

# ReAdfiles

Numero 1

Resistenza e Adesione alle terapie nella cura dell'AIDS

editoriale

Criticità della terapia della coinfezione: indicazioni registrative ed esperienze dal campo HIV

Giampiero Carosi, Giuliana Cologni

L'efficacia degli attuali regimi di terapia antiretrovirale, la riduzione delle patologie HIV-correlate e della mortalità per AIDS, impongono nei pazienti coinfetti un'attenta gestione della patologia sostenuta da virus epatitici. Negli ultimi anni, infatti, l'epatopatia cronica ha assunto grande rilievo fra le comorbidità: la cirrosi scompensata e l'epatocarcinoma risultano tra le principali cause di ospedalizzazione e morte nei pazienti con doppia infezione HIV/HCV e/o HIV/HBV. L'opzione terapeutica attualmente disponibile per il trattamento dell'epatite cronica C si limita all'associazione di peginterferone  $\alpha$ -2a o  $\alpha$ -2b e ribavirina. Per quanto tale combinazione di farmaci abbia dimostrato, nei più recenti studi, una buona efficacia anche nei soggetti HIV-positivi, vanno indagati ancora molti aspetti per l'ottimizzazione dei regimi terapeutici.

Un primo aspetto che necessita di ulteriori dati e informazioni è quello relativo alla possibilità o meno di individualizzare le posologie, soprattutto di ribavirina, non solo in funzione del BMI del paziente, ma anche delle caratteristiche del genotipo virale infettante, della carica virale e dello stadio istologico dell'epatopatia. Lo stesso vale per la durata del trattamento, ancora non univocamente definita, in particolare per quanto concerne la trasferibilità nel paziente coinfecto delle *stopping rules*.

percorsi  
ragionati

8

- 8** Dati epidemiologici della coorte ICONA relativi alle coinfezioni HIV-virus epatitici  
P. CICCIONI, A. D'ARMINIO MONFORTE
- 13** La coinfezione HIV/virus epatitici nella coorte MASTER  
P. NASTA
- 16** La coinfezione HIV-HBV nel paziente *naïve*: trattamento e resistenze  
M. PUOTI, M.L. SORLINI
- 20** Coinfezione HIV-HCV: problematiche del trattamento rispetto all'immunità del paziente e del genotipo virale  
L. MAIACCHI, R. BRUNO
- 24** Storia naturale dell'infezione da HCV: influenze patogenetiche reciproche nella coinfezione HIV/HCV  
G. PASTORE
- 28** Indicazioni e risultati del trapianto di fegato nel paziente coinfecto  
P. VIALE, M. TAVIO
- 32** Utilità dell'elastografia transitoria (FIBROSCAN®) nella misurazione non invasiva della fibrosi epatica  
E. ANGELI, R. GIORGI, A. MAININI, M. SCHIAVINI, G. GUBERTINI
- 36** Tossicità del trattamento antiretrovirale nel paziente con coinfezione da HIV e virus epatitici  
L. MILAZZO
- 39** La cinetica degli antiretrovirali nel paziente epatopatico  
M. REGAZZI

meeting  
report

44

- 44** 11<sup>th</sup> European AIDS Conference/EACS  
Madrid, 24-27 ottobre 2007  
L. MERONI
- 46** 15<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections/CROI  
Boston, 3-6 febbraio 2008  
S. RUSCONI

La terapia con peginterferone e ribavirina può essere somministrata a pazienti con epatite cronica attiva o con cirrosi epatica in stadio Child A o B che non presentino segni di scompenso. Condizioni limitanti il trattamento sono rappresentate dai potenziali effetti collaterali, dall'insorgenza/slatentizzazione di una sindrome depressiva e soprattutto dalle tossicità ematologiche - leucopenia e piastrinopenia indotte da interferone e anemia emolitica da ribavirina - che si vanno a sommare alla potenziale mielotossicità HIV-correlata, eventualmente accentuata dall'utilizzo di antiretrovirali (zidovudina). Nei casi più severi può essere utile prescrivere in associazione fattori di crescita: G-CSF, in accordo alla indicazione della ex nota AIFA 30 (per pazienti HIV-positivi con neutropenia HIV-correlata o correlata a farmaci ad azione neutropenizzante), ovvero eritropoietina in accordo con la ex nota 12 (per pazienti HIV-positivi in trattamento con ribavirina e declino dell'emoglobina al di sotto di 10 g/dl o riduzione di 2 g/dl durante un qualsiasi periodo di 4 settimane di trattamento).

Sono in fase di sperimentazione, anche se al momento non per i soggetti con coinfezione HIV/HCV, inibitori della proteasi di HCV (tra cui telaprevir e boceprevir) e inibitori della polimerasi (tra cui valopicitabina) che risultano dotati di buona efficacia, anche nei casi di infezione da genotipi "difficili" *non-responder* a precedenti trattamenti standard, ma che necessitano di associazione con peginterferone e ribavirina.

Il ruolo della HAART nel paziente coinfecto HCV/HIV presenta caratteristiche controverse. Mentre da un lato è documentato che l'immuno-ricostituzione può rallentare la progressione dell'epatopatia (in termini di fibrosi) e che i pazienti in terapia hanno una riduzione della mortalità correlata alla patologia epatica, è d'altro canto da considerare il potenziale rischio di epatotossicità correlata all'impiego di tutti gli antiretrovirali. In particolare, alcuni analoghi nucleosidici (didanosina, stavudina e zidovudina) sono associati a danno mitocondriale e, nei soggetti in trattamento con ribavirina, ad aumentato rischio di pancreatite e di steatosi epatica: a sua volta una condizione sfavorevole per il successo della terapia anti-epatite. Recenti studi, infine, hanno prospettato la possibilità che abacavir possa comportarsi da inibitore competitivo di ribavirina a livello intracellulare, con conseguente necessità di incremento del dosaggio di quest'ultima.

Per quanto concerne la terapia dell'epatite B, riconosciuta la correlazione diretta tra i livelli di HBV-DNA e il rischio di evoluzione verso cirrosi o epatocarcinoma, il pannello dei farmaci disponibili offre diverse opportunità terapeutiche. L'impiego di interferone  $\alpha$  o di peginterferone, per periodi di trattamento di 12-18 mesi, consente di ottenere, sia pure in una limitata proporzione di casi, l'eradicazione dell'infezione in termini di sieroconversione ad anti-HBe, di soppressione sostenuta di HBV-DNA e di normalizzazione delle ALT.

Sono inoltre disponibili e diffusamente impiegati analoghi nucleos(t)idici attivi nei confronti di HBV. Lamivudina è registrata in Italia per l'utilizzo in prima linea di trattamento mentre adefovir, entecavir e telbivudina sono per ora utilizzabili nelle infezioni con documentata resistenza a lamivudina. Tali molecole prevedono una somministrazione a durata indefinita, con la possibilità di una persistente soppressione di HBV-DNA, ma con il rischio di selezio-

ne di mutanti resistenti. Attualmente sono ancora in fase di registrazione per la terapia di HBV tenofovir ed emtricitabina, già registrati per la terapia anti-HIV, e valtorcitabina e clevidina. Proprio in ragione delle possibilità di cross-resistenza di classe e della problematica definizione di strategie di sequenziabilità e/o associazione, è sconsigliato l'utilizzo di analoghi nucleos(t)idici in soggetti con danno epatico lieve, bassa viremia e/o con età inferiore ai 30-40 anni.

Il ruolo della trascrittasi inversa nel ciclo vitale sia di HBV che di HIV, rende ragione dell'effetto antivirale di alcuni di questi farmaci (lamivudina, emtricitabina e tenofovir) nei confronti dei due virus. Di recente è stato segnalato il potenziale effetto antivirale anche di entecavir su HIV. Per tali farmaci è sconsigliato l'utilizzo in pazienti coinfetti HBV/HIV che non necessitino di terapia antiretrovirale, dato il forte rischio di induzione di resistenza anche in HIV. È vero al contrario che la possibilità di utilizzare lamivudina, tenofovir ed emtricitabina, nell'ambito

della terapia di HIV, costituisce un comprovato vantaggio in termini di soppressione viremica di HBV, quindi di non progressione dell'epatopatia.

Nella ormai quasi ventennale storia della terapia antiretrovirale per HIV sono stati inevitabilmente commessi "errori" che oggi costituiscono un prezioso bagaglio di esperienza. Prima dell'avvento degli inibitori della proteasi di HIV e dell'utilizzo di schemi di terapia combinata ad elevata potenza, l'impiego degli analoghi nucleos(t)idici in mono o in duplice terapia - prima del 1996 unica opzione terapeutica possibile - ha favorito la selezione di varianti virali multiresistenti con le quali siamo ancora oggi obbligati a confrontarci.

In virtù di alcune note affinità biologiche esistenti tra HBV e HIV è ragionevole pensare di trasferire l'esperienza acquisita, con l'uso dei farmaci antiretrovirali, al trattamento delle epatiti da HBV ipotizzando la possibilità di modificare l'attuale tendenza alla terapia sequenziale con una più aggressiva terapia di combinazione *ab initio*.

## Alcune riflessioni sul recente 15° CROI 2008

Mauro Moroni, Luca Meroni

**La rapidità con la quale si diffondono le informazioni all'interno della comunità scientifica e la frequenza con la quale si avviciano incontri internazionali di alto livello, fanno sì che difficilmente da un singolo meeting possa emergere qualcosa che sorprenda o colga impreparati.**

**La 15° Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, che si è svolta a Boston nella prima settimana di febbraio, non poteva sfuggire a questa regola e al termine dei lavori la sensazione come sempre è stata quella di soddisfazione solo parziale. Il CROI resta però l'evento centrale dell'anno e forse anche per questo le attese sono sempre molto elevate. Lasciando sedimentare la mole enorme di dati e informazioni comunicate, ci si rende infatti conto che gli spunti di riflessione sono praticamente illimitati. Il tentativo di menzionare anche solo i più importanti trasformerebbe un breve editoriale in un elenco sterile. Limitiamoci, quindi, ad alcune semplici considerazioni, lasciando alla rivista un prossimo spazio più opportuno, per un resoconto puntuale.**

**Il bagaglio delle conoscenze si espande con modalità non sempre lineari e purtroppo nemmeno la ricerca scientifica riesce sempre a restare lontana da mode o condizionamenti, spesso progredisce con ripensamenti critici e in questa luce vanno letti i contenuti principali di questo 15° CROI. Sicuramente influenzeranno per i prossimi mesi il modo di pensare, di comunicare e di agire di molti di noi, con l'onesta consapevolezza che il problema HIV è di tale portata che per molto tempo ancora, dovremo essere disposti a rivedere molte volte le convinzioni acquisite, spesso con fatica.**

**Il messaggio che emerge deve essere assolutamente positivo. La storia di questa malattia ha segnato tutti con dolorose sconfitte, ma dobbiamo riconoscere che le risposte e i progressi sono stati ogni volta sorprendenti e la tendenza non sembra essersi arrestata e ancora meno invertita.**

**La Conference si è sviluppata intorno a quattro grandi tematiche con le quali si è aperta e conclusa in modo quasi circolare: la patogenesi e i vaccini; la terapia; il ruolo sempre più importante della genetica per la caratterizzazione del virus e dell'ospite; l'HIV nei paesi in via di sviluppo e segnatamente in Africa.**

**Nonostante la comunicazione di un genetista risulti ormai praticamente incomprensibile a chi si occupi di modelli epidemiologici, l'inevitabile frammentazione delle competenze deve necessariamente sintetizzarsi, soprattutto a livello programmatico, in linguaggi comuni, altrimenti il rischio è quello di una ricerca fine a sé stessa.**

**Questo è forse il prezzo che sta pagando la ricerca sui vaccini preventivi. Lo stato d'animo non poteva essere molto diverso dopo la recente pubblicazione dei dati dello studio Merck 023.**

**Ronald Desrosiers in una lettura spietata (sessione 24; 91) ha dichiarato perché, allo stato attuale delle conoscenze, un vaccino protettivo non sia letteralmente fattibile.**

Sicuramente l'intervento ha suscitato non poche perplessità in quanti lavorano in questo settore strategico, ma difficilmente le argomentazioni sono sfuggite e non hanno convinto chi si occupa di epidemiologia o di prevenzione.

Le ragioni espresse sono state molto semplici. La variabilità genetica di HIV è enorme, sproporzionata rispetto a quella di altri virus per i quali sono stati messi a punto vaccini efficaci. Tale variabilità richiede meccanismi di protezione parimenti complessi e peraltro esistenti in natura: in alcuni primati e anche nel genere umano, se assimiliamo i pazienti HIV+ cosiddetti LTNP o ELITE a modelli di controllo spontaneo della replicazione virale e/o della progressione di malattia. Purtroppo non conosciamo questi meccanismi di protezione o ne abbiamo conoscenze molto parziali. Non possiamo sapere pertanto quali risposte indurre e quali misurare. Fino a quando non sarà possibile indurre risposte dirette contro regioni virali molto più estese di quelle normalmente utilizzate come target, identificando possibilmente un'ampia gamma di anticorpi neutralizzanti, il vaccino resterà non fattibile. Desrosiers è stato ancora più caustico quando ha sottolineato che la mancanza di investimenti economici da parte delle aziende farmaceutiche nella sperimentazione sui vaccini, è semplicemente legata alla mancanza di modelli sperimentali validi e appetibili per le aziende stesse. Facendo riferimento alle strategie dell'NIH, ha ricordato che i fondi istituzionali non possono sostituire quelli dell'industria. I fondi istituzionali dovrebbero finanziare la ricerca di base al fine di porre le aziende nella condizione di investire in *trial* che abbiano probabilità di successo.

L'atmosfera era sicuramente meno elettrica intorno alle sessioni di terapia. La lettura introduttiva (*sessione 1; 1f*) è stata molto canonica, ma con sicuri spunti di discussione. Vivace oltretutto. Alla fatidica domanda "Quando iniziare?" ha fatto seguito una disciplinata diapositiva con le linee guida DHHS, seguita però da numerose altre con i dati di aumentato rischio di morbilità e mortalità, per cause non-AIDS, nei pazienti con CD4 compresi tra 350 e 500 e/o viremia non controllata, paragonati a soggetti HIV negativi di pari età. Queste analisi vanno sempre considerate con prudenza. Non è facile infatti ottenere dati privi di fattori confondenti legati alle abitudini di vita. Non è nemmeno chiaro quale sia il ruolo di HIV nella genesi di questi eventi. Tuttavia la domanda è annosa e la disputa infinita: trattare con più o meno di 350 CD4? Ancora una volta dobbiamo umilmente riconoscere il limite delle nostre conoscenze: dopo 25 anni, la nostra capacità di stadiare la malattia si limita ancora alla conta dei CD4. Sicuramente due pazienti con 350 CD4/mmc hanno una competenza immunitaria differente, ma per noi restano due pazienti identici: con 350 CD4.

E' abbastanza curioso che la maggior parte delle presentazioni che hanno supportato il caveat di Constance Benson (*1f*) venissero da gruppi europei, tradizionalmente più conservativi sul momento di inizio della terapia. Forse nel giudizio del clinico, per giustificare un inizio precoce della terapia, quello che non sono riusciti per ora a fare gli studi immunologici, nel tentativo di dimostrare un reale beneficio in termini di mantenimento dell'immunocompetenza, lo stanno facendo le analisi epidemiologiche sulle grandi coorti.

Condivisibile la passione di Sharon Walmsley in una delle letture conclusive (*sessione 34; 113*). Tutti i dati degli studi effettuati su pazienti pluritrattati, con i nuovi farmaci da poco o tra non molto disponibili (RESIST, POWER, DUET, MOTIVATE, VICTOR-E1, BENCHMRK) mostrano dati entusiasmanti. Queste molecole, soprattutto quando associate a farmaci ancora attivi nel backbone (OBT), consentono di raggiungere percentuali di soppressione della viremia plasmatica paragonabili a quelle delle prime linee di terapia. Sperando che nessuno abbia mai pensato e agito diversamente, il golden standard per questi pazienti (e non solo per questi pazienti), assimilabili a “nuovi *naïve*”, deve essere la soppressione della replicazione virale. Sorge però un quesito importante. Tutti gli studi sopra menzionati, sono stati disegnati sul modello degli studi TORO, con un braccio di controllo rappresentato da pazienti trattati con terapie ottimizzate sulla base dei profili di resistenza (OBT). Tutti i pazienti nel braccio OBT hanno raggiunto percentuali di successo virologico drammaticamente inferiori a quelle del braccio comprendente il nuovo farmaco. Sono ancora eticamente accettabili studi di questo tipo? Quali modelli sperimentali andranno disegnati per valutare l'efficacia delle nuove molecole?

