Supplemento n° 3 alla rivista ReadFiles n° 2 giugno 2017. Anno 17.

effetti editore

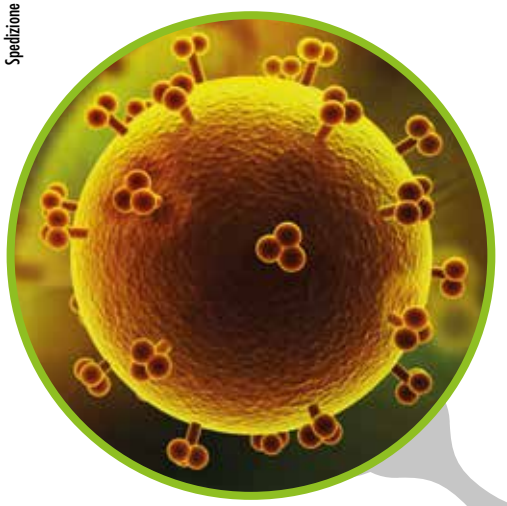
sette

quaderni di pratica clinica

HCV beyond the Liver

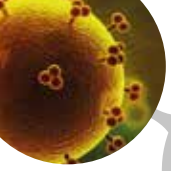
Spedizione in Abbonamento Postale – 70% - LO/MI

Pubblicazione registrata al Tribunale di Milano n. 71 del 10 febbraio 2006. Poste Italiane Spa



HCV e coinfezioni

- uno — HCV: malattia sistemica e principali comorbidità
- due — HCV e complicanze nefrologiche
- tre — HCV e comorbidità metaboliche e cardiovascolari
- quattro — HCV e malattie autoimmuni
- cinque — HCV e complicanze neuro-psichiatriche
- sei — HCV, crioglobulinemia e linfomi



HCV
e
coinfezioni

Coordinamento Scientifico

M. Rizzetto, *Torino*

Board Scientifico

L.E. Adinolfi, *Caserta*, A. Aghemo, *Milano*, G. Angarano, *Bari*, L. Arcaini, *Pavia*, E. Bugianesi, *Torino*
G. Di Perri, *Torino*, O.M. Episi, *Milano*, F. Fabrizi, *Milano*, S. Fagiuoli, *Bergamo*, G.B. Gaeta, *Napoli*
C. Giannattasio, *Milano*, P. Invernizzi, *Milano*, M. Lenzi, *Bologna*, G. Missale, *Parma*, E. Paoletti, *Genova*
C.F. Perno, *Roma*, S. Petta, *Palermo,* M. Puoti, *Milano*, F. Scaglione, *Milano*, G. Taliani, *Roma*, R. Torta, *Torino*

EDITORE
Effetti srl - Via Gallarate, 106 - 20151 Milano
www.readfiles.it - readfiles@effetti.it
tel. 02 3343281 - Fax 02 38002105
Direttore Responsabile: Francesca Tacconi
Coordinamento Scientifico: M. Rizzetto
Coordinamento Redazionale: A. Invernizzi, M. Luciani
Direzione grafica: F. Tacconi
Impaginazione: G. Mazzetti
Segreteria di Redazione: F. Rebora, E. Valli
Stampa: Magicgraph srl, Busto Arsizio (VA)

ISBN: 9788899343347

© Effetti srl 2017
Tutti i diritti di riproduzione, traduzione e adattamento parziale o totale, con qualunque mezzo, sono riservati.

Stampato ad agosto 2017.

Indice

La coinfezione da HCV nei pazienti HIV positivi p. 4

HCV e coinfezioni con HBV e HEV p. 14

Antivirali anti-HCV: profilo gestionale polifarmacologico p. 21

Modelli di interazione farmacologica p. 27

La coinfezione da HCV nei pazienti HIV positivi

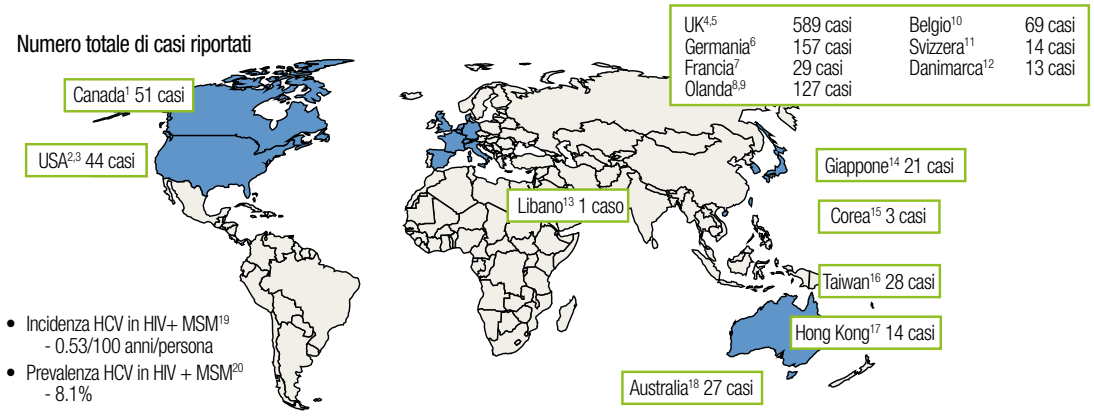
Epidemiologia

I virus dell'epatite C (HCV, *Hepatitis C Virus*) e dell'Immunodeficienza umana (HIV, *Human Immunodeficiency Virus*) condividono le stesse vie di trasmissione e determinano infezioni croniche. Per questo motivo, rispetto alla popolazione generale, la coinfezione da HCV è più frequente nelle persone che vivono con l'HIV (PLHIV, *Persons Living with HIV*) parimenti quella da HIV è più frequente nelle persone con infezione cronica da HCV (1).

Si stima che al mondo tra i 90 milioni con infezione da HCV ed i 34 milioni con infezione da HIV vi siano 2.278.400 persone con coinfezione HIV/HCV con una prevalenza stimata della coinfezione da HCV del 6.2% [IC 25-75% 3.4-11.9%] tra le PLHIV (1). La maggiore efficienza di trasmissione dell'HCV per via ematogena e nell'ambito dei rapporti omosessuali maschili determina una maggiore prevalenza della coinfezione da HCV in questi gruppi a

L'epidemiologia della coinfezione da HCV nelle persone con HIV evidenzia un aumento dei tassi di nuove infezioni e reinfezioni nell'ambito dei rapporti omosessuali maschili

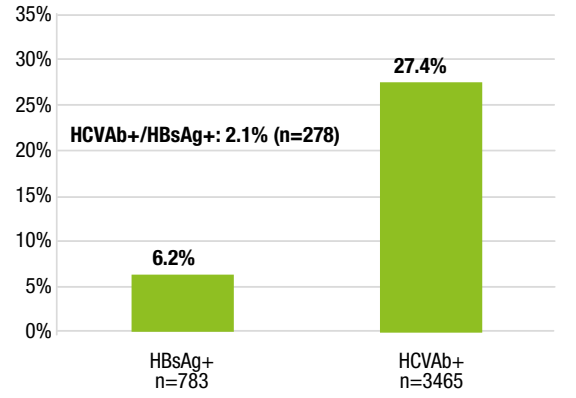
FIGURA 1 Cluster di casi di infezione da HCV in MSM descritti nel primo decennio del 2000



1. Burchell AN, et al. Can J Infect Dis Med Microbiol 2015;26:17-22; 2. Luetkemeyer A, et al. J Acquir Immune Defic Syndr 2006;41:31-6; 3. Cox A, et al. Gastroenterology 2009;136:26–31; 4. Giraudon I, et al. Sex Transm Infect 2008;84:111–5; 5. Ruf M, et al. Euro Surveill 2008;13:1-3; 6. Vogel M, et al. Clin Infect Dis 2009;49:317-8; 7. Gambotti L, et al. Euro Surveill 2005;10:115-7; 8. Urbanus A, et al. AIDS 2009;23:F1-7; 9. Arends JE, et al. Neth J Med 2011;69:43-9; 10. Bottieau E, et al. Euro Surveill 2010;15:1-8; 11. Rauch A, et al. Clin Infect Dis 2005;41:395-402; 12. Barfod TS, et al. Scand J Infect Dis 2011;43:145-8; 13. Dionne-Odom J, et al. Lancet Infect Dis 2009;9:775-83; 14. Nishijima T, et al. J Acquir Immune Defic Sundr 2014;65:213–7; 15. Lee S, et al. Korean J Intern Med 2016; doi: 10.3904/kjim.2015.353; 16. Sun YH, et al. J Clin Microbiol 2012;50:781–7; 17. Lin AWC, et al. J Int AIDS Soc 2014;17:19663; 18. Matthews GV, et al. Clin Infect Dis 2009;48:650-8; 19. Hagan H, et al. AIDS. 2015;29(17):2335-45; 20 ; Jordan AE, et al. Int J STD AIDS. 2016. pii: 0956462416630910

FIGURA 2

Prevalenza di reattività per HBsAg ed anti-HCV nella coorte ICONA



ICONA Report 2016

rischio per l'infezione da HIV. Per questo motivo la prevalenza è correlata al gruppo a rischio per l'infezione da HIV ed è stimata come pari al 4% [IC 95% 2-8.4%] nelle donne e nei soggetti maschi con trasmissione eterosessuale dell'HIV, al 6.4% [IC 95% 3.2-10%] nei soggetti maschi che hanno avuto rapporti sessuali con maschi (MSM, *Male having Sex with Males*) e dell'82% [IC 95% 55.2-85.5%] nelle persone che hanno usato droghe per via endovenosa che costituiscono il 58% delle PLHIV con coinfezione da HCV (1). Questi ultimi due gruppi sono attualmente i *drivers* dell'infezione da HCV tra le PLHIV.

Infatti al di là del valore di prevalenza riportato, la dinamica delle infezioni da HCV è cambiata e negli ultimi anni si sono dimostrati tassi di infezione e reinfezione estremamente elevati tra MSM con infezione da HIV specie nelle aree urbane dell'Europa settentrionale. E' degli anni 2000 la descrizione di una serie di *cluster* di infezione acuta da HCV in MSM HIV+ (Figura 1).

