sulla biologia del virus e la patogenesi dell'infezione, è possibile suggerire che esiste una deregolazione della risposta dell'IFN che potrebbe rappresentare un fattore chiave nella patogenesi di COVID-19 e nell'esito della malattia.

In breve, IFN (in particolare IFN- α e β) ha dimostrato *in vitro* un'azione antivirale contro SARS-CoV-2 (10, 11); anzi, SARS-CoV-2 sembra essere più sensibile a IFN rispetto agli altri coronavirus umani (10, 11). Inoltre, l'espressione dei geni IFN può essere rilevata nelle cellule delle secrezioni respiratorie (12) di pazienti affetti da COVID-19. Tuttavia, SARS-CoV-2 non induce in modo significativo IFN nel tessuto polmonare (13).

Si ritiene che la mancanza di una efficace induzione di IFN in questo distretto possa influenzare la replicazione virale e la cinetica della carica virale nelle secrezioni rinofaringee, giustificando sia la severità dell'infezione che l'elevata trasmissibilità dell'infezione. In un lavoro successivo, è stato confermato che l'infezione da SARS-CoV-2 induce livelli limitati di IFN di tipo I e III. Anche in questo caso si suggerisce che la ridotta risposta immune innata asso-

Ad oggi non esistono dati conclusivi sulle potenzialità terapeutiche di IFN nei pazienti con SARS-CoV-2

ciata a una significativa produzione di citochine infiammatorie possa essere la chiave per spiegare la patogenesi di COVID-19 (14). Altri studi meritano di essere citati per comprendere appieno la complessità del sistema: in un caso si dimostra che in una piccola coorte di pazienti COVID-19 i livelli di IFN- α e di geni indotti da IFN sono paradossalmente correlati alla carica virale e alla gravità della malattia (15); in un altro si dimostra che IFN induce l'espressione del recettore ACE2 specifico per SARS-CoV-2, facendo supporre un ruolo di IFN nella diffusione all'interno dell'organismo (16); infine, in un modello animale è stato dimostrato che IFN non è in grado di controllare la replicazione di SARS-CoV-2 e, anzi, rappresenta uno dei determinanti principali di malattia (17).

Studi non controllati con IFN

Anche se i meccanismi fini della regolazione della fisiopatologia dell'infezione e dell'avvio della risposta immune innata non sono noti, i dati soprariportati hanno spinto a considerare l'utilizzo terapeutico di IFN nel trattamento dell'infezione da SARS-CoV-2. In effetti, è stato già dimostrato che la triplice terapia antivirale precoce (IFN- β -lopinavir-ritonavir) è priva di effetti collaterali importanti ed è superiore alla terapia duplice (lopinavir-ritonavir) quando si considerano, nei soggetti COVID-19 con sintomatologia da lieve e moderata, la riduzione dei sintomi, la durata della trasmissibilità del virus e la durata della degenza ospedaliera (18).

In un altro studio su una piccola casistica, si dimostra che il trattamento con IFN- α riduce significativamente la carica del virus rilevabile nel tratto respiratorio e riduce parallelamente i livelli ematici dei marcatori dell'infiammazione (19). Questi, ed altri studi non controllati (20), indicano che IFN potrebbe essere ulteriormente studiato come terapia nei casi di COVID-19.

Conclusioni

Allo stato attuale non ci sono dimostrazioni conclusive sulle potenzialità terapeutiche di IFN su COVID-19. La lunga storia della sperimentazione clinica di IFN nelle epatiti croniche, la complessa natura dell'inte-

razione tra sistema IFN e virus, la peculiare deregolazione della produzione di IFN in corso di infezione da SARS-CoV-2 e la dimostrazione che IFN induce l'espressione del recettore di SARS-CoV-2, impongono la necessità di studiare in dettaglio, e con cautela, le potenzialità terapeutiche di IFN nei pazienti COVID-19.

Sono in corso almeno tre studi molto importanti che potrebbero fornire una risposta al quesito terapeutico ma a nostro avviso poca attenzione viene prestata ad alcuni determinanti importanti tra i quali: il momento del trattamento (fasi tardive vs prime fasi dell'infezione?); il dosaggio (trattamento prolungato vs trattamento a breve termine e/o discontinuo?); il tipo di IFN (IFN di tipo III vs IFN di tipo I; IFN peghilato vs non peghilato?).

Va ancora approfondita la deregolazione della risposta dell'IFN durante l'infezione da SARS-CoV-2, possibile fattore chiave nella patogenesi e nell'esito della malattia

Per evitare facili entusiasmi seguiti da un altrettanto rapido scetticismo come nel caso della inibizione dell'attività della citochina infiammatoria IL-6 (20), la sfida potrebbe essere quella di cercare di bilanciare l'eventuale efficacia clinica con lo sviluppo dei noti effetti collaterali, soprattutto considerando che nella maggior parte dei casi (soggetti giovani e sani) l'infezione decorre in maniera assolutamente asintomatica.

Bibliografia

1. Antonelli G, Scagnolari C, Moschella F, Proietti E. Twenty-five years of type I interferon-based treatment: a critical analysis of its therapeutic use. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2015; 26(2):121-31.
2. McNab F, Mayer-Barber K, Sher A, et al. Type I interferons in infectious disease. *Nat Rev Immunol.* 2015; 15(2):87-103.
3. Scagnolari C, Antonelli G. Type I interferon and HIV: Subtle balance between antiviral activity, immunopathogenesis and the microbiome. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2018; 40:19-31.
4. Hensley LE, Fritz EA, Jahrling PB, et al. Interferon- β 1a and SARS Coronavirus Replication. *Emerg Infect Dis.* 2004; 10(2): 317-319.
5. Hogan RJ, Gao G, Rowe T, et al. Resolution of Primary Severe Acute Respiratory Syndrome-Associated Coronavirus Infection Requires Stat1. *J. Virology* 2004; 78 (20):11416-11421.
6. Zhao J, Li K, Wohlford-Lenane C, et al. Rapid generation of a mouse model for Middle East respiratory syndrome. *PNAS.* April 1, 2014; 111 (13):4970-4975.
7. Channappanavar R, Fehr AR, Zheng J, et al. IFN-I response timing relative to virus replication determines MERS coronavirus infection outcomes. *J Clin Invest.* 2019; 129(9):3625-3639.
8. Al Ghamdi M, Alghamdi KM, Ghandoor Y, et al. Treatment outcomes for patients with Middle Eastern Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS CoV) infection at a coronavirus referral center in the Kingdom of Saudi Arabia. *BMC Infect Dis* 2016; 16:174.
9. Arabi YM, Shalhoub S, Mandourah Y, et al. Ribavirin and Interferon Therapy for Critically Ill Patients With Middle East Respiratory Syndrome: A Multicenter Observational Study. *Clin Infect Dis* 2020; 70(9):1837-1844.
10. Clementi N, Ferrarese R, Criscuolo E, et al. Interferon- β -1a Inhibition of Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus 2 In Vitro When Administered After Virus Infection. *J Infect Dis.* 2020; 222(5):722-725.
11. Mantlo E, Bukreyeva N, Maruyama J, et al. Antiviral activities of type I interferons to SARS-CoV-2 infection. *Antiviral Res* 2020; 179:104811.
12. Antonelli G, Turriziani O, Pierangeli A, et al. Type I interferons can be detected in respiratory swabs from SARS-Cov-2 infected patients. *J Clin Virol.* 2020; 128:104450.
13. Chu H, Chan JFW, Wang Y, et al. Comparative replication and immune activation profiles of SARS-CoV-2 and SARS-CoV in human lungs: an ex vivo study with implications for the pathogenesis of COVID-19. *Clin Infect Dis.* (2020); ciaa410. doi:10.1093/cid/ciaa410.
14. Park A and Iwasaki A. Type I and Type III Interferons: Induction, Signaling, Evasion, and Application to Combat COVID-19. *Cell Host Microbe.* 2020; 27(6):870-878.
15. Wei B, Hang X, Xie Y, et al. Long-term positive severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 ribonucleic acid and therapeutic effect of antivirals in patients with coronavirus disease: Case reports. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2020; 53:e20200372. doi:10.1590/0037-8682-0372-2020.
16. Ziegler CGK, Allon SJ, Nyquist SK, et al. SARS-CoV-2 Receptor ACE2 Is an Interferon-Stimulated Gene in Human Airway Epithelial Cells and Is Detected in Specific Cell Subsets across Tissues. *Cell.* 2020; 181(5):1016-1035.
17. Israelow B, Song E, Mao T, et al. Mouse model of SARS-CoV-2 reveals inflammatory role of type I interferon signaling. *J Exp Med.* 2020; 217(12):e20201241.
18. Hung IF, Lung KC, Tso EY, 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.* 2020; 395(10238):1695-1704.
19. Qiong Zhou, Virginia Chen, Casey P. Shannon, Xiao-Shan Wei, Xuan Xiang, Xu Wang, Zi-Hao Wang, Scott J. Tebbutt, Tobias R. Kolmann, and Eleanor N. Fish. Interferon- α 2b Treatment for COVID-19 *Front Immunol.* 2020; 11:1061.
20. Dastan F, Nadji SA, Saffaei A, et al. Subcutaneous administration of interferon beta-1a for COVID-19: A non-controlled prospective trial. *Int Immunopharmacol.* 2020; 85:106688.

Patologia cronica da HIV durante l'epidemia da COVID-19: gestione ospedale-territorio e primi risultati

■ **Carlo Signorelli, Roberto Croci**
Università Vita-Salute San Raffaele, Milano

L'attuale pandemia da COVID-19 ha determinato, oltre ai notevoli danni sanitari diretti della malattia in termini di morbosità e mortalità, anche un rilevante carico di bisogni di salute legati ad altre malattie per i ritardi di trattamento, le mancate diagnosi e la scarsa *compliance* alle diverse terapie. Nel contesto epidemiologico italiano, caratterizzato da una proporzione del 23,1% di soggetti ultra 65enni e da una speranza di vita alla nascita di 81 anni per gli uomini e 85,3 per le donne (1), le patologie cronicodegenerative rappresentano il principale problema di sanità pubblica. La pandemia ha imposto rallentamenti o battute d'arresto a servizi e prestazioni di prevenzione primaria, quali le sedute vaccinali pediatriche e dell'adulto (2), ma anche alle attività di prevenzione secondaria e terziaria, principalmente gli screening oncologici e la gestione terapeutica delle cronicità, inclusa la presa in carico dei soggetti fragili (3). Non fanno eccezione le persone con infezione HIV le quali, più spesso di altre, hanno la necessità di interfacciarsi con il Servizio Sanitario Nazionale.

Numerosi gli inviti di società scientifiche e realtà cliniche contro la riduzione dell'aderenza alla terapia antiretrovirale

PLWH e COVID-19

Numerose evidenze cliniche si sono accumulate sul fatto che l'immunodepressione sia un fattore di rischio per manifestazioni cliniche più aggressive della malattia da Sars-CoV-2. Soprattutto nel quadro iniziale di conoscenze frammentarie, è sembrato prudente postulare che ciò valesse anche in generale per l'infezione da HIV. Hanno aggiunto incertezze in senso opposto le prime evidenze, poi messe in discussione da più robusti studi clinici, sul possibile ruolo terapeutico di alcuni agenti antiretrovirali in uso nelle PLWH, principalmente lopinavir/ritonavir, contro SARS-CoV-2. In realtà, è stato sancito da parte delle autorità scientifiche internazionali che si sono occupate dall'argomento come l'assunzione di terapia antiretrovirale (ARV) non costituirebbe una protezione dal rischio di contrarre COVID-19, come sintetizzato da Di Biagio e Lo Caputo in un contributo su questo stesso numero di *Readfiles*.

La ricerca scientifica sembra essere pervenuta ad alcune conclusioni circa il ruolo che la stessa comorbidità con infezione da HIV può giocare negli *outcomes* clinici del COVID-19. Su tutti, un recente studio caso-controllo svolto sulla più ampia coorte statunitense di PLWH: in oltre 30mila soggetti non sono stati evidenziati mag-

TAB. 1 Numero assoluto di visite effettuate presso HSR Turro - Malattie Infettive

Mese	Visite effettuate + contatti telefonici 2020*	Visite effettuate 2019	Calo %
Gennaio	1.490	1.606	-7%
Febbraio	1.318	1.675	-21%
Marzo	610	1.533	-60%
Aprile	554	1.514	-63%
Maggio	792	1.601	-51%
Giugno	964	1.613	-40%
Luglio	1.003	1.523	-34%
Agosto	585	771	-24%

*comprensive di contatti telefonici e prestazioni di telemedicina
Dati non pubblicati, per gentile concessione A. Castagna

Durante il *lockdown* da marzo a maggio 2020 si è registrato un calo medio di oltre il 50% di visite e prestazioni programmate

visite e prestazioni ambulatoriali programmate durante il periodo del *lockdown* (marzo-maggio 2020), che si è protratto anche nei tre mesi successivi, quando la Regione raccomandava gli accessi alle attività ambulatoriali limitatamente alle visite non procrastinabili (Tabella 1). La distribuzione dei farmaci è avvenuta in maniera regolare durante

giori rischi di ammalare e non è incrementata la suscettibilità a forme gravi di COVID-19 rispetto alla popolazione generale con le stesse caratteristiche demografiche (4). Rimane fuor di dubbio che un cattivo controllo virologico e un deficit immunologico, se non uno stadio di AIDS conclamato, siano invece da considerarsi come autentici fattori di rischio per una progressione sfavorevole.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità ha comunicato come un rischio di carenze di farmaci antiretrovirali sia stato riportato in ben 73 Paesi in coincidenza con la pandemia da COVID-19, ponendo a serio rischio i progressi ottenuti negli ultimi 20 anni nella lotta all'AIDS, in particolare in Africa subsahariana (5). La minaccia di carenza di farmaci per la loro destinazione d'uso a causa di un ingiustificato impiego come potenziali molecole anti-SARS-CoV-2 ne ha per fortuna ridotto i consumi dopo una iniziale fase di esuberanza in seguito all'invito alla cautela da parte degli addetti ai lavori.

Per quanto riguarda la continuità terapeutica, numerosi appelli sono pervenuti da parte delle società scientifiche e delle realtà cliniche nel mondo e in Europa, mettendo in guardia contro una diminuzione dell'adesione alla terapia antiretrovirale e dell'accesso ai test diagnostici causata dalla pandemia in corso (6).

Dati preliminari monocentrici provenienti dalla Clinica di Malattie Infettive dell'Ospedale San Raffaele-Villa Turro sembrano confermare questo trend, con un calo medio di oltre il 50% di

tutto il *lockdown*.

Per quanto attiene invece le nuove diagnosi, andrà fatto un bilancio sperando che sia stata sfruttata fino in fondo l'"occasione epidemiologica" costituita dal *lockdown* quale fattore esterno di riduzione dei comportamenti a rischio. Una politica di *testing* più diffusa sul territorio, immediatamente successiva alle riaperture, avrebbe forse consentito di intercettare il maggior numero possibile di nuove diagnosi di HIV, facendo leva sull'azzeramento del "periodo finestra" causato dal *lockdown*.

Tuttavia ben sappiamo le difficoltà logistiche e le paure di accedere a centri sanitari di qualunque genere, motivi che hanno provocato una richiesta di assistenza in centri clinici di riferimento solo per la comparsa di sintomi (AIDS presenters).

Per il nostro Paese, resta comunque intatta, e forse amplificata dalla pandemia, la sfida di tutelare sia i pazienti con COVID-19 che le PLWH, soggetti entrambi a stigma e discriminazione anche in ambito sanitario (7). Il quadro epidemiologico dell'infezione da HIV in Italia è in evoluzione, con una stima dell'11-13% di PLWH ancora non diagnosticate ed un costante incremento dell'età mediana di incidenza delle nuove infezioni (8). In questo contesto, ancora molta strada va percorsa per garantire il raggiungimento degli obiettivi 90-90-90 (90% sieropositivi, 90% in terapia, 90% con soppressione virologica), stabiliti dallo statement UNAIDS per sconfiggere l'AIDS entro il 2030 (9).

Bibliografia

1. ISTAT, Statistiche e Report – Indicatori demografici anno 2019.
2. Ministero della Salute, Circolare n. 25631, “Impatto dell'emergenza COVID-19 sulle attività di vaccinazione - analisi del fenomeno e raccomandazioni operative”: <https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2020&codLeg=75346&parte=1%20&serie=null>.
3. Chudasama YV, Gillies CL, Zaccardi F, et al. Impact of COVID-19 on routine care for chronic diseases: A global survey of views from healthcare professionals [published online ahead of print, 2020 Jun 23]. *Diabetes Metab Syndr.* 2020; 14(5):965-967. doi:10.1016/j.dsx.2020.06.042.
4. Park LS, et al. COVID-19 in the largest US HIV cohort. 23rd International AIDS Conference, abstract LBPEC23, 2020. <https://cattendee.abstractsonline.com/meeting/9289/Presentation/3924>.
5. WHO: access to HIV medicines severely impacted by COVID-19 as AIDS response stalls: <https://www.who.int/news-room/detail/06-07-2020-who-access-to-hiv-medicines-severely-impacted-by-covid-19-as-aids-response-stalls>.
6. Kowalska JD, Skrzat-Klapaczyska A, Bursa D. HIV care in times of the COVID-19 crisis—Where are we now in Central and Eastern Europe?. *International Journal of Infectious Diseases*, 2020; 96, 311-314.
7. Istituto Superiore di Sanità - Stigma sociale associato a COVID-19. https://www.iss.it/documents/20126/0/Social-stigma-associated-with-COVID_ita1UNICEF.pdf/858c3d93-b9c8-0beb-6f30-1d2e3f5329b5?t=1583503846680.
8. Galli M, Borderi M, Viale P. HIV policy in Italy and recommendations across the HIV care continuum. *Le Infezioni in Medicina*, 2020; 28(1), 17-28.
9. UNAIDS. “90-90-90: an ambitious treatment target to help end the AIDS epidemic.” UNAIDS JC2684. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (2014). https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/90-90-90_en.pdf.

12° CONGRESSO NAZIONALE

ICAR

Italian Conference on
AIDS and Antiviral Research

Reach out
for including all



12-16 ottobre 2020

Presidenza del Congresso M. Clementi, J. Mattioli, C. Mussini, G. Silvestri, M. Tavio



Il 12° Congresso Nazionale ICAR sarà **DIGITAL EDITION**

Stessi contenuti, stessa **Faculty** nazionale e internazionale, la **Community** delle **Associazioni**, i **Giovani**, gli stessi amici: dal **12 al 16 ottobre 2020** una **grande esperienza digitale, formativa e informativa** per tutta la **Comunità italiana** attraverso l'uso di **piattaforme altamente interattive**.

Stessa attenzione verso i giovani per promuovere con determinazione la visibilità dei clinici, dei ricercatori di base, degli infermieri, degli operatori nel sociale, dei volontari nelle associazioni resterà intatta attraverso le **Scholarship** dei **Giovani Ricercatori** e della **Community**, il concorso artistico **RaccontART** e la premiazione **ICAR-CROI Awards 2020**.

Promosso da



e da

INMI, Istituto Nazionale per le Malattie Infettive

ISS, Istituto Superiore di Sanità

AMCLI, Associazione Microbiologi Clinici Italiani

SIICA, Società Italiana di Immunologia, Immunologia Clinica e Allergologia

SIMaST, Società Interdisciplinare per lo Studio delle Malattie Sessualmente Trasmissibili

SITA, Società italiana per la Terapia Antinfettiva

SIV-ISV, Società Italiana di Virologia - Italian Society for Virology

ANLAIDS, Associazione Nazionale per la lotta all'AIDS

ARCIGAY, Associazione LGBT Italiana

ASA Onlus, Associazione Solidarietà AIDS Onlus

EpaC Onlus, Associazione EpaC Onlus

LILA, Lega Italiana per la Lotta contro l'AIDS

MARIO MIELI, Circolo di Cultura Omosessuale

NADIR, Associazione Nadir Onlus

NPS Italia Onlus, Network Persone Sieropositive

PLUS, Persone LGBT Sieropositive onlus

THANKS TO THE SPONSORS

The Chairs, the Scientific Secretariat and CME Provider wish to thank the following Companies for the support given to the Congress, as unrestricted educational grants:

PLATINUM



GOLD



SILVER



OTHER



Per iscriverti vai sul sito www.icar2020.it



12° CONGRESSO NAZIONALE
Italian Conference on
AIDS and Antiviral Research

PLENARY ROOM
12 ottobre 2020
17.00

effetti



12° CONGRESSO NAZIONALE
Italian Conference on
AIDS and Antiviral Research

PLENARY ROOM
13 ottobre 2020
19.30



Segreteria Scientifica

C. Agrati, Roma
G. Antonelli, Roma
P. Bagnarelli, Ancona
A. Bandera, Milano
M. Biasin, Milano
M. Borderi, Bologna
V. Borghi, Modena
L. Butini, Ancona
A. Calcagno, Torino
L. Calza, Bologna
A. Caruso, Brescia
D. Cattaneo, Milano
R. Cavallo, Torino
F. Ceccherini-Silberstein, Roma
S. Cicalini, Roma
A. Cingolani, Roma
P. Cinque, Milano
N. Coppola, Napoli
G. M. Corbelli, Bologna
A. Cossarizza, Modena
G. d'Ettorre, Roma
A. De Maria, Genova
A. Di Biagio, Genova

S. Di Giambenedetto, Roma
C. Gervasoni, Milano
E. Girardi, Roma
G. Guaraldi, Modena
G. Lapadula, Monza
S. Lo Caputo, Foggia
L. Lopalco, Milano
G. Madeddu, Sassari
P. Maggi, Napoli
G. Marchetti, Milano
A. Matteelli, Brescia
S. Menzo, Ancona
A. Moznich, Pordenone
S. Nozza, Milano
G. Nunnari, Messina
M. Pistello, Pisa
T. Prestileo, Palermo
D. Ripamonti, Bergamo
S. Rusconi, Milano
A. Saracino, Bari
L. Sighinolfi, Ferrara
E. Vicenzi, Milano

Coordinatore Abstract

F. Maggiolo, Bergamo
Segreteria
Corsi Precongressuali
L. Badia, Bologna
I. Bon, Bologna
G. Cuomo, Modena
M. Gatti, Lecco
A. Mondì, Roma
B. Rossetti, Siena
R. Rossotti, Milano
C. Tincati, Milano
Comitato Annuale di Programma
A. Antinori, Roma
V. Calvino, Roma
A. Castagna, Milano
M. Clementi, Milano
M.L. Cosmaro, Milano
A. d'Arminio Monforte, Milano

S. Mattioli, Bologna
C. Mussini, Modena
G. Silvestri, Atlanta
M. Tavio, Ancona
Direzione di ICAR
M. Andreoni, Roma
A. Antinori, Roma
M. Clementi, Milano
A. d'Arminio Monforte (Presidente), Milano
M. Farinella, Roma
E. Girardi, Roma
F. Maggiolo, Bergamo
M. Manfredini, Milano
C. Mussini, Modena
M. Puoti, Milano
M. C. Re, Bologna
M. Tavio, Ancona



Provider e Segreteria Organizzativa

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

Tel. +39 02 3343281 - Fax +39 02 38002105 icar2020@effetti.it - @ICARcongress

Seguici su:







Dovato

dolutegravir/lamivudina

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



Gestione delle persone con HIV durante la pandemia COVID-19: raccomandazioni delle Società Scientifiche internazionali

■ **Antonio Di Biagio¹, Sergio Lo Caputo²**

¹Clinica Malattie Infettive, DiSSal, Università degli Studi di Genova, Ospedale Policlinico San Martino, IRCCS, Genova

²Clinica Malattie Infettive A.O.U. Policlinico, Università degli Studi di Foggia, Foggia

Emergenza sanitaria e gestione di HIV

Prima dell'avvento di SARS-CoV-2 non era mai accaduto che più articoli scientifici pubblicati anche sulle più autorevoli riviste mediche, venissero ritirati dopo pochi giorni dalla loro uscita a causa di macroscopiche incongruenze dei risultati riportati. Alcuni farmaci sono stati inclusi nei percorsi di cura senza essere stati validati negli iter registrativi, ma gli stessi farmaci sono poi stati abbandonati molto rapidamente di pari passo con l'incremento dei casi di COVID-19 e nel mondo abbiamo assistito ad una vera e propria "infodemia", una epidemia da eccesso di informazioni spesso finalizzate più al clamore mediatico che ad una corretta prevenzione ed informazione. L'impegno in termini di personale impiegato ed anche di spazi dedicati ai pazienti con COVID-19 ha richiesto una revisione della gestione delle altre patologie infettive. Si è avuta una notevole riduzione dell'offerta assistenziale (+/- 50%) per la chiusura degli ambulatori anche per gli HIV+, cui si è aggiunta la paura dei pazienti per l'elevato rischio di contagio rappresentato dagli ospedali ad inizio pandemia. In questo contesto si inseriscono le numerose raccomandazioni nazionali ed internazionali in tema di HIV e COVID-19.

Siamo ancora in piena pandemia, ancora con poche certezze scientifiche ed esprimere un'opinione potrebbe essere controproducente, ma alla luce delle conoscenze attuali la prossima stagione autunno/inverno sarà ancora di grande

L'emergenza sanitaria ha costretto a rivedere la gestione di altre patologie infettive, come HIV, ambito in cui si è registrata una importante riduzione dell'offerta assistenziale

impegno per gli infettivologi, quindi analizzare le raccomandazioni delle principali Società Scientifiche può essere di aiuto per i prossimi mesi. Si parla spesso di collisione di SARS-CoV-2 con l'influenza stagionale, attualmente in corso nell'emisfero australe, ma per gli infettivologi che si occupano di HIV l'"urto" tra due grandi pandemie è già avvenuto; SARS-CoV-2 ha cambiato, anche solo per pochi mesi, la gestione clinico terapeutica per le persone con infezione da HIV. Come detto la pandemia è ancora in corso quindi bisogna rimanere aggiornati e pronti a modificare repentinamente i nostri comportamenti sia in termini di *management* che terapeutici. In queste poche righe cercheremo di riepilogare le indicazioni emerse dalle principali Società scientifiche internazionali che hanno diffuso documenti utili alla gestione dei pazienti con infezione da HIV in era COVID-19.

I documenti disponibili

Tra le principali Società Scientifiche che hanno licenziato dei documenti informativi annoveriamo l'International AIDS Society (IAS), l'European AIDS Clinical Society (EACS) e la British

TAB. 1 Tematiche trattate dai documenti

	Numero CD4+	Valore HIV-RNA	ART	Comorbidità	Consegna a domicilio ART	Ritardo controlli	PrEP	Ultimo aggiornamento
CDC	✓	✓	✓	✓	✓	✓		29 luglio 2020
IAS	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	Non riportato
DHHS	✓	✓	✓	✓	✓	✓		19 giugno 2020
EACS	✓	✓	✓	✓				5 agosto 2020
BHIVA			✓	✓				13 agosto 2020
CTS			✓	✓				17 marzo 2020

Tutti i documenti riconoscono alle persone con HIV più fragili (età > 60 anni e con comorbidità) un maggior rischio di sviluppo di forme gravi di malattia: in tutti i pazienti va mantenuta la ART e vanno evitati i cambi di terapia fino al ripristino del normale *timing* dei monitoraggi

HIV Association (BHIVA). Oltre a queste, anche alcuni enti di rilievo internazionale come il Centers for Diseases Control and Prevention (CDC) e il Department of Health and Humans Service (DHHS) hanno rapidamente prodotto delle raccomandazioni.

Obiettivo è stato quello di fornire delle raccomandazioni per ottimizzare la cura delle persone con infezione da HIV e la gestione durante la pandemia in corso. Per quanto riguarda l'Italia, il Comitato Tecnico Scientifico (CTS) AIDS, organo del Ministero della Salute, ha prodotto in breve tempo un guida sintetica alla gestione delle due patologie (Tabella 1).

Impatto di SARS-CoV-2 su HIV

La domanda principale a cui tutti documenti hanno cercato di rispondere è quale impatto abbia il nuovo coronavirus sulle persone che vivono con HIV. Tutti i documenti sono giustamente conservativi, in tutti prevale la massima cautela dettata da possibili repentini cambiamenti. Nonostante alcune raccomandazioni siano state correttamente riviste, il parere sul reale impatto di SARS-CoV-2 sull'infezione da HIV resta ancora poco quantificato.

Negli aggiornamenti tutti i documenti mantengono una linea netta: le persone con infezione da HIV in buono stato immuno-virologico (CD4+ > 500 e HIV-RNA < 50 copie/mL) non manifestano maggiori probabilità della popolazione generale di sviluppare la sindrome COVID-19 (1-5). Tutti i

documenti però sottolineano che le persone con HIV più fragili (età > 60 anni e con comorbidità), possono sviluppare più facilmente forme gravi alla stregua della popolazione generale con le stesse caratteristiche (1-5).

Il ruolo della terapia antiretrovirale

Sul ruolo della terapia antiretrovirale (ART) i documenti sono univoci: la ART non è efficace nei confronti di SARS-CoV-2 ma deve essere mantenuta per il controllo di HIV-RNA nel plasma. Nessun documento suggerisce una ART preferita da somministrare per prevenire SARS-CoV-2 né tantomeno per la coinfezione HIV/SARS-CoV-2, nonostante nelle fasi iniziali della pandemia alcuni dati suggerissero un ruolo protettivo di alcuni antiretrovirali.

Nei documenti IAS, CDC e DHHS sono, inoltre, aggiunti alcuni spunti interessanti che riguardano i pazienti in terapia stabile e con HIV-RNA controllato. Per esempio sulla consegna dei farmaci il suggerimento è quello di aumentare le scorte in possesso dei pazienti (fino a 6 mesi); oppure sul possibile posticipo degli esami di laboratorio di *routine* (oltre i 6 mesi).

Una raccomandazione ulteriore che emerge dal documento DHHS è quella di evitare durante l'emergenza i cambi di terapia. Questa indicazione dovrebbe essere mantenuta fino a che le condizioni di normalità dei monitoraggi non vengano ripresi. Per quanto riguarda l'inizio della ART nei pazienti naive le raccomandazioni della BHIVA

suggeriscono di iniziare con un regime STR a tre farmaci ed alta barriera genetica. Questo anche nella prospettiva di ridurre eventuali accessi al centro garantendo elevata efficacia e ottima tollerabilità (3).

Infine, nel documento IAS viene sottolineato come non ci sia alcuna evidenza a sostegno dell'utilizzo della PrEP per prevenire anche la patologia da SARS-CoV-2.

Conclusioni

Alla data in cui scriviamo le raccomandazioni appaiono appropriate e senza voli pindarici. Nessuna Società Scientifica o Ente specializzato ha preso una posizione sul tipo di terapia antiretrovirale da far assumere alle persone con infezione da HIV, in attesa di eventuali studi randomizzati.

La comunità scientifica che si occupa di HIV in questi anni è sempre riuscita a leggere in modo critico i lavori proposti ed a formulare linee guida coerenti con l'evidenza scientifica.

A nostro avviso questa accortezza dovrà essere tenuta in conto nell'evoluzione della pandemia. Purtroppo la pandemia da SARS-CoV-2 ha sicuramente sottratto risorse per la prevenzione

E' urgente riprendere al più presto l'attività di prevenzione dell'infezione da HIV per evitare in un prossimo futuro l'aumento di nuove infezioni e diagnosi tardive

dell'infezione da HIV: l'accesso al test anti HIV e l'offerta del test rapido hanno subito in moltissime regioni delle pesanti battute d'arresto. Compito dei clinici, delle istituzioni e delle associazioni di volontariato sarà quello di riprendere al più presto l'attività di prevenzione dell'infezione da HIV per non assistere in un prossimo futuro ad un aumento di nuove infezioni e diagnosi tardive. Una sorveglianza dell'epidemia da HIV sulla base dell'evidenza della sintomatologia che "induce" al ricovero sarà inevitabilmente accompagnata da un aumento dei *late presenter* sia per le nuove infezioni che per i *drop out* (Il *lockdown* in Lombardia e in molte altre regioni ha già dato segnali in tal senso!). Oltre a ciò è necessario garantire l'innovazione terapeutica propria di HIV che ha consentito in questi lunghi anni di migliorare non solo l'aspettativa di vita delle persone con HIV ma anche la qualità.

Bibliografia

1. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) – What to Know About HIV and COVID-19. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/hiv.html>.
2. Coronavirus (COVID-19) and HIV – BHIVA Statements. <https://www.bhiva.org/Coronavirus-COVID-19>.
3. European Clinical AIDS Society (EACS) & British HIV Association (BHIVA) Statement on risk of COVID-19 for people living with HIV (PLWH) <https://www.eacsociety.org/home/covid-19-and-hiv.html>.
4. International AIDS Society (IAS) – COVID-19 and HIV: What you need to know. <https://www.iasociety.org/covid-19-hiv>.
5. Nuovo coronavirus e HIV: le raccomandazioni del Comitato Tecnico Sanitario (CTS) per la lotta all'AIDS – Ministero della Salute http://www.salute.gov.it/portale/news/p3_2_1_1_1.jsp?lingua=italiano&menu=notizie&p=dalministero&id=4251.
6. U.S. Department for Health and Human Services (DHHS) – Interim Guidance for COVID-19 and Persons with HIV. <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/8/covid-19-and-persons-with-hiv--interim-guidance-/0>.
7. UNAIDS – What people living with HIV need to know about HIV and COVID-19. https://www.unaids.org/en/resources/documents/2020/HIV_COVID-19_brochure.

YEARS
YEARS
YEARS
YEARS

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

La terapia dell'epatite cronica C nel paziente anziano

■ **Marco Tabone, Enrico Morello, Andrea Marengo**

SC Gastroenterologia AO Mauriziano, Torino

L'introduzione dei farmaci antivirali diretti (DAA) ha rivoluzionato il trattamento dei pazienti con infezione da HCV. La loro ottima tollerabilità ha permesso di estendere il trattamento ai pazienti anziani, una volta considerati una popolazione difficile da trattare, con la stessa efficacia e lo stesso profilo di sicurezza dei pazienti più giovani (1).

Nel 2016, con l'introduzione di farmaci generici ed il conseguente abbattimento dei costi per il trattamento dei soggetti HCV positivi nei Paesi con minori risorse economiche, i 194 stati membri del WHO (1) delinearono una strategia di trattamento globale delle epatiti virali con l'obiettivo di ridurre del 90% le nuove infezioni e del 65% i decessi causati da questi virus entro il 2030.

Nel 2017 in Italia, AIFA ha esteso la prescrivibilità dei DAA a tutti i pazienti viremici, indipendentemente dal grado di severità della malattia epatica e dalla loro età. In tal modo l'Italia si allineava alle indicazioni del WHO (2). Secondo i dati distribuiti da AIFA, dal 2017 a luglio 2020, in Italia sono stati trattati poco meno di 60.000 pazienti secondo il criterio 8 (fibrosi F0-F1).

Considerando la nostra realtà epidemiologica, dove l'infezione cronica da HCV è maggiormente rappresentata nei pazienti anziani, con un picco di prevalenza del 7% nei nati nella decade 1935-

Sulla scorta dei dati epidemiologici, è probabile che in Italia siano stati trattati finora molti pazienti anziani senza malattia significativa di fegato

Il rischio di trasmissione contenuto e la mancanza di dati sugli effetti dell'eradicazione del virus nei pazienti sopra i 75 anni senza fibrosi epatica significativa pone alcune considerazioni di ordine clinico

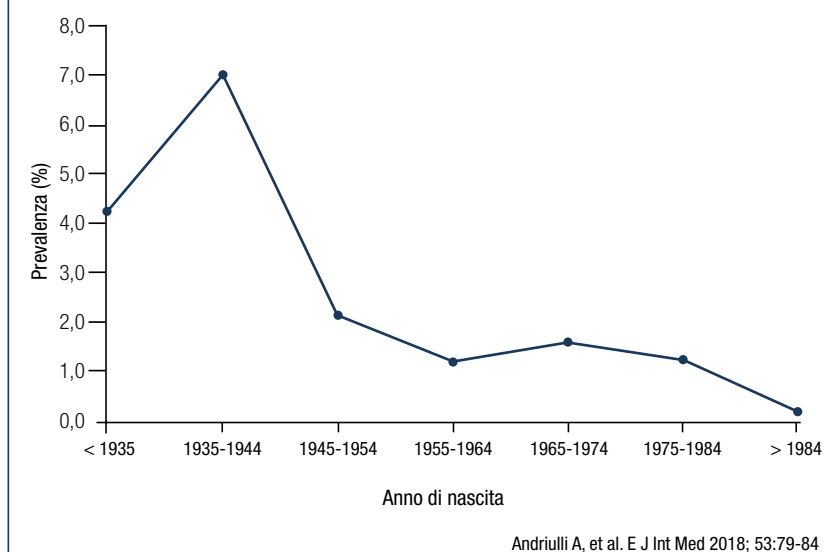
1944 (3) (Figura 1), è probabile che molti pazienti ultrasessantacinquenni senza malattia significativa di fegato siano stati trattati. Nella nostra personale esperienza, dal 2017 al 2019 i pazienti ultrasessantacinquenni hanno rappresentato stabilmente il 22-25% dei pazienti trattati, mentre la quota di pazienti con fibrosi F0-F1 è passata dal 16% del 2017 al 42 e 54% del 2018 e 2019 rispettivamente.

Riflessioni per la gestione clinica

Trattare questa coorte di pazienti ultrasessantacinquenni non epatopatici ma semplicemente infetti, con un'aspettativa di vita limitata (85 anni le donne e 82 maschi secondo l'ISTAT), obbedendo ad un criterio prettamente infettivologico volto a ridurre il bacino di infezione, può sollevare qualche perplessità. Il rischio di trasmissione in questi soggetti è sicuramente molto più basso rispetto ad altri come quelli rappresentati dalla popolazione carceraria, dai consumatori di sostanze afferenti ai SERD o dai pazienti omosessuali.

Per quanto riguarda l'aspetto clinico, mancano dati nazionali sull'effetto dell'eradicazione del virus in pazienti grandi anziani senza fibrosi epatica significativa. L'indice di comorbidità di Charlson,

FIG. 1 Prevalenza nel 2015 di positività per anti-HCV in relazione alla coorte di nascita in 5 aree metropolitane



Il follow-up epatologico in questi pazienti consentirebbe di valutare gli effetti a lungo termine della terapia anti-HCV e acquisire informazioni per ottimizzare le risorse e razionalizzare la spesa sanitaria

sopravvivenza media di 8,8 anni simile alla popolazione generale, senza alcun guadagno di sopravvivenza nei pazienti trattati. La maggioranza (74%) dei decessi era

che viene comunemente utilizzato per valutare il rapporto costo/beneficio di un trattamento in presenza di particolari condizioni morbose, potrebbe essere uno strumento adatto.

Questo indice esprime il rischio di mortalità a 10 anni, ed il solo fatto di avere 75 o più di 80 anni in assenza di qualsiasi altra comorbidità comporta una riduzione dell'aspettativa di vita del 25 e del 50% rispettivamente. Un recente studio Giapponese (4) su pazienti con oltre 80 anni di età trattati con DAA e seguiti nel tempo riporta una

legata a cause non correlate al fegato.

Le linee guida suggeriscono di non continuare il follow-up epatologico nei pazienti con fibrosi F0-F1 una volta ottenuta la SVR12, mentre sarebbe opportuno perlomeno mantenere la possibilità di poter ricontattare i soggetti o i loro medici di famiglia per poter valutare nel lungo termine le ricadute della terapia su qualità di vita, comorbidità e mortalità per poter esprimere un'analisi costo/beneficio nell'ottica di ottimizzare le risorse disponibili e razionalizzare la spesa sanitaria.

Bibliografia

1. Villani R, Monami M, Di Cosimo F, et al. Direct-acting antivirals for HCV treatment in older patients: a systematic review and meta-analysis J Viral Hepat 2019; 26:1249-1256.
2. WHO global health sector strategy on viral hepatitis. Geneva: World Health Organization, 2016.
3. 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. E J Int Med 2018; 53:79-84.
4. Mizuno K, Toyoda H, Yasuda S, et al. The course of elderly patients with persistent hepatitis C virus infection without hepatocellular carcinoma. J Gastroenterol 2019; 54:829-36.

Dalla soppressione alla cura nella terapia dell'epatite B: il ruolo dei NAPs e dell'approccio multi-target

■ Alfredo Marzano

SS Gastroepatology, Ospedale San Giovanni Battista di Torino

Il numero di giugno di *Gastroenterology* ospita un interessante lavoro sviluppato dall'azienda Canadese titolare di molecole NAP in collaborazione con l'Università tedesca di Essen su pazienti Moldavi (1). Questo esempio di globalizzazione scientifica apre una nuova prospettiva di trattamento dell'epatite cronica da HBV, dettagliatamente discussa nel commento dei francesi *Durantel* e *Asselah* disponibile nello stesso numero della rivista, dedicato a luci ed ombre dello studio pubblicato (2).

La principale ombra è legata ad un analogo ed altrettanto promettente studio di combinazione di NAP e interferone in pazienti con coinfezione HDV pubblicato nel 2017 dallo stesso gruppo di studio, al quale non hanno fatto seguito studi confermativi (3-4).

Biologia del virus B e future opzioni terapeutiche

Il disegno dello studio di *Bazinet e coll.* è alquanto complesso ed il suo razionale richiede una premessa d'ordine generale, riferita alla biologia del virus B ed alle attuali e future opzioni terapeutiche. Il ciclo replicativo del virus ed i principali punti d'attacco della terapia antivirale sono riassunti nella **figura 1**. Nella *porzione A* sono sintetizzate le attuali opzioni terapeutiche, basate sull'uso di analoghi nucleosidici (NA) o interferone. I primi si sono dimostrati altamente efficaci nell'inibire la transcriptasi inversa ed

Sono diversi i punti di attacco diretti sulla replicazione virale delle terapie in corso di sviluppo, finalizzate a ottenere la perdita di cccDNA e/o HBsAg dopo un ciclo terapeutico a tempo limitato

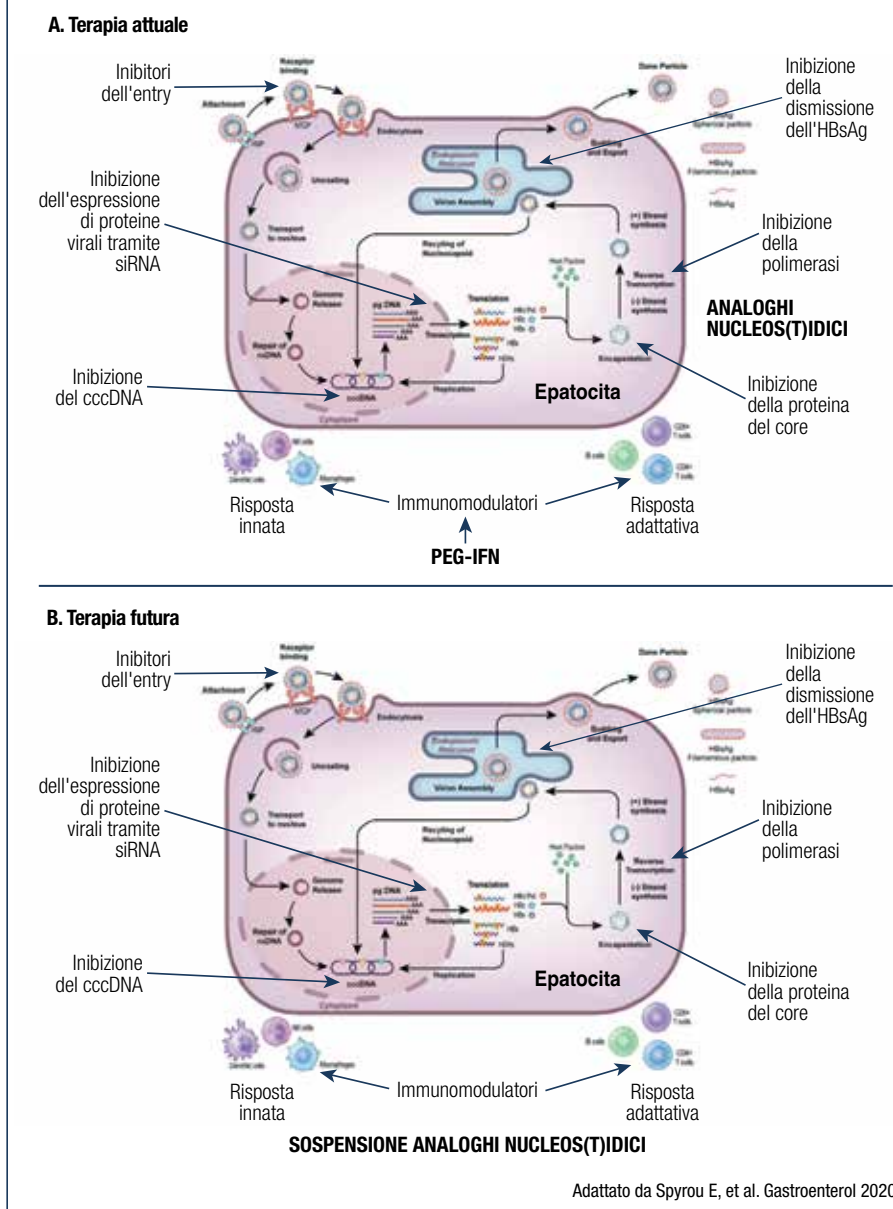
ottenere la soppressione prolungata del virus (HBV DNA negativo) a seguito di una terapia a tempo indeterminato nella stragrande maggioranza dei casi, in quanto persistono l'HBsAg serico ed il cccDNA intraepatico. Nel contempo l'interferone è capace d'indurre un effetto curativo relativo in una minima percentuale di soggetti, nei quali l'effetto immunomodulante induce una perdita dell'HBsAg persistente dopo la sospensione del farmaco, senza annullare il cccDNA intraepatico.

Nella *porzione B* sono riassunti, invece, i diversi punti d'attacco delle terapie in corso di sviluppo, finalizzate ad ottenere non solo la soppressione, bensì la cura assoluta (perdita dell'HBsAg e del cccDNA) o perlomeno relativa (perdita dell'HBsAg) dell'infezione dopo un ciclo terapeutico a tempo limitato.

Nel dettaglio i punti di attacco diversi dal blocco della polimerasi, riguardano l'inibizione:

■ dell'**entry**, nell'ipotesi che il blocco dell'infezione di epatociti naive possa portare alla *clearance* di quelli infetti da parte del sistema immunitario;

FIG. 1 Prospettive attuali e future di trattamento dell'epatite B



L'ipotesi di trattamento multi-target combina la soppressione con l'inibizione delle proteine virali e/o l'inibizione dell'entry o della dismissione di HBsAg, oppure attivando o ripristinando la clearance immunologica

impedirebbero la dismissione, tramite un meccanismo non ancora del tutto definito, limitando sia HBV che HDV.

Infine il capitolo degli **immunomodulatori** ad azione attiva sulla risposta innata o adattativa (compresi anti-PD1 e CAR-T mediati dalla più recente terapia oncologica) o passiva, conseguente alla sospensione degli analoghi dopo lunga soppressione (5).

questa opzione coinvolge potenzialmente sia **HBV che HDV**

- dell'**espressione di proteine virali**, tramite piccoli RNA interferenti (siRNA)

- del **cccDNA** (obiettivo principe, benché ancora lontano, della cura assoluta)

- della **proteina core**, coinvolta non solo come componente del nucleocapside, ma anche in numerose fasi del ciclo virale

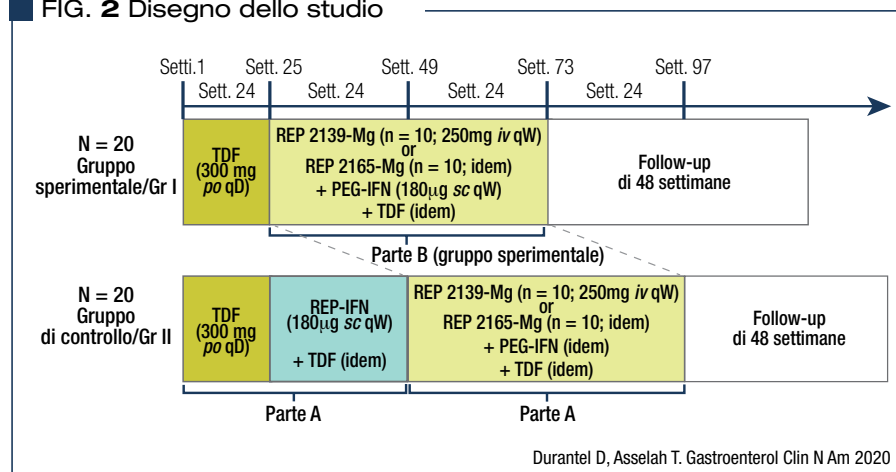
- della **dismissione dell'HBsAg** dagli epatociti infetti, tramite polimeri di nucleocidi (NAPs), argomento dello studio analizzato. Questi oligonucleotidi sintetici legherebbero l'HBsAg e ne

Ne consegue che la prospettiva di una futura terapia curativa dovrà basarsi su un'ipotesi di trattamento multi-target che combini la soppressione, con l'inibizione delle proteine virali e/o l'inibizione dell'entry o della dismissione e l'attivazione o il ripristino della *clearance* immunologica.

Disegno e risultati dello studio con molecole NAP

Il lavoro di *Bazinet e coll.* ha appunto analizzato i risultati dell'aggiunta di due NAPs (REP-2139-Mg ed il suo analogo REP-2165-Mg, a più rapida *clearance*, entrambi ad uso endovenoso al dosaggio

FIG. 2 Disegno dello studio



L'impiego di NAPs, oligonucleotidici sintetici che legandosi a HBsAg ne impedirebbero la dismissione, è stato valutato in combinazione con tenofovir e peg-IFN

di 250 mg ogni settimana, ma con possibili prospettive future di somministrazione sottocutanea) alla combinazione di tenofovir 300 mg/die/os e peg-IFN 180 mcg/sc/settimana (TP).

Il complesso disegno dello studio, riportato nella figura 2, è sintetizzabile in 6 mesi di arruolamento (40 pazienti trattati con tenofovir), successivi 6 mesi di confronto tra 20 pazienti TP senza NAPs e 20 soggetti trattati con TP+NAPs (10 REP-2139 e 10 REP-2165), altri 6 mesi di cross-over dei controlli alla terapia TP+NAPs. Infine i 20 pazienti trattati *ab initio* con i NAPs terminavano un anno di terapia complessiva ed altrettanto facevano i controlli 6 mesi più tardi, un anno dopo il *cross-over*. Seguiva un follow-up di un anno in tutti i pazienti, dopo la completa sospensione delle terapie antivirali.

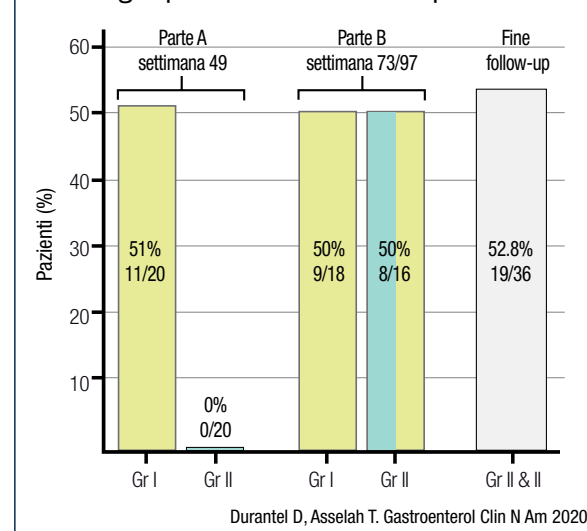
I 40 pazienti erano tutti antiHBe-positivi, genotipo D nel 90% dei casi, non cirrotici e con fibrosi lieve-moderata (fibroscan < 9 kPa nel 82.5% dei casi). L'obiettivo primario della terapia, definito curativo ed individuato nella perdita dell'HBsAg con comparsa di antiHBs a titolo protettivo al termine del follow-up, veniva raggiunto in circa il 50% dei casi (Figura 3). Gli effetti collaterali riportati risultavano non significativi ed in accor-

do con le manifestazioni correlate ai diversi farmaci utilizzati, così come la soppressione virale. Faceva eccezione una recrudescenza epatica in corso di terapia nel 95% dei casi, più frequente nel gruppo trattato con NAPs rispetto ai controlli, che però la manifestavano dopo il *cross-over*. L'evento veniva quindi correlato alla riduzione dell'HBsAg ed alla risposta immunologica indotta dall'interferone, senza però un riscontro istologico. Un solo caso presentava una ripresa virale accompagnata da scompenso epatico alla 12^a settimana di follow-up, trattato efficacemente con la terapia di supporto.

I dati dello studio appaiono sicuramente promettenti ed aprono interessanti prospettive di terapie multi-target finalizzate alla cura e non solo alla soppressione dell'infezione cronica da HBV. In

La perdita di HBsAg con comparsa di antiHBs al termine del follow-up è stata raggiunta nel 50% dei pazienti antiHBe-positivi, genotipo D, con fibrosi lieve-moderata trattati

FIG. 3 Risultati dello studio: perdita di HBsAg e produzione di anticorpi antiHBs



I dati dello studio sono sicuramente promettenti, ma serve escludere che il verificarsi di picchi epatitici possa essere riconducibile all'accumulo di proteine intraepatocitarie e non solo alla risposta immunitaria

tal senso si spiega la combinazione di un braccio soppressivo virale (tenofovir), soppressivo proteico (NAPs) ed infine immunomodulante (peg-IFN). Rimangono, però, alcuni aspetti dibattuti, a cominciare dalla scelta di una triplice terapia, senza la preliminare valutazione della duplice (antivirale + NAPs) ed in particolare l'interpretazione dei picchi epatitici, attribuita dagli autori prevalentemente alla risposta immunitaria (senza conferma istologica), ma non escludibile, ad unanime parere di chi scrive e dei commentatori francesi, all'accumulo di

proteine intraepatocitarie, il cui effetto citotossico e oncogenetico è noto da tempo (5).

In tal senso preoccupa il potenziale risvolto clinico in termini di scompenso in pazienti con fibrosi più avanzata e/o cirrotici ed in caso di condizione virologica caratterizzata da un'elevata percentuale di epatociti infetti (elevate viremie basali, HBeAg-positivi, immunotolleranti, genotipi non-D).

Conclusioni

Questo lavoro appare di sicuro interesse per i risultati riportati e per la prospettiva di una nuova strategia terapeutica con finalità curative, basata su trattamenti multi-target non solo soppressivi. Richiederà, però, la conferma in studi di maggiori dimensioni ed in particolare la dimostrazione di una tolleranza ai NAPs indipendente dall'accumulo intraepatocitario di proteine la cui dismissione viene inibita.

Bibliografia

1. Bazinet M, Pântea V, Placinta G, et al. Safety and efficacy of 48 weeks REP 2139 or REP 2165, tenofovir disoproxil, and pegylated interferon alfa-2a in patients with chronic hbv infection naïve to nucleos(t)ide therapy. *Gastroenterology*. 2020; 158:2180-2194.
2. Durantel D, Asselah T. Nucleic acid polymers are effective in targeting hepatitis b surface antigen, but more trials are needed. *Gastroenterology*. 2020; 158:2051-2054. *Gastroenterology*.
3. Spyrou E, Smith CI, Ghany MG. Current status of therapy and future therapies. *Gastroenterol Clin N Am* 2020; 49:215-238.
4. Lee HM, Banini BA. Updates on chronic HBV: current challenges and future goals. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2019; 17:271-291.
5. Marzano A, Marengo A, David E, Rizzetto M. Hepatitis B therapy, hepatocellular carcinoma and HBsAg mutants. *Dig Liv Dis* 2013; 45:525-526.

Impatto della steatosi epatica sulla malattia da COVID-19

■ Francesca R. Ponziani

Dipartimento di Medicina Interna, Gastroenterologia ed Epatologia, Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli – Università Cattolica del Sacro, Roma

I dati provenienti dalla Cina nei pazienti con infezione da SARS-CoV-2 hanno evidenziato un'elevata prevalenza di coinvolgimento epatico. L'incremento delle transaminasi è stato riportato in una percentuale variabile di casi, interessando fino alla metà dei pazienti (1). Nella popolazione occidentale, principalmente proveniente dagli Stati Uniti, i pochi studi disponibili hanno dimostrato che circa il 46-69% dei pazienti presenta un incremento delle transaminasi al momento del ricovero, mentre sembrano più rare le alterazioni colestatiche (GGT 30-40% dei pazienti, ALP e bilirubina < 5%) (2, 3). Poco è noto sull'andamento dei test di funzione epatica durante il decorso clinico.

Cause del danno epatico

Il motivo dell'interessamento epatico nei pazienti con infezione da SARS-CoV-2 può essere dovuto a molteplici cause.

Il virus può esercitare un danno diretto al fegato. Le analisi *post-mortem* del tessuto epatico dei pazienti affetti da COVID-19 evidenziano un infiltrato linfocitario aspecifico che potrebbe essere compatibile con una risposta antivirale (4, 5). L'effetto citopatico del virus può essere infatti esercitato sia sulle cellule del fegato sia sui colangiociti; il recettore dell'enzima 2 (ACE2) utilizzato da SARS-CoV-2 per entrare nelle cellule non è espresso solo nel polmone ma anche nel fegato, in particolare sui colangiociti (6). Nonostante sia stata ipotizzata la possibile presenza di particelle

La malattia da COVID-19 è spesso associata ad alterazioni di entità modesta dei test di funzione epatica, soprattutto nei pazienti con malattia più severa

virali a livello epatico, supponendo un danno citopatico diretto da parte di SARS-CoV-2, ciò non è stato dimostrato mediante ibridazione diretta del virus e, pertanto, rimane discutibile (7).

L'entità dell'alterazione dei test epatici associata all'infezione da SARS-CoV-2 è per lo più modesta e solo raramente associata ad un danno epatico severo. Risulta più probabilmente attribuibile alla risposta infiammatoria dell'ospite e al danno iatrogeno (cioè da farmaci e ventilazione meccanica) o ipossico, ed è correlata alla gravità della malattia (1, 8, 9).

Lo scenario cambia quando si considerano i pazienti con epatopatia cronica severa come i pazienti affetti da cirrosi epatica. In questo caso, la letteratura riporta un'elevata morbilità e mortalità (2, 10).

NAFLD e decorso clinico della malattia da COVID-19

La steatosi epatica non alcolica (NAFLD) è una forma di patologia epatica cronica caratterizzata dall'accumulo di grasso nel fegato. Interessa circa il 24% degli individui nel mondo (11), essendo quindi una delle forme più comuni di patologie epatiche insieme a quella relata all'eccessivo

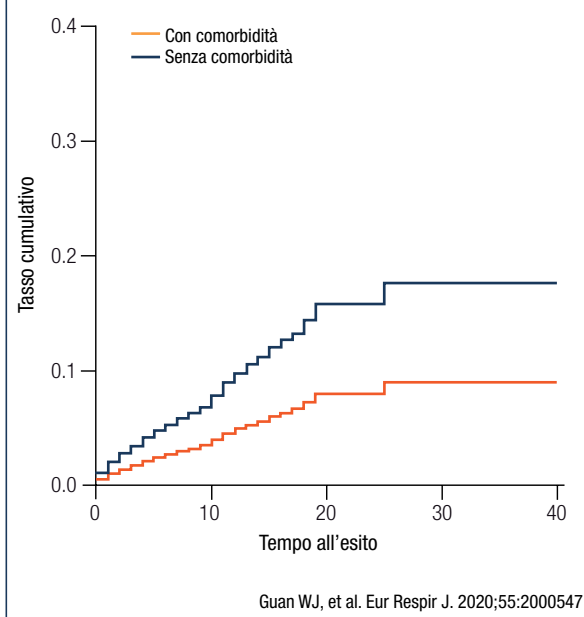
consumo di alcolici. Per tale motivo, durante l'epidemia da SARS-CoV-2 diversi studi hanno cercato di analizzare l'impatto di questa patologia sul decorso clinico dei pazienti infetti e sulla severità del coinvolgimento epatico.

I pazienti affetti da NAFLD sembrano avere una maggiore probabilità di progredire verso una malattia con manifestazioni severe (12). Ciò potrebbe derivare da un'amplificazione della risposta infiammatoria e pro-coagulante, che nei pazienti con NAFLD si presentano peraltro già esacerbate, con un conseguente peggioramento delle complicazioni respiratorie e sistemiche della malattia da COVID-19 (13, 14).

Ruolo prognostico delle comorbidità associate a NAFLD

Da non sottovalutare inoltre l'effetto prognostico negativo esercitato dalle comorbidità nei pazienti affetti dalla malattia da COVID-19. In particolare, le patologie croniche polmonari, l'ipertensione, il diabete, l'obesità e le patologie cardiache sembrano aumentare il rischio di ricovero in terapia intensiva, ventilazione invasiva o decesso (15) (Figura 1). Molte di queste sono parte della sindrome metabolica e frequentemente associate alla NAFLD incrementandone la mortalità, soprattutto nei pazienti più anziani; pertanto, è molto difficile distinguere chiaramente l'effetto della NAFLD di per sé o delle comorbidità ad essa associate sull'evoluzione clinica dalla malattia da COVID-19. In un gruppo di pazienti con COVID-19 ed età inferiore a 60 anni che presentavano una bassa prevalenza di comorbidità (ipertensione nel 17% e diabete nel 11% dei casi), il rischio di avere un decorso severo di malattia era raddoppiato in presenza di NAFLD (16). Tuttavia, in considerazione del numero esiguo di pazienti arruolati, tutti di etnia asiatica, e della mancanza di informazioni dettagliate, non è possibile trarre conclusioni certe e generalizzabili. Peraltro, un recente studio condotto su un ampio campione di pazienti caucasici ha escluso l'associazione tra polimorfismi genetici predisponenti all'accumulo di grasso epatico e, quindi, a NAFLD, e a infezione da SARS-CoV-2 (17). Pertanto, la NAFLD non aumenta di per sé il rischio di sviluppare una malattia da COVID-19 severa.

FIG. 1 NAFLD e COVID-19: rischio tempo dipendente di ricovero in UTI, ventilazione meccanica o morte in pazienti con o senza comorbidità



Bisogna inoltre considerare i limiti delle metodiche utilizzate per la diagnosi di NAFLD nella maggior parte dei pazienti con COVID-19. La prevalenza infatti di individui con NAFLD già precedentemente nota è esigua e spesso la diagnosi è stata effettuata dopo l'infezione da SARS-CoV-2, retrospettivamente e mediante metodiche indirette, come la tomografia computerizzata (TC) o l'indice di steatosi epatica (HSI) e non l'analisi istologica del tessuto epatico (12, 16). Ciò rappresenta un grosso bias, che può portare all'overdiagnosi di NAFLD in una popolazione di pazienti, quelli affetti da COVID-19, con un'elevata prevalenza di alterazione dei test di funzione epatica, come precedentemente discusso (18).

Pertanto, è possibile concludere che la malattia da COVID-19 è frequentemente associata ad alterazioni dei test di funzione epatica, soprattutto nei pazienti con malattia più severa, ma di entità modesta. La prognosi dei pazienti con pre-

La letteratura mostra tassi di morbilità e mortalità elevati nei pazienti con malattia da COVID-19 e grave epatopatia, in particolare nei soggetti con cirrosi

Un ruolo prognostico sfavorevole potrebbe essere esercitato dalle patologie associate alla disfunzione metabolica nei pazienti con NAFLD senza cirrosi

sistenti patologie epatiche croniche severe, in specifico la cirrosi epatica, è invece severa, con un elevato tasso di morbilità e mortalità. Nei pazienti con NAFLD, in assenza di cirrosi, sono

probabilmente le patologie associate a disfunzione metabolica come l'ipertensione, l'obesità, le patologie cardiache, il diabete ad esercitare un ruolo prognostico sfavorevole, più che la condizione epatica di per sé (**Figura 1**). E' opportuno perciò sottolineare che i pazienti affetti da NAFLD e COVID-19 presentano una maggior fragilità ed un rischio elevato di avere un decorso severo di malattia, per cui è auspicabile uno stretto monitoraggio clinico durante il corso dell'infezione.

Bibliografia

1. Cai Q, Huang D, Yu H, et al. COVID-19: Abnormal liver function tests. *J Hepatol.* 2020. doi: 10.1016/j.jhep.2020.04.006.
2. Singh S, Khan A. Clinical characteristics and outcomes of COVID-19 among patients with pre-existing liver disease in United States: a multi-center research network study. *Gastroenterology.* 2020. doi: 10.1053/j.gastro.2020.04.064.
3. Bloom PP, Meyerowitz EA, Reinus Z, et al. Liver biochemistries in hospitalized patients with COVID-19. *Hepatology.* 2020. doi: 10.1002/hep.31326.
4. Zhang Y, Zheng L, Liu L, et al. Liver impairment in COVID-19 patients: a retrospective analysis of 115 cases from a single centre in Wuhan city, China. *Liver Int.* 2020. doi: 10.1111/liv.14455.
5. Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* 2020; 8(4):420-2.
6. Zhao B, Ni C, Gao R, et al. Recapitulation of SARS-CoV-2 infection and cholangiocyte damage with human liver ductal organoids. *Protein Cell.* 2020. doi: 10.1007/s13238-020-00718-6.
7. Wang Y, Liu S, Liu H, et al. SARS-CoV-2 infection of the liver directly contributes to hepatic impairment in patients with COVID-19. *J Hepatol.* 2020. doi: 10.1016/j.jhep.2020.05.002.
8. Sun J, Aghemo A, Forner A, Valenti L. COVID-19 and liver disease. *Liver Int.* 2020; 40(6):1278-81.
9. Ponziani FR, Nesci A, Del Zompo F, et al. Correlation between liver function tests abnormalities and interleukin-6 serum levels in patients with SARS-CoV-2 infection. *Gastroenterology.* 2020.
10. Moon AM, Webb GJ, Aloman C, et al. High mortality rates for SARS-CoV-2 infection in patients with pre-existing chronic liver disease and cirrhosis: preliminary results from an International Registry. *J Hepatol.* 2020. doi: 10.1016/j.jhep.2020.05.013.
11. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology.* 2016; 64(1):73-84.
12. Ji D, Qin E, Xu J, et al. Non-alcoholic fatty liver diseases in patients with COVID-19: A retrospective study. *J Hepatol.* 2020. doi: 10.1016/j.jhep.2020.03.044.
13. Spinosa M, Stine JG. Nonalcoholic Fatty Liver Disease-evidence for a thrombophilic state? *Curr Pharm Des.* 2020; 26(10):1036-44.
14. Byrne CD, Targher G. NAFLD: a multisystem disease. *J Hepatol.* 2015; 62(1 Suppl):S47-64.
15. Guan WJ, Liang WH, Zhao Y, et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *Eur Respir J.* 2020; 55(5):2000547.
16. Zhou YJ, Zheng KI, Wang XB, et al. Younger patients with MAFLD are at increased risk of severe COVID-19 illness: A multicenter preliminary analysis. *J Hepatol.* 2020. doi: 10.1016/j.jhep.2020.04.027.
17. Valenti L, Jamialahmadi O, Romeo S. Lack of genetic evidence that fatty liver disease predisposes to COVID-19. *J Hepatol.* 2020. doi: 10.1016/j.jhep.2020.05.015.
18. Ponziani FR, Gasbarrini A, Pompili M. NAFLD or comorbidities, that is the question. *J Hepatol.* 2020. doi: 10.1016/j.jhep.2020.04.026

La terapia antibiotica appropriata: il punto di vista del farmacologo clinico

■ Federico Pea

Dipartimento di Area Medica, Università degli Studi di Udine

La definizione di terapia antibiotica appropriata nelle infezioni gravi si fonda attualmente su tre principi fondamentali: inizio precoce idealmente entro poche ore nel paziente con sepsi; utilizzo di un antibiotico con uno spettro d'azione che sia adeguato in rapporto ai patogeni in causa ed ai potenziali fattori di rischio di resistenza; scelta della dose più appropriata (1).

La scelta di una dose appropriata di antibiotico ha due finalità: da un lato massimizzare la batteriocidia (*killing* microbico) al fine di favorire l'efficacia terapeutica e dall'altro minimizzare lo sviluppo di resistenze antibiotiche multiple (MDR) (1).

Aumentare il *killing* microbico

Per quanto concerne il primo aspetto, da alcuni anni a questa parte le autorità regolatorie (FDA, EMA) hanno stabilito che la scelta delle dosi dei nuovi antibiotici che vengono valutati nel corso delle sperimentazioni cliniche debbano fondarsi su modelli predittivi di efficacia basati sulla simulazione di Monte Carlo. Tali simulazioni hanno lo scopo di consentire di individuare i cosiddetti *clinical breakpoint* per ciascun patogeno, ovvero il valore massimo di MIC per il patogeno al quale le dosi e le modalità di somministrazione utilizzate siano in grado di garantire una risposta terapeutica efficace nella maggior parte (> 90%) della popolazione trattata in rapporto ai diversi siti di infezione considerati. Ad esempio nel caso dei nuovi beta-lattamici (BL)/inibitori delle beta-lattamasi (BLI), quali ceftazidime-avibactam e ceftolozane-tazobactam, le dosi che sono state studiate e poi registrate hanno la finalità di garantire che

Studi sperimentali dimostrano che le concentrazioni (ed i tempi di esposizione) necessarie a minimizzare lo sviluppo di resistenze sono molto più elevate di quelle utili a garantire l'efficacia terapeutica

in almeno il 90% dei pazienti le concentrazioni nei diversi siti di infezione studiati siano superiori alla MIC dei patogeni per più del 40% dell'intervallo di dosaggio (\triangleright MIC 40%) (2, 3).

Tuttavia, questo approccio verosimilmente non è sufficiente a garantire la prevenzione dello sviluppo di resistenze.

Ridurre lo sviluppo di resistenze

E' noto che l'uso di nuovi antibiotici può associarsi rapidamente alla comparsa di resistenze (4, 5). Studi su modelli sperimentali hanno evidenziato che le concentrazioni (ed i tempi di esposizione) necessarie a minimizzare lo sviluppo di resistenze sono molto più elevate di quelle utili a garantire l'efficacia terapeutica (6, 7).

Per i BL si è visto che è possibile sopprimere la ricrescita batterica e prevenire lo sviluppo di resistenze mantenendo costantemente concentrazioni > 4 volte la MIC ($C_{\min}/MIC > 4$) (7).

E' possibile raggiungere questo scopo modificando la modalità di somministrazione della dose standard dei BL: da infusione intermittente in 0,5-1 ora (II) a infusione estesa in 3-4 ore (EI) o infusione continua (CI) (1, 8, 9).

Vari modelli sperimentali confermano che il ricor-

TAB. 1 Prevalenza di *clearance* renale aumentata (ARC) in alcune popolazioni di pazienti

Prevalenza ARC (%)	Valore medio CLCr (ml/min/1,73m ²)	Tipo di popolazione
16,4	157,4	Neutropenia febbrile
39,5-56,0	154,0-210,0	Sepsi
65,0	172,1	Ustioni
85,0	179,0	Trauma cranico
85,7	166	Politrauma
100	326	Emorragia subaracnoidea

CLCr, *clearance* della creatinina

Adattata da Cook AM, Hatton-Kolpek J. *Pharmacotherapy*. 2019; 39:346-54

E' fondamentale porre attenzione alla gestione delle dosi soprattutto nei pazienti con insufficienza renale acuta (AKI) associata ad infezione e/o a quelli con *clearance* renale aumentata (ARC)

so all'EI o alla CI può aiutare a prevenire lo sviluppo di resistenze anche nei confronti dei nuovi BL/BLI (8).

Il ruolo della funzione renale

Un altro fattore importante da prendere in considerazione per ottimizzare la posologia della terapia antibiotica nelle infezioni gravi è rappresentato dalla fisiopatologia del paziente (1). A tal proposito, il fattore più impattante per i BL è sicuramente la funzione renale ed è molto importante prestare attenzione alla gestione delle dosi soprattutto in due situazioni estreme, quali l'insufficienza renale acuta (AKI) associata ad infezione e la *clearance* renale aumentata (ARC). Per quanto riguarda l'AKI, un recente studio (10) condotto in 18.650 pazienti ammessi in ospedale per infezione ha evidenziato che la percentuale di pazienti che presentavano AKI al momento del ricovero era del 17,5% (3256), ripartita per il 27,1% in quelli con polmonite, per il 19,1% in quelli con infezione intraddominale, per il 20% in quelli con infezione urinaria e per il 9,7% in quelli con infezione di cute e tessuti molli. E' importante sottolineare che ben il 57,2% dei pazienti con infezione che presentavano AKI al momento del ricovero (1862) ha avuto una disfunzione transi-

torica che si è risolta entro le prime 48 ore. Pertanto, il suggerimento che viene dato al fine di evitare il rischio di sottodosaggio e di fallimento terapeutico nei pazienti che presentano AKI al momento del ricovero è quello di utilizzare i BL a dose piena anche in presenza di disfunzione renale poiché questi antibiotici sono molto ben tollerati. Si dovrà poi rivalutare la funzione renale nelle successive 48 ore: se l'AKI rientra entro 48 ore, si potrà continuare ad utilizzare la dose piena; altrimenti qualora l'AKI persista diventerà opportuno ridurre le dosi (10).

L'ARC è definita come un valore di *clearance* della creatinina (CLCr) misurata superiore a 130 mL/min/1.73m² (11). Studi di prevalenza hanno evidenziato che la percentuale di pazienti con ARC varia molto nelle diverse sottopopolazioni di pazienti, diventando estremamente rilevante in alcune di queste (Tabella 1) (11).

L'insorgenza di ARC è stata associata a varie condizioni fisiopatologiche quali ad esempio carico di fluidi, uso di vasopressori, aumento della gittata cardiaca, aumento dei peptidi natriuretici, alterazioni neuroendocrine e incremento dell'osmolarità (11). Nei pazienti con ARC l'eliminazione renale dei BL è più rapida rispetto a quanto avviene in quelli con funzione renale normale e può pertanto essere causa di sottoesposizione e

Per evitare sottodosaggio e fallimento terapeutico è consigliabile utilizzare i beta lattamici a dose piena per le prime 24-48 ore nei pazienti con AKI ed in infusione continua in quelli con ARC

La dose standard di ceftolozane-tazobactam somministrata in infusione continua assicura un tempo >MIC contro microrganismi sensibili per il 100% dell'intervallo posologico anche nei pazienti con ARC

fallimento terapeutico quando si utilizzano in questi pazienti dosi standard di BL somministrate in infusione intermittente (1). Il ricorso alla somministrazione in CI può rappresentare una modalità appropriata per massimizzarne l'efficacia terapeutica dei BL nei pazienti con ARC.

Un recente studio di cinetica di popolazione e simulazione di Monte Carlo condotto con ceftolo-

zane-tazobactam in pazienti critici senza disfunzione renale ha evidenziato che l'utilizzo della dose standard in CI (1,5 g dose da carico in 1 ora seguita da 4,5 g in CI) può consentire di mantenere $t > MIC$ per il 100% dell'intervallo posologico anche nei pazienti con ARC (12).

Conclusioni

L'adozione di modalità di somministrazione più virtuose fondate sull'uso di EI e/o CI rappresenta un approccio molto efficace nel massimizzare l'effetto terapeutico dei betalattamici e/o dei beta-lattamici/inibitori delle beta-lattamasi in molti contesti clinici e nel contempo può aiutare a ridurre al minimo l'eventualità di selezionare resistenze durante il loro utilizzo.

Bibliografia

1. Blot SI, Pea F, Lipman J. The effect of pathophysiology on pharmacokinetics in the critically ill patient--concepts appraised by the example of antimicrobial agents. *Adv Drug Deliv Rev.* 2014; 77:3-11.
2. Das S, Li J, Riccobene T, et al. Dose Selection and Validation for Ceftazidime-Avibactam in Adults with Complicated Intra-abdominal Infections, Complicated Urinary Tract Infections, and Nosocomial Pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019; 63 pii: e02187-18.
3. Xiao AJ, Miller BW, Huntington JA, et al. Ceftolozane/tazobactam pharmacokinetic/pharmacodynamic-derived dose justification for phase 3 studies in patients with nosocomial pneumonia. *J Clin Pharmacol.* 2016; 56:56-66.
4. Papadimitriou-Oliveris M, Bartzavali C, Lambropoulou A, et al. Reversal of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* epidemiology from blaKPC- to blaVIM-harboring isolates in a Greek ICU after introduction of ceftazidime/avibactam. *J Antimicrob Chemother.* 2019; 74:2051-4.
5. Shields RK, Nguyen MH, Chen L, et al. Pneumonia and Renal Replacement Therapy Are Risk Factors for Ceftazidime-Avibactam Treatment Failures and Resistance among Patients with Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018; 62 pii: e02497-17.
6. Sumi CD, Heffernan AJ, Lipman J, et al. What Antibiotic Exposures Are Required to Suppress the Emergence of Resistance for Gram-Negative Bacteria? A Systematic Review. *Clin Pharmacokinet.* 2019; 58:1407-43.
7. Tam VH, Chang KT, Zhou J, et al. Determining beta-lactam exposure threshold to suppress resistance development in Gram-negative bacteria. *J Antimicrob Chemother.* 2017; 72:1421-8.
8. Drusano GL, Shields RK, Mchedlidze N, et al. Pharmacodynamics of Ceftazidime plus Avibactam against KPC-2-Bearing Isolates of *Klebsiella pneumoniae* in a Hollow Fiber Infection Model. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019; 63 pii: e00462-19.
9. Ambrose PG, Lomovskaya O, Griffith DC, et al. beta-Lactamase inhibitors: what you really need to know. *Curr Opin Pharmacol.* 2017; 36:86-93.
10. Crass RL, Rodvold KA, Mueller BA, et al. Renal Dosing of Antibiotics: Are We Jumping the Gun? *Clin Infect Dis.* 2019; 68:1596-602.
11. Cook AM, Hatton-Kolpek J. Augmented Renal Clearance. *Pharmacotherapy.* 2019; 39:346-54.
12. Sime FB, Lassig-Smith M, Starr T, et al. Population Pharmacokinetics of Unbound Ceftolozane and Tazobactam in Critically Ill Patients without Renal Dysfunction. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019; 63 pii: e01265-19.



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; Fiacone da 30 compresse rivestite con film

Classe di rimborsabilità: H;

Prezzo al Pubblico: € 1.308,11*;

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

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

Si sottolinea l'importanza di segnalare tutte le sospette reazioni avverse ad un medicinale/vaccino.

Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sito web dell'Agenzia Italiana del Farmaco: <https://www.aifa.gov.it/web/guest/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

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

© 2019 ViiV Healthcare group of companies. All rights reserved

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

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



ViiV
Healthcare

PROs: obiettivo virtuoso, strumenti adeguati?

■ Antonella Cingolani¹ e Paolo Maggi²

¹Clinica delle Malattie Infettive dell'Università Cattolica, Fondazione Policlinico A. Gemelli, Roma

²Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli, Napoli - Unità Operativa Complessa di Malattie Infettive e Tropicali degli Ospedali S. Anna e S. Sebastiano, Caserta

Perché sono importanti i PROs nella valutazione dello stato di salute delle PLWH?

Dopo più di 30 anni, possiamo affermare che il trattamento antiretrovirale garantisce il benessere sia delle persone che vivono con l'HIV (PLWH) attraverso il loro controllo virologico a lungo termine, sia quello delle persone non infette da HIV attraverso la potenziale assenza di rischio di trasmissione (1, 2). Tuttavia, per molte PLWH i problemi associati al vivere con HIV sono la povertà e la perdita, la disabilità, l'isolamento, la discriminazione, lo scarso interesse per il benessere a lungo termine (3). Inoltre, la scarsa salute sessuale e mentale, la stanchezza cronica, il gonfiore/dolore allo stomaco e i problemi del sonno sono tutti estremamente rappresentati nello scenario odierno (4, 5).

Quindi, l'ampliamento delle opzioni terapeutiche non si è tradotto nell'assenza di problemi, ma in un cambiamento del quadro: da una malattia acuta con un esito finale mortale a una malattia cronica, con alcune delle sofferenze della prima era, e con un esito finale che deve ancora essere scritto. L'introduzione di strumenti di misura adeguati, che comprendano la realtà delle PLWH oggi rappresenta una nuova sfida. Questo è vero non solo

I PRO identificano le necessità delle persone con HIV e indicano il ritorno sul paziente generato dall'innovazione farmacologica

perché c'è un bisogno di dati solidi per identificare le necessità delle PLWH, ma anche perché è comunque fondamentale comprendere il ritorno sul paziente generato dall'innovazione farmacologica. Uno degli aspetti fondamentali oggi è quello di identificare i bisogni delle PLWH, che riguardano ogni aspetto della vita, non solo quelli focalizzati sulla salute (7). Altri aspetti rilevanti da considerare sono la distinzione tra salute in generale e salute legata all'HIV. Non va quindi confuso con il concetto di avere, durante il cammino della vita, una certa scala di priorità dei bisogni legati alla salute, che possono o non possono essere specifici dell'HIV, perché dipendono da diversi fattori (ad esempio, l'appartenenza a una specifica popolazione, l'invecchiamento, l'inizio di malattie psicologiche e fisiche, ecc).

La sfida è quindi quella di cercare di descrivere e di cogliere correttamente i bisogni di un'intera - così variegata - "popolazione sieropositiva".

Da questo punto di vista si sta diffondendo l'utilizzo dei *Patient Reported Outcomes* (PROs), definiti come strumenti di valutazione dello stato di salute delle PLWH direttamente generati dal paziente stesso senza alcuna interpretazione da parte del medico o di qualsiasi altra figura.

I *Patient-Reported Outcomes Measures* (PROMs) rappresentano gli strumenti di valutazione dei PROs e sono costituiti da questionari standardizzati e validati, compilati dalle PLWH al fine di misurare le percezioni dello stato di salute, il livello di compromissione della salute, disabilità e qualità della vita.

Essi inoltre consentono di misurare l'efficacia di un intervento clinico dalla prospettiva delle perso-

ne che vivono con l'HIV. I PROs sono stati utilizzati per valutare benefici terapeutici dei farmaci in termini di *treatment satisfaction*, aderenza alle terapie, difficoltà nella loro assunzione, ma anche interventi sulla qualità della vita, o severità dei sintomi, infine per catturare eventi avversi non facilmente rilevabili.

Quale è l'innovatività dei PROs?

Nell'era attuale, in cui l'efficacia virologica dei farmaci è superiore all'85%, è necessario spostare la nostra attenzione verso la misurazione di nuovi standard di efficacia (6).

In questo i PROs rappresentano certamente uno strumento innovativo e rilevante per una valutazione della terapia paziente per paziente, e questo ha grandi potenzialità nel prevenire fallimenti virologici, migliorare la condizione generale di benessere delle PLWH, diagnosticare tempestivamente le comorbidità.

Quali sono le problematiche legate a scelta e raccolta dei PROs?

Vanno sottolineati alcuni possibili limiti metodologici nell'uso *rutinario* di questi nuovi strumenti. Il maggior problema oggi è la selezione dei PROs più adeguati ai diversi *setting*, soprattutto per quanto riguarda la *Health Related Quality of Life* (HRQoL). Con gli attuali questionari non sono

La raccolta dei PROs con tecnologie *touch-screen* permetterebbe di esplorare tutti i domini utili alla valutazione, compresi convinzioni sui farmaci, disabilità, vita sessuale e riproduttiva

ben esplorati altri domini, quali le convinzioni sui farmaci, le disabilità, la vita sessuale e riproduttiva. La raccolta di PROs attraverso tecnologie *touch-screen* è teoricamente semplice, permette di non perdere dati, richiede scarsissimi investimenti ed è in genere accettata dai pazienti, ma il suo utilizzo è ancora scarso.

A questo proposito, oltre ai PROs, un ruolo significativo dovrebbe essere attribuito alla medicina narrativa, al fine di andare più nel dettaglio di ciò di cui i pazienti hanno realmente bisogno. Recentemente, un'esperienza molto interessante di medicina narrativa è stata realizzata attraverso lo studio DIAMANTE. I risultati, presentati ad ICAR 2019, hanno mostrato come l'infezione da HIV generalmente non influisce sulle attività quotidiane dei pazienti, mentre solo il 62% ha affrontato in maniera completa la malattia (7). È interessante notare che il 20% delle PLWH coinvolte ha sviluppato nuovi interessi dopo la diagnosi e il 24% dei racconti ha descritto nel dettaglio la paura di infettare le altre persone. Per quanto riguarda lo stigma, l'86% dei pazienti ha sperimentato lo stigma associato alla ricerca di un *partner* o di una famiglia. Molti di questi aspetti sono difficilmente evidenziabili con metodiche più schematiche e standardizzate come i questionari autoriportati.

Bibliografia

1. Trickey A, et al. Survival of HIV-positive patients starting antiretroviral therapy between 1996 and 2013: a collaborative analysis of cohort studies. *The Lancet HIV*, 2017; 4 (8):e349-e356.
2. Cohen MS, et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 2011; 365:493-505.
3. UNAIDS. Agenda for zero discrimination in health-care settings (2017) - <https://www.unaids.org/en/resources/documents/2017/2017-agenda-zero-discrimination-health-care>.
4. Ibarra-Barrueta O, et al. Pilot study to develop and validate a questionnaire based on HIV symptoms index. *Farmacia Hospitalaria* 2019 May 1; 43(3):87-93.
5. Mounzer K, Brunet L, Fusco J, et al. Gastrointestinal disorders following initiation of dolutegravir, elvitegravir, raltegravir or darunavir. 10th IAS Conference on HIV Science (IAS 2019), Mexico City. Abstract TUPEB221.
6. Gustavsson E. From Needs to Health Care Needs. *Health Care Anal* 2014; 22(1):22-35.
7. Antinori A, et al. Clinical research integrated with narrative-based research to understand living and managing HIV: TMC114F-D1HTX4011, Diamante study. ICAR 2019. PD 5.

Cambiare da tenofovir a tenofovir alafenamide nell'epatite cronica B?

■ Maurizia Rossana Brunetto

Medicina Interna Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale – Università di Pisa
UO Epatologia – Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana

Tenofovir alafenamide (TAF), come tenofovir disoproxil fumarato (TDF), è un profarmaco di tenofovir (TFV) ed è stato sviluppato per migliorarne il profilo di sicurezza a livello renale ed osseo. La maggior stabilità a livello plasmatico di TAF garantisce una più elevata concentrazione di TFV a livello epatico con minori livelli circolanti (1).

Tenofovir vs tenofovir alafenamide?

In pazienti con epatite cronica B TAF (25 mg) rispetto a TDF (245 mg) ha dimostrato una pari efficacia antivirale e un impatto significativamente inferiore a livello renale (minore riduzione del filtrato glomerulare e maggiore stabilità dei livelli di creatinina) ed osseo (minore riduzione della densità ossea).

Nei soggetti passati a TAF dopo 48 settimane di TDF sono migliorati gli stessi parametri assieme ad una riduzione degli indicatori di danno tubulare renale e di turnover osseo (2-3). Infine, nei pazienti con coinfezione da HIV a rischio di/con

Oltre al controllo della replicazione virale, occorre evitare lo sviluppo o la progressione di una concomitante patologia renale e ossea nei pazienti a rischio come gli anziani e i soggetti con comorbidità

La sostituzione di TDF con TAF ha dimostrato un miglioramento dei parametri renali e il miglioramento o la stabilizzazione degli stessi nei pazienti con coinfezione da HIV

danno renale TAF ha portato alla stabilizzazione dei parametri renali e al miglioramento della proteinuria, albuminuria e della densità ossea (4).

I pazienti con epatite cronica B che in corso di TDF/TFV sviluppano franca patologia renale od ossea sono pochi; tuttavia, soprattutto nei pazienti con pregressa esposizione ad adefovir, si può osservare una modesta, ma progressiva riduzione del filtrato glomerulare e/o la riduzione della fosfatemia (5).

Inoltre, la riduzione della funzionalità renale e l'alterazione del metabolismo osseo sono condizioni associate con l'invecchiamento e con la presenza di comorbidità, in particolare ipertensione arteriosa e diabete.

Se sì, in quali pazienti sostituire TDF con TAF?

Le Linee Guida Europee identificano entecavir e TAF come farmaci di prima scelta nei pazienti con età superiore a 60 anni, o a rischio di patologia ossea o con alterazioni renali (5).

In Italia, TAF non è prescrivibile come farmaco

TAF dovrebbe essere impiegato nei pazienti in trattamento con TDF, esposti ad analoghi nucleosidici, ultra 60enni e con alterazioni della funzione renale o del metabolismo osseo

di prima scelta, ma può essere utilizzato in pazienti attualmente in TDF, esposti ad analoghi nucleosidici e con età superiore ai 60 anni o segni di sofferenza renale o alterazioni del me-

tabolismo osseo (6). Dobbiamo quindi sostituire TDF con TAF in queste categorie di pazienti? In base alle evidenze disponibili e alla tipologia di pazienti in trattamento, sì. I pazienti italiani sono anziani, spesso con malattia di fegato avanzata e concomitanti comorbidità dismetaboliche o cardiovascolari, è quindi necessario non solo garantire il controllo della replicazione virale, ma anche evitare lo sviluppo o la progressione di una concomitante patologia renale o ossea.

Bibliografia

1. Murakami E, et al. Implications of efficient hepatic delivery by tenofovir alafenamide (GS-7340) for hepatitis B virus therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 59:3563-3569.
2. Buti M, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of patients with HBeAg negative chronic hepatitis B virus infection: a randomized, double blind, phase 3, non inferiority trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2016; 1:196-206.
3. Agarwal K, et al. 96 weeks treatment of tenofovir alafenamide vs. tenofovir disoproxil fumarate for hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2018; 68:672-681.
4. Post FA, et al. Switching to tenofovir alafenamide, coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine, in HIV-infected adults with renal impairment: 96-week results from a single arm, multicenter, open label phase 3 study. *J AIDS* 2017; 74:180-184.
5. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection *Journal of Hepatology* 2017.
6. Determina AIFA DG/1329/2019 del 6 settembre 2019.

23rd International AIDS Conference Virtual

6-10 luglio 2020

■ Vincenzo Spagnuolo

Dipartimento Malattie Infettive, Ospedale San Raffaele, Università Vita e Salute San Raffaele

In considerazione delle indicazioni al distanziamento sociale attualmente rese necessarie dalla pandemia da COVID-19, la 23^a edizione dell'International AIDS Congress (AIDS 2020) si è svolta in maniera virtuale. L'innovativa organizzazione del congresso ha visto, comunque, un'ottima partecipazione via web e la presentazione di interessanti contributi scientifici.

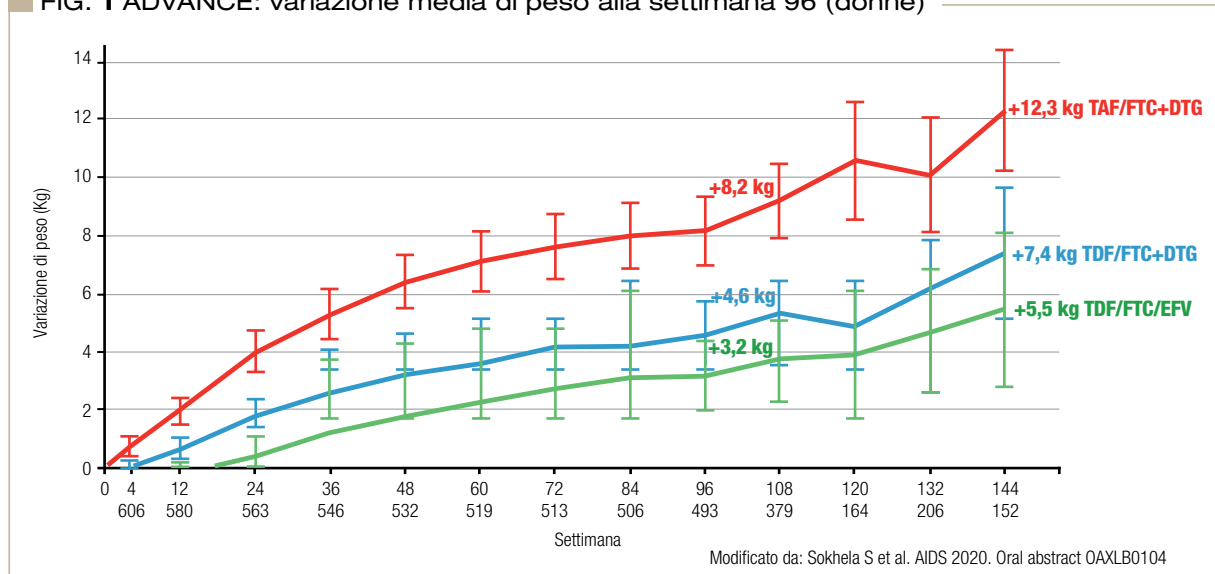
Degno di nota sicuramente è il primo, possibile caso di remissione completa di un'infezione cronica da HIV in una persona non sottoposta a trapianto di cellule staminali ematopoietiche. Il caso (1), descritto da **R. Diaz**, dell'Università Federale di San Paolo, Brasile, riguarda un uomo di 34 anni, incluso nel trial NCT02961829. Questo studio prevedeva, in persone in ART e con viremia soppressa, la prosecuzione della terapia antiretrovirale in corso (in questo caso TDF/FTC/EFV) e l'introduzione di dolutegravir + maraviroc e nicotinamide. La nicotinamide veniva somministrata come potenziale agente anti-latenza. Su 30 partecipanti, la persona descritta in questo report, è risultata l'unica a presentare, una volta sospesa, nel marzo 2019 la terapia antiretrovirale, valori di HIV-RNA plasmatico e HIV-DNA su PBMC costantemente non determinabili per oltre 1 anno. Sarà necessario, naturalmente, un più lungo follow-up prima di poter affermare con certezza la remissione completa dell'infezione.

Presentato il primo, possibile caso di remissione completa di un'infezione cronica da HIV in una persona non sottoposta a trapianto di cellule staminali ematopoietiche

In tema di ART, appaiono interessanti i dati esposti da **S. Villar** (2) che, all'interno della coorte spagnola CORIS, ha valutato l'impatto della semplificazione a regimi a due o singolo farmaco in termini di incidenza di eventi clinici, fallimento virologico e alterazione dei valori plasmatici dei *marker* infiammatori (IL-6, PCR e d-dimero), in persone in triplice terapia antiretrovirale e viremia < 50 copie/mL. Lo studio che prevedeva tre bracci (monoterapia, duplice terapia e prosecuzione della triplice terapia) ha evidenziato come i soggetti in monoterapia presentino un più elevato rischio di fallimento virologico rispetto al braccio in triplice terapia, ma che, dal punto di vista dei *marker* infiammatori, anche una semplificazione a 2 farmaci si accompagni a un aumento dei valori di IL-6, PCR e d-dimero. Rimane da chiarire se questo aumentato stato infiammatorio possa comportare un più elevato rischio di eventi non-AIDS *defining*.

Risultati significativi anche per due studi effettuati in Africa Sub-sahariana: ADVANCE e Tsepamo. Lo studio **ADVANCE** (3) ha valutato l'efficacia di 3 differenti regimi di prima linea: TAF/FTC + DTG, TDF/FTC + DTG e la co-formulazione TDF/FTC/EFV in persone con infezione da HIV, naive al trattamento antiretrovirale e con viremia > 500 cp/ml. A 96 settimane, l'efficacia del trattamento (espressa come proporzione di pazienti con HIV-RNA <50 copie/mL in un'analisi *intention-to-treat*, margine di inferiorità: -10%) è risultata pari al 78.6% nel braccio TAF/FTC + DTG, 78.3% per TDF/FTC + DTG e 73.5% per TDF/FTC/EFV, dimostrando la non inferiorità dei regimi contenenti DTG rispetto alla co-formulazione TDF/FTC/EFV. Da segnalare, un maggiore aumento ponderale,

FIG. 1 ADVANCE: variazione media di peso alla settimana 96 (donne)

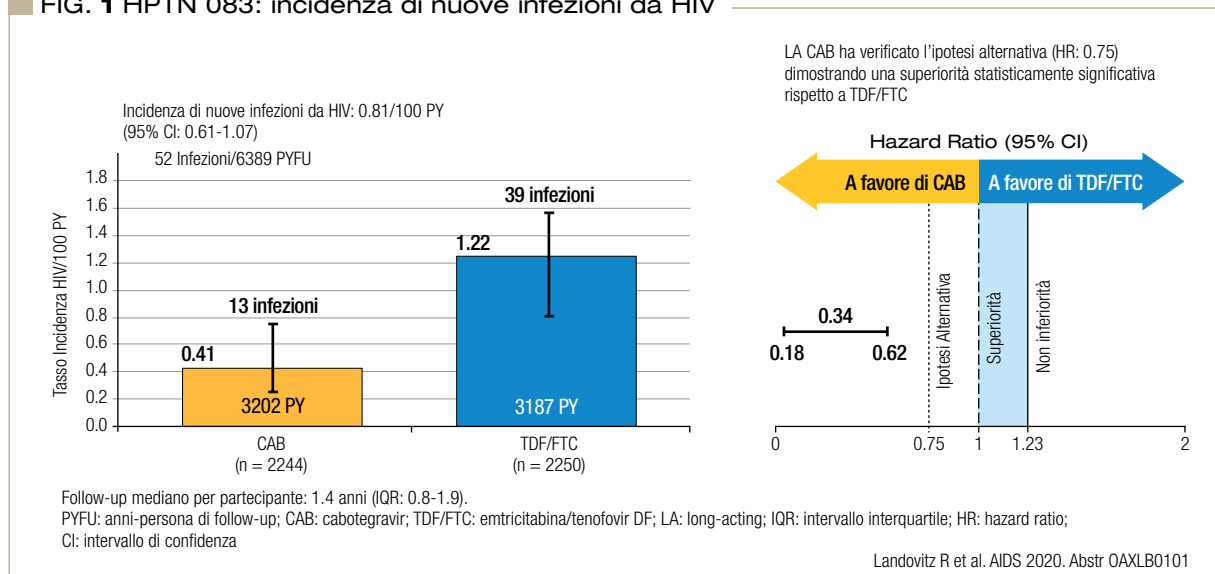


Lo studio ADVANCE ha dimostrato la non inferiorità dei regimi contenenti DTG rispetto a TDF/FTC/EFV, evidenziando un maggior aumento ponderale nelle donne trattate con TAF/FTC + DTG

specialmente nelle donne arruolate nel braccio TAF/FTC + DTG, rispetto ai restanti gruppi di trattamento (Figura 1) e un più alto rischio di sindrome metabolica nel braccio TAF/FTC + DTG rispetto a TDF/FTC/EFV (8.4% vs 3.9%; p=0.003). La nuova analisi dello studio **Tsepamo** (4) ha confermato un aumentato rischio, seppur statisticamente non significativo, di difetti nel tubo neurale nelle donne in terapia con DTG al momento

del concepimento (0.19% per DTG vs 0.11% per gli altri antiretrovirali), ridimensionando, tuttavia, i dati della prima analisi del 2018 (5) nella quale questo rischio appariva nettamente più elevato (0.94% vs 0.12%). Infine, durante AIDS 2020, sono stati presentati i dati dello studio randomizzato, in doppio cieco **HPTN 083** (6) che ha valutato l'efficacia della somministrazione di cabotegravir intramuscolo,

FIG. 1 HPTN 083: incidenza di nuove infezioni da HIV



ogni 8 settimane, come possibile agente per la profilassi pre-esposizione ad HIV in uomini che hanno rapporti sessuali con uomini e nelle donne *transgender*. Lo studio ha confrontato l'efficacia (espressa come incidenza di nuove infezioni da HIV) della somministrazione di CAB *long-acting* intramuscolo (preceduto da un periodo di 4 settimane di somministrazione del farmaco per os) rispetto allo standard di cura, rappresentato da TDF/FTC. Il trial è stato interrotto prematuramente, poiché l'analisi ad interim ha dimostrato la superiorità del braccio CAB rispetto a TDF/FTC (13 nuove infezioni/3.202 persone-anno di follow-up nel braccio CAB vs 39/3187 nel braccio TDF/FTC; HR: 0.34; 95% CI: 0.18-0.62) (**Figura 2**)

Dallo studio HPTN 083 emerge la superiorità di cabotegravir LA ogni 8 settimane rispetto a TDF/FTC nelle persone con HIV, MSM o *transgender*

Le reazioni a livello del sito di iniezione (RSI) si sono verificate nella totalità delle persone trattate con CAB, tuttavia sono risultate di intensità lieve/moderata nella maggior parte dei casi. Solo il 2.1% (47/2.280) dei partecipanti nel braccio CAB ha sospeso il trattamento per RSI.

Si attendono i risultati dello studio HPTN084 che valuterà l'efficacia di una PrEP con CAB intramuscolo nelle donne *cisgender*.

Bibliografia

1. Diaz R, et al. The first long-term remission of chronic HIV-1 infection without myeloablation? AIDS 2020, 6-10 July 2020. Oral abstract OAXLB0105.
2. Serrano Villar S, et al. Reducing ART to less than 3-ARV regimen linked to increased systemic inflammation. AIDS 2020, 6-10 July 2020. Oral abstract OAB0304.
3. Sokhela S, et al. The ADVANCE trial: Phase 3, randomised comparison of TAF/FTC+DTG, TDF/FTC+DTG or TDF/FTC/EFV for first-line treatment of HIV-1 infection. AIDS 2020, 6-10 July 2020. Oral abstract OAXLB0104.
4. Zash R, et al. Update on neural tube defects with antiretroviral exposure in the Tsepamo study, Botswana. AIDS 2020, 6-10 July 2020. Oral abstract OAXLB0102.
5. Zash R, et al. Neural-Tube Defects and Antiretroviral Treatment Regimens in Botswana. N Engl J Med 2019; 381:827-840.
6. Landovitz R, et al. HPTN083 interim results: Pre-exposure prophylaxis (PrEP) containing long-acting injectable cabotegravir (CAB-LA) is safe and highly effective for cisgender men and transgender women who have sex with men (MSM, TGW). AIDS 2020, 6-10 July 2020. Oral abstract OAXLB0101.

The Digital International Liver Congress 2020

27-29 agosto 2020

■ Silvia Martini¹, Mario Rizzetto¹, Luca Vittorio Valenti²

¹SCDU Gastroenterologia, AOU Città della Salute e della Scienza, Torino

²Divisione Metabolic Liver Diseases, Fondazione IRCCS Cà Granda, Università degli Studi Milano

L'abstract pertinente è citato in numero, primo autore e titolo dal *Journal of Hepatology* 2020; 73 (1): s1-s1001

LBO06 - Response to discontinuation of long-term nucleos(t)ide analogue treatment in HBeAg negative patients: results of the Stop-NUC trial. Van Bömmel F, et al.

Lo studio suggerisce la possibilità di terminare la terapia con NUC con residuo controllo immune e cura funzionale dell'epatite cronica B HBeAg negativa.

Soggetti HBeAg-negativi senza cirrosi in cui la terapia con NUC aveva prodotto soppressione dell'HBV DNA per ≥ 4 anni, sono stati divisi in due gruppi, uno che terminava la terapia (gruppo A) ed uno che la continuava (gruppo B). L'endpoint era l'eliminazione dell'HBsAg mantenuta alla 96[°] settimana. Alla settimana 96, 8/79 (10%) pazienti nel gruppo A avevano perso l'HBsAg e 6/79 (8%) avevano seroconvertito ad anti-HBs; l'HBsAg era rimasto invariato in tutti i pazienti del gruppo B ($p=0.006$ e $p=0.028$) (Figura 1). Dopo la sospensione dei NUC ogni paziente nel gruppo A (nessuno nel gruppo B) ha avuto un rialzo temporaneo dell'HBV DNA sopra > 20 IU/mL.

Alla settimana 96, l'HBV DNA era diminuito a ≤ 20 IU/

mL in 24/79 (31%) nel gruppo A; valori analoghi erano mantenuti con la terapia in tutti i pazienti nel gruppo B. Rialzi temporanei delle ALT hanno avuto luogo in 28/79 (35%) dei pazienti del gruppo A ma in nessun paziente del gruppo B; alla 96[°] settimana le ALT erano normali in 69/79 (88%) pazienti nel gruppo A e in 77/79 (97%) pazienti nel gruppo B ($p=0.032$).

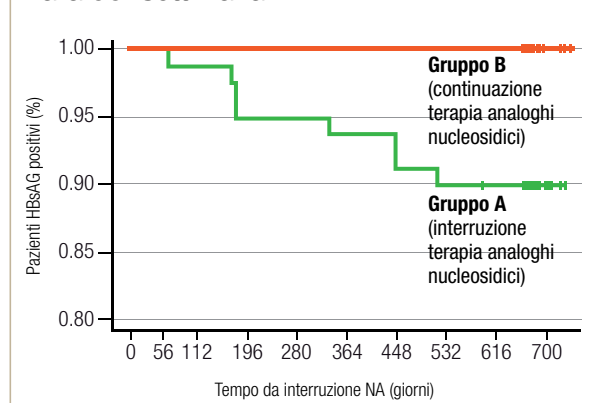
Alla 96[°] settimana la terapia con NUC veniva ripresa in 11/79 pazienti (14%) nel gruppo A. Nessun paziente ha manifestato seri effetti avversi connessi alla sospensione dei NUC.

AS067 - Hepatitis B virus (HBV) surface antigen (HBsAg) inhibition with ISIS 505358 in chronic hepatitis B (CHB) patients on stable nucleos(t)ide analogue (NA) regimen and in NA-naive CHB patients: phase 2a, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Yuen M-F, et al.

Gli RNA interferenti (siRNA) costituiscono potenziale terapia eradicante dell'HBsAg in quanto capaci di esautorare tutti i trascritti virali dell'HBV, sia quelli codificati dal cccDNA virale che quelli codificati dal genoma virale integrato nel DNA dell'ospite. GSK3228836 ne è un prototipo.

L'oligonucleotide ISIS 505358 (GSK3228836), capace di bloccare tutti i trascritti ad RNA dell'HBV, è stato dato a pazienti con epatite cronica B, HBeAg-positivi ed HBeAg-negativi che erano in terapia con analoghi nucleosidici (NA) o non erano trattati, contro pazienti che ricevevano placebo. Il farmaco (300 mg) ed il placebo sono stati somministrati sottocute nei giorni 1, 4, 8, 11, 15 e 22. La diminuzione media dell'HBsAg dal *baseline* è stata di -2.514 ± 0.783 log₁₀ IU/mL nei trattati con NA ($n=4$) e -0.008 nei pazienti in placebo ($n=2$) ($p=0.001$). Nei pazienti

FIG. 1 Eliminazione dell'HBsAg mantenuta alla 96[°] settimana



non trattati con NA, la diminuzione media dell'HBsAg (n=12) è stata di $-1.556 \pm 0.398 \log_{10}$ IU/mL.

I S006 - Prospective study of HBV cccDNA kinetics in a French multicenter cohort of liver transplant patients (ECOGREFFE) reveals very early graft infection despite NUC+HBIG prophylaxis. Villeret F, et al.

La profilassi con analoghi nucleotidici (NA) previene con successo la recrudescenza dell'epatite B nel trapianto epatico. Nondimeno uno studio francese rivela che il fegato si reinfetta con l'HBV DNA già al momento del trapianto e che oltre il 50% dei trapiantati hanno HBV DNA nel loro fegato a distanza di un anno dal trapianto, malgrado profilassi con NA e HBIG.

In 34 trapiantati per epatopatia terminale da HBV, gli autori francesi hanno valutato la viremia HBV (HDV DNA) all'inserimento in lista trapianto e la presenza dell'HBV DNA e cccDNA intraepatico il giorno del trapianto, e 3 e 12 mesi dopo il trapianto. Al momento del trapianto l'HBV DNA non era determinabile nel siero nell'86.2% dei pazienti ma era misurabile nel 97% dei fegati nativi con un valore medio di 0.036 copie/cellula per HBV DNA e di 0.0012 copie/cellula per cccDNA. Tutti i trapiantati, trattati con NA e HBIG, erano HBV-DNA sieronegativi ad un anno dal trapianto; tuttavia 14/29 biopsie epatiche ottenute alla riperfusione dell'impianto epatico e 13/20 biopsie ottenute 1 anno dopo il trapianto erano positive per HBV DNA.

THU253 - Transplanting livers from hepatitis C positive donors: is it worth the risk? Mensink J, et al. Impatto dei donatori HCV viremici.

In questo studio sono stati analizzati tutti i 22,474 donatori adulti segnalati tra 01/2007 e 12/2018 nella zona dell'Eurotransplant; 1.3% dei donatori è risultato HCV Ab positivo. Il 49% (141) dei fegati di donatori HCV Ab positivi sono stati trapiantati, di cui il 53% (74/141) in riceventi HCV Ab positivi. Il 18% (25/141) dei riceventi è andato incontro a perdita dell'organo e nel 3.5% (5/141) la perdita dell'organo era da correlare a recidiva epatitica. Dei 21.998 donatori HCV Ab negativi, l'81% dei fegati è stato trapiantato, il 13% in riceventi HCV Ab positivi; il 15% è andato incontro a perdita del graft, lo 0.4% era imputabile a recidiva HCV. I DAA rappresentano una strategia per ottimizzare l'uso di organi HCV Ab positivi e ampliare il pool dei donatori.

THU280 - Prospective multicenter study of sofosbuvir-velpatasvir (SOF/VEL) in hepatitis C virus (HCV) negative liver (LT) and kidney transplant (KT) recipient receiving HCV viremic donors.

Rubin R, et al.

Emerge il suggerimento di iniziare la terapia antivirale il più precocemente possibile post-trapianto.

In questo studio multicentrico americano 23 pazienti negativi per il virus dell'epatite C (12 trapianti di fegato e 11 di rene) hanno ricevuto un organo HCV viremico e 22 hanno sviluppato viremia post trapianto (determinabile entro il terzo giorno dal trapianto). L'età media dei riceventi e dei donatori era rispettivamente 54 e 38 anni. La viremia mediana a 3 giorni dal trapianto era 6.45 log (range 1.2-8) in LT e 3.59 log (range 1.3-4.7) in KT. Il tempo mediano intercorso tra trapianto e inizio di SOF/VEL (somministrato per 12 settimane) è stato di 7 giorni (range 4-25) per LT e 16 (range 5-28) per KT. Sinora 12 pazienti hanno raggiunto la risposta virologica sostenuta. Tra gli eventi avversi seri si annoverano 1 rigetto anticorpo-mediato ed una sclerosi biliare progressiva. Il ritardo nel trattamento con DAA post trapianto (5 pazienti hanno iniziato dopo il 21esimo giorno) correlava con un ritardo nella ripresa della funzionalità renale.

THU279 - Sustained virological response with DAAs decreases glucose level but do not improve renal function, lipid metabolism and blood pressure in liver transplanted patients: a 3-year, long-term follow-up. Lionetti R, et al.

Impatto dei DAA su compenso glicemico e complicanze cardio-renali.

In questo studio multicentrico Italiano sono stati arruolati 152 pazienti sottoposti a trapianto di fegato per epatopatia HCV relata (36% con epatocarcinoma). Il 96% dei pazienti ha raggiunto risposta virologica sostenuta (SVR) con DAA (tempo medio intercorso tra il trapianto di fegato e terapia antivirale: 73 mesi). La SVR si è accompagnata ad una riduzione significativa ($p < 0.004$) dei livelli di glicemia a digiuno a 3 anni (-5.5 mg/dL vs *baseline*). I livelli plasmatici basali di immunosoppressori, come atteso, si sono ridotti in modo significativo nel tempo. Per contro i valori di creatinina sono peggiorati a 3 anni (vs *baseline* $+ 0,08 \text{ mg/dL}$, $p < 0.001$) e il 34.5% dei pazienti è risultato affetto da malattia renale cronica di stadio ≤ 3 a 3 anni vs il 24.8% al basale

($p < 0.001$). L'incidenza di ipertensione arteriosa è a sua volta aumentata dal 4% a 1 anno al 8.5% a 3 anni ($p < 0.001$). In conclusione l'eliminazione dell'epatite C post trapianto di fegato in questa coorte si è associata ad un miglior compenso dei valori glicemici ma non delle complicanze reno-vascolari, correlabili, peraltro, alla terapia immunosoppressiva.

AS017 - A polygenic risk score for progressive non-alcoholic fatty liver disease risk stratification. Bianco C, et al.

Uno score genetico di predisposizione all'accumulo di grasso epatico (polygenic risk score-PRS) si è dimostrato in grado di predire il rischio di sviluppare epatocarcinoma con una specificità del 90% in soggetti a rischio con NAFLD e con dismetabolismo nella popolazione generale.

La valutazione non invasiva del rischio di malattia epatica progressiva ed epatocarcinoma, in particolare nei soggetti senza evidenza clinica di cirrosi rappresenta uno dei maggiori bisogni clinici insoddisfatti nei soggetti affetti da dismetabolismo a rischio di steatosi epatica non alcolica. In 2.566 soggetti con NAFLD, è stata osservata una marcata associazione tra predisposizione genetica e rischio

di HCC ($n=266$ casi) consistente con una relazione causale, parzialmente mediata da progressione verso la fibrosi epatica severa. È stata identificata una soglia di rischio genetico in grado di identificare il 40% dei soggetti a rischio di HCC con 80% di specificità. Nella coorte della UK Biobank ($n > 350,000$) questa soglia di rischio ha permesso di identificare il 40% dei soggetti obesi o diabetici a rischio di HCC con elevata specificità (90%), indipendentemente dalla presenza di cirrosi. Questi dati validano le alterazioni del metabolismo lipidico come *target* terapeutico per la NAFLD, e forniscono uno strumento di stratificazione del rischio superiore alle singole varianti genetiche.

Overview dei principali studi clinici presentati per il trattamento della steatoepatite non alcolica (NASH)

I nuovi risultati degli studi di fase 2 confermano dati promettenti per l'utilizzo di farmaci che sfruttano meccanismi metabolici (esempio aldafermin ed agonisti del recettore beta degli ormoni tiroidei) ed evidenziano per alcuni un migliore profilo di effetti collaterali rispetto ai farmaci in corso di valutazione in studi di fase 3 (agonisti FXR) (Tabella 1).

TAB. 1 Overview dei principali studi clinici presentati per il trattamento della steatoepatite non alcolica (NASH)

Abstract	Molecola	Meccanismo	Disegno	Durata (sett.)	% ↓ Grasso epatico (max)	Danno epatico	BMI	HbA1c	Lipidi	Effetti collaterali
Boursier, 075	OCA	Agonista FXR	P3 REGENERATE (ri-analisi) 10-25 mg	48	30%	Miglioramento fibrosi confermato con marcatori non invasivi	=	= ↑	↑	Prurito, aumento LDL
Aspinall, 07	Nidufexor	Agonista FXR non BA	P2 50-100 mg	12	35%	↓ALT	↓	Non riportato	↑	Prurito, aumento LDL
Ratzl, 078	EP-305	Agonista FXR non BA	P2 1-2.5 mg	12	43%	↓ALT	=	=	↑	Prurito, aumento LDL
Loomba, LB4	Cilofexor, Firsocostat	Agonista FXR non BA + inibitore ACC	30/20 mg in varie combo	48	?	Miglioramento da combo in varie sottoanalisi	↓ mild	?	↑	Prurito, lieve ↑ TGL
Lian, 073	VK2809	Agonista THRb	P2 NAFLD+ ipercolesterolemia 5-10 mg	12	60%	?	= ↓	?	↓	Non significativi
Loomba, 074	TVB-2640	Inibitore FASN	P2 25-50 mg	12	28%	↓ALT, AST, ALP, biomarker	?	?	↓	Non significativi
Nahra, 076	Cotadutide	Doppio agonista GLP-1/Glucagone	P2b 100-300 mcg sc	54	?	↓ALT, AST	↓	↓	↓	Nausea, vomito
Harrison, LB1	Aldafermin	Agonista parziale FGF-19	P2 1 mg (dose ridotta)	24	39%	SI, marcatori non invasivi, + miglioramento fibrosi > 1 stadio	↓	=	↑	↑LDL controllato da simvastatina

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 COMPANY
of Johnson & Johnson

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