Decisamente ostiche, per i non addetti ai lavori, le sessioni dedicate alla genetica applicata allo studio dell'ospite e del virus. Le ricadute pratiche per ora sono ancora modeste, ma sicuramente nel prossimo futuro, questi progetti ambiziosi avranno il compito di chiarire molti aspetti oscuri della malattia. L'evidenza clinica di tutti i giorni dimostra chiaramente che pazienti apparentemente confrontabili, progrediscono in maniera differente, rispondono in modo diverso a regimi terapeutici sovrapponibili e sviluppano effetti collaterali di natura e gravità completamente diversa. E' impensabile che singole mutazioni o singoli polimorfismi siano alla base di queste differenze, ma è verosimile che un determinato assetto genetico le favorisca.

Purtroppo la tecnologia a disposizione fino a poco tempo fa non consentiva approcci diversi da quelli che hanno permesso di individuare assetti genetici con un correlato clinico (la mutazione delta-32 di CCR5, il ruolo di HLA-B5701 nell'intolleranza ad abacavir). Oggi la disponibilità di banche dati contenenti la sequenza dell'intero genoma umano e la possibilità di screenare rapidamente numerosi aplotipi potenzialmente associati a un fenotipo, aprono nuove prospettive, impensabili fino a poco tempo fa.

Allo stesso modo l'analisi delle varianti virali, sta trasformando uno strumento indispensabile per decidere quali farmaci non utilizzare in presenza di determinate mutazioni, in una modalità per cercare di ricavare una sorta di carta di identità del virus, caratterizzandone la patogenicità e l'eventuale ipersuscettibilità a farmaci altrimenti abbandonati, con l'intento di poter adattare al meglio la terapia al singolo paziente. Analogamente lo studio delle varianti minoritarie con metodiche ultrasensibili, potrà chiarire il loro ruolo nell'emergenza di ceppi farmacoresistenti. Infine l'ottimizzazione dei sistemi per l'identificazione del tropismo virale dovrebbe mettere nella condizione di poter utilizzare al meglio la nuova classe degli inibitori dell'*entry*.

Parlare di HIV in Africa è ancora più imbarazzante del dover parlare di vaccini. Imbarazzante perché alla consapevolezza degli insuccessi rischiano di far seguito slanci emotivi inconcludenti. Purtroppo l'argomento non è eludibile. In Africa si trovano i 2/3 dei casi di HIV mondiali, con una stima di due milioni di nuovi casi all'anno. Il 60% dei casi in donne in età fertile.

A differenza delle altre grandi epidemie/endemie che affliggono i paesi in via di sviluppo, quella da HIV è intuitivamente molto meno circoscrivibile. Anche se fossimo presi dallo sconforto più totale e quasi comprensibilmente rinunciassimo a intervenire, semplicemente non potremmo permettercelo. Sicuramente l'opinione pubblica è a conoscenza di quello che rischia l'Africa, certamente l'opinione pubblica non è consapevole di quello che rischiano i paesi industrializzati per un mancato controllo dell'epidemia in Africa, sia in termini di costi economici che di ricadute per la salute pubblica.

L'elenco dei problemi nei paesi a risorse limitate è infinito: carenze strutturali, difficoltà nell'accesso al test, inadeguata prevenzione della trasmissione madre-bambino, inadeguata fornitura di farmaci, ritardo dell'inizio delle terapie, mancanza di strumenti per monitorare i pazienti in terapia, mancata prevenzione delle comorbidità. Ciononostante gli interventi funzionano, spesso con investimenti modesti, se paragonati ai costi della gestione della salute nei nostri paesi. Gli studi condotti in Africa spesso mostrano un'aderenza alle terapie superiore a quella dei *trial* condotti in Europa o in Nord America. La maggior parte dei pazienti viene persa al *follow-up* per ragioni non accettabili: esaurimento delle scorte di farmaci, paura degli effetti collaterali, impossibilità di pagare i farmaci. Nessuna persona intellettualmente onesta può far ricadere il problema dell'HIV in Africa sui costi dei farmaci e sulle aziende. Tuttavia comincia a diventare difficilmente giustificabile che stavudina sia ancora il farmaco di prima scelta costando circa sette volte meno di tenofovir e quindici volte meno di abacavir (stima dei farmaci generici al prezzo più vantaggioso).

Allo stesso modo, continuare a pensare che i sistemi per quantificare la viremia plasmatica siano improponibili perché difficili da mettere a punto e troppo costosi è quanto meno imprudente. Iniziare programmi terapeutici in assenza di questo strumento di monitoraggio, con la probabilità di avere milioni di pazienti portatori di virus farmaco-resistenti, non è rassicurante.

Infine le risorse umane. Numerosi studi hanno dimostrato che programmi di supporto alle comunità, utilizzando personale non necessariamente medico, hanno consentito riduzioni della mortalità superiori al 50% e riduzioni della perdita di pazienti al *follow-up* di oltre 10 volte. Considerando che negli USA il rapporto tra numero di pazienti e numero di medici sieropositivi è circa 0.6 e che in molti paesi africani questo rapporto è superiore a 5000, probabilmente bisognerebbe concludere che gli interventi non possono essere lasciati alla vocazione di pochi operatori volontari. Forse interventi istituzionali, programmati in maniera adeguata, non lascerebbero indifferenti i numerosi medici con occupazioni precarie presenti nei nostri paesi.

Paola Cicconi,  
Antonella d'Arminio  
Monforte

Clinica di Malattie Infettive  
e Tropicali, Dipartimento di  
Medicina, Chirurgia e  
Odontoiatria, Polo Universita-  
rio - Azienda Ospedaliera  
San Paolo, Milano

**Nella coorte  
ICONA, la preva-  
lenza della coinfe-  
zione HIV/HCV  
varia notevolmen-  
te in relazione al  
gruppo di rischio  
per HIV; in parti-  
colare, l'80,6%  
dei pazienti  
HIV+/HCV+ è rap-  
presentato da TD**

## Dati epidemiologici della coorte ICONA relativi alle coinfezioni HIV-virus epatitici

Nei pazienti con infezione da HIV la coinfezione con i virus epatitici è frequente poiché HBV e HCV condividono con HIV la stessa via di trasmissione.

La coorte ICONA (*Italian Cohort Naïve Antiretrovirals*) arruola dal 1997 pazienti HIV positivi, naïve per terapia antiretrovirale - indipendentemente dalla causa - e afferenti a più di 60 centri di malattie infettive italiani. I principali marcatori sierologici per la diagnosi di infezione da virus epatitici fanno parte degli esami che vengono eseguiti ogni sei mesi nella popolazione della coorte e registrati *online* (1). Lo studio ICONA rappresenta, pertanto, un valido osservatorio epidemiologico relativo alle coinfezioni HIV-virus epatitici in Italia (2).

Ad ottobre 2007 sono stati arruolati in ICONA 6468 pazienti, di cui il 30% è rappresentato da donne e il 37% da soggetti con storia di tossicodipendenza attiva o pregressa (TD); l'età mediana della popolazione è 35 anni (range interquantile [IQR] 32-40) e la conta di linfociti CD4 all'arruolamento è 408 cell/mmc (IQR 202-603).

Per 5403 (83%) soggetti è disponibile la determinazione di HCV-Ab entro sei mesi dall'arruolamento; il 44.6% di questi risulta positivo. Tra i soggetti HCV-Ab positivi si osserva, rispetto agli HCV-Ab negativi, una minor frequenza di donne (25.6% vs. 32.3%,  $p < .0001$ ) e di pazienti extracomunitari (1.4% vs. 9.5%,  $p < .0001$ ), e valori mediani di ALT all'arruolamento più elevati (46 [IQR 26-98] UI/l vs. 23 [IQR 17-36] UI/l,  $p < .0001$ ). La prevalenza della coinfezione HIV/HCV varia notevolmente in relazione al gruppo di rischio per HIV; in particolare, l'80.6% dei pazienti HIV+/HCV+ è rappresentato da TD (**tabella 1**).

La percentuale di coinfezioni HIV+/HCV+ si riduce in relazione agli anni di arruolamento nella coorte: prima del 2000 i coinfezioni rappresentano il 78.1%, negli anni 2000-2003 il 17.3% e nel periodo 2004-2007 il 4.4%. Vista la grande variabilità di prevalenza nelle diverse categorie di trasmissione, tale dato può essere spiegato dai cambiamenti epidemiologici della coorte negli ultimi anni: tra i nuovi arruolati diminuiscono drasticamente i TD, con una percentuale che scende dal 47.6%, prima del 2000, al 17.2% negli anni 2004-2007, mentre aumentano gli arruolamenti di quanti hanno contratto HIV attraverso trasmissione sessuale (**figura 1**). Dai risultati di un'analisi di regressione logistica multivariata, il periodo di arruolamento (anni 2000-2003 *Adjusted Odds Ratio* [AOR] 0.8, Intervallo di Confidenza IC95% 0.6-1.0; 2004-2007 AOR 0.4, IC95% 0.3-0.7 vs. < 2000) e il fattore di rischio per HIV (TD AOR 57.8, IC95% 43.5-76.7; omosessuale AOR 0.7, IC95% 0.5-0.9 vs. eterosessuale) risultano entrambi predittori indipendenti di coinfezione HIV/HCV (**tabella 2**).

Da un'analisi prospettica condotta solo sui pazienti HCV-Ab negativi con almeno due determinazioni disponibili, risultano 111 casi di sieroconversione per HCV in 4857 persone-anno, pari ad un tasso crudo di incidenza del 22.8% (IC95% 19.9-27.5).



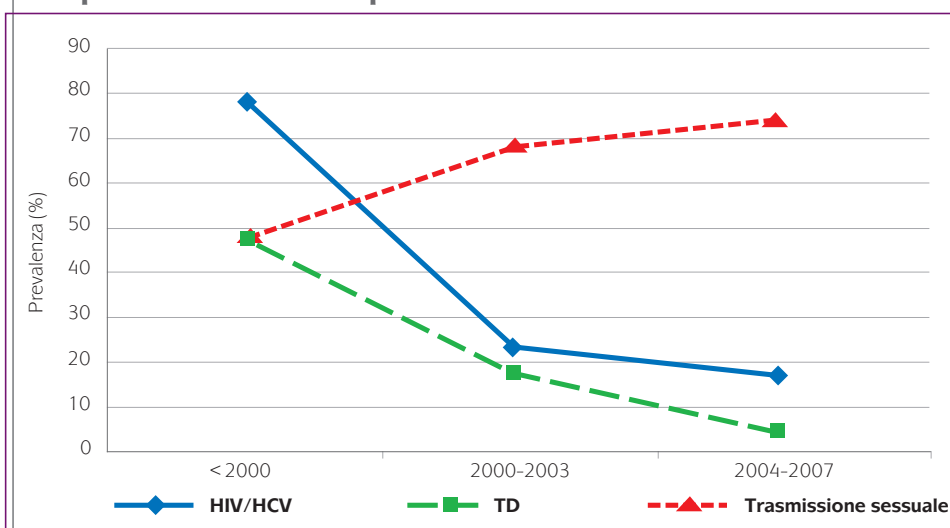
**Tabella 1** Caratteristiche della popolazione HIV+/HCV+ all'arruolamento in ICONA

Caratteristica	HCV+/HIV+ (n= 2412)	HIV+ (n= 2991)	p
Età in anni, mediana (IQR)	36 (32-39)	35 (30-43)	0.3060*
Femmine, n (%)	618 (25.6)	968 (32.3)	<0001°
Fattore di rischio per HIV, n (%)			
- TD	1945 (80.6)	140 (4.6)	<0001°
- Rapporti eterosessuali	310 (12.8)	1828 (54.4)	<0001°
- Rapporti omosessuali	99 (4.1)	974 (32.5)	<0001°
Scolarità, n (%)			
- media inferiore	229/1482 (15.4)	306/2234 (13.7)	0.1357°
- media superiore	1227/1482 (82.7)	1726/2234 (77.1)	<0001°
- università	26/1482 (1.7)	205/2234 (9.1)	<0001°
Origine extracomunitaria	34 (1.4)	285 (9.5)	<0001°
CD4/ $\mu$ l, mediana (IQR)	415 (225-606)	400 (182-602)	0.0054*
HIV-RNA log <sub>10</sub> cp/ml, mediana (IQR)	4.3 (3.4-4.9)	4.4 (3.7-5.1)	<0001*
ALT UI/l, mediana (IQR)	46 (29-80)	23 (17-36)	<0001*
Anno di arruolamento, n (%)			
- prima del 2000	1885 (78.1)	1635 (54.6)	<0001°
- 2000-2003	419 (17.3)	942 (31.4)	<0001°
- 2004-2007	108 (4.4)	414 (13.8)	<0001°

\*Wilcoxon test per campioni indipendenti

° Test Chi quadrato

Tra i nuovi arruolati diminuiscono drasticamente i TD, con una percentuale che scende dal 47,6%, prima del 2000, al 17,2% negli anni 2004-2007, mentre aumentano gli arruolamenti di quanti hanno contratto HIV attraverso trasmissione sessuale

**Figura 1** Prevalenza di coinfezioni HIV/HCV, di soggetti a rischio per infezione da HIV attraverso tossicodipendenza e di rapporti sessuali non protetti in relazione al periodo di arruolamento in ICONA

**La prevalenza di coinfezione HIV/HBV all'arruolamento tende a diminuire negli anni: 69,2% prima del 2000, 21,3% nel 2000-2003, 9,3% nel 2004-2007**

**Tabella 2** Fattori predittivi di coinfezione HIV/HCV all'arruolamento in ICONA: risultati da analisi di regressione logistica

Caratteristica	AOR (IC95%)	p
Età, per 10 anni in più	1.06 (0.93-1.21)	0.3295
Maschi	1	
Femmine	1.36 (1.05-1.77)	0.0189
Fattore di rischio per HIV	1	
- Rapporti eterosessuali	57.8 (43.5-76.7)	<.0001
- TD	0.70 (0.50-0.98)	0.0038
- Rapporti omosessuali		
Scolarità	1	
- media inferiore	1.15 (0.84-1.58)	0.3671
- media superiore	0.48 (0.25-0.92)	0.0268
- università		
Origine EU	1	
Origine extracomunitaria	0.54 (0.32-0.92)	0.0236
CD4, ogni 50 cell/μl in più	0.99 (0.97-1.01)	0.6794
HIV-RNA, ogni log10 cp/ml in più	0.86 (0.76-0.97)	0.0160
ALT, ogni 20 UI/l in più	1.25 (1.19-1.32)	<.0001
Anno di arruolamento	1	
- prima del 2000	0.80 (0.63-1.0)	0.0599
- 2000-2003	0.47 (0.31-0.70)	0.0002
- 2004-2007		

Per quanto riguarda invece la coinfezione con HBV, la ricerca è stata effettuata in 4956 (76.6%) entro sei mesi dall'arruolamento: il 38.1% di questi risulta positivo.

La prevalenza di HBsAg positività entro sei mesi dall'arruolamento, in assenza di sinto-

**Tabella 3** Caratteristiche della popolazione HIV/HBV all'arruolamento in ICONA

Caratteristica	HBV/HIV (n= 332)	HIV (n= 4956)	p
Età in anni, mediana (IOR)	36 (32-41)	35 (31-40)	0.0920*
Femmine, n (%)	49 (14.7)	1513 (30.5)	<.0001°
Fattore di rischio per HIV, n (%)			
- TD	148 (44.5)	1833 (36.9)	0.0057°
- Rapporti eterosessuali	88 (26.5)	1838 (37.9)	0.0001°
- Rapporti omosessuali	99 (4.1)	974 (32.5)	0.0756°
Scolarità, n (%)			
- media inferiore	37/218 (16.9)	486/3447 (14.1)	0.2395°
- media superiore	169/218 (77.5)	2743/3447 (79.5)	0.4668°
- università	12/218 (5.5)	218/3447 (6.3)	0.6284°
Origine extracomunitaria	29 (8.7)	291 (5.8)	0.0342°
CD4/μl, mediana (IOR)	369 (163-595)	410 (202-604)	0.1952*
HIV-RNA log10 cp/ml, mediana (IOR)	4.4 (3.5-5.1)	4.4 (3.6-5.0)	0.1952*
ALT UI/l, mediana (IOR)	47 (27-84)	30 (19-52)	<.0001*
Anno di arruolamento, n (%)			
- prima del 2000	230 (69.3)	3182 (64.2)	0.0615°
- 2000-2003	71 (21.4)	1271 (25.6)	0.0842°
- 2004-2007	31 (9.3)	503 (10.1)	0.6345°

\*Wilcoxon test per campioni indipendenti ° Test Chi quadrato

**Tabella 4** Fattori predittivi di coinfezione HIV/HBV all'arruolamento in ICONA: risultati da analisi di regressione logistica

Caratteristica	AOR (IC95%)	p
Età, per 10 anni in più	1.15 (0.95-1.39)	0.1288
Maschi	1	
Femmine	0.54 (0.35-0.84)	0.0062
Fattore di rischio per HIV	1	
- Rapporti eterosessuali	1.66 (1.11-2.50)	0.0134
- TD	1.66 (1.06-2.60)	0.0260
- Rapporti omosessuali	1.66 (1.06-2.60)	0.0260
Scolarità	1	
- media inferiore	0.89 (0.59-1.35)	0.6069
- media superiore	0.89 (0.43-1.83)	0.4114
- università	0.89 (0.43-1.83)	0.4114
Origine EU	1	
Origine extracomunitaria	2.1 (1.20-3.67)	0.0093
CD4, ogni 50 cell/ $\mu$ l in più	0.98 (0.96-1.01)	0.3597
HIV-RNA, ogni log <sub>10</sub> cp/ml in più	0.90 (0.77-1.06)	0.2363
ALT, ogni 20 UI/l in più	1.12 (1.08-1.16)	<.0001
Anno di arruolamento	1	
- prima del 2000	1	
- 2000-2003	0.87 (0.58-1.13)	0.2330
- 2004-2007	0.80 (0.48-1.35)	0.4114

**Il sesso, la tossicodipendenza, l'omosessualità, l'origine extracomunitaria e le ALT all'arruolamento sono indipendentemente associati alla coinfezione HIV/HBV**

mi clinici di epatite acuta, è del 6.2% (totale di pazienti testati 5288, 81.7% dell'intera coorte).

