

ReAdfiles

www.readfiles.it

ISSN: 2612-2618

Trimestrale di aggiornamento medico Anno XXV - N.3 SETTEMBRE 2024

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

Da NAFLD a MASLD:
cambio di terminologia
clinicamente rilevante

pag. 5

AI nello sviluppo e
nella programmazione
dei vaccini

pag. 8

HIV

Persistenza
dell'infezione da HIV:
aspetti virologici

pag. 11

Studio REPRIEVE, HIV
e rischio cardiovascolare:
nuovi orizzonti?

pag. 14

Vax corner

La prevenzione delle
infezioni respiratorie acute

pag. 19

Epatiti

Infezione cronica da HBV:
quali pazienti trattare e
quali non trattare

pag. 27

Infezioni batteriche

La terapia antibiotica nelle
fasi terminali della vita

pag. 31

Congress report

AIDS 2024: HIV e
malattie sessualmente
trasmesse

pag. 44

DOVATO* È ORA DISPONIBILE IN BLISTER¹

UNA NUOVA CONFEZIONE PENSATA PER LE PLHIV

CREATO PER AIUTARE A TENERE TRACCIA DELL'ASSUNZIONE DELLA TERAPIA

Ogni confezione in blister da 30 compresse rivestite con film è composta da quattro blister strip contenenti 7 compresse rivestite con film e un blister strip contenente 2 compresse rivestite con film.¹



DISCRETO

È più piccolo di una carta di credito



PRATICO

Riporta l'indicazione dei giorni della settimana che può aiutare a tenere sotto controllo l'assunzione della terapia



COMODO

Grazie alle linee perforate può diventare ancora più piccolo

*DOVATO è bioequivalente alla cosomministrazione della compressa di DTG 50 mg con la compressa di 3TC 300 mg.¹

INDICAZIONI

Dovato è indicato per il trattamento dell'infezione da HIV-1, negli adulti e negli adolescenti di età superiore a 12 anni, con peso corporeo di almeno 40 kg, con nessuna resistenza nota o sospetta verso la classe degli inibitori dell'integrasi o verso lamivudina.¹

INFORMAZIONI RELATIVE A FORNITURA, CLASSE, PREZZO

Confezione in blister. Classe di rimborsabilità: H. Prezzo al pubblico: € 1.050,68.**

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

Dovato 50 mg/300 mg blister da 30 compresse rivestite con film.

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

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

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

ACRONIMI

3TC, lamivudina; **DTG**, dolutegravir; **PLHIV**, persone che vivono con l'HIV.

BIBLIOGRAFIA

1. DOVATO. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.



EDITORIALE

Da NAFLD a MASLD: cambio di terminologia clinicamente rilevante pag. 5
Giovanni Targher

AI nello sviluppo e nella programmazione dei vaccini pag. 8
Davide Gori

CLINICA HIV

Persistenza dell'infezione da HIV: aspetti virologici pag. 11
Ombretta Turriziani, Guido Antonelli

Studio REPRIEVE, HIV e rischio cardiovascolare: nuovi orizzonti? pag. 14
Vincenzo Spagnuolo

CLINICA COVID

Long COVID: le scorie della esplosiva pandemia da SARS-CoV-2 pag. 17
Paolo Bonfanti

VAX CORNER

La prevenzione delle ARI: piano pandemico e profilassi diretta e indiretta pag. 19
Roberto Gasparini

CLINICA EPATITI

Infezione da HDV in persone che vivono con infezione da HIV pag. 23
Laura Ambra Nicolini

Infezione cronica da virus dell'epatite B: quali pazienti trattare e quali non trattare pag. 27
Mario Rizzetto

CLINICA INFEZIONI BATTERICHE E FUNGINE

La terapia antibiotica nelle fasi terminali della vita pag. 31
Massimo Fantoni

La gestione della colite da C. difficile tra linee guida e consensus di esperti pag. 34
Mario Venditti

CONGRESS REPORT

PRESTIGIO 2024: la gestione delle PLWH-HTE in primo piano pag. 38
Valeria Bono, Tommaso Clemente, Mirko Compagno, Silvia Cretella, Giuseppe Gasparro, Alice Ianniello, Davide Laurenda, Riccardo Lolatto, Jovana Milić, Francesca Panza, Rebecka Papaioannu Borjesson, Luca Pipitò, Elisabetta Svizzeretto

AIDS 2024: HIV e malattie sessualmente trasmesse pag. 44
Camilla Muccini

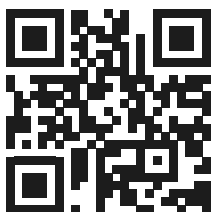
NOTIZIE FLASH

a cura del Comitato di Redazione pag. 48

SGUARDO CLINICO

a cura del Comitato di Redazione pag. 49

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



ReAdfiles

TRIMESTRALE DI AGGIORNAMENTO MEDICO
N. 3 SETTEMBRE 2024 - ANNO XXV

ISSN 2612-2618

Publicazione 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 Adriano Lazzarin, Milano

Area Epatiti Mario Rizzetto, Torino

Area Infezioni batteriche e fungine Mario Venditti, Roma

COORDINAMENTO COMITATO DI REDAZIONE

A. Castagna, Milano; L. Meroni, Milano; S. Rusconi, Legnano (MI)

COMITATO DI REDAZIONE

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

COMITATO SCIENTIFICO

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

Da NAFLD a MASLD: cambio di terminologia clinicamente rilevante

Giovanni Targher

U.O. di Malattie Metaboliche, IRCCS Ospedale Sacro Cuore – Don G. Calabria, Negrar di Valpolicella (VR) e Dipartimento di Medicina, Università degli Studi di Verona

Nei primi anni '80, *Ludwig e coll.* (1) e *Schaffner e coll.* (2) sono stati i primi a coniare i termini di steatoepatite non alcolica (NASH) e steatosi epatica non alcolica (NAFLD). Tali ricercatori hanno descritto la presenza di una malattia epatica (*fegato grasso*), presente frequentemente in individui obesi, la maggior parte dei quali aveva diabete tipo 2 (T2DM), che si manifestava in assenza di un eccessivo consumo di alcol ed altre cause di steatosi epatica.

Nel corso dei successivi decenni, sono stati compiuti sostanziali progressi nella comprensione dei meccanismi fisiopatologici di questa patologia epatica, che colpisce almeno un terzo della popolazione generale mondiale. Diversi esperti hanno anche espresso preoccupazione riguardo all'inadeguatezza del termine *NAFLD* per descrivere una malattia di fegato associata a disfunzione metabolica. In particolare, è stato rimarcato che il termine non alcolico, presente nella definizione di NAFLD, enfatizza eccessivamente l'assenza di un consumo di alcol (che non è sempre facile da documentare nella pratica clinica) e potrebbe anche essere percepito come socialmente stigmatizzante da parte

“ Il cambio di terminologia da NAFLD a MASLD non è una semplice revisione semantica, ma ha importante rilevanza clinica ”

di alcuni pazienti. Inoltre, il termine NAFLD non riconosce il ruolo eziopatogenetico che sovrappeso/obesità, T2DM e resistenza insulinica svolgono nello sviluppo di questa malattia epatica e delle sue principali complicanze extra-epatiche (come la malattia cardiovascolare, la malattia renale cronica ed alcune neoplasie extra-epatiche) (3-6).

Come riportato recentemente dal Dr. George (7), l'anno 2020 ha visto un cambiamento di paradigma nel modo in cui definiamo la malattia del fegato grasso. Infatti, nel 2020, un ampio gruppo di esperti internazionali ha proposto un cambiamento di terminologia e definizione della NAFLD, proponendo la nuova terminologia e definizione di *fegato grasso associato a disfunzione metabolica* (MAFLD) (8).

Un confronto dei criteri diagnostici utilizzati per identificare NAFLD e MAFLD negli individui adulti è riassunto nella **Figura 1**. I criteri diagnostici della MAFLD si basano principalmente sull'identificazione della steatosi epatica (mediante biopsia, *imaging* o biomarcatori/*score* ematici) in presenza di uno dei seguenti tre disturbi metabolici: sovrappeso/obesità, T2DM o disregolazione metabolica in individui non obesi e che non hanno T2DM (definita dalla presenza di almeno due fattori di rischio metabolici tipici della sindrome metabolica, includendo anche indice HOMA-IR ed aumento della proteina C reattiva ad alta sensibilità [hs-CRP]) (9). È importante sottolineare che questi nuovi criteri diagnostici *positivi* della MAFLD riconoscono che questa malattia ha una eziopatogenesi dismetabolica e può coesistere anche con un significativo consumo alcolico e/o con altre cause note di steatosi epatica, ma l'esclusione di queste

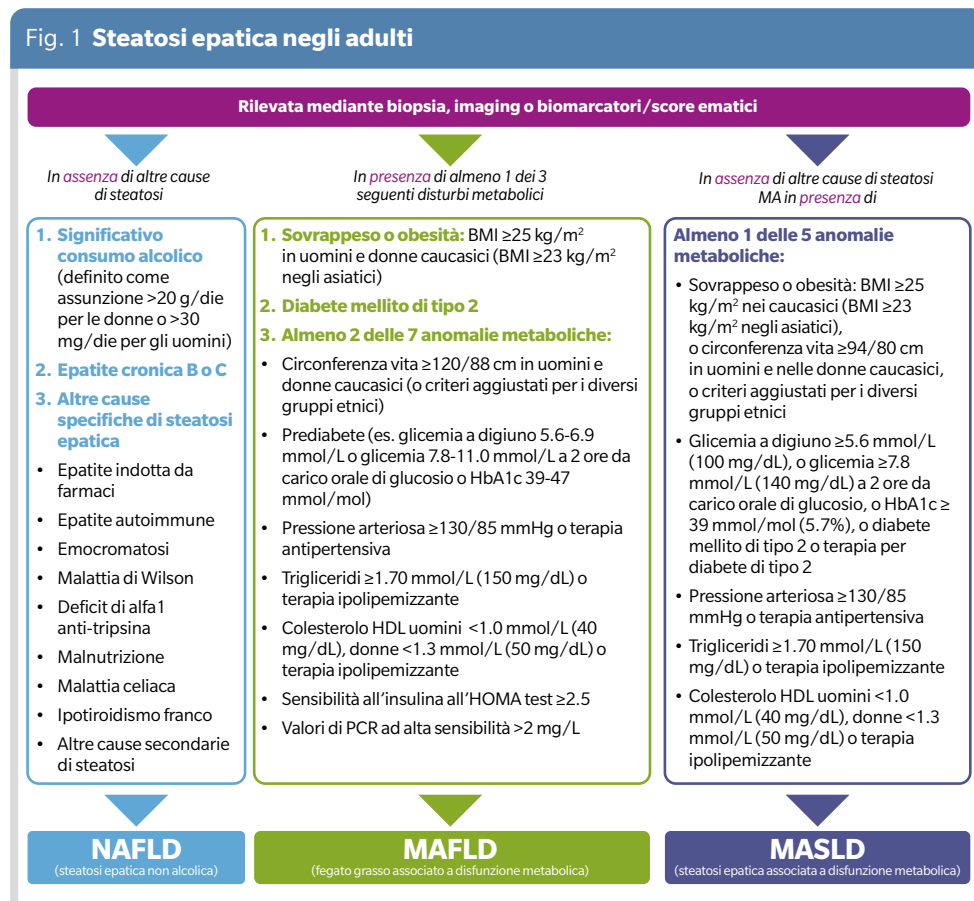
condizioni non è un prerequisito necessario per la diagnosi di MAFLD (come lo è invece per la diagnosi di NAFLD). Le persone con MAFLD che presentano un eccessivo consumo alcolico od altre condizioni concomitanti dovrebbero quindi essere definite come aventi una doppia (o triplice) eziologia di malattia del fegato grasso (8). Crescenti evidenze suggeriscono che rispetto al termine di NAFLD, la MAFLD identifica in maniera più accurata individui che sono a più elevato rischio di progressione della malattia epatica oltre che ad aumentato rischio di mortalità, eventi cardiovascolari ed altre complicanze extra-epatiche (3, 10,11).

Nel 2023, la *Società Americana* (AASLD), quella *Europea* (EASL) e quella *Latino-americana* (ALEH) per lo *Studio delle Malattie del Fegato* hanno modificato nuovamente la nomenclatura (12). Utilizzando un processo Delphi, un totale di 236 esperti internazionali (compresi molti ricercatori che avevano proposto il termine di MAFLD) provenienti da 56 paesi hanno proposto una nuova nomenclatura e definizione della malattia del fegato grasso (12).

Il termine di NAFLD è stato modificato in *steatosi epatica associata a disfunzione metabolica* (MASLD), mentre il termine NASH è stato modificato in *steatoepatite associata a disfunzione metabolica* (MASH), che può progredire verso la *cirrosi epatica associata a disfunzione metabolica*; queste tre forme rappresentano le fasi evolutive di una medesima malattia epatica e non c'è nessuna significativa differenza tra la vecchia nomenclatura di NAFLD e la nuova nomenclatura di MASLD per quanto riguarda l'epidemiologia, la diagnosi, le caratteristiche cliniche, la storia naturale e la terapia di questa patologia epatica (12).

Come mostrato nella **Figura 1**, la nuova definizione di MASLD non sembra essere sostanzialmente diversa da quella di MAFLD ma sostituisce l'aggettivo *grasso* con *steatosico* con l'intento di ridurre ulteriormente il possibile stigma sociale associato all'uso dell'aggettivo *grasso*. Altre diffe-

Fig. 1 **Steatosi epatica negli adulti**



renze importanti fra MAFLD e MASLD sono la necessità per formulare la diagnosi di MASLD di avere almeno uno di cinque comuni fattori di rischio metabolico oltre alla steatosi epatica (senza stabilire alcuna priorità di sovrappeso/obesità e T2DM come i due più importanti fattori di rischio metabolico per un aumentato rischio di sviluppare eventi epato-correlati – come invece proposto nella definizione di MAFLD).

Inoltre, nella definizione di MASLD non sono stati inclusi l'indice HOMA-IR e la concentrazione plasmatica di hs-CRP, che erano stati proposti tra i criteri diagnostici di MAFLD. La definizione MASLD mantiene inoltre i livelli esistenti di consumo giornaliero di alcol (come stabilito per la NAFLD). È stata inoltre creata una nuova categoria al di fuori della MASLD *pura*,

denominata *MetALD* (cioè *malattia metabolica del fegato associata a consumo di alcol*), che identifica gli individui con MASLD che bevono maggiori quantità di alcol (definiti come 20-50 grammi di alcol/die per le donne e 30-60 g/die per gli uomini) (12).

Sebbene il cambio di nomenclatura da NAFLD a MAFLD e MASLD sia ancora in discussione all'interno della comunità scientifica, va notato che la nuova nomenclatura della malattia del fegato grasso non è una semplice revisione semantica. Al contrario, questo cambio di terminologia ha un'importante rilevanza clinica e riflette meglio la fisiopatologia e le implicazioni cardiometaboliche di questa malattia epatica, che è responsabile della maggior parte dei casi che osserviamo abitualmente nella nostra pratica clinica. Il cambiamento di nomenclatura da NAFLD a MASLD rappresenta il primo passo verso una migliore identificazione di questa malattia metabolica epatica per una migliore promozione della salute, identificazione dei casi, consapevolezza dei pazienti, avvio di nuovi *trial* clinici ed una più efficiente fornitura di servizi sanitari (6).

“ Il cambiamento di nomenclatura riflette meglio la fisiopatologia e le implicazioni cardiometaboliche della steatosi epatica, favorendo una più accurata identificazione dei casi ”

1. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980;55(7):434-438.
2. Schaffner F, Thaler H. Nonalcoholic fatty liver disease. *Prog Liver Dis* 1986;8:283-298.
3. Gofton C, Upendran Y, Zheng MH, George J. MAFLD: How is it different from NAFLD? *Clin Mol Hepatol* 2023;29(Suppl):S17-S31.
4. Targher G, Corey KE, Byrne CD, Roden M. The complex link between NAFLD and type 2 diabetes mellitus - mechanisms and treatments. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2021;18(9):599-612.
5. Lim S, Kim JW, Targher G. Links between metabolic syndrome and metabolic dysfunction-associated fatty liver disease. *Trends Endocrinol Metab* 2021;32(7):500-514.
6. Targher G, Byrne CD. From nonalcoholic fatty liver disease to metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: is it time for a change of terminology? *Hepatoma Research* 2020;6:64.
7. George J. Adding to the confusion in more than just the name. *Clin Mol Hepatol* 2023;29(4):973-976.
8. Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol* 2020;73(1):202-209.
9. Mendez-Sanchez N, Bugianesi E, Gish RG, et al. Global multi-stakeholder endorsement of the MAFLD definition. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2022;7(5):388-390.
10. Eslam M, Ratziu V, George J. Yet more evidence that MAFLD is more than a name change. *J Hepatol* 2021;74(4):977-799.
11. Sung KC, Yoo TK, Lee MY, et al. Comparative Associations of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease With Coronary Artery Calcification: A Cross-Sectional and Longitudinal Cohort Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2023;43(3):482-491.
12. Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *J Hepatol*. 2023;79(6):1542-1556.

AI nello sviluppo e nella programmazione dei vaccini

Davide Gori

Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie - DIBINEM - Università di Bologna

L'integrazione dell'intelligenza artificiale (AI) nell'assistenza sanitaria ha rivoluzionato diversi aspetti della pratica medica, tra cui la programmazione e lo sviluppo di nuovi tipi di vaccinazioni per nuovi *target*.

L'applicazione della AI offre soluzioni che accelerano il processo di programmazione, migliorando in particolare efficienza e accessibilità di nuovi vaccini e nuove tecnologie vaccinali. Questo articolo esplora brevemente l'impatto multiforme dell'AI sullo sviluppo e sulla programmazione delle vaccinazioni.

L'impatto dell'AI nello sviluppo dei vaccini

L'AI ha permesso di velocizzare il processo di sviluppo dei vaccini. Mentre il processo di sviluppo dei vaccini tradizionalmente richiedeva anni di ricerca e sperimentazione, l'utilizzo di algoritmi avanzati e della AI riduce il tempo necessario per identificare candidati vaccinali promettenti. Ad esempio, l'AI può analizzare vasti insiemi di dati genetici per individuare i bersagli ideali di un vaccino e progettare prototipi vaccinali finalizzati ad interagire con epitopi proteici, il cui complesso antigene-anticorpo ottimizzerà l'effettiva risposta immunitaria.

Lo sviluppo tempestivo di vaccini con questa tecnica, in particolar modo se abbinato a una piattaforma vaccinale esistente e duttile, come i vaccini a mRNA, potrebbe consentire la produzione di vaccini da valutare tramite test clinici entro poche settimane dall'individuazione di una nuova minaccia pandemica. Si tratta di un approccio simile a quello usato per lo sviluppo del vaccino contro SARS-CoV-2, accelerato dall'uso del cosiddetto *machine learning*.



“ Sfide etiche e pratiche devono sostenere la piena implementazione di queste nuove tecnologie nella progettazione e sviluppo di vaccini contro le malattie infettive e non solo ”

AI e programmazione delle campagne vaccinali

L'AI sta trasformando anche la programmazione delle campagne vaccinali. Essa può analizzare dati demografici, epidemiologici e comportamentali per prevedere l'andamento delle epidemie, per ottimizzare la distribuzione dei vaccini e capire quanto verranno accettati dalla popolazione al fine di massimizzare l'adesione e contrastare fenomeni legati alla fiducia della popolazione nei confronti della pratica vaccinale: la cosiddetta *Vaccine Hesitancy*.

Già durante la pandemia di COVID-19, i modelli di AI sono stati utilizzati per prevedere i focolai di infezione e per pianificare la distribuzione dei vaccini per raggiungere le popolazioni più a rischio. Questo approccio ha migliorato l'efficienza delle campagne vaccinali e ha contribuito a contenere la diffusione del virus. Inoltre, vanno considerati gli sviluppi degli assistenti virtuali basati su AI che possono fornire informazioni sui vaccini, rispondere a domande frequenti e dissipare miti. Questo può potenziare le risposte degli operatori sanitari che possono beneficiare degli strumenti basati su AI per fornire consigli più informati e personalizzati ai pazienti esitanti.

“ L'intelligenza artificiale ha permesso di velocizzare lo sviluppo dei vaccini e ha influito sulla programmazione delle campagne vaccinali ”

Le sfide e le prospettive future

Nonostante i notevoli progressi, l'integrazione dell'AI in vaccinologia presenta ancora diverse sfide.

La principale è la raccolta dei dati: sia come servizi di Sanità Pubblica che nella potenziale progettazione di vaccini e programmazione delle campagne abbiamo necessità di avere dati accurati, completi e aggiornati. Tuttavia, la raccolta e la gestione dei dati sanitari rimangono frammentarie e/o insufficienti in moltissime parti del mondo.

Inoltre, l'uso della AI in medicina ci impone tematiche etiche e di *privacy*, sia come operatori che come cittadini: la loro opportuna regolamentazione è necessaria a garantire che queste nuove tecnologie siano implementate e utilizzate in modo responsabile.

Guardando al futuro, le prospettive per l'AI nel settore dei vaccini sono molto promettenti, potendo accelerare la creazione di vaccini personalizzati, progettati per adattarsi alle caratteristiche genetiche e immunologiche di individui o gruppi specifici. Prospettive che riguardano non solo i vaccini contro le malattie infettive ma anche la progettazione di vaccini efficaci contro altre patologie, oggi sempre più frequenti, come i tumori.

Pertanto, bisognerà continuare a investire nella ricerca e nello sviluppo di tecnologie AI, affrontando al contempo le sfide etiche e pratiche e realizzare appieno il potenziale di queste innovazioni nell'assistenza sanitaria globale, e le sfide del futuro.

Nonostante tutto, personalmente, mi rimane un dubbio misto a speranza. Sarà davvero l'intelligenza artificiale capace di eliminare non solo le malattie infettive ma anche la *Vaccine Hesitancy*?

“ Le prospettive per l'intelligenza artificiale nel settore dei vaccini sono molto promettenti, potendo accelerare la creazione di vaccini personalizzati ”



BIKTARVY®

bictegravir 50mg/emtricitabine 200mg/
tenofovir alafenamide 25mg tablets

For today, tomorrow, and the days to come

Con un'efficacia e una tollerabilità dimostrate fino a 5 anni,
0 resistenze emergenti al trattamento e <1% di interruzioni
del trattamento nei trial clinici, puoi essere confidente
nei dati di BIKTARVY®¹



La sicurezza e l'efficacia di BIKTARVY® come terapia iniziale sono state stabilite in due studi di fase 3, randomizzati, in doppio cieco, verso controllo attivo: studio 1489 (rispetto a DTG/ABC/3TC) e studio 1490 (rispetto a DTG + FTC/TAF). Entrambi gli studi hanno dimostrato che BIKTARVY® non è inferiore ai regimi basati su DTG, con alti tassi di soppressione virologica e nessuna resistenza emergente al trattamento per 144 settimane. Dopo 144 settimane di follow-up randomizzato, un'estensione in aperto ha valutato BIKTARVY® a 240 settimane. Dei 634 partecipanti randomizzati a BIKTARVY®, 519 hanno completato il trattamento in doppio cieco e 506/634 (80%) hanno partecipato all'estensione in aperto di 96 settimane, che è stata completata da 444/506 (88%) partecipanti. L'efficacia era basata sull'outcome secondario della percentuale di partecipanti con HIV-1 RNA <50 copie/mL a 240 settimane (utilizzando i metodi missing = excluded e missing = failure).¹

Tra i pazienti con dati virologici disponibili, il 98,6% (IC 95% [97,0%-99,5%], 426/432) ha mantenuto l'HIV-1 RNA <50 copie/mL alla settimana 240 (missing = excluded); quando i dati virologici mancanti sono stati considerati un fallimento, il 67,2% (IC 95% [63,4%-70,8%], 426/634) ha mantenuto l'HIV-1 RNA <50 copie/mL.¹ Non è stata rilevata alcuna resistenza emergente al trattamento con BIKTARVY®. Eventi avversi farmaco correlati hanno portato all'interruzione del trattamento in una percentuale <1% dei partecipanti (n=5/634).¹

BIKTARVY® è indicato per il trattamento dell'infezione da virus dell'immunodeficienza umana di tipo 1 (HIV-1) in pazienti adulti e pediatrici di età pari o superiore a 2 anni e con peso corporeo di almeno 14 kg senza evidenza presente o passata di resistenza virale alla classe degli inibitori dell'integrasi, a emtricitabina o a tenofovir (vedere paragrafo 5.1).²

Bibliografia

1. Sax PE et al. Bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide as initial treatment for HIV-1: five-year follow-up from two randomized trials. *EClinicalMedicine* 2023;59:101991; 2. BIKTARVY®. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

BIKTARVY® (bictegravir 50 mg/emtricitabina 200 mg/tenofovir alafenamide 25 mg) 30 compresse rivestite con film in flacone

A.I.C. n. 046773014/E

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, da rinnovare volta per volta (RNRL) - Centri ospedalieri o specialisti: infettivologo

Classe di rimborsabilità: H

Prezzo ex-factory (IVA esclusa): 953,00 euro

Prezzo al pubblico (IVA inclusa): 1.572,83 euro

Su tale prezzo si applicano le riduzioni previste dalle Determinazioni AIFA vigenti e lo sconto obbligatorio sulle forniture cedute alle strutture pubbliche e private accreditate con SSN come da accordi negoziali. Il medicinale è rimborsato per il trattamento degli adulti con infezione da virus dell'immunodeficienza umana di tipo 1 (HIV-1) senza evidenza presente o passata di resistenza virale alla classe degli inibitori dell'integrasi, a emtricitabina o a tenofovir.

BIKTARVY® (bictegravir 50 mg/emtricitabina 200 mg/tenofovir alafenamide 25 mg) 30 compresse rivestite con film in blister non disponibile sul mercato.

BIKTARVY® (bictegravir 50 mg/emtricitabina 200 mg/tenofovir alafenamide 25 mg) 90 compresse rivestite con film in blister non disponibile sul mercato.

BIKTARVY® (bictegravir 30 mg/emtricitabina 120 mg/tenofovir alafenamide 15 mg) 30 compresse rivestite con film in flacone non disponibile sul mercato.

BIKTARVY® (bictegravir 30 mg/emtricitabina 120 mg/tenofovir alafenamide 15 mg) 90 compresse rivestite con film in flacone non disponibile sul mercato.

Materiale di informazione medico-scientifica destinato ai medici infettivologi/farmacisti ospedalieri con inserito il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto comprensivo delle informazioni relative alla classe, al prezzo e al regime di dispensazione. Vietata la distribuzione o esposizione al pubblico.

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



Persistenza dell'infezione da HIV: aspetti virologici

Ombretta Turriziani e Guido Antonelli, Dipartimento di Medicina Molecolare e AOU "Policlinico Umberto I" Sapienza Università di Roma

La terapia antiretrovirale (ART) rappresenta uno dei più grandi successi terapeutici nell'ambito delle infezioni virali. Grazie alla ART le persone che vivono con HIV (PLWH) hanno una aspettativa di vita praticamente paragonabile a quella di individui negativi per questo virus; essa ha inoltre consentito di applicare il principio noto come U=U (*undetectable=untransmittable*) che ha rivoluzionato un importante aspetto sociale collegato a questa infezione (1).

È noto a tutti tuttavia che, nonostante questo considerevole successo, ad oggi non esiste una cura in grado di eradicare l'infezione da HIV.

Infatti nel corso della storia naturale dell'infezione, già nelle primissime fasi, la replicazione di HIV induce la formazione dei cosiddetti *serbatoi virali (reservoir)*, ad oggi inattaccabili dai regimi terapeutici in uso. Il *reservoir* di HIV, responsabile del *rebound* della carica virale a seguito di interruzione della terapia, è comunemente definito come una popolazione di cellule che alberga DNA provirale (provirus), *replication competent*, capace cioè di portare alla produzione di nuova progenie virale (2,3).

Il provirus *persistente* può essere però presente in 3 diverse forme (Figura 1):

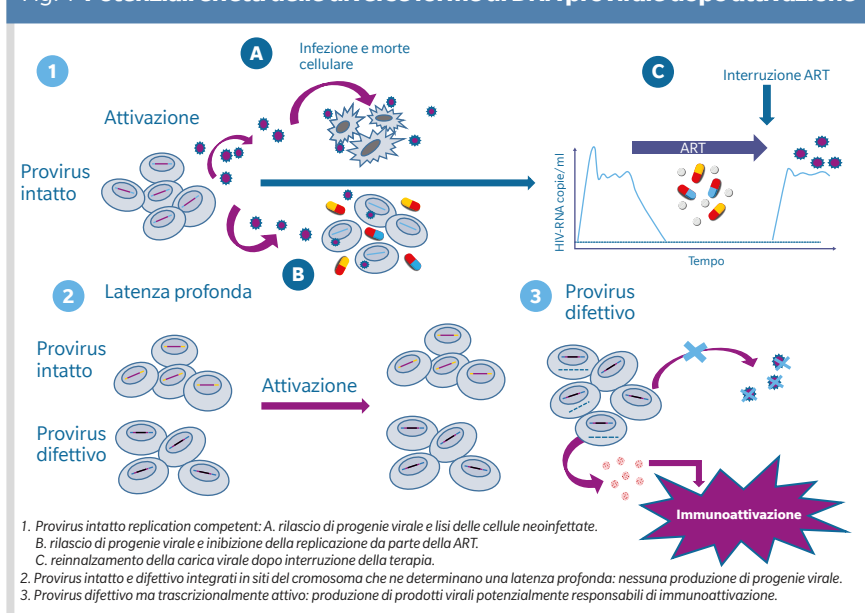
- provirus intatto che può essere latente o *produttivo* a seconda dello stato di attivazione o meno della cellula;
- provirus difettivo, ossia un DNA virale che presenta delezioni o ipermutazioni e, per questo, incapace di dar luogo a progenie virale ed al conseguente reinnalzamento della carica virale;

- provirus intatto ma che, a causa dello specifico sito di integrazione, si trova in uno stato di *latenza profonda* che ne influenza l'attivazione (4).

Relativamente al tipo di cellule responsabili del fenomeno sopradescritto, deve essere menzionato il fatto che, sebbene le cellule T CD4+ della memoria siano da sempre considerate il principale sito di persistenza virale, anche altre cellule, come i macrofagi e le cellule dendritiche, sembrano avere un ruolo importante nella persistenza virale (3).

La possibilità di HIV di esistere come DNA provirale in una varietà di cellule e tessuti rende difficile la sua individuazione ed eliminazione

Fig. 1 Potenziali effetti delle diverse forme di DNA provirale dopo attivazione



Nell'ultimo decennio, le numerose ricerche eseguite per cercare di comprendere meglio la natura dei *reservoir* virali hanno portato a nuove ed importanti acquisizioni. È emerso un quadro molto più dinamico e complesso di quanto si credeva.

Complessità della natura del reservoir

Storicamente il principale serbatoio cellulare è stato sempre associato alle *cellule resting T CD4+* caratterizzate da una lunga emivita; studi recenti hanno dimostrato che nelle PLWH in trattamento, il DNA provirale si ritrova frequentemente in cellule T CD4+ che mostrano una breve emivita come le *transitional* e le *effector memory*. Inoltre, molti soggetti in terapia ART, esprimono il *marker* di attivazione HLA-DR che poco si associa ad uno stato di quiescenza. Queste osservazioni suggeriscono che il serbatoio di HIV continui a proliferare durante la terapia e che la longevità della cellula interessata non è il solo fattore responsabile della persistenza. L'ipotesi più accreditata al momento è che la massiva espansione clonale delle cellule che albergano provirus intatti e/o difettivi sia responsabile del mantenimento delle cellule infette durante la terapia ART (5). Ad oggi esistono diverse tecniche che permettono non solo di valutare in maniera quantitativa la persistenza virale, ma anche la capacità del provirus di essere trascritto e/o tradotto. Ognuna di queste metodiche presenta dei vantaggi e dei limiti (Tabella 1). Attualmente il *quantitative Viral Outgrowth Assay*, noto come *qVOA*, e il più recente *Intact Proviral DNA Assay* (IPDA)

I progressi nella caratterizzazione dei reservoir di HIV sono legati anche allo sviluppo di metodi in grado di quantificare la persistenza virale e la capacità del provirus di essere trascritto e/o tradotto

rappresentano i metodi più utilizzati per studiare la persistenza di HIV (6,7). Il primo saggio permette di misurare il provirus capace di replicare, mentre l'altro ha il grande vantaggio di distinguere il provirus intatto da quello difettivo.

Grazie all'utilizzo delle suddette metodiche oggi sappiamo che la biologia del provirus *replication competent* differisce da quella del provirus difettivo. In generale, nei soggetti in ART il provirus intatto e difettivo diminuisce nel tempo, con un *decay* più rapido nei primi 7 anni di terapia. Tuttavia le cellule che albergano il DNA provirale *replication competent* mostrano una cinetica di riduzione più rapida rispetto alle cellule contenenti genomi difettivi (8). Il *decay* del serbatoio virale sembra essere influenzato anche dai diversi regimi terapeutici. Ad esempio è stato osservato che, rispetto ai regimi a base di NNRTI e INSTI, i regimi contenenti PI sono stati associati a un più lento declino del serbatoio provirale intatto (9).

Variabilità del decay del carico provirale

Dati interessanti sono emersi da uno studio recente dove è stato osservato che, in soggetti in ART da lungo tempo, il *decay* del provirus intatto può variare nei diversi soggetti (10). In particolare, gli autori di questo studio hanno osservato ben tre diversi andamenti. Le diverse cinetiche hanno in comune una rapida diminuzione nei primi 6-8 anni di terapia, ma successivamente la situazione può cambiare. In alcuni soggetti il *decay* continua anche se molto più lentamente, in altri alla rapida diminuzione segue una lunga fase di *plateau* e in altri ancora dopo il *decay* si assiste ad un reinnalzamento del carico provirale intatto.

L'osservazione di un marcato rallentamento o di un'inversione del decadimento del DNA provirale intatto durante la seconda decade di ART suggerisce che il meccanismo, attraverso il quale le cellule che albergano provirus intatti vengono eliminate, cambia nel corso della ART a lungo termine. Se-

bene lo studio sia stato eseguito su un numero limitato di partecipanti, i dati ottenuti dimostrano ulteriormente che il fenomeno della persistenza di HIV è straordinariamente complesso. Una comprensione più dettagliata dei determinanti virali e dell'ospite coinvolti nel decadimento delle cellule con provirus intatti è necessaria per capire come, quando e se è possibile intervenire per accelerare

Tab. 1 Saggi per la valutazione della persistenza di HIV

TEST	Crescita virale	Integrità genetica	Competenza nella trascrizione	Competenza nella traduzione	Sito di integrazione
QVOA	+	+	-	-	-
IPDA	-	+	-	-	-
MIPseq	-	+	-	-	+
STIP-Seq	-	+	+	+	+
PCIP-Seq	-	+	-	-	+

QVOA: Quantitative Viral Outgrowth Assay; IPDA: Intact Proviral DNA Assay; MIPseq: Matched Integration site and Proviral sequencing; STIP-Seq: Simultaneous TCR, Integration site, and Provirus sequencing; PCIP-Seq: Pooled CRISPR Inverse PCR Sequencing

il tasso di riduzione di queste cellule nella seconda fase. Nella caratterizzazione della persistenza di HIV aspetti interessanti emergono anche dagli studi che hanno preso in esame gli RNA virali cellula-associati (CA-RNA). La maggior parte dei genomi virali integrati sono trascrizionalmente attivi, ma pochi sono quelli che portano alla sintesi di prodotti maturi, suggerendo l'esistenza di un controllo post-trascrizionale della latenza. Inoltre, sebbene il DNA provirale difettivo non abbia alcun significato dal punto di vista della produzione di progenie virale, in quanto incapace di portare alla formazione di nuovo virus infettante, essendo trascrizionalmente attivo esso può essere espresso e può portare quindi alla sintesi di proteine difettive. La presenza e la persistenza di CA-RNA difettivi sembrano avere importanti implicazioni cliniche in quanto in soggetti virologicamente soppressi i livelli di questi specifici CA-RNA correlano con la conta delle cellule CD8+ e con la positività agli anticorpi verso le proteine di HIV, suggerendo un loro ruolo nella immunoattivazione persistente che caratterizza le PLWH in successo virologico (11).

In conclusione, negli ultimi anni sono stati compiuti grandi progressi nella caratterizzazione dei *reservoir* di

La quantificazione precisa del reservoir e la conoscenza dei meccanismi alla base dello sviluppo della latenza sono imprescindibili per giungere all'eradicazione dell'infezione

HIV anche attraverso lo sviluppo di metodi per caratterizzare e quantificare il DNA provirale e il provirus *replication competent* che, come già ricordato, rappresenta la sorgente di virus dopo interruzione terapeutica.

La persistenza di HIV è però un fenomeno estremamente complesso; la possibilità di questo virus di esistere come DNA provirale in una varietà di cellule e tessuti di una persona infetta, rende difficile la sua individuazione e conseguentemente la sua eliminazione.

La possibilità di quantificare precisamente la dimensione del serbatoio come pure la conoscenza dei meccanismi alla base dello sviluppo della latenza rappresentano due elementi imprescindibili per intraprendere la strada verso l'eradicazione dell'infezione o per arrivare ad una cura funzionale.

1. Eisinger RW, Dieffenbach CW, Fauci AS. HIV Viral Load and Transmissibility of HIV Infection: Undetectable Equals Untransmittable. *JAMA*. 2019;321(5):451-452.
2. Colby DJ, Trautmann L, Pinyakorn S, et al. Rapid HIV RNA rebound after antiretroviral treatment interruption in persons durably suppressed in Fiebig I acute HIV infection. *Nat Med*. 2018;24(7):923-926.
3. Eisele E, Siliciano RF: Redefining the viral reservoirs that prevent HIV-1 eradication. *Immunity*. 2012;37:377-388.
4. Pasternak AO, Berkhout B. HIV persistence: silence or resistance? *Curr Opin Virol*. 2023;59:101301.
5. Coffin JM, Hughes SH: Clonal expansion of infected CD4+ T cells in people living with HIV. *Viruses*. 2021;13:2078.
6. Cicilionytè A, Berkhout B, Pasternak AO. Assessing proviral competence: current approaches to evaluate HIV-1 persistence. *Curr Opin HIV AIDS*. 2021;16(4):223-231.
7. Einkauf KB, Osborn MR, Gao C. et al. Parallel analysis of transcription, integration, and sequence of single HIV-1 proviruses. *Cell* 2022; 185(2):266-282.
8. Siliciano JD, Siliciano RF, Laird GM et al. Differential decay of intact and defective proviral DNA in HIV-1-infected individuals on suppressive antiretroviral therapy. *JCI Insight*. 2020;5(4):e132997.
9. Darcis G, Berkhout B, Pasternak AO. Differences in HIV Markers between Infected Individuals Treated with Different ART Regimens: Implications for the Persistence of Viral Reservoirs. *Viruses*. 2020;12(5):489.
10. Gandhi RT, Bosch RJ, Mar H, et al. AIDS Clinical Trials Group A5321 Team. Varied Patterns of Decay of Intact Human Immunodeficiency Virus Type 1 Proviruses Over 2 Decades of Antiretroviral Therapy. *J Infect Dis*. 2023; 227(12):1376-1380.
11. Singh K, Natarajan V, Dewar R, et al. Long-term persistence of transcriptionally active 'defective' HIV-1 proviruses: implications for persistent immune activation during antiretroviral therapy. *AIDS* 2023; 37(14):2119-2130.

Studio REPRIEVE, HIV e rischio cardiovascolare: nuovi orizzonti?

Vincenzo Spagnuolo

Unità di Malattie Infettive, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano

Le persone con infezione da HIV presentano un rischio due volte superiore di sviluppare patologie cardiovascolari maggiori (MACE; es. ictus, infarto del miocardio) rispetto alla popolazione generale (1). Questo eccesso di rischio è stato associato sia a una maggiore prevalenza, nelle persone con infezione da HIV, di fattori di rischio cardiovascolari *classici* come il fumo e la dislipidemia sia a fattori specifici dell'infezione da HIV, seppur adeguatamente trattata, come l'infiammazione cronica e l'immunoattivazione (2).

Negli scorsi anni le indicazioni nella gestione del rischio cardiovascolare, e in particolare nell'utilizzo delle statine in prevenzione primaria, seguivano quelle della popolazione generale senza considerare l'infezione da HIV come un fattore di rischio cardiovascolare aggiuntivo. Questo paradigma è stato messo in crisi dai risultati dello studio REPRIEVE (*Randomized Trial to Prevent Vascular Events in HIV*) (3) che ha valutato l'impatto dell'utilizzo della pitavastatina in persone con infezione da HIV con un rischio cardiovascolare basso-moderato.

In questo articolo rivedremo i dati principali dello studio REPRIEVE in termini di riduzione del rischio di eventi cardiovascolari maggiori (MACE) e mortalità con l'utilizzo della pitavastatina sia l'impatto della terapia ipocolesterolemizzante sugli indici di infiammazione cronica e sull'evoluzione delle placche aterosclerotiche. Infine ne riassumeremo l'immediato impatto sulla gestione clinica delle persone con infezione da HIV.

Lo studio REPRIEVE

Lo studio REPRIEVE (3) è stato un *trial* clinico di Fase III, randomizzato e controllato con placebo, disegnato per valutare se l'utilizzo di pitavastatina, una statina con interazioni farmacocinetiche assenti nei confronti degli antiretrovirali, potesse ridurre il rischio di MACE nelle persone con infezione da HIV con rischio cardiovascolare basso-moderato. Lo studio è stato interrotto prematuramente dal *data safety and monitoring board* (DSMB) in

Lo studio ha dimostrato che l'impiego di statine si accompagna a una riduzione del rischio di eventi cardiovascolari nella popolazione con infezione da HIV anche in persone con rischio basso-moderato

considerazione della significativa riduzione degli eventi cardiovascolari nel gruppo pitavastatina rispetto al gruppo placebo.

Lo studio ha incluso a livello globale 7769 persone con infezione da HIV e un'età compresa tra 40 e 75 anni, in terapia antiretrovirale stabile e con un'anamnesi negativa per precedenti eventi cardiovascolari. I partecipanti sono stati randomizzati 1:1 a ricevere pitavastatina (4 mg al giorno) o un placebo.

L'*endpoint* primario era rappresentato dall'insorgenza di MACE durante il *follow-up*. Si trattava di un *endpoint* composito che includeva: decesso per cause cardiovascolari, infarto miocardico, ospedalizzazione per angina instabile, ictus, attacco ischemico transitorio (TIA), ischemia arteriosa periferica, rivascolarizzazione arteriosa o morte per causa non determinata. Tra gli *endpoint* secondari sono stati valutati l'incidenza di MACE o morte per qualsiasi causa e lo sviluppo di eventi avversi durante il *follow-up*.

Sono stati arruolati 7769 partecipanti (3888 nel gruppo pitavastatina e 3881 nel gruppo placebo) in 12 paesi. L'età mediana era di 50 anni (intervallo interquartile; IQR, 45-55); 2419 partecipanti (31.1%) erano donne. In **tabella 1** sono riportate le caratteristiche principali delle persone con infezione da HIV incluse nei due bracci dello studio.

La durata mediana del *follow-up* è stata di 5.1 (4.3-5.9) anni. L'interruzione del trattamento a causa di eventi avversi è avvenuta in 82 partecipanti (2.1%) nel gruppo pitavastatina e in 46 (1.2%) nel gruppo placebo. L'80%

dei partecipanti ha valutato la propria aderenza media alla pitavastatina o al placebo come molto buona o eccellente nel corso del *follow-up*.

Risultati

L'incidenza di eventi cardiovascolari avversi maggiori è stata di 4.81/1000 persone-anno (PY) nel gruppo pitavastatina e 7.32/1000 PY nel gruppo placebo (*hazard ratio*, 0.65; intervallo di confidenza al 95% [CI], 0.48-0.90; $p = 0.002$). Una *sensitivity analysis* con l'esclusione dall'*endpoint* dei decessi con causa indeterminata ha confermato l'effetto della pitavastatina sulla riduzione del rischio cardiovascolare (*hazard ratio*, 0.65; CI 95%, 0.48-0.87).

Per quel che riguarda gli *endpoint* secondari, l'incidenza di MACE o morte per qualsiasi causa è risultata pari a 9.18/1000 PY nel gruppo pitavastatina e 11.63/1000 PY nel gruppo placebo (*hazard ratio*, 0.79; 95% CI, 0.65-0.96). I livelli di colesterolo LDL, seppur simili nei due gruppi alla *baseline*, sono diminuiti in maniera significativa nel gruppo pitavastatina durante il *follow-up*: a 12 mesi si è osservata una riduzione da 107 a 74 mg/dL nel gruppo pitavastatina e una sostanziale stabilità (da 106 a 105 mg/dL) nel gruppo placebo.

L'incidenza di eventi avversi gravi è risultata simile nei due gruppi. Tra gli eventi avversi, si è osservata una maggiore incidenza di diabete mellito nel gruppo pitavastatina rispetto al gruppo placebo. Inoltre, una maggiore frequenza di mialgia o miopatia di grado 3 o 4 è stata riportata nel gruppo pitavastatina. Un riassunto dei principali risultati del *trial* REPRIEVE è dettagliato in **tabella 2**.

REPRIEVE ha dato origine a diversi sottostudi. Uno di particolare interesse è quello recentemente pubblicato da *Lu e coll.* (4) sul potenziale effetto della pitavastatina nel ridurre il volume e la progressione delle placche coronariche non calcifiche (valutate tramite TAC coronarica) e nel modificare i livelli di *biomarker* infiammatori.

In questo sottostudio, sono stati valutati 611 (302 nel braccio pitavastatina, 309 nel braccio placebo) pazienti arruolati in REPRIEVE con disponibilità di due TAC coronariche effettuate alla *baseline* e al mese 24.

I risultati dello studio hanno evidenziato come l'utilizzo di pitavastatina si sia accompagnato a una riduzione significativamente maggiore rispetto al placebo nel volume del-

Tab. 1 Caratteristiche dei partecipanti alla baseline

Caratteristica	Totale (n=7769)	Pitavastatina (n=3885)	Placebo (n=3884)
Età (anni)	50 (45-55)	50 (45-55)	50 (45-55)
Sesso — n. (%)			
Maschio	5350 (68.9%)	2677 (68.9%)	2673 (68.9%)
Femmina	2419 (31.1%)	1211 (31.1%)	1208 (31.1%)
Rischio ASCVD a 10 anni (%)			
	4.5 (2.1-7.0)	4.5 (2.2-7.0)	4.5 (2.1-7.0)
Distribuzione rischio ASCVD — n. (%)			
0 a <2.5	2156 (27.8%)	1096 (28.2%)	1060 (27.3%)
2.5 a <5	2055 (26.5%)	1030 (26.5%)	1025 (26.4%)
5 a <7.5	1894 (24.4%)	934 (24.0%)	960 (24.7%)
7.5 a 10	1101 (14.2%)	540 (13.9%)	561 (14.5%)
>10	563 (7.2%)	288 (7.4%)	275 (7.1%)
Nadir CD4+			
<200 cellule/mm ³	3801 (48.9%)	1890 (48.6%)	1911 (49.2%)
200-349 cellule/mm ³	2041 (26.3%)	1019 (26.2%)	1022 (26.3%)
≥350 cellule/mm ³	1665 (21.4%)	840 (21.6%)	825 (21.3%)
Non noto	262 (3.4%)	139 (3.6%)	123 (3.2%)
Conta CD4 — n. (%)			
≤500 cellule/mm ³	2510 (32.3%)	1257 (32.3%)	1253 (32.3%)
>500 cellule/mm ³	5259 (67.7%)	2631 (67.7%)	2628 (67.7%)
HIV-1 RNA — n./totale n. (%)			
<LLOQ copie/ml	5250/5997 (87.5%)	2641/3009 (87.8%)	2609/2988 (87.3%)
Tra LLOQ e <400 copie/ml	617/5997 (10.3%)	305/3009 (10.1%)	312/2988 (10.4%)
≥400 copie/ml	130/5997 (2.2%)	63/3009 (2.1%)	67/2988 (2.2%)

ASCVD (Atherosclerotic Cardiovascular Disease), malattia cardiovascolare aterosclerotica; LLOQ (lower limit of quantification), limite inferiore di quantificazione

I risultati sono stati da subito recepiti dalle linee guida internazionali, con l'effetto di aver rivoluzionato le strategie di prevenzione cardiovascolare primaria

le placche coronariche non calcifiche: (variazione media [SD], -1.7 [25.2] mm³ vs 2.6 [27.1] mm³; differenza aggiustata rispetto alla baseline, -4.3 mm³; 95% CI, -8.6; -0.1; $p=0.04$; riduzione relativa: 7% [95% CI, 1-12]). Anche la progressione delle placche (intesa come qualsiasi aumento dimensionale delle stesse o la comparsa di nuove placche) è risultata del 33% meno probabile nel gruppo pitavastatina rispetto al placebo (rischio relativo, 0.67; 95% CI, 0.52-0.88; $p=0.003$).

Infine, l'utilizzo di pitavastatina si è associato a una riduzione dei livelli di LDL ossidate e di fosfolipasi A2 associate alle lipoproteine.

Tab. 2 Risultati principali dello studio REPRIEVE (analisi intention to treat)

Outcome	Tasso di eventi braccio pitavastatina	Tasso di eventi braccio placebo	RRR (95% CI)	NNT (CI)
MACE^a	2.3%	3.5%	35% (10;52)	106 (64;303)
MACE o mortalità per tutte le cause	4.4%	5.6%	21% (4;34)	88 (54;460)
Mortalità per tutte le cause	3.0%	3.3%	10% (-16; 30)	Non significativo
			RRI	NNH
Eventi avversi muscolari ^b	2.3%	1.4%	71% (23;139)	103 (63;264)
Diabete mellito incidente ^c	5.3%	4.0%	33% (8;63)	77 (45;271)

RRR (relative risk reduction), riduzione del rischio relativo; NNT (number needed to treat), numero di soggetti da trattare per prevenire un evento; MACE (major adverse cardiovascular events), eventi cardiovascolari maggiori; RRI (relative risk increase), aumento del rischio relativo; NNH (number needed to harm), numero di pazienti da trattare per osservare un evento avverso.
a. includeva: decesso per cause cardiovascolari; infarto miocardico; ospedalizzazione per angina instabile; ictus; attacco ischemico transitorio (TIA); ischemia arteriosa periferica; rivascolarizzazione arteriosa; o morte per causa non determinata. b. associati alla discontinuazione del trattamento o di grado ≥ 3 (mialgie, debolezza muscolare, miopatia) c. determinato in 7732 persone senza diagnosi di diabete alla baseline

adattata da Selinger S. Ann Intern Med. 2023.

Impatto clinico

Lo studio REPRIEVE ha fornito chiare evidenze di come l'uso delle statine si accompagni a una riduzione significativa del rischio di eventi cardiovascolari nelle persone con infezione da HIV anche in presenza di un rischio cardiovascolare basso o moderato. Questi risultati hanno rivoluzionato le strategie di prevenzione cardiovascolare primaria in questa popolazione essendo stati immediatamente recepiti dalle linee guida internazionali per la gestione dell'infezione da HIV. Ad esempio, sia le linee guida EACS che le HHS (5,6), ora, raccomandano l'utilizzo di almeno una statina a moderata intensità in presenza di un rischio cardiovascolare a 10 anni tra il 5 e il 10% (seppur calcolato con differenti *tool* nelle due linee guida) in persone con infezione da HIV ed età ≥ 40 anni. Inoltre, entrambe le linee guida, in presenza di un rischio cardiovascolare $< 5\%$ consigliano, seppur con una forza di evidenza moderata, l'introduzione di una statina in prevenzione primaria. Queste raccomandazioni fanno sì, consi-

Le statine in prevenzione primaria dovrebbero essere offerte alla quasi totalità della popolazione HIV considerandone sia l'invecchiamento che l'elevato rischio cardiovascolare

derando anche l'invecchiamento della popolazione con infezione da HIV, che le statine in prevenzione primaria debbano essere offerte alla quasi totalità delle persone seguite. Sarà pertanto compito dei clinici implementare la prescrizione delle statine stesse, discutere con le persone in cura i dati scientifici disponibili, valutare l'effettivo raggiungimento dei *target* di LDL raccomandati e monitorare i possibili effetti collaterali. Considerando anche il sottoutilizzo delle statine osservato nelle persone con infezione da HIV (7) si tratterà di uno sforzo non indifferente ma necessario vista l'importanza e la robustezza dei dati del *trial* REPRIEVE.

1. Shah ASV, Stelzle D, Lee KK, et al. Global burden of atherosclerotic cardiovascular disease in people living with HIV: systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2018;138:1100-12.
2. Longenecker CT, Sullivan C, Baker JV. Immune activation and cardiovascular disease in chronic HIV infection. *Curr Opin HIV AIDS* 2016;11:216-25.
3. Grinspoon SK, Fitch KV, Zanni MV, et al. "Pitavastatin to prevent cardiovascular disease in HIV infection." *N Engl J Med*. 2023;389:687-699.
4. Lu MT, Ribaud H, Foldyna B et al. Effects of Pitavastatin on Coronary Artery Disease and Inflammatory Biomarkers in HIV: Mechanistic Substudy of the REPRIEVE Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*. 2024;9(4):323-334.
5. European AIDS Clinical Society (EACS) Interim Guidance on the Use of Statin Therapy for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease in People with HIV. https://www.eacsociety.org/media/eacs_interim_guidance_on_statin_use_for_primary_prevention_cvd_in_people_with_hiv_2.pdf. Consultato il 16.07.2024
6. Recommendations for the Use of Statin Therapy as Primary Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease in People with HIV. <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/hiv-clinical-guidelines-adult-and-adolescent-arv/statin-therapy-people-hiv>. Consultato il 16.07.2024
7. Coburn SB, Lang R, Zhang J, et al. "Statins utilization in adults with HIV: the treatment gap and predictors of statin initiation." *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2022;91:469-478.
8. Selinger S. In adults with HIV and low-to-moderate CV risk, pitavastatin reduced MACE over a median 5.1 y. *Ann Intern Med*. 2023;176(11):JC130.

Long COVID: le scorie della esplosiva pandemia da SARS-CoV-2

Paolo Bonfanti

Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori – Monza, Università degli Studi di Milano-Bicocca

La recente pandemia di COVID-19 causata da SARS-CoV-2, che non si è ancora pienamente conclusa, ha causato – secondo le stime della *Organizzazione Mondiale della Sanità* – quasi 800 milioni di casi accertati (sicuramente molti di più, visto l'alto tasso di forme asintomatiche) e più di 7 milioni di morti, e anche per questo dato la stima è in difetto.

Rapidamente ci si è resi conto di come – e questo avviene anche per altre malattie infettive – dopo la fase acuta dell'infezione, la durata del recupero fosse estremamente variabile. La guarigione può infatti avvenire dopo giorni o settimane e alcuni sintomi possono persistere anche per anni.

Questa condizione di persistenza o di comparsa di nuovi sintomi dopo COVID-19 è stata descritta subito dopo poche settimane dall'inizio della pandemia e, in breve tempo, sono stati pubblicati numerosi articoli scientifici che hanno utilizzato termini diversi, come *Long COVID*, *long haul COVID*, *post COVID syndrome*, contribuendo in parte a generare la confusione che per molto tempo ha caratterizzato questa sindrome.

Il problema più grande che ha contraddistinto questo quadro sindromico è stata l'assenza per lungo tempo di una definizione. Attualmente le definizioni più utilizzate sono due, quelle di WHO e quella dei CDC. WHO utilizza il termine di *Post COVID-19 Condition* che identifica “una condizione che si verifica di solito 3 mesi dopo l'insorgenza della COVID-19 con sintomi che durano per almeno 2 mesi e non possono essere spiegati da una diagnosi alternativa”. I CDC definiscono il quadro di *Long COVID* come la presenza di “*segni, sintomi e condizioni che continuano o si sviluppano dopo l'infezione iniziale da SARS-CoV-2. I segni, i sintomi e le condizioni sono presenti 4 o più settimane dopo la fase iniziale dell'infezione; possono essere multisistemici; e possono presentarsi con un andamento recidivante-remittente e una progressione o un peggioramento nel tempo, con la possibilità di eventi gravi e pericolosi per la vita anche mesi o anni dopo l'infezione. Long COVID non è una condizione unica. Rappresenta molte entità potenzialmente sovrapposte,*

L'assenza per lungo tempo di una definizione e di uniformità di criteri per la raccolta dati ha determinato la sovrastima della sindrome da Long COVID

probabilmente con cause biologiche diverse e diverse serie di fattori di rischio ed esiti”.

L'assenza di una definizione, insieme a norme condivise dalla comunità scientifica che uniformassero le modalità di raccolta dei dati, ha determinato una stima della prevalenza della sindrome *Long COVID* molto ampia, variabile dal 9 all'81% a seconda delle casistiche. L'estrema variabilità è da mettere in relazione, oltre ai problemi metodologici già citati, anche a differenze relative ad aree geografiche, alla durata del *follow-up*, alla gravità della malattia e alle diverse caratteristiche delle ondate pandemiche. Inoltre, la maggior parte di studi include solo pazienti ospedalizzati, non ha un gruppo di controllo e

Long COVID: rispondere a un bisogno di salute



Occorre una riflessione per fornire risposte adeguate alla non piccola quota di pazienti che continua ad avere sintomi tali da non permettere un ritorno alle normali condizioni di vita

comprende sintomi auto-riferiti e non standardizzati. Questi errori hanno determinato una sovrastima del rischio di sviluppare *Long COVID* con importanti riflessi anche sulla opinione pubblica, suscitando preoccupazioni e ansie eccessive e impedendo al contempo di fornire una risposta appropriata a chi veramente soffre di tale sindrome. Cosa abbiamo imparato in questi anni? Ecco alcuni spunti di riflessione.

La ricerca

La ricerca e gli studi andranno condotti in modo corretto, evitando errori di classificazione: includendo definizioni chiare dei casi, cercando di evitare l'attribuzione impropria di sintomi comuni e non patologici all'infezione da SARS-CoV-2 e definendo la *sindrome da Long COVID* come diagnosi di esclusione. Inoltre, sarà importante evitare i *bias* di rilevazione, individuando i sintomi e i segni della sindrome attraverso studi longitudinali piuttosto che studi trasversali. Infine, gli studi su *Long COVID* dovranno rimuovere i *bias* di campionamento, selezionando campioni rappresentativi di partecipanti che non differiscano dai non partecipanti in termini di gravità o durata dei sintomi.

L'approccio clinico

Trattandosi di una sindrome con diverse e complesse manifestazioni cliniche, la diagnosi deve essere effettuata attraverso un approccio multidisciplinare, possibilmente inserito in un percorso diagnostico-terapeutico.

Attualmente un paziente con sospetta diagnosi di *Long COVID* viene inviato dal curante ai diversi specialisti che in diversa misura si occupano delle possibili sequele della malattia (infettivologo, pneumologo, neurologo, cardiolo-

go, ecc.) in regime ambulatoriale, per visite specialistiche o per esami diagnostici.

L'attività viene quindi svolta separatamente e spetta allo specialista coinvolto creare contatti personali fra i diversi clinici e operare alla fine una sintesi delle diverse valutazioni. Tale tipo di organizzazione per il paziente è estremamente dispendiosa soprattutto in termini di tempo e anche da un punto vista economico: le visite e gli esami non sono generalmente effettuate lo stesso giorno. Il paziente deve quindi *adattare* ad una situazione rigida e predefinita la ricerca di soluzione. Il modello dovrebbe essere al contrario quello che vede il paziente entrare dall'inizio in un percorso non solo *guidato*, ma pensato da subito in modo multidisciplinare e che fa sì che l'organizzazione si adegui alle necessità cliniche con risposte appropriate nei tempi e nella parte tecnico-sanitaria, qualificata sul piano scientifico-tecnologico e del supporto *umano*.

Le problematiche assistenziali e di politica sanitaria

Da fine maggio 2023 non è più in vigore l'esenzione sul *ticket* sanitario che era valida per i pazienti affetti dalle sequele croniche della malattia da COVID-19.

A quattro anni di distanza dall'inizio della pandemia le persone affette da *Long COVID*, anche grazie all'esistenza di una corretta definizione della sindrome, sono molte meno di quanto si temesse. Tuttavia esiste un numero non piccolo di pazienti che continua ad avere sintomi invalidanti, che non permettono un ritorno alle normali condizioni di vita ed è costretta a numerose visite e percorsi di riabilitazione, senza usufruire delle esenzioni dal pagamento del *ticket* normalmente destinate a chi è affetto da patologie croniche. Negli Stati Uniti, anche in relazione ad un Sistema Sanitario differente da quelli europei, la *sindrome da Long COVID* è stata riconosciuta come una forma di disabilità. In Italia rischia di essere considerata alla stregua di una patologia negletta.

Per dare una appropriata risposta a questo bisogno di salute, credo sia necessaria una importante riflessione che coinvolga pazienti, clinici e chi si occupa di politiche sanitarie.

La prevenzione delle ARI: piano pandemico e profilassi diretta e indiretta

Roberto Gasparini

Medico-Chirurgo, Già Professore Ordinario di Igiene e Medicina Preventiva, Dipartimento di Scienze della Salute, Università di Genova



Le infezioni respiratorie acute (ARI) sono patologie caratterizzate da sintomi a carico delle alte o basse vie respiratorie, che provocano gli esiti più gravi nei bambini e negli anziani.

Le ARI comprendono il COVID-19 (*Corona Virus Disease 19*), che ha portato alla ribalta misure di prevenzione come *lockdown*, isolamento, contumacia, disinfezione, ecc. Il virus Sars-Cov2 è stato devastante se si pensa che dal suo esordio fino al 13 dicembre 2023 ha provocato circa 7 milioni di morti. Sars-COV2, nel periodo 2019-2022, ha oscurato i virus influenzali, altri protagonisti tra gli attori responsabili delle ARI.

I virus influenzali sono responsabili di circa un miliardo di casi all'anno in tutto il mondo. I decessi stimati sarebbero da 290.000 a 650.000 (1), dei quali circa 8000 in media in Italia (2)

Nella galassia di patogeni delle ARI (**Tabella 1**) troviamo anche altri virus, batteri e funghi. Si stima che nel mondo i decessi per ARI nei bambini sotto i 5 anni siano 4,3 milioni all'anno (3).

I batteri provocano spesso ARI, che talora conducono a infezioni virali e opportunistiche come le ARI da miceti, che si manifestano soprattutto in soggetti immunocompromessi.

Per la prevenzione delle ARI è fondamentale che il Servizio Sanitario Nazionale (SSN) sia ben preparato, per questo motivo è necessario che si doti di un piano pandemico aggiornato da predisporre annualmente in modo flessibile, poiché è possibile che emergano patogeni respiratori caratterizzati da elevata morbosità e mortalità. Il piano deve prevedere l'eventuale chiusura

delle frontiere e, in tal senso appare evidente l'importanza degli Uffici di Sanità di frontiera.

Particolarmente importante è poi la sorveglianza nazionale sulla diffusione delle ARI. In Italia esiste una

Tab. 1 **Principali microrganismi responsabili di infezioni respiratorie acute**

Natura patogeno	Patogeno
Virale	Virus dell'Influenza (IV)
	Virus Respiratorio Sinciziale (RSV)
	Adenovirus (AdV)
	Virus Parainfluenzali (PIV)
	Metapneumovirus (MPV)
	Bocavirus (HBoV)
	Rhinovirus (HRV)
	Coronavirus (CoV)
	Batterica
Chlamydomphila pneumoniae (CP)	
Legionella pneumophila (LP)	
Haemophilus influenzae (HI)	
Streptococcus pneumoniae (SP)	
Bordetella pertussis (BP)	
Bordetella parapertussis (BPP)	
Klebsiella pneumoniae (KP)	
Pseudomonas aeruginosa (PA)	
Fungina	Staphylococcus aureus (SA)
	Streptococco di gruppo A (GAS)
	Histoplasma capsulatum*

*Questa ed altre infezioni fungine assumono talora notevole gravità nei soggetti immunocompromessi come nel caso di soggetti HIV+, mentre nei soggetti sani l'*Histoplasma capsulatum* può provocare lievi sintomi similinfluenzali.

Si stima che le infezioni respiratorie acute provochino nel mondo oltre 4 milioni di decessi ogni anno nei bambini sotto i 5 anni

sorveglianza delle ARI ed in particolare dell'influenza (4). Un numero significativo di Medici di Medicina Generale funge da sentinella e invia segnalazioni all'Istituto Superiore di Sanità, che elabora la curva epidemiologica delle ARI in modo che sia possibile allertare tempestivamente gli ospedali che devono essere organizzati per ricevere le richieste di prestazioni quando ci sarà l'epidemia, specie quella influenzale (ad esempio pianificare l'attività del pronto soccorso).

I Dipartimenti di prevenzione delle singole Aziende Sanitarie Locali (AASSLL) e in particolare i servizi di Igiene e Sanità Pubblica sono importanti, ad esempio per educare la popolazione e per favorire ed eseguire le vaccinazioni in collaborazione con medici di base e pediatri, in primo luogo quelle dell'influenza stagionale e del COVID-19, con particolare riguardo ai soggetti fragili (**Tabella 2**).

Gli interventi di profilassi

La prevenzione delle malattie infettive prevede interventi di profilassi diretta e indiretta. Quando si agisce sul malato per ostacolare il contagio dei sani, si parla di misure di profilassi diretta (denuncia di malattia, accertamento diagnostico, isolamento e contumacia). Per le ARI non è prevista la denuncia a meno che si verifichino dei focolai epidemici, mentre per la pandemia COVID-19 sono state adottate misure specifiche, che

prevedevano nelle fasi iniziali l'accertamento diagnostico basato solo sulla definizione di caso. Messa a punto i test diagnostici, come la *Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction (RT-PCR)*, è stato possibile l'accertamento con sicurezza con il tampone molecolare. All'accertamento diagnostico deve seguire l'isolamento. Quasi sempre domiciliare e che dovrebbe durare (contumacia) fino alla scomparsa dei sintomi. Per quanto riguarda il COVID-19, una circolare ministeriale dell'11 agosto 2023 ha abolito l'obbligo dell'isolamento ma raccomanda di evitare il contatto con persone fragili. Consigliabile è anche l'isolamento fino alla negativizzazione del tampone (il *test antigenico* è affidabile e facile da eseguire anche a domicilio).

La profilassi indiretta si applica al soggetto sano. Essa è intesa a creare barriere per evitare il contagio. Il *lockdown* (confinamento) è una misura estrema, che durante la pandemia COVID-19 è stata adottata anche in Italia. Questo prevedeva, tra l'altro: il *coprifuoco*, la chiusura delle scuole, dei bar, dei ristoranti, dei luoghi di lavoro, ecc. e il divieto di spostarsi. La finalità di questa misura era quella di mitigare la pandemia e di *appiattire la curva dei contagi*, dando sollievo agli ospedali e ai centri di terapia intensiva. Infatti, l'*indice base di riproducibilità della malattia*, stimato all'inizio del COVID-19 in 3 persone contagiate per ogni infetto è passata dopo il *lockdown* a un indice di riproducibilità netto variabile tra 0,5 – 0,7 persone.

Tra le misure da attuare sui soggetti sani si possono considerare: l'educazione della popolazione, i dispositivi individuali di protezione (DPI) e la disinfezione. L'educazione consiste nel realizzare attività di comunicazione sul rischio generato dalle ARI e sull'utilità della vaccinazione contro l'influenza, il COVID-19, il virus respiratorio sinciziale (RSV), ecc. In più, la messaggistica dovrebbe promuovere una buona igiene delle mani, incoraggiare le persone a rimanere a casa se malate e favorire un'adeguata igiene degli ambienti confinati (5).

L'OMS (*Organizzazione Mondiale della Sanità*), i CDC (*Centers for Disease Control*), l'ECDC (*European Center for Disease Control*), il Ministero della Sanità, ecc. raccomandano decisamente il lavaggio delle mani. Uno studio di revisione e metanalisi ha dimostrato che il lavaggio delle mani può ridurre del 17% la morbosità per ARI (6).

Piani pandemici aggiornati, un sistema efficiente di sorveglianza nazionale e maggiore consapevolezza della popolazione sono indispensabili per fronteggiare l'impatto delle ARI

Tab. 2 **Soggetti a rischio per i quali è indicata la vaccinazione anti-influenzale***

Categoria	Soggetti
<p>Persone ad alto rischio di complicanze o ricoveri a causa dell'influenza</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Soggetti di età pari o superiore a 65 anni • Donne che all'inizio della stagione epidemica siano in gravidanza o nel postpartum • Soggetti da 6 mesi ai 65 anni a rischio di complicanze per influenza: <ul style="list-style-type: none"> a) malattie croniche dell'apparato respiratorio b) malattie dell'apparato cardio-circolatorio c) diabete mellito e altre malattie metaboliche d) malattie degli organi emopoietici e) insufficienza renale/surrenale cronica f) tumori g) immunodepressi h) malattie infiammatorie croniche e sindromi da malassorbimento intestinale i) soggetti per i quali sono programmati importanti interventi chirurgici j) soggetti con aumentato rischio di aspirazione di secrezioni respiratorie k) epatopatie croniche • Bambini in trattamento prolungato con acido acetilsalicilico • Lungodegenti • Contatti di soggetti ad alto rischio

*Gli stessi soggetti possono avere importanti conseguenze anche in seguito alle altre infezioni respiratorie acute.

Circolare Ministero della Sanità del 21.04.2023.

Tra i DPI, le mascherine sono di fondamentale importanza poiché aiutano a ridurre il contagio specie se si visitano spazi affollati e chiusi; come dimostra uno studio recente, aumentando del 29% il loro uso, è infatti possibile ridurre del 10% la morbosità del COVID-19 (7). La disinfezione con saponi liquidi e gel disinfettanti a base di cloro e alcool è stata particolarmente applicata nel periodo del *lockdown*.

I vaccini per le ARI

La vaccinazione è il caposaldo della lotta alle ARI. Non ci sono vaccini per tutte le ARI, però essi sono disponibili per l'influenza, il COVID-19, l'RSV, lo pneumococco (*S. pneumoniae*), la *Bordetella pertussis* e l'*Haemophilus di tipo b*. Per l'influenza si dispone di vaccini con virus ucciso coltivato in uovo embrionato di pollo o in colture cellulari e vaccini viventi attenuati. Per superare la variabilità del virus, ogni anno il vaccino viene aggiornato. Il virus SARS-COV-2 mostra una discreta variabilità e necessita di aggiornamenti periodici. Esistono diversi tipi di vaccino anti-COVID; il più innovativo di questi è quello che utilizza molecole di acido ribonucleico messaggero (mRNA) (8). I ricercatori Katalin Karikó e Drew Weissman sono stati insigniti del premio Nobel per aver gettato le basi dei vaccini a mRNA. Sia la vaccinazione per l'influenza

sia quella per il COVID-19 sono raccomandate per tutti i soggetti fragili e per alcune categorie di lavoratori, come ad esempio il personale sanitario.

A proposito dell'RSV, esso di solito causa lievi sintomi simili al raffreddore, tuttavia, nelle persone vulnerabili, come i neonati e gli anziani, può avere conseguenze gravi, come la bronchiolite o la polmonite. Di recente è stato autorizzato il vaccino contro l'RSV per i soggetti anziani con più di 59 anni. Un recente studio (9) ha dimostrato che la vaccinazione dal 24° al 36° mese di gravidanza avrebbe un'efficacia dell'82% nel prevenire le infezioni del basso tratto respiratorio nei primi 90 giorni di vita.

Un altro vaccino raccomandato per i soggetti fragili è quello contro lo *S. pneumoniae*. Di questo patogeno, sulla base dell'antigene capsulare si distinguono più di 90 sierotipi. Attualmente, sono disponibili vaccini polisaccaridici contro 23 e vaccini coniugati contro 13 e 15 tipi di

La recente autorizzazione del vaccino contro RVS nei soggetti con più di 59 anni amplia l'offerta delle vaccinazioni che rimangono il caposaldo della lotta contro le ARI

Tab. 3 **Principali misure di prevenzione delle Infezioni respiratorie acute**

Attore	Campo di applicazione	Misura
Stato	Popolazione	Piano pandemico
Stato	Popolazione	Confinamento (lockdown)
Stato	Ambiente	Lotta all'inquinamento
Stato, Regioni, AASSLL	Ambienti confinati sociali e domestici	Igiene dell'ambiente confinato
Stato, Regioni, AASSLL, Medici, Pediatri	Popolazione, Medici Sentinella	Sorveglianza epidemiologica
Medici, Pediatri	Assistiti (profilassi diretta)	Denuncia
Laboratori	Assistiti (profilassi diretta)	Accertamento diagnostico
AASSLL, Medici, Pediatri	Assistiti (profilassi diretta)	Isolamento
AASSLL, Medici, Pediatri	Assistiti (profilassi diretta)	Contumacia
AASSLL, Pazienti	Popolazione	Educazione alla salute
Popolazione	Popolazione	Lavaggio frequente e accurato delle mani
Popolazione	Ambienti confinati sociali e domestici	Evitare ambienti affollati
AASSLL, Pazienti	Ambienti confinati sociali e domestici	Disinfezione
Medici, Pazienti, popolazione	Ambienti confinati sociali e domestici	Utilizzo Dispositivi individuali di protezione
Medici, Pediatri	Pazienti	Immunoprofilassi (profilassi indiretta)
Medici, Pediatri	Pazienti	Chemioprofilassi (profilassi indiretta)
Stato, Regioni, AASSLL, Medici, Pediatri	Pazienti	Vaccinoprofilassi (profilassi indiretta)

S. pneumoniae. Il Piano Nazionale per la Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2023-2025 (10) prevede la vaccinazione nel primo anno vita e negli anziani a 65 anni.

Un'altra infezione da considerare è la pertosse. Dopo l'introduzione del vaccino acellulare nel 1994 nel nostro Paese la morbilità si è molto ridotta. Tuttavia, poiché la protezione diminuisce nel tempo, è necessario fare dei richiami, specie nell'adolescente, per mantenere attiva la strategia del *bozzolo* per il neonato (*cocooning strategy*). Tale strategia prevede di creare attorno al neonato una cintura protettiva di soggetti immunizzati (11). Inoltre, il vaccino, contenente il corrispondente polisaccaride di capsula, contro le infezioni da *Haemophilus Influentiae di tipo b* si è dimostrato molto efficace nel prevenire infezioni gravi (ad es, meningite e infiammazione acuta dell'epiglottide) nel bambino sotto i 5 anni di età. Grazie alla vaccinazione, dal 1999, in Italia, le infezioni provocate da questo pato-

Chemioprofilassi e immunoprofilassi rientrano tra le misure di profilassi indiretta praticate nei confronti delle ARI

geno hanno subito un drastico decremento.

Tra le pratiche di profilassi indiretta si annovera l'immunoprofilassi, che si applica all'infezione da RSV nel neonato. Essa utilizza gli anticorpi monoclonali che vengono somministrati ai neonati immaturi.

Anche la chemioprofilassi può essere praticata, ne è un esempio la profilassi contro l'influenza con specifici antivirali. Questi farmaci appartengono alla categoria dei farmaci anti-neuroaminidasi (zanamivir e oseltamivir).

La prevenzione delle ARI implica dunque interventi articolati (**Tabella 3**). Una popolazione educata alla salute in maniera adeguata può applicarli nel modo migliore.

Box Take home messages

- Le ARI sono uno dei maggiori problemi di Sanità Pubblica a livello mondiale
- È importante che ogni Stato si doti di un piano pandemico annuale per affrontare possibili situazioni di crisi conseguenti all'emergere di nuovi patogeni
- Per potere intervenire tempestivamente è importante l'organizzazione e il funzionamento continuo di una sorveglianza nazionale delle ARI
- È importante che il SSN sia costantemente dotato di strutture, attrezzature, materiali e farmaci anche nella previsione di dover affrontare situazioni critiche come le pandemie
- Ogni sforzo deve essere fatto per migliorare le conoscenze della popolazione sul rischio legato alle ARI
- Bisogna enfatizzare l'importanza delle vaccinazioni disponibili, favorendone la massima diffusione
- Bisogna promuovere il lavaggio delle mani, l'uso dei DPI e dei disinfettanti
- È opportuno incoraggiare le persone a rimanere a casa se malate e favorire l'igiene degli ambienti confinati (sanitari, sociali e domestici).

1. OMS: <https://www.who.int/teams/global-influenza-programme/surveillance-and-monitoring/burden-of-disease>
2. ISS: <https://www.epicentro.iss.it/influenza/sorveglianza-mortalita-influenza#:~:text=Per%20questo%20motivo%20diversi%20studi,complicanze%20ogni%20anno%20in%20Italia>
3. Vinod A, Kaimal RS. Study on acute respiratory infection in children aged 1 year to 5 years-A hospital-based cross-sectional study. *J Family Med Prim Care*. 2023;12(4):666-671.
4. ISS: <https://respirirnet.iss.it/Default.aspx?ReturnUrl=%2f>
5. ECDC: <https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/public-health-action-needed-mitigate-impact-respiratory-pathogens-2023-24-winter-season>
6. Ross I, Bick S, Ayieko P, Dreifelbis R, et al. Effectiveness of handwashing with soap for preventing acute respiratory infections in low-income and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2023;401(10389):1681-1690.
7. Abaluck J, Kwong LH, Styczynski A, et al. Impact of community masking on COVID-19: A cluster-randomized trial in Bangladesh. *Science*. 2022;375(6577):eabi9069.
8. Fang E, Liu X, Li M, et al. Advances in COVID-19 mRNA vaccine development. *Signal Transduct Target Ther*. 2022;7(1):94.
9. Kampmann B, Madhi SA, Munjal I, et al. Bivalent Prefusion F Vaccine in Pregnancy to Prevent RSV Illness in Infants. *N Engl J Med*. 2023;388(16):1451-1464.
10. Piano Nazionale per la Prevenzione vaccinale (PNPV) 2023-2025. G.U. Serie Generale, n.194 del 21 agosto 2023
11. Swamy GK, Wheeler SM. Neonatal pertussis, cocooning and maternal immunization. *Expert Rev Vaccines*. 2014;13(9):1107-14.

Infezione da HDV in persone che vivono con infezione da HIV

Laura Ambra Nicolini

Clinica Malattie Infettive, IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova

L'infezione da virus dell'epatite delta (HDV) rappresenta una complicanza significativa per le persone che vivono con infezione da HIV (PLWH). HDV è un virus a RNA difettivo che necessita dell'antigene di superficie S (HBsAg) del virus dell'epatite B (HBV) per la replicazione e l'infezione. In PLWH, l'infezione da HDV comporta un rischio aumentato di cirrosi epatica e di carcinoma epatocellulare, rispetto alla monoinfezione da HBV o alla coinfezione HBV/HDV (1). In questo contesto, è cruciale comprendere l'epidemiologia, le caratteristiche cliniche e le opzioni terapeutiche per l'infezione da HDV per ottimizzare la gestione di questa complessa triade di infezioni.

Epidemiologia

Secondo alcune recenti meta-analisi, più di 12 milioni di persone al mondo hanno incontrato il virus HDV, la cui prevalenza è pari al 5-10% nei soggetti HBsAg positivi (2). L'infezione da HDV è distribuita in modo eterogeneo a livello globale, con prevalenze particolarmente elevate in alcune regioni come il bacino del Mediterraneo, l'Africa sub-sahariana, il Medio Oriente e alcune parti dell'Asia (2).

Le ragioni alla base di queste variazioni geografiche includono sia la differente distribuzione dell'infezione da HBV, che dipende a sua volta dall'implementazione dei programmi di immunizzazione di massa e di gruppi ad alto rischio, sia la distribuzione dei fattori di rischio per l'infezione da HBV, a sua volta conseguenza di molteplici fattori socioeconomici, culturali, sanitari e comportamentali.

L'Italia è un paese a bassa endemicità per HBV, con prevalenza inferiore al 2%. La vaccinazione di routine dei nuovi nati e dei gruppi a rischio, le pratiche mediche sicure e i controlli rigorosi sulle trasfusioni di emoderivati hanno notevolmente ridotto il rischio di trasmissione di HBV e, di conseguenza, di HDV (3). In questo contesto, i fattori di rischio più frequenti inclu-

Nella coorte ICONA, la prevalenza di HDV in PLWH è del 18,8% e raggiunge il 67,7% nei soggetti con anamnesi positiva per consumo di sostanze stupefacenti per via endovenosa

dono principalmente comportamenti sessuali a rischio e utilizzo di sostanze stupefacenti per via endovenosa. I PLWH rappresentano una popolazione ad alto rischio per infezione da HDV per la condivisione delle vie di trasmissione. In Europa, la prevalenza di HDV in PLWH è del 15%, di cui il 66% presenta HDV-RNA rilevabile a livello sierico (4). La prevalenza raggiunge il 50% nei soggetti con anamnesi positiva per utilizzo di sostanze stupefacenti per via endovenosa (4). In Italia, un'analisi della coorte ICONA (*Italia cohort Naive Antiretrovirals*) ha evidenziato una prevalenza di HDV pari al 18,8% dei soggetti con infezione da HIV/HBV testati (5). La maggior parte (67,1%) dei soggetti con triplice infezione aveva anamnesi positiva per utilizzo di sostanze stupefacenti per via endovenosa e il 67,7% di essi aveva HDV-RNA rilevabile a livello sierico (5). Tutti i soggetti testati avevano infezione da HDV genotipo 1 che, rispetto ad altri genotipi virali, risulta essere correlato ad aumentato rischio di progressione della malattia epatica a cirrosi e sue complicanze (5). Questi dati, molto interessanti per comprendere l'attuale epidemiologia di HDV in Europa e in Italia, potrebbero tuttavia sovrastimare la prevalenza di HDV. Infatti, in entrambe le coorti più del 20% dei soggetti è stato escluso perché mai testato per HDV. Inoltre, in Italia così come nel resto d'Europa si è assistito negli ultimi anni ad uno *shift* nei fattori di rischio per infezione da HIV, con una netta riduzione del numero di infezioni correlate all'abuso di sostanze stupefacenti a fronte di un aumento dei casi riconducibili a rapporti sessuali

a rischio (6). Non si può quindi escludere un *bias* di selezione con una sovrastima della prevalenza di HDV. Infatti, test sistematici potrebbero essere stati offerti a individui a più alta probabilità di infezione per il perpetuare di comportamenti a rischio e non in maniera omogenea a tutti i soggetti con infezione da HIV/HBV.

Clinica

In PLWH, l'infezione da HDV può portare a presentazione clinica severa, progressione rapida di malattia a cirrosi epatica e ad un aumentato rischio di eventi epatici di grado severo (decesso, scompenso epatico, necessità di trapianto epatico) rispetto a soggetti non esposti ad HDV (5).

Allo stesso modo il rischio di eventi epatici è quattro volte superiore in soggetti con nadir dei linfociti T CD4+ inferiore a 200/mmc. Quest'ultimo punto rispecchia verosimilmente il ruolo dell'immunosoppressione correlata all'infezione da HIV in soggetti con infezione da HBV, con o senza coinfezione HDV (5). Al contrario, dati su soggetti con positività anticorpale per HDV (indipendentemente dalla presenza di replicazione virale attiva) non hanno evidenziato un impatto negativo di

HDV su risposta clinica, virologica o immunologica alla terapia antiretrovirale (7).

Diagnosi

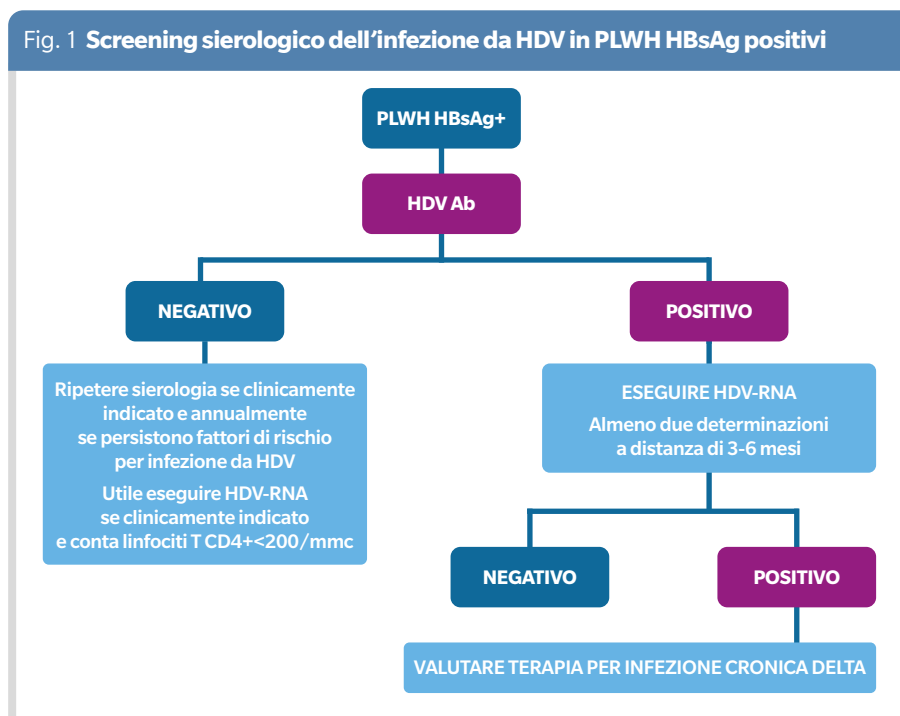
La presenza di anticorpi anti-HDV (IgG o Ig totali) identifica soggetti HBsAg positivi che sono stati esposti ad HDV. Le recenti linee guida della *European Association for the Study of the Liver* (EASL), hanno sottolineato che lo *screening* sierologico dell'infezione da HDV dovrebbe essere effettuato almeno una volta in tutti i soggetti HBsAg positivi e dovrebbe essere ripetuto se clinicamente indicato (ad esempio, in caso di incremento degli indici di citolisi epatica o scompenso epatico acuto su cronico), ma anche annualmente in soggetti a persistente rischio per infezione (Figura 1) (8).

Siccome gli anticorpi HDV persistono anche dopo la *clearance* del virus, è necessario valutare la presenza di HDV-RNA su plasma o siero per confermare un'infezione da HDV attiva. Tuttavia, test standardizzati e validati per la determinazione di HDV-RNA non sono attualmente disponibili. Inoltre i livelli sierici di HDV-RNA fluttuano nel tempo e possono diventare temporaneamente non rilevabili. Questo rende più difficile sia effettuare valutazioni epidemiologiche precise, sia ottimizzare la gestione diagnostica e terapeutica dei soggetti con epatite cronica da HDV.

Per aumentare l'affidabilità del test è quindi necessario ripetere la ricerca di HDV-RNA almeno in due occasioni a distanza di 3-6 mesi prima di escludere la presenza di replicazione virale (8). È infatti possibile che, effettuando ciclicamente la ricerca di HDV-RNA, si identifichino soggetti con valori di

HDV-RNA vicini ai *cut-off* di sensibilità dei test disponibili e a rischio di sviluppare cirrosi epatica HDV correlata. Le raccomandazioni per il monitoraggio della malattia epatica da HDV non differiscono in funzione dello status HIV. Tuttavia, in PLWH il rischio di complicanze epatiche sussiste anche in presenza di bassi livelli di replicazione virale, verosimilmente in relazione all'immunosoppressione correlata all'infezione da HIV, mentre in soggetti con infezione da HBV/HDV è stata evidenziata una correlazione tra livelli di HDV-RNA sierici superiori a 1000 IU/mL e *outcome* (5).

Lo screening sierologico dell'infezione da HDV dovrebbe essere ripetuto se clinicamente indicato e anche annualmente in caso di persistenza dei fattori di rischio per l'infezione



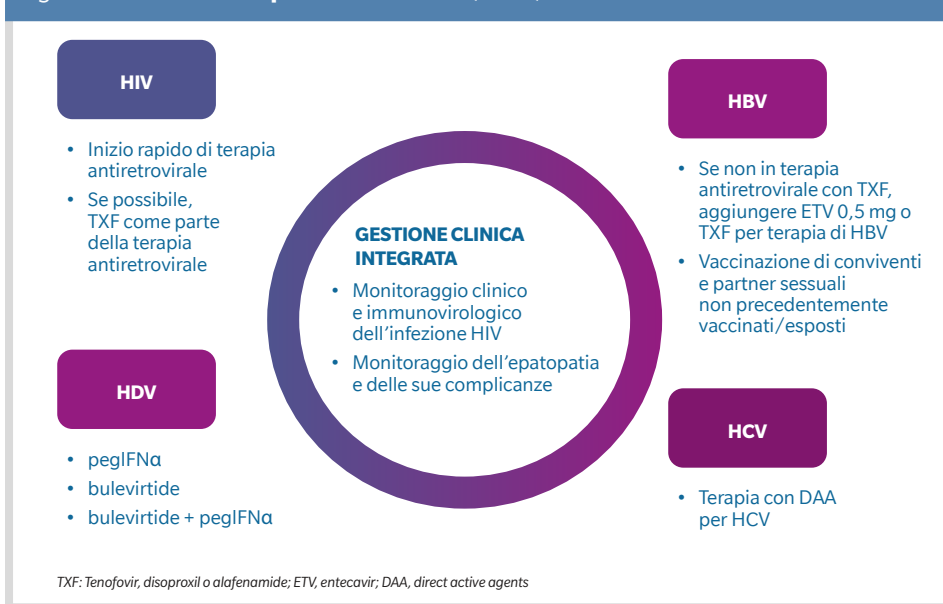
Terapia

In PLWH con coinfezione HBV/HDV un trattamento integrato di HIV e HBV è essenziale per ottimizzare i risultati clinici, prevenire complicanze gravi e migliorare la qualità della vita. I farmaci antiretrovirali oggi disponibili sono efficaci nel sopprimere la carica virale HIV e allo stesso tempo sono sicuri e ben tollerati. Di conseguenza, oggi la terapia antiretrovirale è raccomandata per tutti i soggetti con infezione da HIV, a prescindere dalla situazione clinica e dalla conta dei linfociti T

CD4+ (9). In assenza di specifiche indicazioni a posticipare l'inizio della terapia antiretrovirale di alcune settimane (come nel caso della meningite criptococcica), un rapido inizio della terapia, immediatamente dopo la diagnosi di infezione da HIV, è auspicabile. Inoltre, in questo *setting* le linee guida europee raccomandano la prescrizione di una terapia antiretrovirale che includa tenofovir (disoproxil o alafenamide) - a meno che non ci sia un'anamnesi positiva per intolleranza a tenofovir - in considerazione della sua duplice attività antivirale nei confronti sia di HIV che di HBV (9). Se presente coinfezione da virus dell'epatite C (HCV), è necessario effettuare il trattamento anti-HCV.

Tutti i soggetti con coinfezione HBV/HDV dovrebbero essere valutati per il trattamento HDV (8) (**Figura 2**). La valutazione dell'inizio della terapia antivirale per HDV è particolarmente importante in PLWH, in quanto a rischio di progressione più rapida della malattia epatica HBV/HDV correlata. Fino a poco tempo fa, interferone peghilato alfa (pegIFN α) era l'unica opzione terapeutica - peraltro *off label* in Italia - disponibile per HDV. Il trattamento con pegIFN α è limitato da bassi tassi di risposta virologica e alto rischio di eventi avversi. Recentemente, bulevirtide, un inibitore dell'ingresso di HBV e HDV negli epatociti, ha ricevuto l'approvazione di EMA per il trattamento di HDV ed è tuttora l'unico farmaco approvato in Italia per questa indicazione. In base alle linee guida EASL, bulevirtide andrebbe utilizzato al dosaggio di 2 mg al dì a lungo termine e può essere usato in combinazione con pegIFN α in soggetti senza intolleranza o controindicazioni all'interferone (8). I *trial* clinici di fase II e i

Fig. 2 Gestione della triplice infezione HIV/HDV/HDV



risultati preliminari di un *trial* clinico di fase III, unitamente ad alcune esperienze *real-life*, hanno evidenziato che bulevirtide è ben tollerato ed è efficace nel ridurre i livelli circolanti di HDV-RNA e nel normalizzare le transaminasi (10-13). L'efficacia e la sicurezza di bulevirtide in PLWH non è tuttavia valutabile sulla base di questi dati. Infatti, mentre gli studi di fase II hanno escluso PLWH, lo studio di fase III ha incluso solo 2 PLWH che, come da criteri di inclusione del protocollo, presentavano al basale conta di linfociti T CD4+ superiore a 500/mm³ e HIV-RNA non rilevabile da almeno 12 mesi.

Due esperienze *real-life* hanno valutato l'efficacia di bulevirtide in PLWH. Nella prima sono stati inclusi 5 PLWH con coinfezione HBV/HDV affetti da cirrosi epatica ed ipertensione portale clinicamente significativa. Di questi, il 60% ha ottenuto una risposta combinata (virologica, con riduzione di HDV-RNA di almeno 2log, e biochimica con normalizzazione delle transaminasi) a 6 mesi dall'inizio della terapia (14). La seconda esperienza *real-life*, francese, ha incluso 38 soggetti con infezione da HIV, di cui il 68% affetto da cirrosi epatica, che hanno ricevuto terapia con bulevirtide con o senza pegIFN α in associazione, con buona tollerabilità.

I PLWH – a rischio di rapida progressione della malattia epatica HDV-correlata a cirrosi e sue complicanze – necessitano di una gestione clinica integrata per ottimizzare l'outcome clinico

In questo studio, la risposta virologica combinata è stata del 25% e del 50%, rispettivamente in soggetti che hanno ricevuto monoterapia e terapia di combinazione, a 24 settimane, e del 36,8% e del 50% a 48 settimane (15). Per contro, bulevirtide necessita di essere somministrato per via sottocutanea e non è chiaro per quanto a lungo vada proseguito il trattamento. Questi fattori possono rappresentare ostacoli significativi all'aderenza alla terapia.

Per quanto riguarda il rischio di interazioni farmacologiche con la terapia antiretrovirale, è da notare che bulevirtide è eliminata tramite legame con NTCP. La somministrazione con inibitori di NTCP non è quindi raccomandata in quanto può alterare l'eliminazione di bulevirtide (16). Questa raccomandazione si applica a ritonavir, efavirenz e etravirina, ma anche a cobicistat, in quanto non è possibile escludere un suo effetto inibitorio su NTCP. È quindi necessario verificare il regime antiretrovirale in corso e le possibili alternative prima dell'inizio della terapia con bulevirtide.

Aderenza alla terapia

Una buona aderenza alla terapia è cruciale per ottenere il massimo beneficio dalle terapie antivirali. Sotto questo punto di vista, i soggetti in cura per infezione da HIV sono buoni candidati al trattamento per HDV in quanto

A fronte della scarsa efficacia e tollerabilità di pegIFN alfa, bulevirtide ha dato risultati promettenti negli studi clinici, che sono stati confermati nelle esperienze di real-life

la loro aderenza a controlli e terapie è valutata alle visite ambulatoriali per la gestione dell'infezione da HIV (10). Di conseguenza, al momento della proposta della terapia per HDV, i PLWH sono già edotti dell'importanza della corretta assunzione della terapia.

Conclusione

L'infezione da HDV in PLWH rappresenta una sfida clinica significativa e richiede un approccio integrato e multidisciplinare. La comprensione dell'epidemiologia, delle caratteristiche cliniche e delle opzioni terapeutiche è essenziale per migliorare l'*outcome* della triplice infezione HIV/HDV. La simultanea assunzione di terapia antiretrovirale, terapia per infezione da HBV e da HDV è necessaria per ottimizzare l'*outcome* del paziente, il quale è chiamato attivamente a partecipare al successo della terapia mantenendo un'aderenza massimale alla terapia in atto.

1. Béguelin C, Moradpour D, Sahli R, et al. Swiss HIV Cohort Study Hepatitis delta-associated mortality in HIV/HBV-coinfected patients. *J Hepatol*. 2017;66:297303.
2. Stockdale AJ, Kreuels B, Henrion MYR, et al. The global prevalence of hepatitis D virus infection: Systematic review and metaanalysis. *J Hepatol*. 2020;73:523-532.
3. Stroffolini T, Stroffolini G. Vaccination Campaign against Hepatitis B Virus in Italy: A History of Successful Achievements. *Vaccines (Basel)*. 2023;11:1531.
4. Béguelin C, Atkinson A, Boyd A, et al. Hepatitis delta infection among persons living with HIV in Europe. *Liver Int*. 2023;43:819-828.
5. d'Arminio Monforte A, Tavelli A, Salpini R, et al. Determinants of worse liver-related outcome according to HDV infection among HBsAg positive persons living with HIV: Data from the ICONA cohort. *Liver Int*. 2024;44:603-613.
6. Nozza S, Cozzi-Lepri A, Bai F, et al. Proportion and factors associated with recent HIV infection in a cohort of patients seen for care in Italy over 1996-2014: Data from the ICONA Foundation Study cohort. *PLoS One*. 2017;12:e0189045.
7. Sheng WH, Hung CC, Kao JH, et al. Impact of Hepatitis D Virus Infection on the Long-Term Outcomes of Patients with Hepatitis B Virus and HIV Coinfection in the Era of Highly Active Antiretroviral Therapy: A Matched Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 2007;44: 988-995.
8. European Association for the Study of the Liver: EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis delta virus. *J Hepatol*. 2023;79(2):433-460.
9. EACS Guidelines version 12.0, October 2023. <https://www.eacsociety.org/media/guidelines-12.0.pdf>
10. Wedemeyer H, Schneweis K, Bogomolov PO, et al. Final results of a multicenter, open-label phase 2 clinical trial (MYR203) to assess safety and efficacy of Myrcludex B in combination with PEG-interferon Alpha 2a in patients with chronic HBV/HDV co-infection. *J Hepatol* 2019;70 (Suppl 1):e81.
11. Asselah A, Arama SS, Bogomolov P, et al. Safety and efficacy of bulevirtide monotherapy and in combination with Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis delta: 24-week interim data of MYR204 Phase 2b study. *J Hepatol*. 2021;75 (Suppl 1):S291
12. Wedemeyer H, Schöneweis K, Bogomolov P, et al. Safety and efficacy of bulevirtide in combination with tenofovir disoproxil fumarate in patients with hepatitis B virus and hepatitis D virus coinfection (MYR202): a multicentre, randomised, parallel-group, open-label, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis* 2023;23:117-129.
13. Wedemeyer H, Aleman S, Brunetto MR, et al. A Phase 3, Randomized Trial of Bulevirtide in Chronic Hepatitis D. *N Engl J Med*. 2023;389:22-32.
14. Visco Comandini U, De Santis E, De Maria F, et al. "Real world" efficacy of bulevirtide in HBV/HDV-related cirrhosis including people living with HIV: Results from the compassionate use programme at INMI Spallanzani in Rome, Italy. *HIV Med*. 2023;24:1075-1082.
15. de Lédighen V, Fougerou-Leurent C, Le Pabic E, et al. Treatment with bulevirtide in HIV-infected patients with chronic hepatitis D: ANRS HD EP01 BuleDelta and compassionate cohort. *JHEP Rep*. 2024;6(8):101057.
16. <https://hep-druginteractions.org/checker>

Infezione cronica da virus dell'epatite B: quali pazienti trattare e quali non trattare

Mario Rizzetto

Professore Onorario di Gastroenterologia, Università degli Studi di Torino

La storia naturale dell'infezione cronica da virus dell'epatite B (HBV) è suddivisa in 4 fasi: immunotolleranza (infezione cronica HBeAg-positiva), immunoattiva (epatite cronica HBeAg-positiva), portatore inattivo (infezione cronica HBeAg-negativa) e riattivazione immune (epatite cronica HBeAg-negativa) (1).

Nella **fase di immunotolleranza**, l'HBeAg è espresso nel sangue insieme all'HBV DNA ad alto titolo e le transaminasi (ALT) sono normali, il fegato non è malato; nella **fase immunoattiva** sono determinabili nel sangue l'antigene e (HBeAg) e l'HBV DNA, le ALT sono alterate, il fegato è malato. Queste due fasi terminano con la sierconversione da HBeAg all'omologo anticorpo anti-HBe e con il controllo della replicazione virale. Nella **fase del portatore inattivo**, l'HBsAg rimane positivo ma il sistema immune controlla la viremia, le ALT sono normali ed il soggetto non presenta danno epatico; la prognosi è buona. Nella **fase di riattivazione immune** la viremia si riaccende, inducendo epatopatia cronica HBsAg ed anti-HBe positiva. Queste fasi virologiche

È dibattuto se gli immunotolleranti così come i portatori di HBsAg in fase indeterminata, o zona grigia, sono a rischio di significativo danno epatico nel tempo

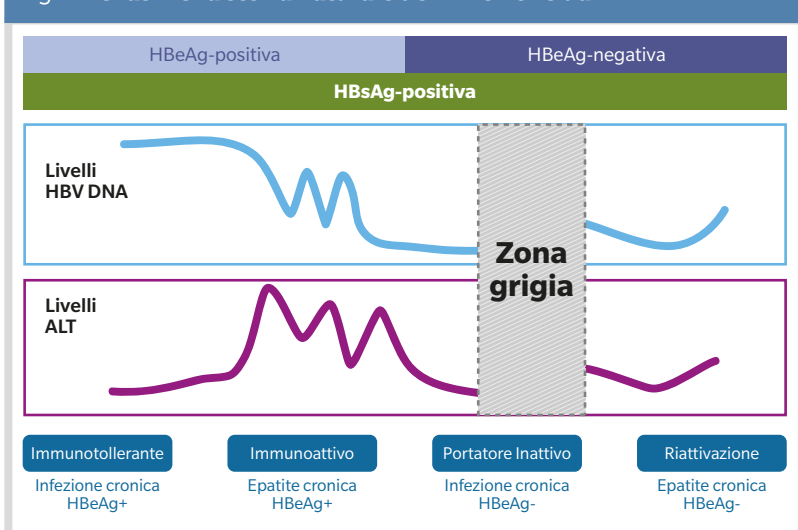
sono consecutive nella storia naturale dell'infezione cronica da HBV ma appaiono spesso clinicamente isolate ed indipendenti l'una dall'altra (2).

Sono disponibili due efficaci antivirali, entecavir e tenofovir, quest'ultimo col relativo profarmaco tenofovir alafenamide, che reprimono l'HBV DNA ematico e controllano l'epatopatia; tuttavia non riescono ad eliminare l'HBsAg e vanno somministrati indefinitamente. Le linee guida delle maggiori società epatologiche, incluse quelle dell'*European Association for the Study of the Liver* (EASL) (3), raccomandano di trattare con gli antivirali sia i pazienti che presentano cirrosi (indipendentemente dalle ALT e dalla viremia) che quelli che presentano malattia epatica

non-cirrotica; non pongono invece indicazione alla terapia nella consistente proporzione dei portatori inattivi di HBsAg, raccomandando solo la sorveglianza periodica per confermare lo stato virologico-clinico di inattività.

Nei pazienti non-cirrotici la distinzione fra chi trattare e non trattare poggia sui diversi valori di ALT e del titolo dell'HBV DNA nel siero (**Figura 1**). Non sono da trattare i portatori con ALT normali e HBV DNA assente o determinabile in quantità non superiore alle 2000 IU/ml, sono da trattare quelli con ALT alterate e HBV DNA determinabile a valori sopra 2000 IU/ml (3). Questa distinzione ha rappresentato il dogma clinico ma appare ora meno perentoria; s'è infatti rico-

Fig. 1 Le fasi nella storia naturale dell'infezione da HBV



nosciuto che lo stato di immunotolleranza può non garantire da conseguenze patologiche nel lungo termine (4), e che una proporzione di soggetti con infezione cronica da HBV non rientrano nelle categorie *ufficiali*, nel senso che presentano l'HBV DNA nei limiti ma le ALT alterate, oppure le ALT normali ma l'HBV DNA sopra la soglia di 2000 UI/ml; essi vengono ora classificati come portatori di HBsAg in fase indeterminata o zona grigia (*grey zone*) (Figura 1) (5), e da più Autori sono considerati a rischio di significativo danno epatico nel tempo (6). Sorge dunque il dilemma se tali soggetti vadano trattati solo se e quando svilupperanno complicazioni cliniche o se sia opportuno trattarli subito, senza evidenza di danno epatico, per prevenire eventuali complicazioni.

Portatori di HBsAg immunotolleranti

La principale ragione per trattare *preventivamente* gli immunotolleranti è che più studi hanno evidenziato come la viremia alta insieme all'HBsAg comportino negli anni a venire un consistente rischio di cirrosi, epatocarcinoma (HCC) e mortalità epatica. In una metanalisi di 9377 portatori di HBsAg raccolti in Cina da gennaio 1993 a novembre 2019, la prevalenza negli immunotolleranti di non-fibrosi, fibrosi significativa, fibrosi avanzata, è stata del 31,2%, 16,9%, 5,4% rispettivamente (7). In 413 immunotolleranti coreani non trattati d'età media di 38 anni, seguiti per vari anni, l'incidenza di HCC è stata del doppio rispetto a quella di 1497 simili soggetti d'età media di 40 anni trattati con antivirali 30 (Figura 2) (8). Epatologi asiatici suggeriscono di iniziare subito una

terapia a lungo termine; poiché quanto più avanza l'età dell'immunotollerante, tanto maggiore diventa il rischio di eventi patogeni; raccomandano comunque il trattamento con antivirali nei 35-40enni che rimangono immunotolleranti.

Altri studi non hanno invece rilevato negli immunotolleranti un rischio di epatopatia importante. In 40 immunotolleranti francesi d'età media di 29 anni, nessuno aveva fibrosi avanzata (9) ed in uno studio coreano il rischio di HCC era basso, pari ad una incidenza cumulativa dell'1,7% in 10 anni di *follow-up* (10).

Una ragione per non trattare è che negli immunotolleranti la sierconversione ad anti-HBe e l'eliminazione dell'HBsAg avvengono spesso spontaneamente; due studi, uno in 104 bambini d'età media di 7 anni (11) e l'altro in 240 adulti (12), hanno evidenziato sierconversione

Nei soggetti immunotolleranti e in quelli che rientrano nella zona grigia si pone il dilemma se trattarli da subito o solo in caso di sviluppo di complicazioni cliniche

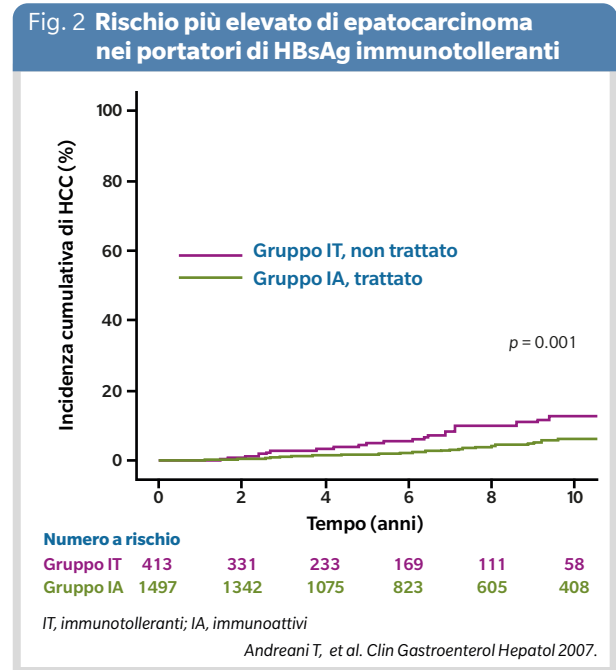


Fig. 3 Prevalenza dei portatori di HBsAg in fase indeterminata* e rischio di epatocarcinoma

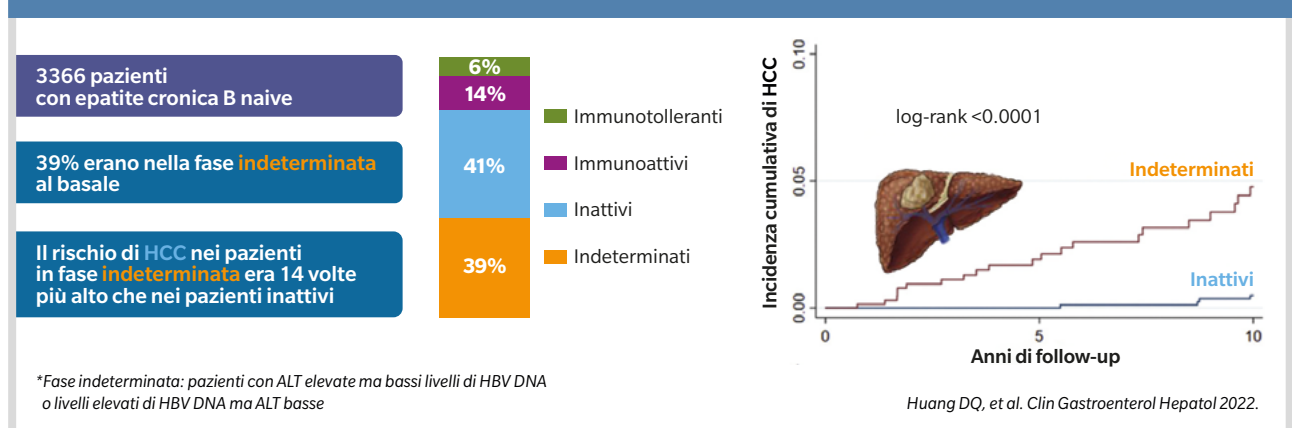
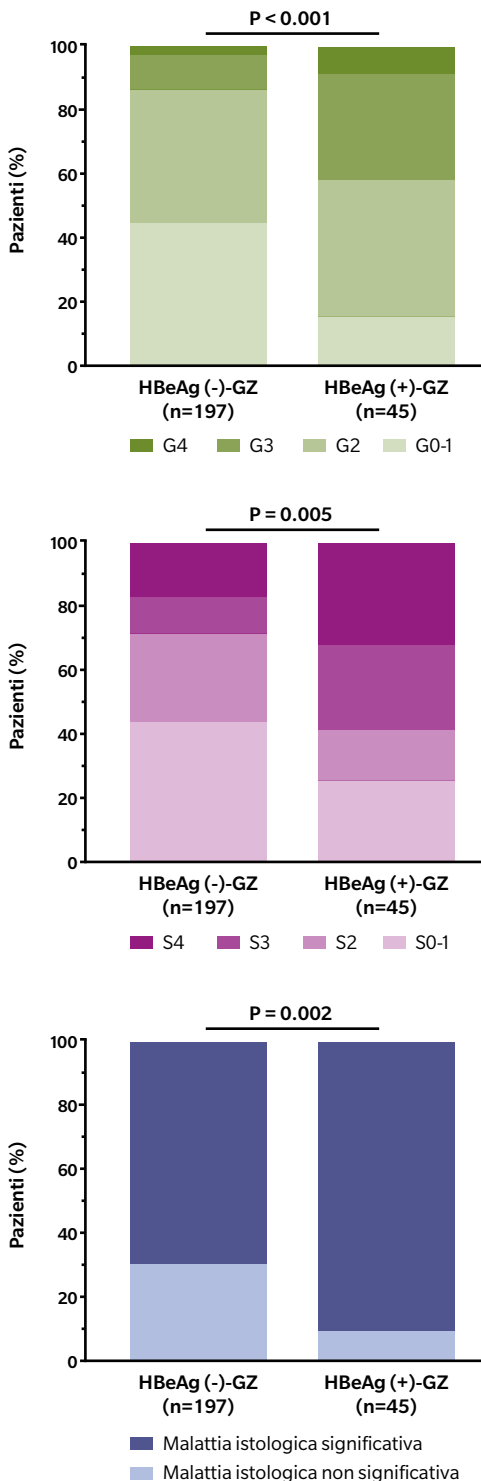


Fig. 4 Prevalenza dei portatori di HBsAg in fase indeterminata e danno istologico

242 di 1043 portatori di HBsAg (23.2%) classificati nella zona grigia, 72.7% dei quali (176/242) avevano malattia istologica significativa



GZ, Grey Zone (zona grigia); G, grado di infiammazione; S, stadio di fibrosi
Wang J, et al. Aliment Pharmacol Ther 2023.

nell'80% e nell'85% rispettivamente, dopo un *follow-up* di 23,7 e di 10,5 anni.

Una seconda ragione per limitare la terapia *preventiva* è che la sua efficacia nel contesto dell'immunotolleranza è scarsa. La seroconversione ad anti-HBe dopo tenofovir o tenofovir in associazione ad emtricitabina per 192 settimane ha avuto luogo solo in 3 di 126 pazienti (5%) in età media di 33 anni ed HBV DNA > 10⁷ IU/mL; nessuno ha eliminato l'HBsAg (13). *Jenq e Lok* hanno rivisto gli studi pertinenti di terapia ed in 6 studi di immunotolleranti non selezionati trattati con antivirali hanno rilevato una percentuale cumulativa di seroconversione ad anti-HBe di circa il 5% dopo 1-4 anni di terapia (4). Appare dunque dalla letteratura che l'approccio nei confronti degli immunotolleranti è sostanzialmente diverso negli orientali rispetto ai caucasici. Ciò non sorprende in quanto le modalità d'infezione con l'HBV sono diverse, trasmessa nei primi prevalentemente per via perinatale da madre a neonato, nei secondi per via orizzontale attraverso contatti interpersonali (3).

Poiché il fattore principale che determina il decorso dell'infezione cronica da HBV è l'immunocompetenza al momento del contagio e quest'ultima è virtualmente nulla nel neonato, nei molti orientali infettati alla nascita il virus può rapidamente moltiplicarsi senza reazione clinica. Invece nei bambini/adolescenti caucasici infettati per via orizzontale attraverso contatti interumani diretti, il sistema immune è in sviluppo o già maturo e reagisce in modo parziale all'HBV, contenendo il virus a spese di un'infezione cronica subclinica o clinica.

Nel contesto epidemiologico italiano, il vaccino contro l'HBV obbligatorio da 33 anni ha eliminato gli immunotolleranti dalla popolazione HBsAg-positiva domestica. Rimangono pochi immunotolleranti tra gli immigrati HBsAg-positivi; l'approccio più congruo nei loro confronti pare il monitoraggio, con l'inizio della terapia antivirale solo se i pazienti transitano verso la fase immunoattiva e manifestano segni di danno epatico (14).

Portatori di HBsAg nella zona grigia

In studi orientali, la percentuale di portatori HBsAg in zona grigia indeterminata è rilevante, pari al 27,78% (1322 /4759) in cinesi nello studio di *Yao e coll.* (15) ed al 38,7% (1303/3366) in cinesi reclutati in America ed in Taiwan nello studio di *Huang e coll.* (Figura 3) (16); nel

In Italia, negli immunotolleranti l'approccio più congruo appare il monitoraggio, con il trattamento riservato solo ai casi che transitano nella fase immunoattiva o manifestano segni di danno epatico

primo studio una quota consistente dei portatori nella zona grigia aveva fibrosi avanzata (33,3%) o cirrosi (25,8%), nel secondo l'incidenza di HCC in questi pazienti è stata superiore a quella dei portatori inattivi. Similmente lo studio di *Wang e coll.* ha mostrato che il 70-90% di 242 pazienti cinesi nella zona grigia aveva alterazioni istologiche epatiche importanti classificate come infiammazione di grado $\geq G2$ e/o fibrosi di stadio $\geq S2$ (Figura 4) (17), e lo studio di *Choi e coll.* in 5414 pazienti coreani HBeAg-negativi senza cirrosi ha rilevato un rischio di epatocarcinoma più alto nei 900 pazienti in zona grigia non trattati in confronto ai pazienti con infezione attiva trattati (18).

L'esperienza è stata tuttavia diversa in altri studi. In 153 portatori italiani HBeAg-negativi con HBV DNA al basale di ≤ 20.000 -IU/mL e ALT normali (19), solo il 13,1% ha sviluppato un'epatite cronica B entro il primo anno di *follow-up*. Nell'ulteriore *follow-up* di 57,2 mesi in media, 133 sono rimasti stabili od hanno eliminato l'HBeAg o sono transitati verso un'infezione inattiva. In Spagna, 287 portatori di HBsAg con infezione HBV

Nei pazienti in fase indeterminata, la terapia antivirale preventiva va eventualmente riservata ai pazienti di origine orientale mentre la popolazione domestica va monitorata nel tempo

inattiva o nella zona grigia sono stati seguiti per una media di 8,2 (5-19 anni) (20). Il 15% dei pazienti in zona grigia ha perso l'HBeAg, il 40% è transitato in infezione inattiva. Solo il 6,3% ha sviluppato un'epatite cronica HBeAg-negativa: non v'è stato alcun caso di cirrosi o fibrosi avanzata.

La letteratura ripete nei pazienti in fase HBV indeterminata il diverso approccio a seconda della loro origine orientale o caucasica; nei primi la raccomandazione sembra essere la terapia antivirale preventiva (15-18), nei secondi, in particolare nei pazienti *grigi*, la cui prognosi appare eccellente, è raccomandato solo il monitoraggio nel tempo (19,20).

- McMahon BJ. The natural history of chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology*. 2009;49(5 Suppl):S45-55.
- Kuo A, Gish R. Chronic hepatitis B infection. *Clin Liver Dis*. 2012;16:347-69.
- EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2017;67:370-98.
- Jeng WJ, Lok AS. Should treatment indications for chronic hepatitis B be expanded? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021;19:2006-2014.
- Ridrujo E. Editorial: grey zone, a new area of interest in chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47:1547-1548.
- Liu YC, Jeng WJ. Editorial: considerations for expanding treatment in grey zone chronic hepatitis B patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2023;57:577-578.
- Lin MH, Li HQ, Zhu L, et al. Liver Fibrosis in the Natural Course of Chronic Hepatitis B Viral Infection: A Systematic Review with Meta-Analysis. *Dig Dis Sci*. 2022;67:2608-2626.
- Kim GA, Lim YS, Han S, et al. High risk of hepatocellular carcinoma and death in patients with immune-tolerant-phase chronic hepatitis B. *Gut*. 2018;67:945-952.
- Andreani T, Serfaty L, Mohand D, et al. Chronic hepatitis B virus carriers in the immunotolerant phase of infection: histologic findings and outcome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:636-641.
- Lee HA, Lee HW, Kim IH, et al. Extremely low risk of hepatocellular carcinoma development in patients with chronic hepatitis B in immune-tolerant phase. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;52:196-204.
- Wu JF, Su YR, Chen CH, et al. Predictive effect of serial serum alanine aminotransferase levels on spontaneous HBeAg seroconversion in chronic genotype B and C HBV-infected children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;54:97-100.
- Chu CM, Hung SJ, Lin J, et al. Natural history of hepatitis B e antigen to antibody seroconversion in patients with normal serum aminotransferase levels. *Am J Med* 2004;116:829-834.
- Chan HL, Chan CK, Hui AJ, et al. Effects of tenofovir disoproxil fumarate in Hepatitis B e Antigen-positive patients with normal levels of alanine aminotransferase and high levels of Hepatitis B Virus DNA. *Gastroenterology* 2014;146:1240-1248.
- Chen CH. Should we expand treatment initiation for chronic hepatitis B infection? *Cons. Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2024;23:e0141.
- Yao K, Liu J, Wang J, et al. Distribution and clinical characteristics of patients with chronic hepatitis B virus infection in the grey zone. *J Viral Hepatol*. 2021;28:1025-1033.
- Huang DQ, Li X, Le MH, et al. Natural History and Hepatocellular Carcinoma Risk in Untreated Chronic Hepatitis B Patients With Indeterminate Phase. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2022;20:1803-1812.
- Wang J, Yan X, Zhu L, et al. Significant histological disease of patients with chronic hepatitis B virus infection in the grey zone. *Aliment Pharmacol Ther* 2023;57:464-474.
- Choi GH, Kim GA, Choi J, et al. High risk of clinical events in untreated HBeAg-negative chronic hepatitis B patients with high viral load and no significant ALT elevation. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;50:215-226.
- Oliveri F, Surace L, Cavallone D et al. Long-term outcome of inactive and active, low viraemic HBeAg-negative-hepatitis B virus infection: Benign course towards HBsAg clearance. *Liver Int*. 2017 +;37:1622-1631.
- Bonacci M, Lens S, Mariño Z et al. Anti-viral therapy can be delayed or avoided in a significant proportion of HBeAg-negative Caucasian patients in the Grey Zone. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;47:1397-1408.

La terapia antibiotica nelle fasi terminali della vita

Massimo Fantoni

UOC Emergenze Infettive, Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS, Roma

I pazienti affetti da malattie a prognosi infausta spesso sperimentano alti livelli di esposizione agli antibiotici alla fine della vita, anche in contesti di cure palliative o *hospice*. Come in qualsiasi altro contesto, usando gli antibiotici in maniera appropriata possiamo migliorare la salute dei pazienti anche nelle fasi terminali della vita. Allo stesso tempo, possiamo aiutare a ritardare la comparsa della resistenza agli antibiotici, mantenere l'efficacia degli antibiotici attuali e assicurare che restino efficaci, sia per la comunità che per ogni singolo individuo. Giova qui ricordare che l'*Organizzazione Mondiale della Sanità* (OMS) ha definito la resistenza agli antibiotici una delle principali sfide per la salute globale. In Italia, gli antibiotici sono tra i farmaci più utilizzati, con un consumo *pro capite* preoccupante, rendendo il nostro Paese uno dei più colpiti dal problema dell'antibiotico-resistenza.

Un processo decisionale condiviso

Riconoscere la fase imminente della morte, un periodo che oscilla tra i quindici e gli ultimi tre giorni di vita, rappresenta un passaggio cruciale nell'assistenza a chi si trova in questa delicata fase. Secondo uno dei principi classici della cure palliative, tale consapevolezza permette anzitutto di promuovere un processo decisionale condiviso: in questo periodo è fondamentale coinvolgere il paziente, i suoi familiari e l'*équipe* medica in un dialogo aperto e sincero per definire insieme le cure e il supporto più appropriati, basandosi sui desideri e sulle priorità del paziente.

Quando la morte è imminente, l'obiettivo primario non è più la guarigione, ma il garantire la migliore qualità di vita possibile e un buon processo del morire. Ciò significa che trattamenti aggressivi o invasivi diagnostici o terapeutici, che potrebbero causare ulteriore sofferenza senza un reale beneficio, potrebbero essere sospesi o non iniziati. Riconoscere la morte imminente non significa ovviamente rinunciare alle cure, ma piuttosto

Molti fattori influenzano la decisione terapeutica nei malati terminali, rendendo la valutazione dei benefici e dei danni da antibiotici molto complessa

adattarle ai bisogni e ai desideri del paziente. Si tratta di un atto di rispetto che permette di accompagnare il paziente verso una morte serena e dignitosa, circondato dai suoi familiari, laddove possibile, e supportato da un'*équipe* professionale attenta e sensibile.

In questo contesto valoriale, la valutazione dei benefici e dei danni degli antibiotici per i malati terminali può essere particolarmente complessa, con molti fattori che influenzano le decisioni finali. Infatti, le decisioni relative agli antibiotici in un contesto di fine vita possono essere guidate da emozioni piuttosto che dal ragionamento clinico e dalle implicazioni etiche della prescrizione. In generale, le implicazioni etiche dell'uso degli antibiotici nei pazienti terminali richiedono la considerazione dell'equilibrio tra benefici e danni potenziali, il rispetto dell'autonomia del paziente e l'allineamento con gli obiettivi delle cure di fine vita. Ad esempio, il principio di proporzionalità richiede che i benefici del trattamento antibiotico siano superiori ai rischi, tenendo conto delle condizioni generali del paziente, della prognosi e degli obiettivi di cura. Ma prima ancora di ragionare sul principio di proporzionalità, è giusto applicare anche nel fine vita lo stesso percorso logico che si dovrebbe usare per qualunque prescrizione di antibiotici: dato questo quadro clinico, che probabilità ha il paziente di avere un'infezione? Se ha un'infezione, si tratta di un'infezione batterica? Se ha una sospetta infezione batterica, qual è il patogeno più probabile? Un esempio piuttosto comune in cui la terapia antibiotica viene prescritta saltando il percorso logico della buona prescrizione è quello della febbre.

La febbre rappresenta un meccanismo di difesa messo in atto dall'organismo in risposta a diversi stimoli, sia esterni che interni. Le sue cause sono molteplici e non sempre riconducibili a infezioni batteriche, come spesso erroneamente si tende a pensare. Alla base dell'innalzamento della temperatura corporea troviamo le citochine pirogene, molecole prodotte in risposta a infezioni, infiammazioni non infettive (come nelle malattie autoimmuni), traumi, danni tissutali e tumori. Anche alcuni farmaci possono, seppur raramente, indurre febbre. Sebbene le infezioni batteriche rappresentino una causa comune di febbre, è importante ricordare sempre che non si tratta dell'unica possibilità. Un errore frequente nella pratica clinica consiste nell'attribuire automaticamente la febbre a un'infezione batterica, determinando scelte terapeutiche inappropriate.

La difficoltà di un approccio standard

In un contesto di cure palliative, la febbre assume un significato ancora più complesso e ambiguo, perdendo ulteriormente la sua specificità come indicatore di infezione batterica. La scarsità di studi specifici sulla valutazione della febbre e sul trattamento con antibiotici empirici in pazienti terminali rende difficile definire un approccio standardizzato. Uno studio condotto in *hospice* ha evidenziato che oltre l'80% degli episodi febbrili veniva trattato con antibiotici empirici, risultando inappropriato nel 45% dei casi.

Questi dati sottolineano la necessità di un'attenta valutazione della febbre in pazienti terminali, considerando le

diverse cause possibili ed evitando l'uso indiscriminato di antibiotici.

Un fattore che può fortemente condizionare la scelta prescrittiva degli antibiotici è il *setting* di cura, come indicato da una *survey* effettuata tra oltre 800 specialisti italiani (palliativisti, internisti, medici di medicina generale, infettivologi). È comprensibile che negli ospedali per acuti, la maggiore disponibilità di test diagnostici spinga ad un approfondimento maggiore prima di prescrivere un antibiotico; per contro, la maggiore disponibilità di risorse assistenziali può spingere a sovra-trattare sospette o accertate infezioni batteriche anche quando il beneficio del trattamento è del tutto discutibile. Un esempio in tal senso è l'approccio a un paziente terminale con polmonite.

I dati di letteratura ci indicano che nelle fasi terminali della vita, la comparsa di polmonite è un'evenienza frequente e si può dire che un'infezione polmonare è la causa determinante finale di morte nella maggioranza dei pazienti: i dati autoptici confermano che oltre la metà dei pazienti trattati in un contesto di cure palliative presenta un quadro di polmonite terminale. Dunque è importante riconoscere e condividere che la polmonite può far parte del naturale processo del morire e il tentativo di trattarla va personalizzato per evitare una terapia futile.

Il concetto di futilità

Il concetto di futilità (*medical futility*) è tuttavia di formulazione complessa. In sintesi, si tratta di affrontare i processi decisionali sui trattamenti che non dovrebbero essere prescritti o che dovrebbero essere sospesi perché non soddisfano né gli esiti clinici né quelli correlati ai desideri del paziente. In questa prospettiva è necessario ribadire quindi che, anche qualora il curante ritenga futile un trattamento, è suo dovere condividere la decisione con il paziente, per definire obiettivi realmente condivisi e personalizzati. Si potrebbe obiettare che tale approccio vale per qualunque prescrizione medica, indipendentemente dalla fase della malattia. È pur vero però che nel fine vita ogni atto assistenziale acquista un'importanza decisiva.

Nelle fasi terminali la decisione di prescrivere o di non sospendere una terapia antibiotica può essere guidata non tanto dall'obiettivo di guarire una determinata ma-

Fig. 1 Il buon uso degli antibiotici nel fine vita



La prescrizione o la prosecuzione della terapia antibiotica può essere guidata dalla volontà di controllare i sintomi di un'infezione batterica e non dall'obiettivo di risolverla

lattia batterica, ma da quello di controllare i sintomi da essa causati. Anche se i dati di letteratura non forniscono risposte univoche, le infezioni urinarie e le infezioni respiratorie sembrano quelle i cui sintomi possono essere maggiormente controllati dalla terapia antibiotica. In alcuni casi anche le infezioni addominali (ad esempio colecistite acuta) o dei tessuti molli (ad esempio flebite da infezione dell'accesso vascolare periferico) si possono giovare in modo rapido ed efficace della terapia antibiotica. Nella decisione prescrittiva, occorre anche tenere presente il rischio di effetti collaterali degli antibiotici, tra cui la colite da *Clostridioides difficile* (Figura 1).

In conclusione, pur essendo molto forte nel fine vita la tentazione della sovra-prescrizione di terapia antibiotica, la decisione dovrà tenere conto di numerosi fattori, quali: la probabilità di trovarsi davvero di fronte a un'infezione batterica; la possibilità che i sintomi (tipicamente la febbre) abbiano un'altra causa; la possibilità di controllare i sintomi anche senza possibilità di guarigione; il

La gestione della terapia antibiotica deve prevedere un coinvolgimento multiprofessionale e una continuità di comunicazione tra équipe curante, paziente e caregiver

contesto di cura e le possibilità sulle vie di somministrazione degli antibiotici; il contesto valoriale e i desideri del paziente; la consapevolezza dell'allarme epidemiologico dell'antibiotico-resistenza.

È difficile immaginare che tale complessità possa essere gestita senza un coinvolgimento multiprofessionale e con una continua comunicazione tra *équipe* curante, paziente e *caregiver*. È anche necessario che si estendano sempre più le conoscenze attraverso studi mirati sull'utilizzo degli antibiotici nel fine vita in un'epoca di allarme globale sulla diffusione di germi multiresistenti.

1. Botton N, Larnard J. When Should Patients at the End of Life Get Antimicrobials? *AMA J Ethics*. 2024;26(6):e456-462.
2. Chen LK, Chou YC, Hsu PS, et al. Antibiotic prescription for fever episodes in hospice patients. *Support Care Cancer*. 2002;10:538-54.
3. Crispim DH, da Silva IO, de Carvalho RT, Levin AS. End-of-life use of antibiotics: a survey on how doctors decide. *Int J Infect Dis*. 2002;114:219-225.
4. Karlin D, Pham C, Furukawa D, et al. State-of-the-Art Review: Use of Antimicrobials at the End of Life. *Clin Infect Dis* 2024;78(3):e27-e36.
5. Kim JH, Yoo SH, Keam B, heo DS. The impact of palliative care consultation on reducing antibiotic overuse in hospitalized patients with terminal cancer at the end of life: a propensity score-weighting study. *J Antimicrob Chemother*. 2023;78:302-308.
6. Lee S, Datta R. Frontiers in antimicrobial stewardship: antimicrobial use during end-of-life care. *Antimicrob Steward Healthc Epidemiol*. 2023;3:e164.
7. Rosenberg JH, Albrecht JS, Fromme EK, et al. Antimicrobial Use for Symptom Management in Patients Receiving Hospice and Palliative Care: A Systematic Review. *J Palliat Med*. 2013;16(12):1568-1574.
8. Smith AGC, Yarrington ME, Baker AW, et al. Beyond Infection: Mortality and End-of-Life Care Associated with Infectious Disease Consultation in an Academic Health System. *Clin Infect Dis*. 2024 Jun 13:ciae325.

La gestione della colite da *C. difficile* tra linee guida e consensus di esperti

Mario Venditti

Già Professore Ordinario di Malattie Infettive

Clostridioides difficile è la principale causa di colite nosocomiale, e più in generale una delle principali cause di infezione nosocomiale, associata a significativi tassi di mortalità e di incremento della spesa sanitaria sia per le maggiori durate delle degenze ospedaliere sia per l'aumento delle vertenze medico-legali (1). L'infezione da *C. difficile* (CDI) è conseguenza della disbiosi intestinale secondaria a terapie antibiotiche e la sua incidenza nel singolo nosocomio rappresenta un *marker* del livello di adeguatezza del programma di *antimicrobial stewardship* (2). È importante quindi approcciare in maniera razionale e scientifica sia, in generale, la terapia antimicrobica alle sindromi infettive che, più specificamente, la CDI.

Recentemente vi è stato un accordo generale da parte delle principali società scientifiche internazionali sulle direttive della terapia del primo episodio di CDI e della prima eventuale ricorrenza con una sostanziale preferenza di fidaxomicina, capostipite della nuova classe degli antibiotici macrociclici, sulla vancomicina (3). La **tabella 1** mostra le caratteristiche differenziali tra i due farmaci: lo spettro ristretto a *C. difficile*, il meccanismo di azione basato sulla inibizione della sintesi proteica (quindi in teoria anche delle sintesi e liberazione delle tossine) e la mancanza di un possibile effetto iatrogeno citolesivo diretto sulle mucose enteriche (possibile con vancomicina) (4) sembrano essere alla base della apparente superiorità di fidaxomicina nel prevenire le ricorrenze di CDI osservata nei *trial* registrativi (1,3,5). Perché allora si è inteso esprimersi nuovamente sulla gestione terapeutica della infezione da *C. difficile* con un *consensus* di esperti italiani appartenenti a varie discipline mediche (6 infettivologi, 2 gastroenterologi, 1 internista, 1 geriatra, 1 microbiologo, 1 farmacista ospedaliero ed 1 esperto di economia sanitaria e gestione delle risorse ospedaliere) (1)?

Di fatto, il *consensus* ha avuto lo scopo di pianificare una linea gestionale unica di diagnosi, terapia e pro-

Il consensus di esperti ha avuto lo scopo di integrare le attuali linee guida per pianificare una linea gestionale unica di diagnosi, terapia e profilassi della CDI

filassi della CDI cercando di integrare le attuali linee guida. Inoltre, un aspetto non secondario che si è voluto affrontare è stato anche risolvere o ridurre alcune difficoltà di applicazione delle linee guida per quanto riguarda l'impiego ottimale di fidaxomicina, a fronte di un farmaco, la vancomicina, comunque poco costoso e che rappresenta una buona alternativa nel trattamento della CDI.

Il ruolo di fidaxomicina

Nella vita reale non sono poche le farmacie ospedaliere che oppongono una significativa resistenza ad acquisire e dare disponibilità di fidaxomicina nelle condizioni sancite dalle linee guida. In tal senso, quindi, lo scopo del *consensus* è stato di distinguere i casi di CDI di significato clinico non grave, in cui la vancomicina è una più che valida opzione, dalle CDI gravi e/o associate ad elevato rischio di ricorrenza in cui non si può non considerare l'impiego di fidaxomicina. A tale scopo, gli studiosi si sono affidati alla *metodologia Delphi* per discutere alla luce delle evidenze scientifiche disponibili ed alla fine approvare, attraverso tre incontri, 23 dichiarazioni o *statement*. In estrema sintesi, dopo aver validato i criteri di diagnosi sanciti dalle linee guida, hanno diretto la loro attenzione per identificare le CDI a rischio di progredire verso una situazione clinica grave (e quindi a maggior rischio di morte) e/o predisposte alla ricorrenza: evenienze cioè per le quali di fatto andrebbe previsto l'impiego di fidaxomicina. Gli autori hanno anche stabilito la definizione clinicamente più appropriata di malato fragile (quindi predi-

sposto a più elevata mortalità in caso di CDI) attraverso l'adozione del *Multidimensional Prognostic Index* (6). Sono stati riconosciuti fattori di rischio per infezione grave l'età superiore a 65 anni, la ipoalbuminemia (<2.5 g/dl), la coesistenza di specifiche comorbidità (malattia infiammatoria intestinale, insufficienze renale o epatica, diabete, malattia polmonare o cardiaca e uno Zar score ≥ 2). Allo stesso modo, più fattori sono stati approvati come rappresentativi di CDI a rischio di recidiva: oltre l'età avanzata e la malattia infiammatoria intestinale e gli altri fattori associati a CDI grave, sono state riconosciute diverse cause di immunodepressione, la CDI nosocomiale o insorgente dopo recente ospedalizzazione, precedenti recidive ed esposizione ad antibiotici, quali fluorochinoloni, cefalosporine, carbapenemi e clindamicina. In tali evenienze gli autori hanno anche approvato l'impiego esteso di fidaxomicina (7): la dose totale del farmaco sarebbe la stessa rispetto a quella prevista con la classica somministrazione ogni 12 ore per 10 giorni complessivi. Tuttavia l'impiego esteso di fidaxomicina prevede che dopo i primi 5 giorni la somministrazione della compressa da 200 mg avvenga ogni 48 ore (7). Tra le altre opzioni per prevenire seconde/ulteriori recidive hanno ricevuto approvazione il trapianto di feci e l'impiego del monoclonale bezlotoxumab (quest'ultimo approvato anche come terapia del primo episodio di CDI, insieme a fidaxomicina o vancomicina, quando sono presenti almeno tre fattori di rischio per recidiva).

Ulteriore attenzione è stata rivolta agli ostacoli alla acquisizione da parte della farmacia ospedaliera della fidaxomicina. Come già menzionato il costo di fidaxomicina va considerato anche alla luce dei risparmi in termini di riduzione delle ricorrenze, più frequenti con vancomicina, che di fatto implicano degenze più

protratte. Pertanto, una analisi di farmaco-economia andrebbe in qualche modo condotta in ogni singola istituzione rafforzando la comunicazione tra clinici e farmacisti ospedalieri, tenendo conto auspicabilmente degli *statement* in cui si è pronunciato il *consensus*.

CDI complicata da infezioni ematogene

Un aspetto che non è stato affrontato ha riguardato il fatto che la CDI può essere complicata oltre che dalle ricorrenze anche da candidemia e da batteriemie primitive (quindi presumibilmente a partenza dal tratto gastrointestinale leso dalla CDI in genere causate da enterobatteriales ed *Enterococcus*) concomitanti o successive alla manifestazione della sindrome enterocolitica (8).

Nei casi di CDI complicati da tali infezioni ematogene sono stati documentati persistenti aumenti nel siero degli indici di danno, translocazione e infiammazione enterica (9). Questi test potrebbero essere utili per individuare i soggetti a rischio. Allo stesso modo, è stato riportato che negli ospedali con endemia da enterobatteriales carbapenemi resistenti (CRE), tali microrganismi vengono isolati fino al 60% nei casi di batteriemie associate a CDI e rappresentano pertanto un elemento significativo di ulteriore aggravamento della prognosi (8,10). Una CDI grave, il fatto che l'infezione rappresenti una ricorrenza e il ceppo di *C. difficile* ipertossico sono fattori di rischio per batteriemia/candidemia associata (8): il loro riscontro dovrebbe autorizzare

L'impiego di fidaxomicina deve essere considerato nelle infezioni gravi da *C. difficile* e associate ad elevato rischio di ricorrenza

Tab. 1 **Caratteristiche differenziali di fidaxomicina versus vancomicina**

Caratteristica	Fidaxomicina	Vancomicina
Spettro antimicrobico	ristretto	ampio (aerobi e anaerobi gram positivi)
Meccanismo di azione	inibizione sintesi proteica	inibizione sintesi parete cellulare
Somministrazione	orale	orale
Posologia	125 mg ogni 6 ore	200 mg ogni 12 ore
Assorbimento intestinale	minimo	minimo
Potenziale citotossicità sulla mucosa intestinale	assente	possibile
Costo di acquisto	superiore a vancomicina	inferiore a fidaxomicina
Costo complessivo di gestione	inferiore a vancomicina	superiore a fidaxomicina

Infezioni da *Clostridioides Difficile?*¹

Le linee guida ESCMID
raccomandano DIFICLIR[®]
già dal primo episodio.²



Inquadrare il QR-code
per consultare il Riassunto
delle Caratteristiche del Prodotto

Classe di rimborsabilità: CLASSE H

Prezzo al pubblico: € 2.487,44

Classificazione ai fini della fornitura: OSP

VIETATA LA DISTRIBUZIONE/ESPOSIZIONE AL PUBBLICO

Depositato presso AIFA in data 11/11/2022 Cod. Difadv22

Bibliografia:

1. DIFICLIR[®] Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto

2. Van Prehn J et al. Clin Microbiol Infect 2021;S1198-743X(21)00568-1.

DIFICLIR[®]
fidaxomicina

non solo l'impiego di fidaxomicina in terapia, ma anche di nistatina topica per prevenire quanto meno la candidemia (10). Va da sé che, negli ospedali ad alta endemia di CRE, anche la conoscenza dello stato di colonizzazione intestinale da questi microrganismi può essere utile per l'eventuale pianificazione della adeguata terapia empirica nei casi di CDI che sviluppano una sindrome compatibile con batteriemia primitiva.

CDI rimane un problema infettivo ricco di aspetti clinici, terapeutici e di prevenzione in continua evoluzione: la gestione ottimale prevede un preciso inquadramento clinico basato sulla conoscenza e la considerazione delle stimate di infezione grave e dei fattori di rischio di ricorrenza. Da ultimo, gli andamenti di incidenza di

La gestione ottimale prevede un preciso inquadramento clinico basato sulla conoscenza e la considerazione delle stimate di infezione grave e dei fattori di rischio di ricorrenza

CDI nosocomiale rispecchiano l'adeguatezza delle misure di *infection control* dopo ogni singolo caso di infezione e in generale di un uso virtuoso degli antibiotici: in tal senso rimane fondamentale l'adozione e la puntuale attuazione di programmi di *antimicrobial stewardship* negli ospedali.

1. Bassetti M, Cascio A, De Rosa FG et al. Management of Clostridioides difficile infection: an Italian Delphi consensus. J Antimicrob Chemother. 2024 Jul 13; dkae179. Online ahead of print.
2. Granata G, Petrosillo N, Adamoli L, et al. Prospective study on incidence, risk factors and outcome of recurrent Clostridioides difficile infections. J Clin Med 2021;10:1127.
3. Bishop EJ, Tiruvoipati R. Management of Clostridioides difficile infection in adults and challenges in clinical practice: review and comparison of current IDSA/SHEA, ESCMID and ASID guidelines. J Antimicrob Chemother 2022;78:21-30.
4. Warren CA, van Opstal EJ, Riggins MS et al. Vancomycin treatment's association with delayed intestinal tissue injury, clostridial overgrowth, and recurrence of Clostridium difficile infection in mice. Antimicrob Agents Chemother. 2013 ;57(2):689-96.
5. Cornely OA, Crook DW, Esposito R et al. Fidaxomicin versus vancomycin for infection with Clostridium difficile in Europe, Canada, and the USA: a double-blind, non-inferiority, randomised controlled trial. Lancet Infect Dis. 2012;12:281-9.
6. Cella A, Veronese N, Custodero C et al. Validation of abbreviated form of the multidimensional prognostic index (MPI): the BRIEF-MPI project. Clin Interv Aging 2022;17:789-96.
7. Guery B, Menichetti F, Anttila V-J et al. Extended-pulsed fidaxomicin versus vancomycin for Clostridium difficile infection in patients 60 years and older (EXTEND): a randomised, controlled, open-label, phase 3b/4 trial. Lancet Infect Dis. 2018; 18: 296–307.
8. Falcone M, Russo A, Iraci F et al. Risk Factors and Outcomes for Bloodstream Infections Secondary to Clostridium difficile Infection. Antimicrob Agents Chemother. 2015;60(1):252-7.
9. Oliva A, Aversano L, De Angelis M et al. Persistent Systemic Microbial Translocation, Inflammation, and Intestinal Damage During Clostridioides difficile Infection. Open Forum Infect Dis. 2019;7(1):ofz507.
10. Falcone M, Venditti M, Sanguinetti M et al. Management of candidemia in patients with Clostridium difficile infection. Expert Rev Anti Infect Ther. 2016;14(7):679-85.

PRESTIGIO 2024: la gestione delle PLWH-HTE in primo piano

L'elevato rischio di progressione clinica, di morbilità e di mortalità che grava sulle persone PLWH *heavily treatment-experienced* (HTE) è la ragione per cui è stato concepito il Registro *PRESTIGIO*, raccolta osservazionale, prospettica, multicentrica di dati clinici e virologici e di campioni di PLWH-HTE regolarmente seguiti presso diversi Centri italiani. Il Registro si occupa infatti di caratterizzare le PLWH con documentata resistenza alle

principali quattro classi di farmaci antiretrovirali (NRTI, NNRTI, PI, INSTI) e di creare un ambiente interattivo e multidisciplinare per migliorarne complessivamente la gestione, obiettivi di cui si è reso conto durante la seconda edizione del *PRESTIGIO Registry Meeting* (RING), descrivendo lo stato dell'arte nel campo della resistenza multifarmaco all'HIV e la gestione di questa fragile popolazione nella vita reale.

HIV e le strategie di prevenzione, trattamento e cura con bNAbs

Mirko Compagno, Policlinico Tor Vergata, Roma
Jovana Milić, Università di Modena e Reggio Emilia

Gli anticorpi neutralizzanti ad ampio spettro (bNAbs – *broadly neutralizing antibodies*) nel contesto dell'immuno-deficienza umana (HIV) sono gli anticorpi in grado di neutralizzare i ceppi HIV appartenenti a diversi cladi, attraverso il legame a regioni conservate della glicoproteina dell'involucro virale (Env). Queste regioni includono il sito di legame al CD4, il supersito del glicano V3, l'interfaccia gp120-gp41 e la regione esterna prossimale alla membrana (MPER - *membrane-proximal external region*). I bNAbs possono pertanto essere utilizzati nelle strategie di prevenzione, trattamento e cura dei pazienti con infezione da HIV (PWH).

Tramite la somministrazione iniettiva a lunga durata d'azione (*long-acting*), i bNAbs rappresentano un'opzione altamente desiderabile nell'ambito della prevenzione dell'infezione. Studi clinici hanno dimostrato che l'infusione di bNAbs può conferire protezione contro l'acquisizione dell'HIV. Alcuni *trial* hanno mostrato che l'infusione del bNAb VRC01 ha fornito una protezione del 75% contro i ceppi di HIV sensibili all'anticorpo. Tuttavia, la protezione complessiva contro l'acquisizione dell'HIV è stata limitata, sottolineando la necessità di combinazioni di bNAbs per migliorare l'efficacia.

La combinazione dei bNAbs Teropavimab e Zinlirivimab (Tab/Zab) è in fase di sviluppo per il trattamento e la cura dei pazienti con infezione da HIV. Sono in corso studi di associazione tra la combinazione Tab/Zab ad azione prolungata e l'inibitore del capsido Lenacapavir (LEN) con una somministrazione ogni 6 mesi (*ultra long-acting*).

In analisi di suscettibilità fenotipica, uno studio osservazionale multicentrico del Registro *PRESTIGIO* (*Pazienti con infezione da HIV-1 con RESistenza agli inibitori della Trascrittasi inversa, dell'InteGrasi e della Proteasi Virale*) ha dimostrato che il 76% dei pazienti aveva un'infezione sostenuta da un virus suscettibile a TAB, il 50% a ZAB e il 41% ad entrambi i bNAbs. Il 15% dei pazienti aveva invece infezione da un virus resistente a entrambi gli anticorpi monoclonali.

Gli studi hanno inoltre dimostrato che, quando usati in combinazione, i bNAbs sono efficaci e sicuri, pertanto possono rappresentare una strategia nei pazienti con poche opzioni di trattamento. Tuttavia, le varianti resistenti possono emergere anche in corso di terapia con bNAbs in combinazione, rendendo necessario un monitoraggio continuo e l'adattamento delle strategie di trattamento.

Stanno emergendo dati promettenti quando i bNAbs vengono utilizzati nelle fasi iniziali dell'infezione in associa-

zione alla ART, nei pazienti viro-soppressi in ART stabile e all'interruzione della terapia (post-ART). Un numero crescente di pazienti in grado di controllare l'infezione a lungo termine dopo sospensione della ART (*post-treatment*

controller) è ora identificato negli studi dei bNABs e molti studi hanno dimostrato come gli anticorpi monoclonali ritardino il tempo di *rebound* virologico dopo sospensione di terapia.

Farmacologia dei nuovi farmaci

Alice Ianniello, Ospedale Amedeo di Savoia, ASL Città di Torino
Francesca Panza, Azienda Ospedaliero-Universitaria Senese, Siena

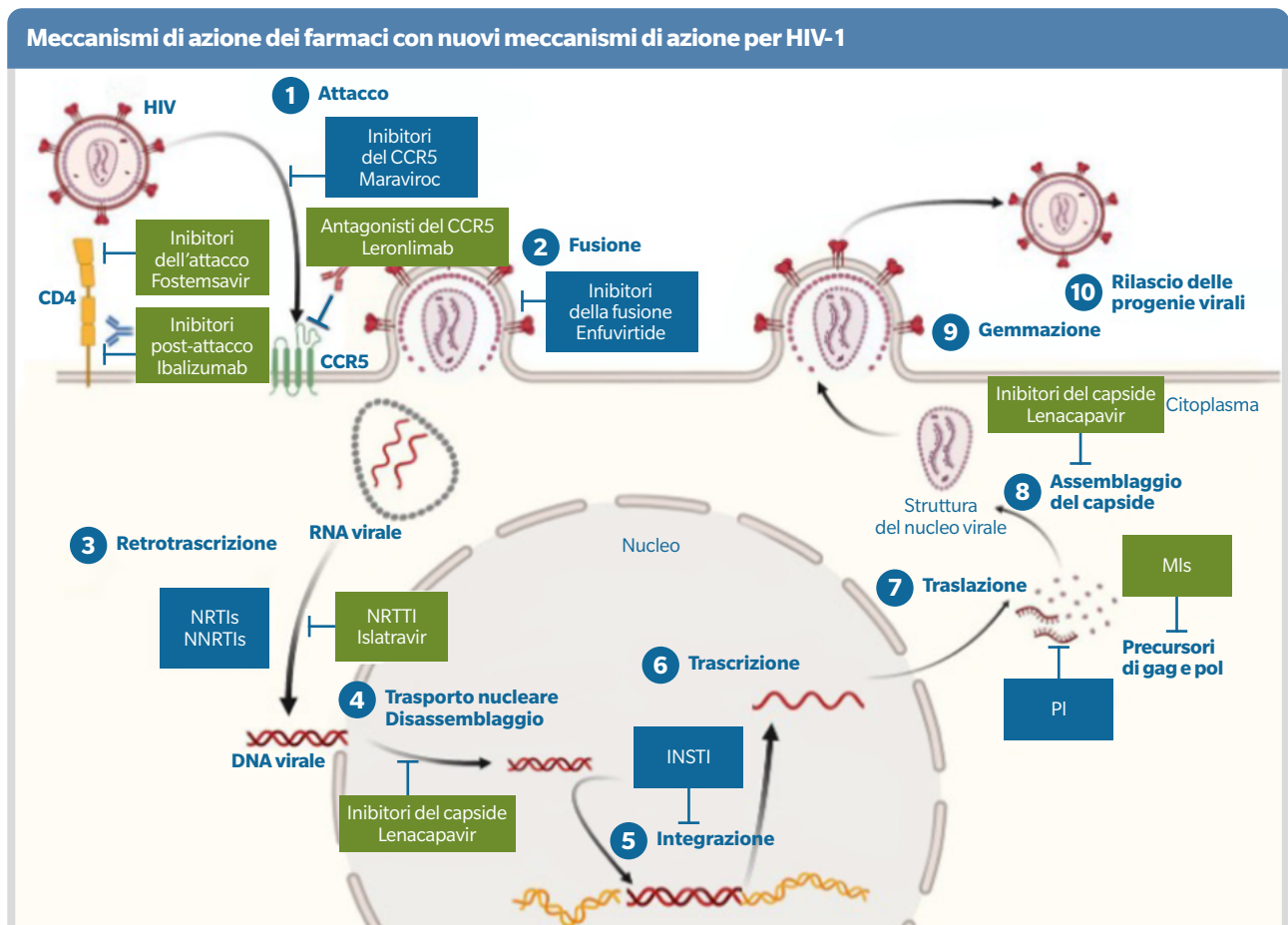
Le persone con infezione da HIV e limitate opzioni terapeutiche (LTO) sono una categoria di pazienti con complessi problemi di farmacocinetica. Sono pazienti *highly treatment experienced* (HTE), con problematiche di comorbidità/polifarmacia, assorbimento e *drug-to-drug interactions* (DDIs). In quanto tali, rappresentano la categoria *target* dei farmaci con nuovi meccanismi d'azione (MoAs): Lenacapavir (LEN), Fostemsavir (FTR), Islatavir (ISL), Ibalizumab (IBA) e anticorpi monoclonali neutralizzanti (bnAbs).

Dal punto di vista farmacocinetico:

- **Lenacapavir** è un inibitore del capsido, iniettabile, a lunga durata d'azione ed elevata potenza. Presenta

una buona farmacocinetica e un gestibile profilo di DDIs. *Resistance associated mutations* a LEN sono state osservate solo in caso di inadeguata aderenza/struttura dell'*optimized background regimen*. Non è necessario un aggiustamento della dose in caso di insufficienza renale/epatica anche moderata.

- **Fostemsavir**, pro-farmaco idrosolubile convertito nella forma attiva Temsavir a livello intestinale, è inibitore delle proteine implicate nell'adesione di HIV alla superficie cellulare. Presenta discreta biodisponibilità ed emivita. È substrato di CYP3A4 ma presenta un buon profilo di DDIs (controindicata solo la co-somministrazione con rifampicina per ri-



duzione notevole della concentrazione di Tenofovir). Non necessario un aggiustamento della dose nei soggetti con insufficienza epatica/renale.

- **Islatravir** è un inibitore nucleosidico della trascrizione della trascrittasi inversa ad alta barriera genetica e lunga emivita (78-120h). Potente anche a basse dosi. Linfocitotossico a dosi elevate. Efficace

e sicuro in somministrazione per os settimanale in associazione a LEN. Basso potenziale di DDIs.

I buoni profili farmacocinetici e le minime interazioni farmacologiche dei nuovi farmaci, rappresentano una grande potenzialità per migliorare l'efficacia e la tollerabilità dei regimi terapeutici nei soggetti HTE con LTO.

Significato e gestione della low level viremia

Riccardo Lolatto, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano

Silvia Cretella, IRCCS AOU di Bologna, Policlinico Sant'Orsola, Bologna

Davide Laurenda, ASST Spedali Civili - Università degli Studi di Brescia

Sebbene non esista un consenso universale, si definisce generalmente come *Low level viremia* (LLV) la viremia rilevabile al di sotto della soglia di fallimento. L'OMS ad esempio considera LLV la carica virale tra le 50 e le 1000 copie/mL, mentre altre organizzazioni, come IAS ed EACS, propongono una soglia tra le 50 e le 200 copie/mL.

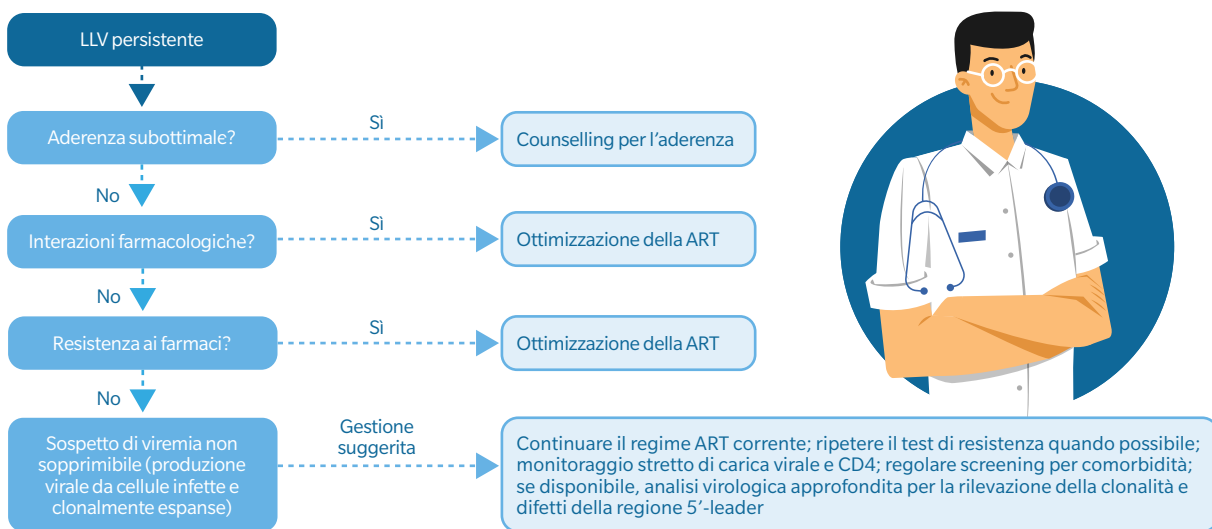
Studi come quelli di *Hermans e coll.* (Lancet Inf. Dis. 2018) e di *Swenson e coll.* (AIDS 2014) hanno dimostrato che la LLV aumenta il rischio di fallimento virologico e di resistenza ai farmaci. Una coorte canadese ha ad esempio evidenziato come il 30% delle persone con LLV sviluppi resistenza ai farmaci antiretrovirali (ART) durante il primo episodio di LLV. Inoltre, la LLV risulta essere associata a un maggior rischio di evoluzione virologica, specialmente nei regimi non basati su inibitori dell'integrasi (INSTI). Studi recenti hanno anche esplorato l'associazione tra LLV e attivazione immunitaria e

aumento del grado di infiammazione, mostrando come la LLV risulti essere collegata a un aumento della mortalità per tutte le cause e all'incremento di eventi non-AIDS relati.

Alla luce di queste evidenze diventa di grande importanza per il clinico una gestione oculata della LLV, andando a valutare approfonditamente: regime e dosaggio dei farmaci con una revisione delle linee terapeutiche storiche e dei test di resistenza; aderenza del paziente, valutandone tollerabilità, stigma o proponendo test di farmacocinetica; infine le interazioni farmacologiche, verificando anche eventuali comorbidità.

In sintesi, la LLV è un fenomeno complesso che richiede una gestione attenta e personalizzata. È fondamentale riconoscere i segnali di avvertimento precoce per prevenire il fallimento virologico e la resistenza ai farmaci. Ulteriori ricerche e linee guida globali sono comunque necessarie per migliorare la gestione clinica della LLV.

Gestione clinica suggerita



Il test di resistenza fenotipico: sì o no?

Tommaso Clemente, Rebecka Papaioannu Borjesson, IRCCS Ospedale San Raffaele, Università Vita-Salute San Raffaele, Milano

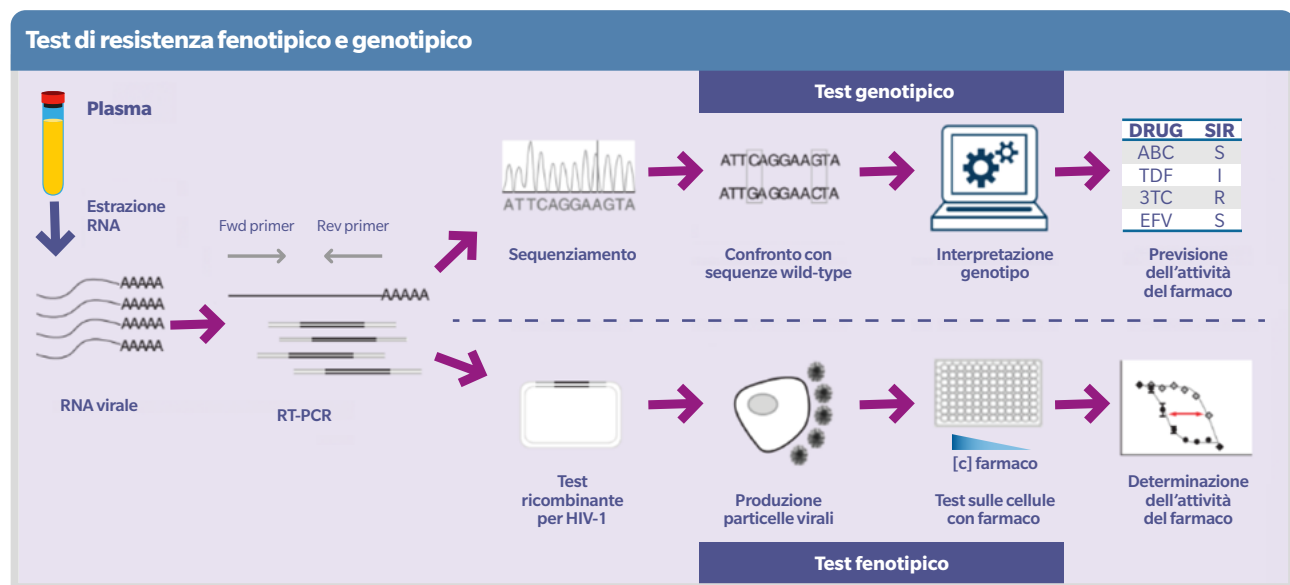
Al contrario del test genotipico, che predice la suscettibilità di HIV agli antiretrovirali (fenotipo) in base alle mutazioni di resistenza (genotipo), il test di resistenza fenotipico misura direttamente la suscettibilità agli antiretrovirali in presenza di specifici *pattern* di mutazioni. Il test genotipico si basa sul sequenziamento dei geni coinvolti nella farmacoresistenza, mentre il test fenotipico prevede l'inserimento in un vettore di una regione del genoma virale prelevata da un campione clinico e valuta *in vitro* la replicazione virale in presenza di diluizioni seriali di antiretrovirali (1-3).

Per valutare la suscettibilità fenotipica si utilizza il *Fold-Change* (FC), rapporto tra la concentrazione inibente il 50% della replicazione (IC50) del virus analizzato e quella del virus *wild-type* (1: piena suscettibilità; >1: ridotta suscettibilità; >>1: resistenza ad alto grado). Si considerano anche il *Biological Cut-Off* (BCO), valore medio di FC negli individui *naïve* alla terapia sommato

a 2 deviazioni standard (FC < BCO: piena suscettibilità attesa), e i *Clinical Cut-Off* (CCO), basati sulla risposta virologica negli studi clinici (FC > Lower CCO: risposta ridotta; FC > Upper CCO: risposta assente).

Il fenotipo differisce dal genotipo per tempi di esecuzione, costi e difficoltà tecnica più elevati. Inoltre, il tasso di fallimento di amplificazione di frammenti genomici lunghi è elevato, soprattutto in caso di bassa viremia; i virus ricombinanti possono avere una bassa capacità di replicazione con fallimento dell'infezione e/o replicazione nelle cellule; si possono perdere alcune mutazioni nei passaggi in colture cellulari.

Nonostante tali limitazioni, il test fenotipico è particolarmente utile in specifiche condizioni, quali la valutazione di *pattern* di mutazioni complessi o inusuali (4), la caratterizzazione di nuovi farmaci (5-7) e il supporto alle decisioni terapeutiche in persone con HIV multiresistente (8-9) (anche in soppressione virologica).



1. PhenoSense, Monogram Biosciences, South San Francisco, CA. 2. Saladini F, Giannini A, Boccutto A, et al. Agreement between an in-house replication competent and a reference replication defective recombinant virus assay for measuring phenotypic resistance to HIV-1 protease, reverse transcriptase, and integrase inhibitors. *J Clin Lab Anal.* 2018; 32(1):e22206. 3. Saladini F, Vicenti I. Role of Phenotypic Investigation in the Era of Routine Genotypic HIV-1 Drug Resistance Testing. *Future Virology.* 2016; 11(11):731-744. 4. Saladini F, Giammarino F, Maggiolo F, et al. Residual phenotypic susceptibility to doravirine in multidrug-resistant HIV-1 from subjects enrolled in the PRESTIGIO Registry. *Int J Antimicrob Agents.* 2023; 61(3):106737. 5. Giammarino F, Saladini F, Tavio M, et al. In vitro activity of islatravir against HIV-1 mutants harboring multiple NRTI resistance mutations. Presented at European Meeting on HIV & Hepatitis 2020, virtual, 28-30 October 2020. 6. Paletti C, et al. Comparative analysis of islatravir and tenofovir in vitro activity in NRTI resistant HIV-1 harboring the M184V/I mutation. Presented at European Meeting on HIV & Hepatitis 2024, Barcelona, 22-24 May 2024. 7. Selzer L, VanderVeen LA, Parvangada A, et al. Susceptibility Screening to bNAb Teropavimab (GS-5423) and Znlirvimab (GS-2872) in ART-Suppressed Participants. Presented at CROI 2023, Seattle, 19-22 February 2023. 8. Panza F, Saladini F, Bartolini N, et al. PRESTIGIO RING "a 59-year-old man with multidrug resistant HIV-1 infection failing a regimen including dolutegravir, rilpivirine, atazanavir/cobicistat: successful treatment tailoring based on genotypic and phenotypic resistance tests". *New Microbiol.* 2024; 47(1):116-122. 9. Clemente T, Canetti D, Messina E, et al. Long-term outcome in a person with pan-drug-resistant HIV: the added value of a multidisciplinary approach. *JAC Antimicrob Resist.* 2024; 6(3):dlae074.

NGS e Whole genome sequencing (WGS): il dilemma del cut-off

Valeria Bono, ASST Santi Paolo e Carlo, Università degli Studi di Milano

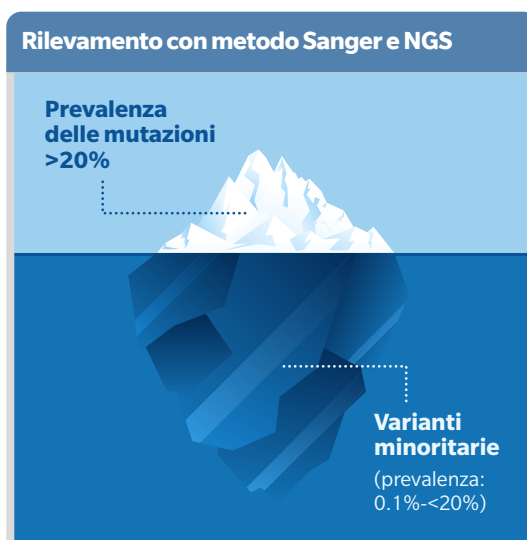
Luca Pipitò, Policlinico Universitario "Paolo Giaccone", Palermo

Il sequenziamento dell'HIV RNA plasmatico ha supportato e continua a supportare la scelta della terapia antiretrovirale in diversi contesti. Il metodo Sanger ci consente di vedere solo le mutazioni delle varianti virali, che presentano una prevalenza di almeno il 20%, sequenziando una sola molecola di DNA per volta e utilizzando didossinucleotidi marcati con un fluorescente che terminano la sintesi del DNA quando incorporati e generano frammenti DNA di lunghezze diverse, che vengono poi separati mediante elettroforesi capillare. Questo 20% in realtà rappresenta solo la punta di un iceberg. Oggi con l'avvento del *next generation sequencing* (NGS) è possibile vedere cosa sta al di sotto. L'NGS utilizza un sequenziamento in parallelo e genera grandi moli di dati con una profondità tale da permettere il rilevamento di varianti minoritarie con una prevalenza fino a meno dell'1%. I risultati ottenuti vengono poi interpretati tramite i *database* disponibili (Stanford, HyDra Web, e PASEQ). Esistono diverse tecnologie per l'NGS (Illumina, Thermo Fisher, Pacific Biosciences,

Oxford Nanopore Technologies), ma un solo KIT in commercio (Sentosa SQ HIV-1 Genotyping Assay) e di conseguenza i laboratori spesso utilizzano test sviluppati internamente. È fondamentale definire un *cut-off* tecnico da utilizzare per ridurre il rischio di errori e questo ad oggi si colloca intorno al 5%. Scendendo al di sotto

di questo limite, aumentano in modo esponenziale gli errori dovuti a codoni di stop, mutazioni insolite e sequenze APOBEC. Più spinosa è la questione del *cut-off* clinico per il quale non vi sono forti evidenze se le mutazioni che interessano le varianti minoritarie possano influire sulla scelta terapeutica, ad eccezione di alcuni studi in cui queste sembrerebbero impattare esclusivamente sui regimi basati su NNRTI. Con l'NGS è possibile il sequenziamento dell'intero genoma virale (WGS) e si può focalizzare

l'attenzione su altre regioni come *env* e *gag*, utili per i nuovi farmaci, migliorare l'analisi filogenetica e individuare genotipi ipervirulenti.



Verso uno screening precoce delle comorbidità

Giuseppe Gasparro, Scuola di Specializzazione in Malattie Infettive e Tropicali, Firenze

Elisabetta Sviszeretto, Scuola di Specializzazione in Malattie Infettive e Tropicali, Perugia

L'aspettativa e la qualità di vita delle persone che vivono con HIV (PLWH) è aumentata, tuttavia, si è assistito all'incremento delle patologie non-AIDS definenti (1). Oggi, eventi cardiovascolari e tumori sono le principali cause di mortalità e morbilità come anche evidenziato nella corte italiana PRESTIGIO (1).

I tumori sono una delle principali cause di morte nei PLWH per cui è necessario agire intervenendo sui fattori di rischio modificabili e sviluppare strategie di *screening* per la diagnosi precoce. La coinfezione da HPV, cancerogeno per tumori di cervice uterina, ano e testa-collo, è frequente. È fondamentale, quindi, promuovere la vaccinazione contro HPV e lo *screening* proattivo con metodi molecolari, citologici e clinici, in

particolare per uomini che hanno rapporti con uomini (3). Per i tumori polmonari, vari studi incoraggiano l'utilizzo della TC torace a basso dosaggio negli individui ad alto rischio (4). Un'altra sfida è l'incremento di eventi cardiovascolari (CVD), causato dalla combinazione di fattori di rischio sia tradizionali che propri dei PLWH, come l'infiammazione cronica (5). Questi, inoltre, sono spesso più precoci rispetto alla popolazione generale e in individui a basso rischio secondo le scale tradizionalmente usate, che spesso sottostimano il rischio in questa coorte. È necessario, dunque, identificare precocemente gli individui con malattia subclinica, sviluppando strategie preventive e terapeutiche agenti sia su fattori di rischio tradizionali che sull'infiammazione, considerando

l'uso delle statine, come mostrato da recenti *trial* (6), per la loro azione pleiotropica e ipolipemizante. Nelle persone con maggior rischio cardiovascolare alcune evidenze suggeriscono, inoltre, lo studio delle coronarie.

La nuova sfida da accogliere è, quindi, la prevenzione primaria e secondaria di CVD e tumori, identificando *score* specifici per questa popolazione e protocolli dedicati per migliorare ulteriormente qualità e aspettativa dei PLWH.

1. M S R Weber, J J Duran Ramirez, et al. *the Swiss HIV Cohort Study*, *Time Trends in Causes of Death in People With Human Immunodeficiency Virus: Insights From the Swiss HIV Cohort Study*, *Clinical Infectious Diseases*, 2024; *ciae014*, <https://doi.org/10.1093/cid/ciae014> 2. Galli L, Parisi MR et al.; PRESTIGIO Study Group. *Burden of Disease in PWH Harboring a Multidrug-Resistant Virus: Data From the PRESTIGIO Registry*. *Open Forum Infect Dis*. 2020 Sep 26;7(11):ofaa456. doi: 10.1093/ofid/ofaa456 3. Rahel Ghebre et al., *State of the Science: Screening, Surveillance, and Epidemiology of HPV-Related Malignancies*. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 41, 377-388(2021). DOI:10.1200/EDBK_325319 4. Nierengarten MB. *Updated American Cancer Society lung cancer screening guidelines: The new guidelines offer expanded criteria recommended for lung cancer screening based on age, smoking status, and smoking history*. *Cancer*. 2024 Mar 1;130(5):656-657. doi: 10.1002/ncr.35223 5. Althoff KN, Stewart C et al., *The forecasted prevalence of comorbidities and multimorbidity in people with HIV in the United States through the year 2030: A modeling study*. *PLoS Med*. 2024 Jan 12;21(1):e1004325. doi: 10.1371/journal.pmed.1004325 6. Grinspoon SK, Fitch KV et al.; REPRIEVE Investigators. *Pitavastatin to Prevent Cardiovascular Disease in HIV Infection*. *N Engl J Med*. 2023 Aug 24;389(8):687-699. doi: 10.1056/NEJMoa2304146

Incidenza degli eventi HIV-relati e non HIV-relati nella corte italiana PRESTIGIO (dati al marzo 2024)

	HIV-relati	
	fino a 2022	fino a 2023
Eventi C	26	27
Tumori AIDS-definienti	7	8
Eventi B	36	39
	69	74

	non HIV-relati	
	fino a 2022	fino a 2023
Eventi infettivi non HIV-relati	90	100
Malattie neuropsichiatriche	47	51
Malattie muscoloscheletriche	29	30
Malattia renale cronica	32	32
Malattie cardiovascolari	36	41
Tumori non AIDS-definienti	27	30
Carcinoma anale	7	8
Linfoma di Hodgkin	4	4
Epatocarcinoma	2	2
Cancro della vescica	2	2
Cancro del polmone	1	1
Altri tumori	11	13
Malattie del tratto urinario	15	17
Eventi epatici	14	16
Diabete	12	13
BPCO	6	6
	308	336

Ricoveri
198

Decessi
34

AIDS 2024: HIV e malattie sessualmente trasmesse

Camilla Muccini

Unità di Malattie Infettive, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano

La 25esima edizione dell'*International AIDS Conference* (AIDS) è stata ricca di contributi scientifici interessanti, lasciando sempre un ampio spazio a temi come lo stigma e la discriminazione nei confronti delle persone con HIV, che tuttora influiscono sull'accesso ai servizi ed alle cure in alcune regioni del mondo.

Cura di HIV

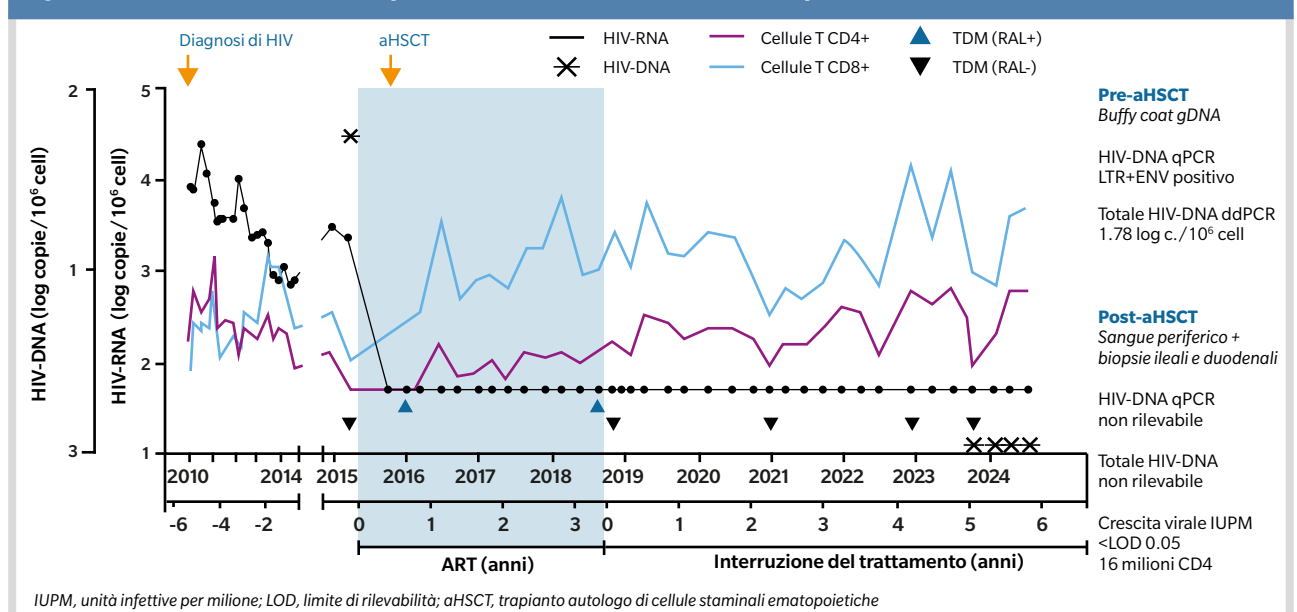
Nel corso della sessione *Co-Chairs' Choice* è stato presentato il secondo paziente di Berlino, un uomo di 60 anni affetto da leucemia mieloide acuta che rappresenta la settima persona al mondo guarita dall'infezione da HIV. A differenza dei casi precedenti, si tratterebbe della prima eradicazione ottenuta in seguito a un trapianto di cellule staminali ematopoietiche, eseguito nel 2015, da un donatore eterozigote per CCR5 wild-type/CCR5-Δ32. La terapia antiretrovirale con raltegravir, abacavir e la-

mivudina è stata sospesa nel 2018 e, per oltre 5 anni, l'HIV-RNA è rimasto non rilevabile nel plasma, così come l'HIV-DNA sia nel sangue periferico che nelle biopsie duodenali e ileali (**Figura 1**).

Inoltre, non è stata osservata alcuna crescita virale a seguito della stimolazione delle cellule T CD4+, suggerendo che la riduzione del *reservoir* e la remissione dell'HIV possano essere indipendenti dallo stato di CCR5 (**abstract SS0402LB**). Questi risultati sono particolarmente notevoli

I risultati osservati nel secondo paziente di Berlino, che ha eradicato HIV dopo trapianto di cellule staminali ematopoietiche, sono importanti per lo sviluppo di nuove strategie di cura

Fig. 1 HIV reservoir del secondo paziente di Berlino in remissione da più di 5 anni



li nell'ottica di sviluppare nuove strategie di cura contro l'infezione da HIV che non richiedano necessariamente l'eliminazione completa di CCR5, oltre a validare un pool di donatori più ampio per i trapianti di cellule staminali ematopoietiche.

Prevenzione di HIV

Molto clamore hanno destato i risultati dello studio di fase 3 PURPOSE 1, che ha valutato l'efficacia di lenacapavir (LEN), un inibitore del capsido somministrato per via sottocutanea ogni 6 mesi, nella prevenzione di HIV come profilassi pre-esposizione (PrEP). Sono state arruolate 5.345 donne *cisgender* di età compresa tra i 16 e i 26 anni in Sudafrica e in Uganda e randomizzate con un rapporto 2:2:1 a ricevere LEN, emtricitabina/tenofovir alafenamide (F/TAF) o emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato (F/TDF).

Il braccio di studio che prevedeva LEN non ha riportato nuove infezioni da HIV nel corso del *trial*, dimostrando un'efficacia del farmaco iniettabile del 100% e una superiorità significativa nei confronti della PrEP orale, che ha registrato 39 nuove infezioni con F/TAF (2.02 per 100 anni-persona) e 16 con F/TDF (1.69 per 100 anni-persona, **Figura 2**).

LEN in PrEP non solo ha garantito un'alta aderenza sia alla settimana 26 sia alla 52, rispettivamente del 91.5% e del 92.8%, ma ha anche confermato una buona tollerabilità; non è stata infatti descritta alcuna reazione grave nel sito di iniezione (**Figura 3**) e la frequenza degli eventi avversi è risultata simile tra i diversi gruppi di studio.

La sicurezza è stata intenzionalmente valutata anche nelle donne incinte e in allattamento, che solitamente vengono escluse dai *trial* clinici: complessivamente, ci sono state

510 gravidanze, di cui 193 in donne incluse nel braccio in PrEP con LEN, con *outcome* sovrapponibili a quelli della popolazione generale.

Ulteriori dati su LEN nella prevenzione di HIV sono attesi dallo studio PURPOSE 2, volto a valutarne l'efficacia in uomini *cisgender* e *transgender*, donne *transgender* e individui di genere non binario che hanno rapporti sessuali con *partner* assegnati al sesso maschile alla nascita.

Altre infezioni sessualmente trasmesse

Nel campo della prevenzione delle infezioni sessualmente trasmesse (IST) si è parlato anche della doxiciclina come doxyPrEP.

Uno studio condotto in Giappone su 40 donne *sex worker* ha dimostrato una riduzione significativa dei tassi di IST da 232.3 a 79.2 per 100 anni-persona dall'introduzione di doxyPrEP (in particolare modo sifilide e marginalmente infezioni da *C. trachomatis*), senza avere un impatto rilevante sul microbioma vaginale. Pertanto, gli autori concludono che questi risultati supportino

Fig. 2 Studio PURPOSE: incidenza di HIV

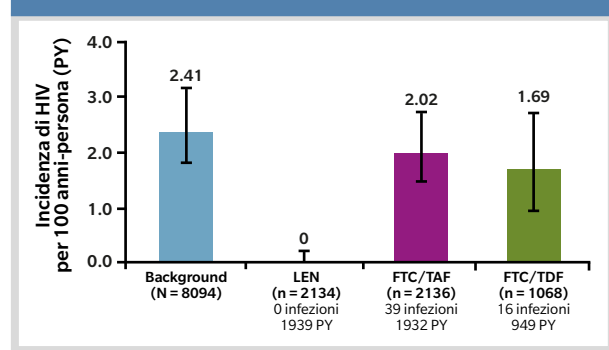
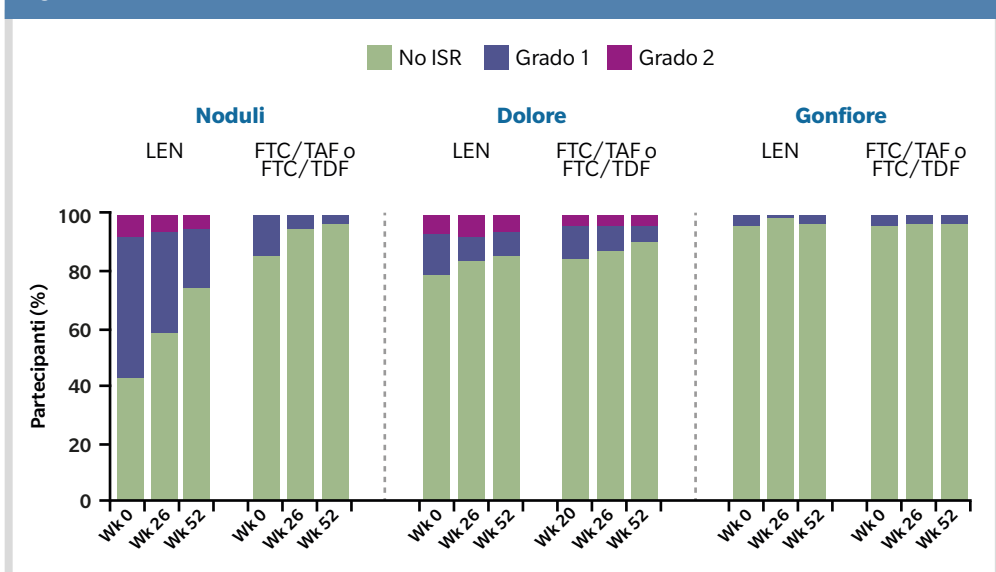


Fig. 3 Studio PURPOSE: tasso di reazioni nel sito di iniezione



Lo studio PURPOSE 1 ha dimostrato l'efficacia e la sicurezza di lenacapavir come profilassi pre-esposizione anche in donne incinte e in allattamento; anche l'aderenza è risultata elevata

10th AMIT

INTERNATIONAL CONGRESS

Topics in Infectious and Tropical Diseases

Presidents

Marco Tinelli,
Antonella Castagna



March 27th - 28th, 2025

Castiglioni Palace
Corso Venezia 47, Milan, Italy

www.congresso-amit.it

Topics

- Artificial intelligence in infectious diseases
- Infectious diseases in a changing climate
- Epidemiology and control plan of MDR in Italy
- Sharing evidences in antimicrobial stewardship implementation
- Emerging infectious diseases and environmental health
- HIV: from prevention to cure
- Hepatitis: current and new antiviral treatments
- Emerging treatment strategies in bacterial and fungal infections
- The added value of monoclonal antibodies in infectious diseases
- Long-acting drugs: challenges and opportunities in real-life
- Management of infectious diseases in the frail population
- Vaccine-preventable diseases
- Advance in phage therapy

Organizing Secretariat and CME Provider

Effetti srl

Via G.B. Giorgini 16, 20151 Milan (Italy)

Tel. +39 023343281 - www.effetti.it - www.makevent.it

Ref. Simona Ceccarini, Jessica Loddo



I.R.C.C.S. Ospedale
San Raffaele
Gruppo San Donato



Tab. 1 Incidenza di sifilide, clamidia e gonorrea nel corso di doxyPrEP vs placebo

	Totale IST per braccio		Tasso di incidenza (IC 95%), per anni-persona		Rapporto di tasso* (IC 95%)	P
	DoxyPrEP	Placebo	DoxyPrEP	Placebo		
Sifilide	1	5	3.95 (0.96, 16.28)	19.26 (10.23, 36.28)	0.21 (0.04, 0.97)	0.04
Clamidia	1	13	3.97 (0.69, 22.77)	50.09 (30.86, 81.30)	0.08 (0.01, 0.49)	0.01
Gonorrea	4	13	15.88 (6.61, 38.15)	50.09 (30.81, 81.44)	0.32 (0.12, 0.86)	0.02
TOTALE	6	31	23.71 (9.93, 56.66)	119.44 (81.42, 175.20)	0.20 (0.08, 0.51)	<0.001

*Il rapporto di incidenza <1 suggerisce un tasso di incidenza inferiore nel braccio della doxiciclina

l'utilizzo della doxyPrEP nelle popolazioni ad alto rischio per IST ([abstract OAC0803](#)).

Risultati analoghi sono emersi da un *trial* presentato da ricercatori canadesi con lo scopo di valutare l'efficacia della doxyPrEP negli uomini che fanno sesso con uomini con l'infezione da HIV e una pregressa diagnosi di sifilide: 52 soggetti sono stati randomizzati in doppio cieco con un rapporto 1:1 a ricevere per 48 settimane doxiciclina 100 mg per via orale oppure placebo.

Nei partecipanti che hanno assunto la doxyPrEP è stata osservata una riduzione del 79% dei casi di sifilide, del 92% di clamidia e del 68% di gonorrea rispetto al braccio placebo (**Tabella 1**); lo sviluppo di farmacore-

I dati incoraggianti emersi dagli studi su doxyPrEP, che ne supportano l'utilizzo nelle popolazioni ad alto rischio, necessitano conferme da trial più ampi

sistenza alla doxiciclina è stata descritta nel corso dello studio in 3/19 e 2/19 isolati di *S. aureus*, rispettivamente nel gruppo doxiciclina e placebo ([abstract LB11](#)).

In assenza di linee guida specifiche sulla doxyPrEP, i lavori portati ad AIDS 2024 hanno mostrato dati incoraggianti, che necessitano di essere confermati da *trial* con campioni più ampi.

● **Impatto sull'incidenza di STI di Doxy-PEP in donne in profilassi pre-esposizione per HIV.** *Doxycycline Prophylaxis to Prevent Sexually Transmitted Infections in Women.* J Stewart, et al. *N Engl J Med.* 2023. doi: 10.1056/NEJMoa2304007

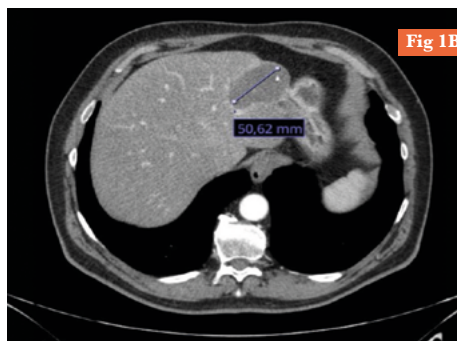
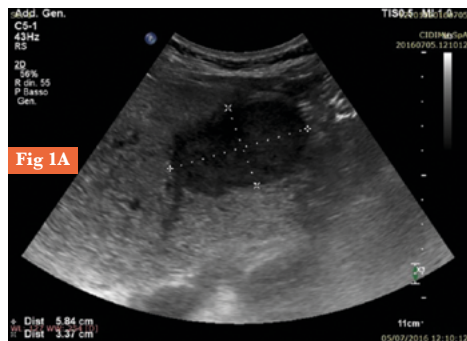
● Studio randomizzato condotto in Kenya in una popolazione di donne *cisgender* in HIV-PreP. 224 donne assegnate al braccio Doxy-PEP (assunzione di 200mg di doxiciclina entro 72 ore da un rapporto *condomless*). 225 donne nel braccio *standard of care* per STI (SOC). Nel periodo di osservazione sono state diagnosticate 50 STI nel braccio Doxy-PEP (25.1/py) e 59 nel braccio SOC (29.0/py). L'intervento profilattico non ha dimostrato di ridurre in modo significativo l'incidenza di STI (RR 0.88%). Tra le infezioni diagnosticate: 85 da *Chlamydia* (78%), 31 da *Neisseria*, 1 da *T. pallidum*. Nei ceppi testati, la resistenza di *N. gonorrhoeae* è risultata pari al 100%. Nel gruppo Doxy-PEP, su 50 donne è stata effettuato un dosaggio della concentrazione di doxiciclina nei capelli. In base alle concentrazioni riscontrate si può stimare che solo il 44% delle donne ha assunto correttamente il farmaco. In compenso anche il 6.6% nel braccio SOC mostrava la presenza di doxiciclina, a indicare verosimilmente una tendenza all'autoprescrizione che giustifica le prevalenze di resistenza al farmaco. I risultati ricalcano in parte quelli dei primi risultati degli studi su HIV-Prep nelle donne, dove la scarsa *compliance* risultava determinante nell'*outcome*. A ribadire la necessità di ulteriori studi analoghi, il fatto che le STI nelle donne hanno complicanze e sequele maggiori, con rischi elevati anche per il feto.

● **Micofenolato nell'epatite autoimmune tipo 1.** *Lack of complete biochemical response in autoimmune hepatitis leads to adverse outcome: First report of the LAIHG retrospective registry.* Slooter CD, et al. *Hepatology.* 2024. doi: 10.1097/HEP000000000000589. *An open-label randomised-controlled trial of azathioprine vs. mycophenolate mofetil for the induction of remission in treatment-naïve autoimmune hepatitis.* Snijders RJALM, et al. *J Hepatol.* 2024. doi: 10.1016/j.jhep.2023.11.032. *Mycophenolate Mofetil in a reproductive age patient cohort: Maternal Fetal Medicine point of view.* Zullo F, et al. *J Hepatol.* 2024. doi: 10.1016/j.jhep.2024.06.010.

● Nell'epatite autoimmune tipo 1, Slooter e coll. hanno dimostrato che una risposta biochimica incompleta dopo 6 mesi di terapia immunosoppressiva standard (cortisone+azatioprina) è fattore prognostico negativo che può corrispondere a progressione della malattia epatica. Nella terapia complementare con prednisolone (PRE), il micofenolato (MMF) viene proposto come alternativa più valida e meno gravativa dell'azatioprina (AZT) nell'indurre la remissione dell'epatite autoimmune. Nello studio di Snijders e coll., 39 di 70 pazienti (età media 57,9 anni, 72,9% donne) sono stati trattati con MMF+PRE e 31 con AZT e PRE. Dopo sei mesi di terapia, il 56,4% dei primi ed il 29% dei secondi hanno normalizzato le transaminasi ed il livello delle immunoglobuline IgG (p=0,022). Non vi sono state reazioni avverse severe con MMF, che hanno avuto luogo invece in quattro pazienti trattati con AZT. Tuttavia, viene sollevato il problema che MMF è potenzialmente teratogenico ed a rischio di provocare malformazioni congenite del feto ed aborto spontaneo (Zullo e coll.) Nelle donne che prevedono una gravidanza, è necessario accompagnare la proposta di MMF con un'adeguata informazione e valutazione del rischio per il feto e la decisione di trattamento con il farmaco va condivisa. Parimenti, va ribadita la necessità di una efficace contraccezione nelle donne in età riproduttiva cui viene prescritto MMF.

● **Qual è il potenziale pandemico dell'influenza aviaria?** *What is the pandemic potential of avian influenza A(H5N1)?* *Lancet Infect Dis.* 2024 doi: 10.1016/S1473-3099(24)00238-X.

● Recentemente, le autorità nazionali vietnamite hanno notificato a WHO un caso (deceduto) di infezione causato da virus altamente patogeno dell'influenza aviaria HPAI A(H5N1) e, in Texas, è stato identificato un secondo caso (paucisintomatico) non correlato con quello vietnamita. Il caso texano si è manifestato, nel contesto di un *outbreak* di aviaria in diverse fattorie statunitensi, in gatti ed uccelli, mentre non vi è stata alcuna trasmissione interumana. Dalla sua scoperta (Cina 1996) HPAI A(H5N1) è stato associato ad *outbreak* in uccelli sia selvatici che di allevamento con molti milioni di animali morti. Attualmente, l'infezione si configura come una zoonosi che può contagiare anche altre specie animali (40 specie di mammiferi!). Il virus della influenza aviaria può essere trasmesso e replicarsi nell'uomo (ciò richiede un *reassortment* con il virus dell'influenza umana). Nessun caso umano ha dato origine a *cluster* epidemici, ma l'estensione delle specie animali colpite e l'allargamento delle aree geografiche interessate, aumenta esponenzialmente il rischio che la temuta pandemia da influenza aviaria colpisca l'uomo. L'editoriale è una occasione per ricordare e rilanciare l'importanza della messa in atto ed implementazione di modalità di prevenzione e di tutto ciò che è necessario per evitare ad ogni costo che i casi sporadici contagino altre persone. L'articolo conclude con un rinnovato invito all'attenta sorveglianza, all'accurato studio virologico dei virus identificati e soprattutto allo scambio di informazioni tempestivo e completo.



Lesione epatica di incerto significato in paziente con neoplasia duodenale

Un uomo di 71 anni, affetto da diabete tipo 2, ipertensione arteriosa, obesità di I grado, presenta steatosi epatica metabolica con segni indiretti di fibrosi e assenza di segni biochimico-strumentali di epatopatia avanzata. Esiti di lesione ischemica pontina paramediana dx associate a multiple lesioni ischemiche di tipo gliotico in entrambi gli emisferi da leucoencefalopatia cronica. In ecografia di controllo, si evidenzia lesione focale del lobo sx del fegato, ipodensa, omogenea a margini sostanzialmente netti, delle dimensioni di circa 50 mm (Fig 1A); tale formazione, non vascolarizzata e PET-negativa, viene confermata in TAC (Fig 1B) ma non è classificabile. In ecografia viene anche rilevata una masserella ipocogena di 20 mm adiacente al bulbo duodenale che la successiva TAC conferma come lesione paraduodenale, ipervascolarizzata in fase arteriosa (compatibile con tumore neuroendocrino); il paziente viene sottoposto ad ecoendoscopia, che dimostra un gastrinoma. Nel dubbio d'una lesione metastatica al fegato, viene posta indicazione a biopsia epatica (Fig 2, 3).

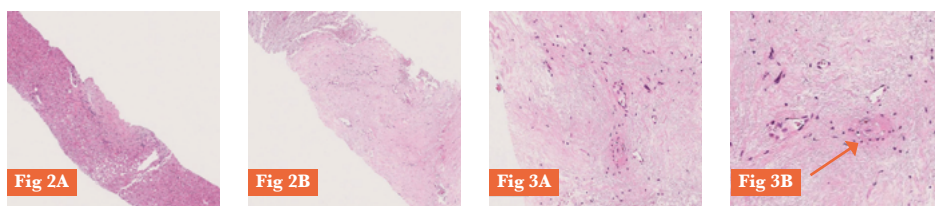


Fig 2 (A) I passaggio: frustolo di parenchima epatico con architettura lobulare conservata e steatosi zonale. (B) Il passaggio sulla lesione focale; frustolo biancastro Fig 3 (A) Area fibro-cicatriciale con tessuto scleroalino contenente abbondanti fibre collagene e fibre elastiche e sporadiche strutture vascolari per lo più compresse a pareti sottili. (B) Freccia: trombosi fibrinoematica.

Nell'iter diagnostico in un paziente con gastrinoma, l'*imaging* ha fatto rilevare formazione singola di 50 mm nel fegato sinistro, atipica e di incerto significato: metastasi? L'istologia ha dimostrato una lesione focale vascolare con segni di trombosi in estesa involuzione fibrosclerotica, compatibile con c.d. emangioma sclerotico, in fegato non cirrotico.

In un paziente con una neoplasia, non è sempre detto che ciò che appare essere una metastasi epatica, lo sia davvero.

Si ringraziano il Dott. Franco Brunello, Docente di Ecografia presso Clinica Medica, Università di Torino e la Dott.ssa Luisa Delsedime, Anatomia Patologica 2U, Azienda Ospedaliera Città della Salute e della Scienza di Torino, per aver concesso la pubblicazione del caso

1. Miyamoto S, Oshita A, Daimaru Y, et al. A. Hepatic Sclerosed Hemangioma: a case report and review of the literature. BMC Surg. 2015;15:45.
2. Poras M, Katsanos G, Agrafiotis AC, et al. Case report: Sclerosed hemangioma of the liver: A diagnostic challenge. Front Surg. 2022;9:985849.
3. Koyama R, Minagawa N, Maeda Y, et al. A hepatic sclerosing hemangioma emerged in the postoperative course of multiple gastric carcinoid tumors masquerading as metachronous liver metastasis. Int J Surg Case Rep. 2019;58:1-5.
4. M. Torbenson, Y. Zen, M.M. Yeh. Tumors of the Liver (AFIP Atlas of Tumor Pathology, series 4), 2018.

EDITORE

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

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

© Effetti srl 2024 - Tutti i diritti di riproduzione, traduzione e adattamento parziale o totale, con qualunque mezzo, sono riservati.

No boundaries in Infection Research and Care



Padova
CENTRO CONGRESSI
PADOVA CONGRESS

21-23
MAGGIO

Promosso da



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 Onlus

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

**Segreteria
Scientifica**

Chiara Agrati, Roma
Mara Biasin, Milano
Paolo Bonfanti, Monza
Alberto Borghetti, Pisa
Andrea Calcagno, Torino
Salvatore Cecere, Bologna
Benedetto Maurizio Celesia, Catania
Antonella Cingolani, Roma
Luna Colagrossi, Roma
Nicola Coppola, Napoli
Gabriella d'Ettore, Roma
Anna Maria Geretti, Roma
Cristina Gervasoni, Milano
Andrea Giacomelli, Milano
Nicola Gianotti, Milano
Giovanni Guaraldi, Modena
Miriam Lichtner, Latina
Giordano Madeddu, Sassari
Paolo Maggi, Caserta
Giulia Carla Marchetti, Milano
Maria Mazzitelli, Padova
Valentina Mazzotta, Roma
Valeria Micheli, Milano
Ada Moznich, Milano
Silvia Nozza, Milano
Ilenia Pennini, Padova
Annalisa Perziano, Torino
Roberto Rossotti, Milano
Maria Santoro, Roma
Annalisa Saracino, Bari
Valentina Svicher, Roma
Lucia Taramasso, Genova
Giusy Tiseo, Pisa

**Comitato
Annuale di
Programma**

Massimo Andreoni, Roma
Andrea Antinori, Roma
Guido Antonelli, Roma
Andrea Cossarizza, Modena
Vincenzo Esposito, Napoli
Marco Falcone, Pisa
Massimo Farinella, Roma
Nicoletta Frattini, Milano
Giuseppina Giupponi, Como
Andrea Gori, Milano
Sergio Lo Caputo, Foggia
Franco Maggiolo, Fabriano TR
Cristina Mussini, Modena
Giuseppe Nunnari, Messina
Roberto Parrella, Napoli
Carlo Federico Perno, Roma
Massimo Puoti, Milano
Loredana Sarmati, Roma
Barbara Suligoi, Roma
Carlo Torti, Roma
Maurizio Zazzi, Siena

Sede Congressuale

Padova Congress Via N. Tommaseo, 59 - 35131 Padova

Provider e Segreteria Organizzativa

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

Tel. +39 02 3343281 - Fax +39 02 38002105

icar@effetti.it - @ICARcongress

Seguici su



www.icar2025.it



www.readfiles.it

Questo numero è stato realizzato con il contributo incondizionato di:

