

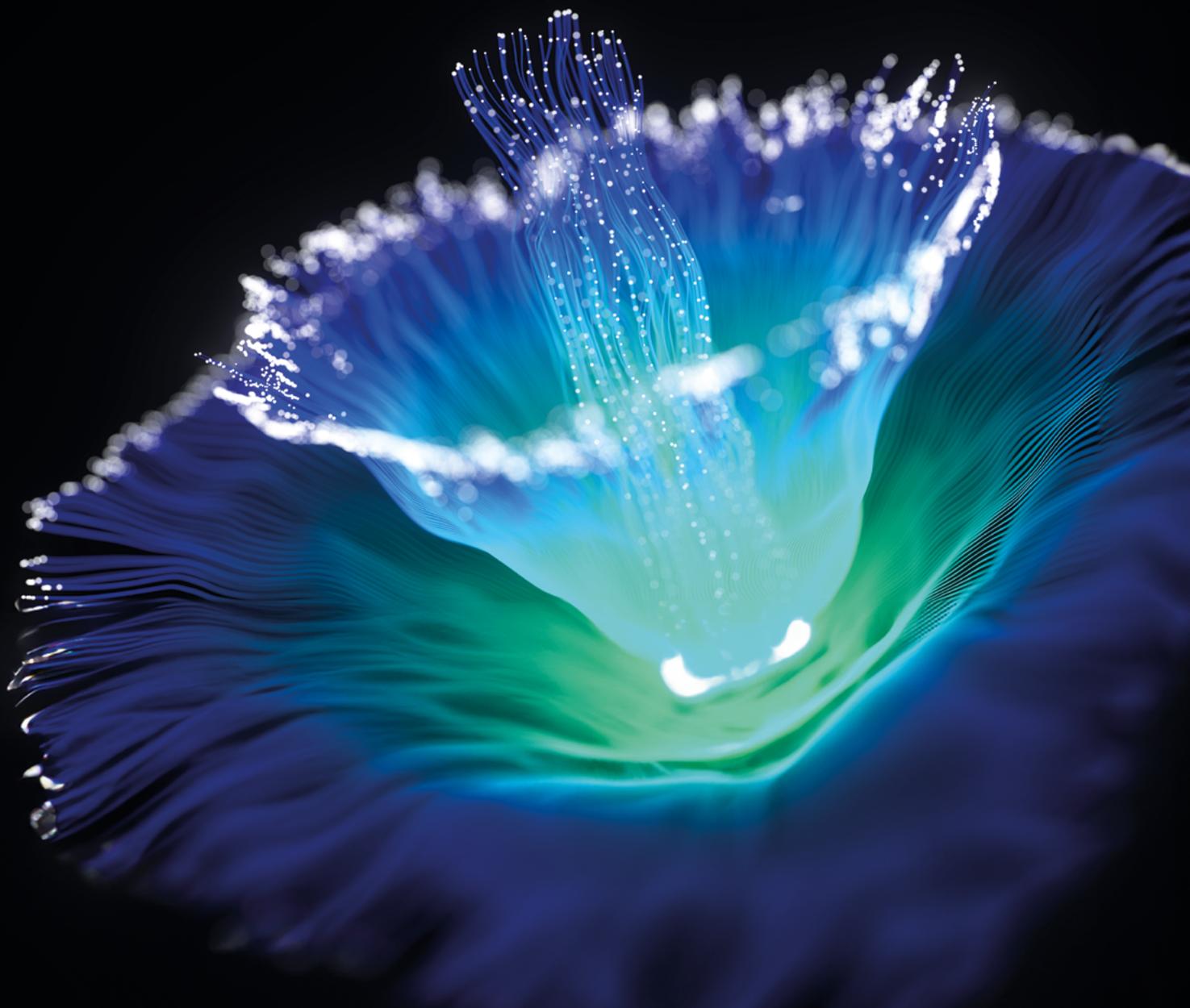
ReAdfiles

www.readfiles.it

ISSN: 2612-2618

Trimestrale di aggiornamento medico Anno XXV - N.4 DICEMBRE 2024

Fondato da **Mauro Moroni**



Editoriali

Editori predatori: nuove regole per le pubblicazioni scientifiche?

pag. 5

Le CAR-T nella lotta ad HIV: sfida o già realtà?

pag. 7

HIV

Meccanismi di resistenza off-target nei confronti degli INSTI

pag. 14

Lo studio PASO DOBLE e la valutazione della salute metabolica delle PWH

pag. 18

Epatiti

CBP: impatto epidemiologico e burden di malattia

pag. 29

Vax corner

Herpes zoster: malattia invalidante ma prevenibile

pag. 35

Infezioni batteriche e fungine

Endocardite enterococcica: nuovi approcci terapeutici

pag. 38

Infezioni endovascolari del distretto venoso

pag. 41

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

Editori predatori: nuove regole per le pubblicazioni scientifiche? pag. 5
Mario Rizzetto

Le CAR-T nella lotta ad HIV: sfida o già realtà? pag. 7
Claudia Alteri

CLINICA HIV

Resistenza a dolutegravir in low income countries... un problema reale? pag. 10
Yagai Bouba, Daniele Armenia

Meccanismi di resistenza off-target nei confronti degli inibitori di integrasi di HIV pag. 14
Ilaria Vicenti

Lo studio PASO DOBLE e la valutazione della salute metabolica delle PWH pag. 18
Giovanni Guaraldi, Jovana Milic

CLINICA EPATITI

Epatite cronica Delta: nuove terapie all'orizzonte? pag. 22
Mario Rizzetto

Elastografia ed Ultrasuoni per la valutazione della fibrosi epatica pag. 26
Franco Brunello

Colangite biliare primitiva: impatto epidemiologico e burden di malattia pag. 29
Maurizio Russello

VAX CORNER

Herpes zoster: malattia invalidante ma prevenibile pag. 35
Massimo Andreoni

CLINICA INFEZIONI BATTERICHE E FUNGINE

Endocardite enterococcica: nuovi approcci terapeutici pag. 38
Simone Giuliano e Carlo Tascini

Infezioni endovascolari del distretto venoso: sono tutte uguali? pag. 41
Mario Venditti

NOTIZIE FLASH

a cura del Comitato di Redazione pag. 44

SGUARDO CLINICO

a cura del Comitato di Redazione pag. 45

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



ReAdfiles

TRIMESTRALE DI AGGIORNAMENTO MEDICO
N. 4 DICEMBRE 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. Fagioli, Bergamo; M. Falcone, Pisa; M. Fasano, Bari; F. Franzetti, Busto Arsizio (VA); M. Giuliano, Roma; P. Lampertico, Milano;
M. Lichtner, Latina; S. Lo Caputo, Foggia; G. Madeddu, Sassari; 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

Editori predatori: nuove regole per le pubblicazioni scientifiche?

Mario Rizzetto

Professore Onorario di Gastroenterologia, Università degli Studi di Torino

La possibilità di pubblicare le ricerche scientifiche in *Open Access digitale* (OA) ne consente l'accesso libero a tutti, differenziandosi dalla pubblicazione classica degli editori accademici specializzati che detengono diritti economici sul materiale pubblicato. Insieme all'aumento esponenziale di valide pubblicazioni, l'OA ha sfortunatamente facilitato la diffusione di un'editoria parallela mistificante che minaccia ora la qualità e l'affidabilità della ricerca scientifica. Si tratta della cosiddetta *editoria predatoria*, termine col quale si definiscono riviste che avvalendosi della formula virtuosa dell'OA si pongono come alternativa all'editoria accademica; esibiscono un proprio *website* simile a quello delle riviste scientifiche legittime ma in verità sono interessate solo al *business*, cioè al consistente compenso che richiedono agli autori per pubblicare.

È regola scientifica che le pubblicazioni vengano prima sottomesse dall'editore alla valutazione mediante *peer review*, cioè al processo di revisione fra pari. Le ricerche sono inviate al giudizio ed all'approvazione di uno o più esperti volontari ed anonimi, scelti tra più qualificati nello stesso settore disciplinare del potenziale autore. La finalità è valutare l'importanza del lavoro presentato per la pubblicazione e verificarne la rigrosità delle metodiche e dei risultati, a beneficio e sicurezza degli studiosi che lo integreranno nel proprio archivio di ricerca; oltre ad un filtro scientifico la revisione paritaria assicura il controllo di artefatti o inganni scientifici che porterebbero a false informazioni.

Le riviste predatorie

“ L'Open Access, anche se meritorio, ha facilitato la diffusione di un'editoria parallela che minaccia la qualità e l'affidabilità della ricerca scientifica ”



pubblicano tutta o quasi la sorgente che ricevono senza il controllo preliminare del referaggio o con un referaggio limitato ed insufficiente, che fa spesso capo a comitati editoriali composti da membri sconosciuti agli esperti; ne consegue che le pubblicazioni sono carenti per qualità e attendibilità scientifica, e non escludono plagio o inganno. Gli editori predatori si muovono in modo spregiudicato usando strategie aggressive, poco trasparenti e talvolta fraudolente. Come esca possono imitare il nome di riviste mediche famose, ad esempio *Journal of Advances in Internal Medicine* o *Annals of Medical and Biomedical Sciences*, facilmente confuse con il prestigioso *Annals of Internal Medicine*. Allettano con la promessa di un rapido processo editoriale – entro pochi giorni, anche entro poche ore – che rende da sola impossibile un’accurata revisione. Sollecitano per mail in modo petulante la comunità scientifica ad entrare nei loro *board editoriali* e ad inviare pubblicazioni o *review*, a pagamento (s’intende) spesso di circa 1800 dollari. L’ovvia penalità è che l’editoria predatoria non è indicizzata in *data-base* affidabili come *Medline*, per cui molti studiosi ne diffidano e non ne citano le pubblicazioni che finiscono per rappresentare ricerca non utilizzata e sprecata.

Nel processo di globalizzazione della scienza, le pubblicazioni predatorie sono in continua crescita; sono conniventi i ricercatori che vi si affidano ed essi stessi predatori? Per molti inesperti ricercatori nei paesi in via di sviluppo non è così. Le motivazioni e l’etica degli editori e degli

“ Gli editori predatori eludono il setaccio del referaggio e usano strategie aggressive, poco trasparenti e anche fraudolente, facendo leva sulla necessità di pubblicare con regolarità per essere competitivi ”

utenti sono diverse: i primi sono interessati solo al *business*, i secondi sono spinti a diffondere ad ogni costo le loro ricerche sulla base dall’*aforisma pubblica o muori*, che riassume la sollecitazione a pubblicare regolarmente per rimanere competitivi e fare carriera accademica. È pertanto difficile criminalizzare i molti giovani di paesi in via di sviluppo come Cina e India, che si rivolgono spesso alle riviste predatorie vedendo in loro lo strumento per garantirsi

la sopravvivenza scientifica, in contesti che hanno regole proprie diverse da quelle della comunità accademiche dell’occidente; tanto più che un’ulteriore attenuante è spesso la percezione di inferiorità sociale che crea il pregiudizio di scarsa considerazione da parte delle prestigiose riviste occidentali.

Tuttavia anche nel mondo della ricerca occidentale non sono pochi i ricercatori che si affidano a riviste predatorie. Un’analisi su 46.000 ricercatori in carriera nel mondo universitario italiano, pubblicata su *Research Policy* nel 2019, ha rivelato che circa il 5% di loro aveva pubblicato su riviste incluse nelle liste dei giornali predatori (*Bagues M, Sylos-Labini M, Zinovyeva N. Research Policy. 2019;48 46-77*). Essi eludono il setaccio del referaggio, cercando nondimeno di assicurarsi l’adeguato volume di pubblicazioni, che consente la progressione di carriera, in accordo con i criteri accademici di valutazione correnti che privilegiano la quantità sulla qualità; consapevoli o meno, essi sono complici degli editori predatori e fraudolenti nei confronti della comunità dei ricercatori.

L’*Open Access* è meritorio perché rende la ricerca medica accessibile senza costo ai ricercatori di tutto mondo, ma la formula è vulnerabile perché indifesa dall’emergenza di un’editoria predatoria che pubblica senza regole. Il risultato è la disseminazione di dati di scarso valore che stanno compromettendo i principi di merito su cui si regge la ricerca. È improbabile che la minaccia scompaia finché come criterio per l’avanzamento di carriera di uno studioso le università utilizzeranno il numero delle sue pubblicazioni piuttosto che il loro valore scientifico individuale; i ricercatori, e gli organi universitari giudicanti, possono tuttavia cercare di cautelarsi visitando il *website* che cataloga editori e giornali predatori creato da Jeffrey Beall, professore associato di Scienze Bibliotecarie all’Università del Colorado (<https://bealllist.net/>).

Le CAR-T nella lotta ad HIV: sfida o già realtà?

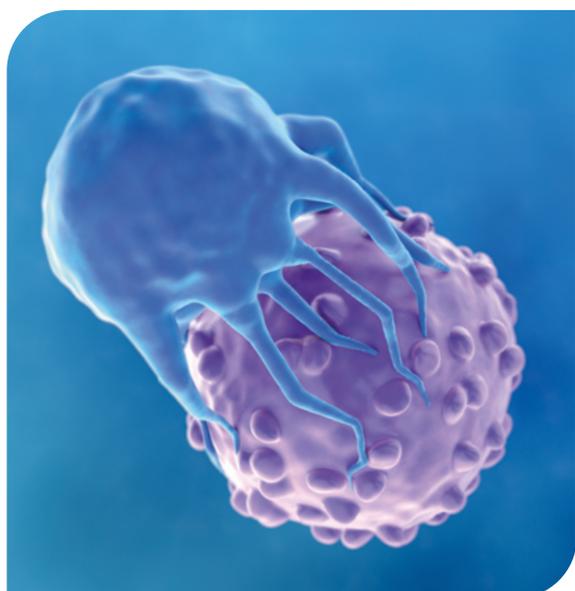
Claudia Alteri

Dipartimento di Oncologia ed Emato-Oncologia, Università degli Studi di Milano
SC Microbiologia e Virologia, IRCCS Fondazione Ca' Granda Ospedale Maggiore
Policlinico, Milano

La tecnologia delle cellule T con recettore chimerico dell'antigene (CAR) è stata concepita per la prima volta negli anni '80 da Eshhar e Gross (*Immunology 1989*) con l'idea di indirizzare la risposta delle cellule T su antigeni specifici, attraverso l'editing genetico dei recettori delle stesse cellule. La tecnologia CAR-T sta oggi avendo un enorme impatto nel trattamento delle neoplasie del sangue, tra cui molti tipi di leucemia e mielomi, e passi avanti si stanno facendo anche nei tumori solidi. Negli ultimi anni, sono stati compiuti sforzi anche per dimostrare il potenziale delle CAR-T nella cura dell'infezione dal Virus dell'Immunodeficienza Umana (HIV). D'altronde, una delle prime applicazioni cliniche delle CAR-T è stata proprio il trattamento di persone con HIV-1, in cui le cellule T CD8+ venivano geneticamente modificate per esprimere il ligando naturale dell'HIV, il CD4, come dominio extracellulare, al fine di generare una risposta citotossica contro le cellule HIV-infette (*Walker Blood, 2020*). Dal trattamento delle prime persone però emerse come sebbene la terapia si fosse dimostrata sicura e la sopravvivenza cellulare fosse di lunga durata, il controllo dell'infezione, compresa l'inibizione di eventuali *rebound*, rimanesse un *target* non raggiunto.

Il perché le CAR-T abbiano avuto successo con il trattamento dei tumori del sangue ma meno sino ad ora con la cura dell'HIV, è da ricercarsi nelle quantità più elevate e nella stabilità antigenica dell'antigene bersaglio espresso nei tumori del sangue, che rendono più

semplice per le cellule CAR-T azionare la loro risposta citotossica. La variabilità della proteina gp120 e il fatto che le cellule che la esprimono non rappresentano la totalità delle cellule infettate dall'HIV possono compromette-



“ Le tecnologie delle CAR-T erano già state proposte per il trattamento dell'HIV, ma non avevano ancora mostrato attività terapeutica adeguata ”



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



re l'efficacia delle cellule CAR-T nel raggiungimento della agognata cura sterilizzante. Inoltre, il fatto che le prime cellule CAR-T siano state progettate per esprimere il CD4 ha sollevato la possibilità che nuove particelle virali possano infettare le stesse cellule ingegnerizzate.

Per ovviare al tendine d'Achille delle CAR-T, sono stati sviluppati negli ultimi anni nuovi approcci, come la progettazione di cellule basate su un'architettura a due molecole, denominata duoCAR, in grado di bloccare la glicoproteina gp120 in tre siti distinti. *In vitro*,

le cellule duoCAR-T hanno mostrato una efficiente capacità litica delle cellule HIV infette, ma soprattutto sono risultate resistenti all'infezione dal virus. Nel lavoro preclinico, basato su modello murino umanizzato di infezione intrasplenica da HIV, le cellule duoCAR-T hanno esercitato un controllo a lungo termine dell'infezione,

sono risultate resistenti ad essa ed hanno messo un freno alla caduta delle cellule T CD4+ (Anthony-Gonda, *Science Transl Medicine* 2019). Tali risultati hanno incoraggiato l'avvio del trial clinico, che per ora conta di due persone infuse con duoCAR-T. La sperimentazione ad oggi non ha mostrato eventi avversi significativi e c'è attesa per i risultati sulla soppressione virologica e sul comportamento del *reservoir* virale (News, Carvalho, *Nature* 2023).

Oltre alle cellule duoCAR-T, sono state progettate cellule in grado di coesprimere inibitori della fusione dell'HIV-1, o costruiti in grado di coesprimere *small hairpin RNA* aventi come bersaglio il co-recettore CCR5. Sono state sviluppate anche CAR-T armate di anticorpi neutralizzanti (bNAb) in grado di bersagliare diversi siti di gp120 e gp41 e dunque in grado di partecipare al blocco della trasmissione cellula-cellula del virus. Dallo sviluppo di nuove CAR-T combinate con bNab, denominate M10, nel maggio del 2024 sono stati pubblicati i primi risultati dello studio clinico, in cui 18 persone che vivono con HIV-1 sono state trattate con due infusioni allogene di cellule M10 ad un intervallo di 30 giorni l'una dall'altra, ognuna delle quali seguita dall'attivazione del serbatoio dell'HIV-1 con chidamide. I risultati sono stati incoraggianti, con una soppressione del *rebound* virale nel 74% dei soggetti infusi e con una diminuzione media della carica virale del 62%.

In 10 persone i livelli di HIV-1 RNA associati alle cellule si sono inoltre ridotti a 5 mesi dalla prima infusione, facendo intravedere la possibilità di una riduzione del *reservoir* virale nel tempo (Mao *Cell Discovery*, 2024). Visti questi ultimi risultati, le CAR-T rappresentano un modello con larghi margini di azione e miglioramento, sebbene il percorso sia complesso e sfidante. D'altronde, HIV può ripresentarsi dopo anni di latenza ed i provirus latenti integrati nel genoma dell'ospite sono di per sé invisibili anche alle cellule T artificialmente modificate. È anche doveroso ricordare che le terapie con CAR-T approvate per i tumori del sangue sono tra i trattamenti più costosi della medicina e sarà dunque necessario dimostrare non solo la loro efficacia nel controllo del virus a lungo termine, ma anche la loro accessibilità alla popolazione che con HIV vive.

“ Per ovviare ai limiti iniziali delle CAR-T, negli ultimi anni sono stati sviluppati nuovi approcci che si stanno rivelando promettenti ”

“ Sarà necessario dimostrare l'efficacia nel controllo del virus a lungo termine nonché la loro accessibilità alle persone che vivono con HIV ”

Resistenza a dolutegravir in low income countries... un problema reale?

Yagai Bouba, Daniele Armenia

Microbiologia e Microbiologia Clinica, Saint Camillus International University of Health Sciences, Roma

L'accesso alla terapia antiretrovirale nei paesi in via di sviluppo (*low income countries*, LMIC) ha permesso di migliorare enormemente la gestione dell'infezione da HIV-1 abbassando notevolmente i tassi di mortalità per AIDS e la trasmissione materno fetale dell'infezione (1-3). I regimi antiretrovirali basati sugli inibitori non-nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI), seppur abbiano innegabilmente salvato milioni di vite, hanno contribuito allo sviluppo di elevati livelli di resistenza a causa della loro bassa barriera genetica (2-3). Tale fenomeno è diventato molto importante, soprattutto nell'Africa subsahariana, compromettendo l'efficacia delle terapie disponibili. L'introduzione degli inibitori dell'integrasi (INI) e soprattutto di dolutegravir (DTG), inibitore di seconda generazione ad alta barriera genetica, ha dato un'ulteriore opportunità di trattamento nei LMIC.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha ritenuto infatti fondamentale l'utilizzo di DTG per migliorare i tassi di soppressione virale globale, ed ha previsto la transizione programmatica a questo farmaco per tutti coloro fossero trattati con regimi basati su NNRTI, sia di prima, seconda o successive linee a causa di fallimenti virologici (2-3). Considerando l'estensivo utilizzo di questo farmaco in un contesto sanitario in cui il monitoraggio della carica virale e della resistenza è spesso carente, lo scopo di questo articolo è di esplorare l'attuale prevalenza della resistenza emersa a questo farmaco e valutare le conseguenze di questo fenomeno in futuro.

Prevalenza della resistenza emergente a dolutegravir nei LMIC

I regimi antiretrovirali contenenti DTG hanno dimostrato un'eccellente efficacia, contribuendo a migliorare il controllo della diffusione dell'infezione da HIV. Una recente meta-analisi da studi effettuati in Africa subsahariana ha stimato che l'88.51% [73.83-97.80] di individui che hanno ricevuto regimi contenenti DTG abbia raggiunto una viremia <50 copie/ml dopo 2-24 mesi di trattamento e

tale proporzione sale al 90-95% considerando il raggiungimento di viremia <1000 copie/mL (1), soglia a oggi considerata dall'OMS obiettivo della terapia antiretrovirale nei LMIC. A livello globale negli studi clinici su popolazioni *naïve* al trattamento antiretrovirale, il fallimento ai trattamenti di prima linea contenenti DTG, oltre a essere molto raro, è stato raramente accompagnato dall'emergenza di mutazioni di resistenza (<0.1%) (2-3). Tuttavia i tassi di emergenza di resistenza sono risultati più alti (>3-4%), ad esempio nei regimi di seconda linea contenenti DTG, dove si osserva un rischio più elevato di sviluppare resistenza nei bambini e nei contesti in cui la scelta della terapia antiretrovirale non era genotipo-guidata (2). Diversi studi multicentrici hanno descritto la transizione dai vecchi regimi ART alla formulazione in singola compressa contenente DTG/lamivudina/tenofovir disoproxil fumarato (TLD) o a terapie combinate con DTG + 2 inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTI) nei LMIC.

L'Africa è sicuramente il continente in cui questa transizione è stata particolarmente rilevante e, considerando la scarsa disponibilità di strumenti di monitoraggio, quali la carica virale e la genotipizzazione del virus, seppur ancora in maniera lenta, la resistenza sta iniziando a emergere anche per farmaci ad alta barriera come DTG. Nella **figura 1** è rappresentata una mappa del continente con le mutazioni agli INI attualmente circolanti.

Nella **tabella 1** sono riportati i dati di prevalenza di resistenza nel LMIC in alcuni lavori osservazionali pubblicati negli ultimi 2 anni. La stima dei tassi di resistenza di questi studi è sicuramente sottovalutata dal fatto che caratteristi-

Potenza, elevata barriera genetica e buona tollerabilità sono fondamentali per migliorare i tassi di soppressione di HIV a livello globale

In contesti sanitari come quello africano, in cui sono carenti il monitoraggio della carica virale e della resistenza, si assiste a un graduale aumento della comparsa di resistenza a dolutegravir

che comuni di questi lavori erano la generale mancanza di dati pregressi sulla storia di resistenza degli individui, carenti informazioni sulla carica virale al momento del cambio a DTG e genotipizzazioni spesso effettuati dopo prolungati fallimenti in terapia.

In particolare, in uno studio effettuato in Tanzania sono stati valutati i casi di fallimento virologico (viremia > 1000 copie/mL) a TLD in 92 bambini e 45 adulti (4); la prevalenza di resistenza è risultata elevata per gli NRTI (62.8%) e gli NNRTI (44.5%) mentre la resistenza agli INI si attestava attorno al 9% con l'emergenza di molte mutazioni in grado di diminuire la suscettibilità a DTG (Q148K, E138K, G118R, G140A, T66A, R263K, T97A, Q95Q/K). Tra tutti gli individui con resistenza agli INI, sono state rilevate anche mutazioni conferenti resistenza agli NNRTI e NRTI, inclusi lamivudina (3TC) e tenofovir (TDF). Tuttavia, non essendo disponibile uno storico di resistenza non è stato possibile valutare se le mutazioni conferenti resistenza agli NRTI fossero emerse sotto il trattamento con DTG.

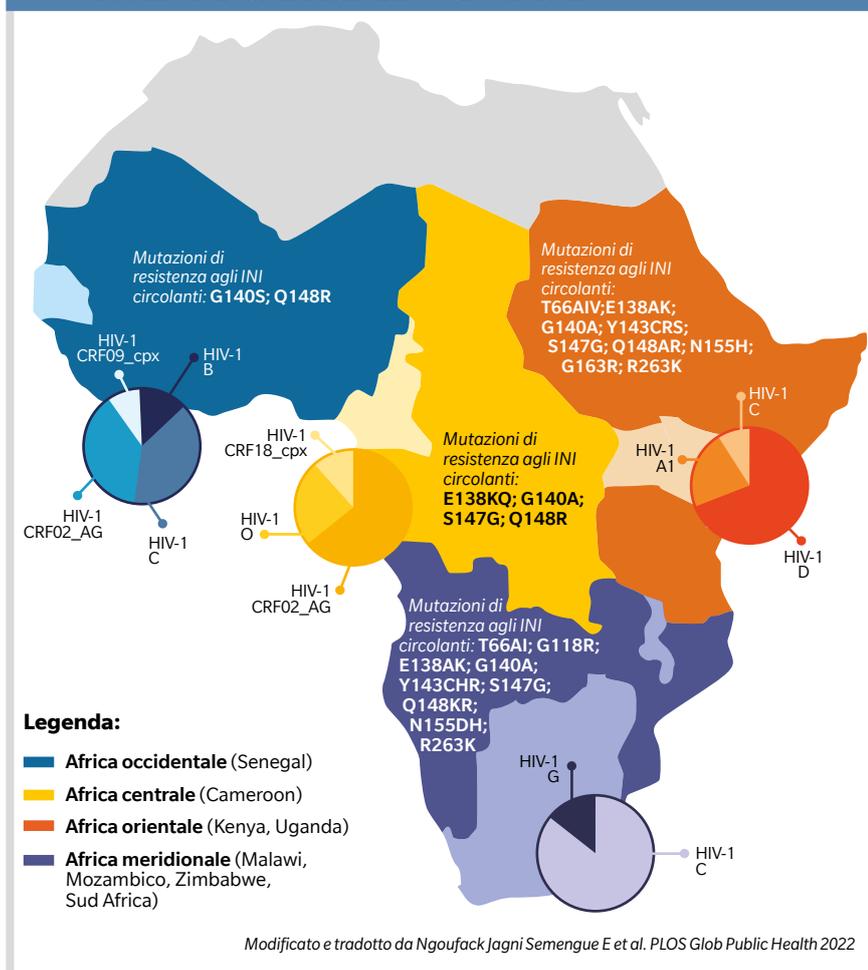
Nel 2018, il Malawi ha effettuato la transizione a TLD per 750.000 persone con pregressa esperienza di trattamento in assenza di test della carica virale. Uno studio osservazionale prospettico, a un anno da questa transizione, ha riportato che 37/1792 (2%) individui risultavano in fallimento virologico. Due individui, entrambi viremici e resistenti a 3TC e TDF al basale, hanno manifestato resistenza a DTG (R263K e G118R) al sesto mese di trattamento. Pertanto l'incidenza di resistenza all'INI risultava del 4.7% (2/37) tra gli individui con resistenza a 3TC e TDF, evidenziando un potenziale aumentato rischio di emergenza di resistenza in colo-

ro che ricevevano solo un agente completamente attivo (DTG) (5).

Due studi recenti illustrano la situazione attuale in Mozambico (6-7). Il primo studio è stato effettuato su 716 persone in transizione a TLD tra agosto 2021 e febbraio 2022 e ha identificato 216 individui in fallimento virologico (6). Sono stati osservati livelli intermedi o alti di resistenza a DTG in 35/167 (21.0%) individui, specialmente in coloro che avevano iniziato il trattamento con DTG con viremia rilevabile (19.4%) o in assenza di misurazione della carica virale (40.5%) (6). Il secondo studio, ha invece rilevato la presenza di resistenza a DTG in 24/89 (26.9%) individui al fallimento (7).

Riguardo la Nigeria, altro paese con un'alta incidenza di infezione da HIV, uno studio monocentrico condotto nel 2021 ha mostrato che tra 4263 individui che ricevevano DTG da almeno 6 mesi, 281 (6.6%) risultavano in fallimento virologico. Di questo gruppo, il test di resistenza è stato effettuato in soli 33 individui trattati con TLD, di cui uno con infezione verticale che aveva multiple mutazioni di resistenza agli INI rilevabili (8). Altri due recenti stu-

Fig. 1 **Panoramica dei sottotipi di HIV e delle mutazioni di resistenza ai farmaci circolanti nell'Africa subsahariana**



di effettuati in Lesotho e Kenya mostrano un'emergenza di resistenza >7% in diverse popolazioni in transizione a trattamenti con DTG (9-10).

Un altro dato importante riguarda la resistenza a livello pediatrico. Uno studio sudafricano ha evidenziato una considerevole resistenza tra i bambini sotto i 3 anni e identificato uno dei primi casi di resistenza a DTG nei bambini. Su 135 bambini testati, la resistenza agli NNRTI si attestava al 55% mentre quella per gli NNRTI al 10%.

Sebbene basso in prima linea, il rischio di sviluppare resistenza è maggiore in individui in fallimento che ricevono dolutegravir senza previa misurazione della viremia e dei test di resistenza

In un bambino infettato durante l'allattamento è stata evidenziata la presenza delle mutazioni di resistenza a DTG E138K e G118R (11).

Oltre che in Africa subsahariana, il tasso di resistenza emergente dopo fallimento alla prima linea contenente DTG risulta più alto anche in Brasile. In questo paese, un recente studio ha riportato che tra 113 individui al fallimento della terapia TLD di prima linea, 4 (3.5%) presentavano la mutazione R263K specifica per DTG di cui 2 insieme a mutazioni associate agli NRTI (K70E e M184V) (2).

Fattori di rischio associati allo sviluppo di resistenza a DTG

I risultati di prevalenza di resistenza osservati suggeriscono che nell'attuale pratica clinica di *routine*, la resistenza emergente a DTG viene gradualmente rilevata in diversi

Tab. 1 Prevalenza della resistenza a dolutegravir riscontrata negli ultimi 2 anni nei paesi a medio-basso reddito

Studio	Paese	Regime	Popolazione	N	VF n/N (%)	GRT al VF n/N (%)	Resistenza agli INI emersa al fallimento n/N (%) ^a
Kamori et al 2023 (4)	Tanzania	TLD	Non specificato (transizione a DTG)	82	82/82 (100.0)	82/82 (100.0)	7/82 (9.0) Q148K, E138K, G118R, G140A, T66A, R263K, T97A, Q95Q/K
Schramm et al 2022 (5)	Malawi	TLD	Naïve che iniziano la prima linea terapeutica	1892	37/1762 (2.0)	2/37 (5.0)	2/37 (5.0) R263K, G118R
Kanise et al 2023 (7)	Malawi	DTG + 2 NRTI	Non specificato (transizione a DTG)	ND	89/89 (100.0)	89/89 (100.0)	24/89 (26.9) R263K, E138K, G118R
Bhatt et al 2023 (6)	Mozambico	TLD	Naïve che iniziano la prima linea terapeutica	716	216/716 (30.0)	167/216 (77.0)	35/167 (21) G118R, N155H, G140S/ A/C/R, Q148H/R/K, Y143R/H/C, R263K
Abdullahi et al 2023 (8)	Nigeria	DTG + 2 NRTI	Non specificato (transizione a DTG)	4263	281/4263 (6.6)	33/281 (11.7)	1/33 (3.0) T66A, G118R, E138K, R263K
Diaz et al 2023 (2)	Brasile	TLD	Naïve che iniziano la prima linea terapeutica	ND	113/113 (100.0)	113/113 (100.0)	25/113 (22) M50I/T/M, V151A/I, L101I/V, R263K/R, G140R, G163R, T97A, L74I/M, E157Q, M154I, G118R, E138A, G149A/G, G193E
Tschumi et al 2024 (9)	Lesotho	DTG + 2 NRTI	Non specificato (transizione a DTG)	15349	157/15539 (1.0)	85/157 (54.1)	8/85 (9.4) T66A/I, E92Q, Q95K, G118R, E138A/K/T, N155H, R363K
Kingwara et al 2024 (10)	Kenya	DTG + 2 NRTI	Naïve che iniziano la prima linea terapeutica	41	13/41 (31.7)	12/13 (92.3)	1/13 (7.6) R263K
Kingwara et al 2024 (10)	Kenya	DTG + 2 NRTI	Trattati in transizione a DTG	149	55/190 (28.9)	43/55 (76.3)	7/43 (16.2) T66I, G118R, E138K, G140A, S147G, Q148K/ N/R; N155H

^aLa resistenza viene indicata in grassetto come presenza di almeno una mutazione major agli INI o come resistenza intermedia o alta in accordo all'algoritmo di Stanford. DTG: dolutegravir; GRT: test di resistenza genotipico; INI: inibitori dell'integrasi; N: denominatore; n: numeratore; ND: non disponibile; TLD: combinazione in pillola unica di dolutegravir/lamivudina/tenofovir disoproxil fumarato; VF: fallimento virologico

Per preservarne l'attività, è urgente implementare la diffusione di test di monitoraggio a basso costo ed evitare di mantenere a lungo la replicazione virale sotto pressione del farmaco

scenari di individui in fallimento virologico, soprattutto quando:

- la transizione a DTG deriva da un regime di prima linea basato su NNRTI senza considerare la carica virale e la potenziale presenza di mutazioni chiave come la K65R e M184V
- dopo un cambio di trattamento in caso di individui multiresistenti
- dopo trattamento concomitante con DTG e farmaci antitubercolari.

La crescente comparsa di resistenza ai DTG sottolinea la necessità di un uso cauto e attento di questo farmaco molto potente (12). Fortunatamente la gran parte degli studi e un recente studio globale dimostrano che tra le persone con viremia rilevabile sotto DTG, la resistenza risulta rara (13).

Gli autori però rilevano che la presenza di resistenza agli NRTI aumenta sostanzialmente il rischio di resistenza a DTG (13). Tale fenomeno è preoccupante, considerando

che in contesti con risorse limitate, il monitoraggio della resistenza prima dell'inizio della terapia con DTG è scarso.

Conclusioni

Nonostante la disponibilità globale di un farmaco estremamente potente, ad alta barriera genetica e ben tollerato come DTG, le azioni necessarie a sostenere a lungo termine il successo della ART sono ancora tante. Il graduale aumento della resistenza agli INI nei LMIC è un problema reale che deve essere gestito in maniera urgente affinché possa essere preservata l'attività di DTG.

Implementare test per il monitoraggio della viremia e della resistenza a basso costo, rafforzare il *counseling* per aumentare l'aderenza alla terapia, monitorare prontamente i fallimenti virologici (sia in termini di carica virale >50-400 copie/mL che di genotipizzazione) ed evitare di mantenere una prolungata replicazione virale sotto pressione di DTG sono azioni fondamentali che devono essere urgentemente implementate.

Tali azioni andrebbero messe in atto di pari passo a un intervento umanitario e sociologico per sradicare lo stigma dell'infezione da HIV e consolidare la percezione del rischio di infezione tra gli individui più fragili. Solo in questo modo si potrà ottimizzare la diagnosi e la gestione di questa infezione ancora terribile, e conseguentemente controllarne la sua diffusione.

1. Ngoufack Jagni Semengue E, Santoro MM, Ndze VN, et al. HIV-1 integrase resistance associated mutations and the use of dolutegravir in Sub-Saharan Africa: A systematic review and meta-analysis. *PLOS Glob Public Health*. 2022;2(10):e0000826.
2. Henegar C, Letang E, Wang R, et al. Comprehensive Literature Review of Treatment-Emergent Integrase Resistance with Dolutegravir-Based Regimens in Real-World Settings. *Viruses*. 2023;15(12):2426.
3. Chu C, Tao K, Kouamou V, et al. Prevalence of Emergent Dolutegravir Resistance Mutations in People Living with HIV: A Rapid Scoping Review. *Viruses*. 2024;16(3):399.
4. Kamori D, Barabona G, Rugemalila J, et al. Emerging integrase strand transfer inhibitor drug resistance mutations among children and adults on ART in Tanzania: Findings from a national representative HIV drug resistance survey. *J. Antimicrob. Chemother.* 2023;78:779-787.
5. Schramm B, Temfack E, Descamps D, et al. Viral suppression and HIV-1 drug resistance 1 year after pragmatic transitioning to dolutegravir first-line therapy in Malawi: a prospective cohort study. *Lancet HIV*. 2022;9(8):e544-e553.
6. Bhatt N, Ismail N, Magule C, et al. HIV drug resistance profile in clients experiencing treatment failure after the transition to a dolutegravir-based, first-line antiretroviral treatment regimen in Mozambique. In Proceedings of the 12th IAS Conference on HIV Science, Brisbane, Australia, 23–26 July 2023. Poster LBEPB16.
7. Kanise H, van Oosterhout JJ, Bisani P, et al. Virological Findings and Treatment Outcomes of Cases That Developed Dolutegravir Resistance in Malawi's National HIV Treatment Program. *Viruses*. 2023;16(1):29.
8. Abdullahi A, Kida IM, Maina UA, et al. Limited emergence of resistance to integrase strand transfer inhibitors (INSTIs) in ART-experienced participants failing dolutegravir-based antiretroviral therapy: a cross-sectional analysis of a Northeast Nigerian cohort. *J Antimicrob Chemother*. 2023;78(8):2000-2007.
9. Tschumi N, Lukau B, Tlali K, et al. Emergence of acquired dolutegravir resistance in treatment-experienced people with HIV in Lesotho. *Clin Infect Dis*. 2024 Apr 3;ciae185.
10. Kingwara L, Morangi V, Madada R et al. Dolutegravir (DTG) resistance among ART-experienced viremic patients in Kenya receiving DTG-based ART. CROI 2024 Poster 677. <https://www.croiconference.org/wp-content/uploads/sites/2/posters/2024/677.pdf>
11. Anderson K, van Zyl G, Hsiao NY, et al. HIV Drug Resistance in Newly Diagnosed Young Children in the Western Cape, South Africa. *Pediatr Infect Dis J*. 2024;43(10):970-976.
12. Fokam J, Inzaule S, Colizzi V, et al. HIV drug resistance to integrase inhibitors in low- and middle-income countries. *Nat Med*. 2024;30(3):618-619.
13. Loosli T, Hossmann S, Ingle SM, et al. HIV-1 drug resistance in people on dolutegravir-based antiretroviral therapy: A collaborative cohort analysis. *Lancet HIV*. 2023;20: e733-e741.

Meccanismi di resistenza off-target nei confronti degli inibitori di integrasi di HIV

Ilaria Vicenti

Dipartimento di Biotecnologie Mediche, Università di Siena

Gli inibitori di integrasi hanno rivoluzionato il trattamento dell'infezione da HIV grazie alla loro elevata potenza e tollerabilità. L'integrasi catalizza il trasferimento del DNA virale a doppio filamento, generato dalla trascrizione inversa del genoma, nel DNA della cellula ospite. Questa operazione richiede il taglio di due nucleotidi alle estremità 3' del DNA virale e il trasferimento in una regione specifica del DNA della cellula ospite, anch'essa tagliata dallo stesso enzima. Dall'inibizione di quest'ultimo passaggio, deriva la denominazione della classe degli inibitori di integrasi finora entrati in uso clinico (*integrase strand transfer inhibitors*, INSTI), con la prima (raltegravir, elvitegravir) e la seconda generazione (dolutegravir, DTG; bictegravir e cabotegravir, CAB) che costituisce la base della maggioranza degli odierni regimi antiretrovirali di combinazione.

Nonostante gli INSTI di seconda generazione siano farmaci potenti e ad elevata barriera genetica, la terapia prolungata, spesso associata ad una aderenza subottimale, ad interazioni farmacologiche e alla presenza di popolazioni virali resistenti selezionate da terapie precedenti, può favorire l'emergenza di mutazioni che causano il fallimento della terapia.

Il meccanismo più comune di resistenza è associato alla selezione di mutazioni chiave nel gene dell'integrasi, che ne alterano il legame con il farmaco pur conservando la funzione enzimatica. Tuttavia, come già descritto per gli inibitori di proteasi (1,2), le mutazioni di resistenza possono emergere anche al di fuori del gene che codifica per la proteina bersaglio del farmaco

Nonostante siano la classe cardine della terapia antiretrovirale, sono stati descritti fenomeni di resistenza agli INSTI di seconda generazione

(**meccanismo epistatico**). La resistenza epistatica nei confronti degli INSTI è stata osservata sia nel tratto polipurinico localizzato all'estremità terminale 3' del genoma virale (3'-PPT) sia in alcune regioni codificanti per l'*envelope* e per il nucleocapside virale (NC).

Mutazioni nel gene dell'integrasi

Le mutazioni che più comunemente causano la riduzione di suscettibilità agli INSTI di prima generazione coinvolgono principalmente alcune posizioni amminoacidiche chiave (66, 118, 138, 140, 148 e 155). L'impiego degli INSTI di seconda generazione ha ridotto notevolmente questa evenienza, pur definendo qualche nuova mutazione (es. R263K). Considerata la rarità della selezione di queste mutazioni con gli INSTI di seconda generazione (3), la diminuzione o perdita di attività di questi farmaci riguarda soprattutto i casi con peggioramento con INSTI di prima generazione poiché molte delle mutazioni di resistenza da questi selezionate risultano essere cross-resistenti nei confronti degli INSTI di seconda generazione.

CAB si distingue dagli INSTI di seconda generazione per la sua bassa barriera genetica, con insorgenza di resistenza nella maggioranza dei fallimenti virologici (4). Resta da capire il peso relativo delle componenti di questa diversità: barriera ridotta intrinseca, uso in duplice terapia con farmaco a bassa barriera oppure farmacocinetica della formulazione esclusivamente *long-acting* iniettiva.

Mutazioni nel tratto polipurinico

L'attività degli INSTI blocca l'integrazione del DNA provirale nel genoma umano; tuttavia, quest'ultimo persiste come DNA non integrato che si riduce progressivamente in presenza di terapia efficace. Il DNA lineare è la forma più abbondante di DNA virale non integrato (60-80%), seguita dalle forme circolari contenenti 1 (20-30%) oppure 2 (2-5%) copie della regione

di regolazione LTR (*long terminal repeat*). Recentemente è stata documentata la possibilità di resistenza a DTG sia *in vitro* (5-7) che *in vivo* (8) in conseguenza di mutazioni emergenti in un breve **tratto di 15 basi puriniche** localizzato nella parte terminale dell'RNA virale, tra il gene *nef* e l'estremità 3' della regione U3 della LTR, indicato come **3'-PPT**, che serve come sito di innesco per la sintesi del filamento positivo di DNA durante la retrotrascrizione del genoma virale. Le mutazioni selezionate *in vitro* in seguito a pressione farmacologica con DTG non hanno un *pattern* mutazionale univoco ma condividono la capacità di ridurre o abolire completamente le funzioni del 3'-PPT. Questa perdita di attività limita la produzione di DNA virale lineare e favorisce l'accumulo di forme non integrate circolari a 1-LTR (**Figura 1**) che supportano l'espres-

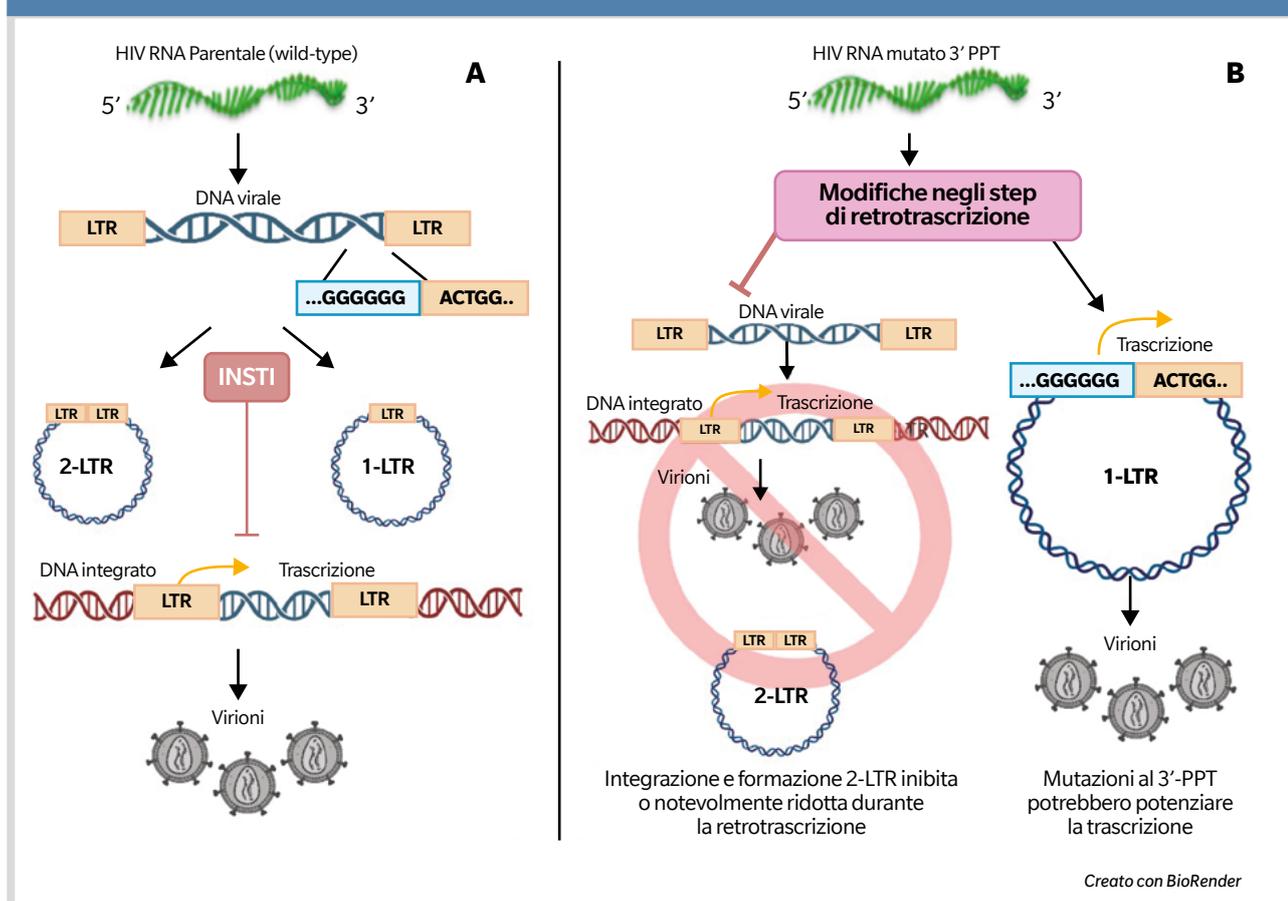
sione di proteine virali e la generazione di particelle virali (5).

Uno dei profili mutazionali più rilevanti selezionato *in vitro* (GGGGGG→GCAGT-delezione) ha una capacità replicativa ridotta rispetto al virus privo di mutazioni di circa 90 volte, ma è resistente nei confronti di DTG circa 23 volte. Nel *trial* clinico DOMONO, caratterizzato dalla somministrazione di DTG in monoterapia (8), il fallimento virologico in assenza di mutazioni chiave nel gene dell'integrasi è stato riscontrato in un individuo che aveva sviluppato un *pattern* mutazionale peculiare al 3'-PPT (GGGGGG→GGGAGC); tale profilo, tuttavia, non si è confermato resistente *in vitro* (6).

Per chiarire l'impatto clinico delle mutazioni al 3'-PPT è necessaria un'analisi sistematica dei casi di fallimento dei regimi basati su INSTI in assenza di mutazioni nella regione bersaglio, unitamente a controlli sull'associazione del fallimento con la somministrazione di altre terapie. Attualmente non ci sono evidenze che questo fenomeno sia causa frequente di resistenza agli INSTI in assenza di mutazioni chiave nel gene bersaglio.

Fenomeni inattesi di resistenza possono derivare dalla comparsa di mutazioni al di fuori del gene che codifica per la proteina bersaglio degli INSTI

Fig. 1 Ciclo replicativo classico di HIV-1 (A) vs. ciclo replicativo in presenza dei mutanti 3'PPT (B)



La possibilità di resistenza a dolutegravir è stata documentata, in vitro e solo occasionalmente in vivo, limitatamente al meccanismo basato sulle mutazioni in 3'-PPT

Mutazioni nel nucleocapside e nell'env virale

In due studi recenti (9-10), esperimenti di selezione di resistenza *in vitro* con DTG hanno rivelato la comparsa di mutazioni nella regione che codifica per la proteina del NC e nel gene *env*, in assenza di mutazioni primarie nel gene dell'*integrasi* ed indipendentemente dal tropismo corecettoriale del virus.

Le mutazioni nel NC conferiscono una resistenza modesta nei confronti del DTG (circa 4 volte) mentre quelle in *env* possono aumentare la resistenza fino ad oltre 1000 volte nel caso del mutante che include le mutazioni **V85A, S162K, R298K, Q363R** nella gp120, le mutazioni A541V, V693I, G825E nella gp41 e la mutazione **K6N** nella proteina Vpu. È interessante notare che questa variante risulta debolmente resistente anche nei confronti di altre classi di antiretrovirali, configurando quindi un meccanismo generale che però ha impatto soprattutto sugli INSTI (Figura 2).

Ma con quale meccanismo le mutazioni off-target generano resistenza? E perché la resistenza emergente impatta soprattutto sul trattamento con INSTI? Per rispondere a queste domande dobbiamo considerare che le proteine gp120 e gp41 sono coinvolte nel legame con i recettori e corecettori presenti sulle cellule bersaglio e con i suc-

cessivi processi di fusione fra *envelope* virale e membrana cellulare. Inoltre, l'infezione da HIV può essere sia di tipo extracellulare, cioè mediata dai virioni rilasciati dalle cellule infette, sia cellulo-mediata, ossia veicolata dal contatto diretto tra una cellula infetta e una non infetta. Le mutazioni in *env* associate alla resistenza agli INSTI, emergono nell'interfaccia tra la gp120 e la gp41, ne alterano la glicosilazione e la stabilità conformazionale, riducendo la capacità fusogena dell'*envelope* virale. Ciò favorisce l'infezione cellulo-mediata e comporta l'ingresso di un maggior numero di virioni generando un numero più alto di infezioni produttive.

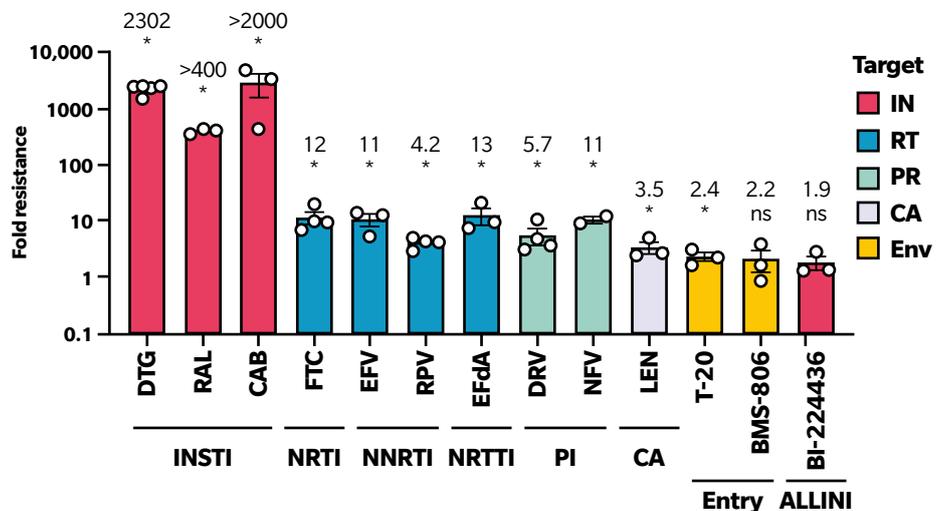
All'aumento del rapporto tra virioni e cellule cresce anche il numero di intasomi, i complessi costituiti da DNA virale, integrasi e fattori cellulari necessari per l'integrazione del DNA virale nel genoma cellulare. L'attività degli INSTI diminuirebbe in conseguenza di un fenomeno di amplificazione del bersaglio poiché anche un singolo intasoma non bloccato dal farmaco può avviare un'infezione produttiva. Al contrario altri inibitori, come ad esempio gli inibitori della trascrittasi inversa, hanno più opportunità di bloccare l'infezione poiché il processo di retrotrascrizione richiede molti eventi catalitici.

Questo meccanismo di resistenza non sembra tuttavia

L'impiego di metodiche di sequenziamento dell'intero genoma virale dovrebbero poter consentire la comprensione del meccanismo con cui le mutazioni off-target generano resistenza

Fig. 2 Resistenza nei confronti di diversi antiretrovirali del mutante multiresistente nel gene *env*

Sull'asse delle Y sono rappresentati i livelli di resistenza (fold), dati dal rapporto tra l'attività nei confronti del mutante e quello nei confronti del ceppo parentale. Sull'asse delle X sono rappresentati i farmaci testati: INSTI (DTG, RAL, CAB), NRTI (FTC, emtricitabina), NNRTI (EFV, efavirenz; RPV, rilpivirina), NRTTI (EFdA, islatravir), PI (DRV, darunavir; NFV, nelfinavir), inibitori dell'ingresso (T-20, enfuvirtide; BMS-806), ALLINI (BI-224436), e inibitori del capsido (LEN; lenacapavir). Per ogni farmaco è inserita la media dei valori ottenuti.



Modificato da Hikichi et al., Sci Adv. 2024;10(9):eadn0042

avere impatto sugli inibitori di integrasi di natura allosterica (ALLINI), nuova classe in via di sviluppo che agisce più tardivamente rispetto agli INSTI, inducendo l'aggregazione delle molecole di integrasi ed ostacolando l'assemblaggio del genoma virale con le proteine strutturali.

Conclusioni

Gli INSTI di ultima generazione sono la classe regina della terapia antiretrovirale, grazie alla loro potenza e tollerabilità e alla barriera genetica elevata. Tuttavia,

fenomeni inattesi di resistenza possono derivare da mutazioni fuori dalla regione codificante l'integrasi. Questa eventualità è stata finora dimostrata *in vitro* ma solo occasionalmente *in vivo* (limitatamente al meccanismo basato sulle mutazioni in 3'-PPT).

È auspicabile che l'impiego di metodiche di sequenziamento dell'intero genoma virale, attualmente in sviluppo, consenta in un prossimo futuro di definire in modo compiuto il ruolo delle mutazioni epistatiche nella risposta del virus ai trattamenti antiretrovirali.

1. Castain L, Perrier M, Charpentier C, et al. New mechanisms of resistance in virological failure to protease inhibitors: Selection of non-described protease, Gag and Gp41 mutations. *J. Antimicrob. Chemother.* 2019;74:2019-2023.
2. Coetzer M, Ledingham L, Diero L, et al. Gp41 and Gag amino acids linked to HIV-1 protease inhibitor-based second-line failure in HIV-1 subtype A from Western Kenya. *J. Int. AIDS Soc.* 2017;20:e25024.
3. Buzon-Martin L, Navarro-San Francisco C, Fernandez-Regueras M, et al. Integrase strand transfer inhibitor resistance mediated by R263K plus E157Q in a patient with HIV infection treated with bictegravir/tenofovir alafenamide/emtricitabine: case report and review of the literature. *J. Antimicrob. Chemother.* 2024;79:1153-1156.
4. Rusconi S, Santoro MM, Capetti AF, et al. The future of long-acting cabotegravir plus rilpivirine therapy: deeds and misconceptions. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2022;60(3):106627.
5. Dekker JG, Klaver B, Berkhout B, et al. HIV-1 3'-Polypurine Tract Mutations Confer Dolutegravir Resistance by Switching to an Integration-Independent Replication Mechanism via 1-LTR Circles. *J. Virol.* 2023;97(5):e0036123.
6. Hachiya A, Kubota M, Shigemitsu U, et al. Specific mutations in the HIV-1 G-tract of the 3'-polypurine tract cause resistance to integrase strand transfer inhibitors. *J. Antimicrob. Chemother.* 2021;77(3):574-577.
7. Richetta C, Subra F, Malet I, et al. Mutations in the 3'-PPT Lead to HIV-1 Replication without Integration. *J. Virol.* 2022;96(14):e0067622.
8. Wijting IEA, Lungu C, Rijnders BJA, et al. HIV-1 Resistance Dynamics in Patients with Virologic Failure to Dolutegravir Maintenance Monotherapy. *J. Infect. Dis.* 2018;218(5):688-697.
9. Hikichi Y, Van Duyn R, Pham P, et al. Mechanistic Analysis of the Broad Antiretroviral Resistance Conferred by HIV-1 Envelope Glycoprotein Mutations. *mBio.* 2021;12(1):e03134-20.
10. Hikichi Y, Grover JR, Schäfer A, et al. Epistatic pathways can drive HIV-1 escape from integrase strand transfer inhibitors. *Sci. Adv.* 2024;10(9):eadn0042.

Lo studio PASO DOBLE e la valutazione della salute metabolica delle PWH

Giovanni Guaraldi, Jovana Milic

Clinica Metabolica HIV, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia, Modena

I progressi nelle terapie antiretrovirali (ART) hanno guidato il cambiamento nella storia naturale dell'HIV e sono stati paralleli a altrettanti cambiamenti antropometrici che si sono manifestati nelle persone che vivono con l'HIV (PWH). In dettaglio, la *wasting syndrome* è stata descritta nel periodo pre-ART, la lipoatrofia nel periodo pre-ART, la lipoipertrofia nel periodo late-ART (1).

I regimi di terapia attualmente utilizzati basati sugli inibitori dell'integrasi (INSTI), non sono esenti da possibili cambiamenti di composizione corporea e nonostante abbiamo un impatto sostanzialmente nullo sul metabolismo lipidico, sono stati associati all'aumento di peso, sia nelle PWH *naïve* che in quelle *experienced*, generando il timore di un'epidemia di obesità (1-4).

In questo contesto, gli studi sull'aumento di peso dimostrano che i cambiamenti nella composizione corporea sono al crocevia di molti percorsi metabolici quali l'insulino-resistenza, la steatosi epatica, le malattie cardio e cerebrovascolari ecc. Inoltre, i farmaci che inducono o piuttosto prevencono l'obesità sono di fondamentale importanza nelle persone con HIV non appena associati a un appropriato intervento sullo stile di vita. Lo studio PASO DOBLE si inserisce in questo ampio contesto scientifico e avendo caratteristiche metodologiche di rilievo offre dati robusti con potenziali ricadute assistenziali che meritano una ampia discussione.

PASO DOBLE (NCT04884139) è uno studio clinico randomizzato multicentrico in aperto, di fase IV che valuta l'efficacia di DTG/3TC rispetto a BIC/FTC/TAF per il mantenimento della soppressione virologica nelle PWH, condotto in 30 centri clinici spagnoli (Figura 1). Lo studio è stato presentato al congresso IAS di Monaco e non è ancora stato pubblicato. Ha ricevuto un finanziamento incondizionato da VIIIV (5). Questo studio oltre alle variabili viro-immunologiche, offre un focus particolare sull'impatto dello *switch* sulle variabili metaboliche e antropometriche della popolazione studiata. Grazie a una serie di sotto-studi saranno poi disponibili dati di lipidomica, e

Oltre alle variabili viro-immunologiche, lo studio ha analizzato le variabili metaboliche e antropometriche di una popolazione rappresentativa delle coorti HIV dell'Europa occidentale

studi meccanicistici sulla senescenza del tessuto adiposo e sulla steatosi epatica. Non possiamo che congratularci rispetto alla capacità di *networking* dei centri clinici spagnoli (attraverso una collaborazione tra la Fondazione SEIMC - GeSIDA) che sono stati in grado di costruire una rete collaborativa paragonabile al sistema ACTG statunitense.

Gli elementi di rigore metodologico

Lo studio mostra alcuni elementi di grande rigore metodologico (Figura 1), ricordiamo:

- La popolazione dello studio è rappresentativa delle coorti HIV dell'Europa occidentale compreso la presenza di un 27% di donne e una proporzione significativa di pazienti sovrappeso o obesi (33% e 17% rispettivamente).
- Tutti i pazienti dello studio non erano mai stati esposti in precedenza ai due inibitori dell'integrasi oggetto dello studio rispettivamente bictegravir e dolutegravir permettendo un confronto testa a testa.
- I pazienti provenivano da regimi multi-compressa o con *booster*, o regimi con TDF o EFV, o più in generale da regimi più complessi o potenzialmente che usavano farmaci meno sicuri.
- La randomizzazione era stratificata per sesso e per uso al *baseline* di TAF per evitare l'impatto di quest'ultimo sulle variabili antropometriche prima del cambiamento terapeutico.
- La dimensione campionaria è stata calcolata sulla possibilità di rilevare una differenza di cambiamento di peso significativa tra i due bracci.

Fig. 1 Disegno dello studio



L'endpoint primario era la percentuale di PWH con RNA ≥50 copie/mL a 48 settimane (*snapshot* con criterio FDA che prevede un margine di non inferiorità del 4%) nella popolazione esposta secondo *intention-to-treat*. Gli *outcome* secondari erano l'aumento di peso assoluto, la variazione del BMI e la percentuale di partecipanti con variazione di peso superiore al 5%.

Complessivamente tra luglio 2021 e marzo 2023, sono stati arruolati 553 PWH, che hanno iniziato rispettivamente DTG/3TC (n=277) o BIC/FTC/TAF (n=276), di cui 155 (28%) con TAF nel regime precedente. Rispetto all'*outcome* primario, a 48 settimane, DTG/3TC è risultato non inferiore a BIC/FTC/TAF [differenza di rischio tra DTG/3TC (2.2%) vs BIC/FTC/TAF (0.7%) 1.4%, IC 95% -0.5-3.4]. I dati virologici non hanno bisogno di commenti, essendo stato raggiunto il risultato atteso di non inferiorità virologica tra i due regimi ed essendoci stato un unico fallimento nel braccio BIC/FTC/TAF e nessuna insorgenza di mutazioni di resistenza. Il profilo di tollerabilità di entrambi i regimi è stato ottimo. Ci sono state pochissime interruzioni (DTG/3TC=1, 0.4%; BIC/FTC/TAF=2, 0.7%) dovute a eventi avversi (5).

Le variazioni di peso corporeo

Il risultato più rilevante di PASO DOBLE è quello relativo alle variazioni di peso registrate nei due bracci. Il peso medio è stato aggiustato per peso la *baseline*, sesso, presenza di TAF nel trattamento precedente, età ed etnia. Si è osservato un aumento di peso significativamente maggiore con BIC/FTC/TAF (1.81 kg, IC 95% 1.28-2.34) rispetto a DTG/3TC (0.89 kg, IC 95% 0.37-1.41), dimostrando una differenza tra i bracci di 0.92 kg, IC 95% 0.17-1.66 (5).

Non è però questo piccolo scarto di peso il parametro clinicamente più significativo, che invece è rappresentato dalla percentuale di partecipanti con aumento di peso >5% a 48 settimane. Questa scelta, per quanto arbitraria, per ammissione del professor Esteban Martinez, ricercatore principale dello studio, deriva da una ricerca italiana che ha documentato che questa percentuale di incremento ponderale corrisponde al rischio di insorgenza di insulino-resistenza in persone senza precedente danno metabolico (6). PASO DOBLE ha documentato un aumento dell'81% di probabilità di incremento di peso clinicamente significativo che si è verificato nel 29.9% nei pazienti trattati con BIC/FTC/TAF e del 20% nei pazienti trattati con DTG/3TC (OR aggiustato 1.81, IC 95% 1.19-2.76) (Figura 2) (5). Inoltre, è importante sottolineare che circa il 10% della popolazione studiata in entrambi i gruppi ha sperimentato una perdita di peso superiore al 5%, suggerendo che il trattamento antiretrovirale può essere associato anche al miglioramento della salute metabolica della persona con l'HIV.

Nel braccio BIC/FTC/TAF, l'aumento di peso sembrava essere guidato non solo dall'aggiunta del TAF, ma anche dall'esposizione a TDF, ABC o NNRTI nel regime precedente allo *switch*. In particolare, se il regime precedente comprendeva ABC l'incremento signi-

L'incremento ponderale >5% a 48 settimane corrisponde a un aumento del rischio di insulino-resistenza in persone senza precedente danno metabolico

Lo studio ha documentato un aumento dell'81% delle probabilità di incremento di peso in circa il 30% dei pazienti trattati con BIC/FTC/TAF e del 20% in quelli trattati con DTG/3TC

ficativo di peso era del 30.6% mentre se comprendeva TDF era del 40.7%, indicando un effetto additivo indotto da TAF in combinazione a un farmaco che riduce il peso (TDF o ABC o EFV) nel regime precedente. L'impatto del *backbone* nucleosidico non era invece presente nei pazienti randomizzati a DTG/3TC (5).

La variazione di peso nelle donne (OR 1.131, IC 95%: 0.700-1.826) non differiva da quella negli uomini, sottolineando la non trasferibilità nella casistica europea dei risultati dello studio ADVANCE che mostravano la popolazione femminile come maggiormente esposta al rischio di incremento di peso.

Il concetto di salute metabolica

PASO DOBLE, concentrandosi sull'*outcome* antropometrico offre spunti di riflessione sul concetto di *salute metabolica* che negli ultimi anni si è venuto ad affermare come costruito *positivo* che, pur considerando ancora variabili metaboliche che condividono complessi meccanismi patofisiologici, offre un modello di cura incentrato sul paziente (7). La salute metabolica è una tabella di marcia che dovrebbe accompagnare gli individui nel corso della vita e nella storia naturale delle malattie croniche. Nell'ambito dell'HIV, questo approccio è particolarmente rilevante in quanto si adatta alla relazione tra infezione virale cronica, esposizione all'ART e l'individuo nel suo ambiente. Sia storicamen-

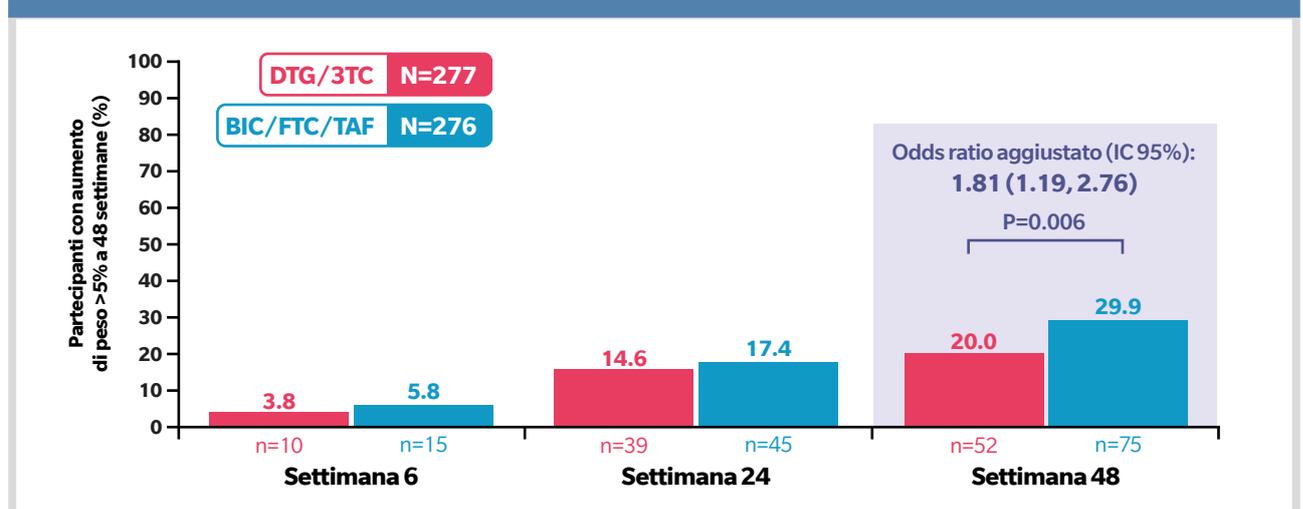
te (passando dall'era *pre-ART* all'attuale era *late-ART*) sia a livello di singolo paziente, la salute metabolica affronta i cambiamenti antropometrici e metabolici che accompagnano i pazienti nei punti di svolta fondamentali della malattia, tra cui l'inizio dell'ART, il passaggio all'ART e l'invecchiamento con l'HIV. L'obiettivo clinico di raggiungere una buona salute metabolica promette di migliorare il benessere e la qualità della vita delle PWH.

Se leggiamo PASO DOBLE nel quadro della salute metabolica, il punto è: TAF offre un vantaggio metabolico nelle persone con HIV? No, a livello farmacologico TAF associato a INSTI non migliora la salute metabolica. Tuttavia, il quadro della salute metabolica dovrebbe essere inserito in una prospettiva clinica e non farmacologica. Vale a dire: ci sono persone con HIV che traggono beneficio da TAF oltre all'INSTI? Sì, almeno come condizione di prudenza nelle persone che iniziano la terapia antiretrovirale in cui la singola risposta viro-immunologica è ancora sconosciuta o nel caso in cui è raccomandata una barriera genetica più elevata.

Ma c'è ancora un elefante nella stanza. Crediamo davvero che la salute metabolica dipenda solo dai farmaci antiretrovirali? La personalizzazione della terapia antiretrovirale ora implica l'uso contemporaneo di farmaci metabolicamente attivi, in particolare le statine, che potrebbero essere prese in considerazione nella stragrande maggioranza delle persone con HIV (8). Inoltre, nel sot-

L'incremento di peso nel braccio BIC/FTC/TAF sembra essere trainato dall'aggiunta di TAF, ma anche dall'esposizione a TDF, ABC o NNRTI del regime precedente lo switch

Fig. 2 Probabilità di incremento di peso in due gruppi a 48 settimane



toinsieme di persone con HIV ad alto rischio metabolico e obesità, non dovrebbero esserci ostacoli per quanto riguarda l'accesso alla nuova generazione di farmaci tra cui l'acido bempedoico, il PCSK9, gli agonisti del GLP1 e gli inibitori del SGLT2, che hanno tutti dimostrato di fornire un beneficio multiorgano e di ridurre gli eventi cardio-metabolici (9-12).

In un approccio incentrato sul paziente, la prescrizione di ART dovrebbe sempre essere nel contesto di una valutazione metabolica al fine di educare e di conseguenza responsabilizzare le persone con HIV verso pratiche di vita sane. Il controllo dell'aumento di peso è

La prescrizione di ART dovrebbe sempre avvenire nel contesto di una valutazione metabolica per educare e responsabilizzare le persone con HIV verso pratiche di vita sane

un obiettivo condiviso sia per i medici che per i pazienti ed è un'opportunità per tracciare una tabella di marcia per ridurre il divario di una minore aspettativa di vita senza comorbidità e aumentare la qualità della vita per tutte le persone con HIV.

1. Freitas P, Carvalho D, Santos AC, et al. Prevalence of obesity and its relationship to clinical lipodystrophy in HIV-infected adults on anti-retroviral therapy. *J Endocrinol Invest* 2012; 35:964–970.
2. Nduka CU, Uthman OA, Kimani PK, Stranges S. Body Fat Changes in People Living with HIV on Antiretroviral Therapy. *AIDS Rev* 2016; 18:198–211.
3. Venter WDF, Moorhouse M, Sokhela S, et al. Dolutegravir plus Two Different Prodrugs of Tenofovir to Treat HIV. *N Engl J Med* 2019; :NEJMoa1902824. Available at: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1902824>.
4. Achhra AC, Mocroft A, Reiss P, et al. Short-term weight gain after antiretroviral therapy initiation and subsequent risk of cardiovascular disease and diabetes: The D: A: D study. *HIV Med* 2016; 17:255–268.
5. Martinez E. Non-inferior efficacy and less weight gain when switching to DTG/3TC than when switching to BIC/FTC/TAF in virologically suppressed people with HIV (PWH): the PASODOBLE (GeSIDA 11720) randomised clinical trial. Abstract: OAB3606LB; presented at IAS 2024. Available at: <https://programme.aids2024.org/Abstract/Abstract/?abstractid=12253>. Accessed 3 October 2024.
6. Milic J, Renzetti S, Ferrari D, et al. Relationship between weight gain and insulin resistance in people living with HIV switching to INSTI-based regimens. *AIDS* 2022;
7. Mussini C, Guaraldi G. The best place for doravirine. *lancet HIV* 2024; 11:e64–e65.
8. Grinspoon KS, Fitch VK, Zanni VM, et al. Pitavastatin to Prevent Cardiovascular Disease in HIV Infection. *N Engl J Med* 2023; 389:687–699. Available at: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2304146>.
9. Nissen SE, Lincoff AM, Brennan D, et al. Bempedoic Acid and Cardiovascular Outcomes in Statin-Intolerant Patients. *N Engl J Med* 2023; 388:1353–1364.
10. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2017; 376:1713–1722.
11. Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes. *N Engl J Med* 2023; :NEJMoa2307563.
12. McGuire DK, Shih WJ, Cosentino F, et al. Association of SGLT2 Inhibitors With Cardiovascular and Kidney Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: A Meta-analysis. *JAMA Cardiol* 2021; 6:148–158.

Epatite cronica Delta: nuove terapie all'orizzonte?

Mario Rizzetto

Professore Onorario di Gastroenterologia, Università degli Studi di Torino

Non è possibile risolvere l'infezione da Virus dell'Epatite D (HDV) con antivirali convenzionali perché il virus non è loro sensibile in quanto replicato direttamente dalle RNA polimerasi dall'epatocita infetto (1); per trent'anni l'unica terapia per l'epatite cronica D (ECD) è stato l'interferone alfa (2), trattamento di lunga durata, gravato da importanti effetti collaterali e di limitata efficacia.

Poiché HDV necessita dell'HBsAg come capside per assemblarsi nella struttura infettiva, la nuova strategia terapeutica s'è rivolta ad inibire i processi che coinvolgono la sua interazione con HBsAg nel promuoverne l'entrata nell'epatocita e la formazione del virione (3). Sono stati sviluppati bulevirtide (BLV), lonafarnib e polimeri degli acidi nucleici (NAP), farmaci che a vario titolo inibiscono le funzioni collaterali dell'HBsAg necessarie al ciclo vitale dell'HDV; successivamente è stato introdotto l'interferone lambda che ha attività antivirale prevalentemente intraepatica ed è meno tossico dell'interferone alfa che comporta effetti collaterali sistemici (4).

I progressi con bulevirtide

Nei mesi scorsi, tuttavia, lo sviluppo clinico di lonafarnib e peginterferone lambda è stato sospeso dai rispettivi produttori; seppur ricorrono comunicazioni di efficacia prolungata del NAP-REP 2139 in piccole casistiche, non v'è ancora studio che ne confermi una prospettiva di uso clinico esteso (5).

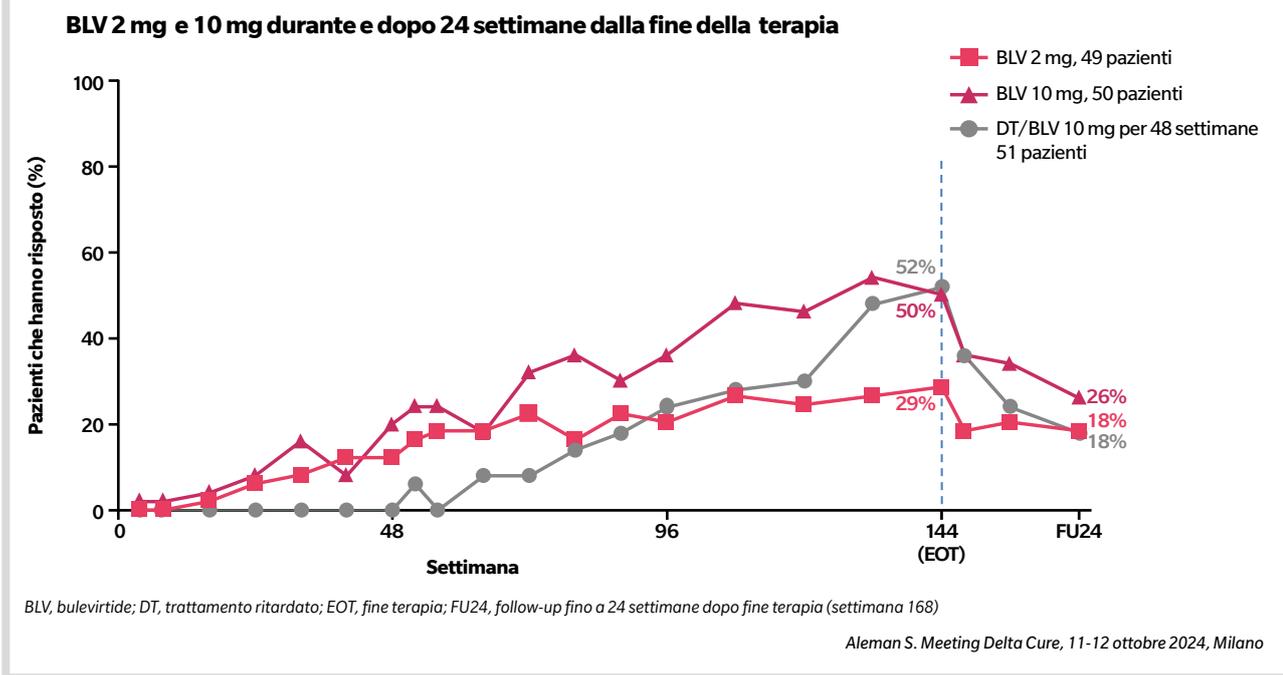
Rimane dunque in gioco solo BLV, approvato dall'*European Medicines Agency* (EMA) per uso commerciale nella terapia della ECD alla dose giornaliera di 2 mg sottocute (6). Il farmaco è un lipopeptide sintetico derivato dalla regione pre-S 1 dell'HBsAg grande (*large*): si lega in modo irreversibile al *Sodium Taurocholate Cotransporting Polypeptide* (NTCP), cioè al recettore per l'HBsAg dell'HDV e dell'HBV, inibendone l'entrata negli epatociti (7). Tuttavia l'uso e l'*endpoint* terapeutico appropriato di questo farmaco è controverso. L'*European Association for the*

Bulevirtide in monoterapia rappresenta un progresso nell'epatite cronica D, ma è aggravato da recidive virali post-terapia e richiede trattamento continuativo indefinito

Study of the Liver (EASL) e l'*American Association for the Study of Liver Diseases* (AASLD) hanno concordato due strategie, una che prevede l'eliminazione dell'HDV-RNA e la normalizzazione delle ALT sostenute nel tempo dopo la fine della terapia, l'altra di mantenimento che richiede la riduzione di $>2 \log_{10}$ dell'HDV-RNA dal suo titolo originale e la normalizzazione delle ALT (8); mentre la prima ha un *endpoint* accettato negli studi di coorti cliniche, la seconda è un surrogato empirico che manca ancora di un *outcome* clinico per valutarne il risultato finale.

Sebbene BLV rappresenti un cospicuo progresso nella terapia dell'ECD, la sua monoterapia presenta limitazioni; dopo 3 anni di terapia l'eliminazione dell'HDV-RNA ha avuto luogo nel 29% dei pazienti con la dose di 2 mg autorizzata dall'EMA, e nel 52% con la dose di 10 mg, ma già entro le prime 24 settimane dalla sospensione della terapia la viremia è recidivata nel 40-50% dei pazienti che avevano risposto (**Figura 1**). È dunque verosimile che la somministrazione del farmaco, adattata alla dose maggiore di 10 mg, debba continuare a lungo, se non indefinitamente; in assenza di un controllo, peraltro difficilmente realizzabile, si pone la problematica della valutazione della sua efficienza e tolleranza nel lungo termine. Non meraviglia dunque che siano in atto tentativi di ritornare al classico *endpoint* dell'eliminazione dell'HDV, che comporterebbe la fine della terapia. Due le nuove proposte nella ECD HDV-RNA positiva, una di combinare in una terapia di tempo finito l'interferone alfa peghilato (PegIFN α) con BLV, l'altra di cercare di ridurre l'HBsAg o perlomeno di manipolarlo in modo tale da renderlo incapace a provvedere le funzioni necessarie al ciclo vitale dell'HDV.

Fig. 1 Bulevirtide: HDV-RNA sierico indeterminabile



Sono stati pubblicati i risultati della combinazione di 2 mg o di 10 mg di BLV sottocute una volta al giorno con PegIFN alla dose di 180 microgrammi settimanali nelle ECD compensate, con o senza cirrosi (9). Cinquanta pazienti sono stati trattati con BLV 2 mg/PegIFN per 48 settimane, seguite da terapia con solo BLV 2 mg per altre 48 settimane; 50 pazienti con BLV 10 mg/PegIFN per 48 settimane, seguite da terapia con solo BLV 10 mg per altre 48 settimane; 24 pazienti solo con PegIFN per 24 settimane; 50 pazienti solo con BLV 10 mg per 96 settimane. Tutti i gruppi sono stati seguiti fino alla 144^a settimana dall'inizio della terapia. *Endpoint* primario dello studio è stata la negatività del test per HDV-RNA 24 settimane dopo la fine della terapia, quello secondario la negatività del test 48 settimane dopo la fine della terapia.

La dinamica dell'HDV-RNA nel corso della terapia è evidenziata nella **figura 2**.

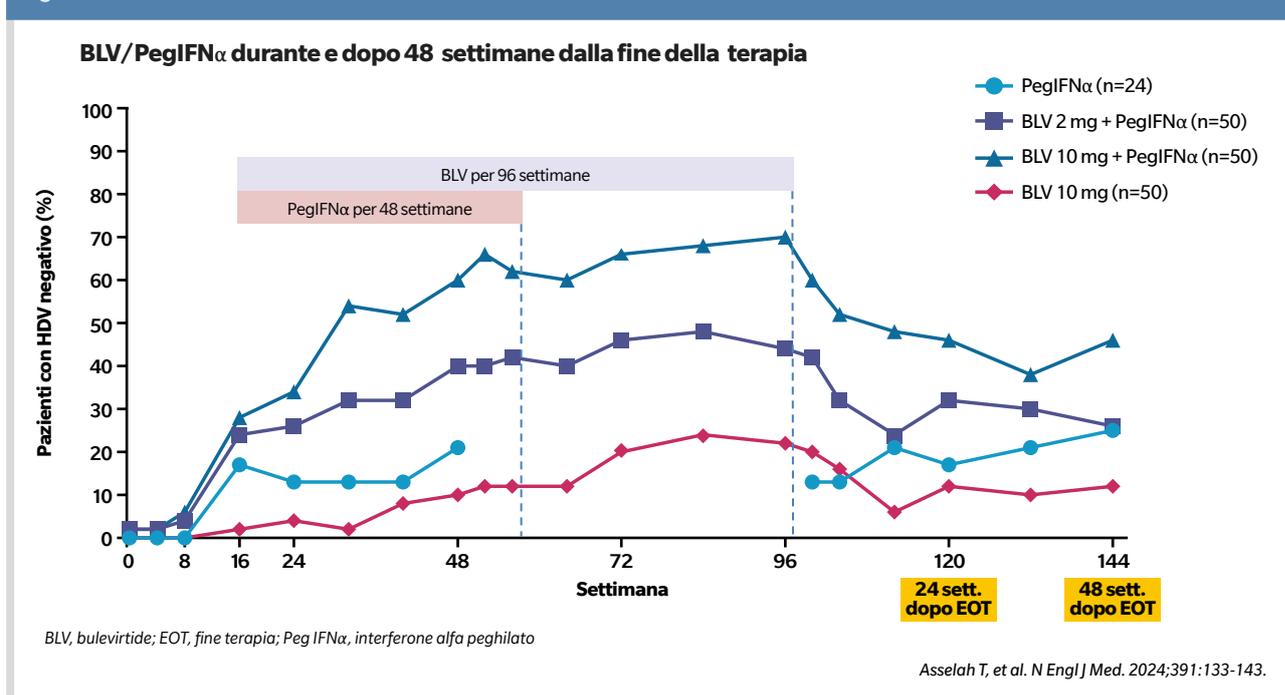
La percentuale di negatività della viremia durante la terapia è stata più alta nel gruppo BLV 10 mg/PegIFN arrivando a 70% alla fine della terapia (EOT) per poi scendere al 46% alla 24^a dalla fine della terapia e stabi-

lizzarsi a questo livello alla 48^a settimana; la percentuale di risposta più bassa è stata nel gruppo trattato con 10 mg di BLV, solo il 12% alla fine dello studio. Interessante notare che, mentre nelle modalità di terapia combinata la risposta è diminuita dopo la fine della terapia, essa è invece marginalmente aumentata con PegIFN in monoterapia, malgrado l'interruzione del farmaco alla 48^a settimana e la mancata registrazione della sua attività farmacologica tra la 48^a e 96^a settimana. Le transaminasi sono migliorate consensualmente con il controllo della viremia. La fibrosi epatica, misurata come rigidità dell'organo (Fibroscan), è diminuita fino a -4 kPa dall'originale nei gruppi in terapia combinata per poi risalire fino a circa -2.5 kPa dall'originale alla fine della terapia. Minima l'eliminazione dell'HBsAg; cinque, due ed uno dei pazienti trattati rispettivamente con BLV 2 mg/PegIFN, BLV 10 mg/PegIFN e BLV 10 mg da solo, avevano eliminato l'antigene dal sangue alla 48^a settimana dopo la terapia.

Seppur è evidente il beneficio nel raggiungere la negatività dell'HDV-RNA (10), rimane incerto se la *clearance* virale con BLV 10 mg/PegIFN sia definitiva, in quanto la combinazione non è comunque riuscita a prevenire la recidiva dell'infezione; come evidenziato nella **figura 2**, il calo percentuale della risposta dopo la fine della terapia è stato infatti simile agli altri protocolli di trattamento, cioè del 66% nel gruppo BLV 10 mg/PegIFN, del 59% nel gruppo BLV 2 mg/PegIFN, del 55% nel gruppo BLV 10 mg in monoterapia; questo

La combinazione di una terapia a tempo finito con PegIFN e bulevirtide è una delle strategie proposte per raggiungere l'obiettivo di eliminare il virus

Fig. 2 Bulevirtide: HDV-RNA sierico indeterminabile



rende plausibile sulla base della precedente esperienza con PegIFN monoterapia (11), che anche il nuovo protocollo ottimale non sia scervo di ulteriori recidive fuori-terapia nel tempo a venire.

Naturalmente PegIFN per un anno è male accetto per le reazioni collaterali che induce; dunque se la terapia finita di combinazione si confermasse valida, la scelta per il paziente sarebbe un anno di disagio con il

PegIFN o una puntura sottocute giornaliera con BLV per un tempo indefinito.

Lo Studio SOLSTICE

Sono stati presentati all'ultimo EASL i risultati preliminari dello studio SOLSTICE sull'efficacia nella ECD HDV-RNA positiva della combinazione di tobevibart (VIR 3434) e di elebsiran (VIR 2218) (12). Tobevibart inibisce l'entrata del virus B e D nell'epatocita e induce l'eliminazione dei virioni HDV liberi per opsonizzazione; elebsiran riduce

Tab. 1 Tobevibart e elebsiran: HDV-RNA sierico indeterminabile in terapia

	Combinazione tobevibart 300 mg + elebsiran 200 mg sc			
	Q4W de novo			
	No cirrosi		Cirrosi	
	Settimana 12 N = 14	Settimana 24 N = 6	Settimana 12 N = 13	Settimana 24 N = 5
HDV RNA <LLOQ, n (%)	6 (42.9)	6 (100)	8 (61.5)	5 (100)
HDV RNA <LOD, n (%)	4 (28.6)	5 (83.3)	6 (46.2)	5 (100)
Normalizzazione ALT, n (%)	7 (50)	3 (50)	5 (38.5)	4 (80)

ALT, alanina aminotransferasi; LLOQ, limite inferiore di quantificazione; LOD= limite di determinazione; sc sottocute

Asselah T. EASL 8 giugno 2024, Milano

I risultati preliminari dello studio SOLSTICE sono promettenti nel perseguire l'eradicazione di HBsAg o la sua manipolazione ed impedire le funzioni necessarie al ciclo vitale di HDV

l'espressione dell'RNA dell'HBV. Il protocollo prevede una iniezione sottocute della combinazione ogni 4 settimane per 96 settimane in 32 pazienti, di cui 18 cirrotici. I risultati in 27 pazienti che hanno raggiunto le 12 e 24 settimane di terapia sono riportati in **tabella 1**.

L'HBsAg è calato in media di 3.3 log₁₀ dopo 24 settimane di terapia. A 24 settimane i 5 pazienti cirrotici sono scesi sia sotto la soglia di quantificazione dell'HDLV-RNA che sotto la soglia della sua determinazione, sono scesi sotto la soglia di quantificazione i 6 pazienti non cirrotici e 5 di loro sotto la soglia di determinazione; la percentuale globale di eliminazione dell'HDLV-RNA rasenta dunque il 100%. La percentuale di normalizzazione delle ALT è stata del 50% nei pazienti non cirrotici e dell'80% nei pazienti cirrotici. La maggioranza delle reazioni collaterali

L'eradicazione di HBsAg o la sua manipolazione rappresentano l'approccio più diretto e razionale per eliminare il virus dell'Epatite D

sono state modeste, di 1° e 2° grado; non si sono verificate riaccensioni delle ALT.

L'eradicazione dell'HBsAg o la sua manipolazione in modo da renderlo incapace di combinarsi con la ribonucleoproteina virale costituiscono la più diretta e razionale strategia per eliminare l'HDLV; i risultati preliminari dello studio SOLSTICE sono promettenti nel perseguire questa nuova terapia.

1. Taylor JM. Infection by hepatitis delta virus. *Viruses* 2020;12:648.
2. Rizzetto M, Smedile A. PEG-IFN for the treatment hepatitis D: in need of revision. *Hepatology* 2015;61:1109-11.
3. Usai C, Gill US, Riddell AC, et al. Emerging insights into the immunopathology, clinical and therapeutic aspects of hepatitis delta virus. *Aliment Pharmacol Ther* 2022;55:978-93.
4. Etzion O, Hamid S, Lurie Y, et al. Treatment of chronic hepatitis D with peginterferon lambda — the phase 2 LIMIT-1 clinical trial. *Hepatology* 2023; 77:2093-103.
5. Bazinet M, Pântea V, Cebotarescu V, et al. Persistent Control of Hepatitis B Virus and Hepatitis Delta Virus Infection Following REP 2139-Ca and Pegylated Interferon Therapy in Chronic Hepatitis B Virus/Hepatitis Delta Virus Coinfection. *Hepatol Commun*. 2020;5:189-202.
6. European Medicines Agency. Hepcludex (bulevirtide). Product information. 2023 (<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/hepcludex>).
7. Bogomolov P, Alexandrov A, Voronkova N, et al. Treatment of chronic hepatitis D with the entry inhibitor Myrcludex B: First results of a phase Ib/IIa study. *J Hepatol* 2016;65:490-8.
8. Yurdaydin C, Abbas Z, Buti M, et al. Treating chronic hepatitis delta: the need for surrogate markers of treatment efficacy. *J Hepatol* 2019;70:1008-15.
9. Asselah T, Chulanov V, Lampertico P, et al. Bulevirtide combined with Pegylated Interferon for Chronic Hepatitis D. *N Engl J Med*. 2024;391:133-143.
10. Lok AS, Negro F, Asselah T, et al. Endpoints and new options for treatment of chronic hepatitis D. *Hepatology* 2021;74:3479-85.
11. Wedemeyer H, Yurdaydin C, Dalekos GN, et al. Peginterferon plus adefovir versus either drug alone for hepatitis delta. *N Engl J Med* 2011;364:322-31.
12. Asselah T. Efficacy and safety of tobevibart (VIR-3434) alone or in combination with elebsiran (VIR-2218) in participants with chronic hepatitis delta virus infection: preliminary results from the phase 2 SOLSTICE trial in non-cirrhotic and compensated cirrhotic participants European Association for the Study of the Liver Congress; 8 June 2024; Milan, Italy. OS-127.

Elastografia ed Ultrasuoni per la valutazione della fibrosi epatica

Franco Brunello

Specialista in Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva, Ecografia Clinica Addominale in Medicina Interna, Università degli Studi di Torino

Lo studio sistematico della fibrosi epatica in campo clinico ha inizio nel 1958 con la introduzione dell'Ago di Menghini: un sistema di ago 1.4-1.8mm, collegato a siringa per aspirazione, che permetteva di ottenere un frustolo cilindrico di tessuto epatico (circa 1/50.000 del volume del fegato) mediante puntura attraverso uno degli ultimi spazi intercostali di destra, in anestesia locale. Questo approccio invasivo alla fibrosi (dolore nel 30-50%; sanguinamento importante nello 0.6% e mortalità fino a 0.1%) è stato usato di routine fino ai primi anni del 2000, essendo l'unico modo di valutare *in vivo* l'evoluzione fibrotica del fegato (biopsia intralaparoscopica e transgiugulare riguardano casi selezionati).

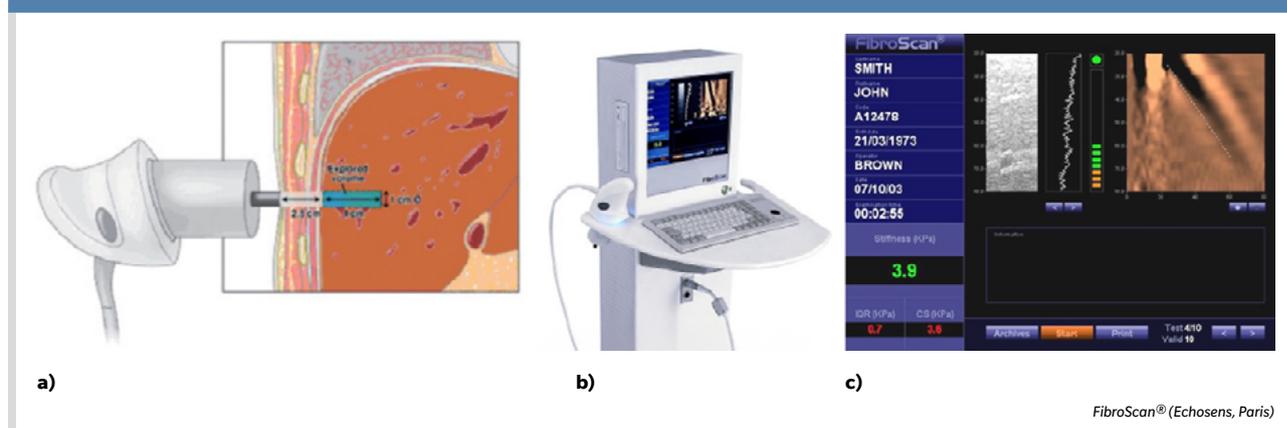
I risultati della biopsia epatica possono però essere inaccurati per insufficienza del campione, disomogeneità della fibrosi e variabilità di giudizio dell'osservatore. Per contro, le metodiche di *imaging* (ecografia, TAC, RM), che valutano l'organo nella sua interezza, hanno una buona accuratezza solo per gli stadi fibrotici più avanzati.

I primi lavori scientifici relativi ad un approccio stru-

mentale non invasivo alla fibrosi epatica si trovano a partire dal 2003-2005 (1-3) e riguardano una apparecchiatura dedicata solo a questo scopo. Lo strumento proposto (che per molti anni è stato l'unico disponibile) è stato chiamato FibroScan® (Echosens, Paris) e si basa su una tecnica definita *Transient Elastography*. Si tratta di una apparecchiatura (Figura 1) che unisce un dispositivo meccanico a pistone ad una piccola sonda ecografica che aiuta nella scelta del punto migliore ma non dà origine ad immagini bidimensionali del fegato. La procedura viene eseguita in decubito supino, attraverso gli spazi intercostali corrispondenti al lobo epatico destro. Alla richiesta dell'operatore si determina una brevissima e circoscritta pressione sul punto di applicazione scelto. L'urto contro la parete toracica determina una rapida compressione/rilascio dei tessuti sottostanti che raggiunge e penetra il fegato per alcuni cm. Si realizza-

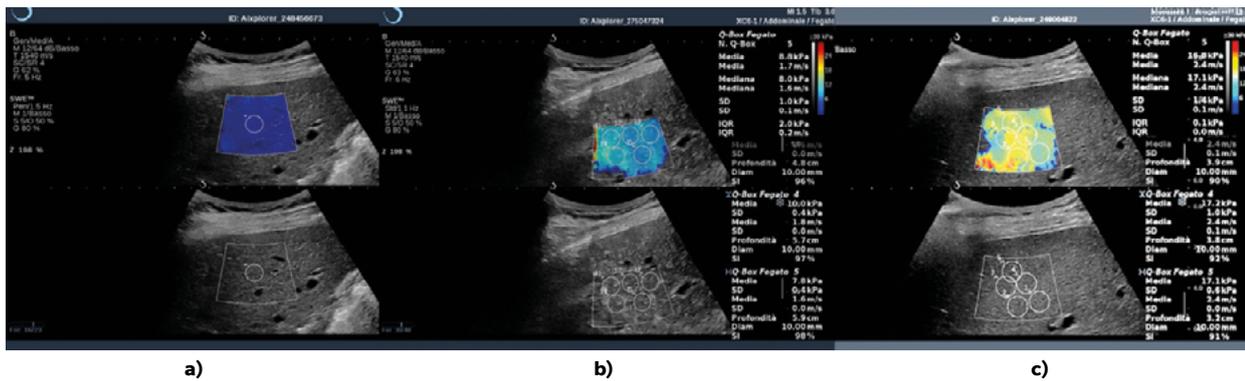
Il Fibroscan è stato appositamente sviluppato per permettere un approccio non invasivo e specifico alla valutazione della fibrosi epatica

Fig. 1 La sonda del FibroScan® (a); l'apparecchiatura (b); quello che si vede sullo schermo (c)



FibroScan® (Echosens, Paris)

Fig. 2 Elastografia 2D shear wave in paziente normale (a); con fegato fibrotico (b); cirrotico (c)



Le immagini rappresentano la valutazione elastografica di: **a)** un paziente con fegato normale, **b)** un paziente con fegato fibrotico e **c)** un paziente con fegato cirrotico. Le differenze di colore danno una immediata informazione circa normalità/anormalità/gravità. I cerchi all'interno dei box colorati sono le aree di valutazione quantitativa in kPa. Si specifica che i colori possono variare in base al modello e marca dell'apparecchiatura utilizzata.

Elastografia 2D shear wave (SuperSonic, Aix-en-Provence)

no così onde elastiche (*shear waves*) longitudinali la cui progressione viene simultaneamente valutata tramite ultrasuoni per determinarne la velocità. Si calcola che il volume di tessuto valutato con Fibroscan® sia 200 volte superiore al frustolo di una biopsia epatica standard. A velocità elevate delle onde corrisponde una maggiore fibrosi; i risultati sono espressi in kilo Pascal (kPa), unità di misura che quantifica la rigidità (*stiffness*) del tessuto. Vengono effettuate almeno 10 misurazioni (utilizzando spazi intercostali diversi). Nel referto devono essere fornite la percentuale di successo, la media, la deviazione standard, la **mediana**, il valore interquartile ed il rapporto interquartile/mediana. Il valore della mediana è quello utilizzato per il risultato finale. Il rapporto interquartile/mediana (accettabile se <30%) esprime una misura della affidabilità dell'esame.

L'interpretazione dei risultati

Un risultato normale (fino a 5.5 kPa) è sempre affidabile ed esclude la presenza di fibrosi. In caso di fegato fibrotico si avranno valori di 6-13 kPa; in caso di cirrosi la *stiffness* raggiunge valori di 13-17 kPa. Il *cut-off* per la diagnosi di cirrosi epatica varia però a seconda della etiologia. Lo stato di cirrosi epatica può presentare anche valori molto elevati (20-35-70 kPa) che correlano con maggiore rischio di complicanze (ipertensione portale con varici a rischio sanguinamento, rischio aumentato di epatocarcinoma). I risultati della Elastografia devono perciò essere interpretati da uno specialista (Epatologo/Gastroenterologo/Internista) che conosca bene la situazione clinica del paziente.

Un problema importante nella interpretazione dei risultati è inoltre rappresentato dai cosiddetti **fattori di confusione** (4). Vi sono alcune situazioni fisiologiche

Il ricorso alla biopsia è stato fortemente ridotto tanto da essere ormai utilizzato per la valutazione della fibrosi epatica solo in casi selezionati

o patologiche che determinano un incremento della *stiffness* epatica ma simulano la presenza di fibrosi. Il mancato rispetto del digiuno (almeno 4 ore), incrementi delle transaminasi (oltre 5 volte il valore massimo normale), severa infiltrazione steatosica, congestione venosa del fegato per scompenso cardiaco, fistola arteriosa con iperafflusso ematico, ostruzione delle vie biliari, infiltrazione del parenchima epatico per amiloidosi sono tutti fattori che possono far aumentare il valore della *stiffness* senza significare necessariamente fibrosi. Vi sono inoltre alcune situazioni che non permettono una corretta esecuzione della Elastografia con FibroScan®: obesità marcata (che allontana il fegato dalla parete), spazi intercostali costituzionalmente stretti; ascite.

Nuovi approcci elasto-sonografici

La Elastografia è stata praticata per moltissimi anni utilizzando l'unico tipo di apparecchiatura disponibile ma la evoluzione tecnologica ha portato allo sviluppo di nuovi approcci che hanno risolto alcuni problemi. In questi nuovi sistemi la caratteristica fondamentale è quella di sostituire l'impulso meccanico con la compressione determinata dagli stessi *treni* di ultrasuoni emessi dalla sonda ecografica, che attraversano a ripetizione il tessuto epatico e ne determinano microscopiche deformazioni da compressione/rilasciamento con generazione di onde secondarie trasversali (*shear waves*). La stessa sonda è infatti in grado di emettere ultrasuoni per l'*imaging* conven-

zionale, ma anche di valutare la velocità di propagazione delle *shear waves* e, di conseguenza, della *stiffness*. Con questi approcci si utilizza un normale ecografo con *software* apposito.

Sono oggi in uso clinico due tipi di approccio elasto-sonografico:

- *point shear waves Elastography* che valuta un'area ridotta (10x5mm) di tessuto
- *2D shear waves Elastography* che valuta un'area più estesa (10x40mm).

Nel primo caso si sovrappone all'immagine del tessuto epatico una finestra ROI (*region of interest*) nella quale verrà eseguita una valutazione solo numerica.

Nel secondo caso, la ROI apparirà colorata in modi diversi a seconda della rigidità del tessuto, in accordo con un codice colore prestabilito, permettendo una valutazione immediata della normalità/anormalità del tessuto epatico esaminato (**Figura 2**); almeno 5 valutazioni quantitative numeriche della *stiffness* sono poi eseguite all'interno delle ROI colorate.

La *Elastografia 2DSW* richiede una capacità/velocità di calcolo nettamente superiori alla *Elastografia point* ed è pertanto inserita in macchine di livello medio-superiore che si avvalgono di computer più performanti.

L'evoluzione tecnologica ha permesso di ovviare ad alcuni limiti dell'apparecchiatura tradizionale e di ampliare il range di applicazione clinica dell'elastografia

I nuovi approcci ecografici hanno permesso di ovviare ad alcuni limiti della *Elastografia tradizionale*: spessore di parete, spazi intercostali ridotti, ascite, lesioni focali sulla linea di valutazione, costo della apparecchiatura.

Le applicazioni cliniche della Elastografia (5) sono oggi rappresentate dalle epatopatie croniche associate a epatite C, MASH (*metabolic associated steato-hepatitis*) e MASLD (*metabolic associated steatotic liver disease*), epatite B, epatiti autoimmuni, epatopatia alcolica. In conclusione la Elastografia costituisce un metodo non invasivo, di basso costo, ripetibile, bene accetto dal paziente, con risposta in pochi minuti, per la rapida valutazione della fibrosi epatica.

Al momento attuale, il ricorso alla biopsia epatica è stato fortemente ridotto dalla introduzione della Elastografia e viene eseguita per la diagnostica etiologica di alcune epatopatie, per motivi di ricerca e, solo in casi selezionati, per la fibrosi epatica (6).

1. Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM et al. Transient Elastography: a new non invasive method for assesment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med biol* 2003;29:1705-13.
2. Ziol M, Handra-Luca A, Kettaneh A et al. Non invasive assesment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005;41:48-54.
3. Foucher J, Chanteloup E, Vergniol J et al. Diagnosis of cirrhosis by transient elastography (FibroScan): a prospective study. *Gut* 2006;55:403-08.
4. Mulazzani L, Cantisani V, Piscaglia F. Different techniques for ultrasound liver Elastography. *J Hepatol* 2019;70:545-47.
5. Cosgrove D, Piscaglia F, Bamber J et al. EFSUMB Guidelines and Recommendations on clinical use of ultrasound elastography. Part two: clinical applications. *Ultraschall in Med* 2013;34:238-253.
6. Tapper E.B and Lok A.S.F. Use of liver Imaging and biopsy in clinical practice. *N Engl J Med* 2017;377:756-68.

Colangite biliare primitiva: impatto epidemiologico e burden di malattia

Maurizio Russello

UOSD Epatologia, ARNAS Garibaldi-Nesima, Catania

La colangite biliare primitiva (CBP), già nota come cirrosi biliare primitiva, è una malattia cronica del fegato che interessa più frequentemente il sesso femminile, con decorso generalmente molto lento. Se non diagnosticata e trattata, progredisce verso la cirrosi (CE), l'epatocarcinoma (HCC) e l'insufficienza d'organo.

I sintomi caratteristici della CBP, prurito e intensa stanchezza, sono presenti in oltre la metà dei casi sin dall'esordio clinico, tuttavia i pazienti vengono spesso sottoposti ad esami diagnostici e valutazioni specialistiche (dermatologiche, reumatologiche) che ritardano la diagnosi.

La disponibilità di terapie efficaci, soprattutto negli stadi non avanzati, impone una corretta conoscenza di questa malattia che, per quanto rara, ha un forte impatto sociale ed economico.

Epidemiologia

L'epidemiologia della CBP, classicamente considerata una malattia tipica delle donne in età media, è cambiata nel corso degli ultimi decenni. La CBP è ancora oggi più frequente nel sesso femminile, ma il rapporto femmine:maschi si è ridotto da 9:1 a 4-6:1. L'incidenza globale stimata è di 1.76 e la prevalenza di 14.6 per 100.000 abitanti (1).

I dati di un recente studio condotto sui *database* di 900 Medici di Medicina Generale indicano che in Italia l'incidenza è di 5.31 per 100.000/anno e la prevalenza di 27.9/100.000 (2). La CBP è più frequente nei paesi del Nord America e Nord Europa, anche se incidenza e prevalenza sembrerebbero in aumento in tutto il mondo. Nel sesso maschile la CBP tende ad avere una maggior severità alla diagnosi e una prognosi peggiore, con maggior rischio di HCC.

La diagnosi è più frequente tra la quarta/sesta decade di vita, ma in anni più recenti si assiste a diagnosi in età più avanzata e con malattia più lieve.

A conferma del ruolo patogenetico di fattori genetici,

La colangite biliare primitiva è una malattia rara con un pesante impatto per morbilità e mortalità in assenza di una diagnosi precoce e di un trattamento efficace

la CBP è molto più frequente in parenti di primo grado di pazienti con CBP. Diversi fattori ambientali (inquinamento atmosferico, fumo di sigarette, smalto per unghie e tinture per capelli, infezioni delle vie urinarie) sembrerebbero aumentare il rischio di CBP.

Diagnosi e inquadramento clinico

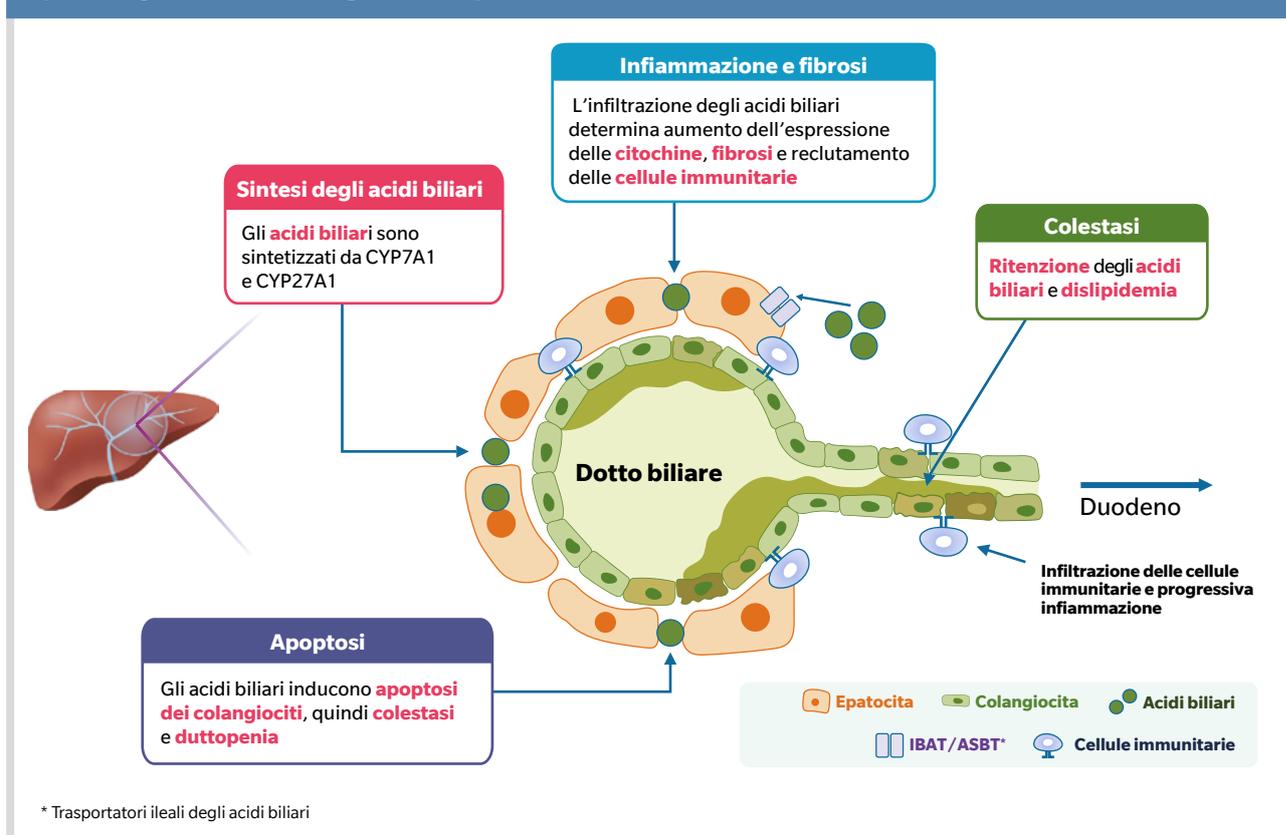
La CBP riconosce una patogenesi autoimmunitaria, al pari della epatite autoimmune (AIH) e della colangite sclerosante primitiva (CSP). Vi è consenso nel ritenere che in individui geneticamente predisposti l'azione di fattori ambientali determina la perdita di tolleranza immunitaria delle cellule dell'epitelio dei piccoli e medi dotti biliari, come dimostra la presenza di anticorpi anti-mitocondrio (AMA) in >95% dei pazienti. L'attivazione dei processi infiammatori determina colestasi e fibrosi, che nelle fasi più avanzate può causare duttopenia (scomparsa dei dotti biliari nei tratti portal) e cirrosi (**Figura 1**).

La diagnosi si basa sulla presenza di almeno due tra i seguenti criteri:

- fosfatasi alcalina (ALP) sopra la norma;
- positività sierologica per gli anticorpi anti-mitocondrio (AMA), e nei pazienti AMA negativi, presenza degli anticorpi anti-nucleo (ANA) CBP-specifici, sp100 e gp210
- segni istologici caratteristici (colangite cronica non suppurativa, epatite dell'interfaccia, danno dei piccoli e medi dotti biliari, duttopenia) (3).

L'ultrasonografia e la Risonanza Magnetica sono utili per escludere l'ostruzione delle vie biliari o la diagnosi

Fig. 1 Patogenesi della colangite biliare primitiva (CBP)



di CSP. In corso di CBP i valori di GGT aumentano parallelamente alla ALP, ma in alcuni casi con ALP normale, la GGT può essere l'unico test biochimico precoce di malattia. Le IgM sono aumentate e rappresentano un marcatore utile per la diagnosi.

Alcuni rari pazienti con positività isolata per AMA, senza segni di danno epatico, possono nel tempo sviluppare la malattia, e pertanto necessitano di monitoraggio annuale.

La biopsia epatica è indicata solo nei pazienti con ALP nella norma e/o negatività auto-anticorpale, e nei pazienti con sospetto di AIH o di altre cause di colestasi cronica. Un incremento delle transaminasi >5 volte la norma deve indurre al sospetto di *overlap* con epatite autoimmune (CBP-AIH) o di variante autoimmune. Resta controverso se considerare questi rari casi come due condizioni sovrapposte o una variante della CBP. In alcuni pazienti con maggior espressione autoimmune è indicato associare un farmaco immunosoppressore.

La biopsia epatica riveste oggi un ruolo limitato per la stadiazione e valutazione prognostica, anche se il riscontro di epatite dell'interfaccia e duttopenia sono considerati fattori prognostici negativi. I valori di *stiffness* epatica (LSM) misurata con VCTE (elastografia tran-

siente) sono strettamente correlati al grado di fibrosi. La LSM è raccomandata non solo per la stratificazione iniziale del rischio, ma anche per la valutazione dinamica della risposta alla terapia e per la individuazione dei pazienti con maggior rischio di evoluzione verso lo scompenso clinico e la morte (4).

La sintomatologia della CBP è variabile e spesso assente per moltissimi anni. Il **prurito** e la **stanchezza** rappresentano i più frequenti sintomi all'esordio della malattia, entrambi impattano pesantemente sulla qualità di vita. Il prurito, presente nel 20-80% dei pazienti, di intensità variabile, spesso è l'unico sintomo presente nelle fasi iniziali, e deve indurre il medico al dosaggio di ALP e alla determinazione del profilo autoimmune, prima di inviare il paziente a valutazione specialistica.

L'astenia, intesa come stanchezza muscolare, è riferita

La sintomatologia è variabile e spesso assente per moltissimi anni: i sintomi come il prurito e l'intensa stanchezza sono presenti in oltre la metà dei casi sin dall'esordio clinico

dal 50-80% dei pazienti, spesso associata a depressione, disturbi cognitivi e del sonno; non è correlata alla severità della CBP.

L'**ipercolesterolemia** è frequente, causa la comparsa di xantomi e xantelasmi, ma non aumenta il rischio di malattia cardiovascolare e non richiede un trattamento specifico, se non in pazienti con manifestazioni concomitanti della malattia steatosica del fegato correlata ad alterazioni metaboliche (MASLD).

L'**osteoporosi** è una frequente manifestazione clinica della CBP e necessita adeguata valutazione e terapia.

I pazienti riconosciuti e trattati tardivamente, o che non rispondono alle terapie, mostrano i segni della CE (**ittero, epatomegalia, splenomegalia, varici esofagee**), e nel tempo presentano le complicanze più gravi (**ascite, encefalopatia, emorragia digestiva**). Il monitoraggio e trattamento di questi pazienti è sovrapponibile ai casi di CE di altra eziologia. Il rischio di **HCC** è presente nei pazienti in fase di cirrosi e richiede una sorveglianza ecografica semestrale.

La diagnosi di CBP è spesso facilitata dalla presenza di altre condizioni autoimmuni (**sindrome di Sjogren, sclerodermia, malattia di Raynaud, tiroidite, celiachia**). Tutti i pazienti con CBP devono ricevere un adeguato *screening* per queste comorbidità (5).

Aspetti prognostici

La prognosi dei pazienti con CBP è correlata a diversi fattori (età precoce alla diagnosi, sesso maschile, severità della fibrosi alla biopsia, elevati livelli di bilirubina al basale, positività per anti-gp210 o anti-sp100). I pazienti che rispondono alla terapia con acido ursodesossicolico (UDCA) hanno la prognosi migliore.

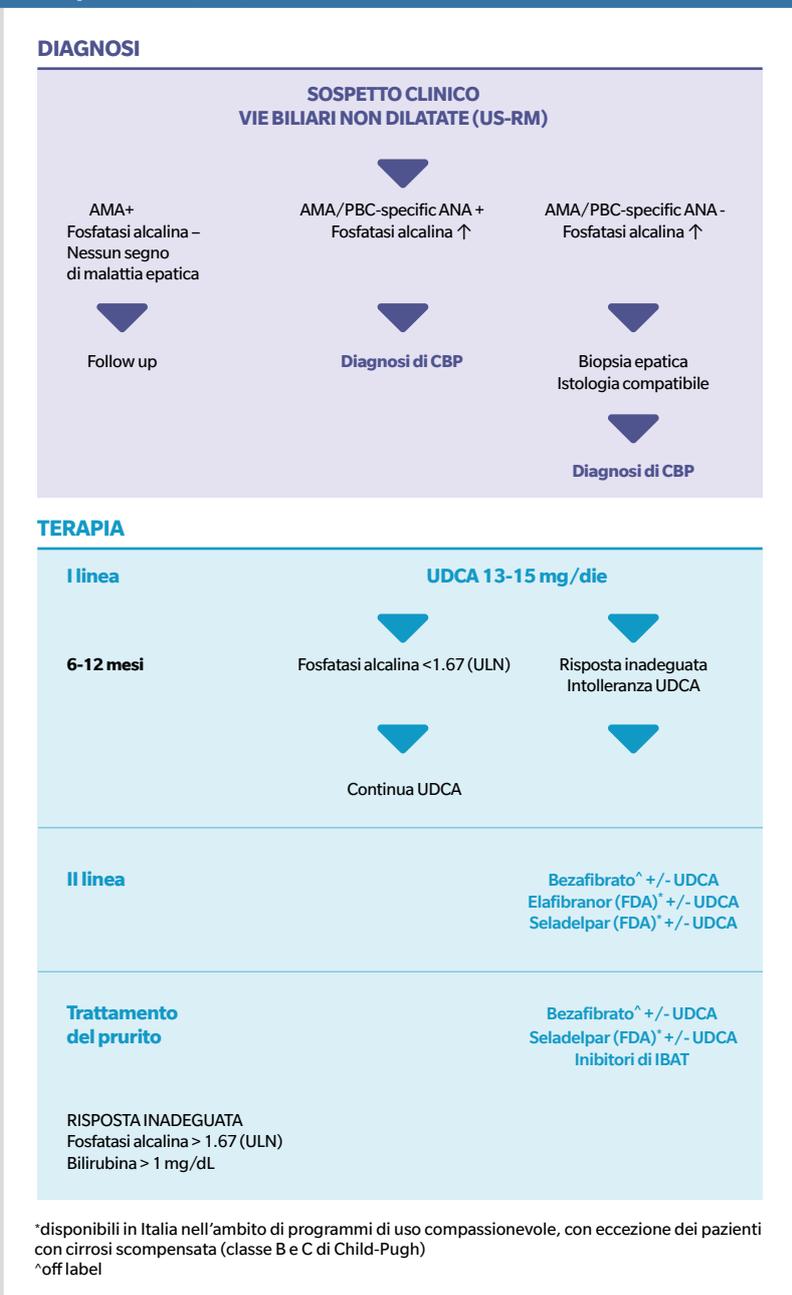
I due più diffusi modelli prognostici (*GLOBE* e *UK-PBC score*) si basano sulla valutazione di alcuni parametri di laboratorio dopo 12 mesi di terapia con UDCA (3).

Più recentemente è stato dimostrato in un'ampia coorte di pazienti che la misurazione della LSM alla diagnosi e il suo andamento durante il trattamento

Un aspetto importante riguarda il trattamento dei sintomi che, come il prurito, impattano pesantemente sulla qualità della vita dei pazienti

sono correlati alla progressione di malattia, indipendentemente dagli altri fattori prognostici (4). Inoltre, in uno studio retrospettivo su oltre 1000 pazienti è stato dimostrato che la normalizzazione (e non solo la ridu-

Fig. 2 Approccio diagnostico e terapeutico della colangite biliare primitiva (CBP)



LAVORIAMO PER UN MONDO SENZA EPATITI VIRALI.



In oltre 20 anni, con coraggio, dedizione e determinazione, Gilead ha sviluppato soluzioni terapeutiche efficaci e sicure per le epatiti virali, raggiungendo traguardi considerati impossibili: una cura definitiva per l'HCV, terapie sempre più efficaci e meglio tollerate per l'HBV, l'ingresso in una nuova era per la gestione dell'HDV.

Grazie a questi risultati, insieme a comunità scientifica e pazienti, abbiamo un solo obiettivo: **un mondo senza epatiti virali.**



GILEAD

Creating Possible

zione) di ALP riduce i rischi di scompenso e trapianto, in particolare nei pazienti con $LSM \geq 10$ kPa (6). Questi modelli permettono di selezionare i pazienti a maggior rischio che necessitano di iniziare precocemente terapie di seconda linea.

Aspetti terapeutici

Acidi biliari e derivati

La CBP è considerata una malattia autoimmune, tuttavia il trattamento standard è basato sull'**acido ursodesossicolico** (UDCA), un acido biliare secondario, con proprietà coleretica, citoprotettiva, anti-infiammatoria e immuno-modulatoria. Alla dose giornaliera di 13-15 mg/kg, l'UDCA ha dimostrato in innumerevoli studi (randomizzati e osservazionali) efficacia in termini di risposta biochimica (riduzione di ALP, GGT, ALT, bilirubina), rallentamento della progressione istologica e miglioramento degli *outcome* clinici (scompenso, sopravvivenza libera da trapianto, 7), con ottimo profilo di sicurezza, anche in gravidanza. Per tale motivo l'UDCA è indicato in tutte le fasi della malattia (3). In uno studio di coorte internazionale di oltre 3000 pazienti, dopo un anno di terapia, il 40% non presenta riduzione di ALP, ed una parte di essi non tollera il farmaco; una percentuale minore (intorno al 30%) è stata riportata in uno studio italiano di *real world* (8). UDCA non migliora i principali sintomi (prurito e astenia) che condizionano la qualità di vita della maggior parte dei pazienti con CBP.

Nel 2016 la FDA ha approvato in via condizionata l'**acido obeticolico** (OCA), in associazione a UDCA, nei pazienti *non responder*, e in monoterapia nei pazienti non tolleranti ad UDCA. L'OCA, derivato 100 volte più potente dell'acido chenodesossicolico, è un agonista del recettore FXR, regola il metabolismo degli acidi biliari e possiede azione anti-infiammatoria e anti-fibrotica.

Nel *trial* registrativo (9), e nella analisi a 3 anni, il 46% dei pazienti trattati con 5 mg/die, e il 47% di quelli trattati con 10 mg al giorno, raggiungevano gli *endpoint* primari dopo 12 mesi di terapia (riduzione di ALP e normalizzazione della bilirubina), rispetto al 10% del placebo. La terapia con OCA determina prurito (che in alcuni casi obbliga all'interruzione del trattamento), ed è controindicata in pazienti con cirrosi scompensata. Numerosi studi di *real world* hanno confermato l'efficacia di OCA, soprattutto in pazienti non cirrotici; tuttavia l'OCA non ha dimostrato efficacia nel ridurre gli *outcome* clinici in uno studio randomizzato controllato (RCT) condotto in pazienti con CBP avanzata (10). Nonostante importanti *bias* presentati dallo studio, nel giugno 2024 l'*Agenzia Europea del Farmaco* (EMA) ha revocato l'autorizzazione al commercio di OCA nei Paesi

Data la scarsa efficacia dei farmaci finora disponibili sul prurito, sono interessanti i risultati di seladelpar e della nuova classe degli inibitori di IBAT

Europei, considerando i benefici prodotti dal farmaco minori dei rischi di utilizzo nei pazienti con malattia più avanzata. Dopo una iniziale sospensione della decisione di EMA, dal dicembre 2024 il farmaco non è più prescrivibile in Italia e il trattamento deve essere sospeso.

Agonisti di PPAR

Il **bezafibrato** (agonista pan-PPAR) e il **fenofibrato** (agonista PPAR α) sono stati valutati in pazienti con risposta parziale o *non responder* a UDCA, con efficacia in termini di risposta biochimica e di riduzione dei sintomi (prurito, astenia); tuttavia il loro utilizzo è *off label*. Infine, nel 2024 FDA ha approvato altri due agonisti di PPAR in monoterapia o in combinazione ad UDCA per il trattamento dei pazienti con risposta inadeguata ad UDCA. Gli agonisti di PPAR modulano il metabolismo degli acidi biliari, hanno azione anti-infiammatoria e anti-fibrotica, regolano il metabolismo lipidico, migliorano la sensibilità insulinica.

Elafibranor (agonista di PPAR- α e δ), alla dose di 80 mg/die per 12 mesi, ha dimostrato efficacia nel 51% dei pazienti (vs 4% del placebo), con un buon profilo di sicurezza (11).

Seladelpar (agonista di PPAR- δ), alla dose di 10 mg/die per 12 mesi, ha raggiunto l'*endpoint* primario (riduzione di ALP e normalizzazione di bilirubina) nel 61.7% dei pazienti (vs 20% del placebo, 12).

Entrambi non devono essere utilizzati in pazienti con cirrosi scompensata.

Elafibranor e Seladelpar, in attesa di autorizzazione da parte delle Autorità regolatorie, sono disponibili in Italia, nei Centri di riferimento, nell'ambito di programmi di uso compassionevole, in pazienti non responsivi o intolleranti a UDCA.

Un aspetto importante del *management* della CBP è il trattamento dei sintomi che condizionano la qualità di vita dei pazienti. I farmaci sinora disponibili per il prurito, quali colestiramina, rifampicina, naltrexone, non hanno dimostrato efficacia. Il bezafibrato è risultato più efficace del placebo in un RCT (13). In prospettiva futura sembrano promettenti i risultati di seladelpar e di una nuova classe di farmaci, gli inibitori del trasporto ileale degli acidi biliari (IBAT), autorizzati nel trattamento del prurito delle malattie colestatiche genetiche. Non esistono in atto cure efficaci per la stan-

chezza e i disturbi cognitivi, che rappresentano un pesante *burden* di malattia, anche se alcuni farmaci in fase 2 di sperimentazione sembrano promettenti.

Conclusioni

La CBP è una malattia rara ma con pesante impatto in termini di morbilità e mortalità nei pazienti trattati tardivamente o non responsivi alle cure. La prospettiva terapeutica è cambiata profondamente negli ultimi

anni. Numerosi farmaci efficaci sono già disponibili e altri lo saranno in un prossimo futuro, rendendo possibile il rallentamento della malattia e la prevenzione delle complicanze più gravi.

Poiché le cure attuali non sono adeguate per i pazienti con cirrosi in fase avanzata non trapiantabili, appare evidente la necessità di attuare strategie di diagnosi e trattamento precoci che permettano di rispondere efficacemente alle necessità dei pazienti.

1. Colapietro F, Bertazzoni A, Lleo A. Contemporary epidemiology of primary biliary cholangitis. *Clin Liv Dis* 2022;26(4):555-570.
2. Marzioni M, Bassanelli C, Ripellino C, et al. Epidemiology of primary biliary cholangitis in Italy: evidence from a real-world database. *Dig Liv Dis* 2018;51:724-729.
3. Lindor KD, Bowlus CL, Boyer J, et al. Primary biliary cholangitis: 2018 practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2019;69(1):394-419.
4. Lam L, Soret PA, Lemoine S, et al. Dynamics of liver stiffness measurement and clinical course of primary biliary cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2024; doi:10.1016/j.cgh.2024.06.035.
5. Carbone M, Gerussi A, Cardinale V, AISF Expert Panel. Position paper of the Italian Association for the Study of the Liver (AISF): management and treatment of primary biliary cholangitis. *Dig Liver Dis* 2024;56:1461-1474.
6. Corpechot C, Lemoine S, Soret PA, et al. Adequate versus deep response to ursodeoxycholic acid in primary biliary cholangitis: to what extent and under what conditions is normal alkaline phosphatase level associated with complication-free survival gain? *Hepatology* 2024;79(1):39-48.
7. Harms SH, Van Buuren HR, Corpechot C, et al. Ursodeoxycholic acid therapy and liver transplant-free survival in patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol* 2019;71:357-365.
8. Vespasiani-Gentilucci U, Rosina F, Pace-Palitti V, et al. Rate of non-response to ursodeoxycholic acid in a large real-world cohort of primary biliary cholangitis patients in Italy. *Scand J Gastroenterol* 2019;54(10):1274-1282.
9. Nevens F, Andreone P, Mazzella G, et al. A placebo-controlled trial of obeticholic acid in primary biliary cholangitis. *N Engl J Med* 2016;375:631-643.
10. Kowdley KV, Hirschfield GM, Coombs C, et al. COBALT: a confirmatory trial of obeticholic acid in primary biliary cholangitis with placebo and external controls. *Am J Gastroenterol* 2024; doi: 10.14309/ajg.0000000000003029. Online ahead of print.
11. Kowdley KV, Bowlus CL, Levy C, et al. Efficacy and safety of Elafibranor in primary biliary cholangitis. *N Engl J Med* 2024;390:795-805.
12. Hirschfield GM, Bowlus CL, Mayo MJ, et al. A phase 3 trial of Seladelpar in primary biliary cholangitis. *N Engl J Med* 2024;390:783-794.
13. De Vries E, Bolier R, Goet J, et al. Fibrates for itch (FITCH) in fibrosing cholangiopathies: a double-blind, randomized placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2021;160:734-743.

Herpes zoster: malattia invalidante ma prevenibile

Massimo Andreoni

Università degli Studi di Roma Tor Vergata



L'Herpes zoster (HZ) è causato dalla riattivazione, dopo anni o addirittura decenni, di un'infezione latente a livello dei gangli sensitivi del virus Varicella zoster (VZV). Oltre il 95% della popolazione adulta è sieropositiva per anticorpi specifici del VZV e quindi potenzialmente a rischio di sviluppare HZ durante la vita (1). Il rischio di HZ nella popolazione generale è del 25% e aumenta fino a più del 50% nei soggetti di età superiore agli 85 anni (2).

Tra i fattori di rischio per la riattivazione del VZV, l'età avanzata e la diminuzione dell'immunità cellulare sono i più importanti. Infatti, è stato dimostrato che l'incidenza di HZ aumenta considerevolmente dopo i 50 anni, arrivando fino a 8-12 casi/1.000 anni-persona nei soggetti di età pari o superiore a 80 anni (3). Nei soggetti a rischio aumentato, le stime di incidenza variano da 9 a 92 casi di HZ per 1.000 anni-persona, e sono più elevate negli adulti con trapianto di cellule emopoietiche, trapianto di organi solidi, tumori solidi o neoplasie ematologiche (4). In Italia, l'incidenza complessiva di HZ è stata segnalata essere di 6.4 casi ogni 1.000 anni-persona e si è riscontrata essere più elevata con l'avanzare dell'età e nelle donne (5).

Manifestazioni cliniche e complicanze

La manifestazione clinica caratteristica della malattia è un'eruzione cutanea vescicolare dolorosa che compare nel dermatomero innervato dal ganglio sensitivo in cui è avvenuta la riattivazione virale ed è quindi unilaterale. Frequenti sono però i casi che interessano più dermatomeri contigui e, soprattutto nei soggetti immunodepressi, quadri di esantema vescicolare generalizzato (HZV disseminato). La localizzazione più comune è a livello toracico o lombare ma non sono rari i casi di coinvolgimento dei nervi cranici ed in particolare del V nervo cranico (trigemino).

La complicanza più comune di HZ è la nevralgia post-erpetica (PHN), caratterizzata da dolore grave e poten-

In Italia, l'incidenza complessiva di Herpes zoster è di 6.4 casi/1.000 anni-persona, con una frequenza più elevata con l'avanzare dell'età e nelle donne

zialmente invalidante lungo i nervi dell'area interessata dall'eruzione cutanea, con bruciore spontaneo, allodinia e iperalgesia. Si parla di PHN quando il dolore comparso in fase acuta di malattia si protrae per almeno tre mesi. La PHN si verifica in circa il 10-20% di tutti i casi e in quasi la metà delle persone di età superiore a 85 anni (6). Sia HZ che PHN hanno un impatto significativo sulla qualità della vita e sulle attività della vita quotidiana, nonché un notevole onere per i sistemi sanitari (10).

I risultati di un recente studio di popolazione mostrano che la PHN si sviluppa dopo 1 mese nel 20% dei casi e dopo 3 mesi nel 10% dei casi, mentre il 2.4% dei casi di PHN si verifica anni dopo l'episodio acuto (6).

L'HZ può anche presentarsi come Herpes zoster oftalmico quando è interessata la branca oftalmica del nervo trigemino. In questi casi, può svilupparsi una cheratite corneale che può compromettere la vista fino a portare alla cecità. Non rare sono anche le localizzazioni a livello della branca mascellare e mandibolare del trigemino con lesioni che possono comparire nel palato, fosse tonsillari, mucosa della bocca e lingua.

Quando è interessato il ganglio genicolato si può manifestare la sindrome di Ramsay Hunt con perdita del gusto nei due terzi anteriori della lingua a paralisi facciale omolaterale. Oltre a PHN possono manifestarsi altre complicazioni come encefalite acuta e mielite, nonché una serie di complicazioni cardiovascolari come infarto, attacco ischemico transitorio e ictus (7).

Pur se l'infezione coinvolge i gangli sensitivi, la paralisi motoria può occorrere come conseguenza del coinvolgimento delle corna anteriori del midollo in modo simile a

quello che accade nell'infezione da poliovirus. Altri possibili quadri di coinvolgimento muscolare in corso di HZ sono la sindrome di Guillain-Barré, la mielite trasversa e le miositi.

Trattamento e prevenzione

La terapia antivirale è inefficace nel ridurre il dolore e solo se iniziata entro 72 ore dall'insorgenza dell'eruzione cutanea può ridurre la durata della malattia. La terapia analgesica è solo parzialmente efficace e richiede spesso la combinazione di più farmaci.

Data l'elevata incidenza complessiva nella popolazione generale, l'HZ rappresenta un onere significativo sia per i pazienti che per i sistemi sanitari con notevoli costi finanziari associati alla sua gestione; i vaccini quindi svolgono un ruolo cruciale e rappresentano uno strumento di prevenzione necessario.

Attualmente sono disponibili in commercio due tipi di vaccini per la prevenzione dell'HZ: un vaccino vivo attenuato (Zostavax) e un vaccino subunitario ricombinante (Shingrix) (8). Mentre l'efficacia del vaccino subunitario è >90% in tutti i soggetti di età superiore ai 50 anni, l'efficacia del vaccino vivo attenuato è del 70% tra i 50 e i 59 anni e diminuisce con l'aumentare dell'età dei soggetti vaccinati (8). Il vaccino subunitario è inoltre approvato per l'uso in soggetti con immunodeficienza o immunosoppressione a seguito di malattia o terapia, con la possibilità di utilizzare un programma accelerato (seconda

dose somministrata 1-2 mesi dopo la dose iniziale), se necessario. Nei pazienti immunocompromessi, il vaccino subunitario ha mostrato alti tassi di risposta immunitaria umorale e cellulare, con un'efficacia globale nei soggetti sottoposti a trapianto di cellule staminali emopoietiche del 72% nella fascia di età 18-49 e del 67% nei soggetti di età superiore ai 50 anni (9). In **tabella 1** sono riportate le principali caratteristiche dei due vaccini.

In Italia, la vaccinazione contro l'HZ è attualmente raccomandata e offerta gratuitamente a determinate categorie di soggetti a rischio, come quelli con diabete, malattie cardiovascolari, broncopneumopatia cronica ostruttiva e candidati alla terapia immunosoppressiva, a partire dai 50 anni di età. Dal 2018, è stata offerta annualmente anche alla coorte di 65 anni (10).

Nelle linee guida emanate dalla *Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali (SIMIT)*, l'indicazione per la vaccinazione HZ con il vaccino adiuvato ricombinante è stata estesa anche ai soggetti con malattie polmonari, epatiche e renali, ai soggetti sottoposti a terapia immunosoppressiva, ai soggetti con infezione da HIV e neoplasie, e la raccomanda-

La vaccinazione con vaccino adiuvato ricombinante è offerta gratuitamente a partire dai 18 anni nei soggetti fragili e a determinate categorie a rischio

Tab. 1 Caratteristiche dei vaccini per Herpes zoster

	Vaccino a virus vivo attenuato	Vaccino glicoproteico ricombinante adiuvato
Somministrazione	Sottocute	Intramuscolo
Dose	1	2 (a distanza di 2-6 mesi)
Indicazioni	Immunocompetenti >60 anni	Immunocompetenti >50 anni e immunodepressi
Prevenzione HZ		
Età 50-59 anni	70%	96.6%
Età 60-69 anni	64%	97.4%
Età > 70 anni	38%	91.3%
Prevenzione nevralgia post-erpetica		
Età ≥ 50 anni	–	91.2%
Età 60-69 anni	65.7%	–
Età ≥ 70 anni	66.8%	88.8%

Dooring. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2018;67:103. Saguil. Am Fam Physician. 2017;96:656. Schmader. Clin Infect Dis. 2012;55:1320. Izurieta. Clin Infect Dis. 2017;64:785. Baxter. Am J Epidemiol. 2017;187:161. Tseng. J Infect Dis. 2016;213:1872.

zione è stata estesa dall'età di 18 anni (11). Analogamente, il Calendario per la Vita italiano ha preso posizione e ha raccomandato la vaccinazione con il vaccino adiuvato ricombinante nei soggetti immunocompromessi a partire dall'età di 18 anni.

Conclusioni

Nonostante la diffusa consapevolezza dell'HZ in Italia e il fatto che le strategie di prevenzione dell'HZ siano considerate vitali dagli operatori sanitari, la copertura vaccinale è ancora molto bassa e la vaccinazione HZ è generalmente poco conosciuta dalla popolazione, il che suggerisce la necessità di una maggiore istruzione e promozione riguardo al ruolo di questo strumento.

Herpes zoster rappresenta un onere significativo per i pazienti, per le complicanze potenzialmente invalidanti, e per i sistemi sanitari per i notevoli costi

Esistono diverse barriere al raggiungimento di tassi di vaccinazione ottimali, tra cui problemi nella distribuzione del vaccino, mancanza di conoscenza da parte degli operatori sanitari e scarsa comunicazione. Per raggiungere una soglia di vaccinazione ottimale è indispensabile quindi procedere a campagne di informazione per la popolazione generale e fare corsi di formazione per tutto il personale sanitario.

1. Gabutti G, Franco E, Bonanni P, et al. Reducing the burden of Herpes Zoster in Italy. *Hum Vaccin Immunother.* 2015;11(1):101-107.
2. Schmader K. Herpes zoster in older adults. *Clin Infect Dis.* 2001;32(10):1481-1486.
3. Vaccino a virus vivo attenuato. Kawai K, Gebremeskel BG, Acosta CJ. Systematic review of incidence and complications of herpes zoster: towards a global perspective. *BMJ Open.* 2014;4(6):e004833.
4. McKay SL, Guo A, Pergam SA, et al. Herpes Zoster Risk in Immunocompromised Adults in the United States: A Systematic Review. *Clin Infect Dis.* 2020;71(7):e125-e134.
5. Alicino C, Trucchi C, Paganino C, et al. Incidence of herpes zoster and post-herpetic neuralgia in Italy: Results from a 3-years population-based study. *Hum Vaccin Immunother.* 2017;13(2):399-404.
6. Mallick-Searle T, Snodgrass B, Brant JM. Postherpetic neuralgia: epidemiology, pathophysiology, and pain management pharmacology. *J Multidiscip Healthc.* 2016;9447-454.
7. Wu PH, Chuang YS, Lin YT. Does Herpes Zoster Increase the Risk of Stroke and Myocardial Infarction? A Comprehensive Review. *J. Clin. Med.* 2019, 8, 547; doi:10.3390/jcm8040547
8. Gibbons A, Galor A. Current vaccines for the prevention of herpes zoster. *Curr Opin Ophthalmol.* 2018;29(4):355-359.
9. Racine E, Gilca V, Amini R, et al. A systematic literature review of the recombinant subunit herpes zoster vaccine use in immunocompromised 18-49 year old patients. *Vaccine.* 2020;38(40):6205-6214.
10. Cocchio S, Gallo T, Baldo V. Herpes zoster: vaccination status and virtuous experiences. *Minerva Med.* 2020;111(1):4-8.
11. Andreoni M, Sticchi L, Nozza L et al. &Society for Infectious and Tropical Diseases (SIMIT) Recommendations of the Italian society for infectious and tropical diseases (SIMIT) for adult vaccinations. 15 Sep 2021. <https://doi.org/10.1080/21645515.2021.1971473>

Endocardite enterococcica: nuovi approcci terapeutici

Simone Giuliano e Carlo Tascini

Clinica Malattie Infettive, Azienda Sanitaria Universitaria Friuli Centrale, Università degli Studi di Udine

Gli enterococchi rappresentano un genere di batteri di crescente importanza clinica, noti per la loro capacità di causare infezioni comunitarie e nosocomiali e per la loro intrinseca tolleranza/resistenza ai farmaci antinfettivi. La storia di *Enterococcus* è lunga e complessa e risale a più di un secolo fa.

Il termine *enterocoque* fu utilizzato per la prima volta da Thiercelin nel 1899 (1), segnando l'inizio del riconoscimento di questi batteri come entità distinta. Nel 1906, fu coniato il nome *Streptococcus faecalis* e questo rappresentava un iniziale tentativo di classificazione degli enterococchi all'interno del genere *Streptococcus*. Nel 1937, fu proposto uno schema tassonomico che distingueva gli enterococchi dagli streptococchi non-enterococchi (1). Si dovrà attendere il 1984 per il trasferimento di *Streptococcus faecalis* e *Streptococcus faecium* all'interno del genere *Enterococcus*, distinto dal genere *Streptococcus* (1).

Il 1947 rappresentò una pietra miliare nella storia delle Malattie Infettive: in quell'anno Hunter dimostrò che la combinazione di penicillina e streptomina produceva un effetto sinergico e battericida *in vitro* nei confronti degli enterococchi penicillina-sensibili non altamente resistenti agli aminoglicosidi (non-HLAR), suggerendo la possibilità di impiegare questa combinazione nel trattamento dell'endocardite enterococcica (2).

Approcci “tradizionali”

Dopo la scoperta del sinergismo tra beta-lattamico e aminoglicoside (2), la terapia di combinazione di penicillina o ampicillina (MIC enterococco da due a quattro volte inferiori rispetto a quelle della penicillina G) con amino-

glicoside divenne il trattamento convenzionale dell'endocardite infettiva (EI) da *Enterococcus* penicillina-sensibile non-HLAR. Negli anni successivi, si esplorarono nuove combinazioni di farmaci antinfettivi. Nel 2007, uno studio multicentrico spagnolo valutò l'efficacia di ampicillina più ceftriaxone in 43 pazienti affetti da EI da *E. faecalis*, mostrando un tasso di cura clinica del 67.4% a 3 mesi; nei pazienti con HLAR-*E. faecalis*, il tasso di cura fu del 100%; non vi furono episodi di batteriemia *breakthrough*, ma si verificarono 2 casi di recidiva nel gruppo non-HLAR; la combinazione si dimostrò efficace e sicura, potendo rappresentare un'alternativa per pazienti a rischio di nefrotossicità (3).

Nel 2013 uno studio multicentrico, osservazionale, non randomizzato valutò l'efficacia delle combinazioni di ampicillina più ceftriaxone (AC) e ampicillina più gentamicina (AG) nel trattamento dell'EI da *E. faecalis*: non si rilevarono differenze significative tra i gruppi AC e AG in termini di mortalità durante il trattamento o a 3 mesi, fallimento del trattamento o recidive, tuttavia, l'interruzione del trattamento antibiotico per eventi avversi fu molto più frequente nei pazienti trattati con AG, principalmente per lo sviluppo di danno renale acuto; AC si è dimostrò efficace quanto AG, indipendentemente dallo stato di resistenza agli aminoglicosidi di *E. faecalis* (4).

La combinazione di ampicillina e ceftriaxone è il trattamento di scelta dell'EI di valvola nativa (NVE) e protesica (PVE) causate da HLAR *E. faecalis* e ha lo stesso livello di raccomandazione di AG nel trattamento di NVE e PVE dovute a non-HLAR *E. faecalis* (5).

Nuovi approcci terapeutici

Ampicillina e ceftobiprololo

Il razionale microbiologico alla base dell'efficacia di AC è la saturazione parziale delle PBP5 essenziali di *E. faecalis*, PBP4 e PBP5: questo determina l'iperespressione delle PBP5 non essenziali, PBP2 e PBP3, alle quali si lega la ceftriaxone, raggiungendo così una condizione di

Il trattamento dell'endocardite da *E. faecalis* si avvale tradizionalmente dell'attività sinergica delle combinazioni di farmaci antinfettivi

saturazione totale delle PBPs enterococciche (6,7). A differenza delle cefalosporine di terza generazione, ceftobipolo mostra la capacità di legarsi con alta affinità a PBP2, PBP3, PBP4 e PBP5 di enterococco (8,9). Questo suggerisce un possibile ruolo nel trattamento dell'EI. Per tale motivo abbiamo utilizzato la combinazione di ampicillina e ceftobipolo in 21 pazienti ricoverati nel nostro ospedale da gennaio 2020 a dicembre 2020 per la terapia di infezioni gravi da *E. faecalis* (61% endocardite infettiva e 39% batteriemia complicata) (10).

Abbiamo osservato un alto tasso di successo clinico (81%) e un elevato tasso di eradicazione microbiologica (86%) (10). Nella maggior parte dei pazienti, le concentrazioni plasmatiche allo stato stazionario di ampicillina e ceftobipolo rimanevano costantemente elevate durante la terapia e i rapporti tra le concentrazioni plasmatiche degli antibiotici di tutti i pazienti e le MICs degli isolati di *E. faecalis* superavano il target PK/PD di elevata efficacia (>4) antinfettiva (Figura 1). Negli esperimenti di *time-kill* condotti su alcuni degli isolati clinici di *E. faecalis*, ceftobipolo mostrava un'attività battericida così potente a una concentrazione quattro volte superiore alla MIC che un effetto sinergico con l'ampicillina non era nemmeno dimostrabile. In figura 2, è illustrato l'esperimento di *time-kill* di un isolato di *E. faecalis* con moderata produzione di biofilm e una MIC di ceftobipolo di 0.5 mg/L. Il ceftobipolo da solo non mostrava, in questo caso, un effetto battericida a concentrazioni

pari a 1, 2 e 4 volte la MIC, nemmeno dopo 24 ore di incubazione. Inoltre, l'isolato si caratterizzava per una ricrescita dopo otto ore di esposizione al farmaco. Il test con striscia a gradiente di antibiotico (E-test) condotto su questo ceppo mostrava una MIC di 0.75 mg/L e si osservavano colonie con eteroresistenza all'interno della zona di inibizione con MIC di 16 mg/L. Tuttavia, quando questo isolato veniva esposto a concentrazioni di

Ceftobipolo, da solo o in combinazione con ampicillina, si sta proponendo come una promettente opzione per il trattamento dell'endocardite enterococcica

Fig. 1 I rapporti PK/PD osservati al 100% dell'intervallo tra le dosi (100% fT>MIC)

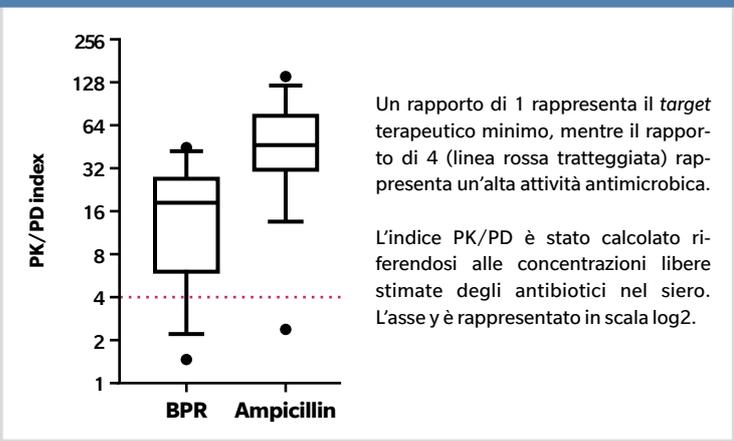
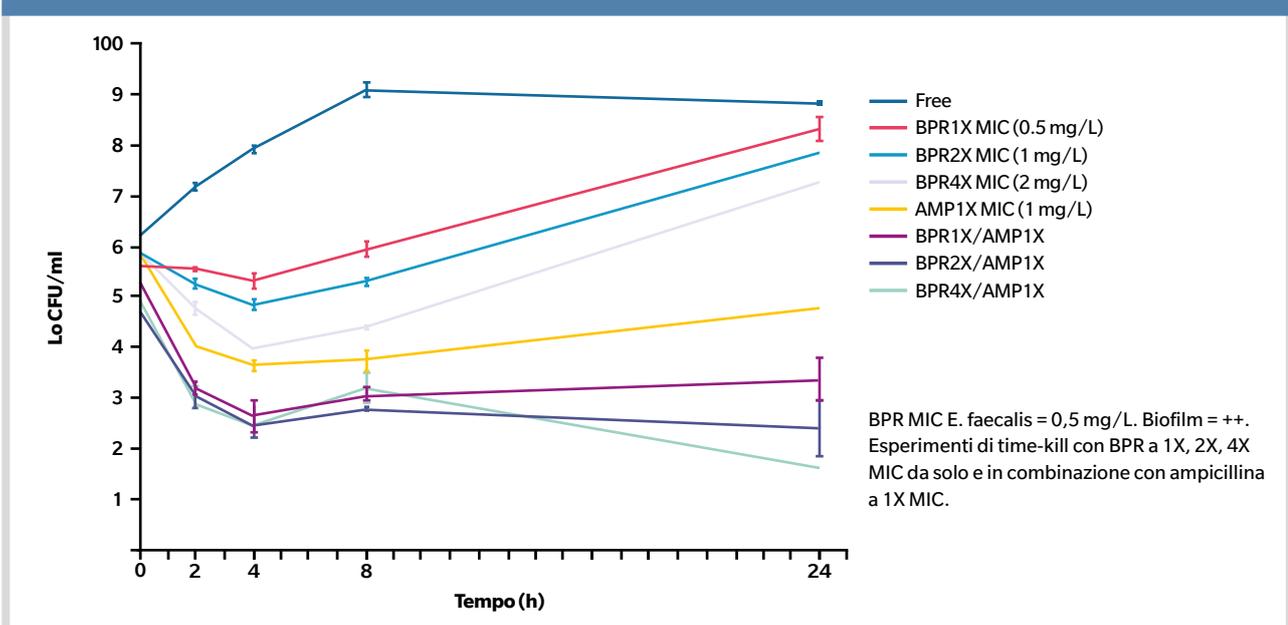


Fig. 2 Esperimento di *time-kill* di un isolato di *E. faecalis* con modesta produzione di biofilm



ceftobiprole pari a 1X MIC, 2X MIC e 4X MIC insieme all'ampicillina a una concentrazione pari alla MIC, si dimostrava un effetto sinergico a 8 e 24 ore dall'esposizione ai farmaci. Abbiamo ipotizzato che tre meccanismi specifici siano alla base della perdita di attività battericida del ceftobiprole: resistenza ed eteroresistenza, capacità di formare biofilm e *quorum sensing*.

La non suscettibilità al ceftobiprole in *E. faecalis* deriva principalmente dalla sovraespressione di PBP4, indotta da mutazioni nella regione promotrice, e da alterazioni nei motivi del sito catalitico di PBP4 che potrebbero interferire con la formazione del complesso ceftobiprole/PBP4 (9). La non suscettibilità antimicrobica è legata a un costo in termini di *fitness (trade-off)*: in presenza di antibiotici, i ceppi resistenti prevalgono sui batteri suscettibili, mentre in ambienti privi di antibiotici, sono svantaggiati rispetto ai ceppi suscettibili; l'eteroresistenza, caratterizzata da un costo in termini di *fitness* inferiore rispetto alla resistenza completa, è un fenotipo più favorevole in condizioni di pressione antibiotica.

Nel biofilm i batteri agiscono collettivamente e si comportano come un organismo multicellulare per rispondere a varie condizioni ambientali e questo fenomeno è noto come sistema di *quorum sensing* (11). I fenotipi di resistenza ed eteroresistenza sono regolati dal *quorum sensing* attraverso la produzione di autoinduttori. Nel contesto del biofilm, sotto la pressione antibiotica, le sottopopolazioni di batteri resistenti ed eteroresistenti acquisiscono un vantaggio selettivo rispetto alle popolazioni suscettibili agli antibiotici e la triade rappresentata da biofilm, *quorum sensing* e sviluppo della resistenza e, in particolare, dell'eteroresistenza, grazie al suo vantaggio rispetto alla

I lipoglicopeptidi long-acting dalbavancina e oritavancina potrebbero rappresentare un valido approccio di terapia sequenziale

resistenza completa, potrebbe spiegare il comportamento dell'isolato di *E. faecalis* al quale si riferisce la curva di *time-kill* della **figura 2**. Si potrebbe ipotizzare che la combinazione di ampicillina e ceftobiprole, legandosi alle PBPs enterococciche a un livello critico necessario per inibire il sistema di *quorum sensing*, potrebbe invertire l'eteroresistenza, distruggere il biofilm e portare a un effetto sinergico battericida nei confronti di *E. faecalis*. Le nostre osservazioni evidenziano il potenziale ruolo del ceftobiprole da solo o in combinazione con ampicillina come una promettente opzione terapeutica per l'EI da *E. faecalis*.

Dalbavancina e oritavancina

Dalbavancina è un derivato lipoglicopeptidico semisintetico *long-acting* della teicoplanina, attivo contro batteri gram-positivi inclusi *Streptococcus spp.*, *E. faecalis* vancomicina-sensibile, *Enterococcus faecium* vancomicina sensibile, *Staphylococcus aureus* sensibile alla meticillina (MSSA), *S. aureus* resistente alla meticillina (MRSA) e stafilococchi coagulasi-negativi (12).

Oritavancina è un lipoglicopeptide *long-acting* con attività anche nei confronti dei *E. faecalis* vancomicina-resistente ed *E. faecium* vancomicina-resistente (13). Entrambi i farmaci potrebbero rappresentare una valida opzione nella terapia sequenziale dell'EI enterococcica.

1. Murray BE. The life and times of the Enterococcus. Clin Microbiol Rev 1990;3:46-65.
2. Hunter TH. Use of streptomycin in the treatment of bacterial endocarditis. Am J Med 1947;2:436-442.
3. Gavaldà J, Len O, Miró JM, et al. Brief communication: treatment of Enterococcus faecalis endocarditis with ampicillin plus ceftriaxone. Ann Intern Med 2007;146:574-9.
4. Fernández-Hidalgo N, Almirante B, Gavaldà J, et al. Ampicillin plus ceftriaxone is as effective as ampicillin plus gentamicin for treating enterococcus faecalis infective endocarditis. Clin Infect Dis 2013;56:1261-8.
5. Delgado V, Ajmone Marsan N, de Waha S, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of endocarditis. Eur Heart J 2023;44:3948-4042.
6. Mainardi JL, Gutmann L, Acar JF, Goldstein FW. Synergistic effect of amoxicillin and cefotaxime against Enterococcus faecalis. Antimicrob Agents Chemother 1995;39:1984-1987.
7. Gavaldà J. Efficacy of ampicillin combined with ceftriaxone and gentamicin in the treatment of experimental endocarditis due to Enterococcus faecalis with no high-level resistance to aminoglycosides. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 2003;52:514-517.
8. Henry X, Amoroso A, Coyette J, Joris B. Interaction of ceftobiprole with the low-affinity PBP 5 of Enterococcus faecium. Antimicrob Agents Chemother 2010;54:953-5.
9. Lazzaro LM, Cassisi M, Stefani S, Campanile F. Impact of PBP4 Alterations on β -Lactam Resistance and Ceftobiprole Non-Susceptibility Among Enterococcus faecalis Clinical Isolates. Front Cell Infect Microbiol 2022;11:816657.
10. Giuliano S, Angelini J, D'Elia D, et al. Ampicillin and Ceftobiprole Combination for the Treatment of Enterococcus faecalis Invasive Infections: 'The Times They Are A-Changin'. Antibiotics (Basel) 2023 May 9;12(5):879.
11. Vendeville A, Winzer K, Heurlier K, Tang CM, Hardie KR. Making 'sense' of metabolism: autoinducer-2, LUXS and pathogenic bacteria. Nat Rev Microbiol 2005;3:383-396.
12. Leighton A, Gottlieb AB, Dorr MB, et al. Tolerability, Pharmacokinetics, and Serum Bactericidal Activity of Intravenous Dalbavancin in Healthy Volunteers. Antimicrob Agents Chemother 2004;48:940-945.
13. Saravolatz LD, Stein GE. Oritavancin: A Long-Half-Life Lipoglycopeptide. Clinical Infectious Diseases 2015;61:627-632.

Infezioni endovascolari del distretto venoso: sono tutte uguali?

Mario Venditti

Già Professore Ordinario di Malattie Infettive

Le vene che si trovano in territori in preda a infiammazione acuta di origine infettiva possono andare incontro a coinvolgimento nell'infezione con infiltrazione leucocitaria che può evolvere fino alla colliquazione purulenta e può approfondirsi dalla avventizia fino alla intima, sulla cui superficie endovasale non manca quasi mai la deposizione del trombo.

Il processo morboso, comunemente a impronta settica, è classicamente definito pertanto *tromboflebite suppurativa* (o settica); di conseguenza si può facilmente complicare con una estensione dell'infezione sia per via sistemica con disseminazione ematogena a partire dal versante trombotico, sia nei tessuti contigui lungo i vasi linfatici che decorrono nella avventizia vasale (1). Cadono sotto questa definizione la gran parte dei casi di tromboflebiti settiche secondarie a celluliti di cute e tessuti molli o, assai più raramente, a infezioni a carico della vena porta o delle mesenteriche, del distretto venoso contiguo a utero ed annessi, del seno cavernoso e della vena giugulare interna/succlavia nell'ambito della sindrome di Lemierre (1-3).

Nelle ultime decadi, tuttavia, la patologia infettiva del distretto venoso ha conosciuto una evoluzione in rapporto all'uso sempre più frequente dei cateteri endovascolari, soprattutto a carico dei vasi centrali del collo, e in generale dei malati critici in Terapia Intensiva. Sono in definitiva aumentate le possibilità di trombosi profonda sia in prossimità del trauma sul vaso venoso legato dalla inserzione di un catetere endovascolare, che del trauma legato ad un evento accidentale che, oltre che coinvolgere compartimenti muscolo-scheletrici, ne ha lesa le relative strutture vascolari.

In queste circostanze la patologia infettiva si realizza essenzialmente sul trombo, contaminato spesso per via ematogena da focolai infettivi distanti o attraverso il sito di inserzione del catetere endovascolare, ma con minimo o assente coinvolgimento della avventizia (4). In questi casi il termine più appropriato dovrebbe essere *trombo-*

La patologia infettiva a carico del distretto venoso è mutata contestualmente all'uso crescente di cateteri endovascolari e nel contesto della Terapia Intensiva

si settica per distinguere due eventi infettivi a carico del distretto venoso che dunque, come mostra la **tabella 1**, hanno eventi patogenetici distinti che possono sottendere presentazioni cliniche caratterizzate da elementi distintivi e che quindi, possibilmente, vanno affrontati con approccio clinico terapeutico diverso.

La gran parte delle tromboflebiti settiche originano su infezione di cute e tessuti molli e più frequentemente possono richiedere la pulizia chirurgica associata a flebectomia (1). Assolutamente rare sono le altre forme. L'infezione del seno cavernoso che origina in genere dai seni paranasali si manifesta con chemosi, edema palpebrale e proptosi unilaterali ed ancora oggi è gravata da una mortalità pari al 30%, con frequenti sequele neurologiche nei casi di sopravvivenza: per questa infezione alcune autorità suggeriscono l'impiego combinato della terapia steroidea (5).