Una recente metanalisi ha confermato un incremento del rischio di infezione acuta da HCV tra MSM con infezione da HIV, circa 19 volte più elevata di quella riscontrata tra gli MSM senza infezione da HIV, stimata intorno a 6 per 1000 anni persona. Oltre all'infezione da HIV sono risultati associati ad un maggior rischio di infezione acuta fattori comportamentali correlati con le abitudini sessuali e l'uso di droghe nell'ambito dei rapporti sessuali (il cosiddetto *chem-sex*) oltre che con la sifilide (2). Le analisi virologiche delle sequenze di HCV nei casi di epatite acuta C hanno consentito di rilevare come esistano dei *network* di trasmissione che determinano delle vere e proprie epidemie in gruppi più o meno vasti di MSM. Nell'ambito di queste epidemie è frequente anche la reinfezione di soggetti guariti spontaneamente o dopo terapia, che arrivano a toccare un'incidenza del 7.8-15.2% in Europa e del 2.6% in Canada (1-2). La prevalenza della reattività anti-HCV nella popolazione con HIV italiana è stata illustrata nella coorte ICONA (Figura 2). Un'analisi dei dati della coorte HIV italiana ICONA su 4059 casi di pazienti anti-HCV - arruolati nella coorte dal 1997 al 2016 - ha valutato l'epidemiolo-

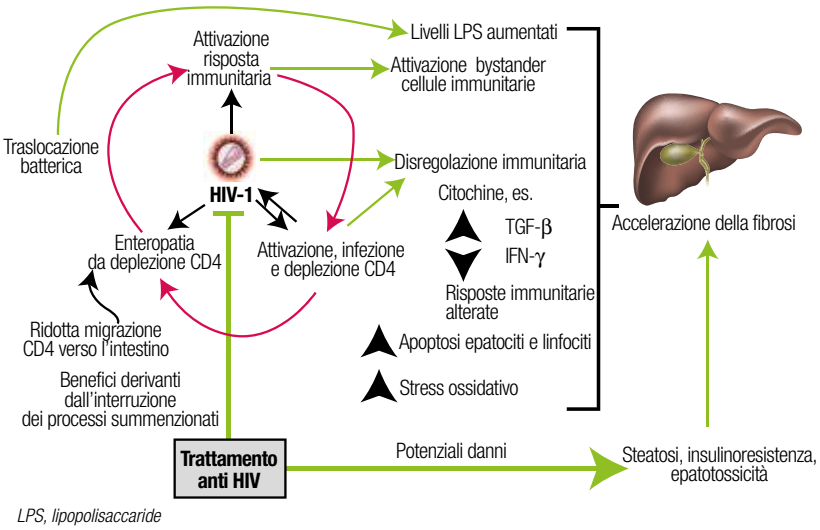
L'incidenza dell'infezione da HCV nella coorte ICONA si è ridotta nelle persone che usano droghe per via endovenosa, mentre è rimasta stabile tra gli MSM HIV positivi

La progressione della malattia epatica da HCV nelle persone HIV positive è più rapida anche nell'era delle terapie antiretrovirali di combinazione

gia delle nuove infezioni da HCV in soggetti con infezione da HIV, identificando un rischio generale di nuove infezioni pari al 6 per 1000 anni persona di follow up. Nei soggetti MSM l'incidenza è risultata pari a 7 per 1000, nei soggetti tossicodipendenti per via endovenosa (ev) pari a 72 per 1000. L'incidenza di infezione nella coorte ha subito un decremento dall'1.6% nel 1997-2000 allo 0.4% al 2013-2016, osservato anche nel gruppo a rischio dei tossicodipendenti per via ev dal 17% del triennnio 1997-2000 all'1% nel triennio 2013-2016; al contrario l'incidenza in MSM è risultata stabile (0.8%) nel primo triennio e nell'ultimo (0.8%) (3). Lo stesso *report* ha identificato nei pazienti con sovrainfezione da HCV in HIV una probabilità di progressione a cirrosi pari al 30% a 10 anni, indice della più elevata progressione di malattia nel contesto della superinfezione da HCV in HIV (3). Questo dato è stato anche confermato negli MSM HIV+ europei con infezione acuta acquisita nell'ambito di questa recente epidemia, nei quali è stato osservato sviluppo di fibrosi F2 nel 39% dopo 3 anni dall'infezione acuta (4). Questi dati supportano il trattamento precoce e la sorveglianza dei casi di epatite acuta C in pazienti con infezione da HIV.

FIGURA 3

Influenza dell'HCV e della terapia anti-HCV sul fegato nella coinfezione da HIV



LPS, lipopolisaccaride

Kim RY, Chung RT. Gastroenterology 2009;137:795– 814

Storia naturale

Al di là dei recenti dati sulla rapida progressione delle superinfezioni da HCV in HIV, esiste una corposa letteratura derivante soprattutto da studi di coorte, oltre che da numerosi ma datati studi trasversali caso controllo sui dati istologici, che dimostra una più rapida progressione della malattia

TABELLA 1

Impatto della coinfezione da HCV sulla malattia da HIV e sulle comorbilità

	Esposizione ad HCV (HCVAb+ vs HCVAb-)	Replicazione attiva HCV (HCVAb+ HCVRNA+ vs HCVAb+ HCVRNA-)
Più rapida progressione della malattia da HIV	Si[1]	
Ridotto recupero di CD4 in cART	Si[2]	Si[3]
Ridotta soppressione di HIV-RNA	Si[4]	
Progressione verso insufficienza renale	Si[5]	Si[6]
Incidenza più elevata di fratture osteoporotiche	Si[7]	
Incidenza più elevata di eventi cardiovascolari	Si[8]	
Incidenza più elevata di diabete	Si[9]	
Più elevata mortalità per cause non AIDS correlate extraepatiche	Si[10]	Si[11]

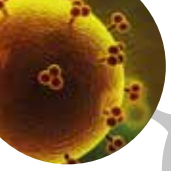
1. Greub, Lancet, 2000, Piroth, J Viral Hepat, 2000 De Luca et al, Arch Intern Med, 2002), Herrero Martinez E JID 2002, Dorrucci AIDS 2004; Braitsein JID 2006;; 2. Lincoln, HIV Med, 2003; 3. Potter M AIDS 2010; 4. Pulido AIDS Review 2012; Hua L AIDS 2013; 5. Izzedine AIDS 2009; Lucas JID 2013; 6. Peters AIDS 2012; Mocroft A PLOS One 2012; Lucas JID 2013; 7. Lo Re Hepatology 2012; Maalouf J Bon Min Res 2013, Casado Osteopos Int 2014; 8. Erqou S CROI 2014; 9. Howard AA JAIDS 2014; Butt AA AIDS 2009; Jain MK HIV Med 2007; Butt AA Hepatology 2004;10. Mallet V CROI 2014; 11. Grint D CROI 2014

da HIV, riduce questo effetto sfavorevole. Tuttavia sia per un effetto epatotossico diretto di molti farmaci usati in passato, sia per l'impatto metabolico di alcuni farmaci anti-HIV che inducono dislipidemia, insulinoresistenza e quindi steatosi, sia per la persistenza di un'attività infiammatoria non controllata dalla terapia antiretrovirale, la progressione della malattia epatica da HCV in PLHIV è sensibilmente più rapida rispetto alla popolazione non HIV, anche nell'era delle terapie antiretrovirali di combinazione (5-12).

da HCV verso la cirrosi ed il cancro del fegato nei pazienti con infezione da HIV, con un rischio relativo pari a 2.07; [IC 95% 1.40–3.07], una più rapida progressione della cirrosi verso lo scompenso [RR: 6.14 [IC 95% 2.86–13.20] ed una maggiore mortalità dei pazienti con cirrosi scompensata e con cancro del fegato in presenza di infezione da HIV (5-12). Il meccanismo con cui l'infezione da HIV accelera l'evoluzione della malattia epatica è multifattoriale e dipende dall'azione diretta del virus sulle cellule stellate e da una serie di meccanismi indiretti illustrati in figura 3. La terapia antiretrovirale, sopprimendo la replicazione di HIV e determinando un incremento dei linfociti CD4 ed una parziale restaurazione delle alterazioni immunitarie indotte

La coinfezione da HCV è stata inoltre associata ad una serie di manifestazioni extraepatiche più frequenti nella popolazione con infezione da HIV che nella popolazione generale nell'ambito di studi caso controllo che hanno confrontato l'incidenza o la prevalenza di alcuni outcome tra i PLHIV con e senza esposizione ad HCV, dimostrata

La coinfezione da HCV si associa a una maggiore frequenza di manifestazioni extraepatiche nella popolazione con infezione da HIV



dalla presenza di reattività anticorpale (Tabella 1). Tuttavia l'associazione tra esposizione ad HCV ed alcune di queste variabili può riflettere semplicemente le differenze tra gruppi a rischio diversi, data l'enorme differenza di prevalenza dell'infezione da HCV tra i soggetti con storia di esposizione a droghe endovena e i soggetti con esposizione sessuale. Più convincenti sul ruolo di HCV come cofattore di outcome extraepatici sono gli studi che hanno confrontato le popolazioni di soggetti con infezione da HCV risolta spontaneamente o dopo terapia (anti-HCV+HCV-RNA-) con i soggetti con infezione persistente da HCV, dimostrando in questi ultimi più elevata prevalenza di danno renale, più lenta soppressione della replicazione da HIV in terapia antiretrovirale e maggiore mortalità per cause extraepatiche indipendenti dall'infezione da HIV.

Screening e gestione della coinfezione da HCV in HIV positivi

Tutti i soggetti con infezione da HIV dovrebbero essere sottoposti a screening per anticorpi anti-HCV indipendentemente dal gruppo a rischio, in considerazione della prevalenza 6 volte più elevata dell'infezione da HCV rispetto alla popolazione generale anche nei soggetti eterosessuali. I soggetti con reattività anti-HCV dovrebbero essere sottoposti a ricerca di HCV-RNA per identificare quelli con infezione cronica. In presenza di negatività del test, la ricerca di HCV-RNA deve essere ripetuta dopo un mese. I pazienti con negatività della ricerca di HCV-RNA in due prelievi possono essere considerati come esposti ma non infetti. La ricerca di HCV-RNA va effettuata anche in assenza di reattività anti-HCV nei soggetti con recente comparsa di ipertransaminasemia, soprattutto se appartenenti a gruppi ad alto rischio (MSM promiscui e tossicodipendenti con uso attivo di farmaci per via endovenosa), nell'ipotesi di una recente acquisizione dell'infezione, e nei soggetti con CD4 < 200/mmc nell'ipotesi di una perdita di reattività anticorpale correlata all'immunodepressione.

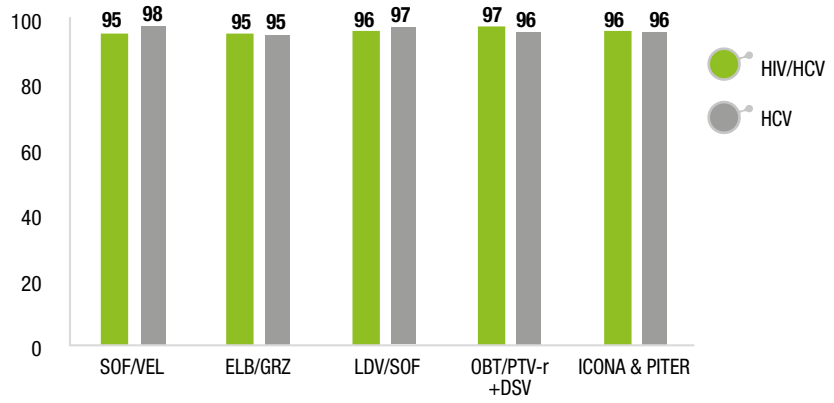
I soggetti con infezione cronica presentano una reattività per HCV-RNA in almeno un prelievo. Nel dubbio di un'epatite acuta occorre ripetere il prelievo dopo 4 settimane; se non si osserva un decremento di almeno 2 logaritmi si può ritenere il paziente come affetto da infezione cronica, in caso contrario occorre eseguire un ulteriore prelievo a tre mesi di distanza: se positivo il paziente può considerarsi come affetto da epatite cronica (12).

Il percorso diagnostico dei pazienti con infezione da HIV è sostanzialmente lo stesso dei pazienti con monoinfezione da HCV (14-16).Un particolare rilievo ha l'anamnesi farmacologica: occorre identificare i farmaci assunti dal paziente per uso terapeutico ma anche voluttuario, eventuali prodotti di erboristeria ed integratori nonché alcune bevande che possono interferire con l'assorbimento dei farmaci come il succo di pompelmo o il The verde. In questo ambito un'attenta considerazione merita l'anamnesi relativa alla terapia antiretrovirale. Vanno raccolti tutti gli schemi terapeutici eseguiti, le ragioni di *switch* terapeutico e i risultati di eventuali test di resistenza nonché, se disponibili, i

Rispetto alla popolazione generale, la prevalenza dell'infezione da HCV è 6 volte più elevata nei soggetti HIV positivi anche eterosessuali

FIGURA 4

Tassi di SVR12 alle combinazioni disponibili di farmaci antivirali negli studi registrativi e nella vita reale in persone con infezione da HCV genotipo 1 stratificate per la presenza di coinfezione da HIV



Wyles D, et al, EASL 2016; Feld J, et al, NEJM 2016; Rockstroh J, et al, Lancet HIV 2015; Zeuzem S, et al, Annals Int Med 2015; Naggie S, et al, NEJM 2015; Afdhal N, et al, NEJM 2014; Rockstroh J, et al, IAS 2016; Feld J, et al, NEJM 2014; D'Arminio Monforte A, et al. Plos One 2017; Kondili L, et al. EASL 2017

dati sul genotipo del recettore per CCR5 in modo da poter avere tutti gli elementi per poter eventualmente modificare una terapia anti-HIV, se necessario, e poter prescrivere la terapia anti-HCV.

Trattamento della coinfezione HCV in HIV

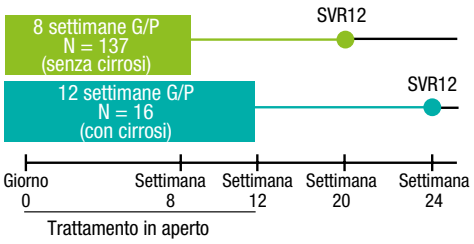
I dati degli studi registrativi e degli studi di coorte non hanno identificato differenze di efficacia tra pazienti con e senza infezione da HIV per quanto riguarda tutti gli schemi attualmente disponibili (Figura 4) e anche per la combinazione glecaprevir/pibrentasvir nel recente studio presentato all'EASL (Figura 5) (5-7, 14,17). Pertanto l'epatite cronica da HCV va trattata nel paziente con infezione da HIV con le stesse schedule terapeutiche impiegate nel soggetto senza infezione da HIV. Esiste controversia tra le raccomandazioni statunitensi e quelle europee sull'impiego di schemi a 8 settimane con combinazione ombitasvir/patitaprevir/ritonavir e dasabuvir nei soggetti senza fibrosi avanzata (F0-F2) ed infezione da genotipo 1b, e con combinazione sofosbuvir/ledipasvir nei soggetti con infezione da genotipo 1 senza malattia avanzata (F0-F2) e con HCV-RNA < 6 milioni UI/mL. Questo accorciamento della terapia è ammesso dalle raccomandazioni europee nei pazienti con infezione da HIV come nei soggetti senza infezione da HIV sulla base dei numerosi dati di trial clinici e di *real life*, che non ne hanno messo in evidenza una ridotta efficacia, mentre non è ammesso dalle raccoman-

Gli studi registrativi e di coorte non hanno evidenziato differenze di efficacia dei regimi anti-HCV tra pazienti con e senza infezione da HIV

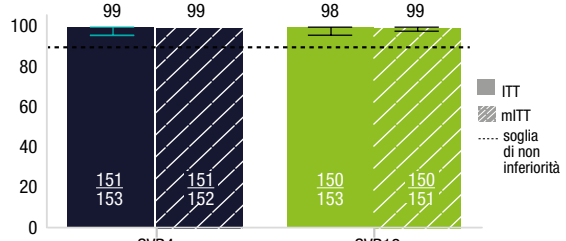
FIGURA 5

EXPEDITION-2: Efficacia e tollerabilità di glecaprevir/pibrentasvir (G/P)

DISEGNO DELLO STUDIO



RISULTATI DELLO STUDIO



	SVR4	SVR12
Breakthrough	1	1
Recidiva	0	0
Dati mancanti	0	1*
Interruzioni	1	1

mITT, popolazione ITT modificata, esclude i pazienti con fallimento non virologico
** un paziente senza fissa dimora con SVR4 ha mancato la visita di settimana 12 post-trattamento*

No terapia ARV al basale, n (%)	9/137 (7)	0
Terzo farmaco ARV		
Raltegravir	39 (29)	6 (38)
Dolutegravir	62 (45)	5 (31)
Rilpivirina	27 (20)	5 (31)
Elvitegravir/cobi	1 (1)	0
Darunavir/r	0	0
Lopinavir/r	0	0

- SVR12 del 100% (136/136) nei pazienti senza cirrosi trattati per 8 settimane
- SVR12 del 93% nei pazienti con cirrosi trattati per 12 settimane all'analisi mITT
  - Un paziente cirrotico GT3a con fallimento virologico durante trattamento alla settimana 8
    - NS3: nessun polimorfismo al basale; Y56H al fallimento
    - NS5A: A30V al basale; S24F e M28K (no A30V) al fallimento

Rockstroh J, et al EASL 2017

Le linee guida europee ammettono l'accorciamento a 8 settimane della terapia anti-HCV anche nei pazienti con coinfezione HIV/HCV

dazioni statunitensi solo per i soggetti afroamericani e/o con infezione da HIV in ragione dei risultati deludenti di un braccio dello studio ALLY 1 che prevedeva il trattamento con sofosbuvir e daclatasvir di soggetti con infezione da HIV, includendo anche pazienti con cirrosi.

Per quanto riguarda il trattamento dell'epatite acuta, sono consigliati dalle raccomandazioni statunitensi gli stessi schemi impiegati nei soggetti con malattia cronica mentre le raccomandazioni europee ammettono schemi accorciati a 8 settimane di terapia con sofosbuvir ed inibitori di NS5A. L'eliminazione e il controllo dell'infezione nella popolazione con infezione da HIV ha importanti implicazioni di salute individuale, essendo associata a un decremento della mortalità per epatopatia e del tasso di ricoveri per malattie epatiche e ad un possibile decremento di diverse condizioni extraepatiche (diabete, malattia renale ecc.); accanto a questi benefici una riduzione della circolazione del virus e delle nuove infezioni è un obiettivo possibile che ha importanti implicazioni di sanità pubblica.

Interazioni farmacologiche tra farmaci antiretrovirali e farmaci anti-HCV

Il problema più rilevante relativo al trattamento dei soggetti con infezione da HIV è la possibilità di interazioni con i farmaci impiegati nel trattamento dell'infezione da HCV.

TABELLA 2

Interazioni farmacologiche tra farmaci anti-HCV e antiretrovirali

		SOF	SOF/LDV	SOF/VEL	3D	GZR/EBR	DCV	SIM
NNRTIs	Abacavir	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
	Emtricitabina	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
	Lamivudina	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
	Tenofovir	◆	■	■	◆	◆	◆	◆
NNRTIs	Efavirenz	◆	■*	●	●	●	■	●
	Etravirina	◆	◆	●	●	●	■	●
	Nevirapina	◆	◆	●	●	●	■	●
	Rilpivirina	◆	◆*	◆*	■	◆	◆	◆
Inibitori della proteasi	Atazanavir; atazanavir/r, atazanavir/cobicistat	◆	◆*	◆*	■*	●	■	●
	Darunavir/r; darunavir/cobicistat	◆	◆*	◆*	■*	●	◆	●
	Lopinavir/r	◆	◆*	◆*	●	●	◆	●
Inibitori dell'integrasi/entry	Dolutegravir/r	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
	Elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/ tenofovir/disoproxil fumarato	◆	■*	■*	●	●	■	●
	Elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/ alafenamide	◆	◆	◆	●	●	■	●
	Maraviroc	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆
	Raltegravir	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆

SOF, sofosbuvir; SOF/LDV, sofosbuvir/ledipasvir; SOF/VEL, sofosbuvir/velpatasvir; 3D, ombitasvir + paritaprevir-r e dasabuvir; GZR/EBR, grazoprevir/elbasvir; DCV, daclatasvir; SIM, simeprevir; r, ritonavir.

◆ Non sono attese interazioni clinicamente significative

■ Interazioni potenziali che possono richiedere aggiustamenti di dosaggio, modificare il timing di somministrazione o rendere necessario un monitoraggio più stretto

● Farmaci che non devono essere somministrati

EASL. J Hepatol 2017

La tabella 2 riporta le potenziali interazioni tra i farmaci antiretrovirali e i farmaci anti-HCV. Ovviamente occorre anche tenere conto di possibili interazioni complesse con farmaci prescritti per patologie concomitanti e far riferimento a siti web specializzati (http://www.hep-druginteractions.org, Università di Liverpool) o a farmacologi clinici e farmacisti.

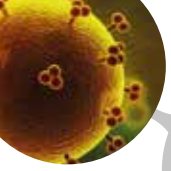
Sorveglianza dopo l'eradicazione

Le percentuali di risposta virologica sostenuta, ovvero di persistenza della negatività della ricerca di HCV-RNA a 12 settimane dalla fine della terapia anti-HCV, sono elevate e superano il 95% sia negli studi registrativi che nella vita reale.

Una volta raggiunta l'eradicazione occorre proseguire i controlli indicati nei pazienti senza coinfezione da HIV sulla base della stadiazione pre-trattamento della malattia epatica (16).

Dopo la guarigione vanno continuati i controlli per il monitoraggio di efficacia e tollerabilità della terapia anti-HIV in tutti i pazienti secondo le cadenze usuali (ogni 3-6 mesi).

Dopo la guarigione, nei soggetti con persistenza di comportamenti a rischio, la reattività per HCV-RNA va controllata ogni 6-12 mesi o in presenza di ipertransaminasemia, in modo tale da identificare precocemente eventuali reinfezioni: negli altri soggetti, tenendo conto che il rischio di reinfezione in questa categoria è 1000 volte superiore alla popolazione generale, l'HCV-RNA può essere controllato ogni 12-24 mesi (1).



Conclusioni

I soggetti con infezione da HIV presentano una prevalenza e un'incidenza di infezione e reinfezione da HCV molto più elevata della popolazione generale, una più rapida progressione di malattia, assumono sempre la terapia antiretrovirale e molto frequentemente farmaci ad uso terapeutico o voluttuario che hanno potenziali interazioni con i farmaci anti-HCV. In tal senso costituiscono ancora una popolazione speciale nell'universo dei soggetti con infezione da HCV.

L'universalità dello *screening* per HCV e l'efficacia delle terapie anti-HCV ne fanno anche una delle popolazioni in cui l'eliminazione e il controllo dell'infezione da HCV è un obiettivo raggiungibile a breve termine.

La reattività per HCV-RNA deve essere controllata periodicamente in presenza di ipertransaminasemia, soprattutto nei soggetti con persistenza di comportamenti a rischio

Bibliografia

1. Platt L, Easterbrook P, Gower E, et al. Prevalence and burden of HCV co-infection in people living with HIV: a global systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis 2016;16:797-808.
2. Ghisla, Scherrer AU, Nicca D, et al. Incidence of hepatitis C in HIV positive and negative men who have sex with men 2000-2016: a systematic review and meta-analysis. Infection 2017;45:309-321.
3. Puoti M,Lorenzini P, Cozzi-Lepri A, et al. Incidence and progression to cirrhosis of new hepatitis C virus infections in persons living with human immunodeficiency virus. Clin Microbiol Infect 2017;23:267.e1-267.e4.
4. Steininger K, Boyd A, Dupke S, et al HIV-positive men who have sex with men are at high risk of development of significant liver fibrosis after an episode of acute hepatitis C.J Viral Hepat. 2017 Apr 25. doi: 10.1111/jvh.12707. [Epub ahead of print].
5. Arends J, Lieveld FI, Boeijen LL, et al Natural history and treatment of HCV/HIV coinfection: Is it time to change paradigms? J Hepatol 2015;63:1254-62.
6. Sulkowski M. HCV-HIV co-infected patients: no longer a 'special' population? Liver Int 2016;36:43-46.
7. Mandorfer M, Schwabl P, Steiner S, et al. Advances in the management of HIV/HCV coinfection. Hepatol Int 2016;10:424-35.
8. Sacchi P, Cima S, Zuccaro V, et al. Understanding the mechanisms of fibrogenesis in HIV/HCV-coinfected patients: implications for clinical practice. AIDS Rev 2015;17:159-70.
9. Puoti M, Moioli MC, Travi G, Rossotti R. The burden of liver disease in human immunodeficiency virus-infected

La coinfezione da HCV nei pazienti HIV positivi
Punti fermi e questioni aperte

Tutte le persone con infezione da HIV dovrebbero essere sottoposte a screening per anticorpi anti-HCV indipendentemente dal gruppo a rischio

L'epatite cronica C nei pazienti con infezione da HIV deve essere trattata con gli stessi schemi terapeutici impiegati nel soggetto monoinfetto

Universalità dello screening ed efficacia dei trattamenti anti-HCV possono permettere il controllo dell'infezione da HCV anche in questa popolazione di pazienti

patients. Semin Liver Dis 2012;32:103-13.
10. Puoti M, Rossotti R, Garlaschelli A, Bruno R. Hepatocellular carcinoma in HIV hepatitis C virus. Curr Opin HIV AIDS 2011;6:534-8.
11. Puoti M, Nasta P, Gatti F, et al. HIV-related liver disease: ARV drugs, coinfection, and other risk factors. J Int Assoc Physicians AIDS Care (Chic). 2009;8:30-42.
12. Soriano V, Puoti M, Garcia-Gascó P, et al. Antiretroviral drugs and liver injury. AIDS 2008;22:1-13.
13. EuropeanAIDS Treatment Network (NEAT) Acute Hepatitis C Infection Consensus Panel. Acute hepatitis C in HIV-infected individuals: recommendations from the European AIDS Treatment Network (NEAT) consensus conference. AIDS 2011;25:399-409.
14. EuropeanAssociation for Study of L, Asociacion Latinoamericana para el Estudio del H. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. J Hepatol 2015;63:237-64.
15. Mussini C, Lorenzini P, Puoti M, et al. Prognostic value of the Fibrosis-4 Index in Human Immunodeficiency Virus type-1 infected patients initiating antiretroviral therapy with or without Hepatitis C Virus. PLoS One 2015 Dec 7;10(12):e0140877.
16. EuropeanAssociation for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2015. J Hepatol 2015;63:199–236
17. 17. d'Arminio Monforte A, Cozzi-Lepri A, Ceccherini-Silberstein F, et al. Access and response to direct antiviral agents (DAA) in HIV-HCV co-infected patients in Italy: Data from the Icona cohort. PLoS One 2017 May 17;12(5):e0177402.

HCV e coinfezioni con HBV e HEV

Coinfezione HCV/HBV

Il virus della epatite C (HCV) condivide con il virus della epatite B (HBV) le vie di trasmissione; entrambi infatti si trasmettono per via parenterale in misura pressoché analoga e per via sessuale; in quest'ultimo caso HBV si trasmette con maggiore efficienza. Il verificarsi di una infezione da entrambi i virus non è dunque un evento raro in aree ad endemia elevata o in soggetti esposti a rischio di acquisire entrambe le infezioni, quali coloro che fanno uso di droghe per via iniettiva (PWID) (con o senza coinfezione HIV) o praticano attività sessuale a rischio. La prevalenza di infezione B/C è stimata tra il 3 e il 20% tra i soggetti HBsAg positivi e tra il 2 e il 10% tra i soggetti HCV positivi. Nelle coorti ad alto rischio, in particolare i PWID, va sempre ricercata la infezione da virus Delta (HDV), che spesso realizza una infezione tripla HBV/HCV/HDV, con o senza coinfezione da HIV (1,2).

La coinfezione B/C non è un evento insolito in aree a endemia elevata e in specifici contesti comportamentali di rischio

Interazione tra i virus e outcome clinico

La coinfezione B/C comporta una interazione tra i due virus, che si traduce in un prevalere dell'uno o dell'altro, talora con andamento alterno nel tempo, o anche in una replica virale sostenuta di entrambi i virus. I dati sulla dinamica della infezione acuta non sono numerosi. Si possono prevedere tre eventualità:

- acquisizione contemporanea di entrambi i virus;
- infezione acuta da HCV in un portatore cronico di HBV;
- infezione acuta da HBV in un portatore cronico di HCV.

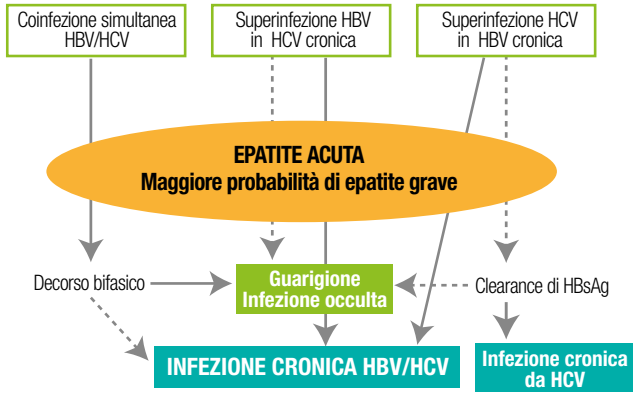
La Figura 1 riassume i possibili *outcome* delle varie modalità di infezione.

La coinfezione simultanea con entrambi i virus esita frequentemente in guarigione. Di norma, il virus che sovrainfetta inibisce il virus pre-esistente; tuttavia l'epatite acuta che ne risulta ha un decorso clinico più grave rispetto alla forma corrispondente da monoinfezione ed il rischio di epatite fulminante è più elevato.

La sovrainfezione da HCV può indurre la *clearance* di HBsAg; tuttavia *follow-up* prolungati mostrano un alto tasso di cirrosi ed epatocarcinoma in questi pazienti.

Studi clinici trasversali in pazienti con infezione cronica mostrano la soppressione dell'uno

FIGURA 1 Modalità della coinfezione B/C ed outcome clinico-virologico



o dell'altro virus in percentuali variabili. Quando i pazienti sono seguiti con prelievi seriati per un anno, si evidenzia una interazione dinamica, con numerose modifiche dello stato replicativo (3). In generale, la coinfezione B/C ha un *outcome* peggiore rispetto alle relative monoinfezioni; tuttavia esistono dati contrastanti in letteratura, probabilmente perché i fattori di comorbidità (alcol, diabete, fumo, ecc.) non sono analizzati.

La tabella 1 riassume i dati di due metanalisi riguardo il rischio di epatocarcinoma (4,5).

Terapia

Gli studi di terapia con IFN o peg-IFN avevano segnalato la possibilità di riattivazione della infezione da HBV a seguito della soppressione di HCV.

L'avvento degli antivirali ad azione diretta (DAA) ha esteso le indicazioni al trattamento assicurando una efficacia > del 90% anche in presenza di coinfezione B o HIV. Una serie di *case report* ha suscitato il dibattito sul rischio di riattivazione di HBV, che dava luogo a fluttuazioni asintomatiche della viremia o anche ad epatiti gravi. I tipici *pattern* di riattivazione sono mostrati nella Figura 2. Lo scorso anno l'FDA ha lanciato un *warning* sulla scorta di 24 casi descritti in letteratura (6).

La sovrainfezione da HCV è associata a elevati tassi di cirrosi ed epatocarcinoma dopo clearance di HBsAg

Una recente metanalisi mostra un tasso del 12.2% di riattivazioni in 779 pazienti HBsAg positivi e infezione da HCV trattata con DAA; la quasi totalità delle riattivazioni avveniva tra la settimana 4 e la 12 di terapia (7).

Nei pazienti HBsAg negativi/anti HBc positivi la riattivazione era segnalato in 3 *case report* su 130 pazienti analizzati. Va sottolineata che la definizione di riattivazione era variabile tra gli studi esaminati o addirittura non riportata.

In uno studio prospettico italiano (8) in 29 pazienti B/C, dei quali 25 con cirrosi, la riattivazione di HBV si è verificata a seguito del trattamento con DAA in 5 di 13 pazienti che non assumevano analoghi anti-HBV; tutti hanno ricevuto terapia con analoghi, ma due di essi hanno presentato scompenso con ittero e ascite.

L'EASL raccomanda di testare tutti i pazienti HCV positivi per HBsAg, anti-HBc ed anti-HBs e di iniziare un analogo anti-HBV nei pazienti HBsAg positivi o comunque viremici, insieme al trattamento per HCV; per i restanti pazienti è raccomandato il monitoraggio di ALT in corso di terapia (9).

TABELLA 1

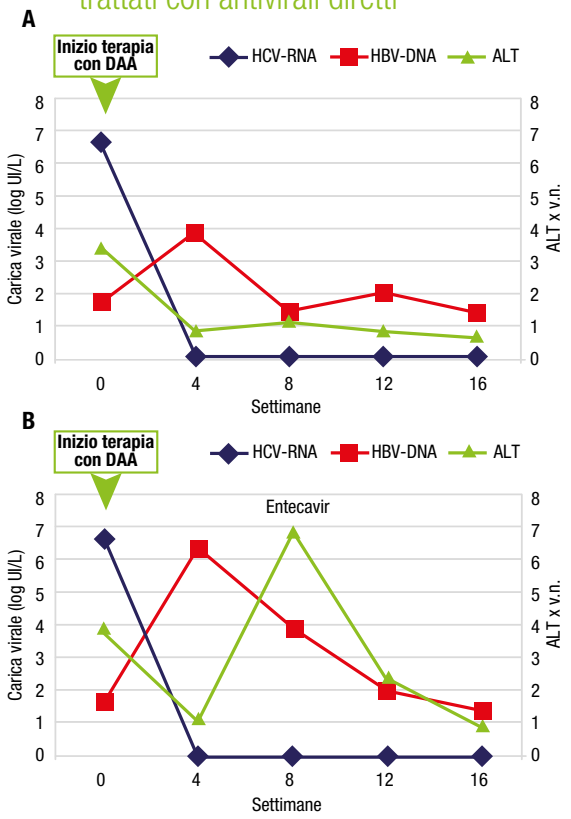
Stima del rischio di epatocarcinoma in pazienti HBV o HCV monoinfetti e in pazienti coinfetti B/C

	n. di studi	Monoinfezione HBV	Monoinfezione HCV	Coinfezione HBV/HCV
Donato et al.	32	20.4 (18-23)	23.6 (20-28)	135 (80-242)
Cho et al.	22	23.4 (17-32)	27.6 (20-38)	51.1 (34-77)

Sono riportati i dati di due metanalisi come OR (intervalli di confidenza 95%)

FIGURA 2

Pattern di riattivazione di HBV in pazienti portatori inattivi coinfetti con HCV trattati con antivirali diretti



A. Modesto e transitorio incremento dei livelli di HBV-DNA, in assenza di elevazione di ALT
B. Significativo incremento dei livelli di HBV-DNA seguito da elevazione di ALT (flare epatitico) che ha richiesto add-on di entecavir

Esiste un rischio di riattivazione dell'infezione inattiva da HBV in seguito a trattamento dell'infezione da HCV

Coinfezione HCV/HEV

Il virus della epatite E (HEV) è privo di *envelope* e possiede un genoma a RNA di circa 7.500 basi organizzato in 3 ORF. L'uomo è infettato da 4 genotipi, dei quali l'1 e il 2 sono endemici in paesi in via di sviluppo, dove sono trasmessi prevalentemente attraverso acqua e cibi contaminati o contatti interpersonali; è descritta anche la trasmissione verticale madre-neonato. I genotipi 3 e 4 sono responsabili di casi acuti nei paesi industrializzati; essi hanno un serbatoio animale (suini, ma anche conigli e cervi) che mantiene l'endemia. La trasmissione avviene per contatto diretto con gli animali (allevatori, veterinari) ed è ben documentata attraverso il consumo di carni suine poco cotte o insaccati; la stessa manipolazione di carni suine potrebbe comportare un rischio di contagio attraverso la contaminazione delle mani. La trasfusione di sangue è stata implicata in casi sporadici (10).

Fino a pochi anni orsono HEV era considerato responsabile unicamente di epatiti acute, molto simili come decorso clinico alla epatite A, con l'eccezione di una maggiore gravità nelle gravide.

Nell'ultimo decennio è emersa la possibilità di infezioni croniche da HEV, in particolare in un contesto di immunodepressione quale si realizza nei trapiantati d'organo, in pazienti con leucemie e linfomi o sottoposti a chemioterapia o in pazienti HIV positivi. E' stata inoltre documentata la capacità del virus di dare infezioni extraepatiche, in particolare a carico dei neuroni.

Studi sieroepidemiologici in Europa e negli Stati Uniti hanno dimostrato che la presenza nel plasma di anticorpi anti-HEV nella popolazione generale varia tra il 7 e il 20%, suggerendo una circolazione sostenuta del virus. In Euro-

TABELLA 2

Indicazioni per la ricerca della infezione da HEV

Pazienti immunocompetenti	ALT >300 UI/L Acuto su cronico Complicanze neurologiche (s. di Guillain-Barré; amiotrofia neuralgica) Conferma di DILI (Drug-induced liver disease)
Pazienti immunocompromessi	Tutte le condizioni precedenti Recipienti di trapianto d'organo Tumori solidi con ALT elevata Linfomi, leucemie con ALT elevata Progressione di malattia epatica non spiegata

pa la presenza di HEV-RNA è stata rilevata nel plasma di circa 1:1000–1:2000 donatori di sangue asintomatici nei paesi del Sud e di 1:4000–1:7000 nel Nord.
La prevalenza di anti-HEV era più elevata in soggetti con epatite cronica C rispetto alla popolazione generale in uno studio svedese; l'anamnesi di trasfusione e la fibrosi avanzata erano associati alla sieropositività per HEV. (10,11).

Diagnosi di infezione cronica da HEV

La diagnosi di infezione cronica da HEV si basa sul riscontro di HEV-RNA nel plasma e/o nelle feci per un periodo superiore a 6 mesi; la ricerca di anti-HEV IgM nel plasma può rivelarsi poco sensibile nei pazienti immunocompromessi. Lo studio delle cinetiche di *clearance* del virus dopo infezione acuta fa ritenere che la presenza di HEV-RNA a tre mesi sia già indicativa di infezione cronica. La evoluzione in cronicità avviene pressochè unicamente nei pazienti immunocompromessi (12).

La tabella 2 riassume le indicazioni alla ricerca della infezione da HEV nei pazienti immunocompetenti e nei pazienti immunocompromessi.

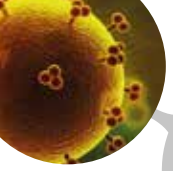
Manifestazioni cliniche della infezione cronica nel paziente epatopatico

Possiamo identificare due contesti principali:

- pazienti sottoposti a trapianto di fegato;
- pazienti con infezione acuta da HEV su epatopatia cronica.

Kamar e coll. (13) hanno descritto 14 casi di epatite acuta da HEV in pazienti con trapianto d'organo (3 trapiantati per cirrosi) e lo sviluppo di infezione cronica in 8 di essi. La biopsia epatica mostrava un tipico quadro di epatite cronica. Studi successivi hanno chiarito che l'infezione era trasmessa solo in una minoranza dei casi dalle trasfusioni o dall'organo trapiantato ed era presumibilmente dovuta al classico contagio per via orale (14). In uno studio olandese l'infezione da HEV era presente nel 3% dei riceventi trapianto di fegato, in due terzi dei quali l'infezione è stata documentata prima del trapianto attraverso l'analisi retrospettiva di sieri congelati (15).
In Europa e negli USA la prevalenza di infezione cronica da HEV nei trapiantati è di 1-3%. Tutti i casi sono dovuti al genotipo 3 di HEV; l'infezione cronica da genotipi 1 e

La prevalenza di anti-HEV sembra essere più elevata nei pazienti con epatite cronica C rispetto alla popolazione generale



Le infezioni da HEV possono cronicizzare nel contesto dell'immunodepressione e associarsi a manifestazioni extraepatiche

2 non è documentata. L'infezione cronica non comporta segni clinici particolari; i valori di ALT oscillano tra 100 e 300 UI/L, tuttavia la progressione della malattia epatica può essere rapida; sono descritti casi di scompenso già durante il primo anno, che ha comportato la necessità di trapianto; sono descritti casi di reinfezione del secondo organo trapiantato.

HEV in pazienti con epatopatia

L'associazione con la fibrosi epatica avanzata è confermata in uno studio spagnolo in pazienti HIV negativi con epatite da HCV (16). Uno studio trasversale (17) ha indagato la presenza di anti-HEV in 238 pazienti HIV positivi, dei quali il 59% era affetto da epatite cronica e il 19% aveva cirrosi. Anticorpi anti-HEV erano presenti nel 9% dei pazienti; l'analisi multivariata evidenziava una associazione con la presenza di cirrosi, suggerendo un ruolo di HEV nella progressione di malattia o in alternativa un rischio elevato del paziente cirrotico di contrarre l'infezione da HEV.

Il ruolo dell'infezione da HEV nel determinare progressione di malattia epatica in pazienti con epatiti croniche, non è ben chiarito. Nei paesi asiatici l'infezione acuta con genotipi 1 o 2 di HEV in pazienti con epatite cronica e cirrosi può causare scompenso e morte (18). Un approccio più rigoroso viene da uno studio prospettico caso-controllo che analizza la presenza di infezione da HEV quale causa di eventi clinici in una coorte di 1050 pazienti con fibrosi avanzata/cirrosi da HCV; controlli erano i pazienti che non presentavano eventi clinici. L'infezione da HEV non presentava differente prevalenza nei due gruppi (22.5% nei casi vs. 20.6% nei controlli), suggerendo che essa non aveva un ruolo nello scompenso (19).

Terapia

La ribavirina è attiva contro HEV. Il trattamento è indicato per l'epatite acuta in pazienti immunocompromessi o con sottostante epatite cronica, per ridurre il rischio di cronicizzazione o di epatite fulminante (14). Nel paziente trapiantato di fegato il trattamento della infezione cronica è mandatorio, allo scopo di evitare la progressione della fibrosi. La rimodulazione dell'immunosoppressione attraverso *switch* al micofenolato è raccomandata e potrebbe da sola provocare la *clearance* virale in circa il 30% dei pazienti. Un ampio studio francese esamina la terapia con ribavirina alla dose di 8 mg/Kg/die in una coorte di 59 trapiantati d'organo. La risposta era ottenuta in 46 pazienti (78%) con una durata mediana del trattamento di tre mesi; i pazienti *non-responder* sono stati ritrattati alla stessa dose per un periodo prolungato, ottenendo la *clearance* virale in tutti.

Prevenzione

Resta affidata a misure generiche. La raccomandazione a restringere l'uso di carni suine e di insaccati nei soggetti trapiantati o immunodepressi non è supportata da studi, tuttavia appare ragionevole raccomandare una cottura accurata delle carni ed un attento lavaggio delle mani e delle

suppellettili di cucina dopo la manipolazione di carni suine o di coniglio. Lo *screening* dei familiari conviventi è una ulteriore misura giustificata dalla potenziale trasmissione persona-persona. Un vaccino a subunità esiste in Cina dove è stato sperimentato in oltre 100.000 individui, ma non è stato registrato in Occidente.

Il riscontro di HEV-RNA nel plasma e/o nelle feci per un periodo superiore a 6 mesi pone diagnosi di infezione cronica da HEV

Ha collaborato Giuseppina Brancaccio, Malattie Infettive, Università della Campania "Luigi Vanvitelli", Napoli

Bibliografia

1. Caccamo G, Saffiotti R, Raimondo G. Hepatitis B virus and hepatitis C virus dual infection World J Gastroenterol 2014; 20:14559-14567.
2. Gaeta GB, Precone DF, Cozzi-Lepri A, et al. Multiple viral infections. J Hepatol 2006;44(1 Suppl):S108-13.
3. Raimondo G, Brunetto MR, Pontisso P, et al. Longitudinal evaluation reveals a complex spectrum. Of Virological Profiles in Hepatitis B Virus/Hepatitis C Virus–Coinfected Patients. Hepatology 2006;43:100-107.
4. Donato F, Boffetta P, Puoti M. A meta-analysis of epidemiological studies on the combined effect of hepatitis B and C virus infections in causing hepatocellular carcinoma. Int J Cancer 1998; 75: 347-354.
5. Cho LY, Yang JJ, Ko KP, et al. Coinfection of hepatitis B and C viruses and risk of hepatocellular carcinoma: systematic review and meta-analysis. Int J Cancer 2011;128:176-184.
6. Drug Safety Communication: FDA warns about risk of hepatitis B reactivating in some patients treated with direct-acting antivirals for hepatitis C. https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/ucm082193.html. Accessed 26 May 2017.
7. Chen G, Wang C, Chen J, et al. Hepatitis B reactivation in hepatitis B and C coinfected patients treated with antiviral agents: a systematic review and meta-analysis. Hepatology 2017;66:13-26..
8. Macera M, Stanzione M, Messina V, et al. Interferon-free regimens in HBsAg/anti-HCV patients: the need to control HBV replication to avoid HBV reactivation. Clinical Gastroenterology and Hepatology 2017 May 26. doi 10.1016/j.cgh.2017.05.032.
9. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2016. J Hepatol 2017;66:153-194.
10. Hartl J, Otto B, Madden RG, et al. Hepatitis E seroprevalence in Europe. A meta-analysis. Viruses 2016;8:211.
11. Mellgren A, Karlsson M, Karlsson M, et al. High seroprevalence against hepatitis E virus in patients with chronic hepatitis C virus. J Clin Virol 2017;88:39-45.
12. Pérez-Gracia MT, Suay-García B, García M, Mateos-Lindemann ML. Hepatitis E: latest developments in knowledge. Future Microbiol 2016;11:789-808.
13. Kamar N, Selves J, Mansuy JM, et al. Hepatitis E virus and chronic hepatitis in organ-transplant recipients. N Engl J Med 2008; 358:811–817.
14. Behrendt P, Steinmann E, Manns MP, Wedemeyer H. The

HCV e coinfezioni con HBV e HEV
Punti fermi e questioni aperte

La coinfezione B/C ha outcome peggiore rispetto alle singole monoinfezioni e si associa a maggior rischio di epatocarcinoma

Si raccomanda di testare tutti i pazienti HCV positivi per HBsAg, anti-HBc e anti-HBs prima di sottoporli al trattamento antivirale con DAA

E' stato ipotizzato il ruolo di HEV nella progressione della malattia da HCV e un rischio più elevato nel paziente con cirrosi da HCV di contrarre l'infezione da HEV

impact of hepatitis E in the liver transplant setting. J Hepatol 2014; 61:1418-29.
15. Haagsma EB, Niesters HG, van den Berg AP, et al. Prevalence of hepatitis E virus infection in liver transplant recipients. Liver Transplant 2009;15:1225-1228.
16. Riveiro-Barciela M, Buti M, Homs M, et al. Cirrhosis, liver tranplantation and HIV infection are risk factors associated with hepatitis E virus infection. PLoS One 2014; 9(7):e103028.
17. Jardi R, Crespo M, Homs M, et al. HIV, HEV and cirrhosis: evidence and possible link from eastern Spain, HIV Med 2012;13:379-83.
18. Ramachandran J, Eapen CE, Kang G, et al. Hepatitis, Superinfection produces severe decompensation in patients with chronic liver disease. J Gastroenterol Hepatol 2004;19:134-138.
19. Samala N, Wright EC, Buckler AG, et al. Hepatitis E virus does not contribute to hepatic decompensation among patients with advanced chronic hepatitis C. Clin Gastroenterol Hepatol 2016;14:896-902.
20. Kamar N, Izopet J, Tripon S, et al. Ribavirin for chronic hepatitis E virus infection in transplant recipients. New Engl J Med 2014;370:1111–1120.

Antivirali anti-HCV: profilo gestionale polifarmacologico

La convergenza di più infezioni virali nell'orbita epidemiologica di determinati comportamenti o gruppi a rischio determina la frequente presenza contemporanea di diverse infezioni virali croniche.

In particolare l'uso di droghe per via endovenosa è condiviso come fattore di rischio da HCV, HIV e HBV, e la stessa trasmissione per via sessuale è oggi ammessa come fattore di rischio in comune per le tre infezioni, benché, per quanto riguarda l'infezione da HCV, si tratta di una modalità riconosciuta in particolare negli ultimi anni e concentrata in specifici contesti comportamentali di rischio. In funzione della disponibilità di terapie specifiche da destinare alle singole infezioni, è altrettanto frequente quindi la necessità di assumere in contemporanea farmaci attivi nei riguardi non solo dell'infezione da HCV ma anche diretti al controllo della replicazione di HIV e/o HBV. In una visione prospettica occorre considerare come le tre realtà principali in questo ambito si connotino per tempi terapeutici diversi e quindi per un'eterogenea possibilità di sovrapposizione. Se è vero che i tempi di cura completa sono in media di tre mesi per l'infezione da HCV, è anche vero che per il virus HIV si tratta ancora di una terapia permanente, e lo stesso appare ormai il destino dell'infezione cronica da HBV nella maggior parte dei casi.

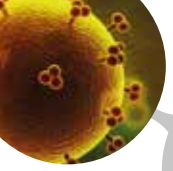
Ne emerge un panorama composito in cui le scelte strategiche devono tener conto del profilo individuale del paziente, delle comorbidità addizionali da cui è affetto, dello stato della fisiologia dei diversi sistemi, e quindi, in ultima analisi, di un calcolo della gerarchia delle priorità da soddisfare. In un'ottica epidemiologica è inoltre da contemplare il non raro verificarsi di reinfezione, la quale pone ulteriori quesiti in termini di strategia gestionale complessiva, in particolare sul versante della farmacoterapia dell'abuso da droghe, sia inteso nell'ambito dell'uso endovenoso che in quello di più recente definizione che fa riferimento all'assunzione di sostanze ad uso ricreativo in circostanze di rischio sessuale (*chem-sex*).

Lo sviluppo di interazioni farmacologiche è rilevante in un ambito caratterizzato dalla necessità di terapie permanenti, di terapia sostitutiva e dal consumo di sostanze

Antivirali anti-HCV (DAA) ed antiretrovirali

Benché in specifiche circostanze, nei pazienti con coinfezione HCV/HIV, la durata limitata di una terapia anti-HCV possa contemplare la possibilità di un esercizio terapeutico isolato, nella stragrande maggioranza dei casi la contemporaneità dell'impiego di antiretrovirali comporta la necessità di considerare eventuali interazioni farmacologiche. Gli antiretrovirali sono classificabili in funzione della specifica tappa replicativa del virus HIV che viene inibita, ed in tal senso distinguiamo gli inibitori nucleosidici/nucleotidici (N/NtRTI) e non-nucleosidici (NNRTI) della transcriptasi inversa, gli inibitori della proteasi (PI), gli inibitori dell'integrasi (INSTI) e gli inibitori dell'ingresso virale nella cellula bersaglio (EI).

Ad eccezione degli N/NtRTI, in tutte le altre classi troviamo diversi farmaci il cui profilo metabolico prevede l'intervento di isoenzimi del citocromo P450, ed in particolare del



CYP3A. In questo senso si intende sia la posizione di substrato che quella di inibitore (PI) o induttore (NNRTI).
Accanto alle interazioni inquadrabili nel contesto del complesso delle ossidasi a funzione mista (citocromo P450), che presentano un certo grado di prevedibilità in assenza di dati clinici, un ambito in veloce evoluzione è quello rappresentato dalle interazioni ascrivibili ai trasportatori di membrana, il cui impatto varia in funzione di diverse variabili e la cui conoscenza è al momento più limitata.

Inibitori della proteasi (PI)

Gli inibitori della proteasi anti-HIV si caratterizzano per la posizione di substrato del CYP3A e per la presenza di un *booster*, o potenziatore farmacocinetico, la cui presenza ha lo specifico scopo di inibire l'attività dello stesso iso-enzima. In tal senso è relativamente agevole la lettura delle interazioni con l'associazione ombitasvir/paritaprevir-ritonavir (OBT/PTV-r), nella quale lo stesso *booster* è già presente, e pertanto richiede, sul versante antiretrovirale, l'omissione dello stesso dal regime. In caso di co-somministrazione di darunavir (DRV) l'esposizione di quest'ultimo può risentirne in termini riduttivi e si raccomanda pertanto di associare i due farmaci laddove non siano presenti profili particolarmente compromessi in termini di mutazioni virali nel genoma codificante per la proteasi di HIV, ovvero una situazione in cui il margine fra l'esposizione farmacocinetica e la concentrazione minima da garantire ai fini della soppressione replicativa di HIV possa essere particolarmente ridotto (concetto del *quoziente inibitorio*).
Per quanto concerne daclatasvir (DCV), altro substrato del CYP3A, in presenza di atazanavir (ATV) con *booster* di ritonavir o cobicistat (RTV o COBI) il dosaggio di DCV va ridotto a 30 mg, mentre nessun aggiustamento del dosaggio è richiesto in presenza di DRV con *booster*.
Lo stesso simeprevir (SMV) è un substrato del CYP3A, e a causa di possibili tossicità dovute a sovraesposizione farmacocinetiche è controindicato con gli inibitori della proteasi anti-HIV. L'inibizione del trasportatore OATP1B è alla base invece della controindicazione della co-somministrazione della coformulazione grazoprevir/elbasvir (GZV/ELB) con i PI/*booster*, in quanto si registra una sovraesposizione farmacocinetica di GZV. Compatibili con la co-somministrazione insieme ai PI/*booster* sia il sofosbuvir (SOF) che sofosbuvir/ledipasvir (SOF/LDV), così come sofosbuvir/velpatasvir (SOF/VEL).

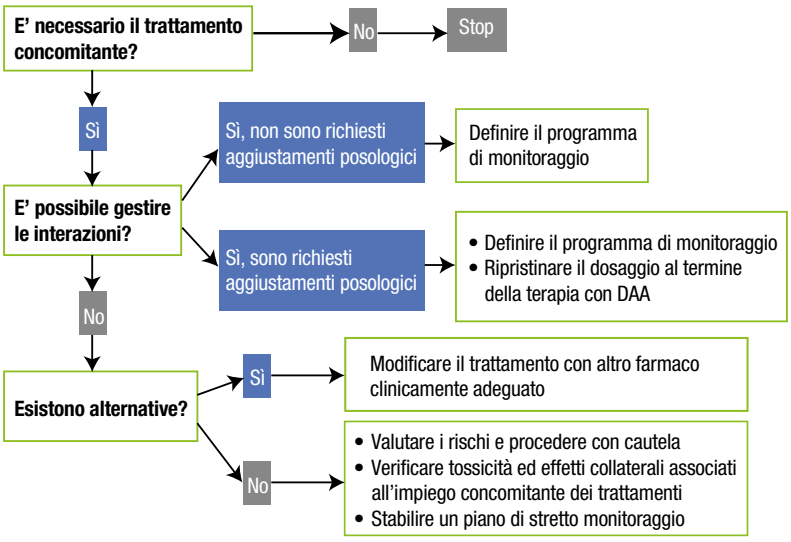
Inibitori Non Nucleosidici della Transcriptasi inversa (NNRTI)

Categoria di farmaci storicamente nota per le proprietà induttive di alcuni isoenzimi del citocromo P450, ed in particolare del CYP3A. In tal senso il capostipite di riferimento è l'efavirenz (EFV), la cui somministrazione contemporanea aumenta significativamente il metabolismo dei substrati del CYP3A. EFV è quindi controindicato per questo motivo in co-somministrazione con GZV/ELB, SOF/VEL e SMV, mentre nel caso di OBT/PTV-r la controindicazione è dovuta alla tossicità registrata. Nel caso di DCV è necessario

Le scelte strategiche devono tener conto del profilo individuale del paziente, delle comorbidità addizionali e delle priorità da soddisfare

FIGURA 1

Terapia con DAA: approccio graduale per la gestione delle interazioni farmacologiche



un aumento della dose di quest'ultimo da 60 a 90 mg, mentre per quanto concerne SOF la co-somministrazione è ammessa. Benché non vi siano dati in proposito, anche per quanto concerne la nevirapina (NVP) e l'etravirina (ETV), anch'esse dotata di proprietà induttive dell'attività metabolica del CYP3A, la co-somministrazione con i DAA anti-HCV presenta importanti ristrettezze che risparmiano di fatto solo il SOF e la co-formulazione SOF/LDV.

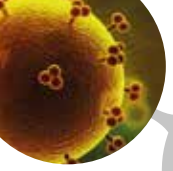
La rilpivirina (RPV) rappresenta senz'altro l'antiretrovirale di questa categoria che meglio si adatta alla co-somministrazione con i DAA anti-HCV. L'unica eccezione, pur non assoluta, è in co-somministrazione con OBT/PTV-r, in quanto l'inibizione del CYP3A da parte del RTV comporta una sovraesposizione farmacocinetica della RPV potenzialmente in grado di determinare un prolungamento dei tempi di conduzione atrio-ventricolare.

Inibitori Nucleosidici/ Nucleotidici della Transcriptasi inversa (N/NtRTI)

Farmaci caratterizzati sostanzialmente da un metabolismo fosforilativo e defosforilativo intracellulare, non hanno sostanziali rapporti metabolici con il sistema delle ossidasi a funzione mista (citocromo P450). L'unico farmaco a presentare alterazioni farmacocinetiche di dignità clinica è il tenofovir (TDF), la cui concentrazione plasmatica si correla in maniera e misura proporzionali al rischio di disfunzione tubulare e, in seconda istanza (probabilmente per eccessiva fosfaturia), al decremento della densità minerale ossea (BMD).

In tal senso vengono segnalati aumenti di esposizione farmacocinetica di TDF in caso di co-somministrazione con

Sono diversi i farmaci anti-HIV che condividono rapporti metabolici con il citocromo P450, in particolare del CYP3A



Occorre considerare gli effetti nefro-tubulari e ossei di tenofovir, farmaco che presenta interazioni farmacocinetiche di rilevanza clinica

SOF/LDV e SOF/VEL. Occorre comunque considerare che nei casi in cui la continuità terapeutica con TDF non sia vicariabile da altre opzioni, la ridotta durata della terapia anti-HCV rappresenta un fattore che non dovrebbe comunque essere in grado di apportare significativi mutamenti in termini di rischio complessivo di tossicità da TDF, a meno che non sussistano condizioni particolari. La recente disponibilità sul mercato del nuovo profarmaco dello stesso tenofovir, ovvero il tenofovir-alafenamide (TAF), permette di disporre delle stesse proprietà terapeutiche del farmaco senza determinare significativi insulti nefro-tubulari od ossei, e quindi in tal senso viene a costituire l'opzione ottimale in termini di compatibilità metabolica con qualsiasi regime anti-HCV.

Inibitori dell'integrasi (INSTI)

Gli inibitori dell'integrasi anti-HIV (INSTI) disponibili attualmente sul mercato sono il raltegravir (RAL), l'elvitegravir (ELV, solo nella forma di una co-formualzione comprendente anche il *booster* cobicistat, emtricitabina e tenofovir-disoproxil-fumarato o tenofovir-alafenamide, ELV/COBI/FTC/TDF o TAF) ed il dolutegravir (DTG).

Da un punto di vista metabolico i tre farmaci si distinguono per la misura in cui l'isoenzima CYP3A del citocromo P450 partecipa al loro metabolismo, vale a dire, in ordine decrescente, l'ELV viene soprattutto metabolizzato dal CYP3A ed in misura ridotta dagli enzimi glucuronanti del gruppo UGT, il DTG da entrambi i sistemi (CYP3A ed UGT), mentre RAL solo dagli enzimi glucuronanti.

ELV/COBI/FTC/TDF o TAF

Indipendentemente dalla presenza di TDF o TAF, l'azione di *booster* del COBI ne preclude la co-somministrazione con OBT/PTV-r, SMV, GZV/ELB, mentre in caso di DCV viene consigliata la riduzione del dosaggio di quest'ultimo da 60 a 30 mg, allo scopo di contrastare l'azione *booster* di COBI. In presenza di TDF, l'elevata esposizione farmacocinetica di quest'ultimo pone qualche riserva in caso di co-somministrazione con SOF/LDV e SOF/VEL, riserve che vengono meno in caso di TAF.

DGV e RAL

Entrambi questi INSTI sono del tutto compatibili con qualsiasi regime anti-HCV.

Inibitori dell'ingresso virale (EI)

Di fatto l'unico farmaco attualmente in uso in questa categoria è il maraviroc (MVC), antagonista del co-recettore virale CCR5 sulle cellule bersaglio e substrato della glicoproteina P (Pgp) e del CYP3A. Il farmaco, pur in presenza di *booster*, nell'area HIV non è mai stato in causa per eventuali effetti collaterali da sovraesposizione farmacocinetica, benché negli studi di fase 2, a dosaggi doppi rispetto a quelli impiegati convenzionalmente in clinica, abbia fatto registrare lievi effetti sull'equilibrio posturale.

A tal proposito le uniche segnalazioni in merito ad una vigilanza più stretta riguardano l'uso in co-somministrazione con SOF/LDV (per l'inibizione della Pgp) e con OBT/PTV-r (per inibizione del CYP3A).

Antivirali anti-HCV (DAA) e farmaci anti-HBV

Per quanto concerne gli inibitori nucleosidici/nucleotidici (N/NtRTI) in uso nella terapia soppressiva dell'infezione da HBV non c'è molto da segnalare, con l'eccezione della controindicazione all'uso concomitante di telbivudina e lamivudina (a causa di insufficiente risposta terapeutica registrata in studi di fase 2). Rimane inoltre la problematica legata all'impiego di TDF nella terapia dell'infezione cronica da HBV e della sovraesposizione farmacocinetica in caso di co-somministrazione con SOF/LDV o SOF/VEL. In un contesto in cui la terapia con TDF dell'infezione da HBV appare come un esercizio a tempo indefinito, da molti ritenuto necessario per l'intera durata della vita, in attesa che anche nell'area terapeutica anti-HBV venga definitivamente promosso il nuovo sale alafenamidico dello stesso farmaco (TAF), occorre tener conto dei potenziali effetti nefro-tubulari ed ossei che la co-somministrazione di questi regimi anti-HCV sortiscono appunto in associazione a TDF. Un calcolo rischio/beneficio in tal senso deve evidentemente anche tener conto della durata limitata della somministrazione del regime anti-HCV, motivo per cui la migliore strategia di associazione fra farmaci anti-HCV ed anti-HBV va stabilita soprattuto tenendo conto delle caratteristiche individuali dei pazienti ed in particolare dell'eventuale presenza di altri co-fattori in gioco nel determinismo di queste alterazioni.

Farmaci in uso nell'area delle tossicodipendenze

Il quadro complessivo si presenta come del tutto favorevole per quanto riguarda la co-somministrazione di regimi anti-HCV e i farmaci più comunemente in uso in questo contesto. Nulla da segnalare di fatto per quanto riguarda il metadone, vi sono tuttavia due circostanze in cui due regimi anti-HCV, SOF/LDV e OBT/PTV-r, possono associarsi ad aumento dell'esposizione farmacocinetica della buprenorfina e dei suoi metaboliti; trattandosi di un uso del tutto personalizzato di quest'ultima, occorre mettere in atto un monitoraggio di tipo individuale allo scopo di bilanciare l'equilibrio complessivo del paziente.

Non pone problemi la somministrazione di terapie anti-HCV e farmaci comunemente utilizzati per la terapia sostitutiva della tossicodipedenza

L'uso di benzodiazepine è piuttosto frequente in questo ambito, ma non sembrano esservi rilevanti interazioni con i DAA anti-HCV. L'area meno esplorata ed esplorabile appare quella del cosiddetto *chem-sex*, ovvero l'assunzione di sostanze psicoattive per fini vari in circostanze di rapporti sessuali. Metamfetamina, mefedrone e gamma-idrossibutirrato sono fra le sostanze più citate in proposito, fra l'altro distribuite in circuiti illegali e pertanto non titolate in termini farmaceutici. Farmaci caratterizzati dalla presenza di *booster* farmacocinetico (es. OBT/PTV-r o COBI nell'area HIV) sono evidentemente più a rischio di determinare incaute sovraesposizione di queste sostanze in questo ambito, così come è il caso dell'ecstasy, della cocaina e dei farmaci per la disfunzione erettile.

Al momento l'unico strumento preventivo in tal senso è rappresentato da una completa anamnesi farmacologica e comportamentale e dall'eventuale ricorso ad opzioni anti-HCV a rischio potenzialmente minore.

Ulteriori informazioni su:
http://www.hep-druginteractions.org

Bibliografia
Highlights for Prescribing Informations of Sofosbuvir, Sofosbuvir/Ledipasvir, Simeprevir, Paritaprevir/Ombitasvir/Ritonavir & Dasabuvir, Daclatasvir, Grazoprevir/Elbasvir, Sofosbuvir/Velpatasvir

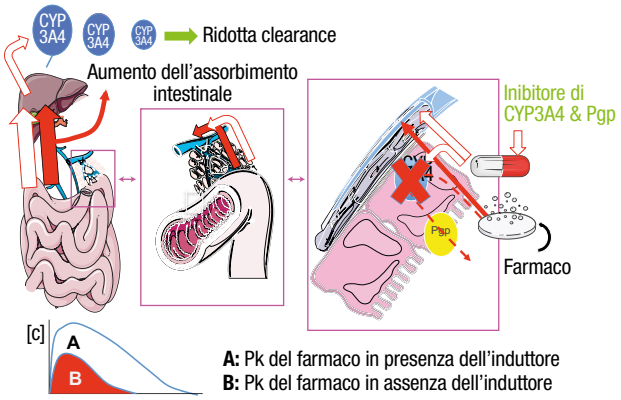
http://www.hep-druginteractions.org LAST REVIEW: June 18, 2017.
COPYRIGHT© 2017 THE UNIVERSITY OF LIVERPOOL. ALL RIGHTS RESERVED

https://www.drugbank.ca - DrugBank Version 5.0

Modelli di interazione farmacologica

La conoscenza dei meccanismi che regolano le interazioni tra farmaci rappresenta un valido aiuto per affrontare il percorso di trattamento quando ci si muove nella situazione delicata e complessa delle comorbidità

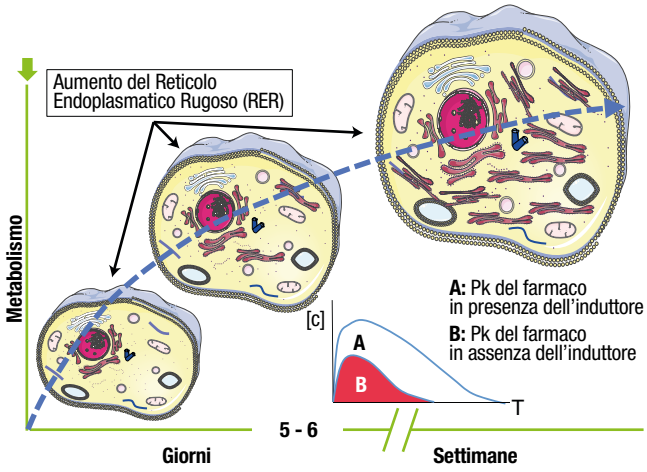
Inibizione del CYP3A4 e PGP



Meccanismo 1

L'inibizione dell'isoenzima CYP3A4 (più frequente) o di altri isoenzimi del sistema delle ossidasi a funzione mista (citocromo P450) comporta un maggiore assorbimento degli eventuali substrati ed una ridotta clearance degli stessi. Nell'immagine è descritta anche l'azione della glicoproteina P (Pgp) a livello intestinale; la Pgp agisce come pompa da estrusione dei propri substrati presenti all'interno della cellula, e la sua inibizione da parte degli stessi inibitori del CYP3A4 è un fenomeno relativamente frequente, e l'effetto delle due inibizioni consensuale. L'azione indipendente della Pgp è rappresentata nel Meccanismo 3.

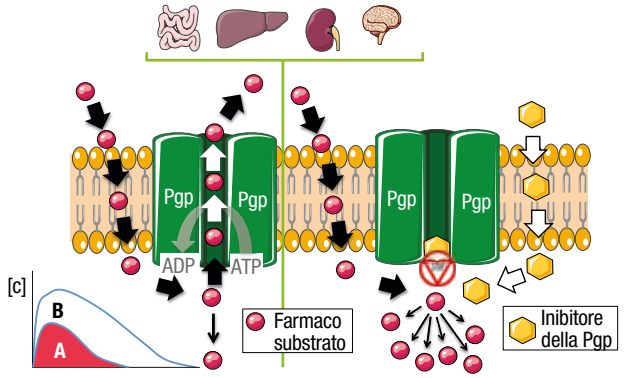
Induzione del CYP3A4



Meccanismo 2

L'induzione dell'isoenzima CYP3A4 (più frequente) o di altri isoenzimi del sistema delle ossidasi a funzione mista (citocromo P450) comporta un minore assorbimento degli eventuali substrati ed una maggiore clearance degli stessi. Mentre l'inibizione del CYP3A4 (Meccanismo 1) si realizza attraverso il legame recettoriale dell'inibitore e viene rapidamente meno in seguito alla rimozione dell'inibitore, nel caso dell'induzione si assiste ad un incremento biosintetico progressivo degli organelli nei quali avvengono i processi metabolici (reticolo endoplasmatico rugoso, RER). Ciò comporta la necessità di tempo affinché l'aumento delle attività metaboliche giunga ad un livello stabile; del tempo è anche necessario al ripristino del livello di attività metabolica basale in seguito a rimozione dell'induttore.

Azione della glicoproteina P



A: Azione della glicoproteina P (Pgp) in assenza di inibitore

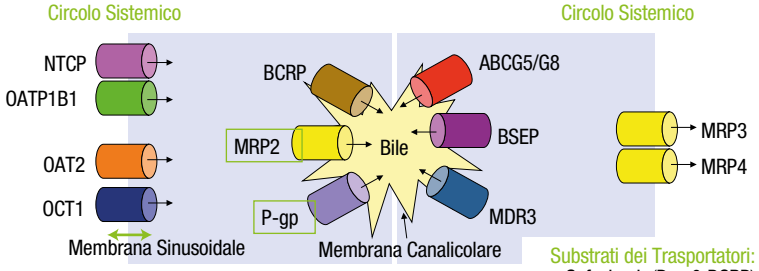
B: Inibizione dell'attività della glicoproteina P (Pgp) in presenza di molecola inibitrice

Meccanismo 3

Nell'immagine è descritta l'azione della glicoproteina P (Pgp) su un substrato in assenza (A) ed in presenza (B) di un inibitore. L'inibizione dell'azione della Pgp comporta generalmente l'aumento dell'esposizione farmacocinetica del substrato e la riduzione della sua clearance.

La Pgp è particolarmente rappresentata a livello del rene, del fegato, dell'intestino e della barriera emato-encefalica.

Trasportatori (pompe) di membrana



Inibitori dei Trasportatori:
Ledipasvir (Pgp & BCRP)
Daclatasvir (Pgp, OATP 1B1 & 1B3, BCRP)
Simeprevir (Pgp, BCRP, OATP 1B1 & 1B3)
Paritaprevir (OATP 1B1 & 1B3)
Dasabuvir (OATP 1B1)
Grazoprevir (BCRP)
Elbasvir (BCRP, Pgp)

Substrati dei Trasportatori:
Sofosbuvir (Pgp & BCRP)
Ledipasvir (Pgp & BCRP)
Daclatasvir (Pgp)
Simeprevir (Pgp, BCRP, OATp 1B1 & 1B3)
Paritaprevir (PgP, OATP 1B1)
Ombitasvir (Pgp)
Dasabuvir (Pgp)
Grazoprevir (OATP1/3, Pgp)
Elbasvir (Pgp)

Meccanismo 4

Nell'immagine è descritto uno scenario complesso nel quale i protagonisti sono rappresentati da diversi trasportatori di membrana ad azione mono- o bi-direzionale.

Numerosi farmaci (compresi i DAA) risultano substrati od inibitori delle diverse funzioni dei trasportatori di membrana.

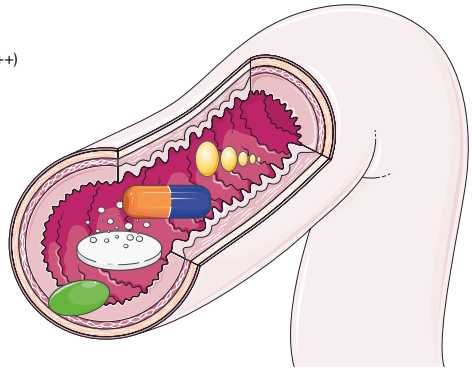
I trasportatori di membrana sono praticamente presenti in ogni interfaccia circolo-cellula.

Meccanismi luminali

5a) Ph intestinale (es. Pka > or < Ph)

5b) Chelazione (cationi polivalenti, es. Ca++, Mg++)

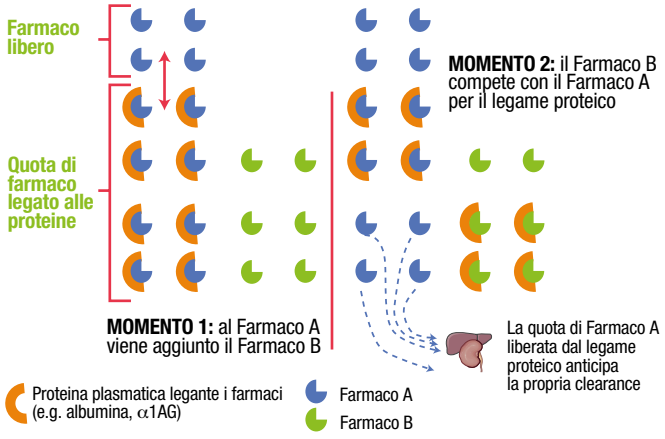
5c) Cibo (es. Ph +/-, assorbimento)



Meccanismo 5

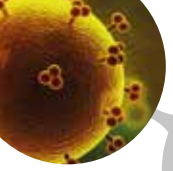
Nell'immagine sono rappresentati i meccanismi (luminali) principali attraverso i quali può modificarsi la quota di farmaco assorbito. Le declinazioni più frequenti riguardano l'uso di antiacidi, inibitori della pompa protonica e l'effetto dell'assunzione di cibo.

Il fenomeno dello spiazzamento competitivo



Meccanismo 6

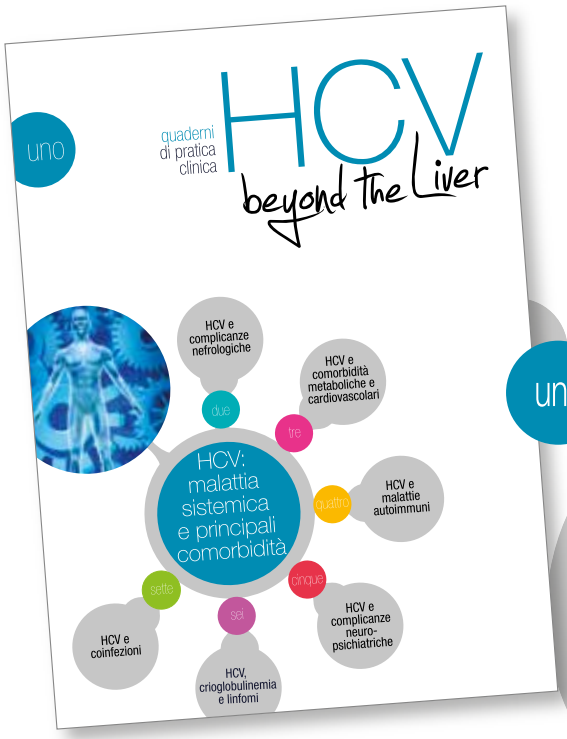
Nell'immagine è rappresentato schematicamente il fenomeno dello spiazzamento competitivo dei farmaci dal legame proteico, con liberazione secondaria di una quota di farmaco in forma libera da legame proteico. Questo tipo di interazione merita considerazione in particolare in quegli stadi di malattia epatica avanzata nei quali la sintesi da parte del fegato dell'albumina può risultare deficitaria.



LA NUOVA COLLANA DI QUADERNI DI READ FILES

HCV beyond the Liver

edito da **effetti**



uno — HCV e complicanze nefrologiche

due — HCV e comorbidità metaboliche e cardiovascolari

tre — HCV e malattie autoimmuni

quattro — HCV e complicanze neuro-psichiatriche

cinque — HCV, crioglobulinemia e linfomi

sei — HCV e coinfezioni

sette

Focus su Malattia sistemica da Virus C

Sette edizioni dedicate alle principali comorbidità

Coordinamento Scientifico
M. Rizzetto, *Torino*

Board Scientifico
L. E. Adinolfi, *Caserta*
A. Aghemo, *Milano*
G. Angarano, *Bari*
L. Arcaini, *Pavia*
E. Bugianesi, *Torino*
G. Di Perri, *Torino*
O. M. Epis, *Milano*
F. Fabrizi, *Milano*
S. Fagiuoli, *Bergamo*
G. B. Gaeta, *Napoli*
C. Giannattasio, *Milano*
P. Invernizzi, *Milano*
M. Lenzi, *Bologna*
G. Missale, *Parma*
E. Paoletti, *Genova*
C. F. Perno, *Roma*
S. Petta, *Palermo*
M. Puoti, *Milano*
F. Scaglione, *Milano*
G. Taliani, *Roma*
R. Torta, *Torino*

Iniziativa editoriale sponsorizzata da
abbvie

Iniziativa editoriale sponsorizzata da

abbvie