

# INNOVATION STARTING-POINT

*Prospettive passate e future in Sanità*

Debora Antonini<sup>1</sup>, Elena Maria Calosci<sup>1</sup>, Eugenio Di Brino<sup>1</sup>, Giulia Falasca<sup>1</sup>, Agostino Fortunato<sup>1</sup>,  
Angela Lapenta<sup>1</sup>, Ilaria Sciomenta<sup>1</sup>, Paolo Sciattella<sup>2</sup>, Matteo Scortichini<sup>2</sup>, Angela Ragonese<sup>2</sup>,  
Chiara Bini<sup>2</sup>, Martina Paoletti<sup>2</sup>, Daniela Cazzato<sup>2</sup>, Alessandro Sorrone<sup>3</sup>, Marco Trabucco Aurilio<sup>4</sup>



<sup>1</sup> Alta Scuola di Economia e Management dei Sistemi Sanitari (ALTEMS), Università Cattolica del Sacro Cuore

<sup>2</sup> Centre for Economic and International Studies: Economic Evaluation and HTA (CEIS-EEHTA), Università degli Studi di Roma Tor Vergata

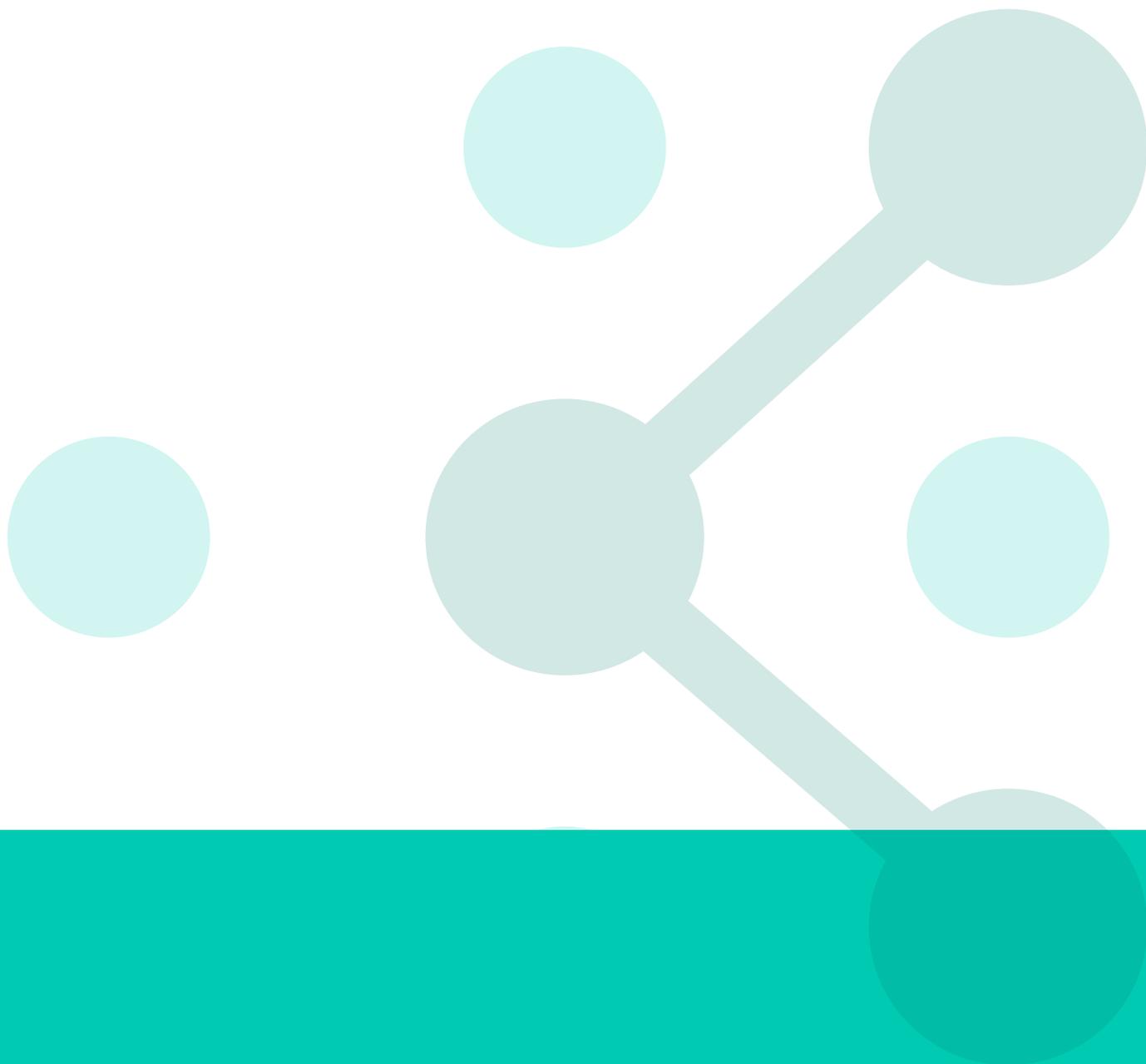
<sup>3</sup> Segretario Generale Fondazione Mesit

<sup>4</sup> Presidente Fondazione Mesit

NOVEMBRE 2024



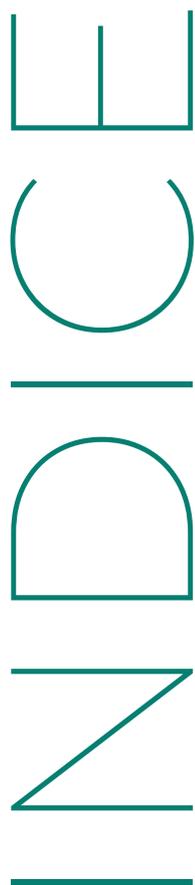
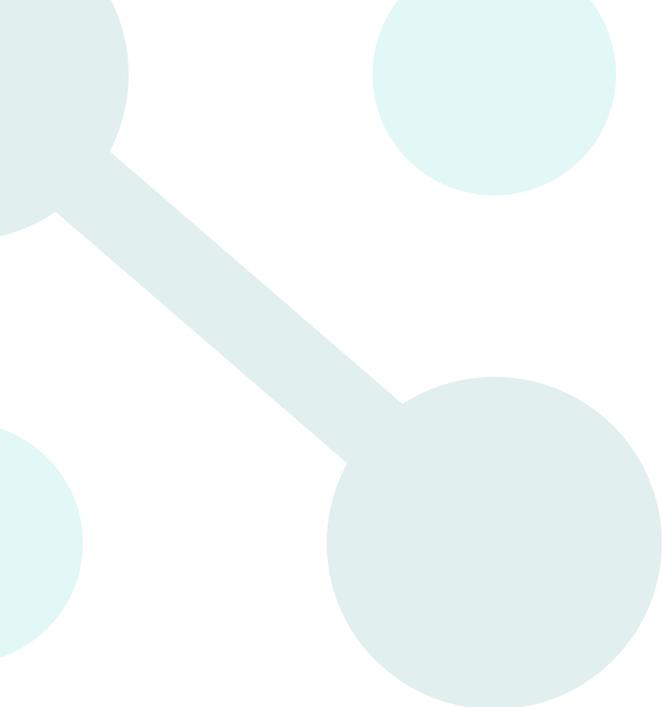
**Health Innovation  
Show**



I contenuti sono da considerarsi a tutti gli effetti proprietà e Copyright della Fondazione Mesit. Non possono essere in alcun modo utilizzati o ceduti per finalità diverse da quanto esplicitato nel presente documento. La divulgazione, la copia o la diffusione sono vietate a chiunque altro ai sensi delle normative vigenti.



**Health Innovation  
Show**



2

Introduzione

8

Asma

14

Obesità

24

HCV

31

Mieloma Multiplo

37

Bibliografia

## Background

Negli ultimi anni, la salute è emersa come fattore cruciale per lo sviluppo e la stabilità di ogni nazione. La pandemia del 2020 ha mostrato con forza quanto sia essenziale la salute pubblica, ponendo la sanità al centro delle priorità di governi, istituzioni e cittadini. Questo evento ha spinto a ripensare il ruolo del Sistema Sanitario Nazionale (SSN) per garantire una risposta più efficace, accessibile e resiliente ai bisogni della collettività. In questo contesto, l'innovazione tecnologica e scientifica è divenuta un elemento strategico per migliorare la qualità dell'assistenza e garantire un sistema sanitario sicuro e sostenibile.

In questo scenario, la Fondazione Mesit (Medicina Sociale e Innovazione Tecnologica) si è fatta promotrice di un dialogo intersettoriale, stimolando azioni concrete per rafforzare il sistema di sanità e welfare italiano e rispondere alle nuove sfide poste da un mondo in continua trasformazione.

È proprio da queste riflessioni che nasce l'Health Innovation Show (HIS), un evento annuale giunto alla sua seconda edizione. L'HIS è concepito come un luogo di confronto sui temi centrali dell'innovazione sanitaria, uno spazio dove stimolare un dibattito costruttivo per affrontare criticità, valorizzare punti di forza e indirizzare il futuro sviluppo del nostro SSN.

Questa seconda edizione si configura come un passo ulteriore, un invito ad agire e a considerare come integrare in modo sostenibile l'innovazione nel contesto della sanità pubblica.

### *“Innovation Starting Point – prospettive passate e future in sanità”*

L'“Innovation Starting Point – prospettive passate e future in sanità” ha un duplice obiettivo: offrire un'analisi puntuale e basata su evidenze delle esigenze emergenti in sanità e tracciare una visione strategica per il futuro del settore. Giunto anch'esso alla sua seconda edizione, si propone di consolidare l'HIS come un osservatorio dinamico e di riferimento in Italia per monitorare le evoluzioni tecnologiche e le risposte del sistema sanitario.

Il Report, curato dalla Fondazione Mesit in collaborazione con il CEIS-EEHTA dell'Università di Tor Vergata e l'ALTEMS dell'Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma, è sostenuto dalle principali istituzioni nazionali. Attraverso l'analisi di una selezione di aree terapeutiche, il documento si propone di evidenziare i principali trend tecnologici e scientifici, analizzando prospettive future e possibili impatti a lungo termine delle nuove terapie sulla qualità di vita dei pazienti.

Nella prima edizione, presentata durante l'Health Innovation Show, sono state identificate cinque aree terapeutiche di analisi: Oncologia, Vaccinazioni, Malattie cardiovascolari, Malattie Rare e Malattie Metaboliche. Per ciascuna area è stata tracciata una timeline delle innovazioni tecnologiche più rilevanti, affiancata dalla valutazione di indicatori epidemiologici e delle prospettive future. Anche in questa edizione verrà presentato lo stato dell'arte di patologie che costituiscono alcune delle principali sfide per la salute pubblica a livello globale.

Si discuterà, infatti, dell'epatite C (HCV), infezione che interessa milioni di persone e che può determinare gravi complicanze, tra cui cirrosi epatica e carcinoma epatico. Grazie agli avanzamenti nelle terapie antivirali, è oggi possibile trattare la malattia in tempi relativamente brevi. Le linee di ricerca futura si concentreranno sullo sviluppo di vaccini, terapie sempre più mirate e sull'uso di tecnologie avanzate per la diagnosi e la prevenzione, con l'obiettivo di ridurre ulteriormente il carico sanitario legato a questa patologia.

Il mieloma multiplo, una patologia ematologica caratterizzata dalla proliferazione anomala delle plasmacellule nel midollo osseo, ha visto significativi progressi grazie all'innovazione diagnostica e terapeutica, come l'adozione di trattamenti basati sull'immunoterapia e la genomica. Le prospettive future sono orientate verso l'individuazione di terapie sempre più mirate, tra cui l'utilizzo di farmaci immunologici e trattamenti genetici specifici.

Inoltre, si affronterà il tema dell'asma, una malattia respiratoria in costante aumento, per la quale i farmaci biologici offrono nuove opportunità terapeutiche, soprattutto per le forme più gravi. La ricerca si concentra su terapie personalizzate, sull'implementazione di tecnologie avanzate per il monitoraggio e su approcci innovativi per ridurre l'esposizione agli agenti ambientali che favoriscono lo sviluppo e l'aggravamento della malattia.

Infine, si tratterà dell'obesità, una condizione in crescita a livello globale che rappresenta una delle principali sfide sanitarie del nostro tempo. Nonostante l'ampliamento delle opzioni terapeutiche, la vera sfida consiste nell'adottare un approccio integrato e personalizzato. Le prospettive future comprendono lo sviluppo di trattamenti farmacologici innovativi, l'utilizzo di tecnologie per una gestione più efficace e su misura della malattia, e politiche pubbliche volte a promuovere stili di vita sani e sostenibili a livello globale.

### *Obiettivi del documento*

La Fondazione Mesit affronta la complessità dei problemi sanitari attraverso la Medicina Sociale, riconoscendo che le sfide della salute devono essere affrontate in modo multidisciplinare. La valutazione dell'impatto sociale, previdenziale ed economico delle malattie è fondamentale per una comprensione integrata delle problematiche sanitarie. Uno dei compiti primari di questo rapporto è fornire alle istituzioni una base solida per supportare politiche e decisioni operative. La sfida è ripensare il sistema sanitario e rinnovarlo per rispondere a un paradigma centrato sul cittadino, attraverso una governance che incentivi la ricerca, promuova l'innovazione e assicuri l'integrazione tra il sistema sanitario e quello sociale.

### **L'Innovazione per la Transizione Sanitaria**

Il concetto di innovazione, e in particolare la sua applicazione in ambito sanitario, rappresenta oggi un elemento strategico per rispondere ai nuovi bisogni della società e garantire un sistema di salute più efficiente e sostenibile. L'innovazione in ambito sanitario non si limita alla sola adozione di nuove tecnologie, ma è un processo multidimensionale che abbraccia cambiamenti organizzativi, culturali e gestionali per migliorare l'accessibilità, la qualità e l'equità dei servizi.

Negli ultimi anni, il concetto di "transizione sanitaria" è emerso per rappresentare una trasformazione ampia e profonda del sistema sanitario. L'obiettivo, infatti, non è solo quello di adottare le nuove tecnologie disponibili, ma di ripensare l'organizzazione dell'assistenza, attraverso una maggiore integrazione tra i servizi, un'attenzione crescente alla prevenzione e un'adozione sistematica della personalizzazione delle cure.

In questa accezione l'innovazione non rappresenta uno strumento, quanto un meccanismo complessivo di risposta ai crescenti bisogni di salute pubblica, non una scelta, ma una necessità strategica per gestire le risorse in modo efficace, sostenendo così la stabilità e la resilienza del sistema.

#### *Integrazione dei Servizi Sanitari*

Tradizionalmente, i sistemi sanitari sono stati organizzati in compartimenti separati, causando frammentazione e inefficienze. La transizione sanitaria mira a superare questa frammentazione, promuovendo una maggiore collaborazione tra i diversi livelli di assistenza – dalla prevenzione alla cura, fino alla riabilitazione.

Un approccio integrato e coordinato che consenta di offrire percorsi di continuità assistenziale, migliorando i risultati per i pazienti e rendendo l'esperienza complessiva più fluida ed efficace.

#### *Innovazione Tecnologica*

La tecnologia rappresenta uno dei pilastri fondamentali della transizione sanitaria. L'adozione di tecnologie digitali, come la telemedicina e le piattaforme di gestione della salute, ha ampliato significativamente l'accesso alle cure, rendendo i servizi più flessibili e facilmente adattabili alle diverse esigenze. La pandemia da COVID-19 ha evidenziato il ruolo cruciale di queste soluzioni, garantendo la continuità dell'assistenza anche durante le fasi più critiche, abbattendo le barriere geografiche e riducendo i rischi sanitari. Le tecnologie digitali, quindi, non solo migliorano l'efficienza dei processi di cura e monitoraggio, ma permettono interventi tempestivi e altamente personalizzati, favorendo una gestione della salute proattiva e centrata sul paziente

#### *Personalizzazione delle cure*

La medicina personalizzata rappresenta uno degli sviluppi più significativi dell'innovazione sanitaria. Grazie alla genomica e all'analisi avanzata dei dati, è possibile adattare le terapie alle specifiche caratteristiche di ciascun paziente, migliorando l'efficacia dei trattamenti e riducendo gli effetti collaterali. Questo approccio consente una gestione più precisa e individualizzata delle malattie, che aumenta la probabilità di successo terapeutico e contribuisce a una migliore qualità della vita.

#### *Sostenibilità e Innovazione per la salute*

Un sistema sanitario sostenibile è essenziale per garantire che le risorse siano impiegate in modo efficiente e per ridurre gli sprechi. L'innovazione tecnologica e organizzativa può supportare una gestione più razionale delle risorse, adottando pratiche ecologiche e promuovendo la riduzione dei costi. Investire in sostenibilità significa migliorare il sistema sanitario nel lungo termine, creando una struttura che non solo risponda ai bisogni attuali, ma sia in grado di evolvere e adattarsi alle esigenze future.

#### *Partecipazione Attiva dei Pazienti*

Coinvolgere i pazienti nelle decisioni relative alla propria salute è un altro elemento chiave della transizione sanitaria. Il paziente oggi non è più solo un destinatario passivo delle cure, ma un partecipante attivo, che collabora nella gestione del proprio percorso di salute.

### *Riorganizzazione e Innovazione Gestionale*

Il successo della transizione sanitaria dipende anche dalla capacità di innovare nelle strutture organizzative. Modelli di assistenza che integrano prevenzione, cura e riabilitazione, insieme a team multidisciplinari, rappresentano un elemento fondamentale per creare un sistema più efficiente e focalizzato sul paziente.

### *Un Futuro di Innovazione Sostenibile*

Oggi il settore sanitario si trova a dover affrontare sfide sempre più complesse come l'invecchiamento della popolazione, la crescita dei costi e la diffusione delle malattie croniche. L'innovazione è la risposta necessaria per costruire un sistema sanitario che possa affrontare queste sfide. Senza una visione di lungo termine che integri le nuove tecnologie e favorisca la collaborazione tra i diversi attori, il sistema rischia di diventare insostenibile. L'investimento in ricerca e sviluppo, insieme all'adozione di modelli di gestione basati sui dati e la promozione della salute attraverso la prevenzione, può trasformare profondamente il settore, garantendo una migliore qualità della vita e una maggiore equità nell'accesso alle cure.

L'innovazione, dunque, non è solo una spinta verso il miglioramento delle tecnologie, ma rappresenta un cambio di paradigma culturale. Occorre creare un ambiente che valorizzi la collaborazione, promuova la formazione continua dei professionisti della salute e integri la voce dei pazienti nel processo decisionale. Solo attraverso un approccio olistico e coordinato si può costruire un sistema sanitario capace di rispondere in modo flessibile e inclusivo ai bisogni della società.