La tromboflebite pelvica è una complicanza post-partum o post-chirurgia ginecologica da sospettare in caso di febbre persistente in corso di terapia antibiotica appropriata, associato a dolore ed edema della radice della coscia. La terapia anticoagulante con eparina è consigliata fino alla risoluzione della febbre (2). Nella sindrome Lemierre, la tromboflebite della giugulare interna può complicare l'impegno dello spazio pterigoideo posteriore nell'ambito di infezioni del cavo orale a partenza odontogena o tonsillare: può complicarsi con eventi embolici settici polmonari (3).

Di crescente frequenza sono invece le trombosi settiche quasi sempre associate a catetere venoso centrale (cvc). Le principali etiologie sono classicamente *Staphylococcus*

species meticillina resistenti acquisite in ospedale, quindi di *Staphylococcus aureus* meticillina resistente (MRSA) e *Staphylococcus species* coagulasi negative (MRCons) (1,6), ma si sta oramai consolidando anche un ruolo importante anche per bacilli Gram negativi e *Candida* (4,7,8). Per le forme stafilococciche, ed in particolare da MRSA, rimosso il cvc, vi è evidenza da studi osservazionali che la terapia antibiotica mirata (vancocina o daptomicina per MRSA, oxacillina o cefazolina per i ceppi meticillina sensibili) vada protratta per almeno 4 settimane, a fronte di una documentata *clearance* della batteriemia, ed associata sempre a terapia anticoagulante (6). Nella quasi totalità dei casi non viene considerato l'intervento di flebectomia (6). Meno pronta può essere la risposta alla terapia antifungina (echinocandina o amfotericina B liposomale). La febbre e la fungemia possono persistere anche ben oltre la settimana dopo la rimozione del cvc, anche se il paziente mostra un miglioramento generale dello stato settico. Anche in questa circostanza è considerata utile la terapia anticoagulante, non la chirurgia (7). Diversi aspetti di interesse caratterizzano le trombosi settiche da Gram negativi (4,8). Il primo di questi riguarda quando sospettare tali infezioni. Le batteriemie apparentemente *primitive* (verosimilmente a partenza dal tratto gastrointestinale) da questi microrganismi sono evenienza tutt'altro che infrequente nei pazienti in Terapia Intensiva. Tuttavia, quando febbre e batteriemia persistono

a dispetto di una terapia antibiotica appropriata e della rimozione del cvc, la complicità del trombo settico va sospettata soprattutto se la coltura della punta del cvc risulta positiva all'esame colturale quantitativo per lo stesso agente isolato dal sangue.

L'esame ecografico (ed ecocardiografico per escludere un impegno trombotico atriale) costituisce strumento imprescindibile di conferma della diagnosi (8). Alle volte il trombo infetto non è dei vasi centrali del collo (coltura cvc negativa e assenza di lesioni trombotiche agli esami ultrasonografici), e l'eventuale causa endovascolare della batteriemia persistente può essere in altri distretti che sono sede di varie forme di trauma sui vasi venosi (4).

Tipicamente nel paziente politrauma, alterazioni trombotiche contigue a focolai di frattura/ematoma muscolare, possono rappresentare il *pabulum* ideale di impianto in corso di batteriemia di germi a partenza da organi distanti (in genere il tratto gastrointestinale) (4,8). Va da sé quindi che in un contesto complesso come la Terapia Intensiva le *emocolture di controllo* vanno eseguite nel paziente

Tromboflebite settica e trombosi settica sono eventi distinti, caratterizzati da elementi distintivi, che richiedono approcci clinici e terapeutici diversi

Tab. 1 Infezioni del distretto venoso

Tromboflebite settica o suppurativa	Trombosi settica
<p>Origine dell'infezione</p> <ul style="list-style-type: none"> Infezione circostante 	<p>Origine dell'infezione</p> <ul style="list-style-type: none"> Infezione distante, contaminazione ematogena Contaminazione dal sito inserzione del cvc
<p>Quadro anatomopatologico</p> <ul style="list-style-type: none"> Infiltrato diffuso leucocitario con impegno prevalente della avventizia e possibile evoluzione verso la colliquazione purulenta 	<p>Quadro anatomopatologico</p> <ul style="list-style-type: none"> Minimo infiltrato leucocitario del distretto periferico del trombo
<p>Quadri clinici (etiologie prevalenti)</p> <ul style="list-style-type: none"> Cellulite grave (<i>Staphylococcus aureus</i>) Tromboflebite del seno cavernoso (<i>Staphylococcus aureus</i>, <i>Streptococcus species</i>, anaerobi) Tromboflebite pelvica: utero e/o annessi (<i>S. agalactiae</i>, bacilli Gram negativi aerobi ed anaerobi, polimicrobiche) Sindrome di Lemierre (<i>Fusobacterium necrophorum</i>) Tromboflebiti delle vene porta e mesenteriche (gram negativi aerobi ed anaerobi, polimicrobiche) 	<p>Quadri clinici (etiologie prevalenti comuni: MRSA, MRCons, Gram negativi aerobi, <i>Candida spp</i>, prevalentemente <i>C. parapsilosis</i>)</p> <ul style="list-style-type: none"> Trombosi settica murale atriale cvc associata Trombosi settica giugulare o succlavia cvc associata Trombosi settica associata a trauma contiguo: es. a frattura ossea
<p>Elementi di diagnosi</p> <ul style="list-style-type: none"> Batteriemia persistente + positività ecografia, o angiografia, o TC, o PET/TC 	<p>Elementi di diagnosi</p> <ul style="list-style-type: none"> Batteriemia persistente dopo rimozione del cvc + positività ecocardiogramma, o ecografia, o angiografia, o TC, o PET/TC
<p>Approccio terapeutico</p> <ul style="list-style-type: none"> Terapia antibiotica mirata per 6 settimane Pulizia chirurgica dei distretti circostanti infetti Flebectomia (indicata soprattutto nelle celluliti gravi) Terapia anticoagulante riservata a casi selezionati 	<p>Approccio terapeutico</p> <ul style="list-style-type: none"> Terapia antibiotica mirata fino a 2 settimane dalla risoluzione della batteriemia/candidemia (le emocolture di controllo sono la guida) Terapia anticoagulante Raramente indicata la terapia chirurgica

Le emocolture di controllo hanno un ruolo fondamentale nella valutazione della risposta clinica e della durata della somministrazione degli antibiotici

critico con batteriemia da bacilli Gram negativi che persiste febbrile a scapito di terapia adeguata: rappresentano quindi un elemento imprescindibile per la diagnosi di trombosi settica (8,9).

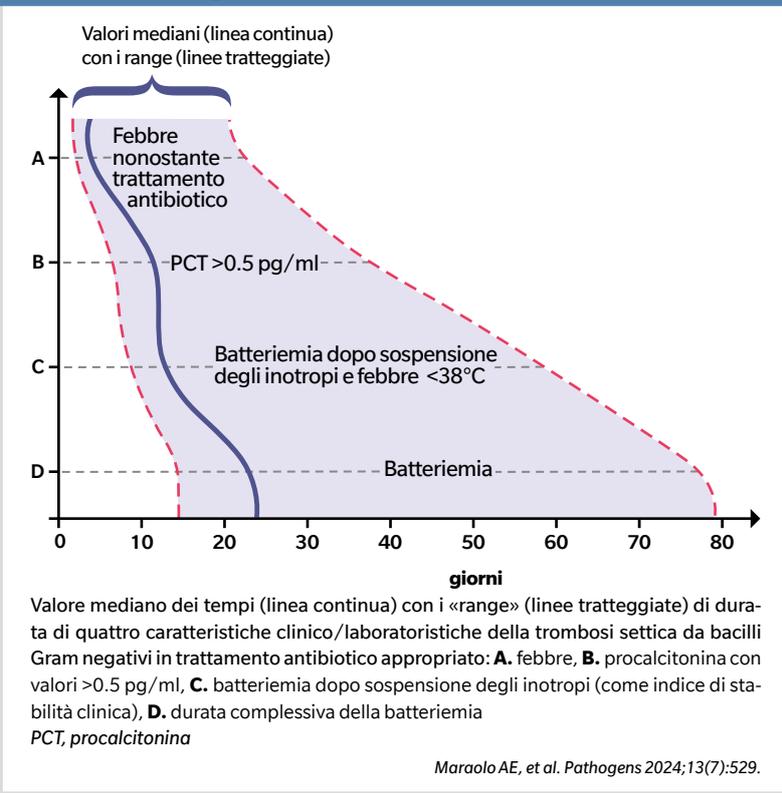
Anche per queste infezioni la terapia antibiotica mirata ed anticoagulante sono le basi del trattamento: tuttavia elemento particolarmente critico riguarda la valutazione della risposta clinica anche ai fini della durata della somministrazione degli antibiotici.

Di nuovo le emocolture di controllo hanno un ruolo fondamentale e permettono un corretto giudizio in tal senso (8). Infatti, come mostra la **Figura 1** riassuntiva di una casistica di oltre 20 casi, nei pazienti che sopravvivono (e che rappresentano la quasi totalità) la necessità di farmaci inotropi, la scomparsa della febbre e la normalizzazione dei livelli di procalcitonina anticipano di molto la risoluzione della batteriemia, in alcuni casi addirittura di settimane (4,8). Evidentemente gli antibiotici riescono a ridurre l'intensità della batteriemia consentendo un apparente miglioramento clinico, ma la relativa esposizione dell'agente infettivo nella compagine del trombo rimane subottimale sin quando, con l'effetto *sinergico* della fibrinolisi, non si realizza l'eradicazione microbiologica. E ancora, l'esecuzione delle emocolture di controllo rappresenta la guida

fondamentale per una corretta terapia (8). Nella già menzionata esperienza (4) gli antibiotici sono stati sospesi a 10-14 giorni dalla prima emocoltura negativa senza osservare recidive.

In conclusione, *tromboflebite settica o suppurativa e trombosi settica* sembrano rappresentare entità cliniche diverse con aspetti diagnostico terapeutici distinti. Riguardo la trombosi settica, entità clinica di riscontro sempre più frequente, sono necessari ulteriori studi e *consensus* di esperti per indirizzare in forma di linea guida sia l'approccio diagnostico che quello terapeutico.

Fig. 1 **Caratteristiche principali della trombosi settica da Gram negativi**



1. Fowler VJ, Sheld WM, Bayer AS. Endocarditis and intravascular infections. Bennett IE, Dolin R, Blaser MJ; Principles and practice of infectious diseases 8th Edition. Philadelphia: Elsevier; 2015. p. 1312-62
2. Larsen JW, Hager DW, Livengood CH, et al Guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of postoperative infections. Infect Dis Obstet Gynecol 2003;11:65-70
3. Johannesen KM, Bodtger U. Lemierre's syndrome: current perspectives on diagnosis and management. Infect Drug Resist. 2016;9:221-227
4. Spaziante M, Giuliano S, Ceccarelli G, et al Gram-negative septic thrombosis in critically ill patients: A retrospective case-control study. Int J Infect Dis. 2020;94:110-115.
5. Kraus CL, Culican SM: Challenging presentations of cavernous sinus thrombophlebitis. J Ophthalmic Inflamm Infect. 2012;2:133-6.
6. Wilson RD, Chaftari AM, Hacchem RY, et al. Catheter-Related Staphylococcus aureus Bacteremia and Septic Thrombosis: The Role of Anticoagulation Therapy and Duration of Intravenous Antibiotic Therapy. Open Forum Infect Dis. 2018;5(10):ofy249.
7. Caccese R, Carfagna P, Pistilli N, et al Candidal thrombophlebitis of central veins: case report and review. Med Mycol. 2012 Apr;50(3):299-304
8. Maraolo AE, Ceccarelli G, Venditti M et al. Short Course Antibiotic Therapy for Catheter-Related Septic Thrombosis: "Caveat Emptor!": Duration of Therapy Should Not Be Set a Priori. Pathogens. 2024;13(7):529.
9. Cogliati Dezza F, Curtolo A, Volpicelli L, et al. Are Follow-Up Blood Cultures Useful in the Antimicrobial Management of Gram-Negative Bacteremia? A Reappraisal of Their Role Based on Current Knowledge. Antibiotics (Basel). 2020;9(12):895.

● **Il vaccino è efficace contro l'HPV anale anche tra i meno giovani.** *Vaccine Effectiveness Against Anal HPV Among Men Who Have Sex With Men Aged 18–45 Years Attending Sexual Health Clinics in 3 United States Cities, 2018–2023.* De Sisto C, et al. *J Infect Dis.* 2024 <https://doi.org/10.1093/infdis/jiae394>.

● Studio multicentrico condotto in 2802 MSM HIV- tra i 18 e 45 anni di età. Obiettivo dello studio: valutare l'efficacia della vaccinazione anti-HPV (VE), misurata come differenza tra la prevalenza al momento della vaccinazione e durante il *follow-up* (2018-2023)

● Indipendentemente dal tipo di vaccino somministrato, complessivamente nella popolazione 18-26 anni la VE è pari al 20%. Tuttavia nei soggetti a cui la vaccinazione viene praticata prima dei 18 anni, la riduzione di prevalenza di HPV è superiore all'80%. Il dato più importante dello studio, tuttavia, è forse rappresentato dal fatto che, anche nella fascia di età 27-45, la riduzione della prevalenza di HPV è pari al 21% complessivamente e sale al 32% per quanti si vaccinano prima dei 26 anni di età.

● **Tirzepatide in pazienti con MASH e fibrosi da moderata a grave.** *Tirzepatide for Metabolic Dysfunction–Associated Steatohepatitis with Liver Fibrosis.* Loomba R, et al. *N Engl J Med.* 2024. doi: 10.1056/NEJMoa2401943.

● In uno studio di fase 2, 157 pazienti con steatoepatite associata a disfunzione metabolica (MASH) e fibrosi moderata o grave sono stati randomizzati a ricevere una volta alla settimana per 52 settimane tre diverse dosi di tirzepatide (polipeptide insulinotropico glucosio-dipendente e agonista del recettore GLP-1) contro un gruppo trattato con placebo. La terapia con tirzepatide (5, 10 e 15 mg) alla settimana è risultata efficace nel risolvere la MASH senza peggioramento della fibrosi, rispettivamente, nel 44%, 56% e 62% dei casi trattati contro il 10% di placebo. Gli effetti collaterali più frequenti sono stati di tipo gastrointestinale, tuttavia lievi o moderati.

● **Aspergilloso invasiva, la micosi sistemica più diffusa a livello mondiale anche al di fuori dei casi di coinfezione COVID 19.** *Global incidence and mortality of severe fungal disease.* Denning DW. *Lancet Infect Dis* 2024; 24: e428–38.

● Sulla base di una analisi statistica sofisticata sui dati di 85 pubblicazioni sulle stime nazionali di incidenza e mortalità in diverse categorie di pazienti, con copertura stimata del 90% della popolazione mondiale, risultano ogni anno oltre 6.5 milioni di casi di micosi sistemica con 68% di mortalità complessiva (38% la mortalità direttamente attribuibile alla infezione fungina). La aspergilloso invasiva (a decorso acuto-subacuto) ha interessato il 32% dei casi con mortalità cruda annuale pari all'85%, a seguire la aspergilloso cronica (28%, con 18% mortalità) e solo terza la candidosi invasiva+/-candidemia (23%, con 64% mortalità).

● **Epidemia da MPOX 1: la valutazione del rischio dell'ECDC per i paesi europei.** *European centre for Disease Prevention and control.* DOI: 10.2900/087147.

● Dopo la pandemia da MPOX II del 2022 che ha coinvolto in modo quasi esclusivo soggetti MSM, dalla fine del 2023 si è osservata un'allarmante crescita di casi di infezione da MPOX I a/b che ha interessato prevalentemente il Congo (DRC), ma che si è estesa in modo preoccupante ai paesi adiacenti dove la malattia non era endemica. Le ragioni di questa nuova ondata epidemica, non sono state competamente chiarite, allo stesso modo rimangono incertezze sulle modalità di contagio, così come sulla gravità dei casi (classicamente la malattia da clade I è sempre stata descritta come maggiormente aggressiva). L'infezione da clade Ib colpisce prevalentemente giovani adulti. Alcuni Autori hanno descritto in un numero rilevante un contagio per via sessuale che tuttavia non giustifica la totalità dei casi. Sicuramente una trasmissione per contatto stretto, come in ambito sanitario è provata.

● L'infezione da clade Ia, è più comune nei bambini. In DRC la mortalità per malattia da MPOX nell'82% dei casi colpisce ragazzi <15 anni. Anche le ragioni dell'ondata epidemica da clade Ia non sono completamente definite.

● Il 14/8/24 l'OMS ha dichiarato l'infezione da MPOX I un'emergenza sanitaria di rilevanza internazionale. Il 15/8 è stato diagnosticato un caso in un cittadino svedese al rientro da un viaggio in area epidemica. Il 18/10 è stato segnalato un secondo caso in un cittadino tedesco sempre al rientro da un viaggio. In nessuno dei due casi l'esposizione non sembra essere di natura sessuale. Il rischio per i viaggiatori UE, che abbiano contatti stretti con la popolazione locale nelle aree epidemiche, è considerato moderato-alto. Diversamente la probabilità di diffusione di MPOX I in UE al momento è considerata bassa.

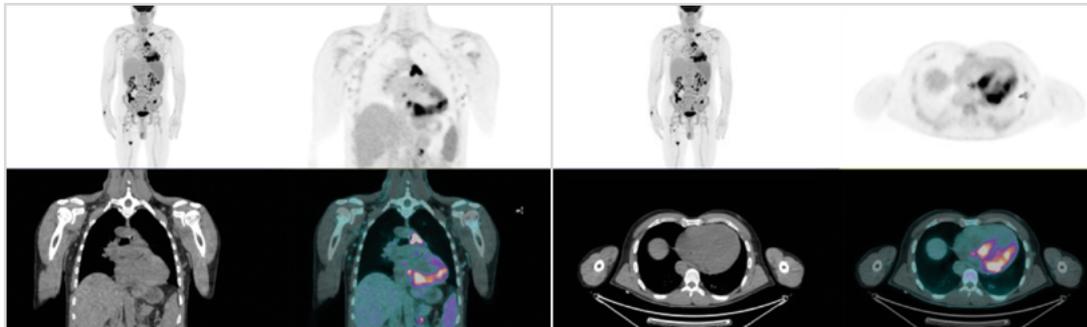
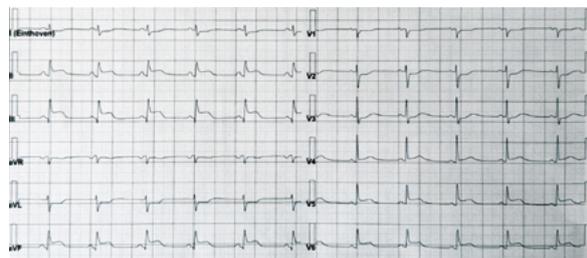


fig. 1 PET, riscontro di plurime aree di intensa focale captazione in regione cardiaca

Linfoma delle cavità HHV8+ in paziente con infezione da HIV

Uomo di 54 anni con nota infezione da HIV, da un anno in terapia con BIC/FTC/TAF. Si presenta per malessere, astenia ed epigastralgia, febbricola; all'ECG si rileva un quadro di infarto miocardico acuto con sopraslivellamento (STEMI) inferiore (**a lato**); anemia e aumento indici di flogosi; l'ecocardiogramma conferma una acinesia inferoposteriore. Nel sospetto di miocardite, esegue RMN cardiaca che evidenzia un coinvolgimento flogistico granulomatoso necrotizzante di miocardico e pericardico. Esegue *TC total body* che mostra plurime adenopatie sovra e sotto-diaframmatiche ed ispessimenti parietali a carico delle anse del piccolo intestino con aspetto "a placca". Alla PET (**figura 1**) riscontro di plurime aree di intensa focale captazione in regione cardiaca. Concomitano formazioni adenopatiche alla finestra aorto-polmonare, in regione retrosternale, a livello della finestra di Baretty, nelle fosse claveari, in sede ascellare, lungo gli assi lomboaortici, iliaci e in regione inguinale bilaterale. Plurimi noduli captanti nel ventaglio mesenteriale e a carico di noti ispessimenti parietali di anse intestinali.



Si procede con biopsia midollare, biopsia miocardica e di linfonodo claveare sx con diagnosi di linfoma delle cavità HHV8 positivo, extracavitario, MUM-1 positivo, CD138 +, Ki-67 100%. Non espressione di marker pan-B, scarsa espressione di CD30, espressione di CD38 (circa 60%). Inizia la prefase del trattamento con steroide, vincristina e ciclofosfamide, che è complicata da fibrillazione atriale (con ripristino di ritmo sinusale con amiodarone); a 4 giorni dalla fine della prefase però, si verifica arresto cardiocircolatorio da tachicardia ventricolare recidivante e responsiva a cardioversione elettrica.

Viene avviato programma terapeutico con DA-EPOCH; dopo tre cicli si documenta una remissione completa metabolica, normalizzazione del quadro ECG ed ecocardiografico.

Si ringraziano Giulio Melisurgo e Silvia Ajello e Jacopo Peccatori dell'IRCCS Ospedale San Raffaele di Milano

1. Foster WR, Bischin A, Dorer R, Aboulafia DM. Human Herpesvirus Type 8-associated Large B-cell Lymphoma: A Nonserous Extracavitary Variant of Primary Effusion Lymphoma in an HIV-infected Man: A Case Report and Review of the Literature. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2016;16(6):311-21.
2. Tong J, Jadallah S, Rodgers WH, Jung G, Fulman M, Swaika A. A Rare Case of Extracavitary Primary Effusion Lymphoma in the Bladder and Ureter. *Case Rep Hematol.* 2020;2020:6124325.

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.



LA PRIMA E UNICA TERAPIA APPROVATA PER L'INFEZIONE DA VIRUS DELL'EPATITE DELTA CRONICA (HDV).¹

Hepcludex è indicato per il trattamento dell'infezione da virus dell'epatite delta (HDV) cronica in pazienti adulti positivi a HDV-RNA plasmatico (o sierico) con malattia epatica compensata.²

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

Materiale di informazione medico-scientifico destinato ai medici infettivologi, gastroenterologi, internisti e 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.

Bibliografia:

1. Brillanti S. J Clin Med. 2022; 11(6): 1587.
2. RCP Hepcludex.

HEPCLUDEX 2 mg (bulevirtide) polvere per soluzione iniettabile, 30 flaconcini

A.I.C. n. 048960013/E

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti - internista, infettivologo, gastroenterologo (RNRL).

Classe di rimborsabilità A-PHT

Prezzo ex-factory (IVA esclusa): € 11.548,50

Prezzo al pubblico (IVA inclusa): € 19.059,64

Su tale prezzo si applicano le riduzioni previste dalle Determinazioni AIFA vigenti e lo sconto obbligatorio sulle forniture cedute alle strutture sanitarie pubbliche, ivi comprese le strutture sanitarie private accreditate con il SSN come da condizioni negoziali.

www.readfiles.it

Questo numero è stato realizzato con il contributo incondizionato di:

