www.readfiles.it

ReAd files

ISSN: 2612-2618

Trimestrale di aggiornamento medico **Anno XXVII - N.3 SETTEMBRE 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

Editoriali

La retorica della resilienza in Africa: c'è un limite? pag. 5

VAX CORNER

Vaccinazioni in gravidanza: l'immunizzazione materna come strategia di protezione pag. 23

HIV

Gestione dell'HIV in Africa in epoca di policrisi pag. 10

DNA provirale di HIV-1: la resistenza archiviata in epoca di next-generation sequencing pag. 13

Epatiti

Progressi nella terapia dell'epatite cronica D: nuove prospettive pag. 18

IBD

Intelligenza artificiale: rivoluzione imminente? pag. 29

Infezioni batteriche

Prospettive farmacologiche contro i batteri Gram-negativi multi-resistenti pag. 32

Congress Report

La virologia clinica di precisione all'EMHH 2026 pag. 40



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

La retorica della resilienza in Africa: c'è un limite? pag. 5
Don Dante Carraro, Giovanni Putoto

Hantavirus outbreak su una nave da crociera: una nuova lezione pag. 7
Spinello Antinori

CLINICA HIV

Gestione dell'HIV in Africa in epoca di policrisi pag. 10
Francesco Vladimiro Segala, Giovanni Putoto, Annamaria Cattelan

DNA provirale di HIV-1: la resistenza archiviata in epoca di next-generation sequencing pag. 13
Daniele Armenia

CLINICA EPATITI

Progressi nella terapia dell'epatite cronica D: nuove prospettive pag. 18
Tarik Asselah

Infezione da EBV come evento scatenante della colangite sclerosante primitiva pag. 21
Dario Roccatello

VAX CORNER

Vaccinazioni in gravidanza: l'immunizzazione materna come strategia di protezione pag. 23
Angela Bechini

CLINICA IBD

Intelligenza artificiale nelle IBD: rivoluzione imminente? pag. 29
Fabio Salvatore Macaluso

CLINICA INFEZIONI BATTERICHE E FUNGINE

Nuove prospettive farmacologiche contro i batteri Gram-negativi multi-resistenti pag. 32
Milo Gatti

Carbapenem-sparing nelle infezioni da Enterobacterales produttori di ESBL pag. 35
Tommaso Lupia e **Silvia Corcione**

CONGRESS REPORT

EMHH 2026: tracciata la strada verso la virologia clinica di precisione pag. 40
Alessia Lai, Ilaria Vicenti

NOTIZIE FLASH

a cura del Comitato di Redazione pag. 43

SGUARDO CLINICO

a cura del Comitato di Redazione pag. 44

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

ReAdfiles

TRIMESTRALE DI AGGIORNAMENTO MEDICO
N. 3 SETTEMBRE 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

La retorica della resilienza in Africa: c'è un limite?

Don Dante Carraro[1], Giovanni Putoto[2]
[1]Direttore di Medici con l'Africa Cuamm; [2]Responsabile della Programmazione e Ricerca operativa di Medici con l'Africa Cuamm

Negli ultimi anni la parola "resilienza" è diventata una delle più utilizzate per descrivere l'Africa. Resilienti sono le comunità che sopravvivono a guerre e sfollamenti. Resilienti sono i sistemi sanitari che continuano a funzionare nonostante la scarsità di risorse. Resilienti sono le famiglie che affrontano siccità, epidemie, aumento dei prezzi alimentari e perdita dei mezzi di sussistenza.

La resilienza è certamente una realtà. Chi lavora da anni accanto alle popolazioni africane conosce la straordinaria capacità delle persone di adattarsi alle difficoltà, di ricostruire relazioni e attività economiche dopo una crisi, di mantenere viva la speranza anche nelle situazioni più avverse.

Ma proprio perché la resilienza esiste, è necessario interrogarsi su un rischio sempre più evidente: che essa venga data per scontata.

Negli ultimi cinque anni il continente africano ha dovuto affrontare una successione quasi ininterrotta di shock. La pandemia da COVID-19, gli effetti economici della guerra in Ucraina, l'aumento del debito pubblico, gli eventi climatici estremi, la crescita dell'insicurezza alimentare, i conflitti armati nel Sahel, nel Corno d'Africa, in Sudan e nella regione dei Grandi Laghi hanno messo sotto pressione governi, istituzioni e comunità locali.

A questi fattori si aggiunge una progressiva riduzione dell'attenzione politica e finanziaria verso la cooperazione internazionale e la salute globale. Molti programmi di aiuto vengono ridimensionati proprio mentre aumentano i bisogni e cresce il numero delle persone vulnerabili.

Di fronte a questo scenario emerge una domanda inevitabile: fino a che punto è possibile continuare a fare affidamento sulla resilienza delle popolazioni senza affrontare le cause profonde della fragilità?

> **"La capacità di adattamento delle popolazioni africane non può essere la risposta a problemi strutturali che richiedono investimenti, aiuti, interventi di lungo periodo"**



La resilienza non può diventare un alibi per l'inazione. Non può sostituire gli investimenti. Non può compensare indefinitamente l'assenza di servizi essenziali, di opportunità educative, di lavoro dignitoso, di sistemi sanitari funzionanti e di istituzioni solide.

L'esperienza di Medici con l'Africa Cuamm, maturata in oltre settant'anni di presenza nel continente, mostra come le crisi non siano mai soltanto emergenze temporanee. Esse mettono in luce problemi strutturali che richiedono risposte di lungo periodo. La salute ne rappresenta un esempio emblematico.

Durante le epidemie di HIV, Ebola, COVID-19, Marburg o colera, molte comunità hanno dimostrato una straordinaria capacità di mobilitazione. Tuttavia, nessuna resilienza comunitaria può sostituire la necessità di personale sanitario formato, laboratori efficienti, sistemi di sorveglianza epidemiologica, reti di approvvigionamento affidabili e strutture sanitarie accessibili.

> **"Le crisi come le pandemie, le guerre, le inflazioni, la crisi climatica non possono continuare ad essere affrontate come emergenze temporanee"**

Lo stesso vale per la sicurezza alimentare. Le famiglie possono adattarsi a raccolti insufficienti o a eventi climatici estremi, ma senza investimenti in agricoltura, accesso all'acqua, innovazione e mercati funzionanti, il rischio è che la resilienza si trasformi progressivamente in impoverimento.

Occorre quindi un cambio di prospettiva. Più che celebrare la resilienza, dovremmo chiederci come rafforzare le condizioni che la rendono sostenibile nel tempo. Questo significa investire nelle persone, nelle comunità e nelle istituzioni. Significa sostenere la formazione di una nuova generazione di professionisti, ricercatori, amministratori e leader locali. Significa accompagnare i governi africani nel rafforzamento dei sistemi pubblici, a partire dalla salute e dall'educazione.

Significa anche riconoscere che le sfide del continente non riguardano soltanto l'Africa. Le epidemie, i cambiamenti climatici, le migrazioni forzate, l'insicurezza alimentare e le disuguaglianze crescenti sono questioni globali che richiedono responsabilità condivise. In un mondo sempre più interdipendente, la resilienza non può essere considerata una caratteristica esclusiva di alcune popolazioni chiamate a sopportare ciò che altri non sopporterebbero. Deve diventare un progetto comune fondato sulla solidarietà, sulla giustizia e sulla cooperazione tra popoli e nazioni. L'Africa continua a offrire al mondo una lezione straordinaria di capacità di resistere e di ricominciare. Ma la vera sfida per il futuro non è verificare quanto le persone siano resilienti. È costruire le condizioni affinché non siano costrette a esserlo oltre ogni limite. Perché la resilienza è una risorsa preziosa. Ma nessuna società dovrebbe essere chiamata a vivere permanentemente al confine delle proprie possibilità.

> **"La sfida non è verificare quanto le popolazioni africane siano resilienti, ma costruire le condizioni per cui non devono più essere costrette a esserlo"**

Hantavirus outbreak su una nave da crociera: una nuova lezione

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

Il 2 maggio 2026 l'*Organizzazione Mondiale della Sanità* (OMS) riceveva la comunicazione ufficiale da parte delle autorità sanitarie del Regno Unito di un *cluster* di casi [responsabile di due morti (paziente 1 e 2) e di un soggetto in condizioni cliniche critiche (paziente 3)] relativo a una malattia respiratoria acuta grave a bordo di una nave da crociera battente bandiera olandese (MV Hondius) salpata da Ushuaia (Argentina) il 1° aprile.

Il paziente 1 (successivamente identificato come *caso indice*) aveva sviluppato sintomi respiratori due giorni dopo la partenza e andava incontro a morte per insufficienza respiratoria acuta l'11 aprile. Non veniva effettuata alcuna indagine microbiologica e il corpo veniva sbarcato nell'isola di Sant'Elena il 24 aprile.

La partner (paziente 2) sviluppava contestualmente una grave sintomatologia respiratoria e, dopo un tentativo di rientrare nel paese d'origine con un volo aereo da Johannesburg (il 25 aprile), andava incontro a morte nell'ospedale sudafricano. Entrambi, prima di imbarcarsi per questa crociera, avevano viaggiato in maniera estesa in Argentina, Cile e Uruguay facendo attività di *birdwatching*.

> **"Si riaccende l'attenzione globale sull'efficacia dei sistemi di sorveglianza e contact-tracing, sulle capacità diagnostiche e la disponibilità di farmaci e vaccini, sul rischio biologico legato all'ecoturismo"**

Il 2 maggio, dopo che diverse cause infettive erano state escluse, sul paziente 3 veniva posta la diagnosi di infezione da Hantavirus con una RT-PCR pan-virale. L'infezione da Hantavirus veniva confermata anche per la paziente 2 e il virus sequenziato identificato come Andes virus (*Orthohantavirus andesense*). Al 2 luglio, sono stati confermati 12 casi, 1 è considerato probabile con un totale di 3 decessi (*case fatality rate* 23.1%).



Questo nuovo evento epidemico a pochi giorni dall'approvazione del *Piano pandemico nazionale 2025-2029* ha riportato sotto i riflettori delle autorità sanitarie internazionali e nazionali, della comunità scientifica, della popolazione generale e

dei *mass-media* diverse questioni cruciali relative ai sistemi di sorveglianza e *contact-tracing* delle malattie infettive altamente diffusive, alle capacità diagnostiche, alla disponibilità di farmaci e vaccini nonché, in questo caso, al ruolo dell'ecoturismo nella possibile diffusione di virus zoonotici presenti in aree sperdute del globo.

Gli Hantavirus sono virus a RNA a singolo filamento con polarità negativa appartenenti alla famiglia Hantaviridae ordine *Bunyavirales* identificati per la prima volta in Corea del Sud nel 1978 anche se, la malattia causata dal primo virus isolato denominato virus Hantaan (HTNV), era nota dagli anni '50 per aver dato importanti epidemie con una letalità del 15% fra le truppe impegnate nel conflitto tra le due Coree. Questi virus patogeni per l'uomo sono presenti in tutto il mondo e vengono distinti in virus del Vecchio Mondo [HTNV, Seoul virus (SEOV), Dobrava-Belgrade virus (DOBV) , Puumala virus (PUUV) e Tula virus (TULV)] responsabili della febbre emorragica con sindrome renale (HFRS-*hemorrhagic fever with renal syndrome*) e virus del Nuovo Mondo [Sin nombre virus (SNV), Andes virus (ANDV), Bayou virus (BAYV), Laguna Negra virus (LANV), Choclo virus (CHOV)] responsabili della sindrome cardiopolmonare

> **"Precedentemente, in Argentina e Cile, era stata dimostrata la trasmissione interumana del virus Andes solo a seguito di contatti stretti e prolungati"**

Tab. 1 **Malattie umane causate dai diversi Hantavirus**

Malattia	Virus responsabili	Serbatoio naturale	Distribuzione geografica	Letalità
Hantavirus del Vecchio Mondo				
Febbre emorragica con sindrome renale	Hantaan virus (*Orthohantavirus hantanense*)	*Apodemus agrarius*	Cina, Corea del Sud, Vietnam, Russia	~1%
	Seoul virus (*Orthohantavirus seoulense*)	*Rattus norvegicus*	Globale	< 1%
	Dobrava-Belgrade virus (*Orthohantavirus dobravaense*)	*Apodemus flavicollis, A. ponticus*	Balcani, Europa sud-orientale	0-15%
	Puumala virus (*Orthohantavirus puumalaense*)	*Myodes glareolus*	Finlandia, Svezia, Germania, Belgio, Francia, Russia	0.1-0.4%
	Tula virus (*Orthohantavirus tulaense*)	*Microtus arvalis*	Eurasia	0%
Hantavirus del Nuovo Mondo				
Sindrome cardiopolmonare da Hantavirus o sindrome polmonare da Hantavirus	Andes virus (*Orthohantavirus andesense*)	*Oligoryzomys longicaudatus*	Argentina, Cile	30-40%
	Sin Nombre virus (*Orthohantavirus sinnombreense*)	*Peromyscus maniculatus*	Stati Uniti, Canada	30-50%
	Choclo virus (*Orthohantavirus chocloense*)	*Oligoryzomis fulvescens*	Argentina, Panama	12-15%
	Laguna Negra virus (*Orthohantavirus negraense*)	*Colomys laucha, C. callosus*	Paraguay, Argentina, Bolivia, Perù	11%
	Araraquara virus (*Orthohantavirus Araraquara*)	*Necromis lasirius*	Brasile	44%
	Bayou virus (*Orthohantavirus bayoui*)	*Oryzomis palustris*	Stati Uniti (Luisiana)	35%

da Hantavirus (HCPS-*Hantavirus cardiopulmonary syndrome*) identificata per la prima volta negli Stati Uniti nel 1993 (**Tabella 1**). La distribuzione geografica degli Hantavirus è determinata dalla presenza delle diverse specie di roditori che ne costituiscono il serbatoio naturale. La trasmissione avviene generalmente per inalazione di *droplet* contaminati con feci, urina o saliva provenienti dai roditori infetti o, meno frequentemente con il consumo di cibo contaminato o attraverso morsi da parte di questi ultimi. Il virus Andes costituisce una eccezione poiché, anche prima dell'attuale *outbreak*, ne era stata dimostrata, in Argentina e Cile, la trasmissione interumana attraverso contatti stretti e prolungati.

Il periodo di incubazione può andare da 7 a 49 giorni con una mediana di 18-30 giorni. Le cellule endoteliali dei capillari e dei piccoli vasi (di polmoni, reni, fegato, milza, cuore) rappresentano il bersaglio principale degli Hantavirus responsabile in ultima analisi di un incremento della permeabilità vascolare. La HFRS si caratterizza per una fase iniziale con febbre, cefalea, sintomi gastroenterici, disturbi del *visus* cui segue l'insufficienza renale acuta con proteinuria, ematuria, emorragie cutanee e mucose e shock. Il virus PUUV è responsabile di una sindrome clinica più lieve denominata nefropatia epidemica. Nella HCPS dopo una fase prodromica aspecifica simil-influenzale o con disturbi gastroenterici sopravviene la fase cardiopolmonare caratterizzata da aritmie, tachicardia e shock cardiogeno. Il *leakage* a carico dei capillari polmonari in questa fase è responsabile della comparsa di infiltrati polmonari bilaterali, edema polmonare e insufficienza respiratoria acuta.

> **"L'outbreak della Hondius ha evidenziato la necessità di investire nella ricerca per prevenire patogeni per l'uomo considerati rari come il virus Andes"**

Attualmente non vi sono farmaci antivirali approvati per il trattamento (utili nelle fasi iniziali della malattia) e una volta insorte le manifestazioni gravi, la terapia si basa sul possibile impiego di immunomodulanti e sulla terapia di supporto renale e cardiopolmonare (ECMO). Anche per quanto riguarda la prevenzione non sono disponibili vaccini.

In conclusione, l'*outbreak* osservato sulla Hondius ha messo in evidenza l'attuale impreparazione nei confronti di epidemie che possono insorgere su navi che seguono rotte inusuali, la frammentazione delle responsabilità operative nazionali e internazionali e l'assenza di protocolli condivisi che regolino l'entrata nei porti, la quarantena e il rimpatrio dei passeggeri. Benché la Hondius *outbreak* per le caratteristiche del virus responsabile non avesse i crismi per indurre una pandemia, tuttavia, ha evidenziato la necessità di investimenti per studiare e prevenire patogeni considerati rari.

Gestione dell'HIV in Africa in epoca di policrisi

Francesco Vladimiro Segala[1,3], Giovanni Putoto[2], Annamaria Cattelan[1,3]
[1]Unità di Malattie Infettive e Tropicali, Azienda Ospedale Università di Padova, Padova; [2]Unità di Ricerca Operativa, Medici con l'Africa Cuamm, Padova; [3]Dipartimento di Medicina Molecolare, Università di Padova, Padova

La pandemia da HIV ha avuto origine oltre un secolo fa in quella che oggi è la Repubblica Democratica del Congo. Si ritiene che i *driver* sia dell'emergenza del virus che della sua prima esplosiva diffusione siano imputabili a precise *policy* nell'amministrazione coloniale del re del Belgio Leopoldo II: urbanizzazione, impoverimento della popolazione (con conseguente espansione della caccia di animali selvatici e aumentato rischio di *spillover*), proliferazione di infezioni sessualmente trasmesse e implementazione di campagne di *mass drug administration* con aghi multiuso (1). Da allora le dinamiche post-coloniali, determinando l'ampiezza delle diseguaglianze globali di salute, hanno contribuito a definire l'epidemiologia in Africa sub-sahariana (ASS), regione in cui risiedono due terzi delle persone che vivono con HIV (PLWH) e in cui si verificano ogni anno la metà delle morti per AIDS. Oggi, il profilo di vulnerabilità dell'ASS interessa in modo sproporzionato le fasce di popolazione vittima di stigma, marginalizzazione e criminalizzazione. Il 28% delle nuove infezioni, infatti, colpisce ragazze e giovani donne dai 15 ai 24 anni, con un tasso di incidenza stimato tre volte superiore a quello dei coetanei maschi (2). Nelle popolazioni chiave invece (MSM, *sex worker*, donne transgender e persone che fanno uso di droghe endovena), che in ASS rappresentano circa l'1.2% della popolazione, la prevalenza di HIV è 4-6 volte maggiore rispetto alla popolazione generale, mentre l'accesso alla ART è significativamente inferiore (2).

Nonostante l'alto *burden* di questa regione, o forse proprio come sua diretta conseguenza, negli ultimi due decenni i progressi verso gli obiettivi 95-95-95 sono stati sostanziali: dal 2010 al 2024 i paesi africani hanno registrato una riduzione del numero di nuove infezioni da HIV e dei morti di AIDS pari, rispettivamente, al 55% e 60% (2). Complessivamente, questo ha portato ad un incremento dell'aspettativa di vita alla nascita nel continente da 56 a 62 anni (3). Questi progressi vanno inquadrati tuttavia in un contesto che presenta enormi margini migliorativi: nel 2024 l'ASS è stata sede del 49% delle PLWH non in ART – circa 9.2 milioni di persone – e dell'84% delle morti pediatriche per AIDS – circa 63.000 bambini (2). Un quadro, questo, a cui nel 2025 si è sovrapposta la più grande crisi di finanziamento della storia della lotta all'HIV.

I progressi verso gli obiettivi 95-95-95, registrati negli ultimi due decenni in Africa, sono a rischio dopo la sospensione improvvisa dei fondi PEPFAR

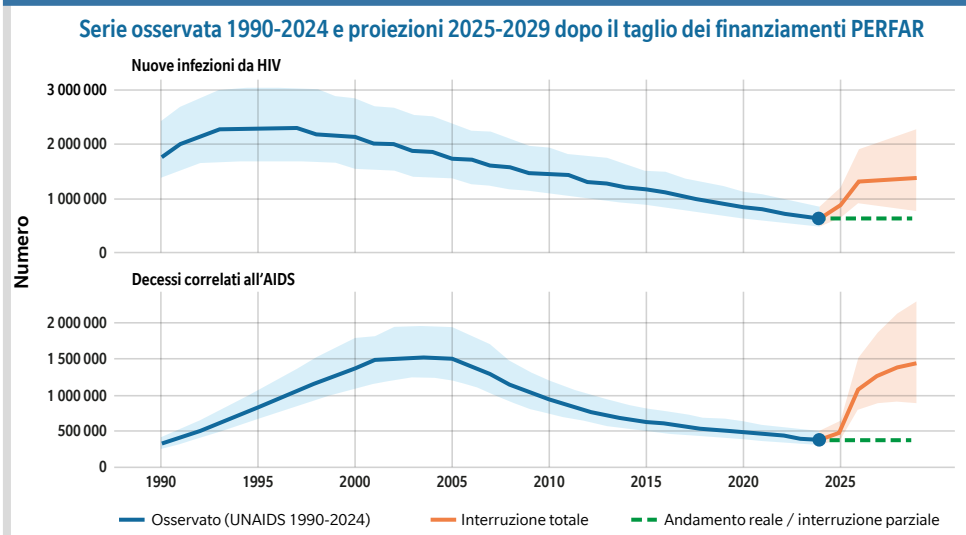
Le sfide del contesto attuale

A inizio 2025, il presidente degli Stati Uniti Donald Trump ha firmato un ordine esecutivo che ha sospeso senza preavviso tutti gli aiuti internazionali statunitensi, coinvolgendo il fondo PEPFAR e la sua principale agenzia implementatrice, USAID. Questi programmi complessivamente supportavano, direttamente o indirettamente, circa l'80% delle PLWH nei paesi africani partner (4). È stato stimato che, nel peggiore degli scenari, questa interruzione dei servizi di prevenzione, *screening* e cura potrebbe portare, solo in Africa, a mezzo milione di morti pediatriche e tre milioni di bambini orfani in più entro il 2030. Secondo le stime UNAIDS, ciò significherebbe regredire ai livelli dei primi anni 2000, il picco storico di gravità della pandemia, sia in termini di incidenza che di mortalità (2) (**Figura 1**).

Dopo gli *stop-work order* dell'amministrazione Trump, un *waiver* ha garantito la continuità di fornitura della ART, mentre USAID è stata smantellata e sostituita dall'assetto bilaterale dell'*America First Global Health Strategy*, che si affianca al *Global Fund* e alle agenzie delle *Nazioni Unite*, tuttora operativi seppur con risorse ridotte. Queste misure non hanno tuttavia impedito un deterioramento sul campo: il recente *PEPFAR Pulse Study* ha rilevato che, nel 2025, il 77% dei partner implementativi ha dovuto ri-

durre le proprie attività, con la chiusura di 1.714 centri di erogazione delle cure HIV (5). La sostenibilità economica dei programmi HIV nel prossimo futuro sarà il risultato di diversi fattori al momento difficilmente prevedibili, quali la *compliance* della Casa Bianca alle decisioni del Congresso, la tenuta finanziaria della cooperazione internazionale e, soprattutto, la capacità degli stati africani di raggiungere la piena sovranità nei propri modelli di *HIV care delivery* (**Tabella 1**).

Fig. 1 **Numero di nuovi casi di HIV e decessi correlati all'AIDS in Africa sub-sahariana, stime UNAIDS**



Fonte serie osservata: stime UNAIDS (HIV estimates 1990-2024) per l'Africa sub-sahariana (East and Southern Africa + West and Central Africa)
Interruzione totale (2025-2029): adattamento illustrativo dal rapporto UNAIDS 2025 (Avenir Health Goals Model), riscalato sulla baseline SSA

Accanto alla crisi degli aiuti internazionali, il numero di nuovi casi e di decessi per cause AIDS-correlate che si registreranno nei prossimi anni in Africa sarà significativamente correlato alla crisi climatica. Come sottolineato da un *report* congiunto di UNDP e UNAIDS (5), l'aumento di eventi climatici estremi sta già producendo effetti diretti sugli *outcome* clinici ed epidemiologici dell'HIV. L'insicurezza alimentare secondaria alla siccità, per esempio, esacerba la vulnerabilità di genere aumentando le violenze e il rischio di sesso transazionale, forzato e intergenerazionale nelle giovani donne. Cicloni tropicali e alluvioni deteriorano l'accesso sia ai servizi di prevenzione sia a quelli di cura, ostacolando l'aderenza alla ART in una popolazione che deve già affrontare stigma e marginalizzazione. Senza un'azione climatica concreta, i modelli matematici stimano fino a 16 milioni di casi di HIV addizionali entro il 2050 (6). La pervasività della crisi climatica è tale da rappresentare un *moltiplicatore di rischio* per l'HIV, agendo come amplificatore di tutti i determinanti più importanti in ASS: le diseguaglianze economiche e sociali, l'erosione dell'infrastruttura sanitaria, l'aumento di conflitti armati, le migrazioni e gli sfollamenti forzati (5).

Gestione clinica dell'infezione da HIV

Nel contesto dell'ASS, la sfida del clinico non è tanto la disponibilità della molecola, quanto la fragilità del sistema chiamato a erogarla e monitorarla. Persino il dolutegravir, molecola cardine delle linee guida ART dei paesi sub-sahariani, nonostante la sua alta barriera genetica sta mostrando un incremento dei tassi resistenza emergente,

Secondo le stime UNAIDS, è ipotizzabile uno scenario che riporterebbe l'Africa entro il 2030 ai livelli massimi di gravità della pandemia per incidenza e mortalità

con un riconoscimento tardivo del fallimento virologico e conseguente rischio di trasmissione dei ceppi mutati (7). Con pochi laboratori attrezzati per il sequenziamento genomico e una copertura del monitoraggio della carica virale frammentata, lo *switch* è quasi esclusivamente clinico e rischia di essere compromesso da sfollamenti e *stock-out*. In questo scenario, le terapie *long-acting* possono avere un ruolo trasformativo, disaccoppiando l'efficacia della ART dall'aderenza quotidiana e rispondendo così al bisogno di *agency* delle giovani donne e delle *key population* (8). Nel contesto della Profilassi pre-Esposizione (PrEP), sia cabotegravir che lenacapavir hanno dimostrato un'elevata efficacia nel prevenire l'infezione da HIV nelle donne (9), rimuovendo lo stigma associato all'assunzione di una pillola quotidiana e superando la barriera dell'aderenza, che storicamente ha ostacolato l'efficacia della PrEP in questa regione. Tuttavia, nonostante i tempi di *rollout* eccezionalmente rapidi di questi farmaci, la loro diffusione rischia di essere compromessa dai tagli al sistema di cooperazione internazionale, che colpiscono proprio i programmi deputati alla loro somministrazione. Una possibile soluzione potrebbe emergere dall'integrazione dei servizi di salute comunitaria integrata – in cui preven-

Questa crisi è anche un'opportunità per superare la dipendenza da un singolo modello assistenziale, integrando solidarietà internazionale e responsabilità nazionale in una partnership più equilibrata

zione e gestione dell'infezione da HIV vengono erogate contestualmente a quella dell'ipertensione e del diabete a livello di comunità – che hanno recentemente dimostrato di poter rappresentare un'alternativa non inferiore al tradizionale approccio *facility-based* (10).

Una finestra di opportunità

La crisi attuale non rappresenta soltanto un'interruzione temporanea dei finanziamenti, ma un cambiamento strutturale dell'architettura della salute globale. È improbabile che i governi africani possano compensare nel breve periodo il venir meno di programmi come PEPFAR e USAID, soprattutto in un contesto segnato da elevato debito pubblico, ridotto spazio fiscale e crescente instabilità geopolitica. La sfida non consiste quindi nel sostituire rapidamente gli aiuti esterni, bensì nel trasformarli progressivamente in investimenti capaci di rafforzare sistemi sanitari resilienti, incrementare la mobilitazione delle risorse domestiche, promuovere la produzione regionale di beni sanitari essenziali e consolidare una *governance* africana della risposta all'HIV. La sostenibilità futura dipenderà non da un singolo modello di finanziamento, ma dalla capacità di integrare solidarietà internazionale e responsabilità nazionale in una nuova *partnership* più equilibrata.

Tab. 1 **La nuova economia politica dell'HIV in Africa**

• Riduzione dell'assistenza internazionale, con il ridimensionamento di USAID/PEPFAR e delle principali agenzie europee di cooperazione
• Crisi del debito e riduzione dello spazio fiscale, che limita la capacità dei governi di aumentare la spesa sanitaria (vd. 46 paesi a basso e medio reddito spendono più per interessi per il debito che per la sanità-*Fonte Jubilee Report 2025*)
• Transizione demografica ed epidemiologica, con la crescente integrazione tra HIV, malattie croniche e invecchiamento
• Maggiore leadership/resilienza africana, attraverso iniziative come l'*Africa Centres for Disease Control and Prevention*, l'*African Medicines Agency* e lo sviluppo della produzione farmaceutica regionale

1. Faria NR, Rambaut A, Suchard MA, et al. The early spread and epidemic ignition of HIV-1 in human populations. Science. 2014;346:56-61.
2. UNAIDS. GLOBAL AIDS UPDATE 2025: aids, crisis and the power to transform. S.l.: UNITED NATIONS; 2025.
3. United Nations. Home Page | UN Data Portal [Internet]. Population Division Data Portal. 2026 [cited 2026 July 3]. https://population.un.org/dataportal/home?df=16a5ab27-5806-46d6-9aac-8199ecd05ce7. Accessed 3 July 2026
4. United States Department of State. PEPFAR Latest Global Results & Projections Factsheet (Dec. 2024) [Internet]. 2025. https://www.state.gov/pepfar-latest-global-results-factsheet-dec-2024/. Accessed 3 July 2026
5. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). The climate crisis and its impact on HIV services: a policy brief from UNDP and UNAIDS [Internet]. Geneva; 2024. https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/climate-crisis-HIV-policy-brief_en.pdf
6. Baker RE. Climate change drives increase in modeled HIV prevalence. Climatic Change. 2020;163:237–52.
7. World Health Organization. HIV drug resistance – brief report 2024 [Internet]. 2024. https://www.who.int/publications/i/item/9789240086319. Accessed 6 July 2026
8. Tembo A, Venter WDF, Sokhela S. Long-acting antiretroviral therapy in low-income and middle-income countries: considerations for roll-out. Current Opinion in HIV and AIDS. 2025;20:19-24.
9. Bekker L-G, Das M, Karim QA, et al. Twice-Yearly Lenacapavir or Daily F/TAF for HIV Prevention in Cisgender Women. New England Journal of Medicine. Massachusetts Medical Society; 2024;391:1179-92.
10. Kasujja FX, Aikaeli F, Garrib A, et al. Integrated community-based versus facility-based care for people with HIV, diabetes, and hypertension in sub-Saharan Africa (INTE-COMM): an open-label, multicountry, cluster-randomised trial. The Lancet. 2026;407:1084-94.

DNA provirale di HIV-1: la resistenza archiviata in epoca di next-generation sequencing

Daniele Armenia
PhD Saint Camillus International University of Health Sciences, Roma

La terapia antiretrovirale (ART) consente oggi alla maggior parte delle persone con HIV (PWH) di raggiungere e mantenere la soppressione virologica. Trattandosi di una terapia per tutta la vita, la gestione di tossicità, carico di compresse, interazioni farmacologiche e la transizione verso formulazioni *long-acting*, sono oggi diventate le più frequenti attività cliniche nell'ambito dell'infezione da HIV. In questo contesto di ottimizzazione della terapia, la valutazione della resistenza archiviata resta cruciale. Tuttavia in caso di viremia soppressa o a basso livello (<200–500 copie/mL), il test di resistenza genotipica (GRT) convenzionale su RNA plasmatico non è eseguibile: è necessario ricorrere al sequenziamento di HIV-DNA su PBMC o sangue intero (1,2). Tale approccio rappresenta l'unica opzione percorribile per valutare la resistenza in assenza di informazioni pregresse, ma presenta qualche criticità legata a una minore sensibilità nella rilevazione delle mutazioni di resistenza (DRM) e potenziali artefatti indotti da fattori cellulari antivirali quali le proteine APOBEC (1,2). Scopo di questo articolo è fornire una panoramica pratica sull'utilità del GRT effettuato su HIV-DNA come strumento per ottimizzare la terapia antiretrovirale.

La stima della resistenza archiviata

Durante le prime fasi dell'infezione, la massiva replicazione virale porta alla disseminazione di cellule infette in tutto l'organismo, anche in distretti inaccessibili alla ART. Tali cellule costituiscono il *reservoir* virale che risulta essere un'entità dinamica, che si arricchisce durante le fasi di replicazione attiva e per proliferazione clonale delle cellule infettate, e si modifica in diverso grado durante l'ART (2). La maggior parte del DNA di HIV risulta essere difettivo, ma, seppur minoritaria (<3%) (3), la quota di *reservoir* attivo garantisce il rialzo viremico in assenza di terapia e anche con la sola produzione di proteine virali, risulta uno dei *trigger* dell'infiammazione cronica.

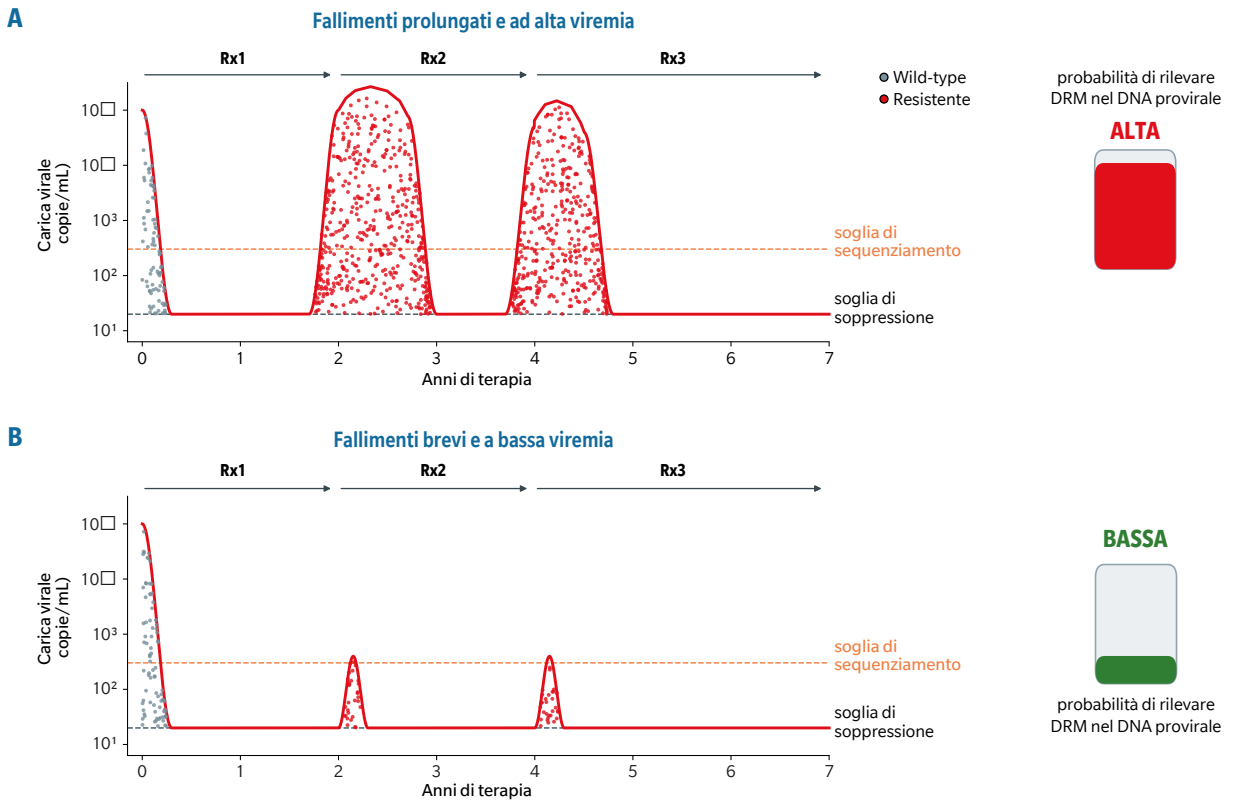
Il test di resistenza genotipica su HIV-DNA è utile nella scelta dei regimi di ottimizzazione, inclusi i long-acting, soprattutto in assenza di documentazione storica completa

A livello teorico, tutte le mutazioni di resistenza acquisite durante gli episodi di fallimento dovrebbero fissarsi nel *reservoir*, ma questa non è la regola. Diversi fenomeni cellulari (tra cui la morte delle cellule infette) e le diverse caratteristiche dei fallimenti possono causare la diluizione della resistenza archiviata (2). Ad esempio, in fallimenti prolungati e associati a picchi di viremia moderati o alti la probabilità che una mutazione di resistenza si fissi nel DNA è maggiore (**Figura 1, pannello A**), mentre in fallimenti di breve durata e a viremie basse tale probabilità è bassa (**Figura 1, pannello B**) (2,4). Nel corso di una lunga infezione, in uno stesso individuo possono verificarsi entrambi i fenomeni, pertanto la stima della resistenza archiviata nel DNA non potrà mai ricostruire fedelmente ciò che veniva rilevato dal sequenziamento dell'RNA dei virus in attiva replicazione durante i fallimenti precedenti (se captati). Pertanto solo tecniche di sequenziamento ultrasensibili come il *next-generation sequencing* (NGS) possono essere adatte a valutare la resistenza archiviata, già di per sé parziale (1,2).

Reservoir difettivo e ruolo di APOBEC

Circa il 90-95% dei genomi provirali integrati presenta anomalie strutturali incompatibili con la replicazione (2). Una quota rilevante di queste anomalie deriva dall'attività di due enzimi cellulari APOBEC3F e APOBEC3G che generano sostituzioni G→A sul risultante DNA virale a doppio filamento che andrà a integrarsi come provirus nella cellula infetta (1,2). Tali enzimi generano mutazioni che producono sia codoni

Fig. 1 **Impatto dei pregressi fallimenti sulla sensibilità del sequenziamento di HIV-DNA nel rilevare la resistenza archiviata in individui in trattamento antiretrovirale in soppressione virologica**



Pannello A: scenario con fallimenti prolungati e con picco di viremia considerevole; pannello B: scenario con fallimenti di breve durata e con picco di viremia basso. Figura concettuale originale, ispirata alla relazione descritta da Chu et al. (Clin Microbiol Rev 2022) tra durata/intensità dei fallimenti virologici pregressi e probabilità di rilevare mutazioni di resistenza (DRM) nel DNA provirale archiviato.

di stop sia sostituzioni puntiformi in diverse aree del genoma virale. Oltre 293 ipermutazioni sono state valutate nella regione pol del genoma virale (5). Tra queste ci sono 18 mutazioni note anche come associate a resistenza (**Figura 2**) (1,5). Esse risultano essere artefatti non correlati alla pressione farmacologica, e possono determinare una sovrastima clinicamente fuorviante della resistenza archiviata.

In questo contesto, il vantaggio dell'NGS rispetto al Sanger è palese. Esso non si limita alla maggiore sensibilità nel rilevare varianti minoritarie, ma risiede soprattutto nella possibilità di quantificare la frequenza relativa di ciascuna mutazione nella popolazione virale campionata (1,2,6). Questa informazione consente di discriminare con maggiore precisione una mutazione realmente selezionata dal farmaco, generalmente rappresentata ad alta frequenza in un contesto genomico altrimenti integro, da un artefatto APOBEC-correlato, tipicamente a frequenza più bassa e accompagnato da altri segnali di ipermutazione.

La resistenza archiviata nel reservoir di HIV è un'entità dinamica che risulta di per sé difficile da intercettare e necessita di metodiche ultrasensibili

La gestione di tali artefatti può essere complessa. Le mutazioni di resistenza indotte da APOBEC devono essere accuratamente individuate da *tool* bioinformatici e la loro frequenza va confrontata con quella di eventuali altre ipermutazioni o *stop codon* osservate nel campione (1,2). Considerare una soglia NGS superiore al 5% riduce già sensibilmente la quota di campioni con concomitanza di *pattern* APOBEC e mutazioni di resistenza in contesto APOBEC, sebbene alcune mutazioni, come M184I, G190E in RT e G140R/S e R263K in integrasi, restino rilevabili anche a soglie più conservative, ma tuttavia in costante associazione con segnali multipli di ipermutazione APOBEC (**Figura 2**) (5,7). Va tuttavia sottolineato che l'NGS basato su *short-read* non permette di verificare se una mutazione e i segnali di ipermutazione rilevati si trovino realmente sullo stesso genoma virale, cosa possibile solo nel prossimo futuro con le tecnologie di terza generazione basate su *long-read* (1,2).

Analisi di HIV-DNA negli scenari clinici

Individui in soppressione virologica

Già utilizzando la tecnologia di sequenziamento Sanger, la resistenza rilevata dal GRT su HIV-DNA si è dimostrata predittiva di rialzo viremico dopo *switch* a regimi moderni, risultando particolarmente informativa se combinata anche con la storia di resistenza documentata su RNA plasmatico (8,9). Considerando però la sottostima biologicamente intrinseca della resistenza su HIV-DNA, l'utilizzo dell'NGS, rispetto al Sanger, risulta prioritario o addirittura irrinunciabile. Un recente lavoro su individui multiresistenti della coorte PRESTIGIO ha dimostrato che un *cut-off* NGS al 5% permette di recuperare circa il 67% delle DRM storiche, con un compromesso accettabile tra sensibilità e rumore APOBEC-correlato rispetto a soglie più basse (1%), dove l'aumento di sensibilità era modesto e la quantità di artefatti non risultava accettabile per una corretta interpretazione (5,6). Questo rafforza l'utilità del GRT su HIV-DNA nella scelta dei regimi di ottimizzazione, inclusi i *long-acting*, soprattutto quando la documentazione storica è incompleta o assente (1,6).

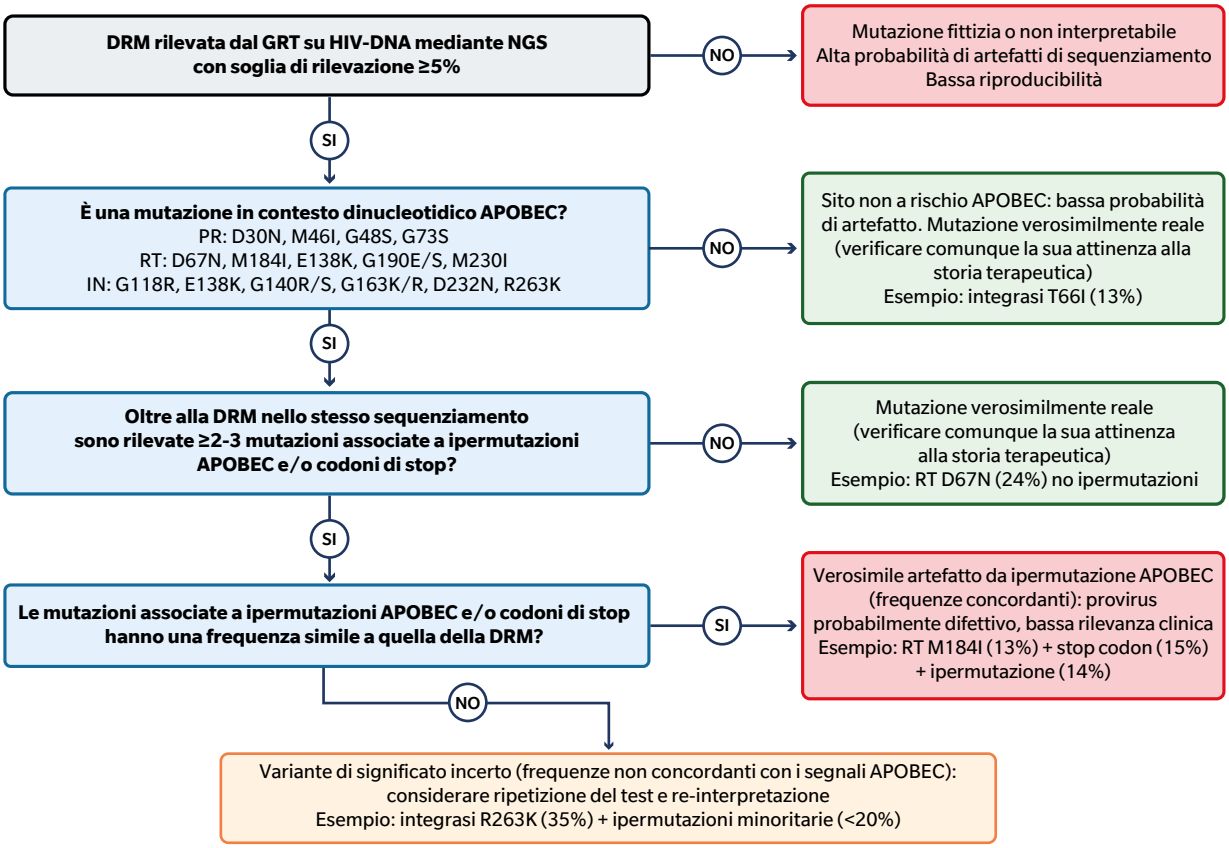
Individui in fallimento virologico con low-level viremia

A viremie persistenti tra 50 e 500 copie/mL, il GRT su RNA plasmatico può avere una resa subottimale, spesso inferiore al 70% sotto le 200 copie/mL (2). Il DNA può essere considerato un'alternativa, ma resta meno sensibile, poiché le mutazioni emergenti richiedono settimane o mesi per raggiungere livelli rilevabili nel compartimento cellulare, soprattutto se la viremia è di basso livello o breve durata (2).

Individui in fallimento virologico con viremia sostenuta

Nei pazienti in fallimento virologico con viremia sostenuta, il GRT su DNA è generalmente concordante con quello su RNA (2). Tuttavia, quando la viremia è sufficientemente elevata da permettere il sequenziamento dell'RNA, quest'ultimo rimane sempre preferibile per rilevare la resistenza emergente al fallimento, poiché riflette direttamente la popolazione virale in replicazione sotto pressione farmacologica. Dati su pazienti multiresistenti indicano che

Fig. 2 **Algoritmo pratico per la valutazione di una mutazione di resistenza rilevata al DNA-GRT in contesto APOBEC**



DRM, drug resistance mutation; RT, trascrittasi inversa
Nota: la concordanza di frequenza tra DRM e segnali APOBEC nella stessa regione è un indizio indiretto di coesistenza sullo stesso genoma; solo il sequenziamento long-read a singola molecola o il near-full-length whole-genome sequencing possono confermarlo con certezza.

19° CONGRESSO NAZIONALE

ICAR

Italian Conference on AIDS and Antiviral Research

PRESIDENZA DEL CONGRESSO:
Andrea Antinori, Enrico Girardi, Giuseppina Giupponi, Barbara Suligoi

United towards ending HIV/AIDS

Roma

19–21 MAGGIO 2027

A.ROMA LIFESTYLE HOTEL

main topics e abstract tracks

- Ageing and HIV
- Antiretroviral therapy
- Clinical pharmacology
- Epidemiology, HIV testing, cascade of care
- Hepatitis/MASLD and other liver diseases
- HIV-related cancers
- HIV latency, reservoir and cure
- HIV neuropathogenesis and mental health
- HIV resistance and advanced diagnostics
- Immunology, host immune response and inflammation
- Late presentation, HIV advanced disease and opportunistic infections
- Long-acting ARV agents and new therapeutic scenarios
- Metabolic, cardiovascular and other non-communicable diseases
- Other complications of HIV Infection and antiretroviral therapy
- Pediatric and adolescents
- PrEP, PEP and other prevention strategies
- SARS-CoV-2 infection and complications
- Social sciences and PROs
- STI (syphilis, chlamydia, gonorrhea, Mpox, HPV and others)
- Vaccines and immunotherapies
- Virology and HIV pathogenesis

pre-conference Advanced Courses

(in contemporanea il 19 maggio dalle ore 13:30 alle ore 16:00)

COURSE 1
Disparities and minorities: fighting stigma, discrimination and criminalization due to HIV

COURSE 2
What remains of HIV resistance today: new technologies and clinical application

COURSE 3
HIV and cancers: screening, diagnosis and advanced care

COURSE 4
Ageing with HIV: men and women. Different management of comorbidities and frailties

deadline abstract
23 febbraio 2027
Salva in agenda

To **submit abstracts** visit the **official website**
www.icar2027.it

Promosso da
SIMIT Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali

e da
INMI, Istituto Nazionale per le Malattie Infettive Lazzaro Spallanzani IRCCS
ISS, Istituto Superiore di Sanità
AMCLI, Associazione Microbiologi Clinici Italiani
SIICA, Società Italiana di Immunologia, Immunologia Clinica e Allergologia
SIMaST, Società Interdisciplinare per lo Studio delle Malattie Sessualmente Trasmissibili
SITA, Società Italiana per la Terapia Antinfettiva Antibatterica Antivirale Antifungina
SIV-ISV, Società Italiana di Virologia - Italian Society for Virology
ANLAIDS, Associazione Nazionale per la Lotta contro l'AIDS ETS
ARCIGAY, Associazione LGBTQIA+ Italiana APS

ARCOBALENO Aids ODV
ASA, Associazione Solidarietà AIDS-ODV
C.I.C.A., Coordinamento Italiano delle case alloggio per persone con HIV/AIDS ETS
EpaC, Associazione EpaC ETS
LILA, Lega Italiana per la Lotta contro l'AIDS OdV
Mario Mieli, Circolo Cultura Omosessuale Mario Mieli APS
Milano Checkpoint, Associazione Milano Checkpoint ETS
NADIR, Associazione Nadir ETS
NPS Italia, Network Persone Sieropositive APS
PLUS, Rete persone LGBT+ sieropositive APS

Sede Congressuale
A.Roma Lifestyle Hotel
Via Giorgio Zoega, 59 - 00164 Roma

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

Seguici su

affiancare la genotipizzazione su DNA può migliorare il recupero della resistenza pregressa archiviata nel *reservoir*, informazione che il test su RNA, riflettendo solo il virus circolante al momento del fallimento, non è in grado di fornire (10).

Individui viremici che hanno interrotto la terapia antiretrovirale

Nonostante in questi casi i livelli di viremia siano compatibili con il successo del sequenziamento dell'RNA virale, l'assenza di pressione farmacologica legata all'interruzione della terapia porta alla reversione delle potenziali varianti resistenti selezionatesi durante la discesa delle concentrazioni dei farmaci dopo l'interruzione. La velocità di scomparsa di tali varianti è tuttavia più lenta nel compartimento provirale rispetto al plasma; pertanto, in questi casi il sequenziamento del DNA provirale potrebbe rilevare mutazioni non più presenti nella popolazione di virus circolante (2,4).

Individui naive

Nei pazienti viremici naive il GRT su DNA è generalmente concordante con quello su RNA nelle infezioni acute, mentre nelle infezioni croniche può rivelare resistenza trasmessa non più rilevabile nel plasma perché soppiantata da varianti *wild-type* con migliore capacità replicativa (2). Questo suggerisce un possibile ruolo complementare del DNA nell'identificare resistenza trasmessa *occulta*, sebbene non esistano ancora indicazioni consolidate per un impiego routinario in questa popolazione.

Il test di resistenza su HIV-DNA risulta più informativo se eseguito con NGS, e lo sarà ancora di più con il whole-genome sequencing

Conclusioni

L'interpretazione della resistenza rilevata su HIV-DNA non può mai prescindere dalla revisione dei regimi utilizzati nel tempo, della resistenza già documentata e, soprattutto, delle caratteristiche dei pregressi episodi di fallimento virologico, tutti elementi dirimenti per comprendere correttamente quanto rilevato nel *reservoir* (1,2). In assenza di tali informazioni, benché la resistenza archiviata sia affetta da una *biologicamente intrinseca* diluizione, il GRT su HIV-DNA effettuato solo con metodica NGS (il sequenziamento convenzionale aumenterebbe ulteriormente la sottostima) rimane comunque l'unico strumento in grado di fornire un'idea di massima sul sottotipo virale e sulla complessità della resistenza pregressa. Lo scoglio più importante oggi non è l'incertezza del test in sé, ma la scarsa diffusione di laboratori in grado di eseguirlo e interpretarlo correttamente, spesso accoppiata a una comunicazione frammentaria tra infettivologi e virologi.

Nel prossimo futuro, le metodiche *long-read* e il *whole-genome sequencing* del provirus permetteranno di superare le incertezze ancora presenti, rendendo il GRT su HIV-DNA uno strumento pienamente fruibile nella pratica clinica quotidiana (1,2).

1. Wensing AM, Charpentier C, Calvez V, et al. Utilizing HIV proviral DNA to assess for the presence of HIV drug resistance. Clin Infect Dis 2025;81(4):e132-6.
2. Chu C, Armenia D, Walworth C, et al. Genotypic resistance testing of HIV-1 DNA in peripheral blood mononuclear cells. Clin Microbiol Rev 2022;35:e0005222.
3. Bruner KM, Wang Z, Simonetti FR, et al. A quantitative approach for measuring the latent reservoir of HIV-1 proviruses. Nature 2019;566:120-5.
4. D'Antoni ML, Andreatta K, Chang S, et al. Detection of HIV-1 drug resistance in RNA and proviral DNA genotyping is variable both longitudinally and during repeat testing. J Clin Virol 2025;181:105870.
5. Armenia D, Gagliardini R, Alteri C, et al. Temporal trend of drug-resistance and APOBEC editing in PBMC genotypic resistance tests from HIV-1 infected virologically suppressed individuals. J Clin Virol 2023;168:105551.
6. Armenia D, Spagnuolo V, Bellocchi MC, et al. Use of next-generation sequencing on HIV-1 DNA to assess archived resistance in highly treatment-experienced people with multidrug-resistant HIV under virological control: data from the PRESTIGIO Registry. J Antimicrob Chemother 2024;79:2563-72.
7. Illescas-López M, Muñoz P, de Salazar A, et al. HIV-1 APOBEC-context mutations detected by next-generation sequencing in plasma: implications for drug resistance interpretation. J Infect Dis 2026; jiae277.
8. Lombardi F, Gentilini Cacciola E, Carli F, et al. Impact of DNA-stored mutations on virological response in virologically suppressed PWH in the switch to modern regimens. Int J Antimicrob Agents 2026;67:107670.
9. Armenia D, Zaccarelli M, Borghi V, et al. Resistance detected in PBMCs predicts virological rebound in HIV-1 suppressed patients switching treatment. J Clin Virol 2018;104:61-4.
10. Armenia D, Santoro MM, Bellocchi MC, et al. Viral resistance burden and APOBEC editing correlate with virological response in heavily treatment-experienced people living with multi-drug resistant HIV. Int J Antimicrob Agents 2022;59:106492.

Progressi nella terapia dell'epatite cronica D: nuove prospettive

Tarik Asselah
Université de Paris-Cité, INSERM UMR 1149, Department of Hepatology, APHP Hôpital Beaujon, Clichy, France
A cura di: **Mario Rizzetto**, Professore Onorario di Gastroenterologia, Università degli Studi di Torino

Il virus dell'epatite D (HDV) è un virus a RNA di minime dimensioni) (1). Le sue modalità di replicazione sono uniche e rappresentano un formidabile ostacolo allo sviluppo di una terapia specifica contro l'infezione. Il genoma virale è difettivo ed incapace di provvedersi di meccanismo replicativo e di capside autonomi. Dipende dal virus dell'epatite B (HBV) che gli fornisce il proprio capside, cioè l'antigene di superficie (l'HBsAg), con cui si riveste per trasmettere da cellula a cellula. Per la sua replicazione fa capo al meccanismo sintetico dell'epatocita infetto, di cui prende in ostaggio le RNA polimerasi deviandole a replicare il suo RNA come fosse un DNA cellulare; pertanto, gli antivirali convenzionali non possono essere usati contro l'epatite D perché per essere efficaci dovrebbero distruggere il normale meccanismo replicativo della cellula. La strategia terapeutica attuale si propone di disattivare le funzioni dell'HBsAg necessarie al ciclo vitale del virus.

Prospetto delle terapie per l'epatite D

La terapia con interferone ha rappresentato in passato l'unica terapia. La terapia attualmente in uso è bulevirtide; è stata approvata nel 2020 dall'*European Medicines Agency* (EMA). Sono in predicato da anni lonafarnib ed peg-IFN lambda, ma non sono stati finora approvati. Vari altri farmaci sono in differenti fasi di sviluppo; i più promettenti ed avanzati sono **tobevibart**, **elebsiran** e **brelovitug** (**Figura 1**).

Bulevirtide

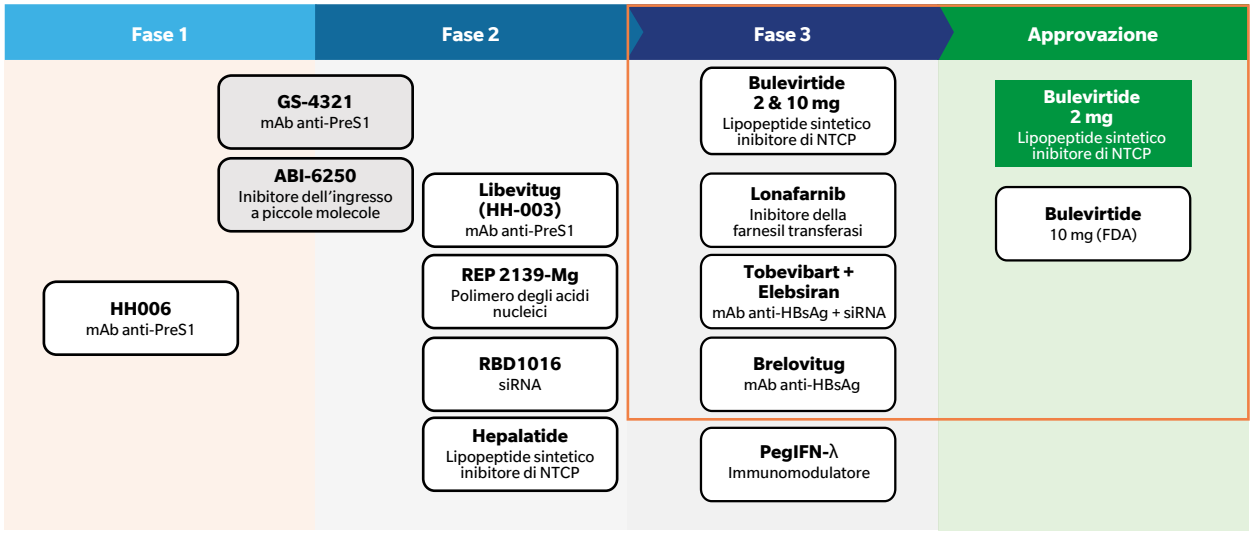
Bulevirtide (BLV) si lega al recettore epatico dei sali biliari (NTCP) ed è capace di bloccare l'ingresso dell'HBsAg negli epatociti, impedendo all'HDV di penetrare nel fegato. È stata approvata dall'*Agenzia Europea per i Medicinali* (EMA) nel 2020 e dalla *Food and Drug Administration* (FDA) statunitense nel 2026 per il trattamento dell'epatite cronica D (CHD). Viene usata in terapia soppressiva continuativa che induce la riduzione della viremia a beneficio del controllo di alanina aminotransferasi (ALT). Dalla sua approvazione, l'efficacia riscontrata nella pratica clinica reale è concordante con quella osservata negli studi clinici: molti pazienti raggiungono riduzioni significative dei livelli di HDV RNA e la normalizzazione delle ALT con un profilo di sicurezza favorevole. Tuttavia, la *clearance* dell'HBsAg è rara ed il farmaco in monoterapia deve essere somministrato continuativamente senza che sia stato definito un *endpoint* terapeutico. La terapia per un tempo finito di BLV col peg-IFN alfa induce in più del 30% dei pazienti l'apparente eliminazione dell'HDV RNA (2); tuttavia le recidive sono frequenti nei mesi successivi alla sospensione della terapia.

Tobevibart, elebsiran e brelovitug sono i più promettenti e avanzati tra i vari farmaci in fase di sviluppo per il trattamento dell'epatite cronica D

Tobevibart ed elebsiran

Tobevibart, è un anticorpo monoclonale contro l'HBsAg somministrato in monoterapia od in combinazione con elebsiran, un piccolo RNA interferente (siRNA) che inibisce la produzione di HBsAg (3). I pazienti sono stati randomizzati a tobevibart più elebsiran ogni quattro settimane oppure a tobevibart in monoterapia ogni due settimane. L'*endpoint* primario era una risposta combinata alla settimana 24, definita come HDV RNA al di sotto del limite di rilevabilità o riduzione di almeno 2 $\log_{10}$ UI/mL rispetto al valore basale, associata alla normalizzazione dei livelli delle ALT. *Endpoint* secondari erano la risposta virologica sostenuta, le variazioni dei livelli di HBsAg e la sicurezza fino alla settimana 48.
Alla settimana 24, la risposta virologica è stata raggiunta da tutti i pazienti trattati con la terapia di combinazio-

Fig. 1 **Terapie emergenti per l'epatite cronica D**



mAb, anticorpo monoclonale; NTCP, polipeptide cotrasportatore del taurocolato di sodio; siRNA, piccolo RNA interferente

ne e nell'82% di quelli trattati con tobevibart in monoterapia. Tuttavia, l'*endpoint* combinato è stato osservato più frequentemente nel gruppo in monoterapia (70%) rispetto al gruppo di combinazione (47%), principalmente perché la normalizzazione delle ALT si è verificata più spesso con la monoterapia (76% vs 47%). Sebbene la terapia di combinazione abbia prodotto una soppressione virale costante, il miglioramento della risposta clinica (*marker* biochimici di infiammazione epatica) è avvenuto in modo più graduale.

Il *follow-up* alla settimana 48 ha dimostrato benefici sostenuti in entrambi i gruppi di trattamento. I tassi di risposta combinata erano comparabili tra il gruppo di combinazione e quello in monoterapia (rispettivamente 56% e 61%). Da notare che la percentuale di partecipanti in cui HDV RNA non è stato più rilevabile è risultata superiore nel gruppo di combinazione (66%) rispetto alla monoterapia (48%), indicando un effetto antivirale più profondo con la duplice terapia mirata all'HBsAg. Inoltre, la terapia di combinazione ha determinato una riduzione marcatamente maggiore dei livelli di HBsAg; il 91% dei partecipanti ha raggiunto concentrazioni dell'antigene inferiori a 10 UI/mL rispetto al 21% nel gruppo in monoterapia. Questo dato è particolarmente rilevante poiché, per la dipendenza dell'HDV dall'HBsAg, la profonda soppressione dell'HBsAg può rappresentare un importante fattore surrogato di controllo virale duraturo che potrebbe potenzialmente migliorare i risultati clinici a lungo termine nell'infezione da HDV. Entrambi i regimi terapeutici sono stati generalmente ben tollerati durante il periodo di studio di 48 settimane. Non sono stati osservati picchi (*flare*) di alanina aminotransferasi tra i pazienti in terapia di combinazione o trattati con tobevibart da solo. Gli eventi avversi sono stati comuni ad entrambe le terapie ma prevalentemente di gravità da lieve a moderata, con sindrome simil-influenzale e brividi tra gli eventi più frequentemente segnalati. Nel complesso, questo studio dimostra che la terapia mirata all'HBsAg è efficace nel ridurre la replicazione dell'HDV e nel migliorare i *marker* biochimici della malattia epatica. Sebbene la monoterapia con tobevibart abbia raggiunto simili tassi globali di risposta combinata, l'aggiunta di elebsiran ha determinato una soppressione virologica più profonda e riduzioni marcatamente maggiori dei livelli di HBsAg, suggerendo una maggiore attività antivirale.

I risultati incoraggianti della fase 2 hanno portato all'avvio del programma di sviluppo clinico ECLIPSE. ECLIPSE-1 è uno studio globale di fase 3 che valuta tobevibart più elebsiran nei pazienti con infezione cronica da HDV. ECLIPSE-2 valuta la terapia di combinazione in pazienti che non hanno raggiunto la soppressione virologica con BLV. ECLIPSE-3 è uno studio di fase 2b *head-to-head* che confronta tobevibart più elebsiran con BLV, inclusa la valutazione dell'interruzione del trattamento dopo il raggiungimento della risposta virologica sostenuta.

ECLIPSE è il programma di sviluppo clinico di tobevibart più elebsiran che ha preso il via dopo la dimostrazione della maggiore attività antivirale della combinazione

Brelovitug

Brelovitug (BJT-778) è un anticorpo monoclonale umano diretto contro l'antigene di superficie dell'epatite B (HBsAg); impedisce l'assemblaggio e il rilascio dei virioni dell'epatite D. Le evidenze iniziali dello studio di fase 2 hanno dimostrato una solida efficacia antivirale attraverso molteplici regimi di dosaggio (4). I pazienti con CHD hanno ricevuto brelovitug per via sottocutanea secondo schemi di dosaggio settimanale, bisettimanale o mensile, ed equamente monitorati fino a 48 settimane. In tutti i bracci di trattamento, il 100% dei partecipanti ha raggiunto una risposta virologica, definita come una riduzione ≥2 $\log_{10}$ UI/mL dell'HDV RNA o la sua negativizzazione. La profondità della soppressione virale è aumentata durante il trattamento, con una percentuale crescente di pazienti che ha raggiunto livelli di HDV RNA al di sotto del limite inferiore di quantificazione o lo stato completo di *target -non -rilevato* entro la settimana 48. La risposta virologica combinata alla normalizzazione delle ALT, l'*endpoint* raccomandato dalla *Food and Drug Administration* statunitense per l'approvazione accelerata nella CHD, è stata raggiunta nel 64-82% dei pazienti a seconda dello schema di dosaggio, con la risposta più elevata osservata nella coorte trattata con 900 mg ogni quattro settimane.

I risultati favorevoli dello studio di fase 2 sono stati successivamente confermati dallo studio di fase 2b AZURE-1, studio randomizzato, in aperto, che ha confrontato due strategie di dosaggio di brelovitug (300 mg settimanali e 900 mg ogni quattro settimane) con un gruppo di controllo a trattamento ritardato. Lo studio ha arruolato 53 partecipanti, di cui oltre la metà affetti da cirrosi HDV, rispecchiando una popolazione con epatopatia avanzata. Alla settimana 24, tutti i pazienti che ricevevano brelovitug settimanale hanno raggiunto una risposta virologica, mentre il 75% di quelli con trattamento mensile ha soddisfatto lo stesso *endpoint*, a fronte di nessuna risposta nel gruppo a trattamento ritardato. L'*endpoint* composito primario di risposta virologica HDV e normalizzazione delle ALT è stato raggiunto nel 45% dei pazienti in terapia settimanale e nel 35% in quella mensile, mentre non è stato raggiunto da nessun paziente del gruppo di controllo. Nel corso del *follow-up* sono state osservate riduzioni progressive dell'HDV RNA e delle ALT, ciò che suggerisce che le risposte al trattamento si approfondiscono nel tempo.

Il programma di sviluppo clinico AZURE dovrà confermare l'elevata efficacia e il profilo di sicurezza di brelovitug in monoterapia e stabilirne il ruolo di terapia di prima linea nell'infezione cronica da HDV

Brelovitug ha dimostrato un profilo favorevole di sicurezza e tollerabilità. Negli studi di fase 2 non sono stati segnalati eventi avversi gravi, di grado 3 o superiore, né interruzioni dovute ad eventi avversi. A differenza di alcune terapie sperimentali per l'HDV, non sono stati osservati picchi di ALT clinicamente significativi durante il trattamento. Gli eventi avversi più comuni sono stati lievi reazioni al sito di iniezione e occasionali sintomi simil-influenzali, a supporto della fattibilità della somministrazione sottocutanea a lungo termine.

Complessivamente, le evidenze cliniche disponibili indicano che brelovitug, è molto efficace, dotato di una potente attività antivirale contro HDV. Il costante raggiungimento di risposte virologiche quasi universali, unito a tassi favorevoli di normalizzazione delle ALT e a un eccellente profilo di sicurezza, distingue brelovitug come una delle terapie sperimentali più promettenti per l'infezione cronica da HDV. A differenza degli approcci di combinazione che richiedono più farmaci, brelovitug ha dimostrato notevole efficacia in monoterapia, semplificando potenzialmente il trattamento pur mantenendo risposte antivirali durature.

I promettenti risultati di fase 2 hanno portato all'avvio dell'ulteriore programma di sviluppo clinico globale del programma AZURE di fase 3. Mentre AZURE-1 è uno studio di fase 2b/3 che valuta il dosaggio settimanale e mensile di brelovitug rispetto al trattamento ritardato in pazienti con infezione cronica da HDV naive al trattamento, AZURE-2 è uno studio di fase 3 *head-to-head* che confronta brelovitug settimanale con BLV giornaliera. AZURE-4 sta valutando brelovitug rispetto al trattamento ritardato in una popolazione globale più ampia, e AZURE-5 sta valutando i pazienti che passano da BLV a brelovitug. Insieme, questi studi registrativi sono progettati per confermare l'efficacia e la sicurezza di brelovitug e stabilirne il ruolo come terapia di prima linea per l'infezione cronica da HDV.

1. Asselah T, Rizzetto M. Hepatitis D Virus Infection. N Engl J Med. 2023; 389(1):58-70.
2. Asselah T, Chulanov V, Lampertico P, et al. Bulevirtide Combined with Pegylated Interferon for Chronic Hepatitis D. N Engl J Med. 2024; 391(2):133-143.
3. Asselah T, Chattergoon MA, Jucov A, et al. SOLSTICE Trial Investigators. A Phase 2 Trial of Tobevibart plus Elebsiran in Hepatitis D. N Engl J Med. 2026; 394(4):343-353.
4. Agarwal K, Jucov A, Dobryanska M, et al. Brelovitug (BJT-778) Monotherapy Achieved 100% Virologic Response and up to 82% Combined Endpoint of Virologic Response and ALT Normalization at Week 48 in Phase 2 Study in Chronic Hepatitis D (CHD). AASLD 2025, oral 0009.

Infezione da EBV come evento scatenante della colangite sclerosante primitiva

Dario Roccatello
Professore Emerito dell'Università di Torino, Centro Universitario di Eccellenza e Alta Specializzazione di Riferimento Regionale per le Malattie Nefrologiche, Reumatologiche e Rare, Ospedale San Giovanni Bosco e Università di Torino

La colangite sclerosante primitiva (CSP) è una malattia progressiva caratterizzata da infiammazione cronica e fibrosi dei dotti biliari che progredisce verso cirrosi e insufficienza epatica. Non ne è perfettamente nota la patogenesi, ma predisposizione genetica e disregolazione del sistema immunitario sembrano giocare un ruolo importante. È una malattia rara con una prevalenza di 1 caso su 10.000 nei paesi occidentali. Non esistono terapie mediche efficaci e il trapianto di fegato rappresenta l'unica opzione nelle fasi più avanzate. Nonostante la bassa incidenza (1:100.000/anno) si stima che il 10% dei trapianti di fegato sia effettuato per CSP. La recidiva post trapianto peraltro può raggiungere il 30-40%, suggerendo la persistenza di un *trigger* che resiste alla terapia immunosoppressiva antirigetto. L'identificazione degli antigeni coinvolti nella cronica attivazione del sistema immunitario rappresenta pertanto un rilevante obiettivo di ricerca nella patogenesi della CSP.

Lo studio su Nature Medicine

Un recente studio pubblicato su *Nature Medicine* si è proposto di indagare l'associazione della CSP con specifici alleli HLA (in particolare l'aplotipo ancestrale 8.1) e di identificare i bersagli antigenici dei linfociti T che infiltrano il fegato e che sono caratterizzati da un'espansione oligoclonale. Lo studio riporta la più ampia e integrata analisi mai condotta sulle risposte immunitarie adattative nella CSP. Vi sono riportati i risultati del repertorio di sequenziamento dei *T cell receptor* di oltre 1.400 individui e il profilo anticorpale rilevato nel sangue e nel fegato dei pazienti testato contro alcune centinaia di migliaia di antigeni batterici e virali mediante il metodo ad altissima risoluzione del *phage immunoprecipitation sequencing*.
Gli autori hanno sequenziato il repertorio *T Cell Receptor beta* di 504 pazienti con CSP e 904 controlli sani. Utilizzando un approccio statistico già validato in studi su Citomegalovirus, SARS CoV 2 e malattia di Lyme, hanno identificato 136 clonotipi primari associati alla CSP

Dallo studio emerge un quadro coerente del coinvolgimento specifico del virus di Epstein-Barr in individui geneticamente predisposti

espansi tramite *clustering* in 1.008 clonotipi associati alla CSP. Questi clonotipi sono risultati significativamente più numerosi nei pazienti rispetto ai controlli, erano presenti nel fegato più ancora che nel sangue e non erano correlati a sesso o durata della malattia.
Gli autori hanno analizzato la distribuzione dei clonotipi associati a CSP in relazione agli alleli HLA. È stato osservato che i clonotipi sono fortemente arricchiti nei portatori dell'aplotipo ancestrale 8.1, che include HLA B08:01*, HLA DRB103:01* e DQA105:01-DQB102:01**. Il carico di clonotipi CSP associati mostrava la sua massima espressione nei pazienti portatori degli alleli a rischio. Ed era minimo nei controlli non portatori a suggerire che la risposta immunitaria fosse geneticamente programmata e non casuale.

Clonotipi associati alla CSP

Confrontando i clonotipi associati alla CSP con *database* pubblici (VDJdb, McPAS TCR) e con dati sperimentali (MIRA assay), è emerso che solo i clonotipi specifici per virus di Epstein-Barr (EBV) risultavano significativamente *arricchiti* nella CSP. In particolare, i clonotipi riconoscevano EBNA3 (*Epstein–Barr virus nuclear antigen 3*), proteina definita della *latenza* e BZLF1 (BamHI Z *fragment leftward open reading frame 1*), una proteina chiave della fase litica del virus, che induce tumori e infetta principalmente le cellule B del 95% della popolazione umana e induce l'espressione di altri geni virali nelle fasi di progressione della malattia ed è coinvolta nella conversione del virus dalla forma latente a quella litica.
Gli autori hanno anche confrontato il carico di clonotipi CSP associati con cirrosi biliare primitiva, epatite au-

toimmune, morbo di Crohn e colite ulcerosa. In tutti i casi, la *firma immunitaria* è risultata specifica della CSP e non condivisa con altre malattie epatiche o intestinali a suggerire che la risposta anti EBV non fosse un epifenomeno dell'infiammazione cronica, ma una caratteristica distintiva della CSP.

Relativamente all'analisi del repertorio anticorpale, impiegando il metodo del *phage immunoprecipitation sequencing*, che permette di testare anticorpi contro 357.000 antigeni, hanno mostrato che:

- i 120 pazienti con CSP esaminati avevano un carico anticorpale anti EBV più elevato dei 202 controlli
- gli anticorpi monoclonali isolati dal fegato riconoscevano antigeni EBV
- le risposte anticorpali e *T Cell Receptor* convergevano sugli stessi antigeni virali

a rafforzare l'ipotesi di un coinvolgimento diretto di EBV nella patogenesi della CSP.

Infine, analizzando dati clinici di oltre 116 milioni di persone, gli autori hanno rilevato che la mononucleosi infettiva (l'infezione sintomatica indotta da EBV) è associata a un rischio 12 volte maggiore di sviluppare CSP (OR = 12; IC 95%: 6.3–22.9).

Questo dato epidemiologico è coerente con le evidenze immunologiche e suggerisce che un'infezione primaria sintomatica da EBV possa rappresentare un evento scatenante in individui geneticamente predisposti.

In questo lavoro viene pertanto proposto un modello nel quale individui portatori di specifici alleli HLA (soprattutto HLA B08:01 e HLA DRB103:01) presentano in modo preferenziale determinati epitopi EBV. L'infezione da EBV - soprattutto se sintomatica - induce una risposta T e B particolarmente intensa e persistente. Alcuni clonotipi EBV specifici che si espandono e sviluppano una restrizione oligoclonale infiltrano il fegato e questa risposta immunitaria aberrante promuove infiammazione cronica dei dotti biliari, fibrosi e progressione della CSP. In sintesi, da questa monumentale raccolta di evidenze emerge un quadro coerente di coinvolgimento specifico di EBV nella patogenesi della CSP, mediato da risposte T e B convergenti, condizionate dal *background* genetico HLA.

La possibilità di inquadrare la colangite sclerosante primitiva come malattia immunovirale apre la strada a nuovi scenari della ricerca terapeutica

Le implicazioni dello studio

Ancorché lo studio non affronti specificamente aspetti terapeutici, le implicazioni sono molteplici. La CSP potrebbe essere ripensata come una malattia immunovirale HLA dipendente, simile ad altre condizioni in cui un *trigger* infettivo si combina con una predisposizione genetica. L'EBV potrebbe costituire un *target* terapeutico nella CSP e la modulazione selettiva dei clonotipi T cell EBV specifici potrebbe rappresentare una potenziale strategia innovativa.

1. ElAbd H, Pesesky M, Innocenti G, et al. T and B cell responses against Epstein-Barr virus in primary sclerosing cholangitis. Nat Med. 2025;31(7):2306-2316.

Vaccinazioni in gravidanza: l'immunizzazione materna come strategia di protezione

Angela Bechini
Dipartimento di Scienze della Salute (Sezione di Igiene, Medicina Preventiva, Infermieristica e Sanità Pubblica), Università degli Studi di Firenze

Negli ultimi decenni la vaccinazione in gravidanza è passata dall'essere una pratica limitata a specifiche condizioni di rischio ad una vera e propria strategia di sanità pubblica. Oggi il concetto di immunizzazione materna identifica un approccio preventivo che mira a proteggere contemporaneamente tre soggetti: la donna in gravidanza, il feto e il neonato. Si tratta di una delle aree più dinamiche della vaccinologia moderna, in continua evoluzione grazie a nuovi vaccini e solide evidenze scientifiche.

Gravidanza: una condizione particolare?

La gravidanza è caratterizzata da profonde modificazioni fisiologiche, endocrine e immunologiche necessarie a consentire la crescita del feto e il mantenimento della tolleranza della diade madre-feto. Contrariamente a quanto si riteneva in passato, la gestante non presenta una condizione di immunodepressione generalizzata; tuttavia, la risposta immunitaria viene modulata e associata a importanti adattamenti cardiovascolari e respiratori che possono rendere più grave il decorso di alcune infezioni.

L'esperienza maturata con l'influenza stagionale e, più recentemente, con la pandemia da SARS-CoV-2 ha evidenziato come alcune infezioni respiratorie possano associarsi in gravidanza a un aumento del rischio di ospedalizzazione, polmonite, ricovero in terapia intensiva, parto pretermine e complicanze ostetriche. Analogamente, il virus respiratorio sinciziale (RSV) può determinare quadri clinici significativi sia nella madre sia nel neonato.

La prevenzione vaccinale assume pertanto una triplice valenza: proteggere la salute materna durante la gravidanza, ridurre il rischio di esiti avversi per il nascituro e garantire una protezione nei primi mesi di vita del neonato.

Nei primi mesi di vita il bambino si trova infatti in una condizione di particolare vulnerabilità. Il suo sistema immunitario è ancora immaturo e molte vaccinazioni del calendario infantile non sono ancora state somministrate o non hanno ancora indotto una protezione completa. È proprio in questa fase che si concentra il rischio di forme gravi di pertosse, influenza e altre infezioni respiratorie.

La vaccinazione in gravidanza mira a proteggere madre, feto e neonato, e rappresenta un momento strategico per la prevenzione delle malattie infettive

La natura ha previsto un efficace sistema di difesa: durante la gravidanza gli anticorpi materni (IgG) attraversano la placenta grazie al recettore neonatale Fc (FcRn) e raggiungono la circolazione fetale. Il trasferimento anticorpale aumenta progressivamente con l'età gestazionale e raggiunge la massima efficienza nel terzo trimestre.

In questo modo il neonato nasce già dotato di un patrimonio anticorpale che lo protegge nei primi mesi di vita, la cosiddetta *finestra di vulnerabilità*, in attesa che possa sviluppare una propria immunità attiva attraverso le vaccinazioni raccomandate nell'infanzia (**Figura 1**). Su questo meccanismo biologico si fonda il razionale dell'immunizzazione materna.

Le vaccinazioni oggi raccomandate

In Italia, la vaccinazione contro difterite-tetano-pertosse (dTpa), influenza e COVID-19 è raccomandata e offerta gratuitamente in gravidanza secondo le indicazioni del *Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale* e delle circolari del *Ministero della Salute* (**Tabella 1**).

La vaccinazione contro difterite-tetano-pertosse (dTpa) rappresenta la misura più efficace per prevenire la pertosse nel neonato. La malattia continua, infatti, a causare ricoveri e decessi nei lattanti troppo piccoli per



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.

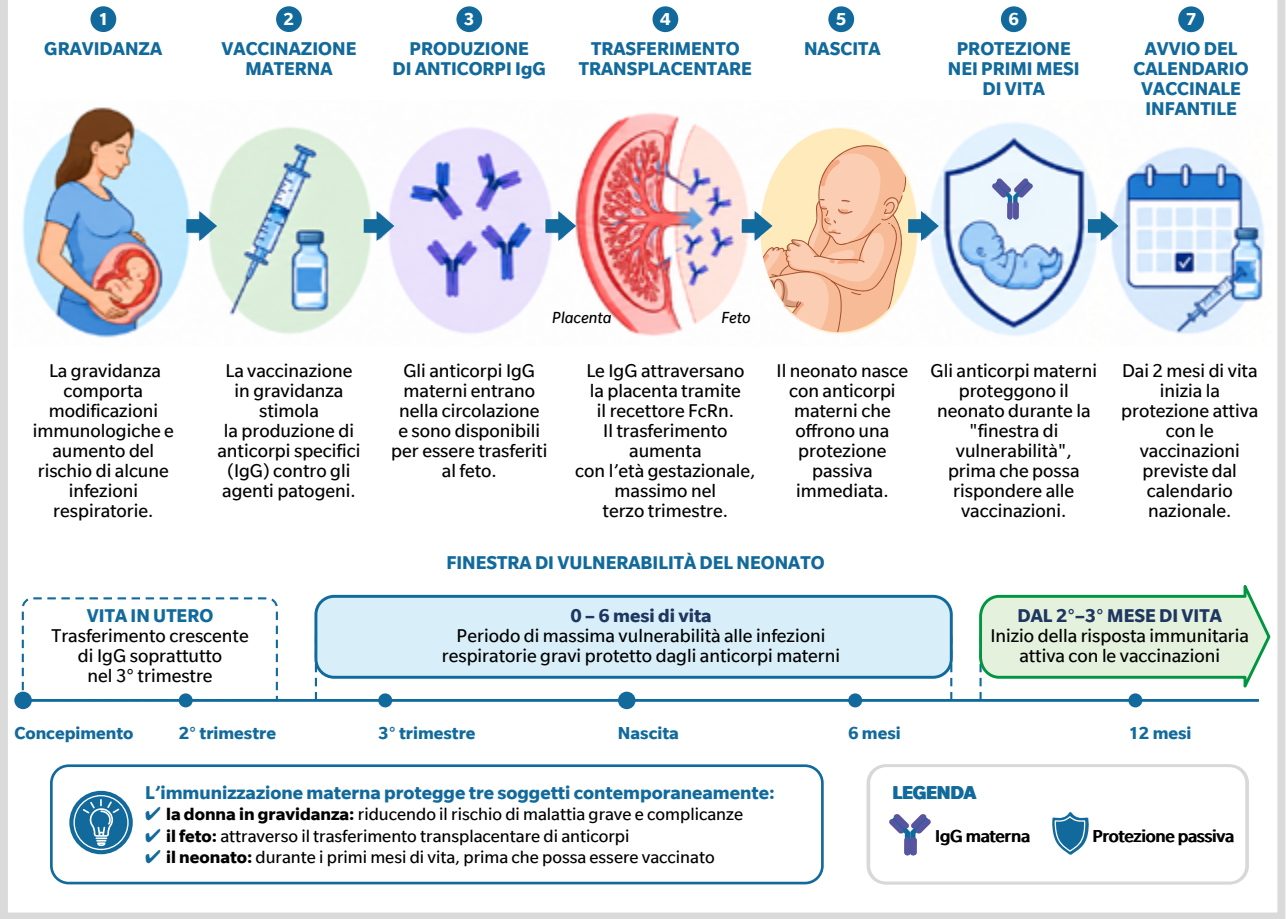
▼ VOCABRIA e REKAMBYS sono medicinali sottoposti a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sito web dell'Agenzia Italiana del Farmaco.

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

Fig. 1 **La finestra di vulnerabilità del neonato e il ruolo dell'immunizzazione materna**



essere vaccinati. Secondo l'*European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC), tra il 2011 e il 2022 oltre il 95% dei decessi infantili per pertosse nell'UE/SEE si è verificato nei lattanti di età inferiore ai sei mesi, confermando il ruolo cruciale dell'immunizzazione materna.

Anche la vaccinazione antinfluenzale riveste un ruolo fondamentale. L'influenza contratta in gravidanza può essere associata a complicanze respiratorie severe e a esiti sfavorevoli della gravidanza, mentre la protezione trasferita al neonato contribuisce a ridurre il rischio di malattia nei primi mesi di vita. La vaccinazione antinfluenzale in gravidanza ha dimostrato, nei *trial* clinici, un'efficacia di circa il 50% nel prevenire l'influenza confermata in laboratorio nei lattanti fino a sei mesi di vita, grazie al trasferimento transplacentare degli anticorpi materni.

La vaccinazione anti-COVID-19 rappresenta un esempio di raccomandazione *evidence-based*. Le evidenze raccolte durante la pandemia hanno consolidato il ruolo della vaccinazione anti-COVID-19 in gravidanza. Studi osservazionali hanno confermato la sicurezza dei vaccini a mRNA, la protezione della madre dalle forme gravi di malattia e la riduzione del rischio di ospedalizzazione nei lattanti grazie al trasferimento transplacentare degli anticorpi. Il progressivo accumulo di queste evidenze ha portato il *Ministero della Salute* a raccomandarne attivamente la somministrazione durante la gravidanza (**Tabella 1**).

Il trasferimento anticorpale aumenta progressivamente con l'età gestionale, raggiungendo la massima efficienza nel corso del terzo trimestre

Un elemento comune a tutte queste vaccinazioni è il favorevole rapporto beneficio-rischio, ampiamente confermato dalle evidenze scientifiche e dai sistemi di sorveglianza *post-marketing*.

I vaccini vivi attenuati (MPR e varicella) sono controindicati in gravidanza e da programmare prima del concepimento o nel post-partum. Solo in situazioni particolari, come il rischio elevato di esposizione alla

Tab. 1 **Vaccinazioni raccomandate in gravidanza in Italia e timing di somministrazione**

Vaccino	Raccomandazione	Timing di somministrazione	Obiettivo principale
dTpa (difterite-tetano-pertosse acellulare)	Raccomandata ad **ogni gravidanza**, indipendentemente dallo stato vaccinale precedente	27ª-36ª settimana (preferibilmente 27ª-32ª)	Protezione del neonato dalla pertosse mediante trasferimento transplacentare di anticorpi
Vaccino antinfluenzale inattivato	Raccomandato durante ogni stagione influenzale	**Qualsiasi trimestre** di gravidanza	Riduzione delle complicanze materne e protezione del lattante nei primi mesi di vita
Vaccino anti-COVID-19	Raccomandato secondo le indicazioni nazionali vigenti	**Qualsiasi trimestre** di gravidanza	Prevenzione delle forme gravi nella madre e protezione del neonato
Vaccino materno contro RSV	Raccomandato secondo le indicazioni nazionali/regionali vigenti	24ª-36ª settimana di gestazione*	Protezione del neonato dalle forme gravi di infezione da virus respiratorio sinciziale

* Secondo le indicazioni autorizzative e i programmi regionali/nazionali

Adattata dal PNPV 2023-2025 e dalle circolari del Ministero della Salute

La vaccinazione materna contro RSV amplia l'offerta di vaccinazioni raccomandate in gravidanza per ridurre il rischio di complicanze, forme gravi di malattia e ospedalizzazione

febbre gialla, la vaccinazione può essere valutata caso per caso sulla base del rapporto rischio-beneficio. In tal senso, la gravidanza rappresenta anche un'importante occasione per verificare lo stato vaccinale della donna e programmare eventuali vaccinazioni di recupero.

Il futuro è già qui: il vaccino contro RSV

Tra le principali novità degli ultimi anni vi è la vaccinazione materna contro RSV. Lo studio registrativo MATISSE ha dimostrato un'efficacia dell'81.8% contro la malattia grave nei primi 90 giorni di vita e del 69.4% entro sei mesi, con un favorevole profilo di sicurezza materno-fetale. La vaccinazione si inserisce in una strategia più ampia che comprende anche l'immunizzazione passiva del neonato mediante anticorpi monoclonali a lunga durata d'azione.

Le società scientifiche italiane raccomandano un approccio integrato lungo il percorso nascita, nel quale le due strategie rappresentano strumenti complementari della programmazione sanitaria. Essenziale è l'integrazione dei percorsi assistenziali e dei flussi informativi madre-neonato, indispensabile per evitare sia duplicazioni sia mancate opportunità preventive.

Dalle evidenze alla pratica clinica

Nonostante le raccomandazioni e la disponibilità gratuita delle vaccinazioni in gravidanza, le coperture vaccinali rimangono ancora inferiori agli obiettivi auspicati. Alcuni dati disponibili nel nostro Paese riportano una copertura della vaccinazione dTpa del 43.0% nel 2019 e del 47.3% nel 2020, con un incremento verosimilmente correlato alla maggiore percezione del rischio di malattie infettive durante la pandemia da SARS-CoV-2. Tali valori risultavano comunque inferiori a quelli osservati in altri Paesi europei, come Belgio (64%) e Regno Unito (50-62%).

Numerosi studi internazionali e italiani hanno dimostrato che la raccomandazione attiva da parte dei professionisti sanitari rappresenta il principale determinante dell'adesione alle vaccinazioni in gravidanza. Ginecologi, ostetriche, medici di medicina generale, pediatri e operatori dei servizi vaccinali svolgono quindi un ruolo determinante nel favorire l'accettazione della vaccinazione materna attraverso un *counselling* basato sulle evidenze.

L'integrazione delle vaccinazioni nel percorso nascita e nei *Percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziali* (PDTA) dedicati alla gravidanza rappresenta uno strumento fondamentale per garantire un'offerta vaccinale tempestiva, uniforme e appropriata.

Conclusioni

L'immunizzazione materna è oggi una strategia consolidata, sicura ed efficace per proteggere contemporaneamente madre, feto e neonato. Le vaccinazioni contro

Il principale determinante dell'adesione vaccinale in gravidanza è rappresentato dal counselling attivo da parte delle figure sanitarie che seguono la gravidanza

pertosse, influenza e COVID-19 rappresentano ormai uno standard dell'assistenza prenatale, mentre l'introduzione della vaccinazione materna contro RSV amplia ulteriormente le opportunità di prevenzione nei primi mesi di vita. La gravidanza rappresenta inoltre un momento privilegiato per verificare lo stato vaccinale della donna e programmare eventuali vaccinazioni di recupero nel periodo post-partum. La sfida dei prossimi anni sarà trasformare le solide evidenze scientifiche disponibili in un'offerta vaccinale sempre più equa, integrata e accessibile, affinché ogni gravidanza rappresenti una concreta opportunità di prevenzione.

1. Etti M, Calvert A, Galiza E, et al. Maternal vaccination: a review of current evidence and recommendations. Am J Obstet Gynecol. 2022;226(4):459-474.
2. Jamieson DJ, Munoz FM, Rasmussen SA. Maternal Immunization. Obstet Gynecol. 2026;147(5):661-678.
3. Abu-Raya B, Maertens K, Edwards KM, et al. Global Perspectives on Immunization During Pregnancy and Priorities for Future Research and Development: An International Consensus Statement. Front Immunol. 2020;11:1282.
4. McMillan M, Clarke M, Parrella A, et al. Safety of Tetanus, Diphtheria, and Pertussis Vaccination During Pregnancy: A Systematic Review. Obstet Gynecol. 2017;129(3):560-573.
5. Kampmann B, Madhi SA, Munjal I, et al. MATISSE Study Group. Bivalent Prefusion F Vaccine in Pregnancy to Prevent RSV Illness in Infants. N Engl J Med. 2023;388(16):1451-1464.
6. Bonito B, Balzi D, Boccalini S, et al. Descriptive Observational Study of Tdap Vaccination Adhesion in Pregnant Women in the Florentine Area (Tuscany, Italy) in 2019 and 2020. Vaccines (Basel). 2021;9(9):955.
7. Seravalli V, Romualdi I, Ammar O, et al. Vaccination coverage during pregnancy and factors associated with refusal of recommended vaccinations: An Italian cross sectional study. Vaccine X. 2024;18:100483.
8. Geoghegan S, Shuster S, Butler KM, et al. Understanding Barriers and Facilitators to Maternal Immunization: A Systematic Narrative Synthesis of the Published Literature. Matern Child Health J. 2022;26(11):2198-2209.
9. Ministero della Salute. Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2023-2025. Roma: Ministero della Salute; 2023. Disponibile online: https://www.salute.gov.it/new/it/tema/vaccinazioni/piano-nazionale-prevenzione-vaccinale/
10. ECDC. European Centre for Disease Prevention and Control. Increase of pertussis cases in the EU/EEA, 8 May 2024. Stockholm: ECDC; 2024.

Intelligenza artificiale nelle IBD: rivoluzione imminente?

Fabio Salvatore Macaluso
U.O.S.D. Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali, A.O. "Villa Sofia-Cervello", Palermo

L'intelligenza artificiale (*Artificial Intelligence*, AI) sta entrando rapidamente nella pratica gastroenterologica, e le malattie infiammatorie croniche intestinali (IBD) rappresentano uno dei campi in cui le applicazioni risultano più promettenti. Un recente *position paper* della *European Crohn's and Colitis Organization* (ECCO) ha analizzato le principali aree di sviluppo dell'AI in IBD, sottolineando come essa potrebbe modificare in modo sostanziale la stratificazione prognostica, il monitoraggio della malattia e la personalizzazione terapeutica nei prossimi anni.

Comprendere il linguaggio dell'AI

Con il termine intelligenza artificiale (AI) si indicano sistemi informatici capaci di eseguire compiti tipicamente associati al ragionamento umano. Nel *position paper* ECCO vengono citate alcune branche dell'AI con grandi potenzialità di applicazione nell'ambito delle IBD.
Una delle principali branche dell'AI è il *machine learning*, cioè l'utilizzo di algoritmi che apprendono dai dati e identificano *pattern* ricorrenti utili per fare classificazioni o previsioni. Una sottocategoria del *machine learning* è il *deep learning*, basato su reti neurali artificiali particolarmente efficaci nell'analisi di immagini, segnali biologici e grandi quantità di dati complessi. I *Large Language Models* (LLM), come *ChatGPT*, rappresentano invece modelli addestrati su enormi quantità di testo e capaci di comprendere e generare linguaggio naturale.

AI nelle metodiche diagnostiche

L'applicazione dell'AI alle metodiche diagnostico-strumentali rappresenta probabilmente il settore più vicino alla pratica clinica quotidiana.
Nelle IBD, i sistemi di *deep learning* sono stati utilizzati per valutare automaticamente l'attività endoscopica, distinguere tra colite ulcerosa e malattia di Crohn, e ridurre la variabilità inter-osservatore. Esistono già numerosi studi dedicati all'endoscopia *AI-assisted*, soprattutto con l'obiettivo di standardizzare il *grading* endoscopico e migliorare il riconoscimento precoce di infiammazione e displasia.
Anche in radiologia e in ambito di ecografia intestinale l'AI sta assumendo un ruolo crescente tramite metodiche di radiomica, cioè di estrazione automatizzata di caratteristiche quantitative da immagini radiologiche o ecografiche, non immediatamente riconoscibili dall'occhio umano. In particolare, Modelli radiomici applicati a entero-RM ed ecografia intestinale possono estrarre caratteristiche quantitative associate ad attività infiammatoria, fibrosi e rischio evolutivo. L'interesse clinico principale riguarda quindi la possibilità di distinguere componente infiammatoria e fibrostenotica nelle stenosi della malattia di Crohn, uno dei principali *unmet need* nella gestione clinica.
L'istologia digitale rappresenta un ulteriore settore in rapida evoluzione. Sistemi di AI applicati alla *digital pathology* sono stati utilizzati per quantificare infiltrato infiammatorio, alterazioni architetturali e guarigione istologica. L'interesse verso l'AI in istologia deriva soprattutto dalla necessità di ridurre la variabilità inter-osservatore e ottenere *endpoint* più standardizzati e riproducibili.

L'AI rappresenta una delle principali aree di innovazione per la gestione clinica delle malattie infiammatorie intestinali

Cartella clinica elettronica, NLP e LLM

Una quota rilevante delle informazioni cliniche nelle IBD è contenuta in testo libero: referti endoscopici, lettere di dimissione, note ambulatoriali, descrizioni radiologiche, e così via. Le tecniche di *Natural Language Processing* (NLP) consentono di estrarre automaticamente queste informazioni. Secondo il documento ECCO, i sistemi NLP hanno già mostrato elevata accuratezza nell'identificazione di pazienti con malattia di Crohn o rettocolite ulcerosa a partire dalle cartelle cliniche elettroniche. Da esse, i LLM potrebbero supportare il clinico nella sintesi dei dati longitudinali,

nella generazione automatica di *report* e nella comunicazione con il paziente.
Tuttavia, il *paper* ECCO sottolinea anche i rischi legati ai LLM. Il principale è rappresentato dalle cosiddette *hallucination*, cioè la generazione di informazioni inesistenti ma formulate in modo convincente. Per questo motivo gli LLM non possono essere considerati sistemi autonomi decisionali e richiedono sempre supervisione medica.

Wearable device e monitoraggio remoto

Il monitoraggio remoto rappresenta un'altra area di grande sviluppo. *Smartwatch*, sensori indossabili e dispositivi biometrici consentono una raccolta continua di dati fisiologici, superando il tradizionale monitoraggio *episodico*. Tra i parametri studiati nelle IBD vi sono: frequenza cardiaca, qualità del sonno, attività fisica, temperatura corporea, biomarcatori nel sudore. L'*heart rate variability*, cioè la variabilità dell'intervallo tra battiti cardiaci consecutivi, rappresenta, ad esempio, un indice indiretto dell'attività del sistema nervoso autonomo ed è stata correlata a stress e attività infiammatoria. Alcuni studi hanno mostrato che modificazioni nella qualità del sonno e parametri respiratori possono precedere clinicamente il *flare* di malattia anche di diverse settimane.

Multiomica e medicina di precisione

Le IBD rappresentano malattie estremamente eterogenee dal punto di vista clinico, biologico e prognostico. Pazienti apparentemente simili possono avere evoluzioni differenti, sviluppare complicanze diverse e mostrare risposte terapeutiche non sovrapponibili. È proprio in questo scenario che il *position paper* ECCO colloca il principale potenziale dell'intelligenza artificiale: la costruzione di modelli di medicina di precisione capaci di integrare grandi quantità di dati clinici, biologici e molecolari.
Il concetto centrale è quello di multiomica. L'integrazione di genomica, trascrittomica, proteomica, metabolomica e microbioma permette infatti di ottenere una caratterizzazione molto più profonda del singolo paziente rispetto ai tradizionali parametri clinici. In particolare, gli algoritmi di *machine learning* sono stati utilizzati per identificare firme molecolari associate a attività di malattia, rischio di progressione, probabilità di *flare*, risposta o perdita di risposta terapeutica, e identificazione di nuovi *target* terapeutici.
Uno degli aspetti più interessanti riguarda la predizione della risposta ai farmaci biologici. Alcuni studi hanno identificato specifici profili microbiotici e metabolici associati alla risposta a vedolizumab o anti-TNF, aprendo la prospettiva di una scelta terapeutica realmente personalizzata. Il documento ECCO sottolinea inoltre come l'AI possa contribuire alla stratificazione prognostica precoce. L'obiettivo futuro è identificare fin dall'esordio i pazienti a maggiore rischio di evoluzione aggressiva, complicanze fibrostenotiche o chirurgia, adattando precocemente l'intensità terapeutica.
Dal punto di vista del *management* clinico, quindi, il potenziale più concreto consiste probabilmente nell'integrazione tra dati multiomici, *imaging*, biomarcatori e cartella clinica elettronica all'interno di modelli predittivi dinamici.

L'applicazione dell'AI consentirebbe una migliore stratificazione prognostica e una personalizzazione terapeutica più accurata

Fig. 1 **Intelligenza artificiale e malattie infiammatorie intestinali: Pro e Contro**

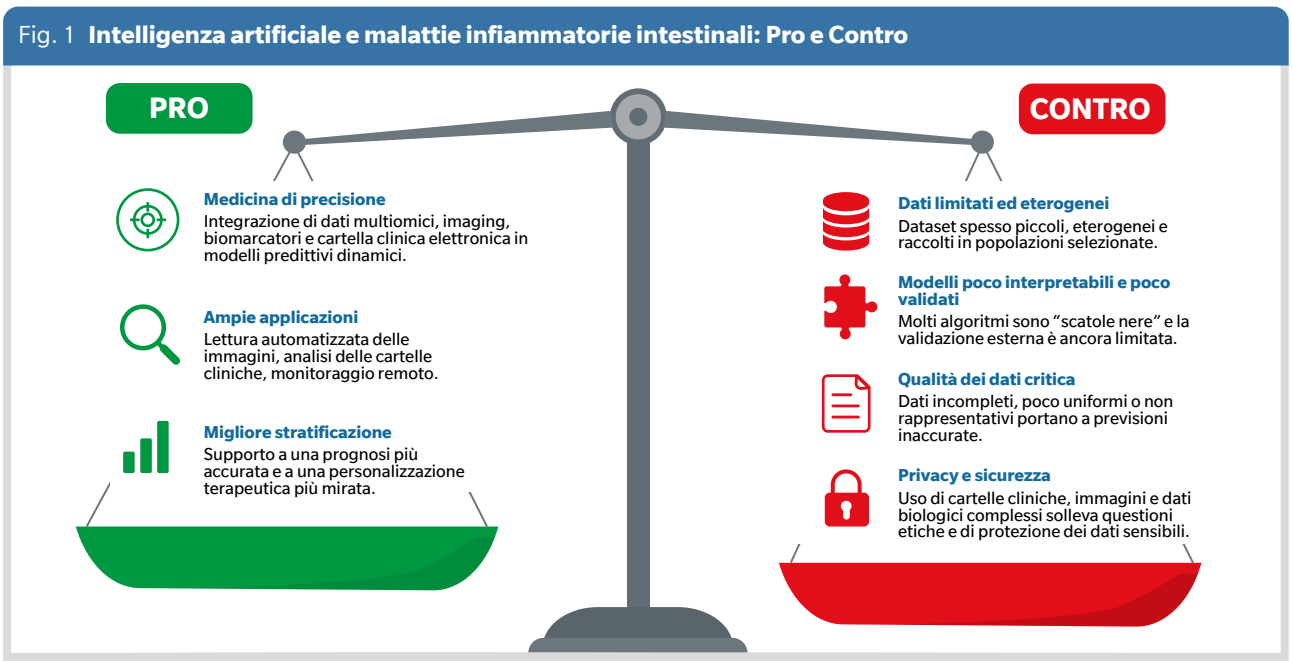
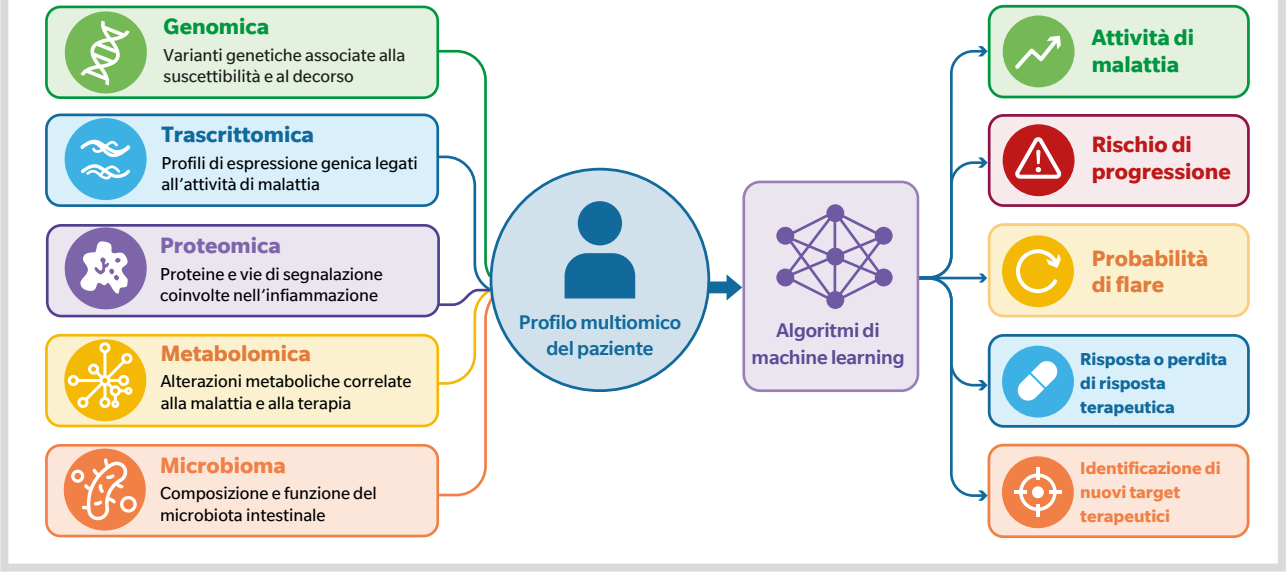


Fig. 2 **Multiomica nelle malattie infiammatorie intestinali**



Nonostante l'elevato potenziale, il documento ECCO sottolinea anche i limiti attuali. I *dataset* disponibili sono spesso piccoli ed eterogenei, molti modelli risultano scarsamente interpretabili e la validazione esterna è ancora limitata. Inoltre, uno dei principali problemi riguarda la qualità dei dati utilizzati per *addestrare* gli algoritmi. Se i dati sono incompleti, poco uniformi o raccolti in popolazioni molto selezionate (ad esempio, solo in centri altamente specializzati), anche le previsioni dell'AI possono risultare inaccurate. Devono inoltre essere considerati aspetti legati alla *privacy* e alla protezione dei dati sensibili, particolarmente rilevanti quando vengono utilizzate cartelle cliniche elettroniche, immagini o dati biologici complessi.

L'intelligenza artificiale rappresenta una delle principali aree di innovazione nelle IBD. Le applicazioni spaziano dalla medicina di precisione alla lettura automatizzata delle immagini, dall'analisi delle cartelle cliniche al monitoraggio remoto. Il principale ambito di sviluppo appare oggi quello della medicina di precisione, attraverso l'integrazione di dati multiomici, *imaging*, biomarcatori e informazioni cliniche longitudinali. In prospettiva, questi strumenti potrebbero consentire una migliore stratificazione prognostica e una personalizzazione terapeutica sempre più accurata.

Nel prossimo futuro è probabile che l'AI diventi parte integrante della gestione delle IBD. Tuttavia, molte tecnologie richiedono ancora validazione clinica, standardizzazione metodologica e integrazione nei *workflow* assistenziali. Per il gastroenterologo, il punto centrale non sarà sostituire il ragionamento clinico con l'algoritmo, ma utilizzare l'AI come strumento capace di integrare grandi quantità di dati, migliorare la standardizzazione e supportare decisioni sempre più personalizzate.

1. Kopylov U, Verstockt B, Marigorta UM, et al. Results of the Ninth Scientific Workshop of the European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO): Artificial Intelligence in medical management and precision medicine. J Crohns Colitis. 2026;20(4):jjaf134.
2. Zulqarnain F, Rhoads SF, Syed S. Machine and deep learning in inflammatory bowel disease. Curr Opin Gastroenterol. 2023;39(4):294-300.
3. Stidham RW, Takenaka K. Artificial intelligence for disease assessment in inflammatory bowel disease: how will it change our practice? Gastroenterology. 2022;162(5):1493-1506.
4. Ahmad HA, East JE, Panaccione R, et al. Artificial Intelligence in Inflammatory Bowel Disease Endoscopy: Implications for Clinical Trials. J Crohns Colitis. 2023;17(8):1342-1353.
5. Nguyen NH, Martinez I, Atreja A, et al. Digital Health Technologies for Remote Monitoring and Management of Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review. Am J Gastroenterol. 2022;117(1):78-97.
6. Rowan C, Hirten R. The future of telemedicine and wearable technology in IBD. Curr Opin Gastroenterol. 2022;38(4):373-381.
7. Iacucci M, Parigi TL, Del Amor R, et al. Artificial intelligence enabled histological prediction of remission or activity and clinical outcomes in ulcerative colitis. Gastroenterology. 2023;164(7):1180-1188.e2.
8. Alyami AS, O'Sullivan S, McCann JW, Cronin CG. The Role of Radiomics in Fibrosis Crohn's Disease: A Review. Diagnostics (Basel). 2023;13(9):1623.
9. Colombel JF, Narula N, Peyrin-Biroulet L. Management strategies to improve outcomes of patients with inflammatory bowel diseases. Gastroenterology. 2017;152(2):351-361.e5.

Nuove prospettive farmacologiche contro i batteri Gram-negativi multi-resistenti

Milo Gatti
Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Alma Mater Studiorum Università di Bologna; SSD Farmacologia Clinica, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna

L'incremento delle infezioni causate da patogeni Gram-negativi multi-resistenti rappresenta un problema sempre più crescente per la salute pubblica (1). In particolare, le *Enterobacterales* resistenti ai carbapenemi, *Pseudomonas aeruginosa* con profilo di sensibilità *difficult-to-treat resistant* (DTR), ed *Acinetobacter baumannii* resistente ai carbapenemi sono oggigiorno patogeni considerati ad elevata criticità da parte dell'*Organizzazione Mondiale della Sanità* per la loro propensione a causare infezioni severe, contraddistinte da elevata morbilità e mortalità (1). Per far fronte a questo scenario complesso, negli ultimi dieci anni sono stati sviluppati diversi nuovi beta-lattamici associati ad inibitori delle beta-lattamasi, quali ceftolozane-tazobactam, ceftazidime-avibactam, meropenem-vaborbactam, imipenem-relebactam, cefiderocol, e più recentemente aztreonam-avibactam, sulbactam-durlobactam, e cefepime-enmetazobactam, attualmente raccomandati dalle linee-guida internazionali quale prima linea di trattamento nelle infezioni da patogeni Gram-negativi multi-resistenti (2).
Tuttavia, la pressione selettiva associata al loro utilizzo estensivo ha portato ad un incremento preoccupante dello sviluppo di resistenze ai nuovi beta-lattamici in questi ultimi anni (3). Di conseguenza, alla luce di questo scenario epidemiologico sfavorevole, si impone la stretta necessità di adottare appropriate misure correttive nella pratica clinica al fine di preservare nel tempo l'attività terapeutica dei nuovi farmaci nei confronti dei patogeni Gram-negativi multi-resistenti.

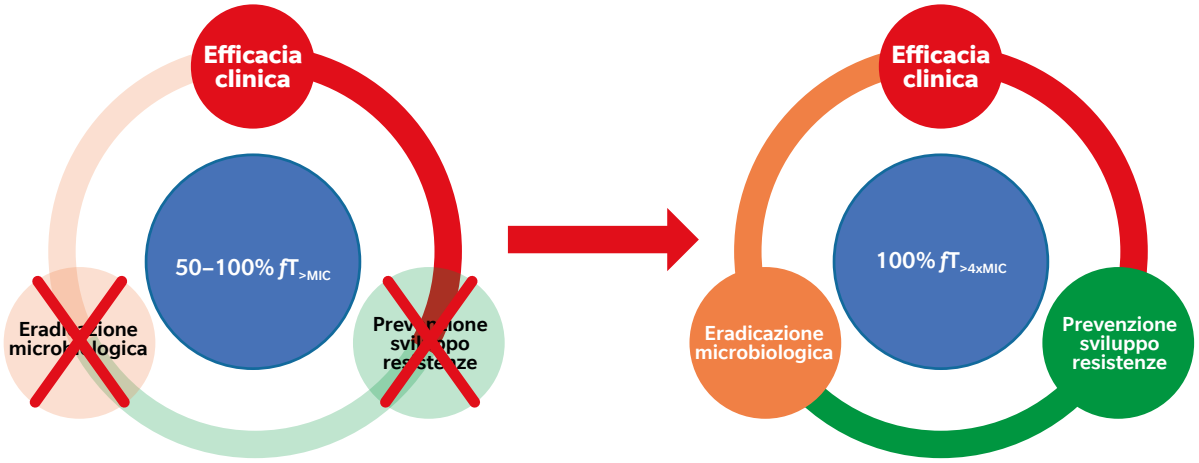
Il concetto di target PK/PD aggressivo

Da una prospettiva farmacologica, massimizzare l'attività dei nuovi beta-lattamici mediante l'utilizzo di *target* farmacocinetici-farmacodinamici più aggressivi si è dimostrato essere uno strumento potenzialmente efficace per contrastare e minimizzare lo sviluppo di resistenza nelle infezioni sostenute da patogeni Gram-negativi (3). Nello specifico, lo spostamento da *target* farmacocinetici-farmacodinamici conservativi (definiti come il 50-100% del tempo in cui le concentrazioni libere di beta-lattamico si mantengono al di sopra della concentrazione minima inibente), tradizionalmente adottati in modelli preclinici e applicati successivamente negli studi registrativi dei nuovi farmaci, a *target* farmacocinetici-farmacodinamici aggressivi (definiti come il 100% del tempo in cui le concentrazioni libere di beta-lattamico si mantengono al di sopra di almeno 4 volte la concentrazione minima inibente del patogeno) rappresenta oggigiorno uno degli strumenti più innovativi nella lotta contro l'antimicrobico resistenza (**Figura 1**) (4). È inoltre doveroso ricordare che in caso di beta-lattamici associati ad inibitori delle beta-lattamasi, diventa imprescindibile il raggiungimento di un *target* farmacocinetico-farmacodinamico aggressivo per entrambe le componenti al fine di massimizzare efficacia clinica e minimizzare l'insorgenza di resistenze (4).

Il concetto di target PK/PD aggressivo rappresenta un cambio di paradigma nel trattamento con beta-lattamici delle infezioni da Gram-negativi multi-resistenti

La spinta decisiva è partita inizialmente da studi preclinici, i quali hanno dimostrato che, per diversi antimicrobici, il raggiungimento di *target* farmacocinetici-farmacodinamici più elevati era necessario al fine di sopprimere l'insorgenza di resistenze nei confronti dei patogeni Gram-negativi rispetto a quelli necessari per garantire l'efficacia clinica (5). Nello specifico, un rapporto tra concentrazione di valle e concentrazione minima inibente di almeno 4 era richiesto per i beta-lattamici nei diversi modelli preclinici (5).
La traslazione di questo concetto in ambito clinico ed il conseguente impatto sull'*outcome* delle infezioni da patogeni Gram-negativi, è ben supportata da una recente

Fig. 1 **Cambio di paradigma da target farmacocinetico-farmacodinamico conservativo ad aggressivo nell'ottimizzazione terapeutica con beta-lattamici**



meta-analisi condotta su 21 studi osservazionali (6). Nello specifico, il raggiungimento di un *target* farmacocinetico-farmacodinamico aggressivo con beta-lattamici si associava significativamente non solo con un miglior *outcome* clinico (OR 1.69; 95%CI 1.15-2.49), ma anche con un ridotto rischio di sviluppo di resistenze (OR 0.06; 95%CI 0.01-0.29) (6). In aggiunta, un recente studio pre-post che ha incluso 228 pazienti affetti da infezione sostenuta da *Klebsiella pneumoniae* producenti KPC, e trattati con ceftazidime-avibactam in terapia mirata, ha dimostrato che l'implementazione di un approccio multidisciplinare nella fase post-intervento, consistente nella somministrazione del farmaco in infusione continua e nell'implementazione di un approccio guidato dal monitoraggio terapeutico dei farmaci (TDM), ha portato alla riduzione significativa dell'insorgenza di resistenze a 90 giorni rispetto alla fase pre-intervento (5.9% vs. 15.5%; p=0.02) (7). Inoltre, il raggiungimento di un *target* farmacocinetico-farmacodinamico aggressivo con ceftazidime-avibactam emergeva come l'unico fattore protettivo sullo sviluppo di resistenze nella fase post-intervento (OR 0.07; 95%CI 0.01-0.69) (7). Similmente, un altro studio *pre-post* effettuato in 85 pazienti trattati con ceftolozane-tazobactam in monoterapia, e somministrato mediante infusione continua per la gestione di polmoniti o batteriemie da *Pseudomonas aeruginosa*, ha dimostrato che l'implementazione di un approccio TDM-guidato si associava ad una riduzione nell'insorgenza di resistenze.

Le strategie adottate in pratica clinica

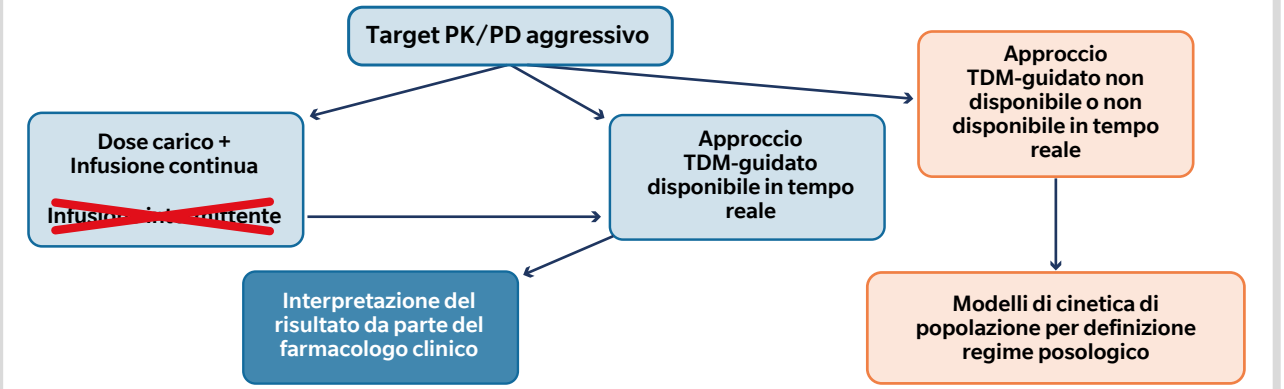
Due principali strategie possono essere adottate nella pratica clinica al fine di massimizzare il raggiungimento di un *target* farmacocinetico-farmacodinamico aggressivo con i beta-lattamici (**Figura 2**).

L'infusione continua e l'approccio TDM-guidato sono le strategie per massimizzare il raggiungimento del target PK/PD aggressivo dei beta-lattamici

Alla luce dell'attività tempo-dipendente mostrata da questi antimicrobici, la somministrazione mediante infusione continua permette di massimizzare il raggiungimento di un *target* farmacocinetico/farmacodinamico aggressivo utilizzando regimi posologici inferiori rispetto a quelli richiesti per l'infusione intermittente. Inoltre, la somministrazione mediante infusione prolungata/continua di beta-lattamici tradizionali si è associata non solo con un minor rischio di mortalità a 90 giorni rispetto all'infusione intermittente in una recente meta-analisi condotta su 18 studi randomizzati controllati (9), ma anche essere l'unico fattore predittivo indipendente capace di ridurre il rischio di fallimento nel raggiungere un *target* farmacocinetico-farmacodinamico aggressivo precoce in una recente meta-analisi che ha incluso 21 studi osservazionali (6).

L'implementazione di un approccio TDM-guidato rappresenta una seconda strategia importante al fine di massimizzare il raggiungimento di un *target* farmacocinetico-farmacodinamico aggressivo con i beta-lattamici nella pratica clinica quotidiana. Questo approccio è supportato da una meta-analisi condotta su 11 studi randomizzati controllati ed osservazionali nella quale l'utilizzo di una strategia guidata dal *therapeutic drug monitoring* per l'ottimizzazione si associava significativamente non solo ad una più elevata eradicazione microbiologica (RR 1.14; 95%CI 1.03-1.27) e ad un migliore

Fig. 2 **Strategie funzionali al raggiungimento di un target farmacocinetico/farmacodinamico aggressivo con i beta-lattamici nella pratica clinica**



outcome clinico (RR 1.17; 95%CI 1.04-1.31) rispetto ad un approccio standard non guidato dal TDM, ma anche ad una maggiore probabilità di raggiungere un *target* farmacocinetico/farmacodinamico ottimale (RR 1.85; 95%CI 1.08-3.16) (10). In particolare, l'utilizzo di una strategia TDM-guidata per l'ottimizzazione del regime posologico dei beta-lattamici diventa maggiormente efficace quando coniugata con l'interpretazione esperta del risultato delle concentrazioni plasmatiche da parte del farmacologo clinico (3). Nell'impossibilità di adottare una strategia TDM-guidata, o della sua mancata disponibilità in tempo reale, potrebbe essere utile fare riferimento a modelli di cinetica di popolazione al fine di selezionare il regime posologico di ciascun beta-lattamico più appropriato al fine di raggiungere un *target* farmacocinetico-farmacodinamico aggressivo a seconda delle caratteristiche fisiopatologiche presentate da ciascun scenario specifico (3).

Conclusioni

Nel complesso, questi risultati promettenti emersi da studi condotti in *real-world* potrebbero supportare l'importanza del raggiungimento di un *target* farmacocinetico-farmacodinamico aggressivo quale strategia efficace nel minimizzare il rischio di sviluppo di resistenze ai beta-lattamici nel trattamento di infezioni sostenute da patogeni Gram-negativi multi-resistenti, di modo da preservare la loro efficacia nel tempo. Nel prossimo futuro, è auspicabile che studi prospettici caratterizzati da un'adeguata numerosità campionaria vengano proposti al fine di supportare ulteriormente questo approccio farmacologico nella lotta contro l'antimicrobico resistenza.

1. Tacconelli E, Carrara E, Savoldi A, et al. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. Lancet Infect Dis. 2018;18(3):318-327.
2. Tamma PD, Heil EL, Justo JA, et al. Infectious Diseases Society of America 2024 Guidance on the Treatment of Antimicrobial-Resistant Gram-Negative Infections. Clin Infect Dis. 2024 Aug 7:ciae403.
3. Gatti M, Pea F. Pharmacological approaches to overcome antimicrobial resistance in gram-negative bacterial infections: current practice and future directions. Expert Opin Pharmacother. 2026;27(4):347-364.
4. Rinaldi M, Gatti M, Giannella M. Avoiding resistance development to newer drugs: open research lines. Clin Microbiol Infect. 2026;32(4):543-553.
5. Sumi CD, Heffernan AJ, Lipman J, Roberts JA, Sime FB. What Antibiotic Exposures Are Required to Suppress the Emergence of Resistance for Gram-Negative Bacteria? A Systematic Review. Clin Pharmacokinet. 2019;58(11):1407-1443.
6. Gatti M, Cojutti PG, Pea F. Impact of attaining aggressive vs. conservative PK/PD target on the clinical efficacy of beta-lactams for the treatment of Gram-negative infections in the critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. Crit Care. 2024;28(1):123.
7. Gatti M, Rinaldi M, Cojutti PG, et al. A pre-post quasi-experimental study of antimicrobial stewardship exploring the impact of a multidisciplinary approach aimed at attaining an aggressive joint pharmacokinetic/pharmacodynamic target with ceftazidime/avibactam on treatment outcome of KPC-producing Klebsiella pneumoniae infections and on ceftazidime/avibactam resistance development. Antimicrob Agents Chemother. 2025;69(7):e0048825.
8. Gatti M, Rinaldi M, Bonazzetti C, et al. A pre-post quasi-experimental study of the impact of TDM-guided aggressive pharmacokinetic/pharmacodynamic target attainment of continuous infusion ceftolozane/tazobactam monotherapy in treating severe Pseudomonas aeruginosa infections: a strategy useful for raising the bar? J Antimicrob Chemother. 2025;80(6):1543-1551.
9. Abdul-Aziz MH, Hammond NE, Brett SJ, et al. Prolonged vs Intermittent Infusions of β-Lactam Antibiotics in Adults With Sepsis or Septic Shock: A Systematic Review and Meta-Analysis. JAMA. 2024;332(8):638-648.
10. Pai Mangalore R, Ashok A, Lee SJ, et al. Beta-Lactam Antibiotic Therapeutic Drug Monitoring in Critically Ill Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. Clin Infect Dis. 2022;75(10):1848-1860.

Carbapenem-sparing nelle infezioni da Enterobacterales produttori di ESBL

Tommaso Lupia[1] e Silvia Corcione[1,2]
[1]AOU Città della Salute e della Scienza, Malattie Infettive, Torino, Italia
[2]Dipartimento di Scienze Mediche, Malattie infettive, Università degli Studi di Torino, Italia

L'approccio alle infezioni sostenute da *Enterobacterales* produttori di beta-lattamasi a spettro esteso (ESBL) sta attraversando una fase di profonda evoluzione. Se in passato il dibattito era focalizzato prevalentemente sulla possibilità di risparmiare i carbapenemi, oggi la disponibilità di nuovi antibiotici, l'attenzione crescente agli effetti ecologici della terapia antimicrobica e le recenti acquisizioni sulla biologia dell'ospite e del microbioma richiedono un cambio di prospettiva. La strategia di *carbapenem-sparing* non può più essere valutata come una semplice scelta tra molecole, ma come parte di una gestione terapeutica multidimensionale.
Per ridefinire il ruolo del *carbapenem-sparing* nella medicina moderna è necessario superare il classico confronto lineare tra singoli antibiotici, adottando approcci sistematici e strumenti innovativi. Oggi la scelta terapeutica è guidata da molteplici fattori interconnessi: il profilo microbiologico del patogeno, le caratteristiche dell'ospite, la farmacocinetica e farmacodinamica degli antimicrobici, l'impatto sul microbioma e, più in generale, i principi di *antimicrobial stewardship* (AMS). In questo contesto, il paradigma delle scienze omiche offre un modello concettuale ideale: non tanto per un'applicazione clinica diretta delle singole tecnologie, quanto per la loro capacità di interpretare sistemi complessi integrando molteplici livelli di informazione.
Il *carbapenem-sparing* si fonda quindi sulla capacità di far convergere dati provenienti da domini diversi. Questo tema verrà analizzato attraverso sei dimensioni fondamentali, tra cui: l'ecologia microbiologica, l'ottimizzazione della *stewardship*, l'impatto sul microbioma, le nuove opzioni terapeutiche per le infezioni da ESBL e il ruolo diagnostico della *fast-track microbiology*.

Il nuovo approccio richiede un cambio di prospettiva in cui la strategia carbapenem-sparing deve essere valutata come parte di una gestione terapeutica multidimensionale

Ecologia microbiologica e stewardship antimicrobica

L'ecologia microbiologica europea, e in particolare quella italiana, ha mostrato dal 2019 una continua diffusione di Enterobatteri resistenti ai carbapenemi (CRE) e produttori di carbapenemasi (CPE). I dati epidemiologici evidenziano un aumento delle infezioni del torrente circolatorio da ceppi CRE e CPE, soprattutto in ambito nosocomiale. A questo si aggiungono l'emergenza di nuove specie portatrici di geni di resistenza (i.e., nuovi geni per carbapenemasi e metallo-beta-lattamasi) e la trasmissione intra-ospedaliera di tali geni tramite plasmidi, con conseguenti focolai epidemici nelle strutture sanitarie. Dall'altro lato, ci troviamo di fronte alla realtà di un territorio, come quello italiano, ormai endemico per i patogeni produttori di ESBL e ad alta incidenza di ceppi produttori di AmpC, infezioni per le quali l'utilizzo dei carbapenemi risulta ancora tra le prime linee di trattamento.
All'interno di questo *conflitto* ecologico nasce in Italia il *Piano Nazionale di Contrasto all'Antibiotico-Resistenza* (PNCAR), che fissa l'obiettivo di ridurre del 10% il consumo di carbapenemi per 100 giornate di degenza in ambito ospedaliero. A livello locale, le singole Regioni adottano queste direttive attraverso specifici *Piani Regionali di Prevenzione*, declinando i *target* per le singole Aziende Sanitarie. Nascono così i programmi di *antimicrobial stewardship* per promuovere l'utilizzo appropriato delle molecole antimicrobiche. Con le strategie di *carbapenem-sparing* si registrano riduzioni del consumo di carbapenemi comprese tra il 7% e il 30%, senza compromettere gli esiti clinici dei pazienti. Gli interventi impattano sulla mortalità, garantendo al contempo la stabilità della durata della degenza e dei tassi di riammissione ospedaliera per

Occorre ridefinire il ruolo del carbapenem-sparing alla luce dei progressi scientifici e tecnologici che impongono di superare i modelli basati solo su restrizioni empiriche

recidive di infezione sia nel territorio europeo, che italiano. Inoltre, nel confronto epidemiologico locale tra i periodi pre e post-AMS con *carbapenem-sparing*, si osserva una netta riduzione della diffusione dei ceppi CRE.

Oltre il patogeno: microbioma e costo ecologico della terapia

Le strategie di *carbapenem-sparing*, nell'ambito della gestione delle infezioni da ceppi produttori di ESBL, rivestono un ruolo fondamentale sotto due profili: uno preventivo, orientato alla preservazione dell'ecologia del microbiota intestinale, e uno terapeutico, volto a limitare l'impiego dei carbapenemi qualora vi sia la necessità di trattare infezioni invasive in pazienti con colonizzazione rettale nota da ESBL.

Un'ampia serie di evidenze scientifiche ha ormai dimostrato che l'uso degli antibiotici esercita effetti a lungo termine sull'ecosistema intestinale, determinando una riduzione della diversità batterica che può persistere nel tempo nella maggior parte degli individui. Durante i trattamenti antimicrobici prolungati, il danno collaterale subìto dal microbiota può favorire la colonizzazione da parte di patogeni opportunisti, inclusi microrganismi multiresistenti (MDR) quali gli stessi batteri produttori di ESBL. È ampiamente documentato che la colonizzazione intestinale da parte di batteri MDR costituisca un rilevante fattore di rischio per lo sviluppo di successive infezioni invasive. Inoltre, tale stato di portatori condiziona significativamente la scelta delle terapie antibiotiche empiriche nei pazienti che sviluppano episodi febbrili, in particolare nei soggetti con un'anamnesi di severa immunodepressione, come i riceventi di trapianto di midollo osseo (TMO) o di organo solido (TOS).

Sotto il profilo preventivo, è noto che i carbapenemi, in virtù del loro ampio spettro d'azione, non si limitino a neutralizzare il patogeno bersaglio, ma agiscono in modo aspecifico sul microbiota. Ciò induce una grave disbiosi, caratterizzata da una drastica riduzione della biodiversità batterica e dalla deplezione dei ceppi commensali benefici. La conseguente alterazione della nicchia ecologica conferisce un vantaggio selettivo a microrganismi opportunisti e resistenti, favorendone la proliferazione. In questo scenario, l'ambiente intestinale si converte in un vero e proprio *resistoma*: un ecosistema in cui i determinanti genetici di resistenza vengono scambiati ad alta frequenza tra le popolazioni batteriche, prevalentemente attraverso elementi genetici mobili quali i plasmidi.

Per quanto concerne, invece, la gestione clinica delle infezioni invasive da microrganismi produttori di ESBL nei pazienti colonizzati, il *carbapenem-sparing* si conferma un approccio cardine. L'uso estensivo e sistematico dei carbapenemi per il trattamento di tali patogeni ha infatti esercitato una notevole pressione selettiva, favorendo l'emergenza di ceppi CRE e CPE. Negli ultimi anni sono comparse sul mercato nuove molecole con attività anti-ESBL che costituiscono una valida alternativa ai carbapenemi sia in terapia mirata sia empirica, senza compromettere gli *outcome* in termini di mortalità o di fallimento clinico e microbiologico.

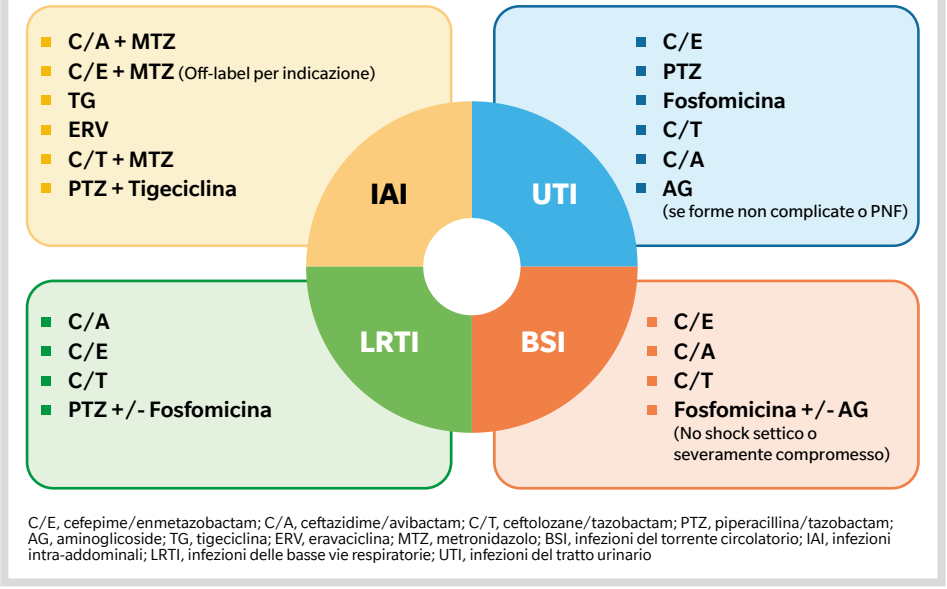
Nuove evidenze e nuove opportunità terapeutiche per le infezioni da ESBL

Per anni, l'utilizzo di combinazioni, quali piperacillina/tazobactam, nel trattamento delle infezioni da patogeni produttori di ESBL è stato supportato da ampi studi osservazionali, i quali ne suggerivano la non inferiorità rispetto ai carbapenemi. Inoltre, secondo la letteratura scientifica, se suscettibili ed in pazienti con infezioni non severe, risultano opzioni utilizzabili cefepime, ceftazidime o fosfomicina. Tuttavia, la pubblicazione dello studio randomizzato controllato (RCT) MERINO ha rappresentato un vero e proprio spartiacque nel panorama clinico. Tale *trial* ha infatti dimostrato, nei pazienti con batteriemia da *Enterobacterales* produttori di ESBL randomizzati in terza giornata dall'esordio dei sintomi, una maggiore mortalità a 30 giorni nei pazienti e trattati con piperacillina/tazobactam vs. la coorte trattata con meropenem (12.3% vs. 3.7% OR 8.6%, IC 7,5-14.5). I risultati dello studio MERINO hanno evidenziato come la suscettibilità *in vitro* verso molecole tradizionali non garantisca necessariamente il successo clinico *in vivo*, specialmente nel contesto di infezioni ad alto inoculo o batteriemie. Di conseguenza, i carbapenemi sono stati riaffermati quali *gold standard* indiscusso per il trattamento delle infezioni invasive da ESBL, mettendo temporaneamente in crisi le strategie di *carbapenem-sparing* classico.

Nell'interpretazione dei risultati del *trial* MERINO è opportuno considerare alcuni aspetti metodologici. L'*endpoint* primario era rappresentato dalla mortalità a

Il carbapenem-sparing si sta muovendo da una stewardship basata su linee guida standardizzate verso una stewardship di precisione, personalizzata su singolo paziente o su specifiche coorti a rischio

Fig. 1 **Strategie di carbapenem-sparing con molecole carbapenem-free**



C/E, cefepime/enmetazobactam; C/A, ceftazidime/avibactam; C/T, ceftolozane/tazobactam; PTZ, piperacillina/tazobactam; AG, aminoglicoside; TG, tigeciclina; ERV, eravaciclina; MTZ, metronidazolo; BSI, infezioni del torrente circolatorio; IAI, infezioni intra-addominali; LRTI, infezioni delle basse vie respiratorie; UTI, infezioni del tratto urinario

L'obiettivo è oggi identificare con precisione quando il carbapenemico sia l'opzione clinica più appropriata o se sostituirlo con molecole di pari efficacia ma minore impatto ecologico

30 giorni, un *outcome* che, soprattutto in pazienti con elevata complessità clinica, può essere influenzato anche da eventi non direttamente correlati all'infezione. Inoltre, la randomizzazione avveniva 48-72 ore dopo il prelievo delle emocolture, quando molti pazienti avevano già ricevuto una terapia empirica appropriata, e piperacillina/tazobactam veniva somministrata mediante infusione intermittente, senza l'ottimizzazione farmacocinetico-farmacodinamica oggi ottenibile attraverso l'infusione prolungata o continua.

Le successive analisi *post hoc* hanno inoltre suggerito che la differenza di mortalità osservata tra piperacillina/tazobactam e meropenem fosse influenzata anche da fattori microbiologici. In particolare, dopo la riclassificazione della suscettibilità mediante brodo diluizione e l'esclusione degli isolati co-produttori di ESBL e OXA-1, associati a valori di MIC più elevati per piperacillina/tazobactam, la differenza di mortalità tra i due gruppi risultava attenuata. Tali osservazioni, pur non modificando le conclusioni principali del *trial*, hanno contribuito a una migliore interpretazione dei risultati e hanno stimolato ulteriori studi volti a identificare i sottogruppi di pazienti nei quali strategie *carbapenem-sparing* possano essere considerate in sicurezza.

Parallelamente all'assimilazione delle evidenze emerse dallo studio MERINO, l'arsenale terapeutico si è progressivamente arricchito di nuove opzioni *carbapenem-free*, rendendo possibile l'implementazione di un *carbapenem-sparing 2.0* (**Figura 1**).

Negli ultimi anni, i carbapenemici (in particolare il meropenem, ma anche l'imipenem e l'ertapenem) sono stati ampiamente utilizzati come comparatore attivo negli studi clinici registrativi di fase 3 per le nuove molecole dirette contro i batteri Gram-negativi. Quasi tutti questi studi sono stati disegnati per dimostrare la non inferiorità del nuovo farmaco rispetto al carbapenemico come riportato in **Tabella 1**.

Fast-track microbiology, omiche ed intelligenza artificiale

Proiettandoci verso i futuri scenari terapeutici, è possibile ipotizzare come le tecnologie emergenti guideranno una transizione sostanziale del *carbapenem-sparing*, evolvendo da una *stewardship empirica* basata su linee guida generali a una *stewardship di precisione*, personalizzata sul singolo paziente o su specifiche coorti a rischio. Questo nuovo paradigma sarà sostenuto dalla diagnostica microbiologica rapida, dalla farmacologia clinica e dalle piattaforme multi-omiche, coordinate e integrate dall'Intelligenza Artificiale (IA).

Nello specifico, la *fast-track microbiology* consente di contrarre i tempi della *de-escalation* terapeutica, riducendo la finestra temporale che intercorre tra l'impostazione della terapia empirica e lo *switch* verso una terapia mirata. Ciò permette al clinico di operare sulla base di dati biologici oggettivi, riducendo la dipendenza dalle probabilità stabilite a priori dall'epidemiologia locale o dall'anamnesi. Attualmente, tecniche consolidate quali la *PCR multiplex* e i *microarray* sono già in grado di identificare la specie batterica e i principali determinanti di resistenza (es. blaCTX-M per le ESBL, o i geni per le carbapenemasi come blaKPC, blaNDM e blaOXA-48) direttamente da flacone di emocoltura positivo o da altri liquidi biologici (liquido lavaggio broncoalveolare [BAL], liquor, liquido articolare) in meno di un'ora. Inoltre, un numero crescente di centri ospedalieri ha introdotto nella *routine* clinica il se-

quenziamento *target* di materiale batterico e fungino (es. 16S, 18S) o il sequenziamento *long-read* in tempo reale (*Nanopore Sequencing*). Tali metodiche consentono l'identificazione del patogeno e la profilazione del suo intero resistoma direttamente dal campione biologico. Negli *Enterobacterales* produttori di ESBL, infatti, il successo di una strategia di *carbapenem-sparing* non dipende esclusivamente dal gene ESBL prevalente, ma dalla co-espressione di molteplici meccanismi di resistenza concomitanti, quali la presenza di ulteriori beta-lattamasi (es. OXA, AmpC), carbapenemasi o alterazioni delle porine.

Strategie di *carbapenem-sparing* potranno avere beneficio dallo sviluppo della genomica e delle scienze multi-omiche, le quali rappresentano il *core* concettuale della futura diagnostica. Tra queste, la **trascrittomica** (sequenziamento dell'RNA) permette di monitorare in tempo reale i profili di espressione genica degli *Enterobacterales* ESBL in risposta all'esposizione a un farmaco alternativo ai carbapenemi. La **proteomica** e la **metabolomica rapida**, attraverso la spettrometria di massa, consentono la rilevazione diretta e cinetica della degradazione dell'antibiotico tramite i frammenti di idrolisi dei beta-lattamici; qualora la molecola non-carbapenemica mostri stabilità contro lo specifico enzima ESBL isolato, il farmaco può essere somministrato in sicurezza. Infine, l'**omica dell'ospite**, mediante l'analisi di biomarcatori basati sull'espressione genica del paziente, permette di valutare la risoluzione della risposta infiammatoria e infettiva, guidando l'interruzione precoce della terapia (configurandosi come un'ulteriore e cruciale forma di *sparing*).

La vasta complessità di questi *dataset* multiparametrici (diagnostica rapida, resistoma e multi-omica) potrà essere computata ed integrata attraverso l'IA e modelli di *Machine Learning*, traducendosi in strumenti operativi di supporto clinico:

- **Algoritmi Predittivi di Rischio**: incrociando i dati della cartella clinica elettronica (ospedalizzazioni pregresse, precedenti terapie antibiotiche, colonizzazioni note, *trend* dei leucociti e della procalcitonina) con i *trend* epidemiologici locali, l'IA è in grado di calcolare la probabilità puntuale di infezione da *Enterobacterales* ESBL in un paziente con sepsi, prevedendone simultaneamente la suscettibilità a molecole alternative.
- **Clinical Decision Support Systems** (**CDSS**): al momento della prescrizione, tali sistemi *software* possono suggerire attivamente l'approccio di *carbapenem-sparing* più idoneo, stimando la percentuale di suscettibilità del patogeno a molecole alternative (es. piperacillina/tazobactam) e indicando l'ottimizzazione farmacocinetica ideale.
- **Modelli PK/PD Personalizzati**: l'IA consente di computare il regime posologico ideale del farmaco alternativo selezionato, stratificandolo sulla *clearance* renale del paziente e sulla Concentrazione Minima Inibente (MIC) stimata del patogeno, massimizzando così l'efficacia clinica e riducendo il rischio di fallimento terapeutico.

Conclusioni

In conclusione, l'evoluzione scientifica e tecnologica impone di superare i modelli di *carbapenem-sparing* basati esclusivamente su restrizioni empiriche o linee guida standardizzate. Più che una mera rinuncia ai carbapenemi, l'orizzonte della terapia antibiotica è orientato verso un cambio di paradigma: l'era della *precision antimicrobial stewardship*, in cui la selezione della molecola ottimale è guidata da evidenze biologiche certe e predittive.

Fattori cruciali quali l'ecologia locale, la preservazione

Tab. 1 **Nuove molecole carbapenem-free con attività anti-ESBL con studi registrativi che hanno utilizzato come comparatore un carbapenemico**

Molecola	Comparatore	Tipologia di studio	Tipo di infezione	Nome studio	Risultato
Ceftolozane/tazobactam	Meropenem	Fase 3, non inferiorità	Infezioni intra-addominali complicate	ASPECT-cIAI	Non inferiorità
Ceftazidime/avibactam	Meropenem	Fase 3, non inferiorità	Infezioni intra-addominali complicate	RECLAIM 1 e 2	Non inferiorità
Ceftazidime/avibactam	Meropenem	Fase 3, non inferiorità	Polmoniti nosocomiali HAP/VAP	REPROVE	Non inferiorità
Cefiderocol	Imipenem/cilastatina	Fase 3, non inferiorità	Infezioni urinarie complicate	APEKS-cUTI	Non inferiorità
Aztreonam/avibactam	Meropenem (con o senza colistina)	Fase 3, non inferiorità	Infezioni intra-addominali complicate e polmoniti HAP/VAP	REVISIT	Non inferiorità
Eravaciclina	Ertapenem	Fase 3, non inferiorità	Infezioni intra-addominali complicate	IGNITE1	Non inferiorità

del microbiota intestinale, la diagnostica rapida, l'ottimizzazione PK/PD, l'introduzione di nuovi antimicrobici e il supporto dell'IA stanno ridefinendo il concetto stesso di appropriatezza terapeutica e *antimicrobial stewardship*.

L'integrazione di dati clinici, microbiologici, farmacologici ed ecologici – propedeutica all'incorporazione dei dati derivanti dalle tecnologie omiche – consentirà lo sviluppo di modelli decisionali avanzati. In questo scenario, gli algoritmi di IA si profilano come strumenti fondamentali per interpretare tale complessità sistemica, evolvendo il *carbapenem-sparing* da semplice strategia restrittiva a pilastro di una medicina personalizzata. L'obiettivo futuro non risiederà nella scelta dicotomica se risparmiare o meno un carbapenemico, bensì nella capacità di identificare con precisione quando esso rappresenti l'opzione clinica più appropriata e quando, al contrario, possa essere sostituito in sicurezza da un'alternativa di pari efficacia ma con un minore impatto ecologico.

L'arsenale terapeutico si è progressivamente arricchito di nuove opzioni carbapenem-free, rendendo possibile l'implementazione di un carbapenem-sparing 2.0

1. Corcione S, Lupia T, Maraolo AE, et al. Carbapenem-sparing strategy: carbapenemase, treatment, and stewardship. Curr Opin Infect Dis. 2019;32(6):663-673.
2. Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, et al. Implementing an Antibiotic Stewardship Program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. Clin Infect Dis. 2016;62(10):e51-77.
3. Zay Ya K, Win PTN, Bielicki J, et al. Association Between Antimicrobial Stewardship Programs and Antibiotic Use Globally: A Systematic Review and Meta-Analysis. JAMA Netw Open. 2023;6(2):e2253806.
4. Corcione S, Benech N, Kuijper E. Microbiome science at a turning point: from descriptive ecology to clinical decision making in infectious diseases. Clin Microbiol Infect. 2026;32(7):1050-1051.
5. Davido B, Merrick B, Kuijper E, et al. How can the gut microbiome be targeted to fight multidrug-resistant organisms? Lancet Microbe. 2025;6(8):101063.
6. Yow HY, Govindaraju K, Lim AH, Abdul Rahim N. Optimizing Antimicrobial Therapy by Integrating Multi-Omics With Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Models and Precision Dosing. Front Pharmacol. 2022;13:915355.
7. Watkins RR. Antibiotic stewardship in the era of precision medicine. JAC Antimicrob Resist. 2022;4(3):dlac066.
8. Harandi H, Shafaati M, Salehi M, et al. Artificial intelligence-driven approaches in antibiotic stewardship programs and optimizing prescription practices: A systematic review. Artif Intell Med. 2025;162:103089.
9. Pennisi F, Pinto A, Ricciardi GE, et al. The Role of Artificial Intelligence and Machine Learning Models in Antimicrobial Stewardship in Public Health: A Narrative Review. Antibiotics (Basel). 2025;14(2):134.

EMHH 2026: tracciata la strada verso la virologia clinica di precisione

Alessia Lai[1], Ilaria Vicenti[2]
[1]Dipartimento di Scienze Biomediche e Cliniche, Università degli Studi di Milano, Milano
[2]Dipartimento di Medicina, Saint Camillus International University of Health Sciences, Roma; Dipartimento di Biotecnologie Mediche, Università degli Studi di Siena, Siena

Il 24° *European Meeting on HIV & Hepatitis* (EMHH) 2026 ha confermato il ruolo centrale della virologia molecolare nella gestione di HIV e delle epatiti virali (HBV, HCV), in un contesto sempre più orientato alla medicina di precisione. L'integrazione tra epidemiologia, biomarcatori, sequenziamento avanzato e interpretazione delle resistenze è stata indicata come elemento chiave per guidare decisioni terapeutiche personalizzate.

Giorno 1

La prima giornata ha offerto un aggiornamento sull'epidemiologia di HIV in Europa e sulle strategie globali di contrasto alla farmacoresistenza.

C. Charpentier (Francia) ha illustrato gli aggiornamenti sui meccanismi non canonici di resistenza agli inibitori di integrasi (INSTI) *in vitro* e *in vivo* presentati al CROI 2026. Studi *in vitro* mostrano che la pressione selettiva con dolutegravir (DTG) induce inizialmente mutazioni nell'*envelope* che favoriscono la replicazione virale, seguite dall'acquisizione di mutazioni nel nucleocapside e nell'integrasi. La rilevanza clinica di questi meccanismi epistatici è stata confermata da uno studio osservazionale retrospettivo su 145 PWH in fallimento virologico con INSTI: solo il 9,7% presentava mutazioni nell'integrasi, mentre il 10,8% aveva acquisito mutazioni nel nucleocapside in assenza di resistenze primarie.

Sul fronte dell'ottimizzazione clinica, lo studio sudafricano ITREMA2 condotto su 500 pazienti ha dimostrato l'elevato valore predittivo negativo del monitoraggio della concentrazione plasmatica di DTG. Nei PWH con

L'integrazione tra diagnostica, biomarcatori e sorveglianza molecolare rappresenta il fondamento della medicina di precisione nella gestione di HIV ed epatiti virali

Fig. 1A **Piano d'azione integrato del WHO per contrastare l'evoluzione di farmacoresistenza, 2026-2030**



carica virale >1000 copie/ml, il 71% si è dimostrato non aderente, e di questi il 98% non aveva alcuna farmacoresistenza. L'adozione di questi *screening* preliminari permetterebbe una riduzione dei costi di laboratorio del 22%.

Parallelamente, **M. Parczewski** (Polonia) attraverso l'analisi del braccio placebo dello studio Trial Rio, ha evidenziato come la distribuzione dei sottotipi virali impatti sulla sensibilità nei confronti degli anticorpi neutralizzanti (bNAbs) a causa della resistenza naturale nei confronti di questa classe di farmaci. Infine, **M. Jordan** (USA) ha illustrato il piano d'azione integrato del WHO sulla farmacoresistenza 2026-2030 (**Figura 1A e B**).

K. Serwin (Polonia) ha evidenziato che mentre il sottotipo B rimane predominante in Europa Occidentale e Centrale (54% e 49%), il sottotipo A6 domina nell'Europa dell'Est (75%) ed è in crescita anche in altre regioni, sottolineando la necessità di una sorveglianza molecolare standardizzata per *lineage*.

In Italia, **A. Lai** (Italia) ha mostrato, mediante l'analisi filogenetica di 156 sequenze A6 del *database ARCA*, un'origine prevalentemente ucraina della variante, introdotta tramite molteplici eventi indipendenti e associata a reti di trasmissione eterosessuale. Sebbene le resistenze siano rare, il 92,6% dei ceppi presenta il polimorfismo L74I nell'integrasi, potenzialmente rilevante per l'impego dei regimi *long-acting* cabotegravir/rilpivirina.

La farmacoresistenza si estende oltre il gene integrasi, valorizzando il WGS ed il sequenziamento della regione 5' Leader

E. Hadjioannou ha evidenziato a Cipro la coesistenza di due epidemie parallele: una rete locale tra MSM caratterizzata da diagnosi precoci e predominanza dei sottotipi B e A1, e una rete eterosessuale più eterogenea con il 52% di diagnosi tardive e prevalenza di varianti non-B importate (A6 e CRF02_AG).

Giorno 2

La seconda giornata si è aperta con un approfondimento sui biomarcatori. **M. Santoro** (Italia) ha illustrato le metodiche disponibili per la valutazione dei serbatoi virali di HIV (**Figura 2**), con focus sulla quantificazione del DNA totale. Nella stessa sessione, **V. Svicher** (Italia) ha discusso il ruolo dei biomarcatori virologici classici (HBV DNA) oppure di recente acquisizione (HBV RNA oppure l'antigene HBcrAg) nella progressione delle coinfezioni HBV/HDV e nella risposta terapeutica.

Ampio spazio è stato dedicato alla persistenza virale. **R. Paredes** (Spagna) ha evidenziato che la *low level viremia* (LLV, 2 viremie consecutive nel *range* di 50-200 HIV RNA copie/ml) interessa circa il 2-7% dei pazienti in terapia, mentre i *blip* e la viremia residua sono più frequenti (10-16% vs. 22%). La LLV si conferma predittiva di fallimento virologico nella coorte svizzera (8132 partecipanti, inizio terapia 1999-2023, fallimento vs. virosoppressione = HR 3,3), evidenziando la necessità di una definizione internazionale condivisa e di un approccio clinico uniforme. L'approccio clinico alla LLV è stato ulteriormente approfondito da **H. Günthard** (Svizzera) con enfasi sull'importanza della valutazione dell'aderenza, del contesto clinico e dei possibili *reservoir* anatomici.

Tra gli *oral abstract*, quello di **V. Calvez** (Francia) ha approfondito il tema emergente del sequenziamento della regione *5' Leader* di HIV coinvolta in fenomeni di viremia non sopprimibile. Nelle 98 sequenze

Fig. 1B **Piano d'azione integrato del WHO per contrastare l'evoluzione di farmacoresistenza, 2026-2030**

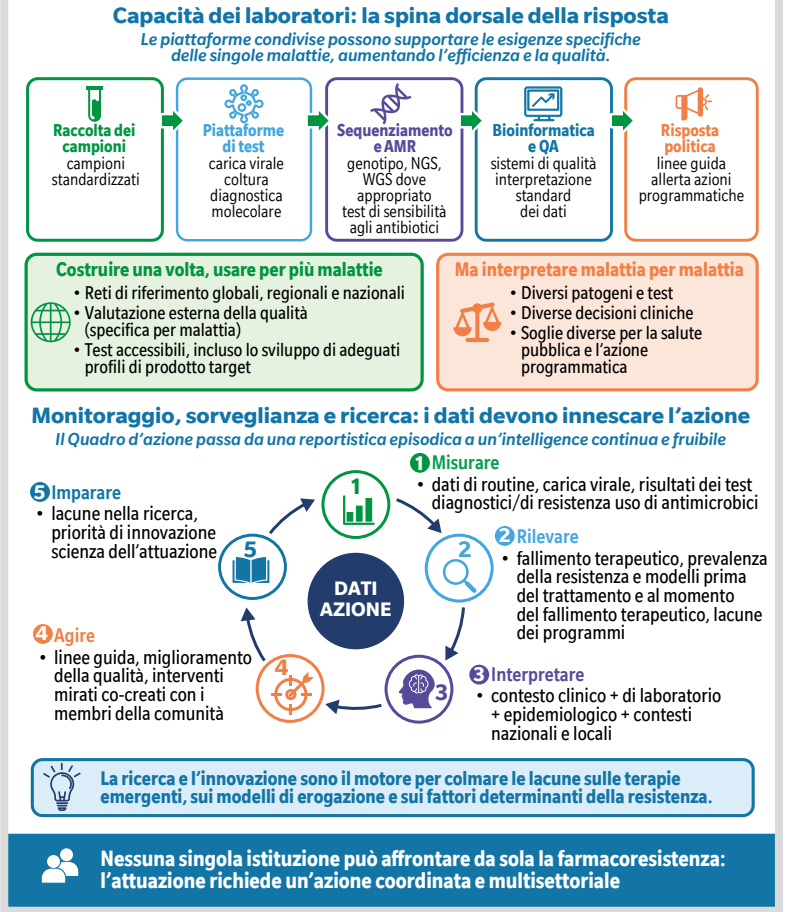
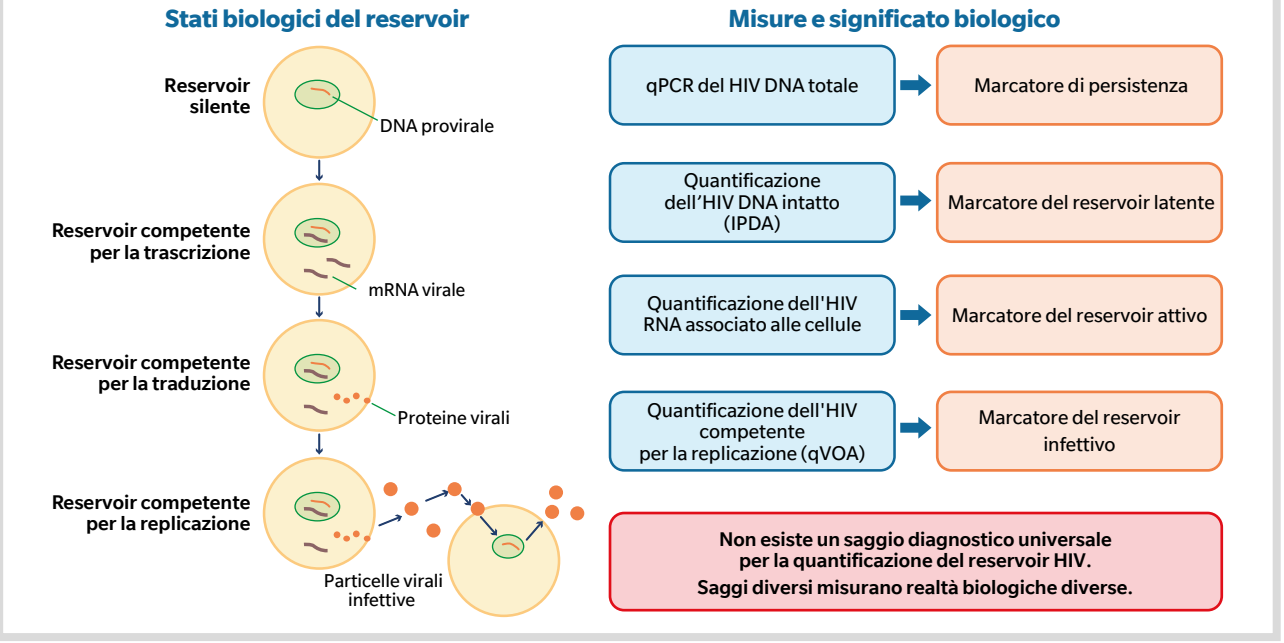


Fig. 2 **Principali test di laboratorio per la valutazione dei reservoir di HIV**



La diffusione dei sottotipi non-B (in particolare A6) richiede una sorveglianza molecolare sempre più capillare

di soggetti con NSV sono state identificate 11 alterazioni nel sito *multi-splicing*, tra cui alcune inedite, associate a *rebound* virologico. Queste analisi consentono di distinguere la replicazione attiva dalla trascrizione di provirus difettivi, evitando modifiche terapeutiche non necessarie.
Gilead, ViiV e MSD hanno presentato nuove strategie terapeutiche basate su *long-acting*, bNAbs e combinazioni innovative. Tra i farmaci che sono in *trial* clinici più avanzati rientrano le combinazioni bictegravir/lenacapavir, islatravir/lenacapavir e i bNAbs. In merito a quest'ultimo tema, la relazione di **B. Shafer** (USA) ha evidenziato tre grandi sfide per l'uso dei bNAbs nella ART: l'incompleta efficacia sulle varianti circolanti, la difficoltà nel rilevare varianti resistenti rare nel serbatoio provirale e la scarsa capacità di prevedere la suscettibilità dai genotipi Env. Per superarle, sarebbe necessario lo sviluppo di nuovi bNAbs, la valutazione della suscettibilità plasmatica pre-terapia e un massiccio ampliamento dei dati sui ceppi virali.
C. Marzolini (Svizzera) ha affrontato il tema del monitoraggio delle concentrazioni terapeutiche di farmaco nella terapia con *long-acting*. Dati svizzeri e spagnoli hanno mostrato una notevole variabilità farmacocinetica di cabotegravir/rilpivirina legata all'indice di massa corporea, sesso e fattori clinici. In una coorte di 186 soggetti, il 57% ha presentato livelli subottimali di cabotegravir senza incremento significativo dei fallimenti (1,6%).

Giorno 3

La giornata conclusiva ha affrontato l'interpretazione delle resistenze complesse. **M. Obermeier** (Germania) ed **A.M. Geretti** (Italia) hanno discusso il ruolo delle mutazioni APOBEC, quali sono i sistemi informatici di cui disponiamo per riconoscerle, e quale è il loro impatto dal punto di vista diagnostico, soprattutto nella valutazione della resistenza archiviata nel DNA provirale.
F. Ceccherini-Silberstein (Italia) ha sintetizzato lo stato dell'arte sulle mutazioni non-canoniche o epistatiche, che si sviluppano al di fuori del gene pol coinvolte nei meccanismi di resistenza agli INSTI collegandosi direttamente alle evidenze biologiche mostrate nella prima giornata.
T. Clemente (Italia) ha mostrato il potenziale del sequenziamento dell'intero genoma di HIV (WGS) nell'identificazione delle mutazioni al di fuori dalla regione *pol* che potrebbero avere un ruolo rilevante nella resistenza a fostemsavir e lenacapavir. **F. García** (Spagna) ha ribadito il valore imprescindibile del genotipo, soffermandosi sulle differenze tra genotipo storico, cumulativo e archiviato e come usarli nei diversi contesti.
L'EMHH 2026 ha ribadito l'evoluzione verso una virologia clinica di precisione, in cui epidemiologia molecolare, biomarcatori e interpretazione avanzata delle resistenze convergono nella gestione personalizzata dell'infezione da HIV e delle epatiti virali.

notizie flash

a cura del Comitato di Redazione

Dupilumab promettente nella gastrite eosinofila: primo trial randomizzato positivo. *Gonsalves NP, Dellon ES, et al. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2026. doi:10.1016/S2468-1253(26)00116-0.*

La gastrite eosinofila è una rara malattia infiammatoria cronica priva di terapie approvate. Nel *trial* multicentrico di fase 2 DEGAS, 41 pazienti (12-70 anni) sono stati randomizzati a dupilumab o placebo per 12 settimane. Dupilumab ha determinato una significativa riduzione dell'infiltrato eosinofilico gastrico rispetto al placebo (-50% vs -4%; $p<0.0001$), con miglioramento anche degli *score* istologici ed endoscopici. Non è stata invece dimostrata una riduzione significativa della sintomatologia nel periodo in doppio cieco. La frequenza degli eventi avversi è risultata sovrapponibile nei due gruppi e non sono stati osservati eventi avversi gravi correlati al trattamento. I risultati confermano il ruolo dell'infiammazione di tipo 2 nella patogenesi della malattia e indicano dupilumab come potenziale prima terapia biologica efficace per la gastrite eosinofila, in attesa di studi di fase 3.

Procalcitonina sierica, un nuovo biomarcatore del carcinoma fibrolamellare del fegato. *Nault JC, et al. J Hepatol. 2026. doi: 10.1016/j.jhep.2026.01.015.*

Dal confronto del livello sierico di procalcitonina sierica (PCT) in 18 pazienti con carcinoma fibrolamellare del fegato (FLC), in 64 con carcinoma epatocellulare, in 24 con colangiocarcinoma ed in 20 con cirrosi è emerso che il livello di PCT era significativamente più elevato in FLC (55.2 µg/L) che negli altri gruppi (da 0.11 a 0.16 µg/L; p=0.0005). Il sequenziamento dell'RNA ha evidenziato in FLC aumento significativo dell'espressione del gene CALCA (che codifica per la PCT) in confronto agli altri tumori primitivi epatici. La PCT appare essere un biomarcatore sensibile e specifico del FLC, di utilità nella diagnosi e nel monitoraggio di questo tumore. Tale conclusione è stata indipendentemente validata nell'interpretazione radiologica dei tumori epatici da *Kocheise L et al. (J Hepatol. 2026 May 5:S0168-8278(26)00265-5. doi: 10.1016/j.jhep.2026.04.031).*

Cefazolina per la batteriemia da Staphylococcus aureus meticillina sensibile (MSSA). *Staphylococcus aureus Network Adaptive Platform (SNAP) Trial Group. N Engl J Med. 2026. doi: 10.1056/NEJMoa2506905.*

Cefazolina è un farmaco sostanzialmente meno nefrotossico delle penicilline antistafilococciche quali oxacillina, flucloxacillina e cloxacillina e risulta *in vitro* egualmente attivo nei confronti di MSSA. Inoltre, è più semplice da somministrare (3 *versus* 4-6 somministrazioni endovena/die), meno incline al danno acuto renale (AKI) come a disturbi elettrolitici. Infine, cefazolina è più facilmente reperibile sul mercato per gli ospedali italiani che non oxacillina. Sembrano quindi assai interessanti i risultati iniziali dello studio aperto, prospettico e randomizzato ancora in corso su ben 1287 batteriemie da MSSA che ha confermato sul piano clinico la non inferiorità di cefazolina rispetto alle penicilline antistafilococciche in termini di mortalità a 90 giorni (15% vs 17%) e una tendenza assolutamente favorevole in termini di AKI (13.9% vs 19.6%).

La vaccinazione anti-Covid-19 e protezione da eventi cardiovascolari maggiori nella coorte US Veterans. *Cai M, et al JAMA Intern Med. JAMA Intern Med. 2026. doi:10.1001/jamainternmed.2026.1929.*

Studio condotto per valutare l'efficacia della campagna vaccinale anti-Covid-19, nella stagione 2024-2025, nella prevenzione dei MACE (stroke, infarto del miocardio, scompenso cardiaco, morte per CVD) correlati all'infezione da SARS Cov2. 349.085 pazienti su 1.039.659 sottoposti a vaccinazione antinfluenzale, hanno ricevuto anche un vaccino anti-Covid-19 (Moderna, BioNTech, NovaVax).

Gli eventi cardiovascolari maggiori sono risultati significativamente ridotti dopo la somministrazione di un vaccino anti-Covid-19, solo nella popolazione con più di 75 anni di età (5.5 eventi in meno osservati su 10.000 pazienti entro 8 mesi dalla diagnosi di infezione da SARS Cov2) e in modo più evidente in quanti affetti da patologie preesistenti (CVD, diabete, CKD, BPCO, immunodeficienza). L'efficacia della vaccinazione anti-Covid-19, nella prevenzione dei MACE correlati all'infezione, risulta comunque meno evidente negli anni più recenti rispetto a quanto osservato nei primi anni della pandemia, verosimilmente in relazione alla memoria immunitaria presente nella popolazione e a una minore patogenicità delle varianti virali attualmente circolanti.

a cura del Comitato di Redazione

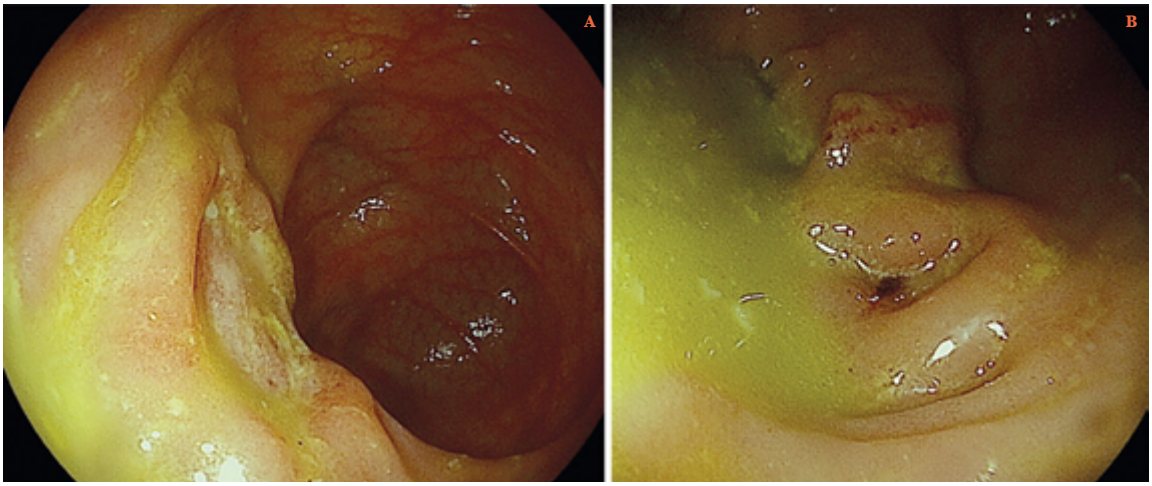


Fig. 1 Reperto endoscopico a livello della valvola ileociecale (A) e nel sigma (B), con presenza di ulcere discrete senza flogosi attiva sostanziale negli altri tratti.

Non fidarsi sempre delle apparenze! Un caso di IBD refrattaria che non necessitava di terapie avanzate

Un uomo di 56 anni, fumatore (20-30 sigarette al giorno) lamenta da settembre 2024 l'insorgenza di diarrea progressiva e cronica. A gennaio 2025 viene sottoposto a ileocolonscopia, che rileva poche afte a livello dell'ileo terminale e iperemia focale nel sigma. L'istologico delle biopsie depone per una verosimile malattia infiammatoria cronica intestinale, con flogosi cronica discontinua, più indicativo pertanto per malattia di Crohn.

Il paziente viene sottoposto a terapia con prednisone alla dose di 50 mg al giorno per 2 settimane e successivo scalare, ma il beneficio clinico è del tutto limitato.

A marzo 2025 il paziente riporta un peggioramento clinico (15-20 evacuazioni al giorno, profondo malessere, febbricola; agli esami ematici emerge anemia microcitica), il paziente viene ricoverato presso il PS e poi presso il Reparto di Gastroenterologia in un diverso ospedale.

Viene ripetuta una colonscopia che rileva ileo terminale regolare. A livello della valvola ileociecale si osserva un'ulcera di 15 mm a margini lievemente rilevati. Il colon destro, trasverso e discendente sono sostanzialmente regolari, mentre nel sigma si osserva un'ulteriore ulcera e nel retto alcune erosioni (**Figura 1**).

Alla luce del dato precedente l'interpretazione è di una malattia di Crohn a localizzazione ileocolica, con attività endoscopica moderata (SES-CD = 12) e steroidodipendenza (necessità di un secondo ciclo di terapia entro i 6 mesi dal primo ciclo con steroidi), pertanto il paziente viene sottoposto ad esami di *screening* pre-biotecnologico.

Tuttavia l'esame istologico effettuato in corso di endoscopia rileva nel sigma e nel retto infezione colica da Spirochete e l'immunoistochimica è positiva per CMV. Tra gli esami di *screening* pre-biotecnologico emerge una positività per HIV. Come esami di approfondimento di rileva positività della viremia per CMV ed esame TPHA (*Treponema Pallidum Hemagglutination Assay*) fortemente positivo (1:2560).

Appare pertanto controindicato l'inizio di una terapia con biotecnologico ed il paziente inizia terapia con diaminopenicillina 2.400.000 U al giorno, con miglioramento sintomatologico, viene inoltre riferito agli Infettivologi per intraprendere un'adeguata terapia antiretrovirale.
Questo caso clinico dimostra che le diagnosi non devono essere date per scontate, che patologie coliche diverse possono presentare aspetto e manifestazioni del tutto simili, e condizioni infettive possono essere confuse con forme infiammatorie, ma le rispettive terapie possono condizionare esiti potenzialmente infausti in caso di errore clinico (1-3).

Si ringraziano Marco Daperno, Edoardo Carboni, Francesco Maria Stalla, Marco Mendolaro, SC Gastroenterologia, AO Ordine Mauriziano di Torino

1. Ferzacca ES, Dunne D, Barbieri A, et al. Update in Syphilis Proctitis: Insights from a Case Series and Literature Review. Open Forum Infect Dis 2020;7(Suppl 1):S772–3. doi: 10.1093/ofid/ofaa439.1726
2. Arnold CA, Limketkai BN, Illei PB, et al. Syphilitic and lymphogranuloma venereum (LGV) proctocolitis: clues to a frequently missed diagnosis. Am J Surg Pathol 2013;37(1):38-46. doi: 10.1097/PAS.0b013e31826a523e
3. Struyve M, Meersseman W, Van Moerkercke W. Primary syphilitic proctitis : case report and literature review. Acta Gastroenterol Belg 2018;81(3):430-432

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

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.

Alcune immagini o grafiche presenti in questa pubblicazione possono essere realizzate anche con il supporto di modelli di Intelligenza Artificiale validati secondo le nostre policy interne. L'utilizzo di tali strumenti non sostituisce il controllo umano: tutti i contenuti editoriali e grafici sono verificati e approvati dalla Redazione, dal team grafico e, ove previsto, dal Comitato Scientifico della Rivista.

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