### *I costi della non innovazione: un rischio per la salute e l'economia*

Sebbene l'innovazione in sanità venga frequentemente percepita come un onere economico, è essenziale considerare i costi derivanti dalla sua mancata implementazione. Ignorare il progresso tecnologico e l'adozione di pratiche innovative può avere conseguenze devastanti sia sul piano della salute pubblica che sull'economia di un paese. Un sistema sanitario che non integra tecnologie avanzate rischia di non essere in grado di rispondere efficacemente alle sfide poste dalle malattie croniche, quali diabete, malattie cardiovascolari e patologie respiratorie, che continuano a costituire una delle principali problematiche globali. L'assenza di soluzioni terapeutiche innovative in queste aree conduce a tassi elevati di morbilità e mortalità, compromettendo la qualità della vita dei pazienti e aumentando il carico sulle strutture sanitarie.

Inoltre, la gestione di malattie avanzate senza il supporto di tecnologie moderne diventa estremamente onerosa, portando a un incremento dei costi sanitari e creando un circolo vizioso di spese crescenti.

Dal punto di vista economico, la mancata adozione dell'innovazione sanitaria riduce la competitività di un paese, con impatti diretti sulla produttività della forza lavoro e un aumento dell'assenteismo. Un sistema sanitario inefficiente limita anche la possibilità di generare opportunità economiche, ostacolando lo sviluppo di settori industriali innovativi e la creazione di nuovi posti di lavoro. Investire in innovazione, al contrario, non solo favorisce il miglioramento della salute della popolazione, ma stimola la crescita economica, attirando investimenti e creando un circolo virtuoso che rafforza la sostenibilità del sistema sanitario.

Inoltre, i costi sociali derivanti dalla mancata innovazione sono significativi. Le disuguaglianze nell'accesso alle cure possono amplificarsi, con gruppi vulnerabili che restano esclusi dalle più recenti tecnologie e trattamenti, perpetuando le disparità esistenti. Investire nell'innovazione sanitaria, quindi, rappresenta un passaggio cruciale verso la costruzione di un sistema più equo, accessibile e capace di garantire a tutti i cittadini un'adeguata assistenza sanitaria.

In sintesi, l'innovazione non è solo una scelta, ma una necessità. La sua mancata adozione comporta rischi considerevoli in termini di salute, economia e giustizia sociale.

### *Conclusione*

La transizione sanitaria rappresenta un'opportunità storica per ridefinire l'assistenza sanitaria e garantire un futuro più sostenibile e giusto. Investire nell'innovazione sanitaria non è solo un obiettivo a breve termine, ma una necessità imprescindibile per creare un sistema in grado di rispondere con efficacia e rapidità alle sfide in continua evoluzione, per costruire un sistema che sia in grado di migliorare la vita delle persone e rispondere in modo equo e inclusivo ai bisogni emergenti.

# Asma

---

## Definizione

L'asma bronchiale, comunemente chiamata "asma", è una patologia infiammatoria cronica caratterizzata da ostruzione delle vie aeree e iperreattività bronchiale, che determina sintomi intermittenti di respiro sibilante, dispnea, tosse e costrizione toracica (Maslan J., 2014; Enilari O., 2019). La patogenesi dell'asma coinvolge molteplici meccanismi, tra cui infiltrazione di cellule infiammatorie, rilascio di mediatori e rimodellamento delle vie aeree (Global Initiative for Asthma, 2024).

Negli ultimi anni, l'asma è stata progressivamente riconosciuta come un gruppo eterogeneo di disturbi con differenti fenotipi ed endotipi, riflettendo la complessità della sua manifestazione clinica (Al Sallakh M. A., 2017). Essendo riconosciuta come patologia multifattoriale, essa deriva da un'interazione complessa tra predisposizione genetica e fattori ambientali, variabili in base alla zona geografica (Istituto Superiore di Sanità, 2024).

Nel 2024, è stata abbandonata la vecchia classificazione dell'asma che era basata su categorie di gravità, introducendo un nuovo sistema che suddivide la malattia in base al suo controllo ed alla risposta al trattamento. L'asma grave è caratterizzata dall'incapacità di controllare i sintomi, nonostante un trattamento ottimizzato con corticosteroidi inalatori (ICS) e  $\beta$ -agonisti a lunga durata d'azione (LABA) ad alto dosaggio, o dalla necessità di dosi elevate per prevenire che diventi incontrollata. L'asma moderata è ben controllata utilizzando dosi basse o medie di ICS-LABA, mentre l'asma lieve è gestita con terapie a bassa intensità, come ICS-formoterolo o ICS a basso dosaggio con  $\beta$ -agonisti a breve durata d'azione (SABA) al bisogno (Global Initiative for Asthma, 2024).

La diagnosi dell'asma si fonda sull'analisi approfondita della storia clinica del paziente e sull'uso di test oggettivi per confermare e valutare la presenza di ostruzione reversibile delle vie aeree e infiammazione bronchiale. Inoltre, i protocolli recenti raccomandano l'uso di esami diagnostici aggiuntivi. Tra questi esami, la spirometria è il test più comune e viene utilizzata per misurare il volume espiratorio forzato in un secondo (FEV1), fondamentale per determinare la presenza di un'ostruzione delle vie aeree. Per rilevare l'infiammazione eosinofila delle vie aeree, caratteristica dell'asma allergico, viene impiegata la misurazione dell'ossido nitrico esalato (FeNO). Altri strumenti diagnostici come il monitoraggio del flusso espiratorio massimo e l'analisi degli eosinofili nel sangue completano la diagnosi e sono utili

per monitorare l'efficacia del trattamento. Un approccio diagnostico completo che combina i risultati dei test e l'osservazione clinica permette di evitare trattamenti non necessari e garantire una gestione personalizzata dell'asma (Saglani S., 2019).

Attualmente per l'asma non esiste una cura risolutiva. Il trattamento dell'asma prevede strategie sia farmacologiche che non farmacologiche, con un'attenta valutazione iniziale del paziente, seguita da un monitoraggio costante nel corso del follow-up (Global Initiative for Asthma, 2024).

## Timeline

- ! La storia dell'asma ha radici antiche: fin dal 1554 a.C., gli antichi egizi documentarono nei loro papiri l'uso di aerosol terapeutici per alleviare i sintomi riconducibili all'asma. Il testo cinese Nei Ching (circa 1000 a.C.) descriveva l'uso del Ma Huang, contenente efedrina, per trattare la malattia, una terapia che fu poi adottata nell'Impero romano. (Brenner B.E., 1999; Sanders M, 2007; Stein S. W., 2017).
- ! Durante il Medioevo, Maimonide (1138-1204 d.C.) fece ulteriori passi avanti, trattando l'asma con inalazioni di erbe e scrivendo il primo trattato completo sulla malattia.
- ! La Rivoluzione Industriale (1760) portò allo sviluppo di nuove terapie, al miglioramento della potenza e della sicurezza dei principi attivi, e alla creazione di nuovi dispositivi di somministrazione come nebulizzatori e i primi inalatori a polvere secca (DPI) (Stein S. W., 2017).
- ! Nel 1900, Solomon Solis-Cohen dimostrò che le compresse contenenti estratti di ghiandola surrenale, ricchi di beta-epinefrina (nota anche come adrenalina) e cortisone, provocavano broncodilatazione. Successivamente, nel 1910, Barger e Dale confermarono l'efficacia dell'epinefrina inalata per il trattamento dell'asma. Quest'ultima, somministrata attraverso un nebulizzatore, divenne presto una delle principali terapie per la gestione dell'asma (Anderson P. J., 2005; Chu E. K., 2005; Stein S. W., 2017).
- ! Nel 1956, Riker Laboratories, Inc. ha lanciato il primo inalatore a dose misurata pressurizzato (MDI), rivoluzionando l'industria degli aerosol farmaceutici. L'MDI ha rappresentato il primo inalatore portatile, diventando il sistema di somministrazione dominante per il trattamento dell'asma. Una svolta nella terapia della malattia c'è stata anche con l'introduzione di farmaci degni di nota, come il salbutamolo, ovvero il primo agonista  $\beta$ 2 selettivo sviluppato, a breve

durata d'azione (SABA), importante perché a differenza degli altri  $\beta$ -agonisti non causava tachicardia, ed il sodio cromoglicato (Stein S. W., 2017).

- ! L'asma è stata tradizionalmente trattata come una malattia di broncospasmo, approccio che ha portato ad un uso eccessivo di farmaci broncodilatatori, contribuendo a un'epidemia di mortalità per asma negli anni '60 e '80 in vari Paesi. L'aumento delle morti tra i pazienti asmatici ha messo in evidenza la scarsa comprensione dei meccanismi della malattia, scoprendo successivamente un legame tra mortalità asmatica e infiammazione delle vie aeree. Pertanto, negli anni '80 si concepì l'asma come disturbo infiammatorio. In quegli anni si evidenziò l'efficacia dei corticosteroidi inalatori (ICS), in particolare il beclometasone dipropionato (BDP), il quale riduceva l'infiammazione eosinofila e mastocitaria nelle vie aeree, contribuendo a controllare sia le reazioni asmatiche tardive sia l'iperreattività bronchiale (Holgate S. T., 2010).
- ! Alla fine degli anni '80, il salmeterolo fu introdotto nella pratica clinica come primo  $\beta_2$ -agonista a lunga durata d'azione (LABA). La terapia combinata di corticosteroidi inalatori e LABA dimostrò di migliorare i sintomi e la funzionalità polmonare, diventando il trattamento standard per i pazienti con asma non adeguatamente controllata (Crompton G., 2006).
- ! L'origine delle linee guida sull'asma risale al 1986 in Australia e Nuova Zelanda, in risposta alle epidemie di morte per asma. Questi primi documenti hanno avviato un percorso per la definizione di strategie di trattamento della malattia, portando successivamente alla pubblicazione di numerose linee guida nazionali e internazionali per la diagnosi e la gestione dell'asma (Kroegel C., 2009).
- ! Nel 1993 viene fondata la Global Initiative for Asthma (GINA), una rete di organizzazioni e società mediche volta ad affrontare l'asma a livello mondiale, con l'obiettivo di ridurre prevalenza, morbilità e mortalità.
- ! Le linee guida GINA, inizialmente fondate su opinioni di esperti fino alla fine degli anni '90, hanno adottato un approccio basato sulle evidenze dal 2002, con pubblicazioni annuali. Queste linee guida evidenziano che l'asma è un disturbo infiammatorio cronico delle vie aeree in cui l'esposizione agli allergeni rappresenta un fattore di rischio comune, sottolineando l'importanza per la maggior parte dei pazienti di assumere farmaci quotidianamente per controllare i sintomi e prevenire gli attacchi (Kroegel C., 2009).
- ! Nel 1996, negli Stati Uniti sono stati approvati i primi due farmaci di una nuova classe per il trattamento dell'asma: zileuton, che inibisce la produzione di leucotrieni, e zafirlukast, un antagonista del recettore dei leucotrieni. Due anni dopo, la Food and Drug Administration (FDA) ha approvato un altro antagonista

del recettore dei leucotrieni, il montelukast. Gli anti-leucotrieni determinano un minor numero di esacerbazioni dell'asma e migliorano la funzionalità polmonare in pazienti con asma da lieve a moderata. Tuttavia, non si rivelarono efficaci quanto i corticosteroidi inalatori per il controllo della malattia (Szeffler S. J., 2000; Chu E. K., 2005).

- ! Dal 2002, i medici di medicina generale nel Regno Unito hanno cominciato a prescrivere broncodilatatori anticolinergici a lunga durata d'azione (LAMA) come terapia aggiuntiva a ICS/LABA nei pazienti con asma scarsamente controllata. L'azione broncodilatatrice del tiotropio è stata associata ad una riduzione significativa della dose di ICS e del ricorso agli antibiotici (Cazzola M., 2019).
- ! Nel 2003, La FDA ha approvato omalizumab, il primo anticorpo monoclonale anti-IgE per il trattamento dell'asma persistente da moderata a grave negli adulti e nei pazienti pediatrici di età pari o superiore a 6 anni. Questo farmaco agisce contro la risposta asmatica acuta bloccando l'attivazione dei mastociti, che si verifica quando le immunoglobuline IgE presenti sulla loro superficie si legano ad un allergene (Chu E. K., 2005; Kumar C., 2023).
- ! Nel 2005 è stato coniato il termine "ultra-LABA" per indicare gli agonisti  $\beta_2$ -adrenergici ad assunzione giornaliera, in modo da poterli differenziare dai classici LABA da assumere due volte al giorno. Due anni dopo, Beeh e colleghi hanno pubblicato il primo studio che ha indagato gli effetti di un ultra-LABA nell'asma, descrivendo l'aumento di aderenza al trattamento dei pazienti asmatici. Solo nel 2013 c'è stata l'approvazione da parte della FDA del primo ultra-LABA per l'uso nell'asma, il vilanterolo (Cazzola M., 2019).
- ! Successivamente, tra il 2015 e il 2018 sono stati approvati per trattare l'asma grave gli anticorpi monoclonali mepolizumab, reslizumab e benralizumab, il cui bersaglio è l'interleuchina IL-5, riducendo il numero di eosinofili, e dupilumab, che blocca il recettore IL-4R $\alpha$ , responsabile anch'esso dell'infiammazione eosinofila e dell'iperreattività delle vie aeree (Olin J. T., 2014).

### **Sviluppi futuri**

Negli anni, il trattamento dell'asma ha compiuto progressi significativi, grazie all'introduzione di nuove classi terapeutiche e ad una maggiore comprensione dei meccanismi infiammatori e immunologici alla base della malattia. Tuttavia, nonostante i successi ottenuti, molti pazienti continuano a convivere con sintomi persistenti e con riacutizzazioni che ne compromettono la qualità della vita e richiedono soluzioni terapeutiche più mirate e innovative. Per rispondere a questa esigenza, la ricerca si sta

concentrando su nuove frontiere farmacologiche e sull'esplorazione di farmaci che agiscono in modo selettivo sui processi infiammatori specifici. Tra le terapie attualmente in fase di studio, si annoverano diverse classi promettenti:

- l'antagonista dell'oligonucleotide antisense CCR3, in combinazione con un oligonucleotide mirato ai recettori IL-3, IL-5 e GM-CSF, hanno mostrato risultati incoraggianti nella riduzione degli eosinofili nell'espettorato, suggerendo un potenziale beneficio nei pazienti con asma eosinofilica.

- gli antagonisti del recettore 2 della chemioquina CXCR2, attraverso la modulazione dell'IL-8, potrebbero fornire un approccio innovativo per la gestione dell'asma neutrofila, che attualmente presenta limitate opzioni di trattamento.

- l'agonista del recettore toll-like TLR2, che ha dimostrato di migliorare i sintomi e la funzionalità delle vie aeree nei casi in cui vi è una sospensione dei corticosteroidi inalatori.

- gli inibitori della tirosina chinasi, in fase di valutazione sia su modelli animali che in studi clinici, con l'obiettivo di influenzare sia l'infiammazione sia il rimodellamento delle vie aeree.

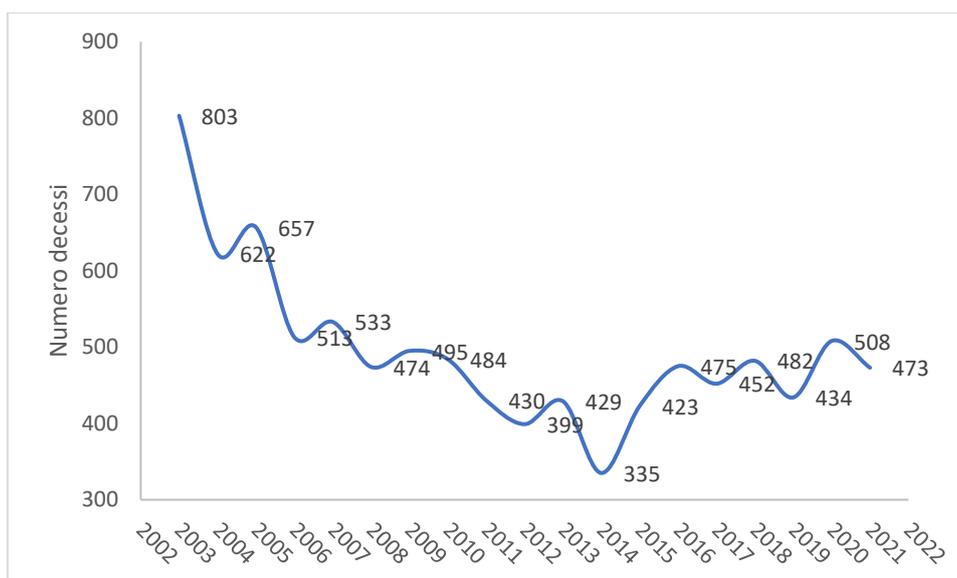
La sfida principale per questi nuovi farmaci sarà quella di garantirne la sicurezza a lungo termine, dato che molti di essi agiscono su meccanismi cellulari e molecolari complessi e necessitano di essere somministrati per periodi prolungati (Olin J. T., 2014).

### **Il dato dell'asma in Italia**

In Italia, si stima che circa il 5% della popolazione (circa 3 milioni di persone) sia affetta da asma bronchiale e che il 10% dei soggetti asmatici presenti una forma di asma grave (circa 300.000 persone) (Alleanza contro le malattie respiratorie croniche - GARD Italia).

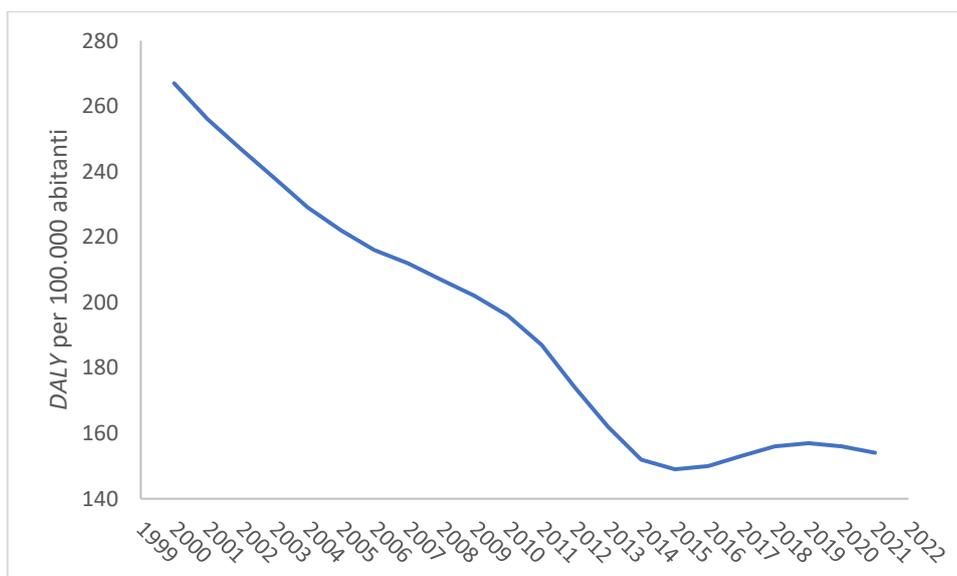
Il Grafico 1 illustra il tasso di mortalità per asma in Italia nel periodo 2003-2021 (ISTAT, 2024). Nel corso degli anni, si osserva un trend decrescente significativo nella mortalità legata all'asma. Rispetto a circa 20 anni fa, il tasso di mortalità risulta quasi dimezzato, suggerendo progressi nella gestione clinica dell'asma e potenzialmente un aumento della consapevolezza pubblica riguardo alla malattia e alle misure di prevenzione.

Grafico 1: Mortalità per asma (2003-2021). Fonte: ISTAT



In linea con la mortalità, anche i DALY sono diminuiti nel tempo, passando da 267.000 nel 2000 a 154.000 nel 2021, comportando un differenziale di -113.000 DALY in 21 anni (GBD) (Grafico 2).

Grafico 2 - DALY per Asma. Italia 2000-2021. Fonte: GBD



## Obesità

---

### Definizione

L'obesità rappresenta una condizione cronica caratterizzata da un eccessivo peso corporeo dovuto ad un accumulo di tessuto adiposo tale da influire negativamente sullo stato di salute (Basolo A., 2021).

Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), l'obesità si caratterizza come "un eccesso di massa grassa che comporta conseguenze negative per la salute". Questa condizione è stata riconosciuta come una malattia dal 1997, a causa della sua diffusione epidemica e delle sue conseguenze significative a livello fisico, psicologico e socioeconomico (Ciangura C., 2009; WHO, 2000).

Attualmente, la diagnosi di obesità si basa ancora sul calcolo dell'Indice di Massa Corporea (IMC), ottenuto dal rapporto tra il peso, espresso in chilogrammi, e l'altezza, espressa in metri al quadrato (Basolo A., 2021).

Le diverse soglie di IMC sono state stabilite in relazione al livello di rischio associato, in termini di morbilità e mortalità, per ciascuna fascia di IMC nella popolazione. Per gli adulti di età superiore ai 18 anni, le soglie che definiscono l'obesità rimangono costanti, indipendentemente dal sesso e dall'età, fino ai 60 anni: un IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> è indice di obesità (Ciangura C., 2009). La classificazione delle diverse classi di obesità in base all'IMC è riportata nella Tabella 1.

L'IMC fornisce, dunque, una stima globale dell'adiposità, con soglie differenziate per uomini e donne in base alla circonferenza vita, in particolare:

- $\geq 80$  cm per le donne e  $\geq 94$  cm per gli uomini: livello 1;
- $\geq 88$  cm per le donne e  $\geq 102$  cm per gli uomini: livello 2 (Ciangura C., 2009).

Tabella 1. Categorie di indice di massa corporea (IMC) (Ciangura C., 2009).

<b>Categoria</b>	<b>IMC (Kg/M<sup>2</sup>)</b>
<b>Sottopeso</b>	<19.9
<b>Normopeso</b>	20-24.9
<b>Sovrappeso</b>	25-29.9
<b>Obesità di grado 1</b>	30-34.9
<b>Obesità di grado 2</b>	35-39.9
<b>Obesità di grado 3</b>	≥40

L'obesità è strettamente correlata a gravi condizioni metaboliche e cardiovascolari, in particolare al diabete di tipo 2, attraverso la cosiddetta "diabesità," dove l'aumento del peso corporeo incrementa il rischio di diabete e di resistenza insulinica. Questo fenomeno è aggravato dall'elevata presenza di acidi grassi e citochine infiammatorie prodotte dal tessuto adiposo, che causano disfunzioni metaboliche nei tessuti adiposi, epatici e muscolari. A livello epatico, l'obesità può portare alla steatosi e alla steatoepatite, mentre la resistenza insulinica nell'ipotalamo compromette il controllo dell'appetito. Sul piano cardiovascolare, l'accumulo di grasso viscerale è associato a ipertensione, dislipidemia e aterosclerosi, rendendo l'obesità un importante fattore di rischio per l'insufficienza cardiaca e altre patologie cardiovascolari, con un impatto complessivo sulla salute e sulla longevità (Dragano N.R.V., 2020).

### **Timeline**

- ! La prima descrizione di obesità ipotalamica risale al 1840, quando una donna di 57 anni sviluppò un'obesità massiva a seguito di un tumore alla base cerebrale, dimostrando così la correlazione tra obesità e alterazioni a livello cerebrale (Mohr B., 1840).
- ! Nel 1921 l'origine cerebrale dell'obesità venne confermata dagli studi di Bailey e Brenner, i quali dimostrarono che lesioni cerebrali nell'area ipotalamica dei ratti portavano a obesità massiva, fornendo ulteriori prove del legame tra cervello e obesità (Bailey P., 1921).

- ! Nel 1937 Harris localizzò nell'ipotalamo l'area cerebrale responsabile della regolazione del metabolismo energetico e delle secrezioni ormonali (Harris G.W., 1937). Qualche anno dopo, nel 1940: Hetherington e Ranson condussero degli studi che prevedevano una lesione dell'ipotalamo ventromediale (VMH) nei ratti, provocando obesità massiva senza danneggiare l'ipofisi. A seguito di queste prime evidenze (Hetherington A.W., 1940), nel 1943, Brobeck et al. dimostrarono che i ratti con lesioni al VMH sviluppavano iperfagia, suggerendo erroneamente che il VMH fosse il "centro di sazietà" del cervello (Brobeck J.R., 1943).
- ! Negli anni '40, le anfetamine divennero popolari per trattare l'obesità grazie ai loro effetti soppressivi sull'appetito. Tuttavia, la possibilità di sviluppare dipendenza portò alla creazione di derivati meno rischiosi, come dietilpropione, fendimetrazina, benzfetamina e fentermina, approvati dalla FDA come trattamenti a breve termine. Sebbene efficaci in vario grado, questi farmaci presentavano limitazioni per gli effetti collaterali comuni (insonnia, secchezza delle fauci) e per l'assenza di dati sulla sicurezza a lungo termine (Dragano N.R.V., 2020).
- ! Nel 1950 viene introdotta la chirurgia bariatrica come modalità per trattare l'obesità grave. Successivamente, nella fine anni 80' e primi anni 90', Pories et al. dimostrarono l'efficacia di tale intervento nella perdita di peso e nel controllo del diabete di tipo 2, suggerendo un miglioramento della salute metabolica. Inoltre, veniva documentata una remissione a lungo termine del diabete di tipo 2 dopo intervento chirurgico bariatrico, con follow-up fino a 10 anni (Pories W.J., 1987; Bray G.A., 1975)
- ! Nel 1975 gli studi condotti da Bray e Gallagher smentirono l'ipotesi che il nucleo ventromediale dell'ipotalamo fosse il centro della sazietà. Negli stessi anni, ulteriori ricerche sui ratti, condotte dal laboratorio di Bray negli Stati Uniti e da Rohner-Jeanrenaud e Jeanrenaud in Francia, dimostrarono che sia le lesioni al VMH sia la stimolazione del nervo vago inducevano un aumento della secrezione di insulina da parte del pancreas, accompagnato da una marcata iperfagia. Ciò ha dimostrato l'esistenza di un asse funzionale VMH-vago-pancreas-adiposo, coinvolto nella regolazione dell'accumulo energetico (Bray G.A., 1975; Inoue S., 1977; Rohner-Jeanrenaud F., 1980; Ionescu E., 1983; Bray G.A., 1979) Sempre nel 1975, Stunkard et al. stimarono che l'ereditarietà dell'obesità nei gemelli monozigoti e dizigoti fosse del 40-70%, dimostrando un forte legame genetico con l'IMC (Stunkard A.J., 1986; Stunkard A.J., 1990).
- ! Nel 1980, è stato scoperto il ruolo cruciale svolto dal peptide YY (PYY), ormone che inibisce le secrezioni pancreatiche esocrine, nel regolare il senso di sazietà

legandosi ai recettori nel sistema nervoso centrale. Negli anni successivi, diversi studi hanno evidenziato un legame tra il PYY e l'obesità, mostrando che le persone obese tendono ad avere livelli di secrezione di PYY ridotti, il che contribuisce a una diminuzione del senso di sazietà. Ulteriori ricerche, in particolare dopo interventi di bypass gastrico, hanno dimostrato un incremento dei livelli di PYY, suggerendo che un aumento della secrezione di questo ormone possa migliorare il controllo dell'appetito e supportare la perdita di peso (Tatemoto K., 1982; le Roux C.W., 2006)).

- ! Nel 1983, Reaven et al. dimostrarono che la maggior parte delle persone obese non affette da diabete presentava livelli elevati di insulina a digiuno, associati ad una resistenza alla stessa. Questo gruppo di sintomi, inizialmente definito da Reaven come "Sindrome X", venne successivamente riconosciuto come "sindrome metabolica", termine che si affermò nella letteratura medica (Reaven G.M, 1983; Hollenbeck C.B, 1984).
- ! Nel 1987, viene identificato il peptide 1 simile al glucagone (GLP-1), potente stimolatore del rilascio di insulina e regolatore cruciale dell'assunzione di cibo.
- ! Nel 1994, il laboratorio di Friedman identifica l'ormone adipocitario leptina, fondamentale per la regolazione dell'appetito e del dispendio energetico. La sua scoperta segna una pietra miliare nella comprensione dell'obesità, poiché implica che il tessuto adiposo comunica con il cervello per regolare il metabolismo e il comportamento alimentare (Zhang Y., 1994).
- ! 1997: L'OMS ha dichiarato ufficialmente l'obesità una "malattia cronica" diffusa sia nei paesi sviluppati che in via di sviluppo, colpendo sia bambini che adulti. Similmente, l'anno successivo, l'NIH statunitense definisce l'obesità una complessa malattia cronica multifattoriale (WHO, 1997; NIH, 1998).
- ! A metà degli anni 90', il sistema della melanocortina, costituito dal pro-ormone proopiomelanocortina (POMC) e dai suoi metaboliti (ormone stimolante i melanociti  $\alpha$  [ $\alpha$ -MSH],  $\beta$ -MSH,  $\gamma$ -MSH e ACTH), fu associato alla regolazione dell'omeostasi energetica e del comportamento alimentare, contribuendo alla comprensione dei meccanismi dell'obesità. Ulteriore avanzamento scientifico avvenne nel 2001, il recettore della melanocortina-4 (MC4R) fu identificato come coinvolto nel 2,5% dei casi di obesità grave, pur rappresentando una percentuale limitata dell'obesità legata a disturbi monogenetici. Nello stesso anno il laboratorio Flier dimostrò che mutazioni genetiche che impedivano la conversione del cortisolo in cortisone attivo aumentavano l'obesità viscerale e la sindrome metabolica (Fan W., 1997; Cone R.D., 2006; Yeo G.S., 1998; Masuzaki H., 2001)

- ! Negli anni 1997 e 1998, il laboratorio di O'Rahilly e le ricerche di Clement et al. identificarono, rispettivamente, il primo bambino con un deficit di leptina ed il primo paziente con un deficit del suo recettore, segnalando come la mancanza di questo ormone potesse portare a obesità congenita (Montague C.T, 1997; Clément K., 1998; Farooqi I.S., 1999; Farooqi I.S., 2007; Mulligan K., 2009; Leibel R.L., 1995; Niswender K.D., 2003; Dombrowski S.U., 2014; Lustig R.H., 2004).
- ! Nel 1998 l'EMA approva Orlistat, un inibitore della lipasi pancreatica che riduce l'assorbimento dei grassi nell'intestino, approvato dall'FDA nell'anno seguente e nel 2000 dall'AIFA (Apovian C.M., 2015).
- ! L'associazione dei farmaci Naltrexone/Bupropione, approvata nel 2014 dall'FDA e da EMA ed AIFA nel 2015, combina un antagonista degli oppioidi con un inibitore della ricaptazione della dopamina e noradrenalina per modulare i circuiti cerebrali che influenzano il controllo del peso. Nello stesso periodo FDA, EMA ed AIFA approvano l'uso della Liraglutide, un agonista del recettore GLP-1 che aumenta la sazietà e ritarda lo svuotamento gastrico (Dragano N.R.V., 2020).
- ! Nel 2021 l'FDA ha approvato il trattamento con semaglutide, sia in forma iniettabile, sia in forma orale. Essa rappresenta un agonista del recettore GLP-1 in grado di aumentare la sazietà, ridurre l'assunzione di cibo e ritardare lo svuotamento gastrico, mentre stimola il rilascio di insulina e inibisce la secrezione di glucagone in modo glucosio-dipendente (Melson E., 2024; Thethi T.K., 2020; Saxena A.R., 2023; Frias J.P., 2023).
- ! Il tirzepatide, ha ottenuto l'approvazione dell'FDA, EMA ed AIFA nel 2023 per la gestione dell'obesità e del diabete di tipo 2 (Aronne L.J., 2024; Sanyal A.J., 2023; Garito T., 2018).
- ! Attualmente, la chirurgia bariatrica rappresenta il metodo più efficace per ottenere una significativa riduzione della massa corporea. Nonostante i notevoli progressi nella gestione dei pazienti e nel miglioramento della fase di recupero post-operatorio, tale intervento rimane un'opzione riservata ai casi di obesità severa (Dragano N.R.V., 2020).

### **Sviluppi futuri**

Nella prossima generazione di trattamenti per l'obesità, sono oggetto di studio combinazioni di agonisti del recettore GLP-1 con altri ormoni entero-pancreatici, come il polipeptide insulinotropico glucosio-dipendente (GIP), il glucagone e l'amilina, per sfruttare le loro azioni complementari e sinergiche e potenziare così i benefici del GLP-1 RA in termini di perdita di peso (WL) e di effetti cardiometabolici (Melson E., 2024). Tra le combinazioni in

fase avanzata vi sono anche il cagrisema (GLP-1/amilina RA) e il triplo agonista retatrutide (GLP-1/GIP/glucagone RA), attualmente oggetto di studi clinici di fase 3 per il trattamento dell'obesità. I primi risultati indicano una WL potenzialmente superiore a quella ottenuta con tirzepatide, un agonista duale GLP-1/GIP recentemente approvato sia per il controllo glicemico nel diabete di tipo 2 sia per la gestione dell'obesità, con una WL fino al 22,5% negli studi di fase 3 (Melson E., 2024; Sanyal A.J., 2023).

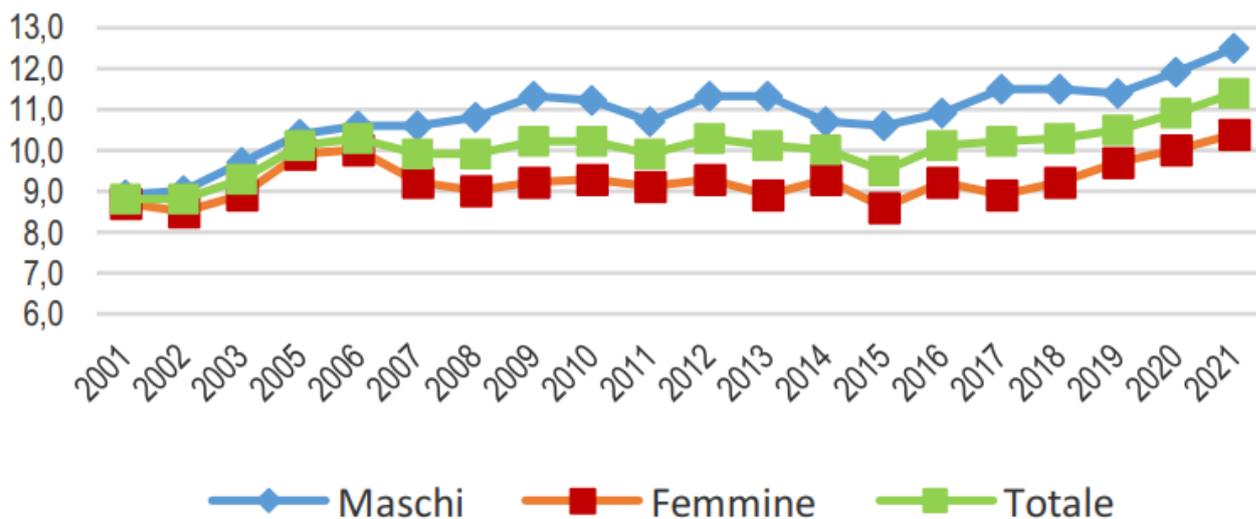
Parallelamente, molecole con meccanismi d'azione alternativi rispetto agli ormoni entero-pancreatici, come bimagrumab, sono in fase iniziale di sperimentazione clinica e potrebbero migliorare la composizione corporea durante il calo ponderale. La combinazione di interventi sullo stile di vita, farmacoterapie e chirurgia potrà così supportare meglio gli obiettivi di salute e la qualità della vita a lungo termine (Melson E., 2024).

### **Il dato dell'obesità in Italia**

Secondo il 4° Rapporto Italiano Barometro Obesità pubblicato nel 2022, in Italia negli ultimi vent'anni il tasso di persone adulte in sovrappeso è aumentato di circa il 10%. L'obesità, invece, ha registrato un incremento ancora più significativo, superando il 40% tra il 2001 e il 2021 (passando dall'8,8% all'11,4%).

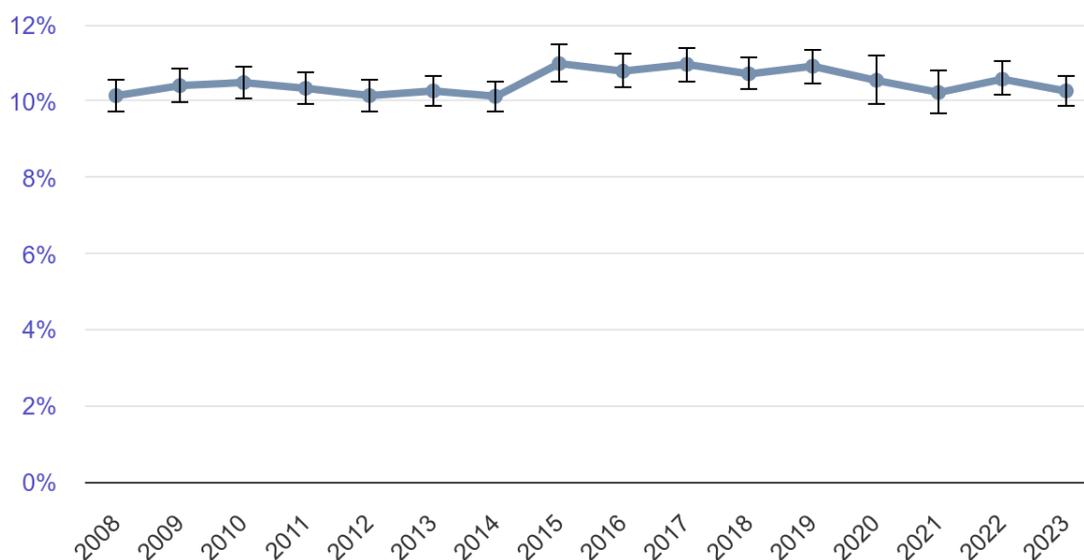
Questo aumento riguarda entrambi i generi, ma è più marcato tra gli uomini, sia per il sovrappeso che per l'obesità. In particolare, la crescita dell'obesità è stata notevole nel primo quinquennio degli anni 2000 per entrambi i generi. Negli anni successivi, però, la differenza tra i sessi si è accentuata: l'obesità è continuata a salire tra gli uomini, mentre si è stabilizzata a livelli leggermente inferiori per le donne. Dopo alcune oscillazioni per entrambi i generi, dal 2015 il tasso di obesità ha ripreso a crescere, con un aumento accentuato negli ultimi anni, durante la pandemia. Tra il 2019 e il 2021, il tasso di obesità negli uomini adulti è passato dall'11,7% al 12,9%, mentre nelle donne è aumentato dal 10,3% all'11,1% (Barometro obesità 2022 - 4° Rapporto italiano).

Figura 1 - Persone di 18 anni e più con obesità per genere. Anni 2001-2021 (tassi standardizzati per 100 persone). Fonte: Barometro obesità 2022 - 4° Rapporto italiano



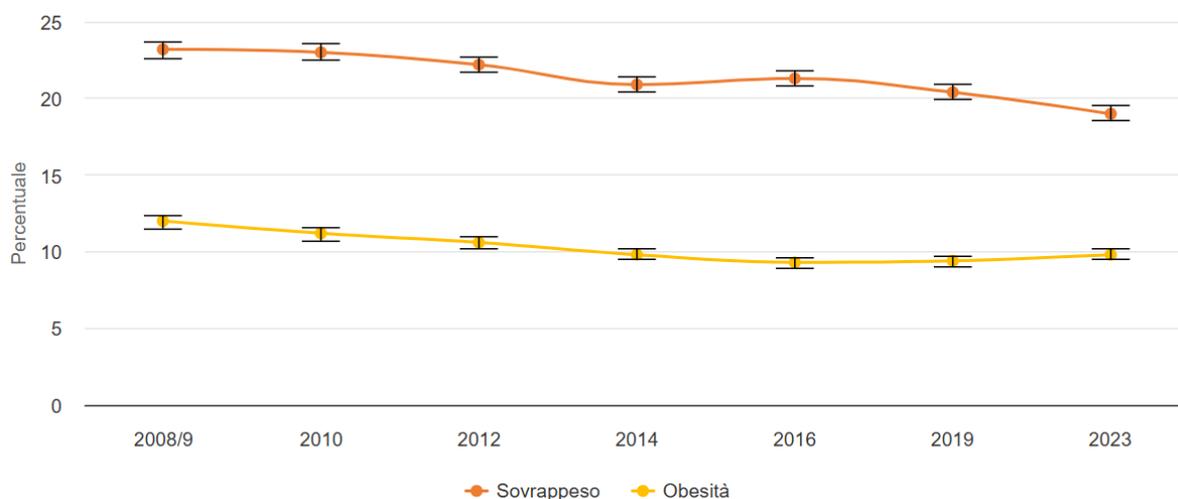
Tale dato è confermato dal sistema sorveglianza PASSI: nel biennio nel biennio 2022-2023, quattro italiani su 10 sono in eccesso ponderale, uno su dieci è obeso. La Figura 2 illustra il trend di percentuale della popolazione obesa in Italia dal 2008 al 2023. Il risultato finale si traduce in una sostanziale stabilità del fenomeno.

Figura 2 – trend annuale Obesi ITALIA. Anni 2008-2023. Fonte: Sorveglianza Passi, 2024



Facendo riferimento, invece, alla popolazione pediatrica, la prevalenza dell'obesità in generale è diminuita negli anni (dal 12,0% nel 2008/9 al 9,8% nel 2023), anche se a partire dal 2014 ad oggi (2023) si evidenzia una fase di plateau con oscillazioni minime e non significative (OKkio alla Salute, 2024) (Figura 3).

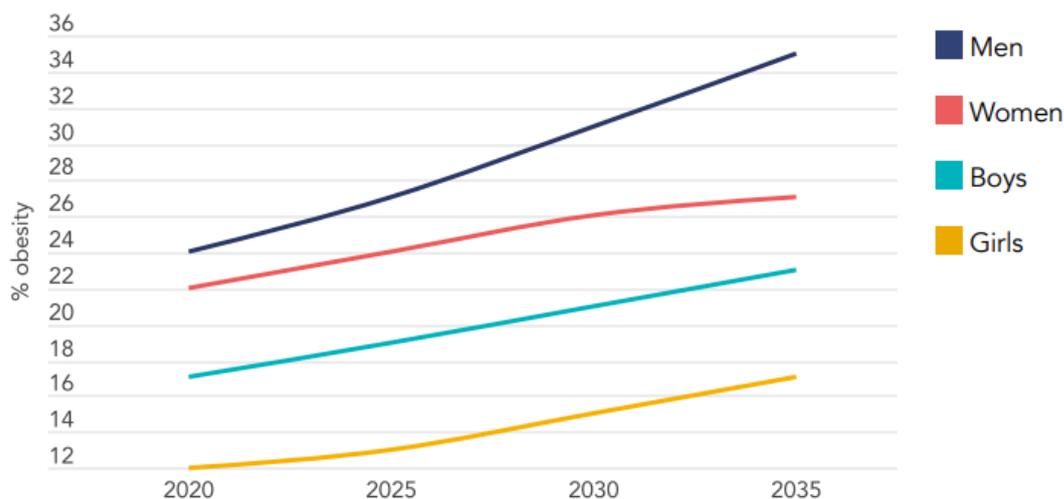
Figura 3 – Trend Eccesso ponderale. Anni 2008-2023. Fonte: OKkio alla Salute, 2024



In ottiche future, il World Obesity Atlas 2023 prevede un aumento significativo dell'obesità in Italia: entro il 2035, la percentuale di adulti obesi passerà dall'11,5% al 31%, con un incremento annuo del 2%. Anche per l'obesità infantile è stato stimato un incremento annuale del 2,1% (Figura 4).

Figura 4 – Tendenze previste nella prevalenza dell'obesità (IMC  $\geq 30\text{kg}/\text{m}^2$ ) in Italia.

Fonte: World Obesity Atlas 2023



Per quanto riguarda il tasso di mortalità e DALY, in Italia è stato stimato che l'obesità provochi oltre 64.000 decessi (ovvero del 10% di tutti i decessi), con un tasso di anni vissuti con disabilità di oltre 571.000 anni (Masocco M. et al., 2023). Gli ultimi due grafici proposti (Figura 5 e Figura 6), evidenziano ulteriormente come l'obesità sia un'un'emergenza sanitaria nazionale in costante crescita.

Figura 5 – Tasso di mortalità per 100.000 abitanti per indice di massa corporea (BMI)

alto. Anni 2000-2021. Fonte: GBD

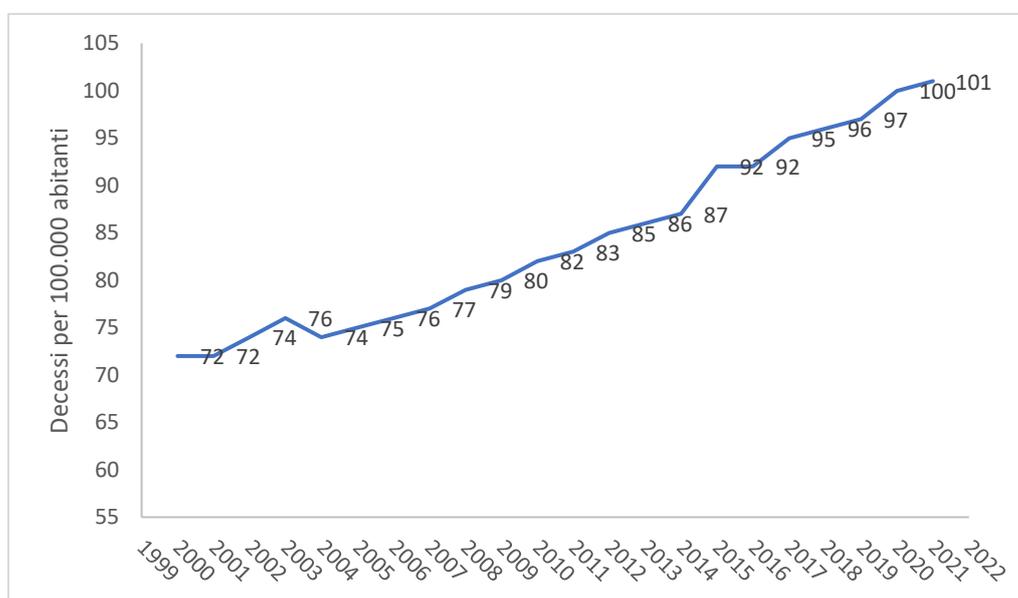
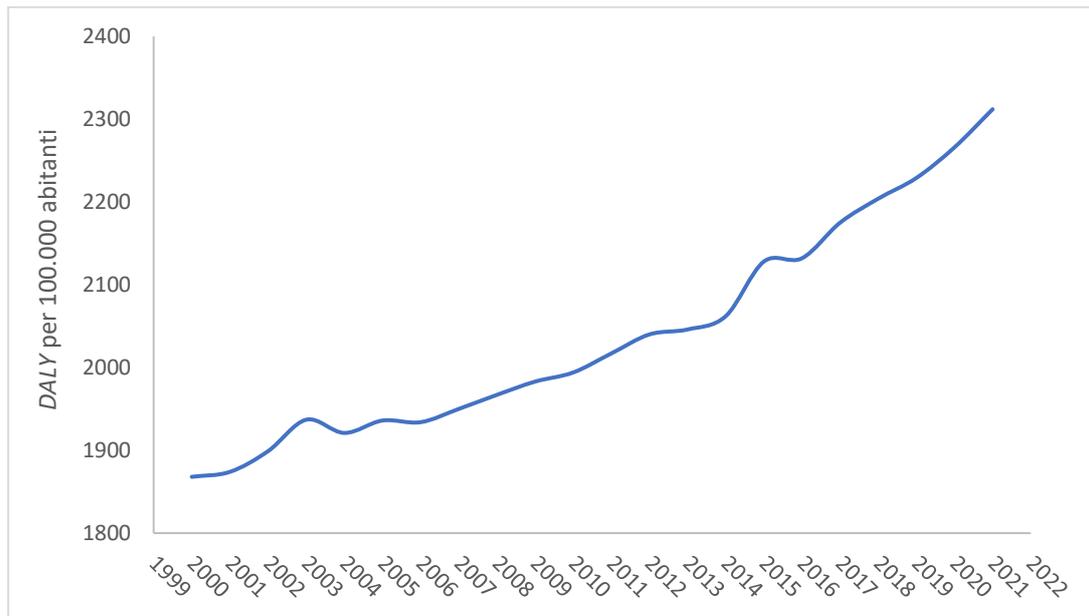


Figura 6 - DALY per 100.000 abitanti per indice di massa corporea (BMI) alto. Anni 2000-2021. Fonte: GBD



## HCV

---

### Definizione

Il virus dell'epatite C (HCV) è un hepacavirus della famiglia Flaviviridae, responsabile di infezioni epatiche acute e croniche. È caratterizzato da sei genotipi principali e oltre 90 sottotipi, che influenzano la risposta ai trattamenti antivirali, anche se il loro impatto sul decorso clinico rimane ancora poco chiaro (ISS, 2024). La trasmissione avviene principalmente per via parenterale, attraverso il contatto con sangue infetto, ad esempio tramite aghi contaminati. Sebbene siano possibili trasmissioni sessuali e verticali, queste modalità risultano meno comuni rispetto ad altre epatiti virali (OMS, 2024). L'infezione acuta è spesso asintomatica, e solo una minoranza dei pazienti manifesta sintomi come febbre, affaticamento e nausea. Circa il 15-45% delle infezioni acute si risolve spontaneamente entro sei mesi, mentre il 55-85% evolve in forma cronica, aumentando il rischio di cirrosi (15-30% in 20 anni) e carcinoma epatocellulare (HCC) (ISS, OMS, 2024). Attualmente non esiste un vaccino per l'HCV; tuttavia, i trattamenti antivirali moderni mostrano un'efficacia superiore al 95%. Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), circa 50 milioni di persone soffrono di infezione cronica da HCV, con circa 242.000 decessi annuali, principalmente attribuibili a cirrosi e HCC (OMS, 2024).

### Timeline

1975: Vengono riportate le prime evidenze del virus dell'epatite C (HCV). (Feinstone et al., 1973) osservano che diversi casi di epatite associati a trasfusioni non possono essere ricondotti ai virus noti, coniato il termine "epatite non-A, non-B" (NANBH).

1986: Hoofnagle et al. (1986) avviano uno studio trattando la NANBH con Interferone (IFN)- $\alpha$ 2b, evidenziando una rapida riduzione dei livelli sierici di aminotransferasi grazie al trattamento.

1989: Houghton et al. clonano e sequenziano il genoma dell'HCV, permettendo lo sviluppo di test diagnostici sensibili e l'eliminazione dell'HCV dalle riserve di sangue per trasfusioni (Houghton M, et al., 2009). Dopo la caratterizzazione dell'HCV, analisi successive mostrarono che il genoma virale comprende circa 9600 nucleotidi (Kato N., et al., 1990; Choo QL, et al., 1991).

1993: Analisi filogenetiche classificano l'HCV in sei genotipi (GT) con sottotipi significativi (Bukh J et al., 1993; Bukh J et al., 1995; Simmonds P., et al., 1993). I sottotipi 1a, 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a e 6a risultano ben definiti a livello globale e in specifici gruppi di popolazione (Simmonds P., et al., 2013).

1989-1991: Viene introdotto il primo regime farmacologico per l'HCV basato su monoterapia con interferone  $\alpha$ 2a o  $\alpha$ 2b. Tuttavia, la bassa risposta virologica sostenuta (SVR) e gli effetti collaterali frequenti spingono alla ricerca di nuovi agenti [Vere CC, 2012; Di Bisceglie AM, 1989; Davis GL, 1989].

1991-1992: Introduzione della ribavirina come monoterapia per l'epatite cronica C, con una riduzione rapida dell'ALT, ma senza mantenere i miglioramenti al termine della terapia (Reichard O, 1991; Di Bisceglie AM, 1992). Si inizia quindi a combinare IFN- $\alpha$  e ribavirina, ottenendo SVR più elevate e possibilità di eliminazione completa dell'RNA dell'HCV, con tassi di risposta del 30-40% in studi clinici multicentrici.

1999: La combinazione di IFN- $\alpha$  e ribavirina diventa il trattamento standard per l'HCV (EASL, 2014).

2001: Sviluppo del PegIFN- $\alpha$ 2b (IFN- $\alpha$ 2b pegilato) per affrontare la rapida eliminazione dell'IFN- $\alpha$ 2b e migliorare l'efficacia sui vari genotipi HCV. Questo approccio rallentava il tasso di assorbimento e riduceva l'eliminazione del farmaco, permettendo una minore frequenza di somministrazione (McHutchison J, 2002; Manns M., 2001; Fried M, 2002)

2001-2011: Peg-IFN-RBV rimane lo standard di cura. Durante questo periodo, pur a fronte di miglioramenti nella sicurezza e nell'efficacia del regime, persistono effetti collaterali significativi, come neutropenia e depressione. L'osservazione approfondita dell'HCV guida lo sviluppo di nuove classi di farmaci.

2011: Approvazione dei primi agenti antivirali ad azione diretta (DAA) per l'HCV, Telaprevir e Boceprevir, inibitori della proteasi NS3/4A, somministrati insieme a IFN e Ribavirina (Zeuzem S, 2011; Sherman K, 2011). Questi DAA migliorano significativamente i tassi di risposta, ma presentano effetti collaterali e limitazioni di efficacia su alcuni genotipi (Vere CC, 2010).

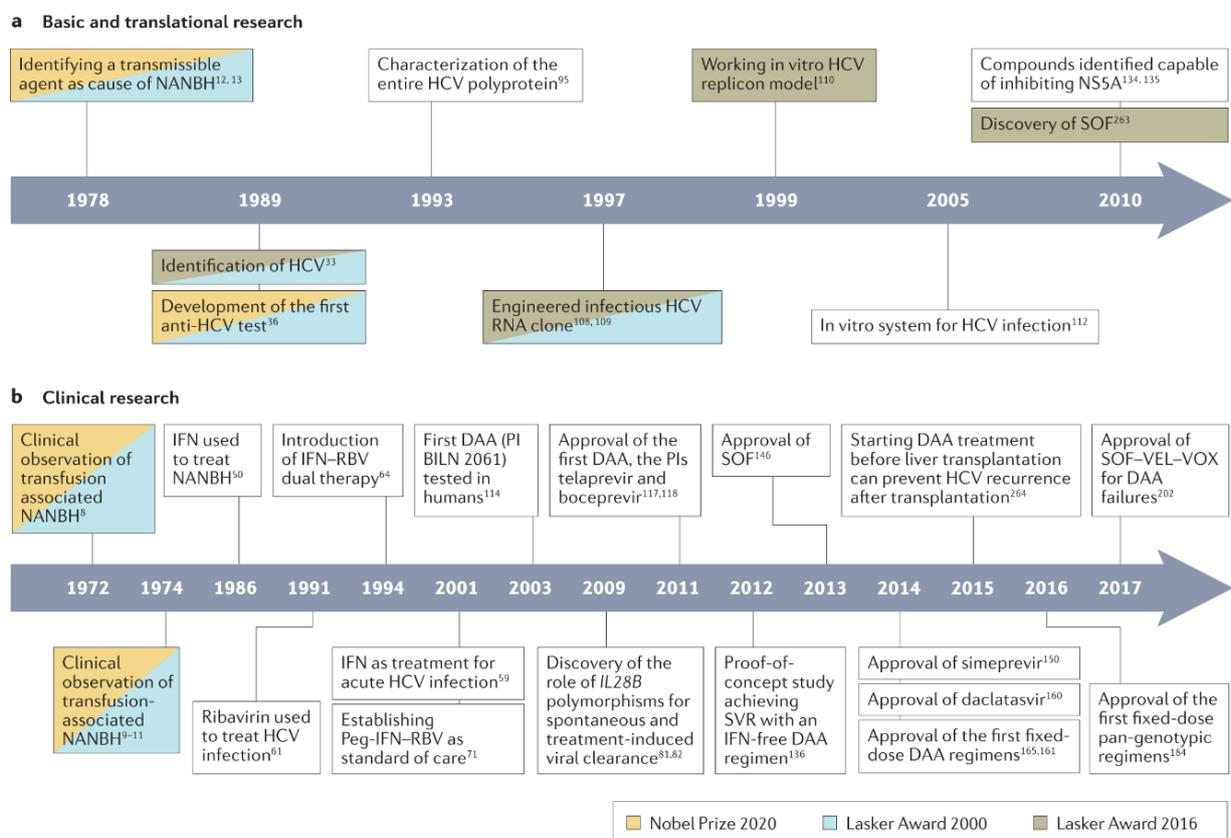
2013: Introduzione di Sofosbuvir, il primo inibitore della polimerasi NS5B, che consente trattamenti indipendenti dall'IFN. I DAA mirano a sequenze non strutturali dell'HCV, producendo effetti sinergici con pochi effetti collaterali (Abraham G, 2014; Honer Zu Siederdisen C, 2016). Vengono approvati anche Simeprevir e Daclatasvir, ampliando le opzioni terapeutiche per i genotipi 1 e 3 (Simmonds P., et al., 1993).

2016-2017: Approvazione dei regimi pan-genotipici Sofosbuvir-Velpatasvir (Feld J, 2015) e Glecaprevir-Pibrentasvir (Puoti M, 2018) con SVR del 99% e 97-100% rispettivamente in 8-12 settimane.

Oggi, sono disponibili numerosi DAA approvati per il trattamento dell'HCV, classificati in base alla loro struttura chimica. Questi farmaci differiscono nel meccanismo d'azione e le loro combinazioni consentono una maggiore barriera alla resistenza (Pawlotsky JM, 2015). Grazie alla loro efficacia, sicurezza e tollerabilità, i regimi a base di DAA sono utilizzati in pazienti con infezione da HCV, sia con cirrosi compensata che senza cirrosi, e in pazienti "naïve al trattamento" o precedentemente trattati con IFN e Ribavirina (Pawlotsky JM, 2018; Basyte-Bacevice V, 2020)

Nella figura 1 è riportata la timeline degli eventi chiave dalla scoperta del virus HCV alle diverse opzioni di trattamento.

Figura 1: Principali progressi nella storia dell'HCV (Fonte Manns et al. 2022)



## **Sviluppi futuri**

L'HCV continua a rappresentare una sfida importante per la sanità pubblica; si stima ne siano affette, a livello globale, circa 71 milioni di persone, con 1,75 milioni di nuovi casi ogni anno. Nel 2016 l'OMS ha approvato la Strategia del Settore Sanitario Globale ponendosi l'obiettivo di una riduzione del 90% dell'incidenza e del 65% della mortalità per epatite C entro il 2030 (OMS, 2017; EEA, 2015, OMS, 2016). Tale obiettivo richiede un significativo potenziamento degli sforzi di screening e accesso alle cure, particolarmente per i gruppi a rischio elevato: si stima infatti che circa due terzi delle persone con epatite C non siano consapevoli della propria infezione (Oancea, 2020). La pandemia da COVID-19 ha avuto un impatto sulle strategie che i diversi Paesi avevano implementato per raggiungere gli obiettivi fissati dall'OMS: si è infatti registrata una diminuzione dei test e dei trattamenti, con un aumento di morbilità e mortalità (Yeo YH, 2022; Blach S, 2021; Hoenigl M, 2022). Nonostante questa battuta d'arresto, l'impegno verso l'eradicazione dell'HCV prosegue, anche grazie a strategie terapeutiche innovative, mirate ad ampliare le opzioni di trattamento, in particolare nei casi complessi (ad esempio, pazienti affetti da carcinoma epatocellulare, HCC) (Medina, 2023). Ad esempio, agenti come l'ezetimibe, che colpiscono il colesterolo cellulare — un elemento cruciale per l'ingresso virale — potrebbero fornire un meccanismo innovativo per ostacolare l'ingresso dell'HCV negli epatociti (Feld, 2020). Inoltre, sono in corso studi clinici che valutano l'uso combinato di statine con DAA o IFN (Mohamed, 2020). Questi trial clinici hanno l'obiettivo di migliorare la risposta antivirale sfruttando gli effetti delle statine sul metabolismo lipidico, il quale potrebbe anche potenziare l'efficacia dell'IFN (Medina, 2023).

Il settore della vaccinazione presenta risultati promettenti, grazie all'innovativa tecnologia dei vaccini a RNA messaggero (mRNA), che ha guadagnato attenzione durante la pandemia di COVID-19 e potrebbe avere un ruolo centrale nella prevenzione dell'HCV (Oliveira, 2024). Tuttavia, persistono sfide significative legate all'ampia variabilità delle proteine dell'HCV (Sallam, 2024). Nonostante queste difficoltà, ricerche recenti, incluso lo studio di Patra et al. 2023, indicano la possibilità di sviluppare una piattaforma vaccinale a mRNA efficace contro l'HCV. Questi sforzi dimostrano come l'innovazione tecnologica possa aprire nuove strade nella lotta contro l'epatite C, potenzialmente trasformando il panorama della prevenzione e del trattamento.

## **Il dato dell'HCV in Italia**

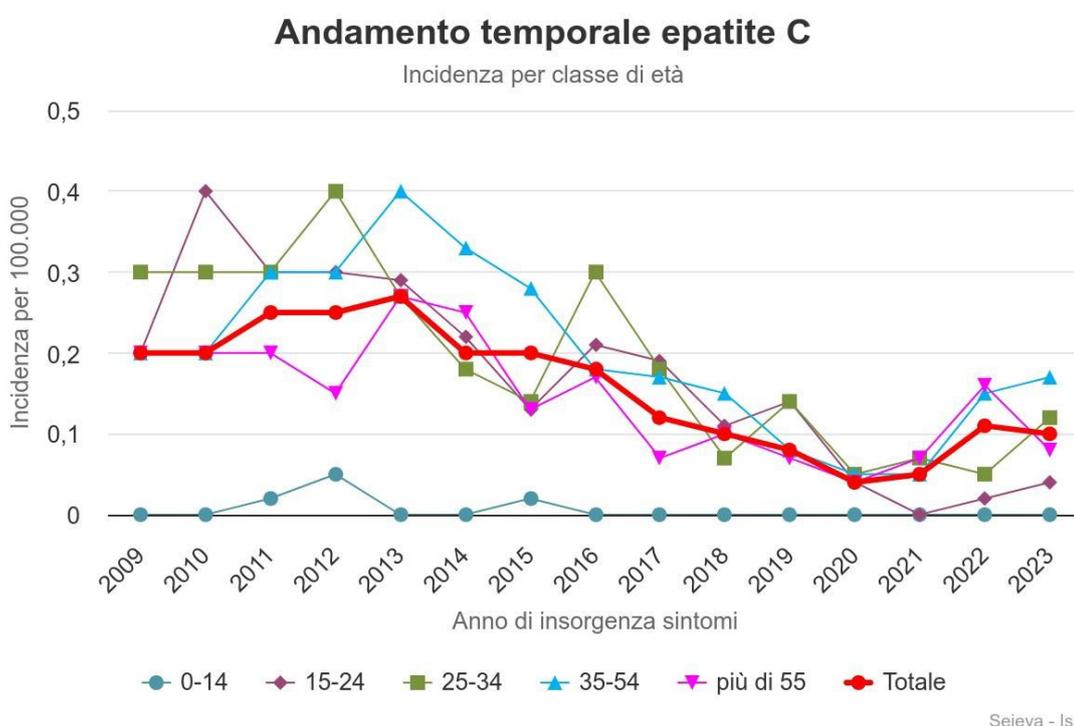
L'Italia presenta una delle più elevate prevalenze di infezione da HCV in Europa e il tasso di mortalità più alto per patologie epatiche correlate (Mancusi RL, 2016).

Stime recenti indicano che, in assenza di un'intensificazione dello screening, la popolazione di pazienti diagnosticati e trattati potrebbe esaurirsi tra il 2023 e il 2025, lasciando numerosi casi non diagnosticati e quindi non trattati (Kondili L, 2018).

Nel 2020, il numero stimato di pazienti con infezione cronica attiva da HCV era di circa 280.000, ai quali si aggiungevano circa 120.000 individui con fibrosi o cirrosi epatica avanzata non trattata (Kondili L, 2021; Kondili L, 2022).

Attualmente, si stima che circa 398.610 persone in Italia siano infette ma non diagnosticate (Aghemo A, 2020; Kondili L, 2022). Recenti dati del Sistema Epidemiologico Integrato delle Epatiti Virali Acute (SEIEVA) evidenziano un calo nell'incidenza dei casi di epatite C acuta, con 51 nuovi casi nel 2023, e un cambiamento nelle modalità di esposizione: il 40,4% dei casi è legato a trattamenti estetici, superando per la prima volta l'esposizione nosocomiale (29,4%) come principale fattore di rischio (Figura 2) (ISS, 2022).

Figura 2: Andamento temporale epatite C – Fonte: SEIEVA Bollettino

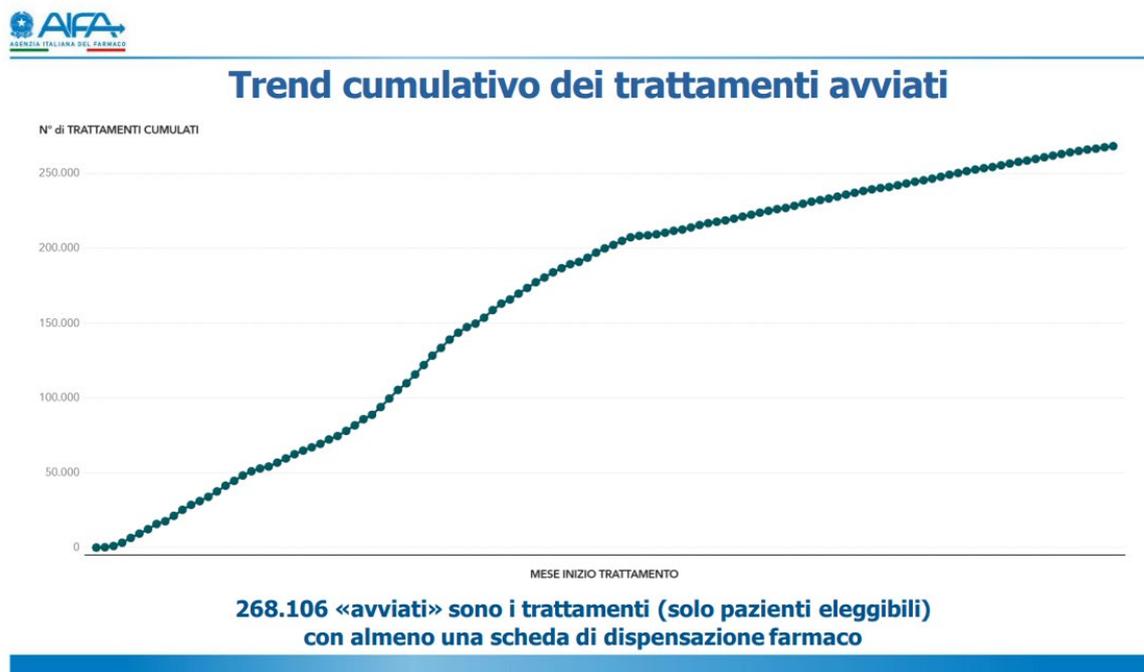


Questo scenario accentua la necessità di metodiche diagnostiche rapide che potrebbero migliorare l'accessibilità ai servizi e favorire l'identificazione precoce dei casi.

L'Italia è il Paese europeo con il maggior numero di pazienti trattati con antivirali ad azione diretta (DAA) – oltre 268.106 pazienti, indipendentemente dallo stadio della fibrosi

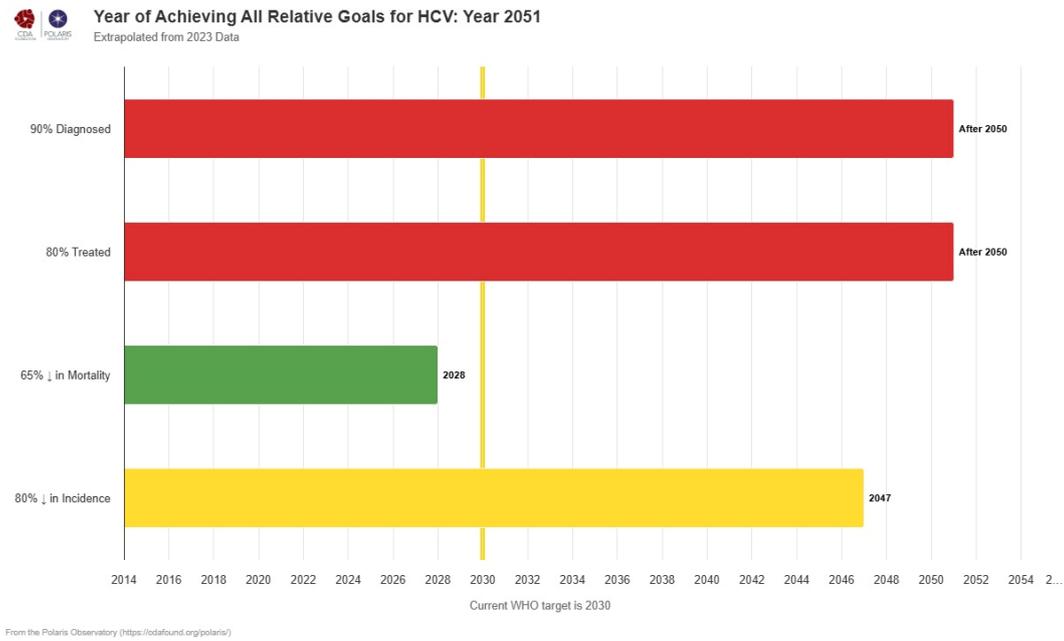
epatica (Figura 3) (AIFA, 2024) – ma a partire dal 2019 si è osservata una riduzione nei trattamenti, attribuita in parte alle difficoltà di accesso ai servizi durante la pandemia da COVID-19 (Razavi H, 2020).

Figura 3: Pazienti trattati con DAA. Fonte: AIFA- Report HCV, 28 ottobre 2024



Gli avanzamenti nei regimi DAA rappresentano un'innovazione terapeutica cruciale, con un'efficacia e tollerabilità elevate, che hanno permesso all'Italia di rientrare tra i pochi Paesi con potenziale di raggiungere gli obiettivi OMS per l'eliminazione dell'HCV entro il 2030 (Kondili L, 2020; Gamkrelidze I, 2021). Tuttavia, la mancanza di uno screening sistematico e le difficoltà di accesso ai servizi diagnostici rappresentano un ostacolo rilevante, infatti, in assenza di un ampliamento delle attività di screening e un miglioramento nei percorsi diagnostico-terapeutici, la Fondazione Osservatorio Polaris prevede che l'Italia non riuscirà a soddisfare gli obiettivi fissati (Figura 4) (Osservatorio Polaris, 2024).

Figura 4: Tempo per il raggiungimento degli obiettivi OMS:Fonte Osservatorio Polaris  
2024



## Mieloma Multiplo

---

### Definizione

Il mieloma multiplo è un tumore che interessa un particolare tipo di cellule presenti nel midollo osseo, le plasmacellule. Queste cellule, parte del sistema immunitario, derivano dai linfociti B e hanno il ruolo di produrre anticorpi (chiamati anche immunoglobuline o gammaglobuline), fondamentali per combattere le infezioni. Le plasmacellule si trovano principalmente nel midollo osseo, la loro crescita anomala e incontrollata porta alla formazione di una popolazione di cellule tumorali.

Le cellule di mieloma producono grandi quantità di un singolo anticorpo, chiamato componente monoclonale, che si accumula nel sangue e nei tessuti. Inoltre, secernono sostanze che stimolano gli osteoclasti, le cellule che demoliscono il tessuto osseo, causando lesioni focalizzate che possono portare a fratture. Nelle fasi più avanzate della malattia, la proliferazione delle cellule tumorali interferisce con la produzione delle altre cellule del sangue (globuli bianchi, globuli rossi e piastrine), causando una riduzione delle difese immunitarie, anemia o problemi di coagulazione.

Il mieloma multiplo rappresenta circa l'1-2% dei tumori maligni e il 13% di tutte le neoplasie ematologiche (Palumbo A, 2011).

### Timeline

- ! *Negli anni '60 l'utilizzo di melfalan, un agente alchilante, in combinazione con il prednisone era considerato il trattamento di prima linea per il mieloma multiplo. Nello stesso periodo, fu introdotto per la terapia del mieloma multiplo la talidomide, un agente immunomodulatore. Negli anni '80 invece, fu introdotto il trapianto autologo di cellule staminali seguito da una terapia ad alte dosi; questo divenne lo standard di cura tra i pazienti più giovani con funzione renale normale (Bergsagel DE, 1962; Palumbo A, 2006; Attal M, 1996).*
- ! *Nel 2004 viene approvato in Italia l'uso del primo inibitore del proteasoma. Il bortezomib diventa il trattamento di prima linea per i pazienti con mieloma multiplo di nuova diagnosi, mentre nei pazienti con mieloma multiplo recidivante e refrattario viene utilizzato in combinazione con melfalan e*

prednisone (Twombly R, 2003; San Miguel JF, 2008). L'introduzione di questo trattamento ha migliorato significativamente la prognosi del paziente con mieloma multiplo, con un incremento del 50% del tempo mediano alla progressione della patologia. Dopo il successo del bortezomib, altri inibitori del proteasoma, come il carfilzomib (approvato da AIFA nel 2015) e l'ixazomib (2017), sono stati introdotti per il trattamento del mieloma multiplo.

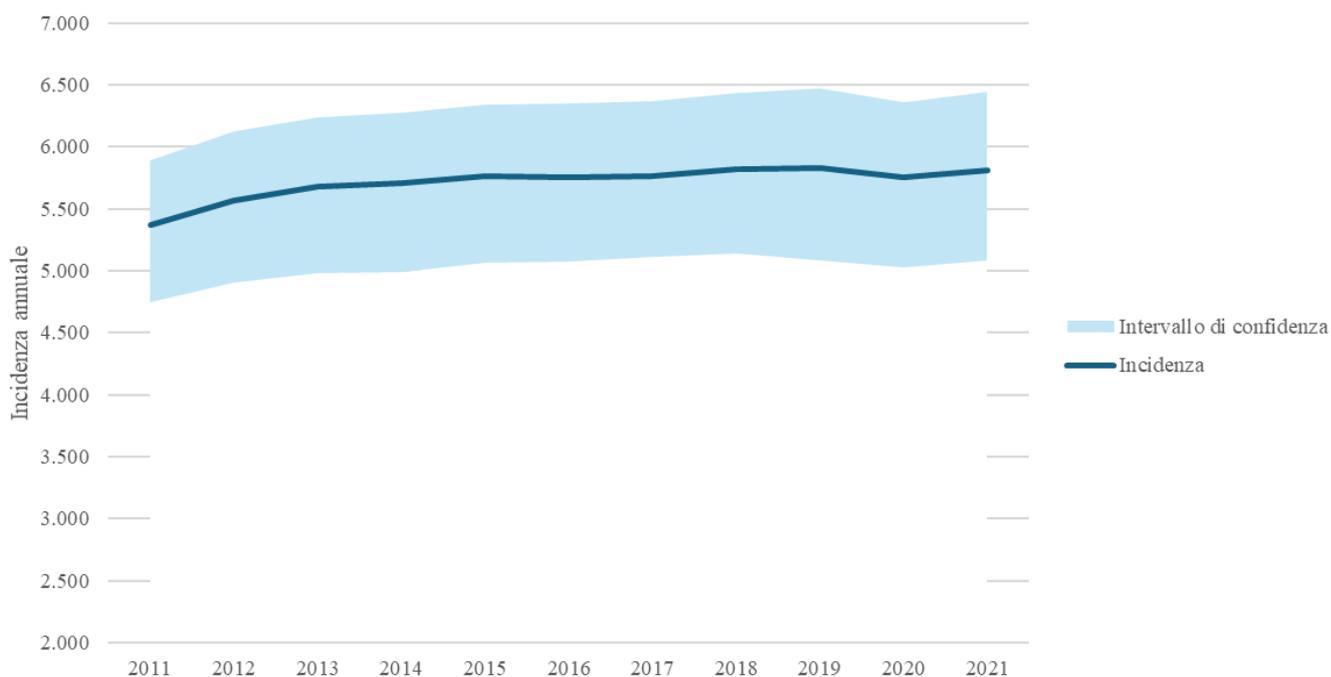
- ! Nel 2007 viene introdotta tra i trattamenti per il mieloma multiplo la lenalidomide, che appartiene a una nuova generazione di agenti immunomodulanti. In combinazione con gli inibitori del proteasoma, la lenalidomide garantisce un ulteriore miglioramento della sopravvivenza del paziente affetto da mieloma multiplo (Kumar SK, 2008).
- ! Nel 2014 viene approvato il pomalidomide, frutto di un ulteriore sviluppo della famiglia degli agenti immunomodulanti. Questo farmaco è una delle opzioni di trattamento che vengono solitamente considerate in combinazione dopo la prima recidiva per i pazienti refrattari alla lenalidomide (Rajkumar SV, 2020).
- ! Nel 2017 viene approvato in Italia daratumumab, un anticorpo monoclonale utilizzato nel trattamento del mieloma multiplo e progettato per colpire la proteina CD38, presente sulla superficie delle cellule tumorali del mieloma. Legandosi a questa proteina, daratumumab induce la morte delle cellule tumorali tramite diversi meccanismi, tra cui la citotossicità cellulare e la fagocitosi (Cavo M, 2022; Facon T, 2021).
- ! Sempre nel 2017, viene reso disponibile ixazomib, primo inibitore del proteasoma orale di seconda generazione che si presenta come capsula da assumere a domicilio una volta a settimana. Il farmaco viene prescritto in associazione a lenalidomide e desametasone, per il trattamento di pazienti adulti affetti da mieloma multiplo, già sottoposti ad almeno una precedente terapia (Sana MK, 2020).
- ! Il primo inibitore orale selettivo della proteina XPO1, selinexor, viene introdotto nel 2021. Selinexor è in grado di indurre apoptosi, un processo che è in grado di rallentare la proliferazione cellulare anomala e che facilita la morte delle cellule tumorali (Grosicki S, 2020).
- ! Nel 2021-2022 la terapia CAR-T (Chimeric Antigen Receptor T-Cell) entra nel novero dei possibili trattamenti per il mieloma multiplo. idecabtagene vicleucel (Ide-cel) (Munshi NC, 2021) prima, e ciltacabtagene autoleucel (Cilta-cel) (San-Miguel J, 2023) poi, vengono inizialmente prescritte a pazienti che non hanno risposto ad altri trattamenti, per poi essere testati anche in fasi più precoci della malattia.

! Il 2023 è l'anno di teclistamab, il primo anticorpo bispecifico ad oggi disponibile per il trattamento del mieloma multiplo. Questo farmaco, con somministrazione via sottocutanea, è diretto contro l'antigene di maturazione delle cellule B (BCMA) e i recettori CD3 presenti sui linfociti T. è indicato in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti affetti da mieloma multiplo recidivato e refrattario che abbiano ricevuto almeno tre precedenti terapie e che abbiano evidenziato una progressione della malattia durante l'ultima terapia (Moreau P, 2022).

## Il mieloma multiplo in Italia

Il mieloma multiplo costituisce circa l'1,6% di tutti i tumori diagnosticati negli uomini e l'1,5% di quelli nelle donne in Italia. Questa malattia è più comune negli uomini, con una media annuale di 11,1 nuovi casi ogni 100.000 uomini e 7,7 nuovi casi ogni 100.000 donne nel nostro Paese. Le ultime stime nazionali fornite da AIOM per il 2020 indicano 2.740 nuovi casi di mieloma tra le donne e circa 3.000 tra gli uomini ogni anno (AIOM, 2020). Tale dato è confermato dal Global Burden of Disease, che dal 2011 al 2021 ha stimato un incremento dei casi incidenti annuali pari al +8,3% (5.366 nel 2011, 5.810 nel 2021, Figura 1).

Figura 1 – Incidenza del mieloma multiplo in Italia per anno di calendario.

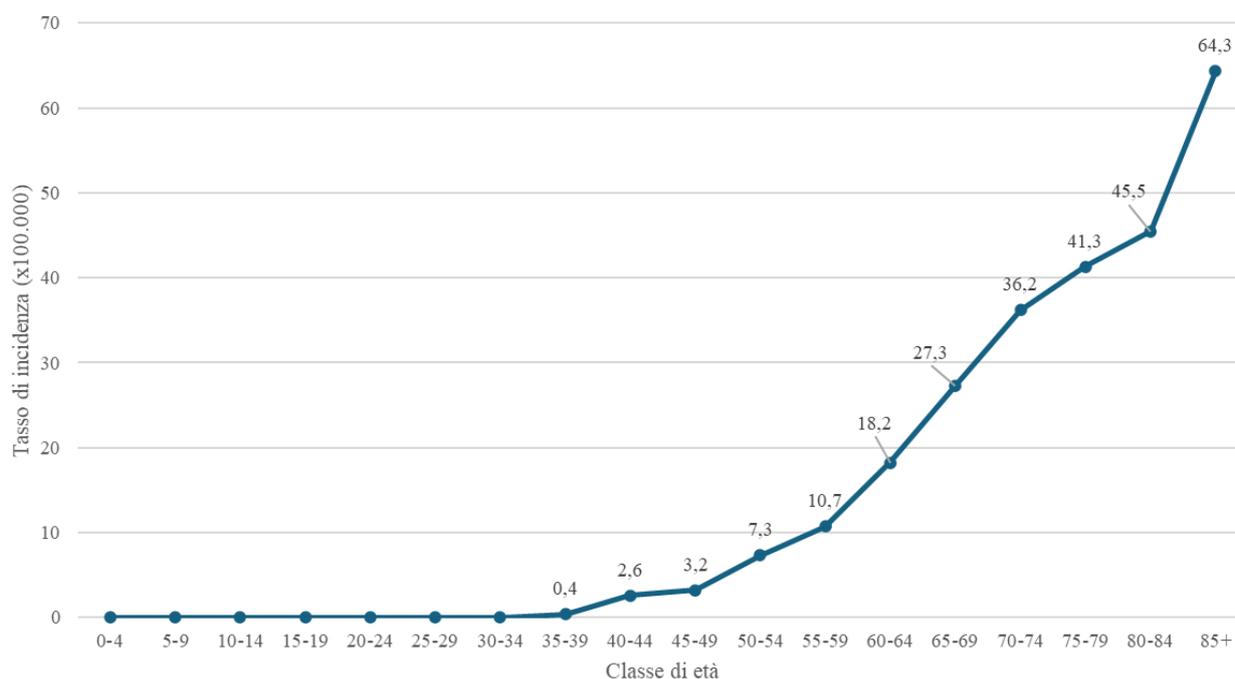


Si stima che i pazienti prevalenti siano circa 30.000, anche se non esiste un dato ufficiale a riguardo. Tuttavia, l'ipotesi è che la prevalenza sia in forte crescita negli anni, e questo dipende principalmente da due fattori:

- il progressivo invecchiamento della popolazione;
- il miglioramento dell'aspettativa di vita nel paziente affetto da mieloma multiplo.

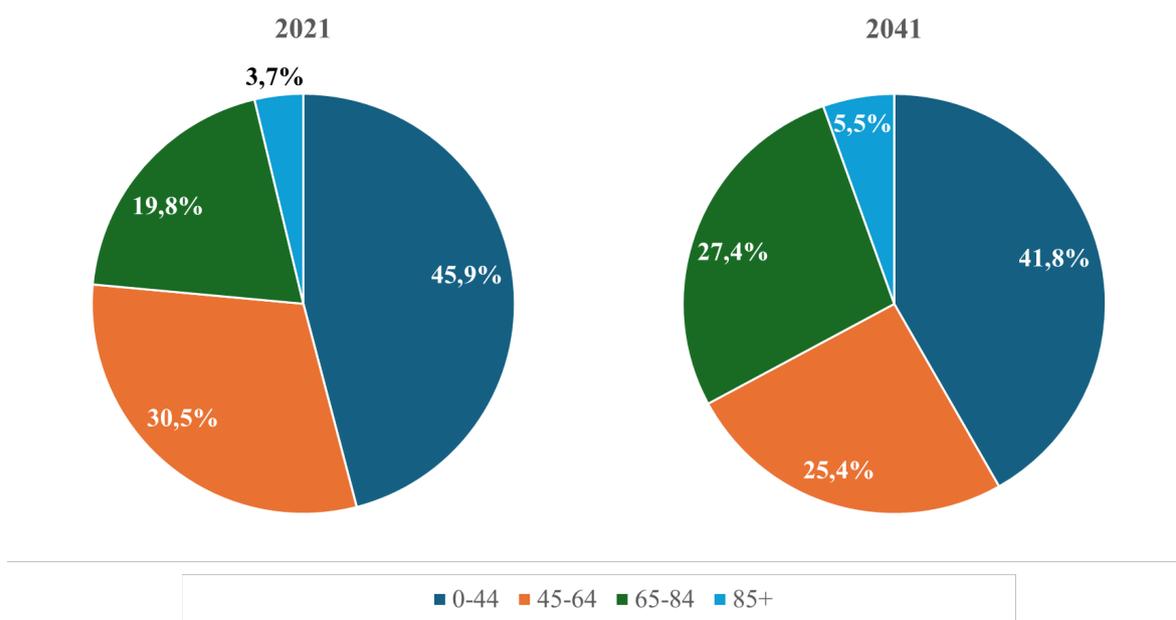
La Figura 2 riporta il tasso di incidenza del mieloma multiplo in Italia per 100.000 residenti, per classe di età, secondo le stime di AIOM (2017). Il numero di casi incidenti con meno di 35 anni è sostanzialmente pari allo 0, mentre si osserva un forte incremento dei tassi a partire dalla classe di età 50-54, fino ad arrivare al valore massimo nella popolazione over 58 (64.3 casi ogni 100.000 soggetti).

Figura 2 – Tasso di incidenza del mieloma multiplo in Italia (x100.000) per classe di età



Le proiezioni ISTAT indicano un futuro nel quale il peso della popolazione over 65 sarà estremamente più elevato rispetto a quanto osservato oggi. In Figura 3, è riportata la distribuzione per classe di età della popolazione italiana nel 2021 e nel 2041 (per quest'ultimo è stato selezionato lo scenario mediano). Si osserva come il peso della popolazione under 45 subirà una riduzione, dal 45,9% al 41,8%, e lo stesso si verificherà nella classe di età 45-64 (dal 30,5% al 25,4%). Di contro, aumenterà il peso della classe di età 65-84 (dal 19,8% al 27,4%), e un forte aumento in termini relativi sarà registrato anche nella popolazione over 85.

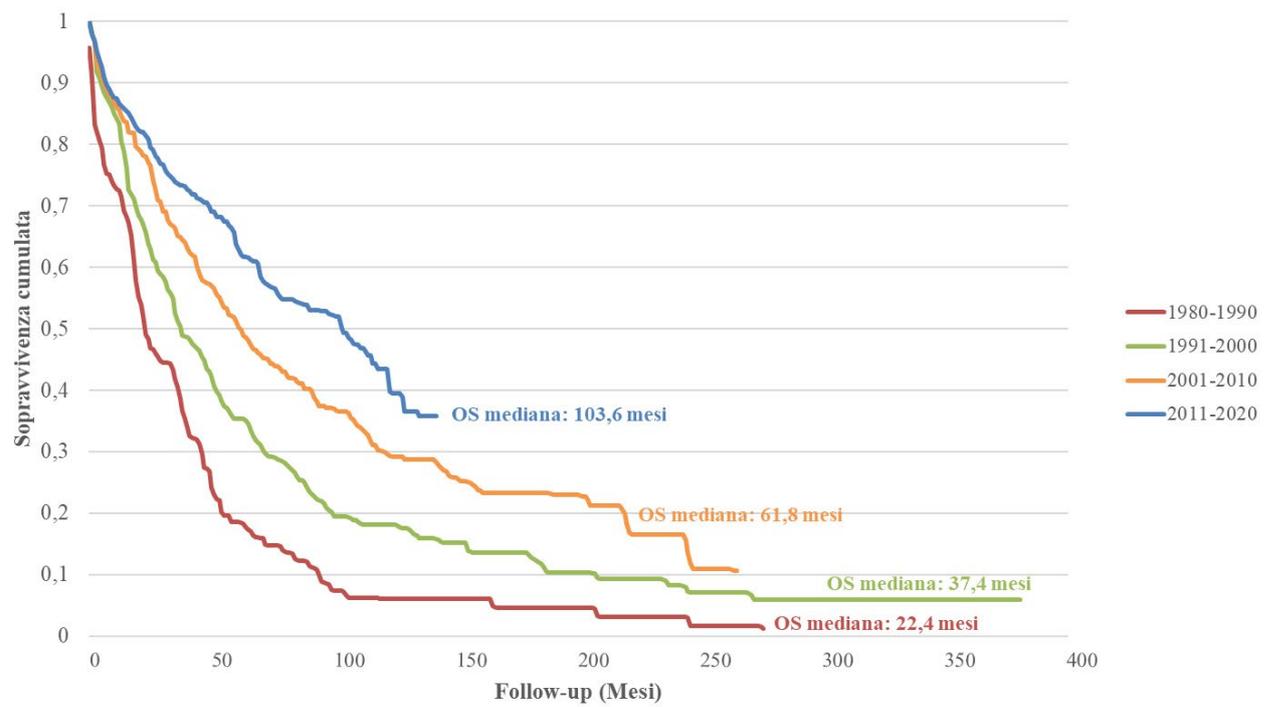
Figura 3 – Distribuzione per età della popolazione italiana nel 2011, 2021, 2031 e 2041



Applicando i tassi di incidenza riportati in Figura 2 alla distribuzione per età rappresentata in Figura 4, nel 2041 osserveremmo un incremento del 23% del numero di casi incidenti, superando la soglia delle 7.000 nuove diagnosi per anno.

Come detto, l'altro fattore che ha causato un aumento della prevalenza della patologia è la migliore prognosi dei pazienti. Non esistono dati aggiornati in merito che descrivano la situazione italiana; tuttavia, sono disponibili risultati di studi internazionali. A titolo esemplificativo, in Figura 4 sono riportate le stime ottenute da uno studio sulla popolazione spagnola. Lo studio, che ha analizzato la sopravvivenza in quattro coorti di pazienti divisi per anno della prima diagnosi, ha evidenziato un miglioramento della sopravvivenza mediana davvero impressionante; infatti, mentre per i pazienti arruolati tra il 1980 e il 1990 la sopravvivenza mediana era pari a 22,2 mesi, per quelli arruolati tra il 2011 e il 2020 la sopravvivenza arrivava a 103,6 mesi (+362,5%) (Puertas B, 2023).

Figura 4 – Sopravvivenza mediana per decade di diagnosi, dallo studio di Puertas et al.



## Bibliografia

---

1. 4° Rapporto Italiano Barometro Obesità, disponibile online presso: <https://www.siedp.it/pagina/1392/italian+obesity+barometer+report+2022>. Ultimo accesso 07/11/2024
2. Abraham, G. M. & Spooner, L. M. Sofosbuvir nel trattamento dell'epatite C cronica: nuovo cane, nuovi trucchi. *Clin. Infettare. Dis.* 59, 411–415 (2014)
3. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Report HCV, 28 ottobre 2024; [https://www.aifa.gov.it/documents/20142/2226935/Report\\_HCV\\_2024-10-28.pdf/efc46f69-6972-6b4f-d82d-a8d511976edc?t=1730114101549](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/2226935/Report_HCV_2024-10-28.pdf/efc46f69-6972-6b4f-d82d-a8d511976edc?t=1730114101549)
4. Aghemo, Alessio, et al. "Assessing the impact of COVID-19 on the management of patients with liver diseases: A national survey by the Italian association for the study of the Liver." *Digestive and Liver Disease* 52.9 (2020): 937-941
5. Al Sallakh, M. A., Vasileiou, E., Rodgers, S. E., Lyons, R. A., Sheikh, A., & Davies, G. A. (2017). Defining asthma and assessing asthma outcomes using electronic health record data: a systematic scoping review. *The European respiratory journal*, 49(6), 1700204. <https://doi.org/10.1183/13993003.00204-2017>
6. Alleanza contro le malattie respiratorie croniche - GARD Italia, disponibile online presso: <https://www.pnrr.salute.gov.it/portale/gard/dettaglioSchedeGard.jsp?lingua=italiano&id=45&area=gard&menu=malattie>. Ultimo accesso 07/11/2024
7. Anderson P. J. (2005). History of aerosol therapy: liquid nebulization to MDIs to DPIs. *Respiratory care*, 50(9), 1139–1150.
8. Apovian, C. M., Aronne, L. J., Bessesen, D. H., McDonnell, M. E., Murad, M. H., Pagotto, U., Ryan, D. H., Still, C. D., & Endocrine Society (2015). Pharmacological management of obesity: an endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 100(2), 342–362. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-3415>
9. Aronne, L. J., Sattar, N., Horn, D. B., Bays, H. E., Wharton, S., Lin, W. Y., Ahmad, N. N., Zhang, S., Liao, R., Bunck, M. C., Jouravskaya, I., Murphy, M. A., & SURMOUNT-4 Investigators (2024). Continued Treatment With Tirzepatide for Maintenance of Weight Reduction in Adults With Obesity: The SURMOUNT-4 Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 331(1), 38–48. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.24945>
10. Bailey P, Brenner F. Experimental diabetes insipidus. *Arch Int Med.* 1921;28(6):773–803. <https://doi.org/10.1001/archinte.1921.00100180091006>.
11. Basolo, A., Rotella, C., & Salvetti, G. (2021). Interventi su sovrappeso e obesità. *\*Giornale Italiano di Cardiologia*, 22\*(5, Suppl. 1), e50-e51.
12. Basyte-Bacevice V, Kupcinskis J. Evolution and Revolution of Hepatitis C Management: From Non-A, Non-B Hepatitis Toward Global Elimination. *Dig Dis.* 2020 Jan 6:1-6. doi: 10.1159/000505434. Epub ahead of print. PMID: 31905358
13. Blach S., Kondili L.A., Aghemo A., Cai Z., Dugan E., Estes C., Gamkrelidze I., Ma S., Pawlotsky J.M., Razavi-Shearer D., et al. Impact of COVID-19 on global HCV elimination efforts. *J. Hepatol.* 2021;74:31–36. doi: 10.1016/j.jhep.2020.07.042
14. Bousquet, J., Clark, T. J., Hurd, S., Khaltsev, N., Lenfant, C., O'byrne, P., & Sheffer, A. (2007). GINA guidelines on asthma and beyond. *Allergy*, 62(2), 102–112. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2006.01305.x>

15. Bray, G. A., & Gallagher, T. F., Jr (1975). Manifestations of hypothalamic obesity in man: a comprehensive investigation of eight patients and a review of the literature. *Medicine*, 54(4), 301–330. <https://doi.org/10.1097/00005792-197507000-00002>
16. Bray, G. A., & York, D. A. (1979). Hypothalamic and genetic obesity in experimental animals: an autonomic and endocrine hypothesis. *Physiological reviews*, 59(3), 719–809. <https://doi.org/10.1152/physrev.1979.59.3.719>
17. Brenner, B.E. (1999). *Emergency Asthma* (1st ed.). CRC Press. <https://doi.org/10.1201/b14097>
18. British Thoracic Society (2019). BTS/SIGN British Guideline on the Management of Asthma. Disponibile su: <https://www.brit-thoracic.org.uk/quality-improvement/guidelines/asthma/> - ultima visita ottobre 2024
19. Brobeck, J. R., Tepperman, J., & Long, C. N. (1943). Experimental Hypothalamic Hyperphagia in the Albino Rat. *The Yale journal of biology and medicine*, 15(6), 831–853.
20. Bukh J, Miller RH, Purcell RH. Genetic heterogeneity of hepatitis C virus: quasispecies and genotypes. *Semin Liver Dis*. 1995;15(1):41–63. doi: 10.1055/s-2007-1007262
21. Bukh J, Purcell RH, Miller RH. At least 12 genotypes of hepatitis C virus predicted by sequence analysis of the putative E1 gene of isolates collected worldwide. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1993;90(17):8234–8238. doi: 10.1073/pnas.90.17.8234
22. Cazzola, M., Puxeddu, E., Matera, M. G., & Rogliani, P. (2019). A potential role of triple therapy for asthma patients. *Expert Review of Respiratory Medicine*, 13(11), 1079–1085. <https://doi.org/10.1080/17476348.2019.1657408>
23. Cazzola, M., Rogliani, P., & Matera, M. G. (2019). Ultra-LABAs for the treatment of asthma. *Respiratory medicine*, 156, 47–52. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2019.08.005>
24. Choo QL, Richman KH, Han JH, Berger K, Lee C, Dong C, Gallegos C, Coit D, Medina-Selby R, Barr PJ, Weiner AJ, Bradley DW, Kuo G, Houghton M. Genetic organization and diversity of the hepatitis C virus. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1991;88(6):2451–2455. doi: 10.1073/pnas.88.6.2451.
25. Chu, E. K., & Drazen, J. M. (2005). Asthma: one hundred years of treatment and onward. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 171(11), 1202–1208. <https://doi.org/10.1164/rccm.200502-257OE>
26. Ciangura, C., Czernichow, S., & Oppert, J.-M. (2009). *Obesità. EMC - AKOS - Trattato Di Medicina*, 11(4), 1–9. doi:10.1016/S1634-7358(09)70336-5
27. Clément, K., Vaisse, C., Lahlou, N., Cabrol, S., Pelloux, V., Cassuto, D., Gourmelen, M., Dina, C., Chambaz, J., Lacorte, J. M., Basdevant, A., Bougnères, P., Lebouc, Y., Froguel, P., & Guy-Grand, B. (1998). A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature*, 392(6674), 398–401. <https://doi.org/10.1038/32911>
28. Cone R. D. (2006). Studies on the physiological functions of the melanocortin system. *Endocrine reviews*, 27(7), 736–749. <https://doi.org/10.1210/er.2006-0034>
29. Crompton G. (2006). A brief history of inhaled asthma therapy over the last fifty years. *Primary care respiratory journal : journal of the General Practice Airways Group*, 15(6), 326–331. <https://doi.org/10.1016/j.pcrj.2006.09.002>
30. Davis GL, Balart LA, Schiff ER, Lindsay K, Bodenheimer HC, Perrillo RP, Carey W, Jacobson IM, Payne J, Dienstag JL, Hepatitis Interventional Therapy Group Treatment of chronic hepatitis C with recombinant interferon alfa. A multicenter randomized, controlled trial. *N Engl J Med*. 1999;341(22):1501–1506. doi: 10.1056/NEJM199911303212203
31. Di Bisceglie AM, Martin P, Kassianides C, Lisker-Melman M, Murray L, Waggoner J, Goodman Z, Banks SM, Hoofnagle JH. Recombinant interferon alfa therapy for chronic hepatitis C. A randomized,

double-blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med.* 1989;321(22):1506–1510. doi: 10.1056/NEJM198911303212204.

32. Di Bisceglie AM, Shindo M, Fong TL, Fried MW, Swain MG, Bergasa NV, Axiotis CA, Waggoner JG, Park Y, Hoofnagle JH. A pilot study of ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Hepatology.* 1992;16(3):649–654. doi: 10.1002/hep.1840160307

33. Dombrowski, S. U., Knittle, K., Avenell, A., Araújo-Soares, V., & Sniehotta, F. F. (2014). Long term maintenance of weight loss with non-surgical interventions in obese adults: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ (Clinical research ed.)*, 348, g2646. <https://doi.org/10.1136/bmj.g2646>

34. Dragano, N. R. V., Fernø, J., Diéguez, C., López, M., & Milbank, E. (2020). Recent Updates on Obesity Treatments: Available Drugs and Future Directions. *Neuroscience*, 437, 215–239. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2020.04.034>

35. Enilari, O., & Sinha, S. (2019). The Global Impact of Asthma in Adult Populations. *Annals of global health*, 85(1), 2. <https://doi.org/10.5334/aogh.2412>

36. European Association for Study of Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol.* 2014 Feb;60(2):392–420

37. Fan, W., Boston, B. A., Kesterson, R. A., Hruby, V. J., & Cone, R. D. (1997). Role of melanocortineric neurons in feeding and the agouti obesity syndrome. *Nature*, 385(6612), 165–168. <https://doi.org/10.1038/385165a0>

38. Farooqi, I. S., Bullmore, E., Keogh, J., Gillard, J., O'Rahilly, S., & Fletcher, P. C. (2007). Leptin regulates striatal regions and human eating behavior. *Science (New York, N.Y.)*, 317(5843), 1355. <https://doi.org/10.1126/science.1144599>

39. Farooqi, I. S., Jebb, S. A., Langmack, G., Lawrence, E., Cheetham, C. H., Prentice, A. M., Hughes, I. A., McCamish, M. A., & O'Rahilly, S. (1999). Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency. *The New England journal of medicine*, 341(12), 879–884. <https://doi.org/10.1056/NEJM199909163411204>

40. Feinstone SM, Kapikian AZ, Purceli RH. Hepatitis A: detection by immune electron microscopy of a viruslike antigen associated with acute illness. *Science.* 1973 Dec;182(4116):1026–8.

41. Feld, J. J. et al. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV genotype 1, 2, 4, 5, and 6 Infection. *N. Engl. J. Med.* 373, 2599–2607 (2015)

42. Feld, J.J.; Cypel, M.; Kumar, D.; Dahari, H.; Pinto Ribeiro, R.V.; Marks, N.; Kamkar, N.; Bahinskaya, I.; Onofrio, F.Q.; Zahoor, M.A.; et al. Short-course, direct-acting antivirals and ezetimibe to prevent HCV infection in recipients of organs from HCV-infected donors: A phase 3, single-centre, open-label study. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2020, 5, 649–657

43. Frias, J. P., Hsia, S., Eyde, S., Liu, R., Ma, X., König, M., Kazda, C., Mather, K. J., Haupt, A., Pratt, E., & Robins, D. (2023). Efficacy and safety of oral orforglipton in patients with type 2 diabetes: a multicentre, randomised, dose-response, phase 2 study. *Lancet (London, England)*, 402(10400), 472–483. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)01302-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01302-8)

44. Fried, M. W. et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N. Engl. J. Med.* 347, 975–982 (2002)

45. Gamkrelidze I, Pawlotsky J-M, Lazarus JV, et al. Progress towards hepatitis C virus elimination in high-income countries: an updated analysis. *Liver Int* 2021; 41:456–63

46. Garito, T., Roubenoff, R., Hompesch, M., Morrow, L., Gomez, K., Rooks, D., Meyers, C., Buchsbaum, M. S., Neelakantham, S., Swan, T., Filosa, L. A., Laurent, D., Petricoul, O., & Zakaria, M. (2018). Bimagrumab improves body composition and insulin sensitivity in insulin-resistant individuals. *Diabetes, obesity & metabolism*, 20(1), 94–102. <https://doi.org/10.1111/dom.13042>

47. GBD, disponibile online presso: <https://www.healthdata.org/research-analysis/gbd>. Ultimo accesso 07/11/2024
48. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2023. Disponibile su: [https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2023/07/GINA-2023-Full-report-23\\_07\\_06-WMS.pdf](https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2023/07/GINA-2023-Full-report-23_07_06-WMS.pdf) - ultima visita ottobre 2024
49. Harris GW. The induction of ovulation in the rabbit, by electrical stimulation of the hypothalamo-hypophysial mechanism. *Proc R Soc Ser B*. 1937;122:374–94.
50. Hashmi, M. F., & Cataletto, M. E. (2024). Asthma. In StatPearls. StatPearls Publishing.
51. Hetherington AW, Ranson SW. Hypothalamic lesions and adiposity in the rat. *Endocrinology*. 1940;26(2):264–8.
52. Hoenigl M., Abramovitz D., Flores Ortega R.E., Martin N.K., Reau N. Sustained Impact of the Coronavirus Disease 2019 Pandemic on Hepatitis C Virus Treatment Initiations in the United States. *Clin. Infect. Dis*. 2022;75:e955–e961. doi: 10.1093/cid/ciac175
53. Holgate S. T. (2008). Pathogenesis of asthma. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*, 38(6), 872–897. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2008.02971.x>
54. Holgate S. T. (2010). A brief history of asthma and its mechanisms to modern concepts of disease pathogenesis. *Allergy, asthma & immunology research*, 2(3), 165–171. <https://doi.org/10.4168/aaair.2010.2.3.165>
55. Hollenbeck, C. B., Chen, N., Chen, Y. D., & Reaven, G. M. (1984). Relationship between the plasma insulin response to oral glucose and insulin-stimulated glucose utilization in normal subjects. *Diabetes*, 33(5), 460–463. <https://doi.org/10.2337/diab.33.5.460>
56. Höner Zu Siederdisen, C. et al. Drug interactions with novel interferon-free oral antiviral agents in a large real-world cohort. *Clin. Infect. Dis*. 62, 561–567 (2016)
57. Hoofnagle JH, Mullen KD, Jones DB, Rustgi V, Di Bisceglie A, Peters M, Waggoner JG, Park Y, Jones EA. Treatment of chronic non-A, non-B hepatitis with recombinant human alpha interferon. A preliminary report. *N Engl J Med*. 1986;315(25):1575–1578. doi: 10.1056/NEJM198612183152503.
58. Houghton M. Discovery of the hepatitis C virus. *Liver Int*. 2009;29(Suppl 1):82–88. doi: 10.1111/j.1478-3231.2008.01925
59. Ionescu, E., Rohner-Jeanrenaud, F., Berthoud, H. R., & Jeanrenaud, B. (1983). Increases in plasma insulin levels in response to electrical stimulation of the dorsal motor nucleus of the vagus nerve. *Endocrinology*, 112(3), 904–910. <https://doi.org/10.1210/endo-112-3-904>
60. ISTAT, disponibile online presso: [http://dati.istat.it/Index.aspx?DataSetCode=DCIS\\_MORTALITA#](http://dati.istat.it/Index.aspx?DataSetCode=DCIS_MORTALITA#). Ultimo accesso 07/11/2024
61. Istituto Superiore di Sanità. (n.d.). Dati SEIEVA. Epicentro. <https://www.epicentro.iss.it/epatite/dati-seieva#c>
62. Istituto Superiore di Sanità. (n.d.). Epatite C. Epicentro. Retrieved October 29, 2024, from <https://www.epicentro.iss.it/epatite/epatite-c>
63. Jacobson, I. M. et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a plus ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-1): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 384, 403–413 (2014)
64. Kato N, Hijikata M, Ootsuyama Y, Nakagawa M, Ohkoshi S, Sugimura T, Shimotohno K. Molecular cloning of the human hepatitis C virus genome from Japanese patients with non-A, non-B hepatitis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1990;87(24):9524–9528. doi: 10.1073/pnas.87.24.9524
65. Kay A. B. (2005). The role of eosinophils in the pathogenesis of asthma. *Trends in molecular medicine*, 11(4), 148–152. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2005.02.002>

66. Kondili L.A., Andreoni M., Alberti A., Lobello S., Babudieri S., Roscini A.S., Merolla R., Marrocco W., Craxi A. Estimated prevalence of undiagnosed HCV infected individuals in Italy: A mathematical model by route of transmission and fibrosis progression. *Epidemics*. 2021;34:100442. doi: 10.1016/j.epidem.2021.100442
67. Kondili L.A., Andreoni M., Alberti A., Lobello S., Babudieri S., De Michina A., Merolla R., Marrocco W., Craxi A. A mathematical model by route of transmission and fibrosis progression to estimate undiagnosed individuals with HCV in different Italian regions. *BMC Infect. Dis.* 2022;22:58. doi: 10.1186/s12879-022-07042-w
68. Kondili L.A., Robbins S., Blach S., Gamkrelidze I., Zignego A.L., Brunetto M.R., Raimondo G., Taliani G., Iannone A., Russo F.P., et al. Forecasting Hepatitis C liver disease burden on real-life data. Does the hidden iceberg matter to reach the elimination goals? *Liver Int.* 2018; 38:2190–2198. doi: 10.1111/liv.13901
69. Kondili LA, Andreoni M, Aghemo A, Mastroianni CM, Merolla R, Gallinaro V, Craxi A. Prevalence of hepatitis C virus estimates of undiagnosed individuals in different Italian regions: a mathematical modelling approach by route of transmission and fibrosis progression with results up to January 2021. *New Microbiol.* 2022 Dec;45(4):249-259
70. Kondili LA, Blach S, Razavi H, Craxi A. Tailor-made screening and dedicated funding for direct-acting antiviral drugs: how to keep Italy on the path to elimination of the hepatitis C virus? *Ann Ist Super Sanità* 2020; 56:325–9
71. Krishnan, J. A., Cloutier, M. M., & Schatz, M. (2021). National Asthma Education and Prevention Program 2020 Guideline Update: Where Do We Go from Here?. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 203(2), 164–167. <https://doi.org/10.1164/rccm.202011-4236ED>
72. Kroegel, C., & Wirtz, H. (2009). History of guidelines for the diagnosis and management of asthma: from opinion to control. *Drugs*, 69(9), 1189–1204. <https://doi.org/10.2165/00003495-200969090-00004>
73. Kumar, C., & Zito, P. M. (2023). Omalizumab. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
74. le Roux, C. W., Batterham, R. L., Aylwin, S. J., Patterson, M., Borg, C. M., Wynne, K. J., Kent, A., Vincent, R. P., Gardiner, J., Chatei, M. A., & Bloom, S. R. (2006). Attenuated peptide YY release in obese subjects is associated with reduced satiety. *Endocrinology*, 147(1), 3–8. <https://doi.org/10.1210/en.2005-0972>
75. Leibel, R. L., Rosenbaum, M., & Hirsch, J. (1995). Changes in energy expenditure resulting from altered body weight. *The New England journal of medicine*, 332(10), 621–628. <https://doi.org/10.1056/NEJM199503093321001>
76. Lustig, R. H., Sen, S., Soberman, J. E., & Velasquez-Mieyer, P. A. (2004). Obesity, leptin resistance, and the effects of insulin reduction. *International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity*, 28(10), 1344–1348. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0802753>
77. M. E. Zanolin, C. P. (s.d.). The role of climate on the geographic variability of asthma, allergic rhinitis and respiratory symptoms: results from the Italian study of asthma in young adults.
78. Mancusi RL, Andreoni M, d'Angela D, Sarrecchia C, Spandonaro F. Epidemiological burden estimates for pathologies with a nonconstant risk: an application to HCV in Italy according to age, Metavir score, and genotype: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Oct;95(42):e5143. doi: 10.1097/MD.0000000000005143. PMID: 27759643; PMCID: PMC5079327
79. Manns, M. P. et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 358, 958–965 (2001)
80. Manns, M.P., Maasoumy, B. Breakthroughs in hepatitis C research: from discovery to cure. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 19, 533–550 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41575-022-00608-8>
81. Maslan, J., & Mims, J. W. (2014). What is asthma? Pathophysiology, demographics, and health care costs. *Otolaryngologic clinics of North America*, 47(1), 13–22. <https://doi.org/10.1016/j.otc.2013.09.010>

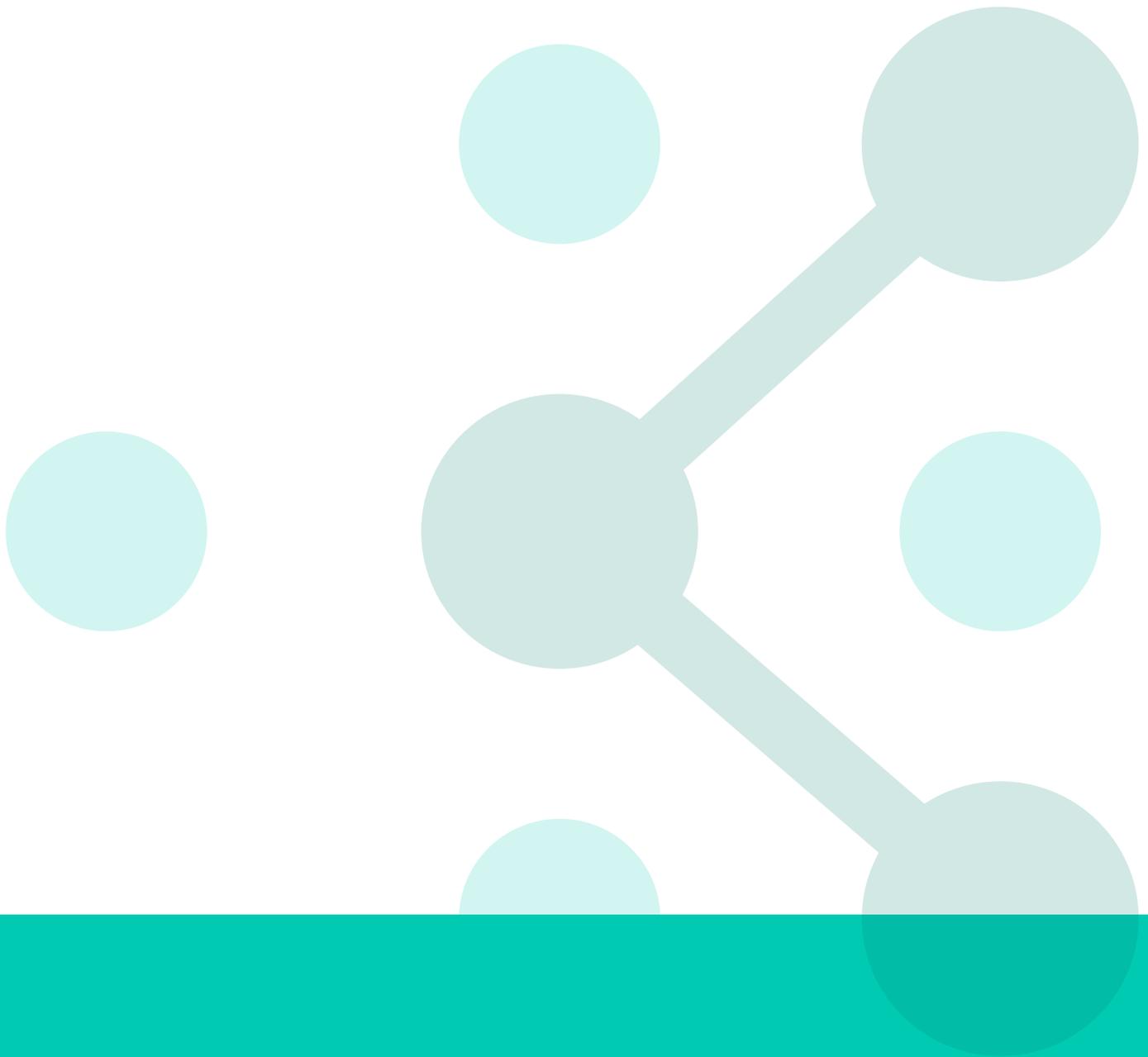
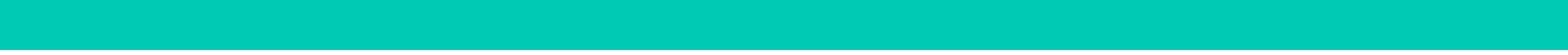
82. Masocco M, Minardi V, Contoli B, Minelli G, Manno V, Cobellis L, Greco D. Sovrappeso e obesità nella popolazione adulta in Italia: trend temporali, differenze socio-anagrafiche e regionali con focus sulla Regione Campania. *Boll Epidemiol Naz* 2023;4(1):1-8. DOI: [https://doi.org/10.53225/BEN\\_059](https://doi.org/10.53225/BEN_059)
83. Masuzaki, H., Paterson, J., Shinyama, H., Morton, N. M., Mullins, J. J., Seckl, J. R., & Flier, J. S. (2001). A transgenic model of visceral obesity and the metabolic syndrome. *Science (New York, N.Y.)*, 294(5549), 2166–2170. <https://doi.org/10.1126/science.1066285>
84. McHutchison, J. G. et al. Adherence to combination therapy enhances sustained response in genotype-1-infected patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 123, 1061–1069 (2002)
85. Medina, C.; García, A.H.; Crespo, F.I.; Toro, F.I.; Mayora, S.J.; De Sanctis, J.B. A Synopsis of Hepatitis C Virus Treatments and Future Perspectives. *Curr. Issues Mol. Biol.* 2023, 45, 8255–8276
86. Melson, E., Ashraf, U., Papamargaritis, D., & Davies, M. J. (2024). What is the pipeline for future medications for obesity?. *International journal of obesity* (2005), 10.1038/s41366-024-01473-y. Advance online publication. <https://doi.org/10.1038/s41366-024-01473-y>
87. Mohamed, H.Z.; Sabri, N.A.; Zaki, H.M.; Shaheen, S.M. Clinical effects of simvastatin in chronic hepatitis C patients receiving sofosbuvir/daclatasvir combination. A randomized, placebo-controlled, double-blinded study. *Clin. Exp. Hepatol.* 2020, 6, 99–105
88. Mohr B. Hypertrophie (markschwammige Entartung?) der hypophysis cerebri und dadurch bedingter Druck auf die Hirngrund-fläche, insbesondere auf die Sehnerven, das Chiasma derselben und den linkseitigen Hirnschenkel. *Wochenschrift für die Gesamte Heilkunde.* 1840;6:565–71.
89. Montague, C. T., Farooqi, I. S., Whitehead, J. P., Soos, M. A., Rau, H., Wareham, N. J., Sewter, C. P., Digby, J. E., Mohammed, S. N., Hurst, J. A., Cheetham, C. H., Earley, A. R., Barnett, A. H., Prins, J. B., & O'Rahilly, S. (1997). Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature*, 387(6636), 903–908. <https://doi.org/10.1038/43185>
90. Mulligan, K., Khatami, H., Schwarz, J. M., Sakkas, G. K., DePaoli, A. M., Tai, V. W., Wen, M. J., Lee, G. A., Grunfeld, C., & Schambelan, M. (2009). The effects of recombinant human leptin on visceral fat, dyslipidemia, and insulin resistance in patients with human immunodeficiency virus-associated lipoatrophy and hypoleptinemia. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 94(4), 1137–1144. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-1588>
91. National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report: guidelines for the diagnosis and management of asthma. Bethesda (MD): National Institutes of Health, 1991. NIH Publication no. 91-3642
92. National Institutes of Health (NIH), "Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults," [nih.gov](http://nih.gov), Sep. 1998
93. Niswender, K. D., & Schwartz, M. W. (2003). Insulin and leptin revisited: adiposity signals with overlapping physiological and intracellular signaling capabilities. *Frontiers in neuroendocrinology*, 24(1), 1–10. [https://doi.org/10.1016/s0091-3022\(02\)00105-x](https://doi.org/10.1016/s0091-3022(02)00105-x)
94. Oancea CN, Butaru AE, Streba CT, Pirici D, Rogoveanu I, Diculescu MM, Gheonea DI. Global hepatitis C elimination: history, evolution, revolutionary changes and barriers to overcome. *Rom J Morphol Embryol.* 2020 Jul-Sep;61(3):643-653. doi: 10.47162/RJME.61.3.02. PMID: 33817705; PMCID: PMC8112794
95. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. (2000). World Health Organization technical report series, 894, i–253.
96. OKkio alla Salute, 2024, disponibile online presso: <https://www.epicentro.iss.it/okkioallasalute/indagine-2023-dati>. Ultimo accesso 07/11/2024
97. Olin, J. T., & Wechsler, M. E. (2014). Asthma: pathogenesis and novel drugs for treatment. *BMJ (Clinical research ed.)*, 349, g5517. <https://doi.org/10.1136/bmj.g5517>

98. Oliveira Correa, J.D.; Chies, J.A.B. The COVID-19 Pandemic Affected Hepatitis C Virus Circulation and Genotypic Frequencies-Implications for Hepatitis C Prevention, Treatment and Research. *Epidemiologia* 2024, 5, 160–166
99. Osservatorio Polaris della Fondazione CDA. Cruscotto Paese Italia 2024 <https://cdafound.org/polaris/dashboard/>
100. Papi, A., Brightling, C., Pedersen, S. E., & Reddel, H. K. (2018). Asthma. *Lancet* (London, England), 391(10122), 783–800. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)33311-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33311-1)
101. Patra, T.; Meyer, K.; Haga, Y.; Reagan, E.K.; Weissman, D.; Ray, R. Hepatitis C virus E1 and modified E2 delivered from an mRNA vaccine induces protective immunity. *NPJ Vaccines* 2023, 8, 42
102. Pawlotsky JM, Feld JJ, Zeuzem S, Hoofnagle JH. From non-A, non-B hepatitis to hepatitis C virus cure. *J Hepatol.* 2015 Apr;62(1 Suppl):S87–99
103. Pawlotsky JM, Negro F, Aghemo A, Berenguer M, Dalgard O, Dusheiko G, et al. European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *J Hepatol.* 2018 Aug;69(2):461–511
104. Pories, W. J., Caro, J. F., Flickinger, E. G., Meelheim, H. D., & Swanson, M. S. (1987). The control of diabetes mellitus (NIDDM) in the morbidly obese with the Greenville Gastric Bypass. *Annals of surgery*, 206(3), 316–323. <https://doi.org/10.1097/00000658-198709000-00009>
105. Puoti, M. et al. High SVR12 with 8-week and 12-week glecaprevir/pibrentasvir therapy: an integrated analysis of HCV genotype 1-6 patients without cirrhosis. *J. Hepatol.* 69, 293–300 (2018)
106. Razavi H, Sanchez- Gonzales Y, Yuen C, Cornberg M. Global timing of hepatitis C virus elimination in high-income contries. *Liver Int.* 2020;40:522-529
107. Reaven, G. M., Moore, J., & Greenfield, M. (1983). Quantification of insulin secretion and in vivo insulin action in nonobese and moderately obese individuals with normal glucose tolerance. *Diabetes*, 32(7), 600–604. <https://doi.org/10.2337/diab.32.7.600>
108. Reichard O, Andersson J, Schvarcz R, Weiland O. Ribavirin treatment for chronic hepatitis C. *Lancet.* 1991;337(8749):1058–1061. doi: 10.1016/0140-6736(91)91707-2
109. Resolution adopted by the General Assembly on 25 September 2015. Transforming our world: the 2030 Agenda for Sustainable Development [Internet]. European Environment Agency. Available from: <https://www.eea.europa.eu/policy-documents/resolution-adopted-by-the-general>
110. Rohner-Jeanrenaud, F., & Jeanrenaud, B. (1980). Consequences of ventromedial hypothalamic lesions upon insulin and glucagon secretion by subsequently isolated perfused pancreases in the rat. *The Journal of clinical investigation*, 65(4), 902–910. <https://doi.org/10.1172/JCI109744>
111. Sallam, M.; Khalil, R. Contemporary Insights into Hepatitis C Virus: A Comprehensive Review. *Microorganisms* 2024, 12, 1035
112. Sanders M. (2007). Inhalation therapy: an historical review. *Primary care respiratory journal : journal of the General Practice Airways Group*, 16(2), 71–81. <https://doi.org/10.3132/pcrj.2007.00017>
113. Sanyal AJ. Retatrutide NAFLD - Phase 2 Trial Results in Subset of Patients with Obesity and NAFLD. Abstracts from the 83rd Scientific Sessions of the American Diabetes Association. 2023.
114. Saxena, A. R., Frias, J. P., Brown, L. S., Gorman, D. N., Vasas, S., Tsamandouras, N., & Birnbaum, M. J. (2023). Efficacy and Safety of Oral Small Molecule Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonist Danuglipron for Glycemic Control Among Patients With Type 2 Diabetes: A Randomized Clinical Trial. *JAMA network open*, 6(5), e2314493. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.14493>
115. Sherman, K. E. et al. Response-guided telaprevir combination treatment for hepatitis C virus infection. *N. Engl. J. Med.* 365, 1014–1024 (2011)

116. Simmonds P, Holmes EC, Cha TA, Chan SW, McOmish F, Irvine B, Beall E, Yap PL, Kolberg J, Urdea MS. Classification of hepatitis C virus into six major genotypes and a series of subtypes by phylogenetic analysis of the NS-5 region. *J Gen Virol.* 1993;74(Pt 11):2391–2399. doi: 10.1099/0022-1317-74-11-2391
117. Simmonds P. The origin of hepatitis C virus. In: Bartenschlager R, editor. *Hepatitis C virus: from molecular virology to antiviral therapy Book Series "Current Topics in Microbiology and Immunology.* Vol. 369. Berlin-Heidelberg: Springer; 2013. pp. 1–15
118. Sorveglianza PASSI, 2024, disponibile online presso: <https://www.epicentro.iss.it/passi/dati/sovrappeso#dati>. Ultimo accesso 07/11/2024;
119. Stein, S. W., & Thiel, C. G. (2017). The History of Therapeutic Aerosols: A Chronological Review. *Journal of aerosol medicine and pulmonary drug delivery*, 30(1), 20–41. <https://doi.org/10.1089/jamp.2016.1297>
120. Stunkard, A. J., Foch, T. T., & Hrubec, Z. (1986). A twin study of human obesity. *JAMA*, 256(1), 51–54. <https://doi.org/10.1001/jama.1986.03380010055024>
121. Stunkard, A. J., Harris, J. R., Pedersen, N. L., & McClearn, G. E. (1990). The body-mass index of twins who have been reared apart. *The New England journal of medicine*, 322(21), 1483–1487. <https://doi.org/10.1056/NEJM199005243222102>
122. Szeffler S. J. (2000). The changing faces of asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 106(3 Suppl), S139–S143. <https://doi.org/10.1067/mai.2000.109075>
123. Tatemoto K. (1982). Isolation and characterization of peptide YY (PYY), a candidate gut hormone that inhibits pancreatic exocrine secretion. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 79(8), 2514–2518. <https://doi.org/10.1073/pnas.79.8.2514>
124. Thethi, T. K., Pratley, R., & Meier, J. J. (2020). Efficacy, safety and cardiovascular outcomes of once-daily oral semaglutide in patients with type 2 diabetes: The PIONEER programme. *Diabetes, obesity & metabolism*, 22(8), 1263–1277. <https://doi.org/10.1111/dom.14054>
125. Vere CC, Neagoe D, Streba CT, Prejbeanu I, Ianoși G, Comănescu V, Pirici D. Steatosis and serum lipid patterns in patients with chronic viral hepatitis: differences related to viral etiology. *Rom J Morphol Embryol.* 2010;51(3):509–514
126. Vere CC, Streba CT, Streba L, Rogoveanu I. Statins in the treatment of hepatitis C. *Hepat Mon.* 2012;12(6):369–371. doi: 10.5812/hepatmon.5998
127. WHO, "Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic: Report of a WHO Consultation on Obesity, Geneva, 3–5 June 1997," [iris.who.int](http://iris.who.int), June 3-5, 1997
128. WHO. | Global hepatitis report, 2017 [Internet]. Available from: <https://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en/>
129. WHO. Global health sector strategy on viral hepatitis 2016–2021. Available from: <http://www.who.int/hepatitis/strategy2016-2021/ghss-hep/en/>
130. World Health Organization. (n.d.). Hepatitis C. World Health Organization. Retrieved October 29, 2024, from <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>
131. World Obesity Atlas 2023, disponibile online presso: <https://www.worldobesity.org/resources/resource-library/world-obesity-atlas-2023>. Ultimo accesso 07/11/2024
132. Yeo Y.H., Gao X., Wang J., Li Q., Su X., Geng Y., Huang R., Wu C., Ji F., Sundaram V., et al. The impact of COVID-19 on the cascade of care of HCV in the US and China. *Ann. Hepatol.* 2022;27:100685. doi: 10.1016/j.aohp.2022.100685
133. Yeo, G. S., Farooqi, I. S., Aminian, S., Halsall, D. J., Stanhope, R. G., & O'Rahilly, S. (1998). A frameshift mutation in MC4R associated with dominantly inherited human obesity. *Nature genetics*, 20(2), 111–112. <https://doi.org/10.1038/2404>

134. Zeuzem, S. et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N. Engl. J. Med.* 364, 2417–2428 (2011)
135. Zhang, Y., Proenca, R., Maffei, M., Barone, M., Leopold, L., & Friedman, J. M. (1994). Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*, 372(6505), 425–432. <https://doi.org/10.1038/372425a0>
136. Palumbo A, Anderson K. Medical Progress Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2011;364
137. BERGSAGEL DE, SPRAGUE CC, AUSTIN C, GRIFFITH KM. Evaluation of new chemotherapeutic agents in the treatment of multiple myeloma. IV. L-Phenylalanine mustard (NSC-8806). *Cancer chemotherapy reports Part 1.* 1962;21
138. Palumbo A, Bringhen S, Caravita T, Merla E, Capparella V, Callea V, et al. Oral melphalan and prednisone chemotherapy plus thalidomide compared with melphalan and prednisone alone in elderly patients with multiple myeloma: Randomised controlled trial. *Lancet.* 2006;367
139. Attal M, Harousseau J-L, Stoppa A-M, Sotto J-J, Fuzibet J-G, Rossi J-F, et al. A Prospective, Randomized Trial of Autologous Bone Marrow Transplantation and Chemotherapy in Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine.* 1996;335
140. Twombly R. First proteasome inhibitor approved for multiple myeloma. *J Natl Cancer Inst.* 2003
141. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M, et al. Bortezomib plus Melphalan and Prednisone for Initial Treatment of Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine.* 2008;359
142. Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Buadi FK, et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood.* 2008;111
143. Rajkumar SV, Kumar S. Multiple myeloma current treatment algorithms. *Blood Cancer J.* 2020;10
144. Cavo M, San-Miguel J, Usmani SZ, Weisel K, Dimopoulos MA, Avet-Loiseau H, et al. Prognostic value of minimal residual disease negativity in myeloma: combined analysis of POLLUX, CASTOR, ALCYONE, and MAIA. *Blood.* 2022;139
145. Facon T, Kumar SK, Plesner T, Orłowski RZ, Moreau P, Bahlis N, et al. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma (MAIA): overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22
146. Sana MK, Abdullah SM, Javed S, Ehsan H, Faizan U, Khalid F, et al. Efficacy of Ixazomib and Bortezomib with Lenalidomide Combination Regimens for Multiple Myeloma: A Systematic Review. *Blood.* 2020;136
147. Grosicki S, Simonova M, Spicka I, Pour L, Kriachok I, Gavriatopoulou M, et al. Once-per-week selinexor, bortezomib, and dexamethasone versus twice-per-week bortezomib and dexamethasone in patients with multiple myeloma (BOSTON): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet.* 2020;396
148. Munshi NC, Anderson LD, Shah N, Madduri D, Berdeja J, Lonial S, et al. Idecabtagene Vicleucel in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine.* 2021;384
149. San-Miguel J, Dhakal B, Yong K, Spencer A, Anguille S, Mateos M-V, et al. Cilta-cel or Standard Care in Lenalidomide-Refractory Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine.* 2023;389
150. Moreau P, Garfall AL, van de Donk NWCJ, Nahi H, San-Miguel JF, Oriol A, et al. Teclistamab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine.* 2022;387
151. I NUMERI DEL CANCRO IN ITALIA 2020
152. AIOM Linee Guida Mieloma. 2017

153. Puertas B, González-Calle V, Sobejano-Fuertes E, Escalante F, Queizán JA, Bárez A, et al. Novel Agents as Main Drivers for Continued Improvement in Survival in Multiple Myeloma. *Cancers (Basel)*. 2023;15.



**Health Innovation  
Show**

Con il contributo non condizionato di:

