www.readfiles.it

ReAd files

ISSN: 2612-2618

Trimestrale di aggiornamento medico **Anno XXVII - N.2 GIUGNO 2026**

Fondato da **Mauro Moroni**

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



Editoriale
PrEP long-acting: un'opportunità da cogliere
pag. 5

HIV
Legame tra capside virale e patogenesi: cosa c'è di nuovo
pag. 11

Epatiti
Il ruolo terapeutico degli agonisti del GLP-1 nella steatoepatite
pag. 18

L'eliminazione dell'epatite virale per il 2030: obiettivo non realistico
pag. 26

IBD
Risankizumab: un unico bersaglio terapeutico per cute e intestino
pag. 29

Vax corner
Virus respiratorio sinciziale: un problema alle due estremità della vita
pag. 32

Infezioni batteriche e fungine
Diagnostic Stewardship e Antimicrobial Stewardship
pag. 35

Profilassi preoperatoria mirata nel paziente colonizzato da germe
pag. 39



SII PROTAGONISTA NELLA PREVENZIONE DELL' HIV

CON LA PRIMA OPZIONE *PrEP LONG ACTING* [1]

APRETUDE compresse è indicato in associazione con pratiche sessuali sicure, per la profilassi pre-esposizione (*pre-exposure prophylaxis-PrEP*) a breve termine, al fine di ridurre il rischio di infezione da HIV-1 acquisita per via sessuale negli adulti e adolescenti di peso corporeo di almeno 35 kg, ad alto rischio. Apretude compresse può essere usato per:

- la fase di induzione orale per determinare la tollerabilità di Apretude prima della somministrazione della formulazione iniettabile, a lunga durata d'azione, di cabotegravir
- per la PrEP orale per coloro che non possono presentarsi alla visita pianificata per l'iniezione di cabotegravir.

Classe di rimborsabilità: H.
Prezzo al pubblico: € 998,11.*
Regime di dispensazione: medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti - infettivologo (RNRL).

APRETUDE iniettabile è indicato in associazione con pratiche sessuali sicure per la profilassi pre-esposizione (*pre-exposure prophylaxis-PrEP*) al fine di ridurre il rischio di infezione da HIV-1 acquisita per via sessuale negli adulti e adolescenti di peso corporeo di almeno 35 kg, ad alto rischio.

Classe di rimborsabilità: H.
Prezzo al pubblico: € 1.989,69.*
Regime di dispensazione: medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti - infettivologo (RNRL).

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

Bibliografia
1. Durham SH, et al. Ann Pharmacother. 2023 Mar;57(3):306-316.

▼APRETUDE è un 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 tramite il sito web dell'Agenzia Italiana del Farmaco.

ViiV Healthcare Srl, Viale dell'Agricoltura 7, 37135 Verona – Italy

©2026 ViiV Healthcare group of companies. All rights reserved.
Trademarks are owned by or licensed to the ViiV Healthcare group of companies.

Codice deposito aziendale: PM-IT-CBT-JRNA-260001.
Depositato presso AIFA in data 05/06/2026.

CONSULTA I RIASSUNTI DELLE CARATTERISTICHE DEI PRODOTTI USANDO IL QR-CODE

Apretude▼ cabotegravir 200 mg/mL
sospensione iniettabile a rilascio prolungato per la PrEP profilassi pre-esposizione

ViiV Healthcare

EDITORIALE

PrEP long-acting: un'opportunità da cogliere pag. 5
Antonella Castagna

Epatite cronica B: stop degli antivirali orali solo per pochi fortunati pag. 7
Mario Rizzetto

CLINICA HIV

Legame tra capside virale e patogenesi: cosa c'è di nuovo pag. 11
Luna Colagrossi, Carlo Federico Perno

Il progressivo deterioramento cognitivo nel corso dell'infezione da HIV pag. 15
Paola Cinque

CLINICA EPATITI

Il ruolo terapeutico degli agonisti del GLP-1 nella steatoepatite pag. 18
Francesco Negro

Idrotorace epatico nei pazienti con cirrosi: inquadramento clinico e terapia pag. 21
Marco Tizzani, Carlo Alessandria

L'eliminazione dell'epatite virale per il 2030: obiettivo non realistico pag. 26
Tommaso Stroffolini

CLINICA IBD

Risankizumab: un unico bersaglio terapeutico per cute e intestino pag. 29
Davide Giuseppe Ribaldone, Luca Mastorino, Cristina Bezzio, Lucia Bardelli, Umberto Santaniello, Marta Vernero, Simone Ribero

VAX CORNER

Virus respiratorio sinciziale: un problema alle due estremità della vita pag. 32
Marco Del Riccio

CLINICA INFEZIONI BATTERICHE E FUNGINE

Diagnostic Stewardship: il braccio esecutivo della Antimicrobial Stewardship pag. 35
Simone Ambretti

Profilassi preoperatoria mirata nel paziente colonizzato da germe: chi, come e quando pag. 39
Marianna Meschiari, Giacomo Franceschi

NOTIZIE FLASH

a cura del Comitato di Redazione pag. 44

SGUARDO CLINICO

a cura del Comitato di Redazione pag. 45

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

ReAdfiles

TRIMESTRALE DI AGGIORNAMENTO MEDICO
N. 2 GIUGNO 2026 - ANNO XXVII

ISSN 2612-2618

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

DIRETTORE SCIENTIFICO
Adriano Lazzarin, Milano

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

COMITATO DI REDAZIONE
Area HIV A.M. Cattelan, Padova; A. Di Biagio, Genova; L. Meroni, Milano; S. Rusconi, Legnano (MI)
Area Infezioni batteriche e fungine M. Falcone, Pisa; I. Gentile, Napoli; A.E. Maraolo, Napoli
Area IBD M. Daperno, Torino; F.S. Macaluso, Palermo; D. Ribaldone, Torino; E. Savarino, Padova
Area Vaccini M. Del Riccio, Firenze

COMITATO SCIENTIFICO
A. Aghemo, Rozzano (MI); C. Alessandria, Torino; M. Andreoni, Roma; A. Antinori, Roma; S. Antinori, Milano; G. Antonelli, Roma; A. Borghetti, Pisa; M. Brunetto, Pisa; R. Bruno, Pavia; E. Bugianesi, Torino; A. Calcagno, Novara; L. Calza, Bologna; G.P. Caviglia, Torino; B.M. Celesia, Catania; N. Coppola, Napoli; A. d'Arminio Monforte, Milano; G. d'Ettorre, Roma; G. De Socio, Perugia; G. Di Perri, Torino; S. Fagiuoli, Bergamo; M. Fasano, Bari; F. Franzetti, Busto Arsizio (VA); R. Gagliardini, Roma; R. Gasparini, Genova; A. Giacomelli, Milano; C. Giaquinto, Padova; M. Giuliano, Roma; A. Gori, Milano; G. Guaraldi, Modena; P. Lampertico, Milano; M. Lichtner, Latina; S. Lo Caputo, Foggia; G. Madeddu, Sassari; P. Maggi, Enna; F. Maggiolo, Fabro (TR); G.C. Marchetti, Milano; J. Milic, Modena; G. Missale, Parma; C. Mussini, Modena; S. Nozza, Milano; G. Nunnari, Messina; S. Petta, Palermo; C.F. Perno, Roma; C. Pinnetti, Roma; M. Puoti, Milano; G. Raimondo, Messina; G. Rezza, Milano; V. Spagnuolo, Milano; V. Svicher, Roma; L. Taramasso, Genova; M. Tavio, Ancona; C. Torti, Roma; L.V. Valenti, Milano; M. Viganò, Bergamo; M. Zazzi, Siena

PrEP long-acting: un'opportunità da cogliere

Antonella Castagna
Clinica di Malattie Infettive, Università Vita-Salute San Raffaele, Istituto Scientifico San Raffaele, Milano

La rimborsabilità di cabotegravir *long-acting* per la profilassi pre-esposizione (PrEP) segna un passaggio importante per la prevenzione dell'infezione da HIV in Italia. Per la prima volta, il Servizio Sanitario Nazionale rende disponibile una strategia preventiva iniettabile che consente di superare uno dei principali limiti della PrEP orale: la dipendenza dall'aderenza quotidiana. La rimborsabilità di cabotegravir *long-acting* rappresenta dunque una svolta innovativa e concreta. Perché questa innovazione si traduca in un beneficio concreto, è necessario tuttavia che venga inserita in una strategia complessiva che includa organizzazione, equità e integrazione con gli altri strumenti di prevenzione. È su questo terreno che si misurerà il suo reale impatto innovativo.

Negli ultimi anni la PrEP orale si è progressivamente diffusa in molti Paesi europei, ma con profonde diseguaglianze tra Paese e Paese ed in alcuni Paesi, la PrEP non è ancora implementata all'interno del sistema sanitario. Sul fronte della PrEP *long-acting*, l'Europa è ancora in una fase iniziale: l'approvazione regolatoria è recente e l'accesso reale è limitato ad alcuni Paesi, anche per questa ragione per l'approvazione della rimborsabilità in Italia rappresenta una importante opportunità da cogliere.

In tutta Europa, Italia inclusa, la PrEP continua a essere utilizzata prevalentemente da uomini che fanno sesso con uomini, mentre restano sottorappresentati altri gruppi ad alto rischio: donne, persone migranti, *sex worker*, persone che usano sostanze, detenuti. Raggiungere queste popolazioni è molto difficile e le criticità non sono legate solo all'accesso al farmaco e ai servizi, ma soprattutto all'adeguatezza dell'informazione e alla consapevolezza della percezione del rischio

In Italia, la PrEP orale – efficace, sicura e disponibile – è ancora poco utilizzata e nonostante la sua efficacia, la persistenza resta subottimale. I dati della coorte PRIDE mostrano che circa il 25% degli utilizzatori interrompe o uti-



> "In Italia, la PrEP orale è ancora poco utilizzata e, nonostante la sua efficacia, la persistenza resta subottimale"

lizza in modo discontinuo la la PrEP nel corso del primo anno. Le principali cause di interruzione includono la riduzione percepita del rischio, le difficoltà organizzative nell'accesso ai servizi e il *burden* della terapia quotidiana.
Questo si traduce in una copertura preventiva insufficiente anche nelle popolazioni a maggior rischio e limita l'impatto complessivo della PrEP in Italia.

> **"La disponibilità di cabotegravir long-acting può essere un punto di svolta per ripensare la prevenzione dell'infezione da HIV"**

In questo scenario, il valore clinico di cabotegravir *long-acting* e la sua portata innovativa sono chiari. Cabotegravir *long-acting* ha dimostrato nei *trial* registrativi un'elevata efficacia, negli studi HPTN 083 (MSM e *transgender women*) e HPTN 084 (donne cisgender), la formulazione iniettabile ha ridotto il rischio di infezione da HIV rispettivamente del 66 e dell'89% rispetto alla PrEP orale con tenofovir/emtricitabina. Questo beneficio è stato attribuito in larga parte a una migliore aderenza, favorita dalla somministrazione bimestrale. La somministrazione ogni due mesi consente di superare il limite più evidente della PrEP orale, l'aderenza quotidiana, può ridurre barriere individuali quali lo stigma e consente di proteggere persone che finora sono rimaste ai margini dei percorsi di prevenzione. Non a caso, i criteri di rimborsabilità individuano soggetti con difficoltà di aderenza, controindicazioni ai regimi orali o condizioni di fragilità psico-sociale. È una scelta appropriata, che riconosce dove si concentra oggi il bisogno e al tempo stesso evidenzia importanti criticità del sistema.
La PrEP *long-acting* non è una semplificazione: richiede strutture, personale, monitoraggi, continuità assistenziale. È un modello che funziona solo se inserito in un sistema organizzato. In assenza di questo, il rischio è duplice: da un lato un utilizzo limitato a pochi centri, dall'altro una mancata integrazione con gli altri strumenti di prevenzione. Vi sono poi i temi della sostenibilità e dell'equità: anche con un tetto di spesa definito, investire su una nuova tecnologia impone di consolidare quelle già disponibili. La disponibilità di cabotegravir *long-acting* può essere un punto di svolta per ripensare la prevenzione dell'infezione da HIV in Italia: costruire percorsi più accessibili, rafforzare i servizi territoriali, integrare prevenzione farmacologica e interventi sociali. La vera sfida è costruire un sistema sostenibile, capace di offrire PrEP orale e PreP iniettabile in modo appropriato e complementare e capace di raggiungere in modo equo chi oggi resta escluso, con l'obiettivo di ridurre realmente il numero di nuove infezioni da HIV in Italia.

> **"La sfida è costruire un sistema sostenibile, capace di offrire PrEP orale e PrEP iniettabile in modo appropriato e complementare"**

Epatite cronica B: stop degli antivirali orali solo per pochi fortunati

Mario Rizzetto
Professore Onorario di Gastroenterologia, Università degli Studi di Torino

Sono disponibili da tempo valide terapie per l'epatite cronica da virus dell'epatite B (HBV), capaci di prevenire nella maggior parte dei casi la progressione della malattia. Come noto, si tratta di due antivirali sintetici (AS), l'entecavir ed il tenofovir (1), quest'ultimo sostituito da più anni dal tenofovir alafenamide, un profarmaco di seconda generazione che riduce la tossicità renale e ossea pur mantenendo la stessa efficacia antivirale (2). Interferiscono con la sintesi della polimerasi dell'HBV (1), generando catene abortive di DNA virale ed in oltre il 90% dei trattati riducono progressivamente l'HBV DNA sierico a livelli indeterminabili o appena determinabili. Entrambi presentano alta barriera di resistenza a mutazioni dell'HBV indotte dalla terapia e sono disponibili in forma generica a basso costo nella maggior parte del mondo. Tuttavia, i due farmaci non sradicano l'HBsAg (3). Quest'ultimo è rifornito continuamente dall'HBV DNA integrato nel genoma dell'ospite e soprattutto dal cccDNA virale intraepatico che mantiene attività trascrizionale per gli intermedi replicativi dell'HBV compreso l'HBsAg.

Il cccDNA è una struttura molto stabile, ben nascosta e protetta nel nucleo cellulare, inaccessibile alle terapie antivirali; con gli attuali dosaggi terapeutici, rimangono nel fegato consistenti quantità di DNA virale anche nei pazienti trattati in cui la viremia non è più determinabile con le tecniche più sensibili. Ne deriva che la maggior parte dei pazienti sono costretti ad una cura continuativa, verosimilmente per tutta la vita, pena la recidiva della replicazione virale (4); i dati sulle conseguenze cliniche della sospensione degli AS sono limitati ed eterogenei ma i rischi maggiori sono l'insorgenza di uno scompenso acuto sulla malattia epatica cronica e lo sviluppo imprevedibile di riaccensioni flogistiche potenzialmente mortali, che possono richiedere il trapianto epatico (5).

> **"La posizione dell'AASLD che raccomanda di sospendere gli antivirali orali solo in seguito alla clearance dell'HBsAg è ragionevole e di buon senso"**



D'altro canto, l'indicazione corrente ad una cura a tempo in-

definito comporta possibili effetti collaterali nel lungo termine, controlli e spese mediche continuative e lo stigma associato con la terapia; l'insorgenza dell'epatocarcinoma rimane un rischio malgrado l'efficacia della terapia e la persistenza dell'HBsAg riflette uno stato immunitario compromesso.

Sarebbe ovviamente desiderabile una cura a tempo definito. Il ruolo negativo dell'HBsAg ha portato a definire una nuova modalità di terapia dell'epatite cronica B, la cosiddetta cura funzionale, definita dalla persistente negatività dell'HBsAg e dell'HBV DNA dopo terapia di durata finita. Tuttavia, tutte le strategie terapeutiche mirate con nuovi farmaci di varia natura non hanno finora portato ad un risultato concreto (6). L'alternativa rimane se sia possibile estrapolare fattori clinici e/o virali che consentano con ragionevole sicurezza d sospendere gli AS. L'interruzione degli AS è stata per la prima volta prospettata in uno studio in Grecia nel 2012 (7). Sono stati arruolati 33 pazienti HBsAg-positivi ed HBeAg-negativi che dopo 4 anni di trattamento hanno sospeso la terapia con adefovir; nei primi mesi dopo la sospensione, tutti i pazienti sono andati incontro a recidiva virologica ed il 25% a recidiva biochimica ma nel successivo *follow-up* 18 pazienti hanno conseguito spontaneamente una risposta virologica sostenuta (HBV DNA sierico <2000 IU/L) e di questi 13 (72%) hanno eliminato l'HBsAg. Questi promettenti risultati, tuttavia, non sono stati confermati dagli studi negli anni successivi (8). La validità ed il confronto di tali studi sono limitati dalla mancanza di standardizzazione, dalla differente selezione dei pazienti (Asiatici vs Caucasici), dalla variabilità dei protocolli di studio, dai differenti criteri di terminazione della terapia. I vari studi hanno generato conclusioni spesso contraddittorie. Consenso è emerso solo per i pazienti cirrotici, in cui si raccomanda di non sospendere mai la terapia, e per i pazienti HBeAg-positivi; essi possono sospendere la terapia se hanno raggiunto la sieroconversione ad anti-HBe e la negatività dell'HBV DNA sierico, a patto che abbiano completato ulteriori 6 mesi o meglio 12 mesi di terapia di consolidamento con gli AS una volta negativizzato l'HBV DNA (8,9).

> **"Studi recenti confermano che la sospensione degli antivirali è gravata da una rilevante percentuale di recidive virologiche e cliniche"**

Nei pazienti non-cirrotici anti-HBe positivi, che rappresentano la gran maggioranza della casistica nei paesi occidentali ed in Italia, le direttive emesse dalle linee guida internazionali variano. Nel 2012 l'*Associazione Europea per lo Studio del Fegato* (EASL) (10) ha autorizzato la sospensione degli AS dopo 3 anni di soppressione virologica con la terapia e nel 2016 l'*Associazione Asiatica e del Pacifico per lo Studio del Fegato* (APASL) (11) l'ha autorizzata dopo due anni di terapia e dopo un anno in cui l'HBV DNA è rimasto non determinabile; al contrario l'*Associazione Americana per lo Studio delle Malattie del Fegato* (AASLD) indicava nel 2015 (12) che la terapia doveva rimanere indefinita, a meno di cause di forza maggiore che obbligassero a terminarla. In tutti gli studi dello scorso decennio, il caposaldo per l'interruzione della terapia è stata l'eliminazione della replica dell'HBV DNA nel siero; nondimeno il mantenimento di un'infezione inattiva per almeno due anni (HBV DNA nel siero <2000 IU/mL con valori normali di alanina aminotransferasi [ALT]) è difficile da predire e la sua la conferma richiede un prolungato *follow-up*, con il rischio che la viremia e la malattia si riattivino in qualsiasi momento.

> **"I dati su HBV RNA e HBcrAg, come potenziali predittori della clearance di HBsAg, non forniscono chiare indicazioni su quando e come sospendere la terapia"**

Negli ultimi anni l'attenzione s'è rivolta all'eliminazione dell'HBsAg come *end-point* più valido per predire il successo della sospensione degli AS, in quanto indicativo di un adeguato e stabile controllo immune che mantiene l'eliminazione virale (13). Sfortunatamente la disamina dei numerosi studi dimostra che dopo la sospensione degli AS l'eliminazione dell'HBsAg

ha luogo in una minoranza dei pazienti rispetto al solo controllo della viremia, per cui la maggioranza rimane esposta al rischio della recidiva virale e della malattia (8,9). A titolo d'esempio si considerino i differenti risultati ottenuti da studi recenti in diverse popolazioni. Un'analisi retrospettiva in 691 pazienti HBeAg-negativi in Taiwan (14) ha riportato la *clearance* dell'HBsAg nel 13% dei pazienti a 6 anni di terapia; il declino mediano dell'HBsAg è stato solo −0.3 (*range* interquartile da 3.4 a 3.1 log IU/mL) ed è risultato molto variabile dopo una media di 155 settimane dalla sospensione degli AS. Nello studio multietnico RETRACT-B (15), che ha arruolato 1.552 pazienti con un *follow-up* mediano di 18.4 mesi, la *clearance* dell'HBsAg si è avuta nel 3.2% per anno, con un aumento fino al 13% a 4 anni. In uno studio in Canada (9) solo il 33% di 45 pazienti ha mostrato una risposta virologica sostenuta 72 settimane dopo la sospensione della terapia e solo il 4% ha eliminato l'HBsAg.

Fig. 1 **AASLD 2025**



Updated AASLD Guidelines for Chronic Hepatitis B Treatment. Hepatology. 2026 Apr 1;83(4):970-973.

In conclusione, gli studi recenti hanno confermato che l'interruzione degli AS nell'epatite cronica B è gravata da una percentuale rilevante di recidive virologiche e cliniche ed induce la perdita dell'HBsAg solo in pochi pazienti. Un possibile predittore dell'eliminazione dell'HBsAg è il basso valore quantitativo dell'antigene prima della terapia; altri potenziali predittori come HBV RNA e HBcrAg, non sono risultati significativi. Considerati nell'insieme i dati sono incompleti e non attendibili, tali da non fornire valide raccomandazioni su quando e come terminare la terapia: sembrano piuttosto riferirsi ad una conclusione prematura, che i pazienti possono sospendere prima della *clearance* dell'HBsAg (9). In assenza di strumenti per selezionare i pazienti, i potenziali benefici della viremia negativa alla sospensione degli AS non superano i rischi che si possono materializzare al loro termine.

Da ricordare che la terapia con AS è clinicamente molto efficace con minimi effetti collaterali, soprattutto che la recidiva di malattia alla loro sospensione è frequente e le conseguenze cliniche non sono prevedibili. A buon senso, vale la recente raccomandazione AASLD (**Figura 1**), di sospendere solo una volta raggiuta la *clearance* dell'HBsAg, quindi di mantenere la terapia nella gran maggioranza dei pazienti.

Guida della terapia con antivirali nell'epatite cronica B

- L'obiettivo finale della terapia dell'epatite cronica B rimane la *clearance* dell'HBsAg
- Vanno previste possibili recidive virologiche all'interruzione della terapia
- Lo scompenso epatico è relativamente raro ma è prevenibile dalla terapia in tutti i cirrotici e nei pazienti con fibrosi avanzata
- Sebbene sia possibile ottenere la *clearance* dell'HBsAg dopo la sospensione degli antivirali, ciò ha luogo in una minoranza dei pazienti
- Se il paziente sospende la terapia, è necessario il monitoraggio per alcuni anni
- È difficile stabilire quando ritrattare perché bisognerebbe attendere la recidiva virale dopo la sospensione dei farmaci, ma non a costo di una pericolosa riaccensione dell'epatite

Liem KS, et al Gastroenterology. 2020;158:1185-1190.

1. Fung J, Lai CL, Seto WK, Yuen MF. Nucleoside/nucleotide analogues in the treatment of chronic hepatitis B. J Antimicrob Chemother. 2011;66:2715-25.
2. Agarwal K, Brunetto M, Seto WK, et al. 96 weeks treatment of tenofovir alafenamide vs. tenofovir disoproxil fumarate for hepatitis B virus infection. J Hepatol 2018;68:672-681.
3. Lok ASF, McMahon BJ, Brown Jr RS, et al. Antiviral therapy for chronic hepatitis B viral infection in adults: A systematic review and meta-analysis. Hepatology 2016;63:284-306.
4. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. Hepatology 2018;67:1560-99.
5. Su TH, Yang HC, Tseng TC, et al. Distinct relapse rates and risk predictors after discontinuing tenofovir and entecavir therapy. J Infect Dis 2018; 217:1193-1201.
6. Chen J, Ji D, Jia J, et al. Functional cure with new antiviral therapy for hepatitis B virus: a systematic review and meta-analysis. Hepatol Int. 2025;19:773-795.
7. Hadziyannis SJ, Sevastianos V, Rapti I, et al. Sustained responses and loss of HBsAg in HBeAg-negative patients with chronic hepatitis who stop long-term treatment with adefovir. Gastroenterology 2012;143:629-636.
8. Gish R, Agarwal K, Mahajan A, et al. Nucleos(t)ide analog treatment discontinuation in chronic Hepatitis B Virus infection. Gastro Hep Adv. 2025,4:100536.
9. Liem KS, Gehring AJ, Feld JJ, Janssen HLA. Challenges with stopping long-term nucleos(t)ide analogue therapy in patients with chronic Hepatitis B. Gastroenterology. 2020;158:1185-1190.
10. European Association for the Study of the Liver. Clinical practice guidelines: management of chronic Hepatitis B Virus infection. J Hepatol. 2012;57:167-85.
11. Sarin SK, Kumar M, Lau GK, et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of Hepatitis B: a 2015 update. Hepatol Int 2016;10:1-98.
12. Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM, et al. AASLD Guidelines for treatment of chronic hepatitis B. Hepatology 2016;63:261-83.
13. Lok AS, Zoulim F, Dusheiko G, Ghany MG. Hepatitis B cure: from discovery to regulatory approval. Hepatology. 2017;66:1296-313.
14. Jeng WJ, Chen YC, Chien RN, et al. Incidence and predictors of hepatitis B surface antigen seroclearance after cessation of nucleos(t)ide analogue therapy in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. Hepatology 2018;68:425-434.
15. Hirode G, Choi HSJ, Chen CH, et al. Off-therapy response after nucleos(t)ide analogue withdrawal in patients with chronic hepatitis B: An international, mRulticenter, multiethnic cohort (RETRACT-B study) Gastroenterology. 2022;162:757-71.e4.

Legame tra capside virale e patogenesi: cosa c'è di nuovo

Luna Colagrossi, Carlo Federico Perno
UOC Microbiologia e Diagnostica di Immunologia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù – IRCCS, Roma

L'infezione da HIV-1 ha inizio quando la glicoproteina dell'*envelope* virale si lega al recettore CD4 e ai co-recettori CCR5/CXCR4 espressi sulla membrana plasmatica delle cellule del sistema immunitario. Successivamente, la membrana virale si fonde con la membrana plasmatica della cellula bersaglio, causando il rilascio del capside (CA) virale nel citoplasma (1). Fino a poco tempo fa si riteneva che il CA proteggesse il genoma virale e prevenisse l'attivazione dell'immunità innata nelle prime fasi dell'infezione. Evidenze recenti invece suggeriscono il suo coinvolgimento in più aspetti del ciclo infettivo, in particolare nelle fasi di traslocazione del materiale genetico virale nel nucleo e nei passaggi che precedono l'integrazione (1).

Un ruolo multistadio

Infatti, per molti anni si è ritenuto che il capside di HIV-1 dovesse andare incontro a un rapido disassemblaggio (*uncoating*) immediatamente dopo l'ingresso nella cellula, al fine di consentire alla trascrittasi inversa (RT) di accedere ai deossinucleotidi trifosfato (dNTP) citoplasmatici necessari per la sintesi del DNA. Modelli più recenti indicano invece che possa rimanere strutturalmente integro durante il trasporto verso il nucleo, con *uncoating* variabile in fasi differenti del ciclo replicativo: precoce dopo la fusione, progressiva verso l'involucro nucleare, o tardivo in prossimità del nucleo, immediatamente prima dell'integrazione.

Secondo tali modelli, il CA potrebbe acquisire una permeabilità selettiva che consentirebbe l'ingresso dei dNTP, preservando al contempo l'associazione tra il genoma virale e gli enzimi del complesso di replicazione RT e l'integrasi. Ulteriori evidenze suggeriscono che specifici pori presenti nella struttura del capside possano facilitare il passaggio dei dNTP senza compromettere l'integrità del *core* virale (2).

Evidenze recenti suggeriscono che il capside virale è coinvolto in più fasi del ciclo replicativo di HIV

Il ruolo del CA, nel ciclo replicativo *fisiologico* di HIV-1, è quindi quello di sviluppare un meccanismo di metastabilità altamente regolato. Un *uncoating* prematuro porta, infatti, alla degradazione del genoma virale, all'integrazione in regioni genomiche meno compatibili con la replicazione o, peggio, all'attivazione del sistema immunitario innato. Il CA ha quindi un ruolo nella sopravvivenza e replicazione di HIV molto più rilevante di quanto si pensava, motivo per cui si è puntato su molecole che ne alterano le funzioni più che la struttura. Ciò spiega anche la loro elevata efficacia, attive a concentrazioni picomolari, inferiori rispetto agli inibitori di RT e integrasi.

Tab. 1 **Siti del capside identificati**

Sito	Proprietà	Interazioni Cofattori
Ciclofilina binding loop	Loop esposto sul NTD	CypA, Nup358
Tasca di legame FG	Tasca idrofobica all'interfaccia NTD-CTD	Sec24C, Nup153, Nups contenenti FG, CPSF6
Poro elettrostatico	Poro carico positivamente al centro dell'esamero	IP6, dNTPs, FEZ1, PQBP1
Asse di simmetria tripla	Residui carichi negativamente sull'interfaccia tra tri-esameri	Nup153, MxB

NTD, dominio N-terminale; CTD, dominio C-terminale; Nup, nucleoporina; CypA, ciclofilina A; CPSF6, fattore di specificità per il clivaggio e la poliadenilazione 6; dNTPs, desossiribonucleotidi trifosfato; PQBP1, proteina 1 legante la poliglutammina

Morling KL, et al. J Gen Virol. 2025:106(1):002057.

Alterare il capside virale e le sue funzioni agisce in modo significativo sulla replicazione di HIV

Diversi studi indicano che il CA regoli la metastabilità tramite l'interazione con cofattori dell'ospite (3). Sono stati identificati quattro siti del CA coinvolti nel legame con proteine cellulari (**Tabella 1**).
Il *core* del CA non è solo protettivo, ma può anche facilitare il trasporto nel nucleo interagendo con fattori dell'ospite e con il complesso del poro nucleare (NPC) (4,5). Queste interazioni dipendono in particolare dal legame con nucleoporine cellulari, come **Nup35**, **Nup153** e **POM121**, che riconoscono il CA attraverso motivi fenilalanina-glicina (FG) e ne facilitano l'ingresso nel nucleo. Parallelamente, anche fattori cellulari solubili come **CypA** e **CPSF6** si legano a siti specifici del CA. CypA al residuo P90 nel NTD e CPSF6 alla tasca centrata sul residuo N74 tra NTD-CTD.

Interazioni con l'ospite

Mutazioni in queste posizioni (P90A e N74D) compromettono tali interazioni, impedendo al virus di legare correttamente questi fattori. L'interazione precoce con CypA e CPSF6 sembra preparare il complesso virale per un corretto riconoscimento del NPC e per un ingresso nucleare efficiente. Quando queste interazioni vengono meno, il virus altera il proprio percorso verso il nucleo e le modalità di ingresso, con possibili conseguenze sull'efficienza dell'infezione (5). La complessità delle funzioni del CA spiega perché piccole mutazioni possano compromettere profondamente la replicazione virale. Questi elementi spiegano anche perché, una volta che il capside muta per *sfuggire* alla pressione farmacologica (resistenza), la gran parte delle mutazioni determina anche un profondo calo della *fitness* virale. Questo contribuisce al forte effetto antivirale di lenacapavir, che resta significativo anche in presenza di resistenze.
In aggiunta, evidenze emergenti suggeriscono un ruolo funzionale dell'interazione tra CA e fattori dell'ospite anche nelle fasi successive all'ingresso nel nucleo. Infatti, dopo che HIV-1 è entrato nel nucleo, il CA continua a interagire con fattori dell'ospite influenzando direttamente le fasi successive, in particolare l'integrazione del DNA virale nel genoma della cellula. Ad esempio, l'interazione **CA-CPSF6** regola il *targeting* dell'integrazione di HIV-1 verso specifiche regioni del genoma dell'ospite chiamate *speckles nucleari* (**NS**) (6). Si tratta di compartimenti dinamici, ricchi di fattori coinvolti nel processamento dell'RNA e associati a cromatina trascrizionalmente attiva. Insieme ad altri cofattori come **LEDGF/p75** (6), HIV-1 tende quindi localizzarsi in prossimità di queste regioni attive, dette **SPADs** (aree di cromatina associate agli *speckles*). Questo fenomeno molecolare è vantaggioso per HIV-1, poiché l'integrazione in regioni ricche di geni aumenta la probabilità di una trascrizione efficiente del provirus, e quindi una maggior probabilità di alta efficienza replicativa.
Inoltre, studi recenti indicano che l'*uncoating* avviene in gran parte proprio negli *speckles* nucleari e che il legame con **CPSF6** contribuisce a mantenere il CA stabile fino a questa fase (6). Quando tale interazione viene perturbata, ad esempio tramite farmaci che bersagliano il CA, il comportamento del virus cambia in modo significativo. Il complesso virale non riesce più a rimanere negli *speckles* e di conseguenza, il CA tende a disgregarsi in maniera meno controllata e in sedi non ottimali. Questo porta il virus a integrare il proprio DNA in regioni del genoma più periferiche e meno ricche di geni. Inoltre, tra l'*uncoating* e l'integrazione sembra esistere una finestra temporale molto breve, il che implica che questi due eventi devono essere finemente coordinati. Se il CA si apre nel contesto spaziale e temporale corretto, l'integrazione risulta efficiente; al contrario, se questo equilibrio viene alterato, l'intero processo diventa meno favorevole per il virus.

Inibire il CA e le sue funzioni

Infine, il CA coordina anche passaggi chiave durante le fasi tardive dell'infezione da HIV-1. Ad esempio, durante l'assemblaggio virale, il CA è coinvolto nella formazione di una struttura reticolare esamerica nel virione immaturo (7) e regola anche la formazione del capside maturo a forma conica nel virione durante la fase di maturazione (8).
Tutti questi elementi indicano con chiarezza che alterare il CA e le sue funzioni agisce in modo significativo, quasi drammatico, sulla replicazione virale, e spiega l'importanza clinica dei farmaci in grado di inibire il CA e le sue funzioni.
Negli ultimi decenni sono stati chiariti molti aspetti delle interazioni tra CA e ospite. Mutazioni nel CA possono alterare il legame con proteine cellulari e influenzare diversi fenotipi virali, rivelando siti di vulnerabilità sfruttabili a fini terapeutici. Tuttavia, la perdita di alcuni fattori dell'ospite (come **CypA** e **CPSF6**) può avere effetti limitati sulla *fitness*, pur modificando *uncoating*, ingresso nel nucleo e integrazione del genoma virale (**Tabella 2**) (9).

Il capside virale è oggi un importante obiettivo terapeutico, come dimostra lo sviluppo di farmaci come lenacapavir

Gli inibitori del CA rappresentano una delle più recenti e promettenti innovazioni nella terapia e prevenzione dell'HIV. A differenza di molte altre classi di antiretrovirali, che agiscono su un singolo passaggio della replicazione virale, questi farmaci interferiscono in più momenti. Questo meccanismo *multistadio* suggerisce un potenziale ruolo nel limitare la formazione di nuovi *reservoir* virali, riducendo la diffusione dell'infezione a nuove cellule. Tuttavia, come per le altre terapie antiretrovirali, la soppressione della replicazione virale non comporta l'eliminazione del *reservoir* latente già presente, che persiste sotto forma di DNA provirale integrato nelle cellule dell'ospite. Pertanto, anche nel caso degli inibitori del capside, l'azione è sulla replicazione e non sulla presenza del virus, che rimane integrato nei *reservoir* indipendentemente dalla capacità di replicare.

Nella lotta contro l'HIV resta tuttavia aperta la sfida della persistenza del reservoir latente

Tab. 2 **Mutazioni nel capside ed effetti sul legame con le proteine cellulari**

Mutazione CA	Fenotipo	Localizzazione
Q4R	Ridotto legame con CPSF6; rende il virus resistente all'IFN-β; accelera sia la trascrizione inversa sia l'uncoating	β-hairpin
R18G	Difetti nella trascrizione inversa e nell'infettività	Elica 1
P38A	Perdita del legame con IP6; core ipostabile	Elica 2
E45A	Core iperstabile; dipendenza dal ciclo cellulare	Elica 2
N57A	Perdita del legame con CPSF6; perdita della sensibilità a PF74; dipendenza dal ciclo cellulare	Elica 3
Q63A/Q67A	Core ipostabile; dipendenza dal ciclo cellulare	Elica 4
N74D	Perdita del legame con CPSF6; difetto di replicazione nei macrofagi; resistenza a MX2; integrazione in regioni povere di geni; utilizzo di una via non canonica di ingresso nucleare; maggiore sensibilità all'IFN-α	Elica 4
A77V	Perdita del legame con CPSF6; integrazione in regioni povere di geni	Elica 4
H87Q	Polimorfismo naturale; ridotto legame con CypA; rende HIV-1 indipendente da CypA; resistenza a MX2	CypA binding loop
G89V	Perdita del legame con CypA; resistenza a MX2; maggiore sensibilità all'IFN-*a*	CypA binding loop
P90A	Perdita del legame con CypA; maggiore sensibilità a TRIM5α umano; resistenza a MX2; stimola una risposta IFN nei macrofagi primari	CypA binding loop
A92E	Dipendenza da CsA; dipendenza dal ciclo cellulare	CypA binding loop
G94D	Dipendenza da CsA; dipendenza dal ciclo cellulare	CypA binding loop
G116A	Polimorfismo naturale; maggiore infettività nelle cellule di scimmia; resistenza a MX2	Elica 6
R132K/L136M	Mutazioni di escape dai CTL; dipendenza da CsA; dipendenza dal ciclo cellulare	Elica 7
R143A	Resistenza a TRIM-NUP153; incapacità di attivare la risposta immunitaria innata dipendente da cGAS nelle cellule THP-1	Elica 7
K182R	Ridotto legame con CPSF6	Elica 9
Q219A	Core ipostabile; dipendenza dal ciclo cellulare	Elica 11

Recentemente, il primo farmaco mirato al CA, lenacapavir (**GS-6207**), è stato approvato dalla *Food and Drug Administration* degli Stati Uniti per il trattamento di alcuni individui infetti da HIV-1 il cui carico virale non può essere controllato con altre opzioni terapeutiche antivirali (10). Sebbene l'applicazione clinica sia limitata, l'approvazione di GS-6207 rappresenta una pietra miliare importante per la terapia antivirale, al fine di un adeguato posizionamento di questa classe non solo nelle fasi avanzate, ma anche in quelle più precoci in cui, di principio, questi farmaci potrebbero avere un'efficacia particolarmente elevata.

Dualismo terapeutico

In sostanza, siamo quindi di fronte a un forte dualismo *terapeutico*. Da un lato, farmaci sempre più efficaci nel bloccare stabilmente la replicazione virale. Dall'altro, nessuno di questi farmaci modifica direttamente e in modo significativo la persistenza del *reservoir* latente, che rappresenta ancora una sfida significativa nella lotta contro l'HIV. Pertanto, aumenta la forbice tra la nostra capacità di bloccare il virus, impedendo la progressione di malattia, e la capacità del virus di rimanere nell'ospite, pronto a ripartire non appena la pressione farmacologica viene eliminata. Per questa ragione, a fronte del grande successo degli inibitori del CA, ulteriori ricerche devono essere messe in atto per portare a nuove strategie finalizzate al controllo del *reservoir*.

In conclusione, il CA gioca un ruolo cruciale in molteplici fasi del ciclo infettivo, dalla protezio-

ne del materiale genetico virale all'ingresso nel nucleo e all'integrazione nel genoma dell'ospite. Le sue interazioni con i cofattori dell'ospite sono fondamentali per la metastabilità del capside e per il corretto andamento dell'infezione. L'importanza del CA come obiettivo terapeutico è evidente, poiché gli inibitori del capside offrono un approccio innovativo che interferisce in diverse fasi della replicazione virale.

1. Toccafondi E, Lener D, Negroni M. HIV-1 Capsid Core: A Bullet to the Heart of the Target Cell. Front Microbiol. 2021;12:652486.
2. Li C, Burdick RC, Nagashima K, et al. HIV-1 cores retain their integrity until minutes before uncoating in the nucleus. Proc Natl Acad Sci U S A. 2021;118(10):e2019467118.
3. Morling KL, ElGhazaly M, Milne RSB, Towers GJ. HIV capsids: orchestrators of innate immune evasion, pathogenesis and pandemicity. J Gen Virol. 2025;106(1):002057.
4. Dwivedi R, Prakash P, Kumbhar BV, et al. HIV-1 capsid and viral DNA integration. mBio. 2024;15(1):e0021222.
5. Xue G, Yu HJ, Buffone C, et al. The HIV-1 capsid core is an opportunistic nuclear import receptor. Nat Commun. 2023;14(1):3782.
6. Burdick RC, Patro SC, Bare E, et al. HIV-1 uncoating location dictates sites of integration. Nat Commun. 2026 Apr 9. Epub ahead of print.
7. Briggs JAG, Riches JD, Glass B, et al. Structure and assembly of immature HIV. Proc Natl Acad Sci U S A 2009;106:11090-11095.
8. Mattei S, Glass B, Hagen WJH, et al. The structure and flexibility of conical HIV-1 capsids determined within intact virions. Science 2016;354:1434–1437.
9. Saito A, Yamashita M. HIV-1 capsid variability: viral exploitation and evasion of capsid-binding molecules. Retrovirology. 2021;18(1):32.
10. Bester SM, Adu-Ampratwum D, Annamalai AS, et al. Structural and mechanistic bases of viral resistance to HIV-1 capsid inhibitor lenacapavir. mBio. 2022;13:e0180422.

Il progressivo deterioramento cognitivo nel corso dell'infezione da HIV

Paola Cinque
Unità di Malattie Infettive, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano

La terapia antiretrovirale di combinazione (cART) ha trasformato l'infezione da HIV in una condizione cronica gestibile. Tuttavia, con l'invecchiamento, il deterioramento cognitivo, i problemi di salute mentale e il declino funzionale diventano sempre più frequenti e rilevanti. Queste condizioni, strettamente intercorrelate, sono associate a ridotta qualità di vita, minore aderenza terapeutica, maggior carico di malattie e costi sanitari.

HIV entra precocemente nel sistema nervoso centrale (SNC), dove stabilisce un *reservoir* già durante l'infezione primaria. In assenza di terapia, il virus persiste nel SNC durante l'infezione asintomatica, ma l'infezione avanzata può associarsi a deterioramento cognitivo progressivo, fino a forme anche gravi di demenza. Ciò è l'effetto dell'invasione virale del SNC, in seguito all'intensa replicazione virale sistemica e all'importante immunosoppressione. L'attivazione dei macrofagi cerebrali e delle cellule della microglia, le cellule *target* di HIV nel SNC, genera una cascata di eventi infiammatori con produzione di molecole neurotossiche, che determinano danni e morte dei neuroni (1).

Durante la terapia antiretrovirale, la soppressione dell'infezione sistemica previene il passaggio del virus nel SNC e le sue conseguenze. Tuttavia, l'infezione cronica da HIV può associarsi a una persistente immuno-attivazione di basso grado nel SNC, anche senza replicazione virale locale, contribuendo, nel tempo, a disfunzione neuronale che si può manifestare clinicamente con deficit cognitivi a carico di diverse funzioni, come la memoria, l'attenzione, o le funzioni esecutive (1). In rari casi, un deterioramento cognitivo progressivo si può osservare nel cosiddetto *CSF escape*, con replicazione virale nel SNC nonostante soppressione sistemica, spesso associato a un deterioramento cognitivo grave e altri sintomi neurologici (2).

L'aumentato rischio di deterioramento cognitivo nelle persone con HIV rispetto alla popolazione generale è indipendente da altri co-fattori

Incidenza e prevalenza

Numerosi studi hanno dimostrato che l'infezione da HIV è associata a un aumentato rischio di deterioramento cognitivo rispetto alla popolazione generale, indipendentemente da altri fattori confondenti. Tra i più rilevanti vi sono quelli della *coorte Kaiser Permanente*, un sistema sanitario integrato che raccoglie dati *real-world* di centinaia di migliaia di pazienti in California e altri stati USA. Durante 24 anni di osservazione (2000-2023) è stato constatato un divario significativo nell'incidenza di demenza tra persone con HIV (~25.000) e senza HIV (~500.000) di età ≥ 50 anni, con una riduzione nel tempo, probabilmente legata ai miglioramenti della terapia antiretrovirale e a trattamenti più precoci (3).

A differenza dell'incidenza, invece, la prevalenza di demenza è rimasta stabilmente più elevata nelle persone con HIV, anche negli anni recenti, probabilmente per l'accumulo di rischio nel tempo, in linea con il concetto di un effetto *legacy*. Questo termine si riferisce ai danni irreversibili al SNC acquisiti durante l'infezione non trattata che persistono nonostante la soppressione virale con ART, e che possono comprendere neuroinfiammazione, atrofia cerebrale e danno neuronale precoce, legati all'infezione da HIV nel SNC, a infezioni opportunistiche o tumori, alla neurotossicità di alcuni farmaci di prima generazione e all'immunosoppressione prolungata con bassi CD4 nadir. Pur riducendo il danno attivo, l'ART non elimina completamente questa *legacy*, che può tradursi in una ridotta riserva cognitiva e manifestarsi con l'invecchiamento o altri eventi neurologici.

Fattori di rischio specifici e "generali"

Il deterioramento cognitivo nelle persone con HIV è multifattoriale, influenzato sia da meccanismi legati

all'infezione che da fattori generali. I fattori HIV-specifici comprendono la persistenza virale nel SNC e la neuroinfiammazione, che possono essere favoriti da scarsa penetrazione dei farmaci nel SNC, ridotta aderenza alla terapia, effetti collaterali dei farmaci, e dall'effetto *legacy* di una lunga storia di infezione non trattata. I fattori generali comprendono, tra gli altri, stile di vita, fattori psico-sociali, la depressione o l'ansia, comorbidità, polifarmacia. L'invecchiamento è un ulteriore fattore chiave, già di per sé associato a un maggiore rischio di declino cognitivo.

Diversi **stili di vita** possono aumentare il rischio di deterioramento cognitivo nelle persone con HIV, tra cui l'uso di sostanze psicotrope o alcol, fumo e sedentarietà. Di fatto, sia le persone con che senza HIV, ma con simili stili di vita, mostrano segni di invecchiamento biologico accelerato rispetto ai soggetti sani, con possibili fattori contribuenti come coinfezioni e attivazione delle cellule T CD8+ (4).

Anche i **fattori psicosociali** possono contribuire a differenze nelle *performance* cognitive tra persone con e senza HIV, come dimostrato in contesti di forte disuguaglianza sociale, per esempio in Sud Africa, dove reddito, occupazione, condizioni socioeconomiche, depressione e traumi infantili risultano associati a maggior rischio di deficit cognitivi nelle persone con HIV (5).

I **problemi di salute mentale**, in particolare la depressione, sono più frequenti nelle persone con HIV rispetto alla popolazione generale e fortemente influenzati da stigma e disuguaglianze. Depressione e declino cognitivo sono strettamente correlati, soprattutto per le funzioni esecutive, e la depressione rappresenta un predittore molto importante di disfunzione cognitiva (6).

Infine, ancora i dati della *coorte Kaiser Permamente*, hanno mostrato che le persone con HIV sopra i 50 anni presentano un rischio cumulativo di demenza del 50-60% più elevato rispetto alla popolazione generale, con una maggiore incidenza cumulativa che aumenta con l'**età**, soprattutto oltre gli 70-80 anni (7).

Strumenti di screening e gestione

Esistono diversi strumenti validati per valutare i disturbi cognitivi nelle persone con HIV, che vanno da test di *screening* semplici e rapidi, somministrabili anche da operatori con *training* di base, a test più lunghi e complessi, generalmente eseguiti da personale specializzato. I principali strumenti utilizzabili nella pratica ambulatoriale sono riportati in **tabella 1**.

Per quanto riguarda le strategie di gestione dei disturbi cognitivi nelle persone con HIV, è utile fare riferimento alle *Linee Guida EACS*, che prevedono l'eventuale identificazione e trattamento di condizioni causali, per esempio il *CSF escape* o gli effetti collaterali dei farmaci, o di condi-

Esistono test di screening semplici e rapidi per valutare il deterioramento cognitivo anche da parte di operatori con training di base

Tab. 1 **Principali test di screening per i disturbi cognitivi utilizzabili nella pratica clinica ambulatoriale**

Test	Funzioni o domini cognitivi	Sensibilità e specificità	Note
"Three questions"	Memoria, attenzione, performance psico-motoria	Sensibilità: ≈ 60–70% Specificità: ≈ 65–75%	Il contributo di familiari o partner può migliorare la performance, per la non consapevolezza della propria condizione in caso di compromissione significativa
Mini-Mental State Exam (MMSE)	Orientamento nel tempo e nello spazio, memoria, attenzione e calcolo, linguaggio, abilità visuospaziali	Sensibilità: ≈30–60% Specificità: ≈70–85%	Non rileva deficit delle funzioni esecutive (principale manifestazione del deterioramento cognitivo lieve in HIV); performance più elevata nelle forme moderate-gravi (es. demenza)
International HIV Dementia Scale (IHDS)	Memoria, attenzione, velocità psicomotoria, abilità visuospaziali	Per demenza (cut-off<10): Sensibilità: 94% Specificità: 86%	Elevata performance nelle forme gravi (es. demenza)
Brief Neurocognitive Screening (BNCS)	Attenzione, velocità di processamento, memoria, funzioni esecutive (solitamente include: Trail Making Test, Digit Symbol, test di memoria verbale)	Sensibilità: ≈70–85% Specificità: ≈60–80%	Performance variabile a seconda dei test inclusi
Montreal Cognitive Assessment (MoCA)	Valutazione completa di molteplici domini	Sensibilità: ≈80–90% Specificità: ≈60–75%	Elevata sensibilità

Nella pratica clinica, i risultati di questi test richiedono conferma con valutazioni neuropsicologiche più approfondite. Frequenza consigliata: precocemente nella malattia e successivamente ogni 12–24 mesi

È necessario tenere alta l'attenzione sulla salute cognitiva e la priorità del monitoraggio soprattutto nelle persone più anziane

zioni di accompagnamento importanti, come la depressione o altri problemi di salute mentale (8).
Un approccio innovativo per la prevenzione e la gestione dei disturbi cognitivi nelle persone con HIV è quello basato sull'intervento mirato sui *treatable traits*, ovvero fattori di rischio identificabili, misurabili e modificabili, che supera il tradizionale modello centrato sulla malattia (9). Questo approccio si ispira alle indicazioni dello studio della *Lancet Commission* sulla prevenzione, intervento e cura della demenza, che identifica 14 fattori di rischio modificabili potenzialmente responsabili fino al 45% dei casi di demenza a livello globale (**Tabella 2**). Molti di questi fattori sono comuni nelle persone con HIV e la loro gestione sistematica rappresenta una strategia clinica pratica per ridurre o ritardare il declino cognitivo.

Conclusioni

Il deterioramento cognitivo nelle persone con HIV è più frequente rispetto ai soggetti senza HIV della stessa età, ed è associato a molteplici fattori di rischio, sia generali che specifici dell'infezione da HIV.
Le evidenze discusse sottolineano la necessità di mantenere alta l'attenzione sulla salute cognitiva e la priorità del monitoraggio, soprattutto nei soggetti più anziani. Ciò richiede risorse dedicate e un approccio integrato, multifattoriale e multidisciplinare, con particolare attenzione ai fattori di rischio generali.

Tab. 2 **I 14 fattori di rischio di demenza identificabili, misurabili e modificabili (treatment-traits)**

Fase della vita	Fattore di rischio	PAF (%) stimata	Fase della vita	Fattore di rischio	PAF (%) stimata
Infanzia e giovinezza (<18 anni)	Basso livello di istruzione	7%	**Età avanzata (>65 anni)**	Fumo	5%
Mezza età (18-65 anni)	Perdita uditiva	7%		Depressione	3%
	Ipertensione	2%		Inattività fisica	2%
	Obesità	1%		Diabete	2%
	Colesterolo LDL elevato	7%		Isolamento sociale	5%
	Consumo eccessivo di alcol	1%		Inquinamento atmosferico	3%
Tutta la vita	Traumi cranici	3%		Deficit visivo non corretto	2%

PAF, *Population Attributable Fraction* (frazione attribuibile nella popolazione), che indica l'impatto del fattore sulla popolazione, tenendo conto sia di quanto il fattore aumenta il rischio e di quanto è diffuso nella popolazione e, quindi, la percentuale di casi di demenza che si potrebbero evitare se quel fattore di rischio fosse eliminato

Livingston G, et al. Lancet. 2024;404(10452):572-628.

1. Schouten J, Cinque P, Gisslen M, et al. HIV-1 infection and cognitive impairment in the cART era: a review. AIDS. 2011;25(5):561-575.
2. Mastrangelo A, Turrini F, de Zan V, et al. Symptomatic cerebrospinal fluid escape. AIDS. 2019;33 Suppl 2:S159-S169.
3. Lam JO, Fan D, Pothamsetty N, et al. Dementia incidence and prevalence in older adults with HIV: a 23-year retrospective cohort study. AIDS. 2026;40(4):486-495.
4. De Francesco D, Wit FW, Bürkle A, et al.; the Co-morBidity in Relation to AIDS (COBRA) Collaboration. Do people living with HIV experience greater age advancement than their HIV-negative counterparts? AIDS. 2019;33(2):259-268.
5. Dreyer AJ, Le Roux C, Thomas KGF, et al. Psychosocial factors account for a proportion of the difference in cognitive performance between persons with and without HIV. AIDS. 2025;39(4):393-402.
6. Hémar V, Hessamfar M, Neau D, et al. A comprehensive analysis of excess depressive disorder in women and men living with HIV in France compared to the general population. Sci Rep. 2022;12(1):6364.
7. Lam JO, Hou CE, Hojilla JC, et al. Comparison of dementia risk after age 50 between individuals with and without HIV infection. AIDS. 2021;35(5):821-828.
8. European AIDS Clinical Society Guidelines 2025, version 13.0. https://eacs.sanfordguide.com/en/eacs-part2/eacs-cognition-mental-sleep-health-substance-use/neurocognitive-impairment
9. Livingston G, Huntley J, Liu KY, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2024 report of the Lancet standing Commission. Lancet. 2024;404(10452):572-628.

Il ruolo terapeutico degli agonisti del GLP-1 nella steatoepatite

Francesco Negro
Service de gastroentérologie et d'hépatologie, Hôpitaux Universitaires de Genève

La steatosi epatica associata a disfunzione metabolica (*Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease*, MASLD, in precedenza nota come *Non-alcoholic fatty liver disease*, NAFLD) è la più frequente epatopatia cronica: la sua prevalenza è stimata intorno al 25% della popolazione globale (1). Lungi dall'essere una semplice manifestazione accessoria dell'obesità o del diabete mellito di tipo 2, la MASLD si configura come un elemento attivo nella fisiopatologia sistemica, associato a un aumentato rischio di progressione verso la *metabolic dysfunction-associated steatohepatitis* (MASH), la cirrosi, l'insufficienza epatica, il carcinoma epatocellulare e a un incremento del rischio cardiovascolare.

Farmaci in studio e in uso clinico

Attualmente, il resmetirom è l'unico farmaco oggetto di approvazione condizionata da parte dell'*European Medicines Agency* (EMA) per il trattamento specifico della forma progressiva della MASLD, ossia della MASH, nei pazienti con fibrosi moderata o avanzata ma senza cirrosi, in associazione con interventi sullo stile di vita (2). Tuttavia, numerosi altri farmaci sono in fase di studio o già utilizzati in ambito clinico per le loro capacità di migliorare alcuni parametri istologici della malattia. Tra questi, gli agonisti del recettore del peptide glucagone-simile 1 (*glucagon-like peptide-1 receptor agonists*, GLP-1 RA) rivestono un interesse particolare. Il GLP-1 è un ormone intestinale appartenente alla classe delle incretine, la cui secrezione è stimolata dall'assunzione di nutrienti e che contribuisce alla regolazione della glicemia promuovendo la secrezione insulinica, inibendo il rilascio di glucagone e rallentando lo svuotamento gastrico, con conseguente aumento del senso di sazietà. Gli effetti sulla steatosi epatica avvengono attraverso una combinazione di meccanismi in gran parte indiretti, che riflettono la natura sistemica della sindrome metabolica. In primo luogo, la significativa riduzione del peso corporeo e, in particolare, del tessuto adiposo viscerale si associa a una diminuzione del flusso di acidi grassi liberi verso il fegato, con conseguente riduzione della lipotossicità epatica. Parallelamente, il miglioramento dell'insulino-resistenza riduce la lipogenesi *de novo* a livello epatico e favorisce un più efficiente metabolismo lipidico. I GLP-1 RA trovano pertanto un impiego consolidato nel trattamento del diabete mellito di tipo 2 e dell'obesità. In particolare, liraglutide, dulaglutide e semaglutide sono approvati dall'EMA per il diabete di tipo 2, mentre per il trattamento dell'obesità l'approvazione riguarda liraglutide e semaglutide. Tutti e tre i farmaci sono somministrati per via sottocutanea; tuttavia, dulaglutide e semaglutide presentano il vantaggio di una somministrazione settimanale, con potenziali benefici in termini di aderenza terapeutica. Nel 2020 è stata inoltre approvata una formulazione orale di semaglutide, da assumere quotidianamente a digiuno: in questa formulazione la molecola è associata all'idrossibenzoilaminocaprilato di sodio (*sodium N-(8-[2-hydroxybenzoyl] amino) caprylate*, SNAC), che ne consente l'assorbimento a livello gastrico.

Tra i farmaci in studio, gli agonisti del recettore del peptide glucagone-simile 1 riveste un particolare interesse nel trattamento della MASH

Più recentemente, lo sviluppo farmacologico si è evoluto verso molecole in grado di attivare simultaneamente più recettori incretinici o metabolici. In particolare, i doppi agonisti del recettore del GLP-1 e del *glucose-dependent insulinotropic polypeptide* (GIP), come il tirzepatide, hanno dimostrato effetti superiori rispetto ai GLP-1 RA in termini di controllo glicemico e riduzione ponderale. Il GIP stimola la secrezione glucosio-dipendente dell'insulina e modula la funzione adipocitaria, favorendo una più efficiente captazione dei lipidi e riducendo la lipotossicità sistemica, un effetto che contribuisce alla diminuzione del flusso di acidi grassi liberi verso il fegato e quindi alla riduzione

della steatosi epatica. Inoltre, sono in fase di sviluppo tripli agonisti che combinano l'attivazione dei recettori per GLP-1, GIP e glucagone, con l'obiettivo di agire in modo più ampio sui meccanismi fisiopatologici della sindrome metabolica, inclusa la steatosi epatica, e anche dei doppi agonisti dei recettori GLP-1 e glucagone (survodutide).
Studi clinici randomizzati e dati di *real-world* hanno dimostrato che i GLP-1 RA sono in grado di ridurre significativamente il contenuto di grasso epatico e di migliorare alcuni parametri istologici della MASH. Tali evidenze hanno alimentato l'interesse verso una loro possibile approvazione come trattamento specifico della MASH in un prossimo futuro. Per questo motivo, comprendere il ruolo terapeutico dei GLP-1 RA nella MASH rappresenta una priorità emergente nel trattamento della sindrome metabolica.

Gli studi nella MASH

I risultati degli studi clinici utilizzanti GLP-1 RA sono stati analizzati da numerose metanalisi e revisioni sistematiche (3-6). A titolo di esempio, l'analisi prodotta da *Tornea e coll* (5) su 20 studi verrà commentata in questa sede. I risultati riguardanti i parametri biochimici e istologici epatici di questa metanalisi sono dettagliati nella **tabella 1**.
Tali risultati necessitano di alcuni commenti. I miglioramenti associati all'uso dei vari agonisti erano non solo a livello istologico, ma anche biochimico, con significative riduzioni dei marcatori surrogati di danno epatico e infiammazione (AST, ALT e CRP). Nelle analisi stratificate, i doppi agonisti (utilizzati in soli due studi) risultavano più efficaci degli agonisti semplici nella risoluzione della MASH senza peggioramento della fibrosi, e nella riduzione della fibrosi di almeno uno stadio senza peggioramento della MASH (in questo caso escludendo lo studio di *Loomba e coll*, 2023, utilizzante il semaglutide (7) in un'analisi di sensibilità che permetteva di raggiungere l'omogeneità tra studi). Un terzo aspetto di interesse consisteva nel fatto che l'effetto sulla risoluzione della MASH aumentava significativamente con la durata del trattamento da 48 a 72 settimane. Infine, si erano riscontrati effetti indesiderati più frequentemente nei bracci trattati (soprattutto a livello gastrointestinale), anche se non c'erano differenze nell'incidenza di effetti avversi gravi.
Anche se i risultati della presente metanalisi sono assai promettenti, essi devono essere interpretati alla luce di alcune importanti limitazioni. In primo luogo, la durata relativamente breve degli studi inclusi (sino a 72 settimane) non consente di valutare l'impatto dei GLP-1 RA sugli *endpoint* clinici a lungo termine, quali la progressione a cirrosi, l'insufficienza epatica o la mortalità. In secondo luogo, gli *endpoint* considerati sono prevalentemente surrogati istologici e biochimici, la cui traduzione in benefici clinici rimane da dimostrare. È verosimile che i benefici osservati sugli *endpoint* istologici e metabolici possano tradursi, nel lungo termine, in una riduzione degli eventi clinici epatici e cardiovascolari. Tuttavia, tale ipotesi richie-

I dati di numerose metanalisi sugli studi nella MASH dimostrano gli effetti consistenti degli agonisti del GLP-1 su diversi e rilevanti endpoint surrogati

Tab. 1 **Metanalisi degli effetti degli agonisti del recettore del GLP-1 su endpoint istologici ed ematochimici rilevanti nella MASH (agonisti vs controllo/placebo)**

Endpoint	Studi (n)	Misura dell'effetto (RR o SMD, IC 95%)	Eterogeneità degli studi (I^2)
Risoluzione della MASH senza peggioramento della fibrosi	6	3.03 (1.80, 5.11)	72%
Miglioramento di almeno uno stadio di fibrosi senza peggioramento della MASH	5	1.45 (1.05, 1.99)	59%
Risoluzione della MASH associata a miglioramento della fibrosi	3	2.01 (1.55, 2.62)	41%
Contenuto di grasso epatico	17	-0.72 (-0.99, -0.45)	78%
Riduzione ≥30% del contenuto del grasso epatico	6	3.32 (1.89, 5.83)	54%
AST	16	-0.48 (-0.83, -0.13)	91%
ALT	17	-0.54 (-0.85, -0.23)	89%
CRP	6	-0.54 (-0.90, -0.18)	62%

AST, aspartato aminotransferasi; ALT, alanina aminotransferasi; CRP, proteina C-reattiva; IC, intervallo di confidenza; RR, rapporto di rischio; SMD, differenza media standardizzata (valori di SMD negativi indicano una riduzione dei parametri rispetto al controllo)

adattata da Tornea DA, Pharmaceutics 2026; 18(1):86.

de conferma in studi di *outcome* a lungo termine. Occorre anche sottolineare l'importante eterogeneità degli studi, legata soprattutto alla variabilità tra i gruppi di controllo (es. placebo o insulina), nelle caratteristiche delle popolazioni arruolate (BMI, fibrosi, diabete). Per esempio, i dati nei pazienti senza diabete (sottorappresentati) sull'effetto antifibrotico sono limitati e non conclusivi, e inoltre ci sono ancora pochi studi utilizzanti i nuovi farmaci doppi e tripli agonisti.

Attualmente, l'accesso alla terapia con alcuni GLP-1 RA attraverso i sistemi sanitari pubblici è indicato per i pazienti affetti da diabete di tipo 2. Tuttavia, sebbene alcuni GLP-1 RA siano approvati in Europa per il trattamento dell'obesità, il loro accesso rimane fortemente limitato da restrizioni di rimborso e criteri di eleggibilità stringenti. Di conseguenza, molti pazienti sono riusciti ad accedere a questi farmaci tramite assicurazioni private, alimentando le disuguaglianze sanitarie. Inoltre, i prezzi europei sono decisi a livello di ogni sistema sanitario nazionale, risultando in una forchetta di prezzi assai eterogenea. Ciò riflette, almeno in parte, una persistente percezione dell'obesità come condizione a rilevanza sanitaria inferiore rispetto al diabete.

Conclusioni

In sintesi, tra i GLP-1 RA, il semaglutide è l'unico ad aver dimostrato efficacia in studi di fase 3 nella MASH, con miglioramento degli *endpoint* istologici. Considerando i dati disponibili nella loro totalità, e sulla base delle numerose metanalisi pubblicate, i GLP-1 RA, così come i più recenti doppi e tripli agonisti, dimostrano effetti consistenti su vari *endpoint* surrogati rilevanti, inclusi la risoluzione della MASH, la riduzione del contenuto di grasso epatico e, in parte, il miglioramento della fibrosi. I dati più avanzati emergono dallo studio di fase 3 ESSENCE, che ha arruolato pazienti con MASH e fibrosi di stadio 2 e 3 trattati con semaglutide 2.4 mg settimanale, risultando in miglioramento della fibrosi e risoluzione della steatoepatite all'analisi intermedia effettuata dopo 72 settimane di terapia (sulle 240 previste) (8).

Studi in corso dovranno confermare se i benefici ottenuti sui parametri biochimici e istologici epatici si tradurranno in outcome favorevoli a lungo termine

Risultati promettenti soprattutto sulla fibrosi sono stati riportati usando il tirzepatide nello studio di fase 2 SYNERGY-NASH (9). Questi risultati promettenti non si sono ancora tradotti in un'approvazione regolatoria per il trattamento della MASH da parte dell'EMA, nonostante il parere positivo emesso recentemente dal suo *Comitato per i prodotti medicinali per uso umano* (10). Il semaglutide è già stato tuttavia approvato per la stessa indicazione dalla *Food and Drug Administration* (FDA) americana (11). I risultati degli studi di fase 3 in corso saranno determinanti per definire il ruolo definitivo di questi farmaci nella pratica clinica.

1. Riazi K, Azhari H, Charette JH, et al. The prevalence and incidence of NAFLD worldwide: a systematic review and meta-analysis. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2022;7(9):851-861
2. https://www.ema.europa.eu/en/news/first-treatment-against-liver-scarring-caused-type-fatty-liver-disease
3. Mantovani A, Morandin R, Fiorio V, et al. Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists Improve MASH and Liver Fibrosis: A Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. Liver Int. 2025;45(9):e70256.
4. Dos Santos Borges R, Abreu ES, Berton GG, et al. Efficacy and safety of GLP-1 receptor agonists in MASH with fibrosis: A systematic review and meta-analysis. JHEP Rep. 2025;8(4):101708.
5. Tornea DA, Goldis C, Isaic A, et al. The Effect of GLP-1 Agonists on Patients with Metabolic-Associated Steatotic Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. Pharmaceutics. 2026;18(1):86.
6. Wang MJ, Jiang YN, Li PP, et al. Impact of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists on Liver-Related Outcomes, Laboratory and Physiologic Parameters in Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. Diabetes Metab Syndr Obes. 2026;19:565093.
7. Loomba R, Abdelmalek MF, Armstrong MJ, et al. Semaglutide 2·4 mg once weekly in patients with non-alcoholic steatohepatitis-related cirrhosis: a randomised, placebo-controlled phase 2 trial. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2023;8(6):511-522.
8. Sanyal AJ, Newsome PN, Kliers I, et al. Phase 3 Trial of Semaglutide in Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis. N Engl J Med. 2025;392(21):2089-2099.
9. Loomba R, Hartman ML, Lawitz EJ, et al. Tirzepatide for Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis with Liver Fibrosis. N Engl J Med. 2024;391(4):299-310.
10. https://www.medscape.com/viewarticle/first-glp-1-backed-mash-europe-2026a100032t.
11. https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/fda-approves-treatment-serious-liver-disease-known-mash.

Idrotorace epatico nei pazienti con cirrosi: inquadramento clinico e terapia

Marco Tizzani, Carlo Alessandria
SC Gastroenterologia, Città della Salute e della Scienza di Torino, Università di Torino

L'ipertensione portale svolge un ruolo fondamentale nella storia naturale della cirrosi epatica e delle sue complicanze. Tra queste, sono ben note l'ascite, l'encefalopatia epatica, il sanguinamento da varici esofago-gastriche. Meno comune è l'idrotorace epatico (*hepatic hydrothorax*, HH). Esso è definito come un versamento pleurico trasudatizio senza altre cause evidenti (cardiopolmonari, infettive o neoplastiche, tra le più comuni) oltre alla malattia epatica; la sua prevalenza è del 5-10% dei pazienti con cirrosi. L'HH ha un impatto prognostico significativo, con sopravvivenza mediana di soli 8-12 mesi in assenza di trapianto di fegato (1).

L'HH si presenta di solito come un versamento pleurico destro isolato in presenza di ascite addominale; tuttavia, sono riportati casi di versamento anche bilaterale e in pazienti con poca o senza ascite. La patogenesi è verosimilmente multifattoriale. Una delle ipotesi più accreditate è rappresentata dal passaggio diretto del liquido peritoneale nella cavità pleurica mediante dei piccoli difetti del diaframma, favorito dall'effetto di suzione esercitato dalla pressione intrapleurica negativa (1).

Da un punto di vista clinico, oltre ai sintomi classici della cirrosi scompensata, i pazienti con HH sono gravati da un ulteriore e sostanziale peggioramento della qualità di vita a causa di sintomi respiratori, soprattutto dispnea e tosse, fino all'insufficienza respiratoria (1). La diagnosi si basa su evidenze cliniche e radiologiche, e sull'analisi del liquido toracico sia per il calcolo del gradiente sierico-pleurico dell'albumina (con valore soglia >1.1 g/dL suggestivo di HH correlato a ipertensione portale) sia per escludere la presenza di infezione.

La gestione dell'HH può risultare complessa e spesso richiede un coinvolgimento multidisciplinare, coinvolgendo epatologo, radiologo e chirurgo toracico (**Figura 1**). Il primo approccio prevede la restrizione dietetica di sodio (con un introito salino di massimo raccomandato di 4-5 gr/die) e la somministrazione di diuretici, in modo del tutto analogo al trattamento dell'ascite (2). Quando

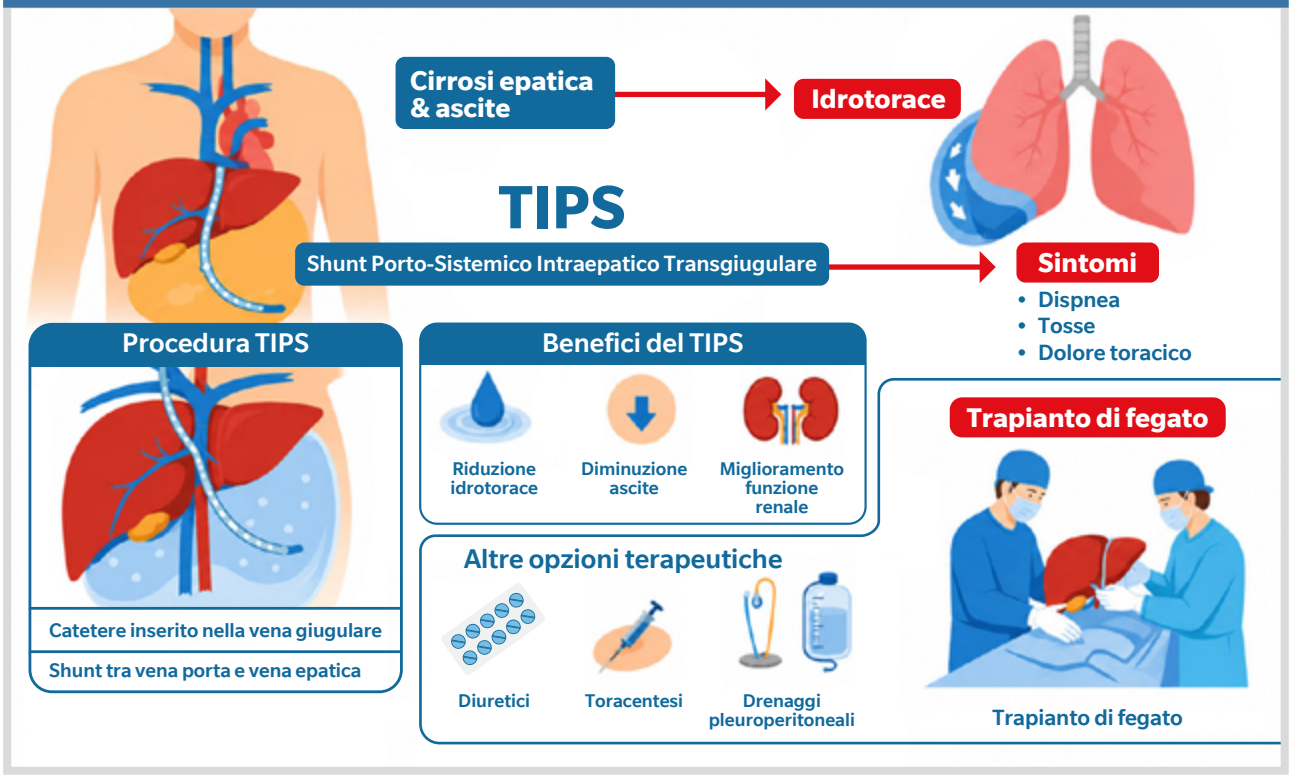
La gestione dell'idrotorace epatico può essere complessa e spesso richiede coinvolgimento multidisciplinare

il trattamento medico risulta inefficace, la toracentesi evacuativa rappresenta il metodo migliore per alleviare i sintomi. Tuttavia, nei casi in cui l'HH diventa ricorrente o refrattario al trattamento (*refractory hydrothotax*, RH), richiedendo più di una toracentesi evacuativa ogni 2-3 settimane, le toracentesi ripetute, in quanto metodica invasiva, comportano un aumentato rischio di eventi avversi quali sanguinamento, infezioni, pneumotorace, quindi non costituiscono più un'opzione accettabile per questi pazienti. In tali casi, alcune procedure più invasive, come il posizionamento di drenaggi nella cavità pleurica, la pleurodesi o la riparazione toracoscopica con *mesh* dei difetti diaframmatici, possono rappresentare delle opzioni terapeutiche, ma sono gravate anch'esse da numerose complicanze a fronte di una scarsa efficacia a lungo termine e nessun vantaggio in termini di sopravvivenza, per cui il loro impiego risulta controverso (2-4).

Risultati decisamente più promettenti si possono ottenere ricorrendo al TIPS (*transjugular intrahepatic portosystemic shunt*). Il TIPS è una metodica di radiologia interventistica, già largamente utilizzata per le più frequenti complicanze dell'ipertensione portale quali ascite refrattaria e sanguinamento varicoso esofago-gastrico. Consiste nella creazione per via percutanea di uno *shunt* intraepatico ottenuto mediante connessione di un ramo intraparenchimale della vena porta con una vena epatica mediante uno *stent* autoespandibile, che permette così il rapido abbattimento della pressione portale (4).

Le linee guida internazionali annoverano già il TIPS tra i possibili trattamenti dell'idrotorace refrattario, sia come procedura definitiva che, quando possibile, come ponte al trapianto di fegato; tuttavia, la letteratura su questo argomento risulta ad oggi piuttosto scarna, ba-

Fig. 1 **Gestione clinica dell'idrotorace epatico**



sata su studi datati e limitati, tra loro eterogenei, spesso condotti su pazienti sottoposti a TIPS mediante *stent* non ricoperti. Tra questi, uno degli studi più esaustivi è una metanalisi del 2015, in cui sono stati analizzati sei studi per un totale di 198 pazienti sottoposti a TIPS per RH tra il 1992 e il 2008, la cui quasi totalità dunque sottoposta a procedura mediante *stent* non ricoperti, essendo gli *stent* rivestiti in politetrafluoroetilene espanso (e-PTFE) stati introdotti solo nel 2004. Con tali limiti, gli autori hanno riscontrato una più che discreta efficacia del TIPS nel trattamento del RH, con tassi di risposta clinica completa (definita come assenza di sintomi e di necessità di nuove toracentesi) del 56% e parziale del 18% (5). Ancor più recente è una metanalisi del 2024 in cui sono stati analizzati 12 studi per un totale di ben 466 pazienti sottoposti a TIPS per RH tra il 2000 e il 2023. Anche in tale studio, l'efficacia si è dimostrata soddisfacente, con un tasso di risposta completa del 47% e parziale del 26% (1).

Per quanto riguarda i fattori predittivi di risposta clinica al TIPS, alcuni studi hanno suggerito che una funzione epatica migliore (*Child-Pugh score* <10, *MELD score* <15) e un'età inferiore a 60 anni possano influire positivamente sulla risposta (6-8).

Per quanto riguarda la sopravvivenza, la letteratura, seppur scarsa, suggerisce che un punteggio MELD basso (<15) e la risposta clinica completa al TIPS costituiscano dei fattori predittivi significativi di maggior sopravvivenza. Al contrario una funzione renale peggiore (creatina sierica ≥2 mg/dL) e un'età più avanzata (>60 anni) sono stati associati a maggior mortalità (8-9). Dati preliminari molto recenti e non ancora pubblicati provenienti da uno studio multicentrico europeo (tra cui il nostro centro di Torino) su un'ampia coorte di pazienti con RH trattati con TIPS suggeriscono che i pazienti rispondono in termini clinici alla terapia nel 60% dei casi e che questi ultimi (cioè i *complete responder*) hanno una sopravvivenza significativamente maggiore rispetto ai *partial-* o *non-responder*. Ancora una volta la presenza di risposta clinica al TIPS e un *MELD score* <15 si sono confermati come fattori predittivi di maggior sopravvivenza. Questi dati sono di particolare rilevanza, in quanto raccolti su pazienti tutti trattati con TIPS ricoperti e valutati tramite definizioni ed *end-point* oggettivi e omogenei tra i vari centri.

L'impiego del TIPS, soprattutto mediante stent rivestiti, implica una selezione ottimale dei pazienti da candidare a tale procedura

Nonostante i chiari vantaggi rappresentati dal TIPS per questi pazienti sia in termini di efficacia sia di sopravvivenza, occorre ricordare che il TIPS non è una procedura scevra di complicanze, tra le quali le più comuni

sono rappresentate dall'encefalopatia epatica e dal possibile ulteriore aggravamento dell'insufficienza epatica. Per tale motivo, risulta cruciale la selezione ottimale dei pazienti da candidare a tale procedura (4).
Inoltre, è fondamentale sottolineare come in questo contesto così complesso, il trapianto di fegato rappresenti sempre l'opzione terapeutica definitiva (2). In ragione degli alti tassi di mortalità associati allo sviluppo di HH, la candidabilità di questi pazienti al percorso trapiantologico deve essere valutata sin dall'inizio, specie in ragione del fatto che gli *outcome* post-trapianto di questi pazienti (complicanze e sopravvivenza) sono più che soddisfacenti e non significativamente differenti rispetto ai pazienti sottoposti a trapianto epatico per altre condizioni (10).

Il trapianto di fegato deve essere valutato fin dall'inizio considerati gli alti tassi di mortalità associata allo sviluppo di idrotorace epatico

1. Giri S, Patel RK, Tripathy T, et al. Outcome of Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt in Patients with Cirrhosis and Refractory Hepatic Hydrothorax: A Systematic Review and Meta-analysis. Indian J Radiol Imaging. 2024;34(4):670-676.
2. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. J Hepatol. 2018;69(2):406-460.
3. Cadranel JD, Ollivier-Hourmand I, Cadranel J, et al. International survey among hepatologists and pulmonologists on the hepatic hydrothorax: plea for recommendations. BMC Gastroenterol. 2023;23(1):305.
4. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on TIPS. J Hepatol. 2025;83(1):177-210.
5. Ditah I, Al Bawardy BF, Saberi B, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt for medically refractory hepatic hydrothorax: a systemic review and cumulative meta-analysis. World J Hepatol. 2015;7(13):1797-806.
6. Wilputte JY, Goffette P, Zech F, et al. The outcome after transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) for hepatic hydrothorax is closely related to liver dysfunction: a long-term study in 28 patients. Acta Gastroenterol Belg 2007;70(01):6-10.
7. Perkins JD. Liver function determines success of transjugular intrahepatic portosystemic shunt in treating hepatic hydrothorax. Liver Transpl. 2008;14(3):382-3.
8. Siegerstetter V, Deibert P, Ochs A, et al. Treatment of refractory hepatic hydrothorax with transjugular intrahepatic portosystemic shunt: long-term results in 40 patients. Eur J Gastroenterol Hepatol 2001;13(05):529-534.
9. Dhanasekaran R, West JK, Gonzales PC, et al. Transjugular intra hepatic portosystemic shunt for symptomatic refractory hepatic hydrothorax in patients with cirrhosis. Am J Gastroenterol 2010;105(03):635-64.
10. Xiol X, Tremosa G, Castellote J, et al. Liver transplantation in patients with hepatic hydrothorax. Transpl Int 2005;18:672-5.



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

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

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

Consulta il Riassunto
delle Caratteristiche
del Prodotto
attraverso il QRcode

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

ADESSO È IL MOMENTO DI ANDARE OLTRE, INSIEME

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

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

la tollerabilità di Vocabria e rilpivirina prima della somministrazione della formulazione iniettabile, a lunga durata d'azione, di cabotegravir e rilpivirina • la terapia orale per gli adulti e gli adolescenti che non possono presentarsi alla visita pianificata per l'iniezione di cabotegravir e rilpivirina. **Classe di rimborsabilità**: H. **Prezzo al pubblico**: € 900,79.** **Regime di dispensazione**: medicinale soggetto a prescrizione limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti-infettivologo (RNRL).

REKAMBYS è indicato, in associazione a cabotegravir iniettabile, per il trattamento del virus dell'immunodeficienza umana di tipo 1 (HIV-1) negli adulti e negli adolescenti (di almeno 12 anni di età e di peso corporeo di almeno 35 kg) in soppressione virologica (HIV-1 RNA < 50 copie/mL) e in regime antiretrovirale stabile senza evidenza presente o passata di resistenza virale ad agenti della classe degli NNRTI e degli INI e senza precedenti fallimenti virologici con gli stessi. **Classe di rimborsabilità**: H. **Prezzo al pubblico**: € 811,97.** **Regime di dispensazione**: medicinale soggetto a prescrizione limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti-infettivologo (RNRL).

**sono fatte salve eventuali riduzioni e/o modifiche di prezzo imposte autoritariamente dall'Autorità Sanitaria competente.

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

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

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

ViiV Healthcare

L'eliminazione dell'epatite virale per il 2030: obiettivo non realistico

Tommaso Stroffolini
Già Dipartimento Malattie Infettive e Tropicali, Policlinico Umberto I, Roma

I virus B e C dell'epatite rappresentano un notevole problema di sanità pubblica sia in termini di morbidità che di mortalità. Ogni anno causano nel mondo un elevato numero di nuove infezioni, vi sono diversi milioni di persone con infezione cronica da questi due virus e numerosi decessi intervengono per cirrosi epatica ed epatocarcinoma da essi generata (1) (**Tabella 1**).
Nel 2016 l'*Organizzazione Mondiale della Sanità* (OMS) ha lanciato un programma volto all'eliminazione (termine con cui si identifica la scomparsa di una malattia in un intero continente o in una nazione, come è stato ad esempio nel caso della poliomelite) delle due forme di epatite virale entro il 2030 (2). Gli indicatori da rispettare per raggiungere questo obiettivo sono:

- riduzione del 90% del numero di nuovi casi
- riduzione del 65% della mortalità
- identificazione del 90% dei casi esistenti
- trattamento dell'80% dei casi con farmaci antivirali
- copertura vaccinale per epatite B del 90% in età infantile
- implementazione delle misure preventive non immunitarie (sicurezza del sangue nelle trasfusioni, distribuzione di siringhe monouso, uso di misure di barriera nei rapporti sessuali occasionali, rispetto delle procedure igieniche in ambito ospedaliero e nei trattamenti di bellezza).

Di seguito si esamineranno distintamente gli aspetti relativi a ciascuna delle due infezioni virali.

Epatite C

In assenza di un vaccino efficace la terapia antivirale combinata con interventi di profilassi non immunitaria è stata identificata dall'OMS come lo strumento per raggiungere l'obiettivo dell'eliminazione del virus. Dal 2014 è disponibile la classe di farmaci *direct antiviral agents* (DAAs) capaci di eradicare il virus C in oltre il 95% dei soggetti infetti trattati, anche se coinfetti con HIV o già cirrotici (3). Nella pratica, trattando i soggetti infetti, si eliminerebbe la trasmissione del virus ai soggetti ancora suscettibili. Raggiungere l'eliminazione del virus C attraverso questa strategia costituisce un programma estremamente ambizioso ed irrealistico. Molteplici sono le criticità che ne impediscono infatti la realizzazione:

Il programma dell'OMS è molto ambizioso, abbastanza irrealistico e con vari aspetti problematici

- l'infezione da HCV evolve per molti anni in forma asintomatica, anche sino allo stadio di cirrosi ed epatocarcinoma. Risulta quindi complesso identificare i pazienti col virus se non con ampie campagne di *screening*
- nei paesi a risorse limitate esistono svariate barriere: carenze logistiche, difficoltà di implementazione dei test diagnostici, difficoltà nel riferire il soggetto risultato positivo al centro di trattamento, e costo elevato dei farmaci – che oltretutto in molte regioni dell'Africa sono totalmente a carico del soggetto
- la modalità prevalente di acquisizione del virus, sia nei paesi ad elevate risorse che a risotrse limitate, è l'utilizzo di sostanze per via endovenosa (4). Le persone che fanno utilizzo di sostanze per via endovenosa, una volta trattati per l'epatite C con antivirali, tendono a tornare a fare uso di sostanze, con il rischio di nuove infezioni, così ricostituendo il serbatoio dei soggetti infetti da HCV
- la mancanza di un vaccino efficace rappresenta il fattore più ostativo all'eliminazione del virus. I farmaci DAAs sono stati sviluppati per la cura del paziente infetto, ma non possono assicurare l'eminazione del virus nel mondo, in assenza di una immunità sostenuta
- uno degli effetti secondari negativi dell'approccio promosso dall'OMS con la strategia basata sui DAAs per l'eliminazione del virus C, è stato ridurre l'attenzione e i fondi necessari per la messa a punto di un vaccino per l'epatite C.

La mancanza di un vaccino efficace rappresenta il fattore più ostativo all'eliminazione del virus dell'epatite C

Risultati eccellenti sono stati raggiunti in Egitto, il paese con il più elevato *burden* da infezione da HCV nel mondo. In un ampio programma di *screening* per HCV 57 milioni di soggetti sono stati testati (5) e 4.1 milioni di soggetti infetti sono stati trattati con DAAs localmente prodotti, con un tasso di successo del trattamento del 98% (6).
Globalmente i dati recentemenți riportati da Polaris (7) relativi al periodo 2014-2023 risultano molto deludenti. Solo il 36% dei soggetti HCV infetti nel mondo sono stati identificati e il 21% trattati. Questi dati sono ben lontani quindi dai *target* previsti per il 2030. Va infine sottolineato che è stato utilizzato sovente sia in relazioni in congressi scientifici che in articoli scientifici il termine erroneo di *eradicazione*. Con questo infatti si intende la scomparsa dal mondo di un agente patogeno. Questo obiettivo è stato raggiunto solo per il vaiolo grazie alla disponibilità di un vaccino efficace, alle caratteristiche di tale infezione (che si presenta in forme clinicamente evidenti), alla modalità di trasmissione (da persona a persona per via aerogena), e alla strategia vaccinale *ad anello* (attraverso la quale si procedeva a vaccinazione delle persone contatto di un caso indice, *intrappolando* il virus in un cerchio di persone immuni ed impedendone così la propagazione ad altri soggetti suscettibili).

Epatite B

L'obiettivo dell'eliminazione dell'epatite B è favorito dalla disponibilità, fin dal 1986, di un vaccino di ingegneria genetica efficace e sicuro, al quale si aggiunge una terapia antivirale efficace a base di analoghi nucleosidici, e alle misure preventive non immunitarie già menzionate per l'epatite C. La vaccinazione è indirizzata prevalentemente ai neonati da madre portatrice di HBsAg (le gestanti sono testate per tale marcatore durante la gravidanza) ed ai neonati al terzo mese di vita (unitamente alla somministrazione degli altri vaccini già indicati nel piano vaccinale). La scelta di questi gruppi di età è dovuta alla probabilità di sviluppare lo stato di portatore cronico di HBsAg dopo infezione acuta, che risulta essere inversamente proporzionale all'età di acquisizione dell'infezione (**Tabella 2**).
L'interruzione della trasmissione peritanale, grazie alla vaccinazione dei neonati da madre portatrice di HBsAg, è stata di notevole successo, particolarmente nelle aree ad elevata endemia o nelle quali studi epidemiologici specifici hanno valutato tale intervento. Ad esempio questo è stato provato per Taiwan ed in Alaska, ove tale modalità di trasmissione era stata responsabile della co-

Tab. 1 **Impatto mondiale delle epatiti B e C**

	Epatite B	Epatite C
Nuove infezioni (/anno)	1.2 milioni	1 milione
Soggetti con infezione cronica	254 milioni	50 milioni
Decessi per cirrosi ed HCC (/anno)	1.100.000	242.000
Percentuale stimata di soggetti identificati con infezione	13%	36%
Percentuale di soggetti trattati con antivirali	3%	20%

HCC: epatocarcinoma

EClinical Medicine 2024;73:102763.

stituzione di circa il 40% del *pool* di portatori cronici (8). Attualmente la vaccinazione al terzo mese di vita è stata introdotta in oltre 200 paesi al mondo e nel 94% (50/53) degli stati dell'europa geografica, di cui il 73% ha raggiunto nel dicembre 2019 una copertura vaccinale superiore al 90% (9).
L'Italia è stato il primo paese in Europa ad introdurre l'obbligo vaccinale contro il virus dell'epatite B al terzo mese di vita per i nuovi nati, unitamente all'obbligo vaccinale per i soggetti di dodici anni di età (questo limitatamente ai primi 12 anni di campagna vaccinale). Tale strategia, adottata successivamente anche in Belgio (1989) e Francia (1994), ha comportato che l'intera coorte di soggetti di età inferiore ai 45 anni risulta attualmente immune all'epatite B in Italia. La vaccinazione è stata estremamente efficace nel controllo dell'incidenza dei casi di epatite B acuta in Italia, con una riduzione rispetto al 1990 del 100% nella fascia d'età 0-14 anni, del 99.4% in quella 15-24 anni e del 97.5% in quella >24 anni (10) (**Tabella 3**).
L'Italia è quindi il primo paese in Europa ad avviarsi verso il completo controllo dell'epatite B acuta.
Il vaccino è in grado di prevenire l'infezione nei soggetti ancora suscettibili, ma non ha alcuna efficacia nei circa 250 milioni di soggetti al mondo che vivono con un'infezione cronica da HBV. Per tali soggetti vi è la disponibilià, già dalla metà della prima decade di questo secolo, di farmaci antivirali della classe degli analoghi nucleosidici di terza

Tab. 2 **Stato di portatore cronico HBsAg**

Neonato di madre HBsAg/HBeAg +	90%
Bambini in età prescolare	23%
Età adolescenziale/giovanile	3%
Adulto immunocompetente	<1%

Probabilità di sviluppare lo stato di portatore in relazione all'età d'infezione acuta

generazione (entecavir e tenofovir) che, sopprimono la replicazione virale e limitano la trasmissione del virus dai soggetti infetti a quelli ancora suscettibili.
Anche per l'epatite B si presentano le stesse criticità già evidenziate per l'epatite C, relativamente all'uso della terapia farmacologica per il controllo dell'infezione su scala globale: difficoltà logistiche, di approvvigionamento e distribuzione dei farmaci, costo eccessivo, disponibilità dei test diagnostici per identificare i soggetti già infetti, il collegamento (*linkage*) del soggetto riconosciuto portatore del virus alla struttura terapeutica. Basti pensare che attualmente solo il 13% dei soggetti HBsAg positivi è stato identificato, ed il 3% è in trattamento con antivirali (1).

Conclusioni

L'eliminazione dei virus B e C e dell'epatite entro il 2030 rappresenta un obiettivo irrealistico, particolarmente per l'epatite C in assenza della disponibilità di un vaccino. Per ambedue i virus esistono notevoli difficoltà ad identificare i soggetti già infetti mediante costose ed impegnative campagne di *screening*, anche a causa della carente disponibilità di test diagnostici, della difficoltà di raggiungere i soggetti da testare in aree remote del mondo.
Inoltre, il collegamento dei soggetti infetti identificati con i centri di trattamento e la disponibilità dei farmaci antivirali a costi limitati rappresenta un ulteriore ostacolo. Basti pensare alla bassa percentule di soggetti non ancora identificati come portatori dei due virus ed a quella ancora piu bassa di soggetti trattati. La disponibilità di un vaccino efficace per l'epatite B potrebbe assicurare prima il controllo e poi l'eliminazione dell'infezione acuta da questo virus entro qualche decennio (ma non certo entro 4 anni), almeno nei paesi ad elevate risorse, ove sono state intraprese campagne vaccinali di massa nei gruppi a rischio.
Il contemporaneo slittamento verso fasce più adulte di coorti immuni al virus, e la naturale estinzione dell'attuale *pool* di portatori cronici potrà assicurare il raggiungimento dell'obiettivo. Resta comunque problematico un incompleto utilizzo del vaccino nei paesi a risorse limitate, particolarmente nel continente africano, in medio-oriente e aree di Asia e Sud-America. Anche in questo settore diventa sempre più ampia la forbice tra paesi a risorse elevate e limitate.

Tab. 3 **Italia: riduzione dell'incidenza di epatite B acuta**

Fasce di età	1990	2019	Riduzione (%)
0-14	1.0	0.0	-100
15-24	17.0	0.1	-99.4
>24	4.0	0.5	-87.5
Totale	5.0	0.4	-92%

Numero di casi x 100.000 abitanti per fascia d'età in diversi studi eseguiti tra il 1990-2019
Stroffolini T, et al. Viruses. 2022;14(2):245.

Il controllo delle due infezioni su scala globale presenta notevoli difficoltà: dall'identificazione dei soggetti infetti all'accesso alla terapia farmacologica

1. Global hepatitis elimination 2030: immediate action is the need of the hour. EClinicalMedicine. 2024;73:102763.
2. WHO. Global health sector strategy on viral hepatitis 2016-2021. Towards ending viral hepatitis. https://www.who.int/publications/i/item/WHO-HIV-2016.06. Ultimo accesso 15 febbraio 15 2026.
3. Falade-Nwulia O, Suarez-Cuervo C, Nelson DR, et al. Oral Direct-Acting Agent Therapy for Hepatitis C Virus Infection: A Systematic Review. Ann Intern Med. 2017;166(9):637-648.
4. Trickey A, Fraser H, Lim AG, et al. The contribution of injection drug use to hepatitis C virus transmission globally, regionally, and at country level: a modelling study. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2019;4(6):435-444.
5. Waked I, Esmat G, Elsharkawy A, et al. Screening and Treatment Program to Eliminate Hepatitis C in Egypt. N Engl J Med. 2020;382(12):1166-1174.
6. Gomaa A, Gomaa M, Allam N, Waked I. Hepatitis C Elimination in Egypt: Story of Success. Pathogens. 2024;13(8):681.
7. Polaris Observatory Collaborators. Number of people treated for hepatitis C virus infection in 2014-2023 and applicable lessons for new HBV and HDV therapies. J Hepatol. 2025;83(2):329-347.
8. Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. J Viral Hepat. 2004;11(2):97-107.
9. Khetsuriani N, Mosina L, Van Damme P, et al. Progress Toward Hepatitis B Control - World Health Organization European Region, 2016-2019. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2021;70(30):1029-1035. doi: 10.15585/mmwr.mm7030a1.
10. Stroffolini T, Morisco F, Ferrigno L, et al. The Seieva Collaborating Group. Effectiveness of Hepatitis B Vaccination Campaign in Italy: Towards the Control of HBV Infection for the First Time in a European Country. Viruses. 2022;14(2):245.

Risankizumab: un unico bersaglio terapeutico per cute e intestino

Davide Giuseppe Ribaldone[1], Luca Mastorino[1], Cristina Bezzio[2], Lucia Bardelli[1], Umberto Santaniello[1], Marta Vernero[3], Simone Ribero[1]
[1] Dipartimento di Scienze Mediche, Università di Torino; [2] Dipartimento di Scienze Biomediche, Università Humanitas; [3] Gastroenterologia-U, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino

Psoriasi a placche e malattia di Crohn (CD) sono patologie immuno-mediate croniche che condividono predisposizione genetica e circuiti infiammatori, con un'associazione bidirezionale documentata (1). In pratica clinica, la coesistenza (psoriasi+CD) aumenta il carico di malattia e condiziona la scelta della terapia, spesso biotecnologica: alcune classi hanno indicazioni divergenti tra cute e intestino, e gli inibitori di IL-17 sono stati associati a segnalazioni di nuova insorgenza o riacutizzazione di malattia infiammatoria intestinale (IBD) (2). Per questo, è auspicabile un percorso multidisciplinare che allinei induzione, monitoraggio e obiettivi terapeutici (3).
Nella CD, il controllo dei sintomi non basta: la strategia moderna integra biomarcatori (proteina C reattiva [PCR] e calprotectina fecale) ed *endpoint* endoscopici o di *imaging*, secondo il paradigma STRIDE-II (4).
Nella psoriasi, PASI e DLQI guidano la valutazione dell'efficacia e della qualità di vita. In questo scenario, l'inibizione selettiva di IL-23p19 con risankizumab offre un razionale per gestire entrambi i distretti e ridurre la necessità di *switch* terapeutici.

IL-23p19 come snodo comune

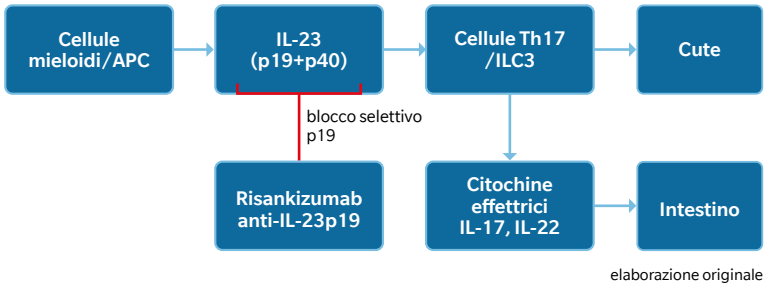
L'interleuchina-23 (IL-23) sostiene la risposta Th17 e la produzione di citochine pro-infiammatorie (in particolare IL-17A/F e IL-22), centrali sia nella placca psoriasica sia nell'infiammazione intestinale (**Figura 1**). Risankizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato che blocca selettivamente la subunità p19 di IL-23, interrompendo a monte la cascata Th17 senza inibire IL-12 (che condivide la subunità p40 ma ha funzioni immunologiche distinte). In termini pratici, la selettività su p19 mira a modulare l'infiammazione mantenendo un profilo di tollerabilità in linea con la classe anti-IL-23 (e anti-IL-12/23) e si adatta particolarmente con percorsi multidisciplinari, nei quali si vuole limitare il rischio di riacutizzazioni d'organo legate a scelte non ottimali di classe.

Evidenze registrative

In psoriasi, i *trial* di fase 3 UltIMMa-1/2 hanno dimostrato superiorità rispetto a ustekinumab in termini di risposta PASI e *clearance* cutanea (5). In CD, i *trial* ADVANCE e MOTIVATE (induzione) e FORTIFY (mantenimento) hanno documentato beneficio clinico ed endoscopico rispetto a placebo in popolazioni con malattia moderata-severa, incluse coorti con fallimento di precedenti biologici (6,7). Un dato particolarmente utile per il posizionamento è lo studio *head-to-head* SEQUENCE in pazienti con CD già esposti ad anti-TNF: risankizumab è risultato non inferiore a ustekinumab sulla remissione clinica a 24 settimane e superiore sulla remissione endoscopica a 48 settimane, con un profilo di sicurezza comparabile (8). Coerentemente, le linee guida ECCO 2024 includono ri-

Il razionale biologico di risankizumab poggia sull'inibizione selettiva della subunità p19 di IL-23

Fig. 1 **Asse IL-23/Th17 condiviso in psoriasi e CD e punto di intervento di risankizumab**



elaborazione originale

sankizumab tra le opzioni raccomandate per induzione e mantenimento della CD moderata-severa (9).

Pazienti con doppia diagnosi

Risankizumab ha schemi posologici distinti: in dermatologia 150 mg sottocute alle settimane 0 e 4, poi ogni 12 settimane; in gastroenterologia 600 mg endovena alle settimane 0, 4 e 8, seguito da 360 mg sottocute dalla settimana 12 ogni 8 settimane. Nei pazienti psoriasi+CD, l'avvio *da dermatologia* può implicare un'induzione intestinale sotto-dosata rispetto allo *standard* IBD. Questo è un confondente quando si interpretano gli esiti intestinali precoci e, soprattutto, un punto organizzativo: la scelta dello schema dovrebbe dipendere dall'attività intestinale clinica e oggettiva e non solo dalla gravità cutanea.

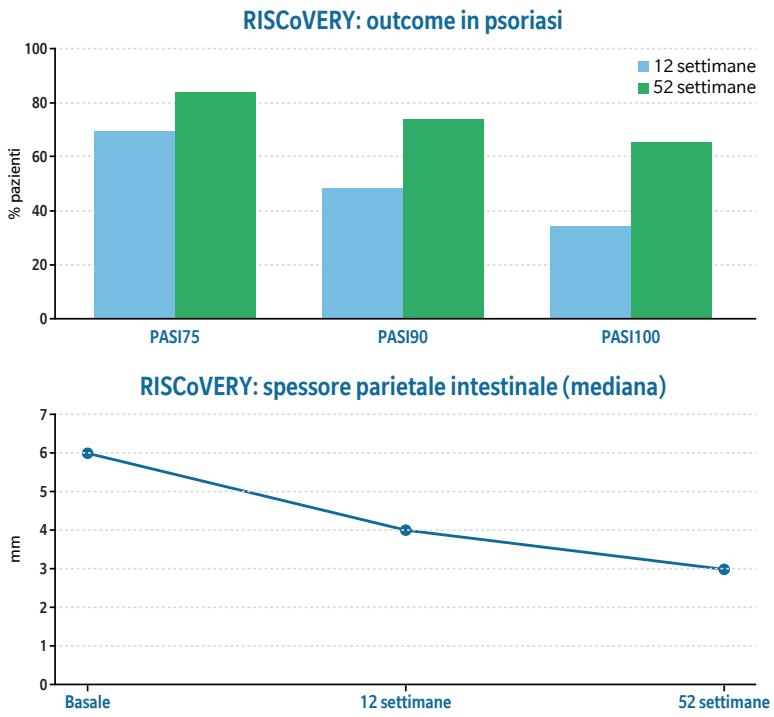
Lo studio multidisciplinare RISCoVERY

Il nostro studio etichettato RISCoVERY è uno studio osservazionale retrospettivo multicentrico, sviluppato tra ambulatori dermatologici e centri IBD (Torino e Rozzano), che ha incluso 642 adulti trattati con risankizumab: psoriasi isolata (n=543), CD isolata (n=81) e psoriasi+CD (n=18) (10). Nel gruppo di pazienti che soffrivano sia di CD sia di psoriasi, 10/18 (55.6%) hanno iniziato con schema gastroenterologico e 8/18 (44.4%) con schema dermatologico (questo perché hanno iniziato la terapia in un momento storico in cui era disponibile solo il dosaggio dermatologico). I dati sono stati raccolti al basale, 12 settimane e 52 settimane (quando disponibili). Per la psoriasi sono stati valutati PASI e DLQI; per la CD HBI (*Harvey-Bradshaw Index* per la valutazione dei sintomi), PCR, calprotectina fecale, spessore parietale all'ecografia intestinale e attività endoscopica con lo *score* SES-CD (quando eseguita).

Risultati in psoriasi

Nella coorte psoriasica complessiva, le risposte a 12 settimane sono state PASI75 69.0%, PASI90 47.7% e PASI100 33.8%. A 52 settimane, le risposte sono aumentate e si sono stabilizzate su livelli elevati: PASI75 83.5%, PASI90 73.4% e PASI100 65.0%, con un marcato miglioramento della qualità di vita (DLQI medio da 17.5 al basale a 0.7 a un anno) (**Figura 2**). Il sottogruppo psoriasi+CD mostrava al basale una psoriasi mediamente meno grave rispetto ai pazienti con sola psoriasi (PASI 7.3 vs 14.0), verosimilmente per un avvio più precoce di terapia avanzata legato alla storia clinica complessiva.

Fig. 2 **Studio RISCoVERY: risposte PASI e riduzione dello spessore parietale intestinale**



(elaborazione su dati dello studio RISCoVERY)

Lo studio real-world RISCoVERY indica che risankizumab ottiene un controllo cutaneo rapido e duraturo e un miglioramento intestinale degli endpoint oggettivi

Risultati in Crohn

Nella coorte CD (n=99 includendo i concomitanti), l'HBI mediano è sceso da 3.0 al basale a 2.0 a 52 settimane. Gli *endpoint* oggettivi, pur su denominatori ridotti, hanno mostrato una direzione favorevole: lo spessore parietale all'ecografia intestinale si è ridotto in modo significativo (mediana 6.0 mm al basale, 4.0 a 12 settimane, 3.0 a 52 settimane) e la remissione ecografica (spessore ≤3 mm) è stata osservata nel 44.4% a 12 settimane e nell'80.0% a 52 settimane tra i valutabili (**Figura 2**). La remissione biochimica combinata (PCR <5 mg/L e calprotectina <250 µg/g) è stata raggiunta nel 37.7% a 12 settimane e nel 40.0% a 52 settimane. Nei pazienti con dati endoscopici disponibili, il SES-CD mediano è sceso da 7.0 a 3.0 a 52 settimane; la risposta endoscopica è stata osservata nell'80.0% e la remissione nel 45.5% dei valutabili. Nel sottogruppo psoriasi+CD, la remissione clinica a 12 setti-

mane è risultata inferiore rispetto alla CD isolata (36.0% vs 68.0%), con riallineamento a 52 settimane.

Sicurezza, persistenza e limiti

Nel *dataset* non sono emersi nuovi segnali di sicurezza. Nella coorte CD, l'interruzione è stata del 4.8% a 12 settimane (3/4 per eventi avversi) e, tra i pazienti con *follow-up* a 52 settimane, del 17.2% (5/29), per lo più legata a inefficacia (2/5) o intervento chirurgico (2/5). Nella coorte psoriasica, le interruzioni a 12 mesi sono state del 6.4% (34/543), principalmente per inefficacia (20/34), seguite da scelta del paziente (8/34) ed eventi avversi (5/34).
I limiti principali sono quelli del disegno retrospettivo: dati limitati per ecografia ed endoscopia, oltre alla piccola dimensione del sottogruppo CD+psoriasi.

Implicazioni pratiche

Il messaggio operativo è duplice. Primo: l'inibizione selettiva di IL-23p19 è una opzione razionale quando coesistono cute e intestino, e i dati *real-life* confermano efficacia e tollerabilità in *routine*. Secondo: nei pazienti con doppia diagnosi la *governance* del dosaggio è cruciale. Se la CD è attiva o presenta infiammazione oggettiva, è appropriato privilegiare lo schema IBD fin dall'inizio. Il *follow-up* dovrebbe integrare sintomi (HBI), biomarcatori (PCR e calprotectina) e, quando disponibile, ecografia intestinale o endoscopia, insieme agli *outcome* dermatologici (PASI e DLQI). Percorsi multidisciplinari strutturati riducono il rischio di sotto-trattamento d'organo e facilitano decisioni condivise su *escalation*, *switch* e aderenza (3).

La scelta dello schema terapeutico nei pazienti con doppia diagnosi dipende dall'attività della malattia di Crohn

Conclusioni

Risankizumab rappresenta un'opzione ponte tra dermatologia e gastroenterologia. RISCoVERY indica un controllo cutaneo rapido e duraturo e un miglioramento intestinale evidente soprattutto sugli *endpoint* oggettivi, con la cautela necessaria per l'eterogeneità di induzione nel sottogruppo psoriasi+CD.
Studi prospettici dedicati ai pazienti concomitanti sono necessari per standardizzare *target* e *timing* di monitoraggio, e per definire esiti compositi realmente centrati sul paziente.

1. Alinaghi F, Tekin HG, Burisch J, et al. Global Prevalence and Bidirectional Association Between Psoriasis and Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. J Crohns Colitis. 2020;14(3):351-360.
2. Deng Z, Wang S, Wu C, et al. IL-17 inhibitor-associated inflammatory bowel disease: A study based on literature and database analysis. Front Pharmacol. 2023;14:1124628.
3. Hedin CRH, Sonkoly E, Eberhardson M, et al. Inflammatory bowel disease and psoriasis: modernizing the multidisciplinary approach. J Intern Med. 2021;290(2):257-278.
4. Turner D, Ricciuto A, Lewis A, et al; IOIBD. STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative. Gastroenterology. 2021;160(5):1570-1583.
5. Gordon KB, Strober B, Lebwohl M, et al. Efficacy and safety of risankizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis (UltIMMa-1 and UltIMMa-2). Lancet. 2018;392(10148):650-661.
6. D'Haens G, Reinisch W, Colombel JF, et al. Risankizumab as induction therapy for Crohn's disease: results from the phase 3 ADVANCE and MOTIVATE induction trials. Lancet. 2022;399(10340):2015-2030.
7. Ferrante M, Panaccione R, Baert F, et al. Risankizumab as maintenance therapy for moderately to severely active Crohn's disease: results from the phase 3 FORTIFY maintenance trial. Lancet. 2022;399(10340):2031-2046.
8. Peyrin-Biroulet L, Chapman JC, Colombel JF, et al. Risankizumab versus ustekinumab for moderate-to-severe Crohn's disease. N Engl J Med. 2024;391(3):213-223.
9. Gordon H, Minozzi S, Kopylov U, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. J Crohns Colitis. 2024;18(10):1531-1555.
10. Ribaldone DG, Mastorino L, Bezzio C et al. RISCoVERY: outcome real-world di risankizumab in pazienti con psoriasi, malattia di Crohn e condizioni concomitanti. Manuscritto in preparazione.

Virus respiratorio sinciziale: un problema alle due estremità della vita

Marco Del Riccio
Ricercatore in Igiene Generale e Applicata, Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Firenze

Per molti anni l'infezione da virus respiratorio sinciziale (RSV) è stata percepita soprattutto come un problema pediatrico. Negli ultimi anni, il progressivo accumularsi delle evidenze scientifiche ha portato a un quadro più completo: oggi sappiamo che l'RSV è un patogeno respiratorio rilevante lungo tutto l'arco della vita, con un carico di malattia particolarmente elevato nei lattanti nei primi mesi di vita e negli adulti anziani con fragilità e comorbilità.

Nel 2019, a livello globale, nei bambini sotto i 5 anni sono stati stimati 33 milioni di episodi di infezione delle basse vie respiratorie associate a RSV, 3.6 milioni di ricoveri e oltre 100.000 decessi attribuibili; la quota maggiore degli esiti severi si concentra nei primi 6 mesi di vita. Anche negli adulti di più di 60 anni residenti nei Paesi ad alto reddito il carico di malattia è tutt'altro che marginale, con circa 5.2 milioni di casi, 470.000 ospedalizzazioni e 33.000 decessi intraospedalieri stimati ogni anno (**Tabella 1**).

L'RSV contribuisce in misura rilevante al *burden* di bronchioliti e polmoniti del lattante, ma anche alle riacutizzazioni di BPCO e asma, agli scompensi cardiorespiratori, al declino funzionale e alla perdita di autonomia dell'anziano. Una quota importante delle forme severe nel primo anno di vita, inoltre, si osserva in bambini nati a termine e senza condizioni di rischio note, mentre nell'adulto il carico di malattia resta spesso sottostimato, anche perché il test diagnostico non viene richiesto con sistematicità.

Sul piano eziopatogenetico, l'RSV è un virus a RNA a singolo filamento di polarità negativa, con tropismo per l'epitelio respiratorio. La glicoproteina G partecipa soprattutto all'adesione, mentre la proteina F media la fusione di membrana ed è il principale bersaglio degli anticorpi neutralizzanti più efficaci. La malattia deriva dall'interazione fra danno virale diretto e risposta infiammatoria dell'ospite: edema della parete bronchiale, ipersecrezione mucosa, necrosi epiteliale, alterazione della *clearance* mucociliare e ostruzione delle piccole vie aeree spiegano gran parte del quadro clinico della bronchiolite. Nell'adulto e nell'anziano, il fenotipo clinico si intreccia invece con l'immunosenescenza, la fragilità e le patologie cardiopolmonari preesistenti. Un punto chiave è che l'infezione naturale non conferisce una protezione piena e duratura nei confronti delle reinfezioni che restano frequenti lungo tutto l'arco della vita. Il vero salto di paradigma è arrivato con la stabilizzazione della proteina F nella conformazione prefusionale, che ha permesso di colpire il bersaglio antigenico corretto dopo decenni di sviluppo difficile.

Il virus respiratorio sinciziale concentra il proprio impatto nei primi mesi di vita e negli anziani fragili

Perché la profilassi conta

La profilassi è centrale perché l'RSV resta, nella maggior parte dei casi, una malattia da trattare soprattutto con misure di supporto, mentre il suo impatto clinico e organizzativo è elevato e, nelle aree temperate, marcatamente stagionale. Nei reparti pediatrici e nei pronto soccorso la pressione assistenziale si concentra in finestre temporali ristrette; nell'adulto il virus è ancora poco ricercato e può presentarsi come polmonite, riacutizzazione di BPCO o scompenso cardiaco, contribuendo a ricoveri non sempre riconosciuti inizialmente come correlati all'RSV. Nell'anziano, inoltre, il carico reale non coincide solo con la quota di polmoniti virali: una parte rilevante dell'impatto passa attraverso la destabilizzazione di patologie croniche e l'aumento della vulnerabilità post-ricovero. Per questo, la prevenzione non va letta come un tema esclusivamente pediatrico, ma come parte della strategia respiratoria stagionale nelle età estreme della vita. Il precedente paradigma preventivo, basato su palivizumab, manteneva ed eventualmente mantiene un ruolo selettivo, limitato a

specifici sottogruppi pediatrici ad alto rischio, ma non è mai stato uno strumento applicabile su larga scala né sufficiente, da solo, a modificare l'impatto complessivo della malattia.

Come proteggere il lattante

Nel lattante, durante la prima stagione RSV, disponiamo ormai di due strategie preventive mature (**Tabella 2**). La prima è la vaccinazione materna con il vaccino bivalente prefusionale RSVpreF (Abrysvo), autorizzato nell'Unione Europea per la somministrazione tra 24 e 36 settimane di gestazione, al fine di proteggere il lattante dalla nascita fino a 6 mesi mediante trasferimento transplacentare di anticorpi. La seconda è nirsevimab, un anticorpo monoclonale a lunga emivita somministrabile in dose singola alla nascita o prima della stagione epidemica, con una protezione attesa per circa 5-6 mesi; nei bambini selezionati che restano vulnerabili è previsto anche l'impiego nella seconda stagione. Gli studi registrativi e i primi dati di efficacia sul campo hanno mostrato una riduzione rilevante delle infezioni delle basse vie respiratorie e dei ricoveri. Il *position paper* dell'OMS del 2025 ha segnato un passaggio storico: tutti i Paesi dovrebbero introdurre un prodotto per prevenire la malattia severa da RSV nei lattanti, scegliendo tra vaccino materno e monoclonale a lunga durata d'azione in base a costi, fattibilità, copertura attesa, stagionalità locale e capacità del sistema di intercettare la gravida o il neonato nel momento opportuno. In generale, i programmi di immunizzazione puntano a usare una sola strategia per il binomio madre-bambino, anche se il monoclonale può essere considerato quando il parto avviene troppo vicino alla vaccinazione materna o in presenza di condizioni di rischio. Tra gli sviluppi più recenti, va ricordato clesrovimab, un ulteriore anticorpo monoclonale a lunga durata d'azione, oggi autorizzato nell'Unione Europea per la prevenzione della malattia delle basse vie respiratorie da RSV nei neonati e lattanti durante la prima stagione RSV; questo prodotto potrebbe semplificare ulteriormente l'offerta grazie a una somministrazione in dose singola e a un dosaggio fisso indipendente dal peso.

Vaccini nell'adulto

Anche nell'adulto il panorama è cambiato. Nell'Unione Europea sono oggi autorizzati tre vaccini anti-RSV per l'adulto, tutti indicati per adulti di età ≥18 anni: un vaccino proteico adiuvato (Arexvy), un vaccino proteico bivalente (Abrysvo) e un vaccino a mRNA (mResvia) (**Tabella 2**). Le evidenze più solide riguardano la riduzione della malattia delle basse vie respiratorie da RSV e della malattia respiratoria acuta negli ultrasessantenni; limitati, ma in aumento, i dati sull'efficacia nel ridurre riacutizzazioni di malattie croniche. Sul piano clinico, è fondamentale identificare con precisione le priorità: i grandi anziani, i residenti in strutture assistenziali, i pazienti con BPCO, asma grave, scompenso cardiaco, immunocompromissione, insufficienza renale o fragilità oncologica. È qui che serve chiarezza terminologica: autorizzazione regolatoria del prodotto, raccomandazione di sanità pubblica e implementazione dell'offerta non coincidono automaticamente. Le strategie restano infatti specifiche per ciascun Paese e selettive, anche perché rimangono aperte questioni concrete quali la durata della protezione, l'eventuale necessità di richiami, la co-somministrazione con le altre vaccinazioni respiratorie autunnali e il monitoraggio continuo dell'efficacia sul campo e della sicurezza. In Italia, inoltre, persiste un disallineamento tra disponibilità dei prodotti, raccomandazioni scientifiche e recepimento istituzionale: sebbene raccomandazioni favorevoli delle società scientifiche siano presenti già dal 2024, la vaccinazione anti-RSV dell'adulto non risulta ancora inserita in modo strutturato nel *Calendario nazionale vaccinale* del PNPV con un'offerta attiva e gratuita uniforme su scala nazionale.

Tab. 1 **Impatto di RSV sulle due estremità della vita: carico di malattia e priorità preventive**

LATTANTI 0-6 MESI	
Stime globali 2019[1]	
6.6 milioni	Episodi di infezione delle basse vie respiratorie
1.4 milioni	Ricoveri
45.700	Decessi complessivi attribuibili a RSV
Fase di massima vulnerabilità clinica. Una quota importante delle forme severe si osserva anche in bambini nati a termine e senza fattori di rischio noti.	
ADULTI ≥60 anni	
Paesi ad alto reddito stime annuali[2]	
5.2 milioni	Episodi di infezione respiratoria acuta associata a RSV
470.000	Ricoveri
33.000	Decessi intraospedalieri
Carico di malattia probabilmente sottostimato. Il peso clinico comprende polmonite, riacutizzazioni respiratorie e destabilizzazione clinica nei pazienti fragili.	

[1] *Li Y, et al. The Lancet, 2022;* [2] *Savic M, et al. Influenza Other Respir Viruses. 2023*

Oggi disponiamo di strumenti di prevenzione che impongono di considerare nuovi percorsi clinici e organizzativi

Cosa cambia nella pratica

Le ricadute pratiche delle innovazioni dell'ultimo quinquennio sono immediate. Per ostetricia, punti nascita, neonatologia e pediatria significa trasformare l'RSV in un percorso: definire la finestra stagionale locale, informare

Tab. 2 **Principali strumenti di prevenzione dell'RSV per età e profilo di rischio. Informazioni da scheda tecnica**

Area	Strumento	Target	Periodo	Protezione attesa	Nota operativa
Gravidanza	**Abrysvo**	Donne in gravidanza	1 dose tra 24 e 36 settimane di gestazione	Dalla nascita fino a 6 mesi	Richiede buona intercettazione prenatale e integrazione con il percorso di nascita
Neonati / lattanti	**Nirsevimab**	In neonati e lattanti durante la prima stagione RSV; nei bambini fino a 24 mesi che restano vulnerabili durante la seconda stagione RSV	Alla nascita durante la prima stagione; seconda stagione nei vulnerabili	Copertura della stagione RSV per cui viene somministrato	Anticorpo monoclonale; richiede offerta tempestiva al punto nascita o al primo contatto utile; dosaggio basato sul peso
	Palivizumab	Lattanti e bambini selezionati ad alto rischio secondo indicazioni regolatorie e raccomandazioni nazionali vigenti	1 dose al mese durante i periodi di rischio RSV	Protezione subordinata al mantenimento della somministrazione mensile durante la stagione	Ruolo selettivo nei sottogruppi pediatrici ad alto rischio
Adulto	**Arexvy**	Adulti di età ≥18 anni	1 dose	Dai dati disponibili, efficacia mantenuta per due stagioni; durata oltre due stagioni e necessità di rivaccinazione da definire	Vaccino proteico adiuvato; necessità di eventuale rivaccinazione non stabilita
	Abrysvo	Adulti di età ≥18 anni	1 dose	Dai dati disponibili, efficacia mantenuta per due stagioni; durata oltre due stagioni e necessità di rivaccinazione da definire	Vaccino bivalente; necessità di eventuale rivaccinazione non stabilita
	mResvia	Adulti di età ≥18 anni	1 dose	Dai dati disponibili, efficacia documentata fino a 12 mesi; durata oltre una stagione e necessità di rivaccinazione da definire	Vaccino a mRNA; necessità di eventuale rivaccinazione non stabilita

Fonte European Medicines Agency (EMA)

la donna in gravidanza, registrare l'eventuale vaccinazione e offrire il monoclonale prima della dimissione quando indicato, evitando mancate opportunità. Per la medicina generale e gli specialisti dell'adulto significa includere l'RSV nella valutazione del rischio respiratorio autunnale insieme a influenza, COVID-19 e vaccinazioni pneumococciche, senza relegarlo a *virus minore*. Per i laboratori e la sorveglianza significa migliorare il *testing* mirato, perché senza una diagnosi più visibile il carico di malattia nell'anziano continuerà a sembrare inferiore al reale. Per la sanità pubblica, infine, significa costruire monitoraggio di copertura, studi di efficacia sul campo, farmacovigilanza e *governance* dell'offerta, con attenzione all'equità di accesso e alle differenze territoriali di stagionalità, che possono modificare tempi di immunizzazione, acquisti, logistica e comunicazione ai professionisti. La domanda non è più se l'RSV meriti prevenzione, ma se i servizi siano pronti a renderla tempestiva, equa e realmente integrata.

1. Drysdale SB, Cathie K, Flamein F, et al. Nirsevimab for prevention of hospitalizations due to RSV in infants. N Engl J Med. 2023;389:2425-2435.
2. Kampmann B, Madhi SA, Munjal I, et al. Bivalent prefusion F vaccine in pregnancy to prevent RSV illness in infants. N Engl J Med. 2023;388:1451-1464.
3. Zar HJ, Simões EAF, Madhi SA, et al. Clesrovimab for prevention of RSV disease in healthy infants. N Engl J Med. 2025;393:1292-1303.
4. Langedijk AC, Bont LJ. Respiratory syncytial virus infection and novel interventions. Nat Rev Microbiol. 2023;21:734-749.
5. Li Y, Wang X, Blau DM, et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in children younger than 5 years in 2019: a systematic analysis. Lancet. 2022;399:2047-2064.
6. Papi A, Ison MG, Langley JM, et al. Respiratory syncytial virus prefusion F protein vaccine in older adults. N Engl J Med. 2023;388:595-608.
7. Savic M, Penders Y, Shi T, et al. Respiratory syncytial virus disease burden in adults aged 60 years and older in high-income countries: a systematic literature review and meta-analysis. Influenza Other Respir Viruses. 2023;17:e13031.
8. Walsh EE, Pérez Marc G, Zareba AM, et al. Efficacy and safety of a bivalent RSV prefusion F vaccine in older adults. N Engl J Med. 2023;388:1465-1477.
9. World Health Organization. WHO position paper on immunization to protect infants against respiratory syncytial virus disease, May 2025. Wkly Epidemiol Rec. 2025;100:193-218.
10. Board del Calendario per la Vita. Raccomandazioni del Board del Calendario per la Vita sulla vaccinazione contro Virus Respiratorio Sinciziale (VRS o RSV) nella popolazione anziana e negli adulti a rischio. 2024. [https://www.igienistionline.it/docs/2024/01pp.pdf].

Diagnostic Stewardship: il braccio esecutivo della Antimicrobial Stewardship

Simone Ambretti
Dipartimento Scienze Mediche e Chirurgiche (DIMEC), Alma Mater Studiorum - Università di Bologna, U.O. Microbiologia, Azienda Ospedaliero Universitaria di Bologna IRCCS Policlinico S.Orsola, Bologna

L'*Antimicrobial Stewardship* (AMS) è definita come un insieme di strategie e interventi coordinati volti a ottimizzare l'uso dei farmaci antimicrobici per migliorare gli esiti clinici dei pazienti, ridurre gli effetti collaterali e le tossicità, limitare lo sviluppo di resistenze antimicrobiche. L'efficacia dell'AMS poggia su un elemento che rappresenta un pilastro fondamentale, ma spesso sottovalutato: il ruolo della diagnostica microbiologica.

Un uso ottimale degli strumenti e delle risorse fornite dal laboratorio di Microbiologia rappresenta infatti un elemento fondamentale a supporto dell'appropriatezza di utilizzo dei farmaci antimicrobici, in quanto molteplici attività hanno un impatto molto significativo nell'indirizzare non solo la scelta del farmaco, sia per la terapia empirica che per la terapia mirata, ma anche altri aspetti fondamentali, quali il *timing*, la durata, il dosaggio e la modalità di somministrazione.

Parallelamente all'AMS si è quindi sempre più affermato il ruolo della *Diagnostic Stewardship* (DS) in Microbiologia, intesa come l'insieme di pratiche finalizzate ad ottimizzare che cosa si richiede al laboratorio, come si raccolgono e trasportano i campioni, quali indagini tradizionali e innovative si eseguono e come si comunicano i risultati per favorire una interpretazione corretta.

L'obiettivo finale della DS è quindi quello di indirizzare una scelta terapeutica tempestiva ed appropriata attraverso il raggiungimento di una diagnosi corretta di conferma, od esclusione, del sospetto di infezione in corso, di una definizione dell'agente eziologico responsabile dell'evento infettivo e della valutazione della sensibilità *in vitro* ai farmaci antimicrobici.

Gli ambiti principali nei quali la DS riveste un ruolo fondamentale nel favorire un utilizzo più appropriato degli antimicrobici e le relative attività di competenza specifica svolte dal laboratorio di Microbiologia sono riassunte in **tabella 1**.

La stewardship della diagnostica microbiologica non è un elemento accessorio ma rappresenta il fondamento operativo dell'Antimicrobial Stewardship

Gli elementi sui quali si fondano i principi della DS coinvolgono tutti gli aspetti che vengono a comporre il percorso diagnostico delle indagini microbiologiche, rappresentati fondamentalmente da tre differenti *step*:

- fase preanalitica
- fase analitica
- fase post-analitica.

Fase pre-analitica

L'affidabilità dei risultati delle indagini diagnostiche microbiologiche dipende in misura significativa da attività svolte prima che le analisi vengano eseguite in laboratorio. La fase pre-analitica è fondamentale nel garantire il valore del dato prodotto, attraverso l'applicazione delle giuste modalità di scelta dei campioni da prelevare sulla base dello specifico sospetto diagnostico, della tipologia di indagini da richiedere (*order entry*), delle modalità di raccolta, conservazione ed invio dei campioni al laboratorio. Il laboratorio di Microbiologia è responsabile della stesura di documenti e protocolli operativi che forniscano le informazioni corrette ed appropriate su questi aspetti a tutto il personale coinvolto (medici, infermieri, amministrativi).

Una fase pre-analitica non ottimale può impattare negativamente in termini di corretto utilizzo degli antimicrobici in diversi modi. Una riduzione della possibilità di diagnosi (campioni non prelevati, di volume inadeguato, conservati in modo non corretto, inviati in laboratorio in ritardo, analisi richieste non appropriate o incomplete) ha come conseguenza la necessità di terapie empiriche ampie e prolungate. D'altra parte, le contaminazioni

dei campioni in fase di prelievo e le richieste di analisi inappropriate in soggetti che non presentino infezione, ma che potrebbero risultare positivi per presenza di colonizzazioni sono tra gli elementi che inducono spesso terapie inutili e potenzialmente dannose per i pazienti, favorendo anche la comparsa e la diffusione di isolati antibiotico-resistenti.

Fase analitica

La componente di più diretta specifica competenza e responsabilità del laboratorio di Microbiologia è la messa in atto delle indagini diagnostiche all'interno di quella che viene definita come fase analitica.

Per garantire la massima affidabilità del risultato, le analisi devono essere eseguite utilizzando metodi certificati e validati, secondo le normative in essere per i dispositivi medico-diagnostici *in vitro* (*IVDR, Regolamento UE 2017/746*). Inoltre, per quel che riguarda più nello specifico i test di sensibilità *in vitro* ai farmaci antimicrobici, i laboratori devono attenersi in termini di applicazione dei metodi di analisi e dei criteri interpretativi alle indicazioni fornite dall'apposito comitato europeo, denominato EUCAST (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*).

La Diagnostic Stewardship riguarda tutti gli aspetti che compongono il percorso diagnostico delle indagini microbiologiche

Fase post-analitica

Il ruolo della Microbiologia non si esaurisce con l'esecuzione delle analisi di laboratorio. L'efficacia dell'impatto dell'attività diagnostica in termini di messa in atto delle azioni conseguenti deriva infatti dai modi e dai tempi di produzione e comunicazione dei risultati.

Il *reporting* delle indagini microbiologiche rappresenta un elemento di complessità che deve essere gestito considerando diversi aspetti che vanno dalla necessità di garantire una corretta interpretazione del risultato, per esempio attraverso l'utilizzo di strategie di refertazione, commenti e note che indirizzino il clinico verso la scelta del farmaco più appropriato.

Il referto dell'antibiogramma rappresenta in particolare uno strumento fondamentale attraverso il quale il microbiologo svolge il suo ruolo di DS a supporto dell'AMS. Ugualmente importante è la definizione delle modalità di trasmissione dei risultati che, soprattutto per i test diagnostici rapidi utilizzati per la diagnosi delle infezioni acute e tempo-dipendenti, devono essere massimamente rapide ed efficaci per consentire una tempestiva rivalutazione della terapia in corso.

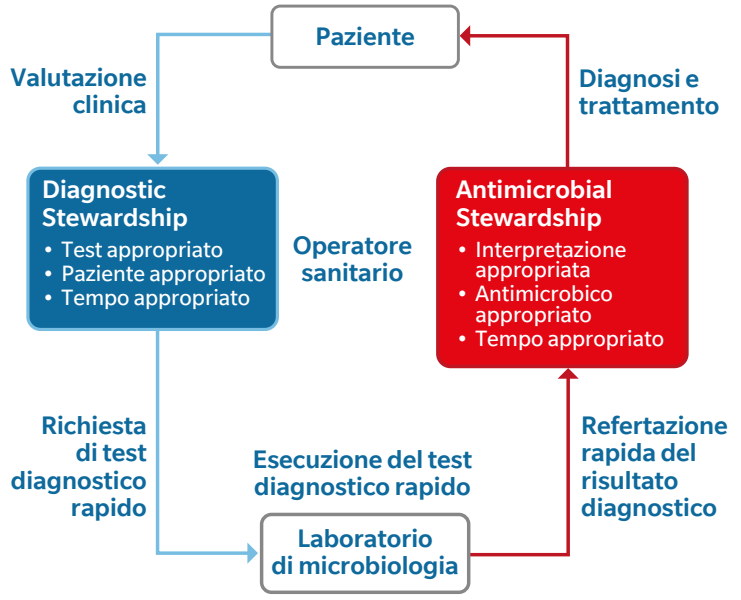
Tab. 1 **La Diagnostic Stewardship in Microbiologia**

Ambito	Descrizione	Ruolo del laboratorio di Microbiologia
Diagnosi di infezione	Documentare la diagnosi di infezione corretta	■ Fornire indicazioni ai clinici sulle modalità di raccolta e conservazione dei campioni ■ Eseguire metodi diagnostici rapidi per i campioni a maggiore criticità clinica ■ Informare i clinici sulla disponibilità di metodi diagnostici molecolari avanzati (es. PCR 16S) per l'analisi dei campioni con forte sospetto di infezione ma coltura negativa ■ Informare i clinici sulle performance analitiche dei metodi convenzionali e rapidi
Bonifica del focus di infezione	Supportare la bonifica la raccolta dei campioni più appropriati in sede di bonifica di focus di infezione come elemento a supporto della diagnosi	■ Fornire indicazioni per ottenere i campioni più appropriati in sede di intervento chirurgico o di radiologia interventistica ■ Ottimizzare l'invio e la tracciabilità dei campioni raccolti in sala operatoria
Farmaco	Favorire la scelta più appropriata di terapia empirica e mirata	■ Produrre e diffondere i report cumulativi di sensibilità dei principali patogeni (reportistica epidemiologica locale) ■ Definire i protocolli di terapia empirica ■ Saggiare i nuovi farmaci, quando necessario ■ Utilizzare la mascheratura selettiva o refertazione a cascata dell'antibiogramma ■ Eseguire le analisi di sorveglianza per i patogeni multi-resistenti (MDRo)
Dose	Contribuire a definire il dosaggio ottimale del farmaco	■ Collaborare con farmacisti, farmacologi e infettivologi per correlare i valori di MIC con i dosaggi terapeutici basati sui target Pk/Pd
Durata e De-escalation	Favorire l'utilizzo del farmaco per una durata appropriata e consentire una diagnosi tempestiva che permetta una de-escalation, quando appropriato	■ Utilizzare soluzioni diagnostiche (es. test rapidi, biomarker) e protocolli per ottimizzare la durata della terapia e permettere una rivalutazione tempestiva della terapia in corso, con possibile de-escalation

Modificata da Morency-Potvin et al. ClinMicrobiolRev. 2016;30(1):381-407.

I test diagnostici rapidi offrono vantaggi sul piano dell'impatto clinico e dell'utilizzo degli antibiotici solo se inseriti in percorsi di stewardship multidisciplinari

Fig. 1 **Implementazione dei test diagnostici rapidi come strumento di correlazione tra DS e AMS**



Messacar K, J Clin Microbiol. 2017;55:715-23.

DS e Fast Microbiology

Negli ultimi anni la diagnostica microbiologica sta vivendo un'epoca di grande fermento in termini di nuove tecnologie che sono state sviluppate e rese disponibili ai laboratori, in aggiunta a quelle che sono le metodiche tradizionali, rispetto alle quali presentano caratteristiche migliorative soprattutto legate ad una maggiore sensibilità e alla possibilità di ridurre notevolmente i tempi di risposta (*Turn around time*, TAT). L'introduzione di questi metodi innovativi ha portato alla definizione della cosiddetta *Fast Microbiology*. Più nellospecifico, con il termine di *Rapid Diagnostic Testing* (RDT) ci si riferisce a metodiche di biologia molecolare in grado di rilevare, partendo dal campione primario o da emocoltura positiva, la presenza dei principali microrganismi patogeni responsabili del quadro infettivo e spesso anche dei *marker* genetici di antibiotico-resistenza di maggiore rilevanza clinica. Tra i RDT di maggiore interesse e di diffusione crescente, ve ne sono due tipologie con caratteristiche peculiari:

- i pannelli sindromici: metodi molecolari in grado di rilevare simultaneamente una molteplicità di patogeni, anche di diversa tipologia (batteri, virus, funghi, protozoi), associati ad una specifica sindrome clinica (es. infezioni respiratorie, gastrointestinali, meningiti)
- i POCT (*point of care testing*): test diagnostici che, per la loro rapidità e facilità di esecuzione, sono utilizzabili al di fuori del laboratorio, in *setting* di prossimità al paziente (al letto, in ambulatorio, in pronto soccorso), fornendo quindi un supporto immediato alle decisioni cliniche.

La disponibilità di test diagnostici di nuova generazione in grado di fornire risultati in modo molto più rapido rispetto ai metodi diagnostici tradizionali, rappresenta certamente una grande risorsa ma anche un elemento di complessità che necessita di una gestione appropriata in termini di valutazione di costo-efficacia, essendo questi metodi tendenzialmente caratterizzati da costi elevati, processività limitata (non applicabili su tutti i pazienti) e non sostitutivi rispetto ai metodi classici che quindi devono essere comunque utilizzati a completamento dell'iter diagnostico.

La gestione dell'utilizzo della *Fast Microbiology* rappresenta quindi oggi uno degli ambiti principali di applicazione della DS come elemento di indirizzo e supporto dell'AMS (**Figura 1**). Considerando infatti la molteplicità delle soluzioni diagnostiche disponibili, risulta fondamentale definire strategie che consentano l'utilizzo del giusto, per il giusto paziente, nel momento giusto e, una volta ottenuto il risultato del test, garantire che questo venga interpretato nel modo corretto e porti tempestivamente ad una scelta appropriata rispetto alla terapia antimicrobica in corso.

L'*Associazione Microbiologi Clinici Italiani* (AMCLI) ha recentemente prodotto due linee di indirizzo per definire le modalità appropriate di implementazione di pannelli sindromici e POCT all'interno dei percorsi di diagnostica microbiologica.

La letteratura scientifica è ormai concorde nel dimostrare come l'introduzione dei test diagnostici rapidi mostri benefici ottimizzati in termini di impatto clinico e di miglioramento nell'utilizzo degli antimicrobici solo se inserita all'interno di percorsi di *stewardship* multidisciplinari che permettano di valorizzare a pieno i risultati prodotti. Viceversa, la sola innovazione tecnologica senza *governance* rischia di aumentare carichi di lavoro e costi, senza risultare realmente pienamente efficace. Per questo motivo, la DS deve essere monitorata e misurata valutando sia gli indicatori di processo (es. tempo di identificazione dell'agente responsabile dell'infezione)

che di esito (tempo di impostazione della terapia mirata o durata della terapia empirica).

Conclusioni

La *stewardship* della diagnostica microbiologica non è un elemento accessorio dell'AMS ma ne rappresenta il fondamento operativo basilare. Migliorare la qualità del campione a partire dalla fase pre-analitica, scegliere fra i test disponibili quello con l'impatto decisionale ottimale e refertare in modo da favorire l'azione conseguente più appropriata significa ridurre l'incertezza clinica, accorciare l'empirismo e limitare l'uso inappropriato di antibiotici favorendo il raggiungimento degli obiettivi finali rappresentati dal miglioramento dell'*outcome* clinico dei pazienti con infezione e di riduzione della diffusione dell'antimicrobico-resistenza.

1. Morgan DJ, Malani P, Diekema DJ. Diagnostic Stewardship-Leveraging the Laboratory to Improve Antimicrobial Use, JAMA. 2017;318(7):607-608.
2. Fabre V, Davis A, Diekema DJ, et al. Principles of diagnostic stewardship: A practical guide from the Society for Healthcare Epidemiology of America Diagnostic Stewardship Task Force. Infect Control Hosp Epidemiol. 2023;44(2):178-185.
3. Claeys KC, Coffey KC, Morgan DJ. What Is Diagnostic Stewardship?J Appl Lab Med. 2025 Jan 3;10(1):130-139.
4. Zakhour J, Haddad SF, Kerbage A, et al. Diagnostic stewardship in infectious diseases: a continuum of antimicrobial stewardship in the fight against antimicrobial resistance. Int J Antimicrob Agents. 2023;62(1):106816.
5. Morency-Potvin P, Schwartz DN, Weinstein RA. Antimicrobial Stewardship: How the Microbiology Laboratory Can Right the Ship. ClinMicrobiol Rev. 2016;30(1):381-407.
6. Messacar K, Parker SK, Todd JK, Dominguez SR. Implementation of Rapid Molecular Infectious Disease Diagnostics: the Role of Diagnostic and Antimicrobial Stewardship. J Clin Microbiol. 2017;55(3):715-723.
7. Associazioni Microbiologici Clinici Italiani (AMCLI). L'implementazione e la gestione dei pannelli sindromici (PASIN). 2023. https://amcli.it/wp-content/uploads/2024/05/2023-LI01_LINEE-DI-INDIRIZZO-PAN-SIN_REV.pdf
8. Associazioni Microbiologici Clinici Italiani (AMCLI).Linee di indirizzo per l'implementazione e per la gestione dei point of care testing (POCT) nella diagnostica microbiologica e nei test di screening. 2023. https://amcli.it/wp-content/uploads/2024/05/2023-LI02_LINEE_DI_INDIRIZZO-POCT_REV2.pdf
9. Subedi S, Harris PNA, Hall L, Paterson DL. Practical considerations for implementation of syndromic panel and diagnostic stewardship in the era of syndromic panel testing. Clin Microbiol Infect. 2025;31(11):1822-1827.
10. Peri AM, Chatfield MD, Ling W, et al. Rapid Diagnostic Tests and Antimicrobial Stewardship Programs for the Management of Bloodstream Infection: What Is Their Relative Contribution to Improving Clinical Outcomes? A Systematic Review and Network Meta-analysis. Clin Infect Dis. 2024;79(2):502-515.

Profilassi preoperatoria mirata nel paziente colonizzato da germe: chi, come e quando

Marianna Meschiari[1], Giacomo Franceschi[1,2]
[1]Dipartimento di Malattie Infettive, Azienda Ospedaliera-Universitaria di Modena, Università di Modena e Reggio Emilia, Modena; [2]Medico specialista in Malattie Infettive, Hesperia Hospital, Modena

Negli ultimi anni è emersa con crescente evidenza l'importanza della colonizzazione batterica del paziente come determinante del rischio di infezione del sito chirurgico (SSI). Numerosi studi hanno dimostrato che il microrganismo responsabile della SSI coincide frequentemente con quello che colonizza il paziente nel periodo preoperatorio. Secondo una revisione pubblicata su *JAMA*, approssimativamente il 70-95% delle SSI è causato dalla flora endogena del paziente. Tali evidenze sono state ulteriormente corroborate da studi basati su tecniche di genomica avanzata, che hanno consentito di tracciare con maggiore precisione l'origine dei patogeni responsabili delle infezioni postoperatorie. Questo fenomeno assume particolare rilevanza nell'era della diffusione dei microrganismi multiresistenti (MDR), che possono compromettere l'efficacia della profilassi antibiotica preoperatoria (PAP) *standard*. Le attuali linee guida per la profilassi chirurgica sono relativamente eterogenee e tengono conto delle principali differenze legate al tipo di procedura, ma non considerano l'ampia gamma di fattori individuali e geografici noti per influenzare la microbiologia delle infezioni del sito chirurgico (SSI) e i profili di resistenza. Tradizionalmente, infatti, la PAP è stata definita in base al tipo di procedura chirurgica e allo spettro atteso dei patogeni. Tuttavia, questo approccio *one-size-fits-all* può risultare inadeguato nei pazienti colonizzati da microrganismi con profili di resistenza non prevedibili. In questo contesto si inserisce il concetto di profilassi antibiotica mirata (*targeted prophylaxis*), definita come l'adattamento della PAP sulla base di un *pattern* microbiologico noto, personalizzato, ottenuto attraverso l'identificazione preoperatoria dei microrganismi colonizzanti.

È importante sottolineare che lo *screening* microbiologico preoperatorio non rappresenta una strategia universale, ma uno strumento da utilizzare in modo selettivo. La sua applicazione dovrebbe essere riservata a procedure chirurgiche a più alto rischio o a contesti epidemiologici caratterizzati da elevata prevalenza di MDR, tenendo conto anche dei fattori di rischio individuali del paziente. In questo scenario, la profilassi mirata si configura come un potenziale strumento per migliorare l'appropriatezza antibiotica e ridurre l'incidenza delle SSI. Di seguito verranno riportate le principali evidenze disponibili riguardo alla profilassi chirurgica mirata, con un *focus* su rischi, benefici e possibili alternative alle pratiche attuali nel contesto della *stewardship* antimicrobica (**Tabella 1 e Figura 1**).

La profilassi preoperatoria standard può risultare inadeguata in pazienti colonizzati da microrganismi con profili di resistenza non prevedibili

Staphylococcus aureus nella chirurgia ad alto rischio

La correlazione tra colonizzazione preoperatoria e SSI è particolarmente ben documentata per *Staphylococcus aureus*. Circa l'80-85% delle SSI causate da *S. aureus* corrispondono geneticamente ai ceppi colonizzanti nel periodo preoperatorio.

La colonizzazione nasale da *Staphylococcus aureus*, sia *meticillino-sensibile* (MSSA) sia *meticillino-resistente* (MRSA), rappresenta un determinante primario di SSI nella chirurgia protesica (ortopedica, neurochirurgica, cardiochirurgica, mammaria e vascolare). In questi ambiti lo *screening* preoperatorio e la decolonizzazione mirata sono fortemente raccomandati. Il regime *standard* prevede mupirocina intranasale 2% (due volte al giorno) per un massimo di 5 giorni combinata con bagni quotidiani con clorexidina gluconato (CHG). Esistono dati preliminari sull'uso di povidone-iodio intranasale somministrato immediatamente prima dell'intervento, che può avere vantaggi pra-

tici, ma sono necessari ulteriori studi. Dal punto di vista farmacologico, la cefazolina rimane il *gold standard* per la PAP. Nei pazienti colonizzati da MRSA è indicata la vancomicina; tuttavia, poiché quest'ultima è meno efficace della cefazolina contro i ceppi meticillino-sensibili, le recenti linee guida europee ESCMID/ECIC 2024 suggeriscono l'aggiunta di vancomicina alla profilassi *standard* per i portatori di MRSA sottoposti a chirurgia cardiotoracica, ortopedica e neurochirurgia.

Enterobacterales multiresistenti nella chirurgia colorettale

L'estensione di questo approccio *target* anche ai batteri Gram-negativi resistenti è stata esplorata. Ad esempio, uno studio sulla profilassi personalizzata con ertapenem basata sui risultati dello *screening* preoperatorio per *Enterobacterales* produttori di *β-lattamasi a spettro esteso* (ESBL) ha suggerito un beneficio negli interventi di chirurgia colorettale, senza aumento misurabile di infezioni da *Clostridioides difficile* né di selezione postoperatoria per ceppi resistenti. Le linee guida ESCMID/EUCIC, sottolineano come la colonizzazione intestinale da parte di questi patogeni rappresenti un fattore chiave per lo sviluppo di SSI. Di conseguenza, in contesti ad alta prevalenza, viene raccomandato uno *screening* rettale preoperatorio entro tre settimane dall'intervento, seguito, in caso di positività, dall'adozione di una profilassi antibiotica mirata. Questo approccio consente di garantire la copertura dei ceppi resistenti laddove i protocolli *standard* risulterebbero inefficaci, ottimizzando così l'*outcome* clinico del paziente. Tuttavia, oltre alla questione dell'efficacia, permangono ostacoli significativi alla concreta implementazione di questa strategia. Restano da definire le popolazioni *target*, le strategie di campionamento, le tecnologie diagnostiche, i protocolli clinici e terapeutici, inclusa la scelta dell'agente profilattico. Sebbene questo tema sia riconosciuto, esso non è ancora stato pienamente affrontato nelle più recenti linee guida internazionali per la prevenzione delle infezioni del sito chirurgico (SSI).

La target profilassi prevede l'adattamento della profilassi antibiotica in base a un pattern microbiologico noto, al tipo di paziente, di procedura e al contesto chirurgico

Le evidenze a supporto della profilassi antibiotica mirata nei confronti di *Enterobacterales resistenti ai carbapenemi* (CRE) restano scarse e oggetto di dibattito. Gli studi randomizzati controllati richiedono dimensioni campionarie proibitive, e la maggior parte delle raccomandazioni si basa su studi osservazionali con *bias* moderato-alto. Sono necessari studi prospettici futuri per valutare l'impatto della profilassi mirata tra i portatori di CRE sottoposti a chirurgie ad alto rischio.

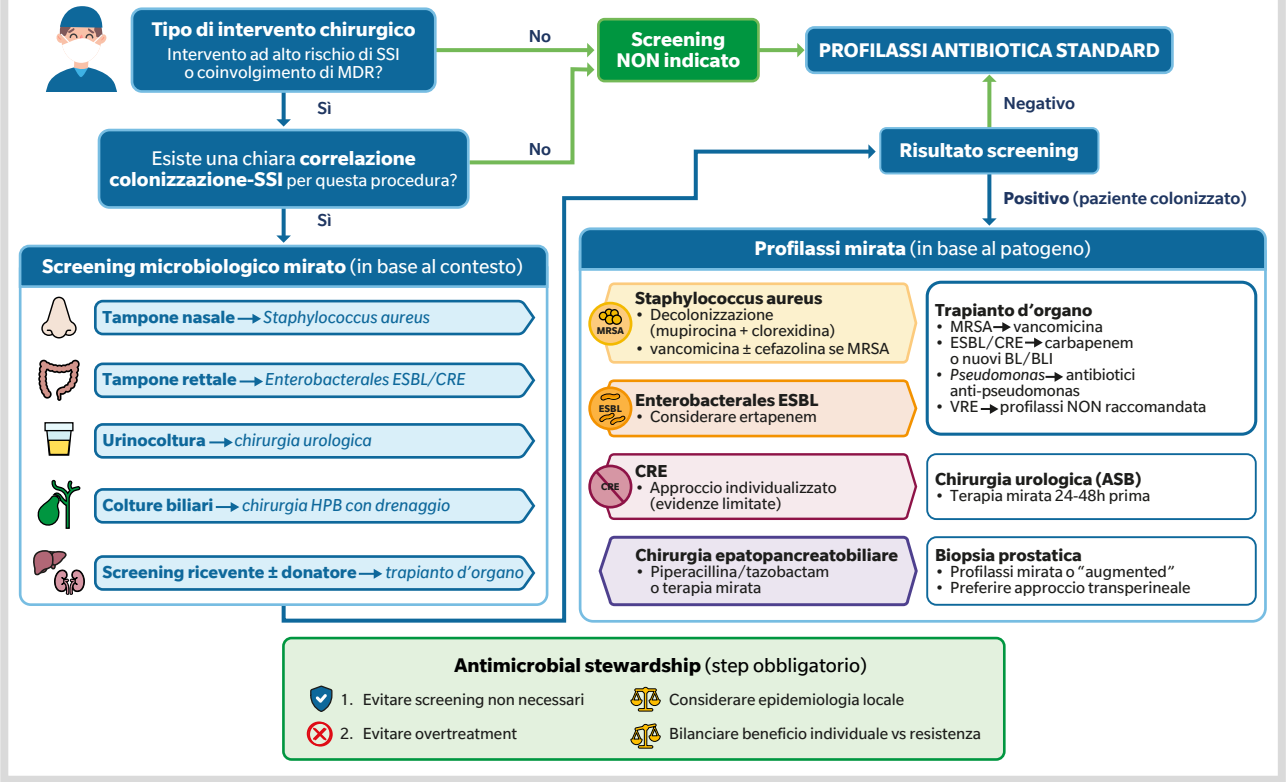
Tab. 1 **Nuove evidenze sulla PAP guidata da coltura di screening in contesti di MDRO**

Contesto chirurgico	Microrganismo di interesse	Screening raccomandato	Strategia di profilassi / gestione
Chirurgia ortopedica protesica, neurochirurgia, cardiochirurgia, chirurgia vascolare, mammaria	*Staphylococcus aureus* (MSSA/MRSA)	Tampone nasale	Decolonizzazione con mupirocina intranasale + clorexidina; PAP con cefazolina; aggiunta di vancomicina nei portatori di MRSA
Chirurgia colorettale (contesti ad alta prevalenza MDR o pazienti a rischio)	*Enterobacterales* ESBL ± CRE	Tampone rettale entro 3 settimane	Profilassi mirata (es. ertapenem per ESBL); evidenze limitate per CRE → approccio caso per caso
Chirurgia epatopancreaticobiliare con drenaggio/ERCP	Flora biliare (enterococchi, Gram-negativi anche resistenti)	Colture biliari preoperatorie (se disponibili)	Profilassi mirata (es. piperacillina-tazobactam superiore a cefoxitina); alternative: glicilcicline
Trapianto di organo solido (SOT)	MRSA, ESBL, CRE, *Pseudomonas aeruginosa* MDR	Screening rettale ± dati donatore	MRSA: aggiunta vancomicina; ESBL/CRE: carbapenemi o nuovi BL/BLI; Pseudomonas: antibiotici anti-pseudomonas; VRE: profilassi NON raccomandata
Chirurgia urologica con trauma mucosale	Batteriuria (ASB)	Urinocoltura preoperatoria	Terapia antibiotica mirata secondo antibiogramma 24–48 h prima della procedura
Biopsia prostatica transrettale	*Enterobacterales* resistenti ai fluorochinoloni	Tampone rettale	Profilassi mirata; alternativa: profilassi *augmented* (es. fosfomicina + TMP-SMX); preferibile approccio transperineale

SSI, infezione del sito chirurgico; PAP, profilassi antibiotica perioperatoria; MSSA, *Staphylococcus aureus* meticillino-sensibile; MRSA, meticillino-resistente; MDR, multiresistente; ESBL, beta-lattamasi a spettro esteso; CRE, *Enterobacterale*s resistenti ai carbapenemi; SOT, trapianto di organo solido; BL/BLI , beta-lattamico/inibitore beta-lattamasi; ASB, batteriuria asintomatica

Modificata da Morency-Potvin et al. ClinMicrobiolRev. 2016 Dec 14;30(1):381-407

Fig. 1 **Algoritmo decisionale per la profilassi antibiotica preoperatoria mirata**



Colonizzazione biliare nella chirurgia epatopancreaticobiliare pancreatica

Nei pazienti con ostruzione biliare sottoposti a drenaggio preoperatorio o a colangiopancreatografia retrograda endoscopica (ERCP), la bile è frequentemente colonizzata da batteri (bactibilia). Numerosi studi hanno dimostrato che la profilassi *standard* (es. cefazolina) spesso non copre adeguatamente i patogeni isolati, tra cui enterococchi e Gram-negativi resistenti. Sulla base di questi dati, le linee guida della *Surgical Infection Society 2024* raccomandano profilassi antibiotica mirata basata su colture biliari positive preoperatorie nei pazienti sottoposti a chirurgia epatopancreaticobiliare (raccomandazione forte, evidenza di alta qualità). Tuttavia, l'ERCP rappresenta un fattore di rischio indipendente per ascessi intra-addominali e SSI pertanto quando il drenaggio biliare preoperatorio è necessario dovrebbe essere sostituita dal drenaggio transpercutaneo della via biliare (PTCD).

Riguardo gli antibiotici *target* consigliati, uno studio randomizzato multicentrico su 778 pazienti ha dimostrato che piperacillina-tazobactam riduce significativamente le SSI rispetto a cefoxitin (19.8% vs 32.8%; differenza assoluta -13.0%; $P < 0.001$), con benefici indipendenti dalla presenza di *stent* biliare preoperatorio. Alternative includono cefalosporine di terza o quarta generazione, con considerazione dell'aggiunta di copertura anti-enterococcica se le colture biliari preoperatorie sono disponibili e positive.

Può rappresentare un approccio più efficiente per ottimizzare l'efficacia della profilassi nell'era della crescente resistenza antimicrobica, riducendo gli effetti avversi a livello individuale e di popolazione

Colonizzazione del ricevente di trapianto di organo solido

La profilassi antibiotica perioperatoria nel trapianto di organo solido (SOT) dovrebbe essere individualizzata in base alla colonizzazione del ricevente e del donatore con organismi multiresistenti (MDRO), sebbene l'evidenza sull'*outcome* clinico rimanga limitata. Pertanto, la scelta di adattare la profilassi nei riceventi SOT sulla base dello stato di colonizzazione pre-trapianto deve essere adattata al tipo di trapianto, all'epidemiologia locale e al grado di immunosoppressione.

Di seguito si riassumono le principali evidenze sulla profilassi antibiotica mirata per riceventi colonizzati. Nei riceventi SOT colonizzati da MRSA, la profilassi mirata prevede l'aggiunta di vancomicina alla profilassi *stan-*

dard, poiché la colonizzazione rappresenta un importante fattore di rischio per infezioni post-trapianto, mentre la decolonizzazione con mupirocina non si è dimostrata efficace. Per ESCR-E e CRE, la profilassi mirata può includere carbapenemi o nuovi beta-lattamici combinati (ceftazidime-avibactam, meropenem-vaborbactam, imipenem-relebactam). L'adozione di profilassi mirata varia tra i centri: nei trapianti epatici, l'84% dei centri utilizza profilassi per ESCR-E e il 58% per CRE; nei trapianti renali, le percentuali sono rispettivamente del 55% e del 39%. Nonostante la pratica diffusa, l'evidenza disponibile resta limitata e insufficiente per formulare raccomandazioni ufficiali. Per *Pseudomonas aeruginosa multiresistente* si utilizzano piperacillina-tazobactam o carbapenem con attività anti-pseudomonas, patogeno particolarmente rilevente nel trapianto di polmone. Infine per VRE (*Vancomycin-Resistant Enterococcus*) la profilassi mirata non è mai raccomandata, riservando gli antibiotici attivi (linezolid o daptomicina) solo al trattamento di infezioni documentate.

Batteriuria asintomatica e chirurgia urologica

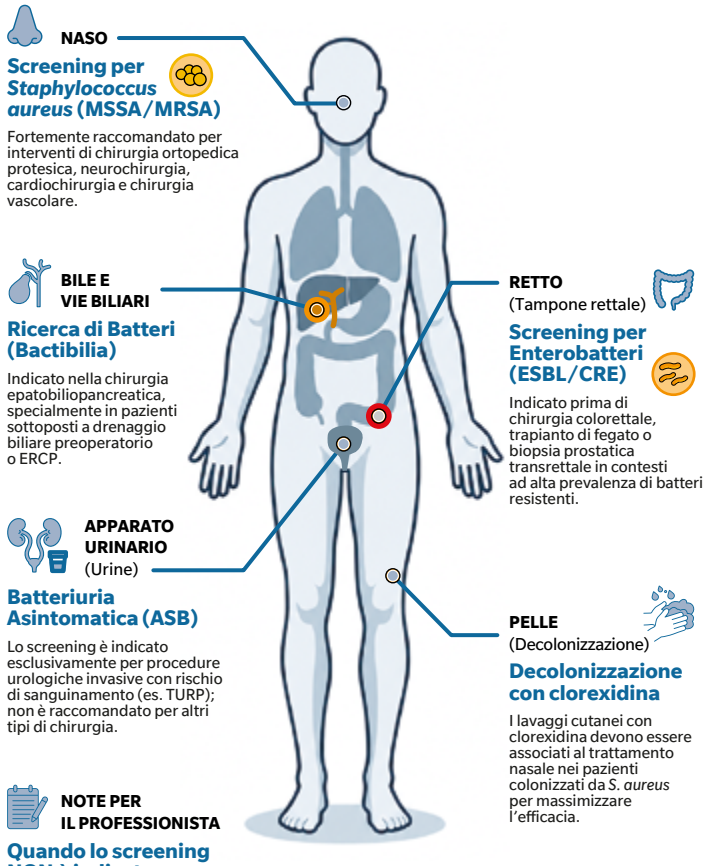
La gestione della batteriuria asintomatica (ASB) costituisce uno degli ambiti con evidenze consolidate. Nella maggior parte degli interventi extraurologici, come quelli ortopedici, non è indicato eseguire urinocolture di *screening* né trattare la batteriuria in assenza di sintomi. Un'eccezione riguarda le procedure urologiche. Nei pazienti sottoposti a procedure urologiche endoscopiche con trauma mucosale, le linee guida IDSA 2019 raccomandano infatti lo *screening* e il trattamento della ASB con profilassi antibiotica mirata basata sull'urinocoltura preoperatoria. In questi casi, le linee guida raccomandano lo *screening* mediante urinocoltura e, se positiva, un breve ciclo di trattamento antibiotico mirato basato sull'antibiogramma da iniziare massimo 24-48 ore prima della procedura. L'eradicazione della batteriuria prima della TURP riduce significativamente il rischio di batteriemia e sepsi urinaria postoperatoria, che in assenza di trattamento può raggiungere il 10%.

Screening rettale e biopsia prostatica transrettale

La biopsia prostatica transrettale è un ambito in cui la profilassi antibiotica preoperatoria mirata ha assunto crescente rilevanza. Durante la procedura, l'ago attraversa la mucosa rettale, esponendo il paziente alla flora intestinale, spesso colonizzata da *Enterobacterales* resistenti ai fluorochinoloni (FQ-R). La prevalenza di *Escherichia coli* FQ-R nei tamponi rettali pre-biopsia varia tra il 13% e il 22% nelle popolazioni occidentali, rendendo questi antibiotici non raccomandabili come profilassi *standard*. Studi e meta-analisi recenti hanno evidenziato come l'esecuzione di un tampone rettale pre-procedurale, seguita da profilassi mirata, riduca significativamente le complicanze infettive rispetto alla profilassi empirica. Lo *screening* permette di personalizzare la terapia, riducendo l'incidenza di febbre post-biopsia e urosepsi. In alternativa, quando il tampone rettale non è praticabile, la profilassi *augmented* – combinazione di più antibiotici, ad esempio fosfomicina più trimetoprim-sulfametossazolo – rappresenta un'opzione valida, con tassi di infezione del

La target profilassi insieme a programmi di screening mirati consentono di ridurre il rischio di infezioni del sito chirurgico in contesti selezionati

Fig. 2 **Screening attivo preoperatorio per sito corporeo e patogeno MDR**



2.1% comparabili a quelli ottenuti con ciprofloxacina (3%). Tuttavia, ove possibile, l'approccio transperineale dovrebbe essere preferito, poiché elimina la necessità sia dello *screening* rettale sia della profilassi antibiotica.

Quando non è indicata

Al di fuori dei contesti sopraindicati, lo *screening* routinario preoperatorio (incluso ASB) rappresenta un uso inappropriato delle risorse e può portare a trattamenti non necessari con conseguenze negative per il paziente e per l'ecosistema microbico.

Conclusioni e prospettive

L'approccio *one size fits all* alla PAP sta progressivamente lasciando spazio a strategie più personalizzate nei pazienti colonizzati. La *target profilassi*, adattata al paziente, al tipo di procedura e al contesto chirurgico, rappresenta potenzialmente un approccio più efficiente per massimizzare l'efficacia della profilassi nell'era della crescente resistenza antimicrobica, riducendo al contempo gli effetti avversi sia a livello individuale sia a livello di popolazione.

L'integrazione di programmi di *screening* mirati (**Figura 2**) e l'adattamento della profilassi sulla base dei dati microbiologici consentono di ridurre il rischio di infezioni del sito chirurgico in contesti selezionati. La sfida futura consiste nel bilanciare la protezione del singolo paziente con la tutela della collettività dal rischio di antibiotico-resistenza. In questo scenario, protocolli di *screening* selettivi, decisioni multidisciplinari e un rigoroso approccio di *antimicrobial stewardship* rappresentano gli elementi chiave per migliorare gli esiti chirurgici globali.

1. Burastero GJ, Wey EQ, Guidetti V, et al. Impact of VRE-active perioperative prophylaxis in liver transplant patients colonized by Vancomycin-Resistant Enterococci. Clin Infect Dis.2025 Mar 14:ciaf121.
2. D'Angelica MI, Ellis RJ, Liu JB, et al. Piperacillin-Tazobactam Compared With Cefoxitin as Antimicrobial Prophylaxis for Pancreatoduodenectomy: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2023;329(18):1579-88.
3. Giannella M, Bartoletti M, Morelli MC, et al. Risk Factors for Infection With Carbapenem-Resistant Klebsiella pneumoniae. Am J Transplant. 2015;15(6):1708-15.
4. Kranz J, Bartoletti R, Bruyère F, et al. European Association of Urology Guidelines on Urological Infections: Summary of the 2024 Guidelines. Eur Urol. 2024;86(1):27-41.
5. Nicolle LE, Gupta K, Bradley SF, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Asymptomatic Bacteriuria: 2019 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2019;68(10):1611-1615.
6. Long DR, Bryson-Cahn C, Waalkes A, et al. Contribution of the patient microbiome to surgical site infection and antibiotic prophylaxis failure in spine surgery. Sci Transl Med. 2024;16(742):eadk8222.
7. Long DR, Cifu A, Salipante SJ, et al. Preventing Surgical Site Infections in the Era of Escalating Antibiotic Resistance and Antibiotic Stewardship. JAMA Surg. 2024;159(8):949-956.
8. Pham H, Chen A, Nahm CB, et al. The Role of Targeted Versus Standard Antibiotic Prophylaxis in Pancreatoduodenectomy in Reducing Postoperative Infectious Complications: A Systematic Review and Meta-analysis. Ann Surg. 2022;275(2):315-323.
9. Popovich KJ, Aureden K, Ham DC, et al. SHEA/IDSA/APIC Practice Recommendation: Strategies to prevent methicillin-resistant Staphylococcus aureus transmission and infection in acute-care hospitals: 2022 Update. Infect Control Hosp Epidemiol. 2023;44(7):1039-1067.
10. Pouch SM, Patel G; AST Infectious Diseases Community of Practice. Multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections in solid organ transplant recipients—Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. Clin Transplant. 2019;33(9):e13594.
11. Righi E, Mutters NT, Guirao X, et al. ESCMID/EUCIC clinical practice guidelines on perioperative antibiotic prophylaxis in patients colonized by multidrug-resistant Gram-negative bacteria before surgery. Clin Microbiol Infect. 2023;29(4):463-479.
12. Righi E, Mutters NT, Guirao X, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases/European Committee on infection control clinical guidelines on pre-operative decolonization and targeted prophylaxis in patients colonized by multidrug-resistant Gram-positive bacteria before surgery. Clin Microbiol Infect. 2024;30(12):1537-1550.
13. 1Seidelman JL, Mantyh CR, Anderson DJ. Surgical Site Infection Prevention: A Review. JAMA. 2023;329(3):244-252.
14. Tacconelli E, Mazzaferri F, de Smet AM, et al. ESCMID-EUCIC clinical guidelines on decolonization of multidrug-resistant Gram-negative bacteria carriers. Clin Microbiol Infect. 2019;25(7):807-817.
15. Tsilimigras DI, Woldesenbet S, Moris D, et al. Piperacillin-tazobactam versus cefoxitin as perioperative prophylaxis for pancreatoduodenectomy: real world evidence from the EPIC Cosmos database. HPB (Oxford). 2026;28(1):70-77.
16. Tsuboi I, Kardoust Parizi M, Matsukawa A, et al. Rectal Swab–based Targeted Prophylactic Antibiotics Reduce Infectious Complications After Transrectal Prostate Biopsy: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. Eur Urol Open Sci. 2025;80:57-65.
17. Weber S, Siegel N, Hank T, et al. PERIoperative antibiotic prophylaxis in PANCreatic surgery (PeriPANC): Protocol for a prospective observational study comparing antibiotic regimens and their impact on postoperative outcomes in pancreatic surgery. BMJ Open. 2025;15(7):e103572.

notizie flash

a cura del Comitato di Redazione

Focolaio di meningite B in Inghilterra. *Kirby T. Lancet Infect Dis. 2026 Apr 1:S1473-3099(26)00180-5. doi: 10.1016/S1473-3099(26)00180-5.*

Un'epidemia di malattie invasive da meningoccocco B con 21 casi confermati (età mediana 19 anni) e due morti si è verificata nel Kent, Inghilterra, a partire da un night club frequentato da giovani studenti ad inizio marzo 2026. È stato messo in atto un enorme *contact tracing*, e sono state utilizzate oltre 13.000 dosi di antibiotico e più di 11.000 prime vaccinazioni (in attesa di seconda dose). Mentre ai giovani di 14 anni viene offerto il vaccino MenACWY, non vi è alcun programma di vaccinazione di *routine* contro MenB negli adolescenti nel Regno Unito perché non ritenuto costo-efficace. Le autorità sanitarie stanno rivalutando tale decisione. Si tratta del più grande episodio epidemico registrato dagli anni '90, legato a sovraffollamento e condivisione di bevande e sigarette. In un caso si è registrato un ritardo di notifica della ospedalizzazione, con rischi per le tempestive cure dei contatti.

In Italia il primo caso umano di influenza aviaria H9N2 rilevato in Europa. *Pariani E, et al. Euro Surveill. 2026;31(15):2600285. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2026.31.15.2600285.*

L'influenza aviaria A H9N2 è malattia endemica dal 2017 in Africa occidentale, soprattutto nel pollame: rari i casi segnalati nell'uomo, tra i quali: 1 in Senegal (2020), 1 in Ghana (2024).
Il primo caso umano in Europa è stato identificato in Lombardia in un paziente che ha contratto la malattia dopo un lungo soggiorno nel paese di origine (6 mesi in Senegal). I sintomi respiratori e la febbre lieve sono esorditi a gennaio 2026. Il contatto con strutture sanitarie è avvenuto a marzo, al rientro del paziente in Italia. Rilevante il fatto che il primo *screening* con tampone nasofaringeo è risultato negativo per la presenza di virus influenzale. Nel sospetto di una infezione da micobatteri il paziente è stato sottoposto a FBS. Il BAL ha confermato l'infezione tubercolare, ma anche rilevato la presenza di un virus influenzale A non corrispondente a quelli circolanti. Il sequenziamento ha determinato l'elevata omologia di sequenza con un ceppo A H9N2 endemico in Senegal. Il paziente ha iniziato sia terapia anti-TB che oseltamivir 75 mg bid. Non ha sviluppato insufficienza respiratoria, ma il quadro febbrile è persistito a lungo, verosimilmente anche per la concomitante TB. Nessuno dei contatti identificati e sottoposti a indagini di laboratorio è risultato positivo per il ceppo aviario. I contatti più stretti sono stati comunque posti in profilassi con oseltamivir.

Fegato policistico: il Position Statement dell'European Reference Network on Hepatological Diseases. *Heinrich S, et al. Liver Int 2026 Jan;46(1):e70451. doi: 10.1111/liv.70451.*

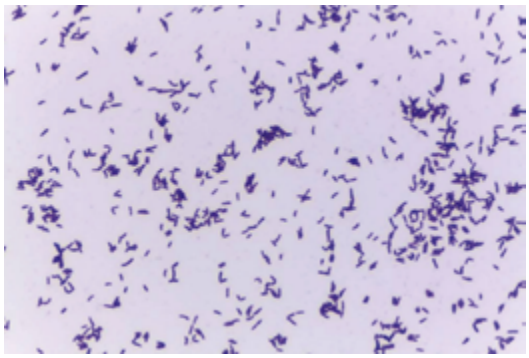
Il fegato policistico è una rara malattia genetica caratterizzata dall'aumento volumetrico del fegato per la presenza nel suo contesto di cisti multiple. La sintomatologia è causata dall'ingombro addominale. L'unico sollievo medico è la somatostatina (SAA), di cui sono state di recente concordate le linee guida d'uso clinico. Il farmaco non fa regredire il volume del fegato ma previene l'ulteriore aumento delle cisti, evitando il trapianto epatico che è stata finora l'unica soluzione terapeutica.

Carbapenemici, scelta obbligata nella terapia delle batteriemie da Enterobacterales produttori di ESBL? *ESCMID Global, Munich 2026*

All'ultimo congresso ESCMID questo assunto sembra non confermarsi in due studi multicentrici prospettici randomizzati di cui uno, *ASTARTE Trial* (*Cogliati Dezza F, et al. Abs 06091*), che è giunto alla conclusione definitiva essendo stato accettato sulla prestigiosa rivista *The Lancet*.
Lo studio ha arruolato 163 pazienti trattati con temocillina e 121 con ertapenem o meropenem. I successi clinici sono stati del 73% in entrambi i bracci, con rispettivamente 4 e 6 decessi e 6 e 10 ricorrenze: una tendenza confermata anche nelle analisi per protocollo e dei casi clinicamente valutabili, che certifica la non inferiorità di temocillina. Del secondo studio, *PeterPen trial* (*Dishon Y, et al. abs L0036*), sono stati comunicati dati ancora non definitivi. Sono stati comunque arruolati 256 pazienti trattati con piperacillina tazobactam (4.5g ev ogni 8 ore) e altrettanti trattati con meropenem (1g ev ogni 8 ore): i fallimenti clinici al giorno 7 sono stati rispettivamente 24.6% e 28.1% ($p<0.001$ per non inferiorità di piperacillina-tazobactam), un andamento convalidato nell'analisi per protocollo. Al momento della comunicazione la mortalità a 30 giorni complessiva dei pazienti arruolati era 14%. L'arruolamento allo studio continua per avere anche dati che consentano la valutazione di una eventuale non inferiorità di piperacillina tazobactam anche in termini di mortalità a 30 giorni.

a cura del Comitato di Redazione

Fig. 1 Il ceppo di *C. diphtheriae*



Tab. 1 Antibiogramma del ceppo isolato

Antibiogramma	**Ceppo1**
Antibiotico	**MIC**
Ciprofloxacina	I
Clindamicina	S
Linezolid	S
Penicillina	I
Rifampicina	S
Tetraciclina	R
Vancomicina	S

Terapia con penicillina per la difterite cutanea?

Uomo di 51 anni, in percorso PrEP presso Ospedale di Legnano (MI). Giunge per controllo a giugno 2025. Alla visita, il paziente lamenta dolenzia perianale: si obiettiva estesa lesione perianale sovrainfetta in severa proctite su cui si effettua tampone per esame colturale standard. Eseguiti su tampone faringeo, rettale e campione urine ricerca IST (RT-PCR), pervenuti negativi. La sierologia evidenzia positività per sifilide con VDRL 1:32, negativi HIV e HCV. Viene somministrata benzilpenicillina 2.400.000 UI in singola dose (controllo precedente con VDRL negativo 3 mesi prima). L'esame colturale della lesione risulta successivamente positivo per *C. diphtheriae* (**Figura 1**) e MSSA.

C. diphtheriae è un batterio gram positivo, agente eziologico della difterite. La trasmissione avviene tramite *droplet* o contatto con lesioni cutanee infette. La difterite cutanea si presenta caratteristicamente con ulcere, talvolta circondate da una membrana grigiastra. La forma cutanea presenta spesso coinfezioni batteriche, i cui patogeni più frequenti sono *S. pyogenes*, *MRSA* e *Arcanobacteria*. In un recente studio condotto sulla popolazione di 10 centri europei per migranti, si osserva come il 77.5% dei casi presentava difterite cutanea, rispetto al 15.3% con forma respiratoria. I macrolidi rappresentano la prima linea di trattamento, ma alcuni ceppi rispondono a penicillina (**Tabella 1**).

Il paziente ha presentato una regressione completa del quadro dopo singola somministrazione di penicillina; non sono state effettuate ulteriori terapie antibiotiche. Non è stata effettuata profilassi dei contatti (*partner* non rintracciabili). Il paziente non ha mostrato recidive.

Si ringraziano Maria Paola Bissanti, Università degli Studi di Milano, SC Malattie Infettive, Ospedale di Legnano - ASST Ovest Milanese, Giada Canavesi, SC Malattie Infettive, Ospedale di Legnano - ASST Ovest Milanese e Miriam Cutrera, Clara Damonti e Gloria Gagliardi della SC Microbiologia, Ospedale di Legnano - ASST Ovest Milanese.

1. Hoefer A, Seth-Smith H, Palma F, et al. 2022 European Diphtheria Consortium. Corynebacterium diphtheriae Outbreak in Migrant Populations in Europe. N Engl J Med. 2025;392(23):2334-2345
2. Berger A, Badell E, Åhman J, et al. Corynebacterium diphtheriae and Corynebacterium ulcerans: development of EUCAST methods and generation of data on which to determine breakpoints. J Antimicrob Chemother. 2024;79(5):968-976.
3. Sharma NC, Efstratiou A, Mokrousov I, et al. Diphtheria. Nat Rev Dis Primers. 2019;5(1):81.
4. Moore LSP, Leslie A, Meltzer M, et al. Corynebacterium ulcerans cutaneous diphtheria. Lancet Infect Dis. 2015;15(9):1100-1107
5. Marosevic DV, Berger A, Kahlmeter G, et al. Antimicrobial susceptibility of Corynebacterium diphtheriae and Corynebacterium ulcerans in Germany 2011-17. J Antimicrob Chemother. 2020;75(10):2885-2893.

EDITORE
Effetti srl - Via G.B. Giorgini, 16 - 20151 Milano
www.readfiles.it - readfiles@effetti.it - Tel. 02 3343281 - Fax 02 38002105

Direttore Responsabile: F. Tacconi
Coordinamento Redazionale: L. Annovazzi, M. Luciani
Direzione grafica: F. Tacconi
Impaginazione: R. Fiocchi
Segreteria di Redazione: A. Nespolon, E. Valli
Stampa: Magicgraph srl, Busto Arsizio (VA)

© Effetti srl 2026 - Tutti i diritti di riproduzione, traduzione e adattamento parziale o totale, con qualunque mezzo, sono riservati.

Tracciamo da sempre nuove strade

per migliorare il futuro delle persone con malattie del fegato.



Grazie alla nostra ricerca, la vita delle persone con malattie del fegato è cambiata radicalmente.

Sono stati raggiunti traguardi importanti nel trattamento dell'**Epatite C**, **Epatite B** e **Epatite Delta**.

Oggi come ieri, con coraggio, passione e dedizione, continuiamo a tracciare nuove strade nel trattamento e nella cura di queste malattie. Ora anche nella **Colangite Biliare Primitiva**.

Da oltre 35 anni ci impegniamo per un solo obiettivo: garantire alle persone la migliore qualità di vita e di cura possibile.

Al fianco di medici e pazienti per dare più futuro al presente. *Insieme.*

GILEAD
Creating Possible

PA2514

www.readfiles.it

Questo numero è stato realizzato con il contributo incondizionato di:

GILEAD Creating Possible

ViiV Healthcare