Tra i soggetti HBsAg positivi, rispetto agli HBsAg negativi, si conta una minor proporzione di donne (14.7% vs. 30.5%,  $p < .0001$ ), maggior frequenza di extracomunitari (8.7% vs. 5.8%) e TD (44.5% vs. 36.9%,  $p = 0.0057$ ).

La prevalenza di coinfezione HIV/HBV all'arruolamento tende a diminuire negli anni: 69.2% prima del 2000, 21.3% nel 2000-2003, 9.3% nel 2004-2007 (tabella 3). Tuttavia, il periodo di arruolamento non risulta essere fattore predittivo indipendente di HBsAg positività dopo aver corretto per eventuali fattori confondenti. Viceversa, il sesso (donne AOR 0.5 [IC95% 0.3-0.8] vs. uomini), il fattore di rischio per HIV (TD AOR 1.6 [IC95% 1.1-2.5] e omosessuali AOR 1.6 [IC95% 1.1-2.6] vs. eterosessuali), l'origine extracomunitaria (AOR 2.1 [IC95% 1.2-3.6] vs. comunitaria), il livello di ALT all'arruolamento (AOR 1.1 [1.08 -1.16] per 20 UI/l in più) sono indipendentemente associati alla coinfezione HIV/HBV (tabella 4).

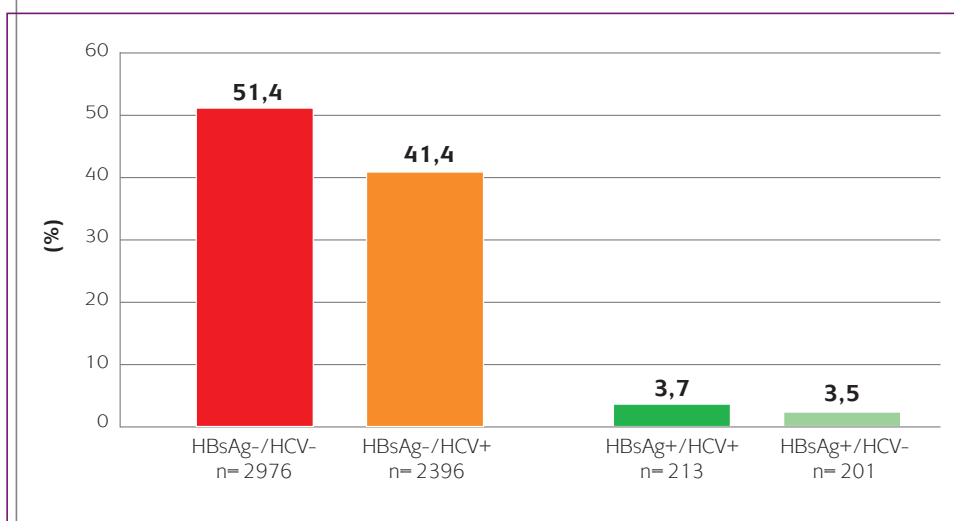
Da un'analisi prospettica condotta sui pazienti con almeno due determinazioni di HBsAg negative a distanza di sei mesi, HBsAb negativi, senza anamnesi positiva per epatite B acuta prima dell'arruolamento, sono risultati 47 casi di sieroconversione ad HBsAb in 4945 persone-anno, pari ad un tasso di incidenza crudo di 9.4% (IC95% 7.0 -12.5).

Le coinfezioni multiple da virus epatitici non sono state studiate in modo sistematico nel contesto di grandi coorti di HIV positivi, e sono stati riportati dati di prevalenza variabili (3).

In ICONA, su 5786 pazienti testati sia per HCV che per HBV, 213 (3.7%) risultano

In ICONA, su 5786 pazienti testati sia per HCV che per HBV, 213 (3,7%) risultano HBsAg+ /HCV-Ab+

**Figura 2** Frequenza di infezione multipla da HCV e HBV in 5786 pazienti di ICONA con entrambi i marcatori noti



HBsAg+/HCV-Ab+ (figura 2). La prevalenza di infezione da HDV, su 1714 pazienti testati, è del 7.2% mentre, su 1680 pazienti testati per HCV, HBV e HDV, 61 (3.6%) risultano positivi ai tre virus.

In conclusione, le coinfezioni da virus epatitici sono un'evenienza frequente nei pazienti HIV-positivi residenti in Italia; il ruolo di tali coinfezioni nella morbilità HIV e non-HIV correlata è da valutare nel contesto di studi osservazionali che tengano conto anche delle variabili clinico-terapeutiche in continua evoluzione.

#### RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. I database sono consultabili al sito <http://www.I.Co.N.A.org>.
2. De Luca A, Bugarini R, Lepri AC, Puoti M, Girardi E, Antinori A, Poggio A, Pagano G, Tositti G, Cadeo G, Macor A, Toti M, d'Arminio Monforte A. Italian Cohort Naïve Antiretrovirals Study Group. Coinfection with hepatitis viruses and outcome of initial antiretroviral regimens in previously naïve HIV-infected subjects. *Arch Intern Med.* 2002 Oct 14;162 (18):2125-32.
3. Gaeta GB, Precone DF, Cozzi-Lepri A, Cicconi P, d'Arminio Monforte A. Multiple viral infections. *J Hepatol* 2006;44 (1 Suppl):S108-13.

## La coinfezione HIV/virus epatitici nella coorte MASTER

Paola Nasta  
Istituto di Malattie Infettive  
e Tropicali, Università  
di Brescia

Sebbene la sopravvivenza dei pazienti con infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV-1) abbia riconosciuto, in questi anni, un'importante evoluzione grazie a terapie efficaci e tollerabili, i pazienti con coinfezione HIV/virus-epatite mantengono un aumentato rischio di morte. La prevalenza e la severità della malattia di fegato nei soggetti HIV positivi è aumentata rispetto ai soggetti HCV mono-infetti (1-3). L'impatto della terapia antiretrovirale sulla progressione della malattia di fegato è ancora discusso (4). Nonostante la HAART garantisca un rallentamento della progressione della malattia di fegato, la sopravvivenza nei pazienti HIV/HCV in terapia rimane comunque ridotta rispetto ai pazienti con mono-infezione HCV (Verma, 2006).

Tra i pazienti con infezione da HIV la mortalità per cause AIDS-correlate è senza dubbio in riduzione, il prolungamento del tempo di sopravvivenza è tale da permettere alla malattia di fegato di manifestarsi, lasciando ampio margine alla presentazione dei segni di scompenso cirrotico (7). I Centers for Disease Control and Prevention negli Stati Uniti stimano la mortalità per causa epatica, nei soggetti con infezione da HIV, pari a circa il 10-15% del totale dei decessi. Dati simili sono riportati in Francia e nelle coorti dell'EUROSIDA (5-8).

Gli studi di sopravvivenza hanno identificato come fondamentali fattori di rischio prognostici negativi di morbidità e mortalità: il grado di fibrosi (9), i linfociti T CD4+, e il livello di HIV-RNA circolante (10). Il grado di necroinfiammazione, legato all'incremento costante o saltuario di ALT/AST > 1,5 volte rispetto al valore normale espresso in UI, è recentemente stato identificato in una coorte di pazienti con co-infezione un fattore predittivo di morte (Puoti, 2007 in press).

Tali indicatori rendono indispensabile un'analisi approfondita dei dati relativi ai pazienti con coinfezione HIV/virus epatitici delle coorti italiane per identificare la numerosità della popolazione e le caratteristiche salienti di questi pazienti.

Rispetto ad una precedente analisi, eseguita nel 2002-2003 sulla coorte MASTER, la prevalenza dei pazienti con infezione da HCV si è lievemente ridotta, passando dal 52 al 45,2% dei pazienti valutabili. La coinfezione HIV/HBV è aumentata dal 4 al 6,6% così come la percentuale dei pazienti con tripla infezione HIV/HCV/HBV: da 4,8 a 6,5% (figura 1).

I pazienti con infezione da virus Delta tra i portatori di infezione cronica da epatite B sono il 18,4%. Permane un numero di pazienti piuttosto elevato a cui non è stato prescritto alcun test sierologico per epatite virale: circa il 12%.

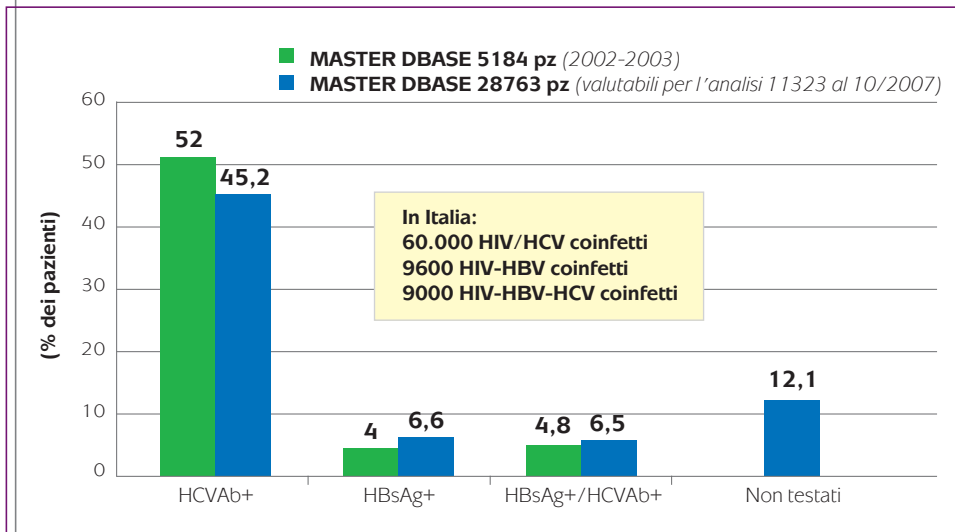
La riduzione dei pazienti con infezione da HCV, che si nota negli anni, forse potrebbe rappresentare lo specchio del cambio dei fattori di rischio.

Nella coorte seguita presso il Dipartimento di Malattie Infettive e Tropicali

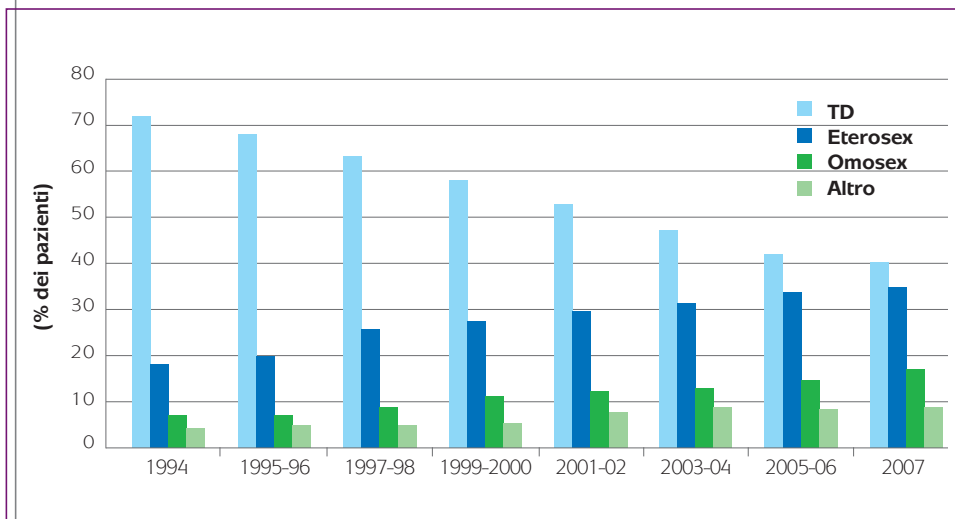
**Rispetto al periodo 2002-2003, la prevalenza dei pazienti con infezione da HCV si è ridotta nel 2007 dal 52% al 45,2% dei pazienti, mentre la coinfezione HIV-HBV è aumentata dal 4 al 6,6%**

Nella coorte, si assiste, negli anni, ad una riduzione del numero dei tossicodipendenti a favore dell'incremento di trasmissione sessuale di HIV

**Figura 1** Prevalenza della coinfezione HIV/virus epatite nella coorte MASTER negli anni 2002-2003 e nell'anno 2007



**Figura 2** Variazione dei fattori di rischio per "calendar year" nella coorte di Brescia (pazienti valutabili 3052)



dell'Università di Brescia si assiste, negli anni, ad una riduzione del numero dei tossicodipendenti (nei quali la prevalenza di HCV era maggiore) a favore dell'incremento di trasmissione sessuale di HIV. La prevalenza dei tossicodipendenti è passata dal 71,7% del 1994 al 39,6% del 2007, mentre il contagio in pazienti eterosessuali dal 17,3% del 1994 al 34,7% del 2007. L'incremento tra gli omosessuali, passati dal 6,6% nel 1994 al 16,7% del 2007, conferma la tendenza all'aumento dell'infezione da HIV in questo gruppo a rischio e potrebbe spiegare l'incremento del numero di pazienti con HBV. La coinfezione HIV/HBV è verosimilmente sostenuta anche dall'incremento dei

pazienti extracomunitari, che rappresentano il 9% della coorte MASTER (figura 2). Nei pazienti con coinfezione l'aumento delle AST/ALT rappresenta un importante indice necroinfiammatorio, che potrebbe correlare con diversi fattori: la tipologia della HAART in atto, il grado di fibrosi, il tipo di virus infettante, la presenza di steatosi. Un incremento da 0 a 1,5 volte rispetto al valore normale in UI di AST/ALT è rintracciabile nel 38,7% dei pazienti coinfecti seguiti presso il Dipartimento di Malattie Infettive e Tropicali di Brescia, un incremento da 1,5 a 5 volte si trova nel 60,4% dei casi e un aumento > 5 volte nel 0,9% dei soggetti. I dati riportati in parte dalla coorte MASTER, ed in parte dalla coorte del Dipartimento di Malattie Infettive di Brescia, fotografano lo stato della coinfezione HIV/virus epatitici in Italia e dimostrano come la metà dei pazienti seguiti presso i centri di Malattie Infettive italiani abbiano caratteristiche di fragilità tali da necessitare di *care* specifici. *Queries* specifiche sulla coorte MASTER potrebbero favorire l'analisi più approfondita del fenomeno della coinfezione in Italia.

**I dati riportati dalla coorte MASTER, fotografano lo stato della coinfezione HIV/virus epatite in Italia e dimostrano come la metà dei pazienti seguiti presso i centri di Malattie Infettive italiani abbiano caratteristiche di fragilità tali da necessitare di care specifici**

## RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. **Thomas DL.** Growing importance of liver disease in HIV-1-infected persons. *Hepatology* 2006; 43: S221-S229.
2. **Puoti M, Torti C, Bruno R, Filice G, Carosi G.** Natural history of chronic hepatitis B in co-infected patients. *J Hepatol.* 2006;44: S65-70.
3. **Vallet-Pichard A, Pol S.** Natural history and predictors of severity of chronic hepatitis C virus (HCV) and human immunodeficiency virus (HIV-1) co-infection. *J Hepatol.* 2006;44:S28-34.
4. **Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, Aschman DG, Hombler SD.** Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1998; 338:853-860.
5. **Selik RM, Byers RH Jr, Dworkin MS.** Trends in diseases reported on U.S. death certificates that mentioned HIV-1 infection, 1987-1999. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 29:378-387.
6. **Rosenthal E, Poiree M, Pradier C, Perronne C, Salmon-Ceron D, Geffray L, Myers RP, Morlat P, Pialoux G, Pol S, Cacoub P; GERMIVIC Joint Study Group.** Mortality due to hepatitis C-related liver disease in HIV-1-infected patients in France (Mortavic 2001 study). *AIDS.* 2003;17:1803-9.
7. **Mocroft A, Soriano V, Rockstroh J, Reiss P, Kirk O, de Wit S, Gatell J, Clotet B, Philips AN, Lundgren JD and the EuroSIDA Study Group.** Is there evidence for an increase in the death rate from liver-related disease in patients with HIV-1? *AIDS* 2005; 19: 217-2125.
8. **The D:A:D Study.** Liver related deaths in persons infected with the Human Immunodeficiency Virus. *Arch Intern Med* 2006; 166:1632-41.
9. **Bedossa P, Poynard T, French METAVIR Cooperative Study Group.** An algorithm for grading activity in chronic hepatitis C. *Hepatology* 1994; 24:289-293.
10. **Ledergerber B, Egger M, Opravil M, Telenti A, Hirschel B, Battegay M, Vernazza P, Sudre P, Flepp M, Furrer H, Francioli P, Weber R.** Clinical progression and virological failure on highly active antiretroviral therapy in HIV-1-1 patients: a prospective cohort study: Swiss HIV-1 Cohort study. *Lancet* 1999; 353: 863-868.

Massimo Puoti,  
 Maria Luisa Sorlini  
 Clinica di Malattie Infettive e  
 Tropicali, Università degli Studi  
 di Brescia

**Tutti i pazienti HIV positivi dovrebbero essere sottoposti a periodico screening per HBsAg, per anti-HBc ed anti-HBs. Tutti i soggetti negativi per i tre marker dovrebbero essere vaccinati con vaccino anti-HBV**

## La coinfezione HIV-HBV nel paziente *naïve*: trattamento e resistenze

Si stima che la coinfezione HIV-HBV colpisca 2-4 milioni di persone nel mondo e circa 10.000 persone in Italia, con una prevalenza dell'8-10% tra i soggetti con infezione da HIV. Nei paesi sviluppati, la patologia da HBV è responsabile del 3% della mortalità delle persone con coinfezione da HIV. La coinfezione da HIV aumenta l'incidenza di cronicizzazione dell'infezione acuta da HBV, riduce la probabilità di guarigione spontanea e ne accelera la progressione verso la cirrosi e l'epatocarcinoma. Inoltre la presenza di infezione da HBV è associata ad una più elevata frequenza di epatotossicità dei farmaci antiretrovirali.

Per tutti questi motivi, la diagnosi ed il trattamento della coinfezione da HBV risultano cruciali nella gestione del paziente coinfecto.

### Gestione diagnostica della coinfezione HIV-HBV

Tutti i pazienti HIV positivi dovrebbero essere sottoposti a periodico *screening* per HBsAg, per anti-HBc ed anti-HBs. Tutti i soggetti negativi per questi tre marcatori sierologici dovrebbero essere vaccinati con vaccino anti-HBV. Nei soggetti con CD4 < 200/ $\mu$ L il ciclo vaccinale dovrebbe essere iniziato non appena raggiunta una conta di linfociti CD4 > 350/ $\mu$ L.

Nei pazienti HBsAg positivi la diagnosi sierologica dovrebbe essere completata mediante la ricerca di anti-HBcIgM, HBeAg, anti-HBe, HBV DNA, anti-HDV ed anti-HDVlgM. Questi esami dovrebbero essere ripetuti periodicamente in associazione ad un periodico monitoraggio degli indici di funzionalità epatica. Nei pazienti di età superiore a 45 anni, o provenienti da zone endemiche per HBV o con epatite cronica B dovrebbe essere eseguita ogni 6 mesi un'ecografia epatica finalizzata ad individuare precocemente le lesioni sospette per "epatocarcinoma".

### Gestione terapeutica della coinfezione HIV-HBV

#### **Obiettivi del trattamento e risorse disponibili**

I farmaci registrati per il trattamento dell'epatite cronica B sono: interferone alfa, peginterferone alfa2a, lamivudina, entecavir, adefovir e telbivudina. Tenofovir ed emtricitabina sono farmaci registrati per il trattamento dell'infezione da HIV ed hanno un'attività anti-HBV.

L'obiettivo ottimale del trattamento dell'epatite cronica da HBV è di ottenere la *clearance* dell'HBeAg e dell'HBsAg ed anche la sieroconversione anti-HBs. Purtroppo tali risultati sono raggiunti solo in una minoranza di pazienti. Un obiettivo sicuramente più realistico è quello di sopprimere nel lungo periodo la replicazione di HBV, riducendo così l'attività necroinfiammatoria epatica, bloccando o almeno rallentando la progressione della fibrosi.



Nella gestione del paziente con coinfezione HIV-HBV va poi considerato un altro aspetto: non è possibile esporre i pazienti a farmaci con attività antiretrovirale al di fuori di uno schema HAART. Per questo motivo gli unici farmaci da impiegare nei pazienti per i quali non è previsto l'uso di una HAART sono adefovir e telbivudina.

### Resistenza ai farmaci anti HBV

Il principale ostacolo al conseguimento di una *clearance* dell'infezione da HBV è rappresentato dall'emergenza di ceppi virali farmaco-resistenti. L'80% dei pazienti HIV positivi esposti per 4 anni alla sola lamivudina come unico farmaco attivo sull'HBV presentano varianti virali resistenti al farmaco.

Le conseguenze cliniche della comparsa di varianti farmaco-resistenti sono le seguenti:

- perdita dell'azione antivirale
- diminuzione delle possibili future opzioni terapeutiche per la presenza di mutazioni associate a resistenza crociata ad altre molecole della stessa classe
- potenziali ricadute sulla sanità pubblica
  - a. trasmissione di ceppi virali farmaco-resistenti
  - b. mutazioni della sequenza aminoacidica dell'HBsAg - codificata dalla regione del genoma che codifica anche per la DNA polimerasi - che potenzialmente possono dare esito alla comparsa di ceppi virali non neutralizzati dagli anticorpi indotti dal vaccino ricombinante.

### Indicazioni al trattamento

Gli algoritmi di trattamento dell'infezione da HBV nei pazienti anti HIV positivi partono dalla considerazione nel singolo paziente di 4 caratteristiche:

- lo stadio di malattia epatica
- l'indicazione a terapia antiretrovirale ed il numero di CD4
- i livelli di aminotrasferasi
- i livelli di HBV DNA.

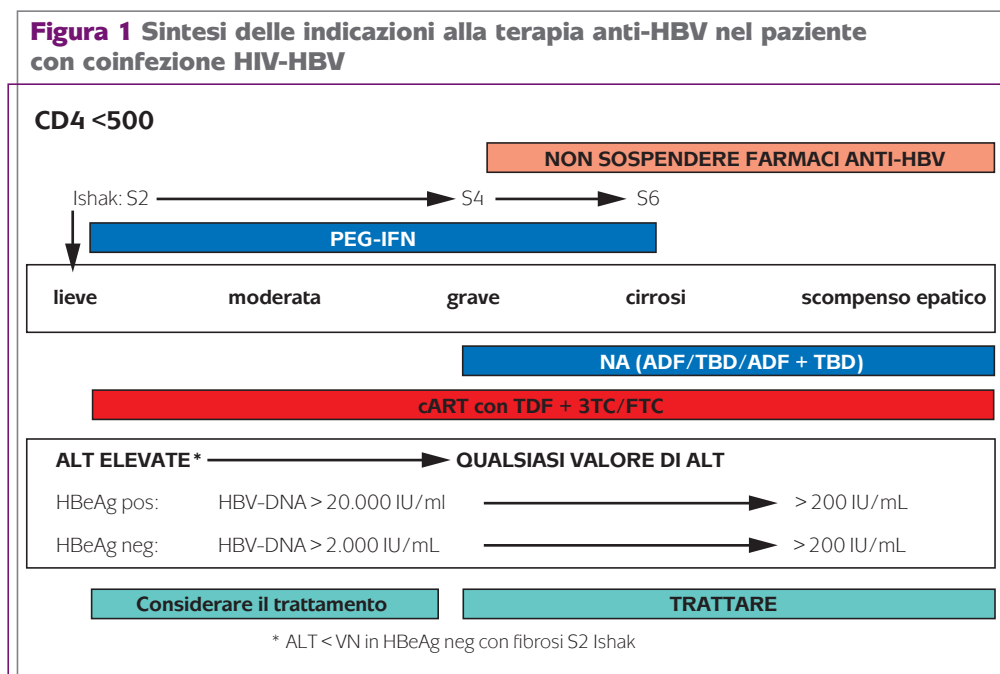
Il trattamento anti-HBV va preso in considerazione nei pazienti con ipertransaminasemia e livelli di HBV DNA > 20.000 IU/mL se HBeAg positivi o a 2000 UI/mL se HBeAg negativi. Il trattamento è indicato nei pazienti con stadio di malattia avanzata e con livelli di HBV DNA superiori a limiti precedentemente esposti, indipendentemente dai livelli di aminotrasferasi, e nei pazienti con cirrosi epatica in presenza di viremia dosabile, indipendentemente dalla sua quantificazione.

Nei pazienti senza indicazione alla terapia antiretrovirale trova spazio l'interferone ed in questa categoria gli antivirali (ovvero adefovir e/o telbivudina) trovano spazio solo nei pazienti con malattia avanzata.

**Il trattamento anti-HBV va preso in considerazione nei pazienti con ipertransaminasemia e livelli di HBV DNA > 20.000 IU/mL se HBeAg positivi oppure > 2000 UI/mL se HBeAg negativi**

Nei pazienti con CD4 < 500 e/o con indicazione a terapia antiretrovirale la terapia anti-HBV può essere considerata anche in fasi meno avanzate di malattia e deve essere condotta con la combinazione di un nucleotidico ed un nucleosidico

**Figura 1 Sintesi delle indicazioni alla terapia anti-HBV nel paziente con coinfezione HIV-HBV**



Nei pazienti con CD4 < 500/μL e/o con indicazione a terapia antiretrovirale la terapia anti-HBV può essere considerata anche in fasi meno avanzate di malattia e deve essere condotta con la combinazione di un nucleotidico (tenofovir o adefovir) ed un nucleosidico (lamivudina o emtricitabina o telbuvudina o entecavir). Vanno evitate le monoterapie con lamivudina ed emtricitabina per l'elevato rischio di resistenza. Prima di sospendere i farmaci ad attività anti-HBV cambiando regime di terapia antivirale, occorre considerare lo stadio di malattia epatica (evitando assolutamente la sospensione della terapia anti-HBV nei soggetti con malattia epatica avanzata) e comunque, una volta sospesi, occorre controllare in maniera intensiva i parametri di danno epatico nei 6 mesi successivi.

Una sintesi dell'algoritmo sull'indicazione al trattamento anti HBV è riportata in **figura 1**. Durante la terapia anti-HBV occorre controllare l'andamento dei livelli di HBV DNA. Oltre che per problemi di tossicità o per necessità imposte dalla prescrizione della terapia anti-HIV più efficace, la terapia anti-HBV condotta con analoghi nucleosidico/nucleotidici va modificata in presenza di una delle seguenti circostanze:

- *primary antiviral treatment failure* (decremento dei livelli di HBV DNA inferiore a un logaritmo dopo 3 mesi di terapia);

- risposta terapeutica “subottimale” definita come HBV DNA dosabile e superiore a 1000 cp/mL:
    - a. dopo 24 settimane di esposizione a terapie che includono come unico farmaco anti-HBV un farmaco a bassa barriera genetica ovvero telbivudina o lamivudina o emtricitabina
    - b. dopo 48 settimane di esposizione a terapie che includono come unico farmaco anti-HBV un farmaco ad alta barriera genetica ovvero entecavir, od adefovir o tenofovir).
  - *breakthrough virologico* ovvero incremento dei livelli di HBV DNA di almeno 1 logaritmo rispetto al nadir di viremia osservato durante il trattamento.
- Nel cambiare la terapia con analoghi occorre tenere presente 4 variabili:
- il *genotipo HBV* e la presenza di mutazioni associate a incremento dell'IC50 dei farmaci anti-HBV
  - *la precedente esposizione a farmaci anti-HBV*
  - *i livelli di HBV DNA*, tenendo presente che in presenza di livelli elevati farmaci poco potenti (come adefovir) non consentono risposte ottimali e farmaci con bassa barriera genetica (come telbivudina o entecavir in soggetti già esposti a lamivudina) possono indurre più facilmente resistenza
  - che occorre *aggiungere un nucleotidico* ad una terapia inefficace con *un nucleosidico* e *viceversa*
  - che i farmaci che possono compensare aumenti dell'IC50 inferiori a 10 volte con le loro elevate concentrazioni intracellulari sono entecavir e tenofovir.

**Durante la terapia anti-HBV occorre controllare l'andamento dei livelli di HBV DNA, modificando la terapia con analoghi nucleosidici/nucleotidici in presenza di fallimento o di una risposta terapeutica subottimale**

La coinfezione HIV-HBV nel paziente *naïve*:  
trattamento e resistenze

#### RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. **Rockstroh J et al.** European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines for the clinical management and treatment of chronic hepatitis B and C coinfection in HIVinfected adults HIV medicine 2008 in press.
2. **Soriano V et al.** Care of HIV-infected patients with chronic hepatitis B: Updated recommendations from the HIV-HBV International Panel AIDS 2008 in press.
3. **Keeffe E.** Report of an International Workshop: Roadmap for Management of Patients Receiving Oral Therapy for Chronic Hepatitis B. *Clin Gastr Hepatol* 2007;5:890-897.

Laura Maiocchi,  
Raffaele Bruno  
Divisione di Malattie  
Infettive e Tropicali,  
Fondazione IRCCS  
Policlinico San Matteo,  
Università degli Studi  
di Pavia

**I principali fattori predittivi di risposta al trattamento del virus dell'epatite C nei pazienti coinfecti sono rappresentati dal genotipo virale e dal livello di HCV-RNA al basale, come accade nel paziente monoinfetto**

## Coinfezione HIV-HCV: problematiche del trattamento rispetto all'immunità del paziente e del genotipo virale

A partire dalla metà degli anni Novanta, la storia naturale dell'infezione da HIV è stata modificata dalla disponibilità di potenti combinazioni di farmaci antiretrovirali che hanno determinato un aumento della sopravvivenza e un miglioramento della qualità di vita dei pazienti HIV positivi, con una riduzione della mortalità HIV-correlata e un aumento percentuale della mortalità per patologie epatiche. Attualmente infatti l'ESLD (*end stage liver disease*) rappresenta la seconda causa di morte non AIDS-correlata nei pazienti HIV/HCV coinfecti (1), con un rischio di mortalità inversamente proporzionale al numero di CD4. Nei pazienti con coinfezione, infatti, vi è una più rapida progressione della malattia epatica, una più elevata incidenza di epatocarcinoma e di tossicità epatica da farmaci antiretrovirali.

Trattare l'infezione da HCV diventa pertanto di fondamentale importanza per rallentare la progressione della malattia epatica, prevenire gli *outcome* clinici e migliorare la tollerabilità della terapia antiretrovirale.

L'obiettivo principale della terapia anti-HCV è il raggiungimento di una *Sustained Virologic Response* (SVR), intesa come la persistenza della negatività della viremia per HCV a 24 settimane dalla sospensione della terapia di combinazione con peginterferone e ribavirina.

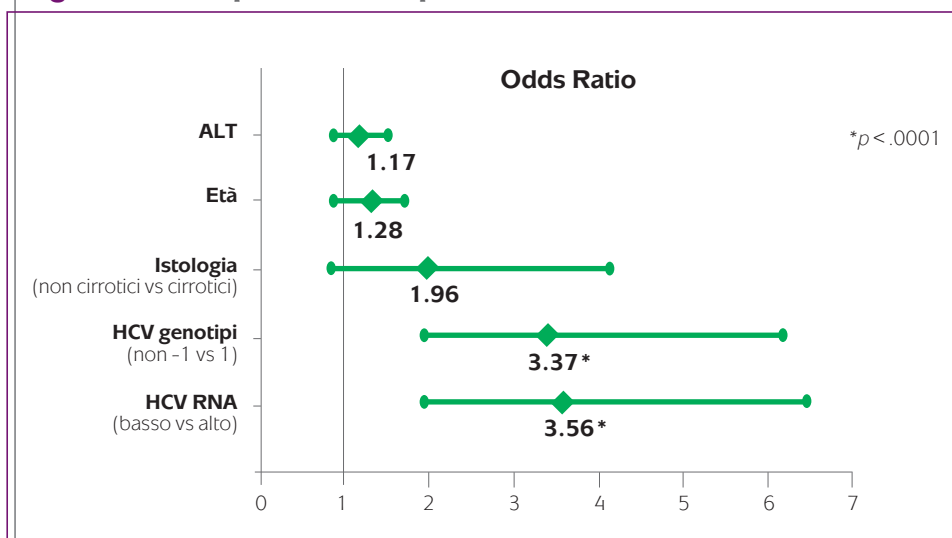
L'efficacia del trattamento con l'associazione di peginterferone e ribavirina nei pazienti HIV positivi è stata ampiamente documentata nel corso di studi clinici randomizzati controllati (2-6) che hanno evidenziato come la SVR vari complessivamente dal 27 al 44% (2, 3).

Come per il paziente monoinfetto (HCV) i principali fattori predittivi di risposta al trattamento sono rappresentati dal genotipo virale e dal livello di HCV-RNA al basale (figura 1).

Una recente analisi dello studio APRICOT ha evidenziato come la negativizzazione dell'HCV-RNA a 4 settimane dall'inizio della terapia rappresenti un fattore predittivo positivo di risposta alla terapia (7). Al contrario una riduzione della viremia inferiore a  $2 \log_{10}$  alla dodicesima settimana di trattamento e/o la persistenza di una viremia determinabile alla ventiquattresima settimana di trattamento rappresentano fattori predittivi negativi di risposta al trattamento; in tali casi, infatti, vi è l'indicazione ad interrompere il trattamento.

Diverse altre variabili possono tuttavia influenzare la risposta al trattamento: fattori legati all'ospite, le caratteristiche della malattia, il trattamento stesso come evidenziato in tabella 1. Infine, la risposta al trattamento può essere influenzata da variabili correlate all'infezione da HIV, come ad esempio il livello dei CD4 e la viremia di HIV (8).

Una sottoanalisi dello studio APRICOT, condotta su pazienti con genotipo 1 di HCV, ha documentato una migliore risposta al trattamento con peginterferone e ribavirina nei

**Figura 1** Fattori predittivi di risposta

Nei pazienti coinfezti, sia la presenza di una infezione da HIV in fase iniziale che il buon controllo della replicazione per HIV possono essere associati ad una migliore risposta immuno-specifica contro HCV

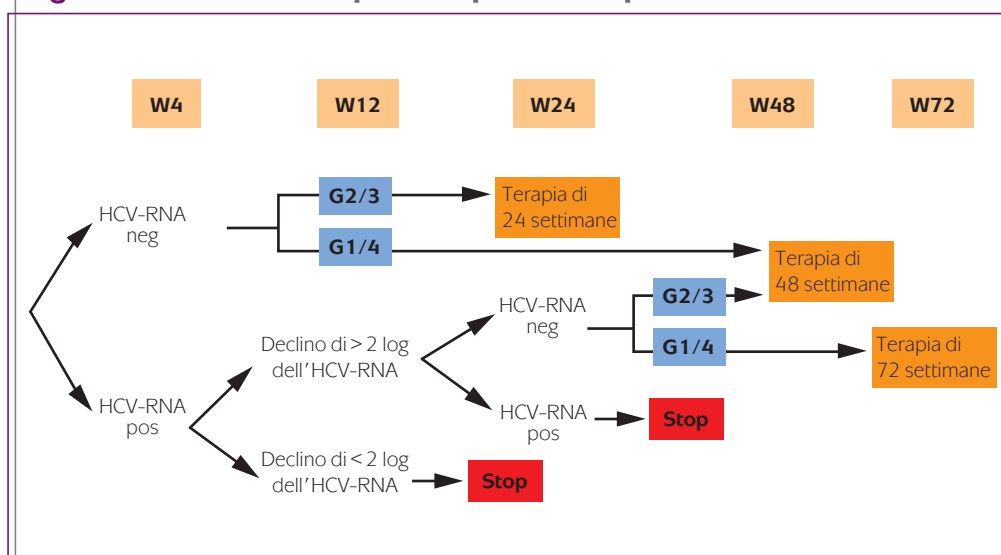
**Tabella 1** Fattori associati a SVR

Ospite	Virus	Trattamento
Genetico (razza bianca)	Genotipo 2-3	Dosaggio adeguato di PEG-IFN
Giovane età	Basso HCV-RNA al basale	Dosaggio di ribavirina
Minimi segni di fibrosi	RVR ( <i>rapid virologic response</i> )	Buona aderenza
Basso BMI		Assenza di ddl o AZT
Assenza di insulino-resistenza		
Utilizzo di fattori di crescita		
Assenza di epatosteatosi		
Elevati livelli di CD4		
Assenza di TD		
Assenza di malattie psichiatriche		

pazienti naïve per terapia antiretrovirale al *baseline* e in quelli con HIV-RNA <50 copie/ml, probabilmente poiché nei pazienti coinfezti sia la presenza di una infezione da HIV in fase iniziale (che non richiede pertanto l'impiego di una ART) che il buon controllo della replicazione per HIV possono essere associati ad una migliore risposta immunospecifica contro HCV (7).

Qualora il paziente si presenti con un basso livello di CD4 è consigliabile l'inizio di una terapia antiretrovirale al fine di migliorare il profilo immunologico prima di un eventuale trattamento di combinazione

**Figura 2** Durata della terapia anti-epatite C nei pazienti coinfecti



I dati emergenti da una recente analisi *post hoc* dello studio APRICOT (7) mostrano come il numero di CD4 non sia significativamente associato all'*outcome* del trattamento anti-HCV. Tuttavia in considerazione dell'esiguo numero di pazienti con basso numero di CD4 analizzati nello studio (6%), questi risultati non possono essere estesi all'intera popolazione HIV positiva con malattia avanzata. Bisogna ricordare, inoltre, che studi precedenti avevano, invece, dimostrato una correlazione tra livello di CD4 e risposta al trattamento (9, 10).

Le più recenti linee guida EACS prevedono l'inizio di una terapia di combinazione per l'epatite C nel caso in cui il paziente non necessiti di una terapia antiretrovirale. Qualora invece il paziente si presenti con un basso livello di CD4 (< 200 cell/μl) è consigliabile l'inizio di una terapia antiretrovirale al fine di migliorare il profilo immunologico prima di un eventuale trattamento di combinazione (11).

E' importante sottolineare come il trattamento dell'infezione da HCV non determini rebound viremici di HIV, benché tenda a far diminuire il numero assoluto dei CD4 nel contesto di una leucopenia assoluta (senza variazioni del rapporto CD4/CD8), con un ritorno al numero di CD4 basali al termine del trattamento.

Il trattamento dell'epatite C nei pazienti con coinfezione HIV/HCV prevede l'impiego di peginterferone alfa a dosaggio standard (PEG-IFNα2a 180 μg/settimana; PEG-IFNα2b 1,5 μg/kg/settimana) e ribavirina (1000 mg/die < 75 kg; 1200 mg/die > 75 kg) per una durata di 48 settimane, indipendentemente dal genotipo di HCV. I pazienti con infezione da genotipo 2-3 e una *Rapid Virologic Response* (RVR: negativizzazione della viremia per HCV a 4 settimane di trattamento) possono beneficiare di un trattamento più breve (24 settimane) (figura 2) (12).

Al contrario i pazienti con genotipo 1-4 con una *Early Virologic Response* (EVR: 12 settimane) ma in assenza di una RVR, potrebbero beneficiare di un trattamento più duraturo (60-72 settimane) (13).

In conclusione se le problematiche di trattamento relative al genotipo virale di HCV sembrano essere risolte, per quel che riguarda la variabile CD4 come fattore predittivo di risposta al trattamento sono necessari studi prospettici che valutino la risposta alla terapia anti-HCV in pazienti con differenti livelli di CD4.

## RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. **Rosenthal E, Pialoux G, Bernard N, Pradier C, Rey D, Bentata M, Michelet C, Pol S, Perronne C and Cacoub P for the GERMIVIC Joint Study Group.** Liver-related mortality in human-immunodeficiency-virus-infected patients between 1995 and 2003 in the French GERMIVIC Joint Study Group Network (MORTAVIC 2003 Study). *Journal of Viral Hepatitis*, 2007, 14, 183-188.
2. **Torriani FJ, Rodriguez-Torres M, Rockstroh JK, APRICOT Study Group.** Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. *N Engl J Med*. 2004 Jul 29;351(5):438-50.
3. **Laguno M, Murillas J, Blanco JL.** Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for treatment of HIV/HCV co-infected patients. *AIDS*. 2004 Sep 3;18(13):F27-36.
4. **Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S, RIBAVIC Study Team.** Pegylated interferon alfa-2b vs standard interferon alfa-2b, plus ribavirin, for chronic hepatitis C in HIV-infected patients: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004 Dec 15;292(23):2839-48.
5. **Chung RT, Andersen J, Volberding P et al.** AIDS Clinical Trials Group A5071 Study Team. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin versus interferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C in HIV-coinfected persons. *N Engl J Med*. 2004;351:451-459.
6. **Cargnel A, Angeli E, Mainini A et al.** Open, randomized, multicentre italian trial on PEG-IFN plus ribavirin versus PEG-IFN monotherapy for chronic hepatitis C in HIV-coinfected patients on HAART. *Antivir Ther*. 2005;10(2):309-17.
7. **Gregory J, Dorea, Torriani FJ, Rodriguez-Torres M, Brauf N, Sulkowskig M, Lamogliah RS, Turali C, Clumekj N, Nelsonk MR, Mendes-Correal MC, Godofskym EW, Dieterichn DT, Yetzero E, Lissenp E and Cooper DA.** Baseline factors prognostic of sustained virological response in patients with HIV-hepatitis C virus co-infection. *AIDS* 2007, 21:1555-1559.
8. **Soriano V, Puoti M, Sulkowskic M, Cargnel A, Benhamoue Y, Petersf M, Maussg S, Brauh N, Hatzakisi A, Polj S and Rockstrohk J.** Care of patients coinfectd with HIV and hepatitis C virus: 2007 updated recommendations from the HCV-HIV International Panel. *AIDS* 2007, 21:1073-1089.
9. **Chung RT, Andersen J, Volberding P et al.** AIDS Clinical Trials Group A5071 Study Team. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin versus interferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C in HIV-coinfected persons. *N Engl J Med*. 2004;351:451-459.
10. **Robert P, Myersa,c, Yves Benhamoua, Bocheta M, Thibaultb V, Mehria D and Poynarda T.** Pegylated interferon alpha 2b and ribavirin in HIV/hepatitis C virus-co-infected non-responders and relapsers to IFN-based therapy. *AIDS* 2004; 18: 75-79.
11. **Rockstroh JK, Bhagani S, Benhamou Y, Bruno R, Mauss S, Peters L, Puoti M, Soriano V, Tural C and the EACS Executive Committee.** European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines for the clinical management and treatment of chronic hepatitis B and C coinfection in HIVinfected adults. [www.eacs.ws](http://www.eacs.ws)
12. **Puoti M, Zanini B, de Luca A et al.** Results of randomized controlled trial on the impact of prolonged combination anti-HCV treatment on relapse rate in HIV/HCV-coinfected patients: the ROMANCE trial. *Program and abstracts of the 3rd International Workshop on HIV and Hepatitis Coinfection; June 7-9, 2007; Paris, France. Abstract 1.*
13. **Nunez M, Miralles C, Berdon MA et al. The Presco Study Group.** Role of weight-based ribavirin dosing and extended duration of therapy in chronic hepatitis C in HIV-infected patients. The Presco trial. *AIDS Res Human Retroviruses* 2007; 23: 972-982.

**La terapia anti-epa-  
tite non peggiora  
i parametri viroim-  
munologici relativi  
all'HIV, benché  
tenda a far diminui-  
re il numero assolu-  
to dei CD4 senza  
modificare il rap-  
porto CD4/CD8,  
con un ritorno al  
numero di CD4  
basali alla fine  
del trattamento**

Giuseppe Pastore  
 Clinica delle Malattie  
 Infettive, Università  
 degli Studi di Bari

**La maggior parte dei soggetti esposti (50-70%) all'infezione rimane portatore cronico del virus, sviluppando una malattia epatica cronica, che, in oltre la metà dei casi, si manifesta con un quadro di necroinfiammazione, steatosi e fibrosi**

## Storia naturale dell'infezione da HCV: influenze patogenetiche reciproche nella coinfezione HIV/HCV

L'infezione da virus della epatite C (HCV) è ritenuta la causa o la concausa più frequente di malattia cronica infiammatoria del fegato, di cirrosi e di epatocarcinoma in tutto il mondo occidentale.

L'identificazione dell'HCV nel 1989 ed il conseguente sviluppo di metodi sierologici e virologici hanno consentito di diagnosticare i casi di infezione cronica (la cui stima è di 150-180 milioni di portatori in tutto il mondo, di cui circa 1,5 milioni in Italia), di adottare progressivamente misure di protezione e profilassi ed anche di prevedere, in assenza di interventi terapeutici efficaci, un incremento significativo delle complicanze epatologiche (cirrosi scompensata; epatocarcinoma) nei prossimi 10-20 anni, con un aggravio in termini economici sulle risorse sanitarie della nostra nazione.

### Diagnosi e storia naturale

L'HCV è attualmente classificato tra gli Hepacivirus, genere appartenente alla famiglia dei Flavivirus. Il suo genoma è costituito da una molecola di RNA a singola elica di 9,6 Kb, che codifica per una poliproteina di circa 3.000 aminoacidi.

L'HCV possiede una notevole variabilità genomica, che si esprime con almeno 6 differenti genotipi e diversi sottotipi. Nei paesi occidentali, compresa l'Italia, i genotipi 1, 2 e 3 risultano gli agenti eziologici di oltre il 90% delle infezioni da HCV.

L'infezione primaria da HCV è asintomatica in oltre l'80% dei casi, per cui, se non compare ittero, la fase acuta della malattia sfugge quasi sempre alla ricognizione ed alla diagnosi. La maggior parte dei soggetti esposti all'infezione (50-70%) - verosimilmente come conseguenza della grande variabilità dell'HCV, che si comporta come una mutante *escape* e che gli consente di sfuggire alla risposta immunologica umorale e cellulare dell'ospite - rimane portatore cronico del virus, sviluppando una malattia epatica cronica, che, in oltre la metà dei casi, si manifesta con un quadro di necroinfiammazione, steatosi e fibrosi, che può assumere un diverso grado di evolutività e che, in circa il 20-25% dei casi, progredisce in cirrosi ed eventualmente in epatocarcinoma.

Va, comunque, precisato che il tasso di progressione verso la cirrosi è sensibilmente differente nei diversi studi di storia naturale, quasi certamente per l'ampia eterogeneità dei pazienti studiati, ma anche per l'intervento di comorbidità e/o cofattori legati all'ospite (età, sesso, sorgente dell'infezione), oltre a quelli che possono modificare il decorso, la gravità e la progressione della malattia epatica.

Tra questi cofattori, molta importanza viene data all'età in cui il paziente è stato esposto all'infezione (l'esposizione all'infezione dopo i 40 anni può favorire una progressio-



ne più rapida della malattia epatica verso la cirrosi), alla coinfezione con altri virus, come l'HBV e l'HIV, alle alterazioni dello stato immunitario, a fattori genetici e razziali, ad eventuali comorbidità (diabete, siderosi epatica, obesità patologica, resistenza all'insulina) o coesistenza di altre cause epatolesive, come alcol, farmaci e dismetabolismo.

Tutte queste condizioni, sia singolarmente che in sinergia con alcune proteine virali, sono in grado di promuovere necroinfiammazione epatica, steatosi e fibrosi (1).

Nella gestione del portatore di HCV, i passaggi critici del processo diagnostico sono, in primo luogo, l'identificazione del portatore a rischio di essere infetto e, in secondo luogo, una volta individuato, il riconoscimento e la stadiazione di un'eventuale patologia epatica associata. A tal proposito, l'indagine istopatologica del fegato attraverso la biopsia epatica rappresenta l'esame fondamentale.

La diagnosi ed il monitoraggio dell'infezione da HCV si basano sull'utilizzo di due tipi di marcatori: marcatori indiretti - gli anticorpi specifici anti-HCV mediante test immunoenzimatici di III generazione - e marcatori diretti - ricerca del genoma virale nel siero del paziente (HCV-RNA).

Per quanto riguarda questi ultimi, disponiamo attualmente di due tipi di test: test qualitativo e test quantitativo. Il test qualitativo deve essere effettuato in presenza di positività per anti-HCV. In caso di positività, ed anche per confermare la presenza di HCV-RNA in circolo, il test quantitativo consente di valutare i livelli di concentrazione dell'HCV-RNA, utili soprattutto per il monitoraggio della terapia antivirale.

## Coinfezione HIV/HCV

Sin dalle prime osservazioni, la coinfezione HIV/HCV è risultata molto frequente, soprattutto perché ambedue i virus condividono le stesse modalità di trasmissione e colpiscono le stesse categorie di soggetti a rischio, in particolare i tossicodipendenti che fanno uso di droghe per via endovenosa, tra i quali sono state registrate prevalenze superiori al 70-80% (2).

A partire dalla metà degli anni '90, l'introduzione della terapia antiretrovirale altamente attiva (HAART) ha avuto come effetto un notevole miglioramento della prognosi e della sopravvivenza della malattia da HIV, consentendo così l'emergenza clinica di malattie croniche del fegato anche severe, in particolare quelle di origine virale, che costituiscono attualmente una delle principali cause di morbilità e mortalità dei pazienti con infezione da HIV (3-5).

In una serie di studi retrospettivi e prospettici è stato ripetutamente confermato che il rischio relativo di sviluppo di cirrosi e di cirrosi scompensata era notevolmente maggiore nei coinfezati rispetto ai monoinfezati con solo HCV (6,14 - IC95% - 2,86 - 13,20) (6).

**Il rischio relativo di sviluppo di cirrosi e di cirrosi scompensata è notevolmente maggiore nei coinfezati rispetto ai monoinfezati con solo HCV**



**A parità di epoca di esposizione (in media circa 15 anni), gli individui con coinfezione mostrano un quadro di fibrosi epatica più severo rispetto a soggetti con monoinfezione da HCV**

**Tabella 1** Caratteristiche virologiche ed istopatologiche in 71 soggetti con infezione cronica da HCV con o senza infezione da HIV

Popolazione	HCV+/HIV+ (n. 39)	HCV+ (n. 32)
Età media (anni)	38 ± 3.6	33 ± 3.6
M/F	37/2	27/5
Trasfusioni	0	4 (12.5%)
Tossicodipendenza	39 (100%)	28 (87.5%)
Durata infezione HCV (anni)	15 ± 2.5	13.5 ± 3.3
Score fibrosi (media ± SD)	2.8 ± 1	1.9 ± 1.1
Fibrosi portale assente (F0-F1)	8 (20.5%)	18 (56.2%)
Fibrosi settale lieve (F2)	2 (5.1%)	0
Fibrosi settale severa (F3)	20 (51.1%)	14 (48.8%)
Cirrosi (F4)	9 (23.1%)	0
Score attività istologica	11.2 ± 4.5	6.5 ± 2.2
Media ALT > normali	175 ± 99	98 ± 34.5
Genotipo 1a/1b	51.3%	50%
Genotipo 3a	43.6%	44%
Genotipo 4	5.1%	6%
CD4+ (media)	416	–
Terapia HAART	17 (43.6%)	–

In uno studio istologico di confronto tra due gruppi di soggetti con infezione cronica da HCV con o senza infezione da HIV, appaiati per età, sesso e fattori di rischio, da noi osservati presso il nostro Istituto, abbiamo potuto documentare che, a parità di epoca di esposizione (in media circa 15 anni), gli individui con coinfezione mostravano un quadro di fibrosi epatica più severo rispetto a soggetti con monoinfezione da HCV (tabella 1).

Che la coinfezione da HIV, insieme anche ad altri cofattori (alcol, farmaci, tossici, altre infezioni, ecc.), possa accelerare la progressione fibrotica della malattia epatica verso la cirrosi ed eventualmente il suo scompenso è stato ampiamente accertato, tanto che l'HCV è considerato un patogeno opportunisto. Rimane ancora da dimostrare quali siano i principali meccanismi patogenetici coinvolti, oltre alla condizione di immunodeficit, che renderebbero più "fibrogenico" il microambiente epatico.

Molta importanza viene data al ruolo dei CD4 ed alla loro attività anche a livello epatico. Pazienti con coinfezione HIV/HCV e CD4 < 200 mm<sup>3</sup> mostrano una malattia epatica più severa ed un più elevato rischio di sviluppo di fibrosi. È stato anche osser-



vato che la risposta CD4 HCV-specifica agli antigeni virali risulta inversamente proporzionale al tasso di progressione della fibrosi epatica. Nel contempo, a livello di tessuto epatico, si riscontra una differenza qualitativa nella risposta CD4 e l'istologia epatica tra i coinfeziti e gli HCV monoinfeziti (7).

Infine, l'HIV-1, infettando anche le cellule di Kupffer, le cellule mononucleari intraepatiche, le cellule dendritiche e gli stessi epatociti (8), può rendere il fegato suscettibile a diverse infezioni e patologie opportunistiche, come quelle da citomegalovirus, criptosporidi e micobatteri.

**I pazienti con coinfezione HIV/HCV e CD4 < 200 mm<sup>3</sup> mostrano una malattia epatica più severa ed un più elevato rischio di sviluppo di fibrosi. La risposta CD4 HCV-specifica agli antigeni virali risulta inversamente proporzionale al tasso di progressione della fibrosi epatica**

#### RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

- 1) **Massard J, Ratziu V, Thabut D, Moussalli J, Lebray P, Benhamou Y, Poynard T.** Natural history and predictors of disease severity in chronic hepatitis C. *J Hepatol.* 2006;44(1 Suppl):S19-24.
- 2) **Bonacini M, Puoti M.** Hepatitis C in patients with human immunodeficiency virus infection: diagnosis, natural history, meta-analysis of sexual and vertical transmission, and therapeutic issues. *Arch Intern Med.* 2000;160(22):3365-73.
- 3) **Thomas DL.** Growing importance of liver disease in HIV-infected persons. *Hepatology.* 2006;43(2 Suppl 1):S221-9.
- 4) **Soriano V, Rodríguez-Rosado R, García-Samaniego J.** Management of chronic hepatitis C in HIV-infected patients. *AIDS.* 1999;13(5):539-46.
- 5) **Rockstroh JK, Spengler U.** HIV and hepatitis C virus co-infection. *Lancet Infect Dis.* 2004;4(7):437-44.
- 6) **Graham CS, Baden LR, Yu E, Mrus JM, Carnie J, Heeren T, Koziel MJ.** Influence of human immunodeficiency virus infection on the course of hepatitis C virus infection: a meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2001;33(4):562-9.
- 7) **Koziel MJ.** Influence of HIV co-infection on hepatitis C immunopathogenesis. *J Hepatol.* 2006;44 (1 Suppl):S14-8.
- 8) **Housset C, Lamas E, Cournaud V, Boucher O, Girard PM, Marche C, Brechot C.** Presence of HIV-1 in human parenchymal and non-parenchymal liver cells in vivo. *J Hepatol.* 1993;19(2):252-8.

Pierluigi Viale,  
Marcello Tavio  
Clinica di Malattie Infettive,  
Azienda Ospedaliero-  
Universitaria di Udine

**I pazienti HIV candidati a trapianto di fegato, esattamente come avviene per la controparte non-HIV, debbono dimostrare di possedere i requisiti normalmente previsti per il paziente con malattia epatica terminale**

## Indicazioni e risultati del trapianto di fegato nel paziente coinfecto

Nel nostro Paese l'immissione in lista di attesa per trapianto d'organo solido dei pazienti con infezione da HIV e malattia organo-specifica terminale è disciplinata dall'adozione da parte dei singoli centri di uno specifico Protocollo nazionale, coordinato dal Centro Nazionale Trapianti e dall'Istituto Superiore di Sanità. Tale Protocollo costituisce la spina dorsale di uno studio osservazionale prospettico multicentrico che è stato attivato nel 2002 e i cui risultati, relativamente ai primi 50 casi, sono attualmente in fase di elaborazione presso il centro coordinatore. In particolare, i pazienti HIV candidati a trapianto di fegato, esattamente come avviene per la controparte non-HIV, debbono dimostrare di possedere tutti i necessari requisiti normalmente previsti per il paziente con malattia epatica terminale (ESLD). A tal fine i pazienti vengono sottoposti ad uno *screening* preliminare piuttosto standardizzato, volto a definire:

- la gravità della malattia epatica terminale in base agli *score* di gravità universalmente utilizzati allo scopo (Child-Pugh e MELD);
- la stadiazione dell'eventuale neoplasia epatica primitiva quando causa di ESLD (con rispetto dei cosiddetti criteri di Milano);
- la valutazione della presenza di fattori di rischio o controindicazioni per l'espletamento della procedura in fase intra- e peri-operatoria (di tipo cardiologico, respiratorio, metabolico ecc.);
- l'esclusione di neoplasie e altre malattie croniche a carattere evolutivo che potrebbero compromettere gli esiti a medio-lungo termine del trapianto.

Gli accertamenti diagnostici abitualmente contenuti negli algoritmi gestionali del candidato a trapianto di fegato standard sono riassunti in **tabella 1**.

Inoltre il candidato a trapianto di fegato con infezione da HIV deve rispettare alcuni criteri aggiuntivi specificatamente correlati alla sottostante infezione retrovirale, volti a dimostrarne la capacità di affrontare in maniera adeguata il percorso post-trapianto, fase potenzialmente gravata da numerose problematiche cliniche, specie di tipo infettivologico e terapeutico. Tali criteri di selezione aggiuntivi sono riassunti nella **tabella 2**, che riproduce le indicazioni contenute nel Protocollo nazionale cui tutti i centri che hanno dato adesione allo studio in corso si devono uniformare per garantirne la necessaria omogeneità. E' chiaramente opportuno che tutti i centri inviati, che partecipano indirettamente allo studio attraverso il primo *screening* dei pazienti, conoscano con precisione questi criteri di selezione e questi algoritmi gestionali, in modo da abbreviare, di conseguenza, i tempi per la selezione del candidato, senza per contro alimentare inutili aspettative da parte del paziente che presentasse un evidente scostamento dai criteri di eleggibilità contemplati dal Protocollo.

**Tabella 1 Screening pre-trapianto per pazienti eleggibili per il Protocollo nazionale**

ECG + ecocardiografia con stima della pressione polmonare
Mantoux 10 u.i.
Rx torace
Rx seni paranasali
TAC torace con mdc
Dexa a livello vertebrale e femorale
Ortopantomografia
Ecografia epatica con studio doppler dei vasi arteriosi e portalì
Eco-doppler dei TSA
TAC spirale o RMN addominale
TAC o RMN cerebrale
EEG
EGDS
Colonscopia
Spirometria
Visita cardiologica
Visita epatologica
Visita chirurgica
Visita anestesiologicala
Visita psichiatrica
Visita oculistica
Mammografia e visita ginecologica + eventuale pap-test (in caso di candidato di sesso femminile)
Scintigrafia ossea <i>total body</i> (in caso di HCC)

Il retroterra culturale su cui cercano di incidere i vari gruppi di lavoro attivi sull'argomento è costituito dal retaggio degli studi sul trapianto d'organo solido (essenzialmente fegato e rene) espletati prima dell'avvento della terapia antiretrovirale di combinazione ad alta efficacia (HAART), resa disponibile e largamente utilizzata dalla metà degli anni '90 in poi. In epoca pre-HAART, infatti, si consolidò la convinzione (con il tempo divenuta pregiudizio), che l'infezione da HIV costituisse una controindicazione assoluta e insormontabile per il trapianto di organo solido (*Tzakis, 1990*). Effettivamente gli studi eseguiti in epoca pre-HAART dimostravano con sostanziale coerenza e riproducibilità, anche se su piccole serie di pazienti, che i risultati del trapianto di organo solido nel paziente con infezione da HIV erano gravati da una più rapida progressione del paziente verso l'AIDS conclamata e, quindi, da una minore sopravvivenza di *graft* e paziente.

**Per entrare in lista d'attesa, i pazienti HIV+ candidati vengono sottoposti a screening per definire la gravità dell'epatopatia terminale, la valutazione dei fattori di rischio, l'esclusione di neoplasie e altre patologie croniche a carattere evolutivo**

**Il candidato a trapianto di fegato con infezione da HIV deve rispettare alcuni criteri aggiuntivi specificatamente correlati alla sottostante infezione retrovirale**

**Tabella 2 Criteri aggiuntivi di inclusione per il trapianto in paziente HIV (Protocollo nazionale)**

Infezione da HIV documentata
Capacità di fornire/acquisire il Consenso informato
Pazienti mai trattati con terapia antiretrovirale con conta di linfociti CD4+ circolanti, stabilmente > 200/mmc
Pazienti in terapia antiretrovirale con conta dei linfociti CD4+ > 200/mmc stabile da almeno 12 mesi e HIV-1 - RNA <i>undetectable</i> al momento dell'inclusione in lista
Pazienti con malattia epatica scompensata e, per tale motivo, intolleranti a precedente terapia antiretrovirale, con conta dei linfociti CD4 > 100/mmc e documentata risposta alla terapia antiretrovirale nell'ultimo ciclo terapeutico
Compliance al trattamento antiretrovirale ed alla profilassi delle infezioni opportunistiche, se indicata
Volontà nel proseguire la terapia antiretrovirale e le profilassi delle infezioni opportunistiche, se indicate
Se femmina, test di gravidanza ( $\beta$ -HCG) negativo (controllo mensile)

L'avvento della HAART, grazie al sensibile aumento della sopravvivenza dei pazienti con HIV/AIDS nelle varie fasi della malattia, permise di evidenziare in tutta la sua drammaticità il problema delle malattie organo-specifiche terminali, specialmente a localizzazione epatica (Puoti, 2000); nel contempo tuttavia, offrendo la possibilità di combattere efficacemente le complicanze HIV-correlate, la HAART permise anche di aprire un nuovo scenario in ambito trapiantologico (Halpern, 2002, Fishman, 2003). Dalla fine degli anni '90 in poi numerosi studi sul trapianto di fegato in HIV, hanno permesso di stabilire la sostanziale sicurezza della procedura, evidenziando in alcune serie di casi curve di sopravvivenza di *graft* e paziente sovrapponibili a quelle della controparte non-HIV. E' tuttavia importante sottolineare che in studi più recenti sembra evidenziarsi nei pazienti coinfezioni HIV/HCV una sopravvivenza sensibilmente inferiore a quella registrata nella controparte con sola infezione da HCV (de Vera, 2006). Allo stato attuale dell'arte, la coinfezione HIV/HCV rappresenta il problema centrale nella gestione del trapianto in HIV.

In conclusione, il trapianto di fegato in ambito HIV dovrebbe essere ancora considerato come procedura parzialmente sperimentale, disciplinata da un rigoroso strumento di selezione dei pazienti, e gravata da zone d'ombra che attendono di essere completamente rischiarate, prima di potere ammettere, senza ulteriori riserve e limi-

tazioni di accesso, i pazienti con infezione da HIV alle liste trapianto di tutti i centri nazionali. Un elenco, peraltro incompleto, degli ambiti di incertezza di tipo teoretico, etico e pratico, che ancora sussistono in questo campo, rende conto della perdurante problematicità della questione, e vale come richiamo per tutta la Comunità scientifica nazionale a dare il massimo contributo per chiarire i punti ancora controversi, in modo da offrire una concreta *chance* di sopravvivenza alle tante persone che soffrono a causa di una malattia epatica terminale, e non possono usufruire, per vari motivi, della possibilità di essere trapiantati:

- linee guida universalmente condivise per la selezione dei pazienti;
- selezione di farmaci antiretrovirali con favorevole profilo di tossicità e ridotte interazioni farmacologiche;
- schedula di terapia immunosoppressiva ideale;
- rischio di infezioni sia HIV- che non HIV-relate;
- interazioni farmacologiche non note o solo parzialmente conosciute;
- HAART e terapia immunosoppressiva e loro tossicità cumulativa;
- *durability* della HAART e terapia immunosoppressiva;
- gestione della recidiva HCV e HBV;
- profilassi pre- e post- esposizione degli operatori sanitari.

**Il trapianto di fegato in ambito HIV dovrebbe essere ancora considerato come procedura parzialmente sperimentale, disciplinata da un rigoroso strumento di selezione dei pazienti**

#### RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. **Tzakis AG, Cooper MH, Dummer JS, Ragni M, Ward JW, Starzl TE.** Transplantation in HIV+ patients. *Transplantation* 1990; 49(2):354-358.
2. **Puoti M, Spinetti A, Ghezzi A, Donato F, Zaltron S, Putzolu V et al.** Mortality for liver disease in patients with HIV infection: a cohort study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000; 24(3):211-217.
3. **Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL.** Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 2002; 347(4):284-287.
4. **Fishman JA.** Transplantation for patients infected with human immunodeficiency virus: no longer experimental but not yet routine. *J Infect Dis* 2003; 188(10):1405-1411.
5. **de Vera ME, Dvorchik I, Tom K, Eghtesad B, Thai N, Shakil O et al.** Survival of liver transplant patients coinfecting with HIV and HCV is adversely impacted by recurrent hepatitis C. *Am J Transplant* 2006; 6(12):2983-2993.

Elena Angeli,  
Riccardo Giorgi,  
Annalisa Mainini,  
Monica Schiavini,  
Guido Gubertini  
Il Divisione Malattie Infettive,  
U. S. Malattie del Fegato,  
Ospedale "L. Sacco", Milano

**L'elastografia transitoria è stata ampiamente validata e trova grande consenso quale strumento importante nella stadiazione della malattia epatica, soprattutto nell'epatite cronica da HCV**

## Utilità dell'elastografia transitoria (FIBROSCAN®) nella misurazione non invasiva della fibrosi epatica

La determinazione della fibrosi epatica rappresenta il momento fondamentale per stadare la malattia epatica nel caso di patologie croniche, ed in particolar modo, nell'epatite HCV-correlata. Sino a poco tempo fa, la biopsia epatica ha rappresentato il *gold standard* per identificare l'attività necro-infiammatoria e lo stadio della fibrosi nell'epatite cronica da HCV. Tuttavia, questa metodica è effettivamente gravata da alcuni limiti, quali l'adeguatezza del campione bioptico, le possibili, seppure molto rare, complicanze e, non ultimo, la reticenza del soggetto a sottoporsi ad una manovra invasiva. Queste motivazioni hanno spinto la ricerca scientifica ad individuare possibili marcatori surrogati non invasivi della fibrosi epatica.

In quest'ambito, sono stati via via sviluppati diversi marcatori biochimici, che, tuttavia, hanno mostrato una validità molto differente nei diversi studi considerati e, soprattutto, possono essere influenzati da diversi parametri, ad esempio da malattie extra-epatiche (1-4).

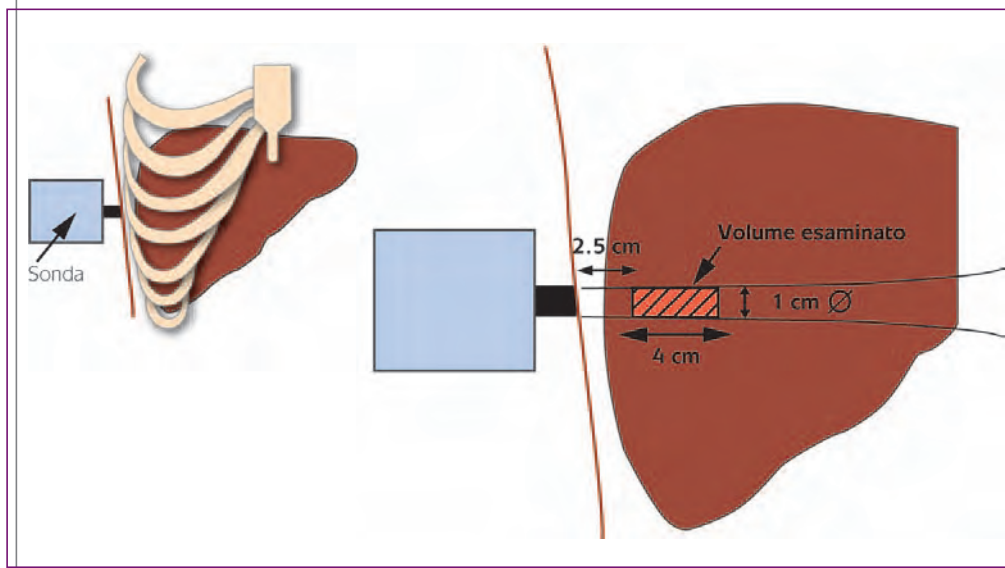
Recentemente, l'introduzione dell'elastografia transitoria si è dimostrata molto promettente ed utile per la misurazione non invasiva della fibrosi epatica. Brevemente, l'apparecchiatura, denominata FIBROSCAN®, (commercializzata dalla ECHOSENS, Parigi-Francia) si compone di una sonda ultrasonografica (5 MHz), montata sull'asse di un vibratore; una vibrazione di media ampiezza (50 Hz) è trasmessa al tessuto epatico per via transcutanea a livello intercostale, producendo un'onda elastica che si propaga al parenchima epatico. Contemporaneamente, la sonda acquisisce gli echi che segnano la propagazione dell'onda, misurandone la velocità che è direttamente proporzionale alla rigidità, definita *stiffness* media del tessuto epatico. I risultati sono espressi in KiloPascal (KPa). L'esame viene eseguito a paziente supino, con il braccio in adduzione sopra il capo, è ripetibile e rapido, poiché dura meno di 10 minuti. Sono stati ampiamente definiti i parametri per la validazione dell'esame. Si devono, infatti, effettuare almeno 10 misurazioni valide, con una percentuale di successo superiore al 60% ed una limitata variabilità tra le singole determinazioni, con un *range* interquartile (IOR), che deve risultare inferiore al 20%.

Tra i vantaggi della suddetta metodica si deve, tra l'altro, considerare il fatto che in questo modo viene misurata l'elasticità di tessuto di 1 cm di diametro per 2-4 cm di lunghezza, che equivale ad una valutazione di un volume di tessuto 100-200 volte superiore a quello ottenuto con la biopsia epatica (figura 1).

Vi sono, tuttavia, dei limiti di applicabilità di tale metodica, rappresentati principalmente dall'obesità e dalla presenza di spazi intercostali ristretti. Queste condizioni rendono difficoltosa, o addirittura impossibile la determinazione della *stiffness*. A breve, la disponibilità di sonde studiate *ad hoc* per queste situazioni consentirà di superare questi limiti. Recentemente, uno studio italiano ha dimostrato, inoltre, che l'elastografia transitoria



**Figura 1** Posizionamento della sonda a livello dello spazio intercostale e schema illustrante il volume di esplorazione



Con FIBROSCAN® viene misurata l'elasticità di tessuto di 1 cm di diametro per 2-4 cm di lunghezza, che equivale ad una valutazione di un volume di tessuto 100-200 volte superiore a quello ottenuto con la biopsia epatica

può essere anche influenzata da significative modificazioni del profilo biochimico, come accade nelle esacerbazioni dell'epatite (5); in questi casi, la fibrosi potrebbe essere sovrastimata da una singola determinazione della *stiffness*, che quindi dovrebbe essere monitorata nel tempo.

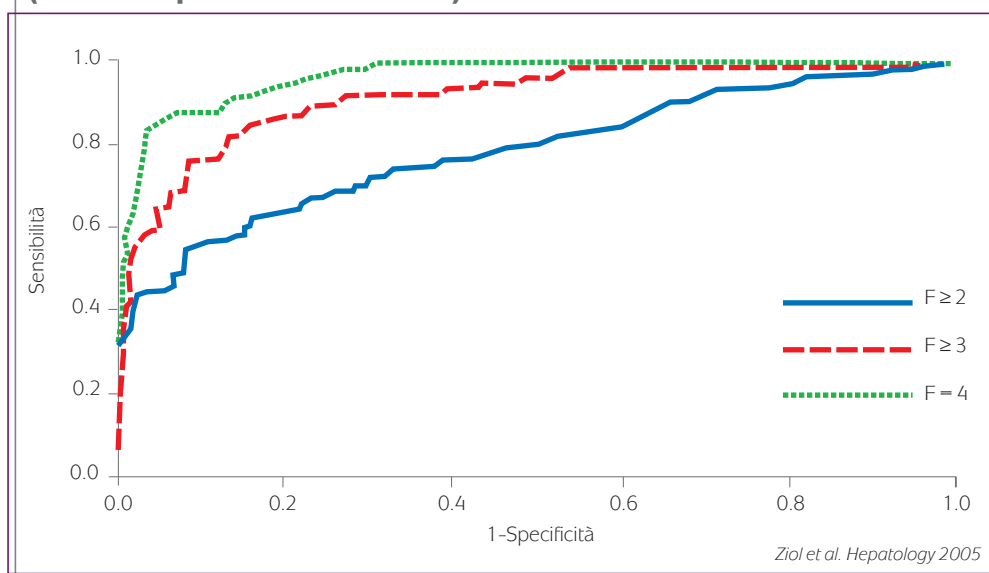
Nell'ambito della letteratura scientifica internazionale, l'elastografia transitoria è stata ampiamente validata e trova grande consenso quale strumento importante nella stadiazione della malattia epatica, soprattutto nell'epatite cronica da HCV. In generale, questi studi concordano nel concludere che tale metodica consente di identificare, con elevata sensibilità e specificità, condizioni caratterizzate da una significativa fibrosi e/o cirrosi, rispetto, invece, a quadri di fibrosi assente o lieve (6, 7). Un'analisi comparativa dei risultati ottenuti dai principali studi ha mostrato, in generale, un'accuratezza diagnostica di questa metodica, definita dalla AUROC (*area under the receiver operator characteristic curve*, che esprime la maggiore accuratezza diagnostica quando tale valore è vicino a 1.0) di 0.79 - 0.83, 0.90 - 0.91 e 0.91 - 0.97 per la diagnosi di fibrosi di F2, F3 e F4, secondo la classificazione METAVIR (8). In particolare, nello studio condotto da *Ziol e coll.* (6) sono stati ottenuti risultati rappresentati graficamente nella **figura 2**.

Inoltre, FIBROSCAN®, ha dimostrato di pervenire alla diagnosi non invasiva di cirrosi con un valore predittivo positivo e negativo pari a 70-95% e 77-95%, rispettivamente (6, 7, 9, 10). Del resto, la diagnosi rapida in questi particolari soggetti è sicuramente di grande rilevanza clinica per il rischio elevato di sviluppare complicanze e la loro identificazione può modificare le strategie di *follow up*. Analogamente, risulta oltremodo importante identificare quei soggetti con fibrosi significativa per i quali c'è assoluta indicazione alla terapia antivirale.

Le possibili applicazioni di tale metodica si sono fatte via via più ampie in campo epatologico, andando ad interessare anche altre patologie epatiche croniche, oltre l'HCV, quali,

Una recente analisi comparativa dei risultati ottenuti con FIBROSCAN®, ha mostrato un'ampia accuratezza diagnostica nella fibrosi epatica

**Figura 2** Curve ROC (Receiver Operator Characteristic)



ad esempio, l'epatite cronica da HBV, l'epatopatia alcolica e le malattie intra-epatiche colestatiche, per le quali, risulta quindi necessario verificare ed eventualmente adeguatamente modificare i parametri ora codificati per l'epatite cronica HCV-correlata. Nell'ambito della cirrosi, appare oltremodo interessante il valore predittivo di una elevata *stiffness* nell'indicare quei soggetti a maggiore rischio di sviluppare complicanze, come nel caso dell'ipertensione portale e delle varici esofagee (11, 12). In quest'ottica, il parametro ottenuto tramite FIBROSCAN® può essere di valido ausilio per identificare i soggetti con cirrosi da sottoporre a EGDS.

Certamente, un campo in cui questa metodica può trovare ampia applicazione è nell'infezione da HIV, sia per l'elevata prevalenza in questi soggetti di una coinfezione con virus epatitici (HCV, HBV e HDV), sia per la più rapida progressione della malattia epatica verso le sue complicanze, che, infine, per il possibile riscontro di alterazioni epatiche in soggetti con sierologie negative per virus epatitici maggiori, per le quali l'eziologia non è ancora chiarita (13). Diversi studi hanno ampiamente dimostrato la validità diagnostica del FIBROSCAN®, in questa categoria di soggetti, anche nel caso di transaminasi persistentemente normali (14, 15).

Alla luce di queste considerazioni ben si comprende come questa semplice metodica sia

divenuta un prezioso strumento per il clinico per inquadrare, stadiare e monitorare in un modo non invasivo la malattia epatica. Ulteriori studi prospettici sono oltremodo indispensabili per definire i parametri specifici nelle diverse patologie epatiche, oltre all'HCV, e per identificare in dettaglio i vari fattori che possono influenzare la *stiffness* con conseguente possibile impatto sulla validità diagnostica di tale metodica.

## RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. **Wai CT, Greenon JK, Fontana RJ et al.** A simple non-invasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38: 518-526.
2. **Forns X, Ampurdanes S, Llovet JM et al.** Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model. *Hepatology* 2003; 36: 986-992.
3. **Imberti-Bismut F, Ratziu V, Pieroni L, Charlotte F, Benhamou Y, Poynard T.** Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study: *Lancet* 2001; 357: 1069-1075.
4. **Rossi E, Adams L, Prins A et al.** Validation of the FibroTest biochemical markers score in assessing liver fibrosis in hepatitis C patients. *Clin Chem* 2003; 49: 450-454.
5. **Coco B, Oliveti F, Maina AM et al.** Transient elastography: a new surrogate marker of liver fibrosis influenced by major changes of transaminases. *J Viral Hepatitis* 2007; 14: 360-369.
6. **Ziol M, Handra-Luca A, Kettaneh A et al.** Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005; 41: 48-54.
7. **Castera L, Vergniol J, Foucher J et al.** Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2005; 128: 343-350.
8. **Nguyen-Khac E and Capron D.** Noninvasive diagnosis of liver fibrosis by ultrasonic transient elastography (Fibroscan). *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006; 18: 1321-1325.
9. **Foucher J, Chanteloup E, Vergniol J et al.** Diagnosis of cirrhosis by transient elastography (Fibroscan): a prospective study. *Gut* 2006; 55: 403-408.
10. **Ganne-Carrie N, de Ledinghen V, Douvin C et al.** Accuracy of liver stiffness measurements for the diagnosis of cirrhosis in patients with chronic liver diseases: a study in 1345 patients. *Hepatology* 2006; 44: 1511-1517.
11. **Kazemi F, Kettaneh A, N'kontchou G et al.** Liver stiffness measurement selects patients with cirrhosis at risk of bearing large oesophageal varices. *J Hepatol* 2006; 45: 230-235.
12. **Vizzutti F, Arena U, Romanelli RG et al.** Liver stiffness measurement predicts severe portal hypertension in patients with HCV-related cirrhosis. *Hepatology* 2007; 45: 1290-1297.
13. **Maida I, Garcia-Gaseo P, Sotgiu G et al.** HIV associated hepatopathy - a new clinical condition: prevalence, etiology and outcome. *Third International Workshop on HIV and hepatitis co-infection, 7-9 June 2007, Paris-France (abstract #45)*.
14. **de Ledinghen V, Douvin C, Kettaneh A et al.** Diagnosis of hepatic fibrosis and cirrhosis by transient elastography in HIV/Hepatitis C virus-coinfected patients. *JAIDS* 2006; 41: 175-179.
15. **Maida I, Soriano V, Barreiro P, Rivas P, Labarga P and Nunez M.** Liver fibrosis stage and HCV genotype distribution in HIV-HCV coinfecting patients with persistently normal transaminases. *AIDS Research and Human Retroviruses* 2007; 23: 801-804.

**Si vanno ampliando le possibili applicazioni della metodica dall'epatite cronica da HBV all'epatopatia alcolica e alle malattie intra-epatiche colestatiche**

Laura Milazzo

Dipartimento di Scienze  
Cliniche "Luigi Sacco",  
Sezione di Malattie Infettive  
e Immunopatologia,  
Università degli Studi,  
Ospedale Luigi Sacco,  
Milano

**L'infezione da HCV  
e HBV aumenta gli  
effetti tossici della  
ART a livello epa-  
tico mediante  
effetti sul mito-  
condrio, danni  
metabolici ed  
immunorcostitu-  
zione**

## Tossicità del trattamento antiretrovirale nel paziente con coinfezione da HIV e virus epatitici

### Tossicità epatica

Nonostante la grande variabilità dei dati di incidenza della tossicità epatica severa in corso di HAART (2-18%), la coinfezione da HIV e virus epatitici ne aumenta il rischio da 2 a 10 volte (1). La probabilità di modificare o sospendere il regime antiretrovirale è risultata 2 volte superiore nei pazienti con coinfezione HIV/HCV. Questo può essere in parte spiegato dall'effetto di sommazione tra danni diretti e indiretti da virus e tossicità da farmaci.

L'infezione da HCV può rendere più esposto il fegato agli effetti tossici dei farmaci attraverso diversi meccanismi:

- **Effetti sul mitocondrio:** l'inibizione della  $\gamma$ -polimerasi umana da parte degli NRTI e la conseguente inibizione della sintesi di DNA mitocondriale è alla base di numerosi effetti tossici e a livello epatico si manifesta con accumulo di acidi grassi e steatosi microvescicolare. Le proteine del *core* di HCV, così come di HIV, sono coinvolte nella patogenesi del danno mitocondriale anche attraverso la deplezione del glutatione (GSH) intraepatocitario, rendendo il fegato dei pazienti coinfezati più suscettibile allo stress ossidativo (2). Le proteine del *core* e NSA5 di HCV, poi, danneggiano la membrana dei mitocondri, dei microsomi e dei perossisomi. Infine l'espressione della proteina NS3 induce apoptosi e attivazione della cascata della caspasi 8, potenziando il medesimo effetto indotto dalle proteine TAT, Vpr e gp 120 (3, 4). Alterazioni ultrastrutturali dei mitocondri epatici sono state osservate in pazienti HIV/HCV coinfezati trattati con HAART (5) e il contenuto mitocondriale epatico è risultato ridotto del 47% nei soggetti coinfezati in terapia con D4T, DDI o DDC rispetto a pazienti mai esposti a queste molecole (6).

- **Danni metabolici:** steatosi epatica può risultare anche dall'alterazione del metabolismo di lipidi e glucidi (ipertrigliceridemia, ipercolesterolemia, insulino-resistenza) che si osserva prevalentemente con l'assunzione dei PI. La coinfezione con HCV e l'uso di PI sono indipendentemente correlati con lo sviluppo di resistenza insulinica, di diabete mellito di tipo II e di steatosi (7). Le proteine del *core* di HCV alterano la funzione dei recettori insulinici IRS1 e 2 e la trascrizione dei geni di controllo della resistenza insulinica; provocano stimolazione cronica della lipogenesi e della gluconeogenesi epatica, interferiscono con l'assemblaggio delle lipoproteine VLDL e LDL con Apo B, con conseguente accumulo di trigliceridi nell'epatocita e resistenza insulinica. L'infezione da HCV genotipo 3 induce inoltre steatosi e resistenza insulinica attraverso l'inibizione di PPAR  $\alpha$  e  $\gamma$ , indispensabili per la  $\beta$ -ossidazione degli acidi grassi. A questi meccanismi si sommano gli effetti della terapia antiretrovirale, responsabile di resistenza insulinica nel 50% dei pazienti trattati con PI e di diabete mellito di tipo II (8).

● **Immunoricostituzione:** il ruolo della sindrome da immunoricostituzione nella genesi del danno epatico in corso di HAART è controverso, sebbene alcuni elementi lo sostengano, quali la correlazione tra il grado di immunoricostituzione e l'attivazione della risposta T specifica anti-HCV con il grado di danno epatico (9).

Alcune conseguenze extraepatiche del danno alla catena respiratoria mitocondriale si manifestano con maggiore frequenza nei soggetti con coinfezione da HIV e virus epatitici. L'acidosi lattica, associata all'uso di alcuni NRTI, è più frequente nel sesso femminile e in presenza di coinfezione con virus epatitici (10).

La neuropatia periferica, osservata con maggiore frequenza in associazione con D4T, DDI e DDC, è correlata indipendentemente con l'infezione da HCV (11) a causa del danno mitocondriale e della associazione con la crioglobulinemia. Inoltre HCV-RNA è stato evidenziato nel tessuto nervoso periferico, suggerendo un possibile danno diretto di HCV.

Infine la coinfezione con HCV è più frequente nei soggetti con lipodistrofia ed è risultata correlata a quadri di lipoatrofia piuttosto che di accumulo (12).

### Interazione tra antiretrovirali e farmaci anti-HCV

La ribavirina, essendo un analogo nucleosidico, può causare danno ai mitocondri con gli stessi meccanismi degli NRTI. L'uso contemporaneo di DDI e ribavirina è particolarmente rischioso potendo causare pancreatite e acidosi lattica (13). Di recente segnalazione è l'interazione tra D4T e ribavirina, responsabile di grave calo ponderale (14).

Da notare, infine, come nel soggetto con coinfezione HIV/HCV l'ipertrigliceridemia e la resistenza insulinica HAART e HCV correlata riducano le probabilità di successo della terapia con interferone.

In conclusione la combinazione dei virus HIV e HBV/HCV e le numerose interazio-



**Accanto al danno mitocondriale, nei coinfezti è importante l'impatto della resistenza insulinica e del dismetabolismo lipidico**

**Il trattamento dei pazienti con coinfezione deve tener conto dell'aumentato rischio di tossicità di alcuni farmaci e delle possibili interazioni con la terapia anti-HCV**

ni con la terapia antiretrovirale sono alla base di un aumentato danno mitocondriale, così come di una maggiore incidenza di resistenza insulinica e dismetabolismo dei grassi. Il trattamento dei pazienti con coinfezione deve tener conto dell'aumentato rischio di tossicità di alcuni farmaci e delle possibili interazioni con la terapia anti-HCV. D'altro canto l'interazione negativa tra HIV e virus epatitici deve far porre in primo piano la necessità di eradicare HCV e controllare la replicazione di HBV in tutti i soggetti che non presentino controindicazioni al trattamento.

## RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. **d'Arminio Monforte A, Bagarini R, Pezzetti P, et al.** Low frequency of severe hepatotoxicity and association with HCV coinfection in HIV-positive patients treated with HAART. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001;28:114-23.
2. **Moriya K, Nakagawa K, Santa T, et al.** Oxidative stress in the absence of inflammation in a mouse model for hepatitis C-associated hepatocarcinogenesis. *Cancer Res* 2001;61:4365-70.
3. **de Mendoza CC, Soriano V.** The role of hepatitis C virus (HCV) in mitochondrial DNA damage in HIV/HCV-coinfected individuals. *Antivir Ther* 2005;10 (S2):M109-15.
4. **Prikhod'ko EA, Prikhod'ko GG, Siegel RM, et al.** The NS3 protein of hepatitis C virus induces caspase-8-mediated apoptosis independent of its protease or helicase activities. *Virology* 2004;329:53-67.
5. **Verucchi G, Calza L, Biagetti C, et al.** Ultrastructural liver mitochondrial abnormalities in HIV/HCV coinfecting patients receiving antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004;35:326-8.
6. **Walker UA, Bauerle J, Laguno M, et al.** Depletion of mitochondrial DANN in liver under antiretroviral therapy with didanosine, stavudine or zalcitabine. *Hepatology* 2004;39:311-7.
7. **Mehta SH, Moore RD, Thomas DL, et al.** The effect of HAART and HCV infection on the development of hyperglycemia among HIV-infected persons. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003;33 :577-84.
8. **The Data collection on Adverse events of anti-HIV drugs (DAD) Study Group.** Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;349:1993-2003.
9. **Stone S, Lee S, Keane N, et al.** Association of increase hepatitis C virus (HCV)-specific IgG and soluble CD26 dipeptidyl peptidase IV enzyme activity with hepatotoxicity after highly active antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus-HCV-coinfected patients. *J Infect Dis* 2002;186:1498-1502.
10. **Peters BS, Winer J, Landon DN, et al.** Mitochondrial myopathy associated with chronic zidovudine therapy in AIDS. *Quarterly J Med* 1993;86:5-15.
11. **Balzarini J, Lee C, Herdewijn P, et al.** Mechanism of the potentiating effect of ribavirin on the activity of 2',3'-dideoxyinosine against HIV. *J Biol Chem* 1991;266:21509-514.
12. **Zylberberg H, Nalpas B, Pol S, et al.** Is there a relationship between hepatitis C virus infection and antiretroviral associated lipodystrophy? *AIDS* 2000;14:2055.
13. **Lafeuillade A, Hittinger G, Chadapaud S.** Increased mitochondrial toxicity with ribavirin in HIV/HCV coinfection. *Lancet* 2001;357:280-1.
14. **Garcia-Benayas T, Blanco F, Soriano V.** Weight loss in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 2002;347:1287-8.

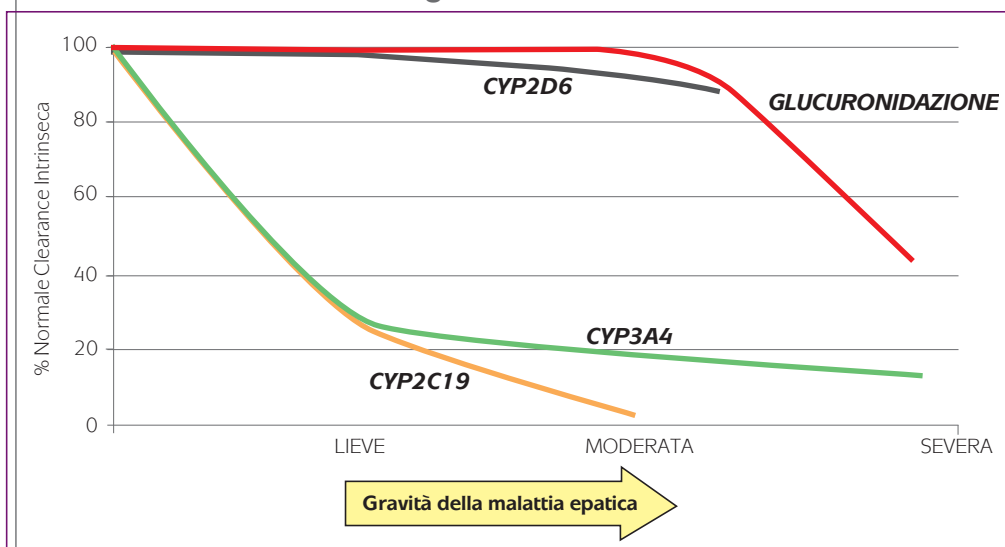
# La cinetica degli antiretrovirali nel paziente epatopatico

Mario Regazzi  
Unità di Farmacocinetica  
Clinica, Fondazione IRCCS  
Policlinico San Matteo,  
Pavia

La terapia HAART ha modificato lo scenario clinico dell'infezione da HIV-1, diminuendo morbidità e mortalità legate all'AIDS, in particolar modo alle complicanze della malattia. Si è tuttavia osservato un aumento della morbidità e mortalità associate alle epatopatie croniche. La coinfezione da virus dell'epatite C (HCV) e/o B (HBV) aumenta il rischio di epatotossicità dell'HAART. La velocità di progressione verso la cirrosi nella coinfezione HIV/HCV è circa 3 volte più elevata rispetto ai pazienti sieronegativi per HIV (1, 2, 3). La malattia epatica può causare una riduzione del flusso ematico, *shunt* intra-/extra-epatici, perdita di funzionalità degli epatociti, alterazioni quantitative e qualitative delle proteine sieriche e alterazioni del flusso biliare. Le varie forme di epatopatia possono causare differenti alterazioni dell'assorbimento e del metabolismo dei farmaci e modificarne l'effetto farmacologico in modo variabile e difficile da prevedere. Poiché non esistono test che permettano di predire in modo accurato la *clearance* di un farmaco nelle patologie epatiche, le indicazioni di dosaggio sono necessariamente ampie e generiche. Le caratteristiche cliniche e gli esami biochimici non sono abbastanza sensibili e selettivi per predire la *clearance* epatica dei farmaci e, inoltre, esiste un'elevata variabilità interindividuale, sia nel soggetto sano sia nel paziente epatopatico. Un'ulteriore difficoltà risiede nella valutazione dell'influenza di fattori genetici, età, sesso, fattori ambientali e concomitante somministrazione di altri farmaci che modificano l'attività degli enzimi metabolizzanti del fegato. Qualsiasi danno della funzionalità epatica nei pazienti con epati-

**Le varie forme di epatopatia possono causare differenti alterazioni dell'assorbimento e del metabolismo dei farmaci e modificarne l'effetto farmacologico in modo variabile e difficile da prevedere**

**Figura 1** Riduzione del metabolismo dei farmaci mediante le vie enzimatiche del citocromo P450 e dell'UDP-glucuronosil transferasi



Il danno della funzionalità epatica è legato alla perdita di epatociti, rimpiazzati da tessuto fibrotico, con la riduzione della funzione delle vie enzimatiche di metabolismo dei farmaci

**Tabella 1** Raccomandazioni in merito all'uso ed alla posologia in pazienti con insufficienza epatica

Antiretrovirale	Dosaggio giornaliero	Dosaggio nella insufficienza epatica	
<b>Inibitori della proteasi</b>			
Atazanavir	400 mg PO OD	<b>Child-Pugh</b> 7-9 >9	<b>Dosaggio</b> 300 mg OD Non indicato
Darunavir	(DRV 600 mg + RTV 100 mg) PO BID	Nessuna raccomandazione di dose; impiegare con cautela negli epatopatici	
Fosamprenavir	1400 mg PO BID	<b>Child-Pugh</b> 5-8 9-12	<b>Dosaggio</b> 700 mg BID Non indicato
Indinavir	800 mg PO q8h	Insufficienza epatica da lieve a moderata per cirrosi: 600 mg q8h	
Lopinavir/ritonavir	400/100 mg PO BID 800/200 mg PO OD (OD solo per paz. txt-naive)	Nessuna raccomandazione di dose; impiegare con cautela negli epatopatici	
Nelfinavir	1250 mg PO BID	Nessuna raccomandazione di dose; impiegare con cautela negli epatopatici	
Ritonavir	600 mg PO BID	Nessun aggiustamento nella compromissione lieve; nessun dato nella compromissione da moderata a grave, utilizzare con cautela	
Saquinavir, capsule morbide gel	1200 mg TID	Nessuna raccomandazione di dose; impiegare con cautela negli epatopatici	
Tipranavir	500 mg PO BID con ritonavir 200 mg PO BID	Nessuna raccomandazione di dose; impiegare con cautela negli epatopatici; TPR/RTV è controindicato nei paz. con insufficienza epatica da moderata a grave (Child-Pugh B e C)	
		<i>continua</i> →	

te virale cronica è principalmente dovuto ad una sostanziale perdita di epatociti, che sono rimpiazzati da tessuto fibrotico, generalmente dopo un lungo processo che porta alla cirrosi epatica. Come conseguenza, la capacità del fegato di metabolizzare i farmaci attraverso le due principali vie enzimatiche (citocromo P450 e UDP-glucuronosil transferasi) può essere significativamente compromessa (figura 1) (2-6).

Gli **NRTI** (incluso tenofovir) possiedono caratteristiche che li rendono meno sensibili alle alterazioni farmacocinetiche dovute a disfunzioni epatiche. La caratteristica di questa classe è quella di presentare pochi legami proteici, un limitato metabolismo di primo passaggio, ed un'eliminazione in larga parte renale. Gli NRTI sono fosforilati all'interno della cellula in metaboliti trifosfato attivi; l'effetto della coinfezione da HCV sulla fosforilazione di questi farmaci non è stato molto studiato, anche se vi sono alcuni risultati che indicano come la somministrazione dei nucleosidici provochi maggiore tossicità nei soggetti HCV-coinfetti rispetto a quelli non-HCV. Studi su alcuni di questi farmaci (emtricitabina, lamivudina, tenofovir) hanno dimostrato che le disfunzioni epatiche non ne alterano la farmacocinetica. Questo vale anche per stavudina, che è stata però associata a tossicità mitocondriale e non è, quindi, consigliata nei pazienti cirrotici. Nel caso di zidovudina, sebbene sia stato dimostrato un effetto significativo dell'epatopatia sulla sua farmacocinetica, non si raccomandano variazioni del dosaggio perché vi sono fondati riscontri clinici di sicurezza di questo farmaco, anche nei pazienti con compromissione epati-



**Tabella 1** Raccomandazioni in merito all'uso ed alla posologia in pazienti con insufficienza epatica

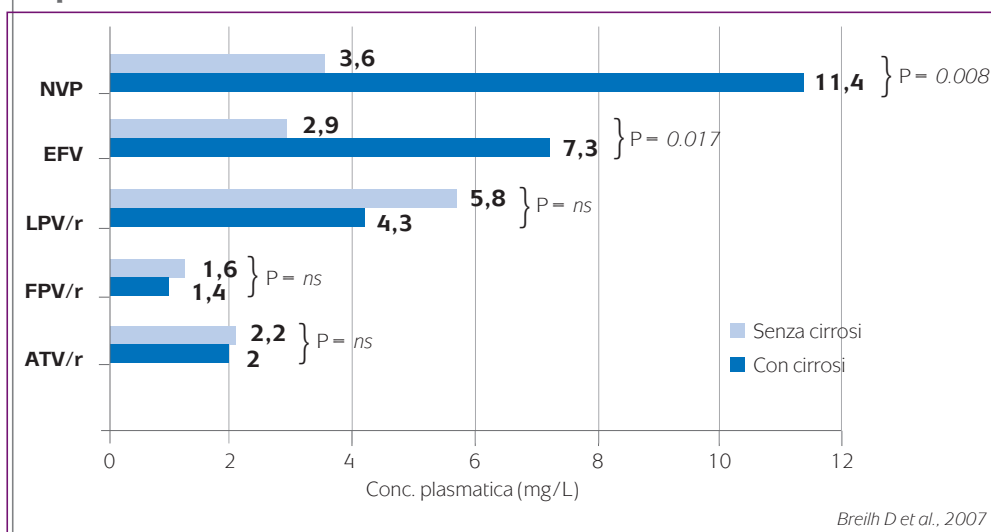
Antiretrovirale	Dosaggio giornaliero	Dosaggio nella insufficienza epatica
<b>Inibitori dell'ingresso</b>		
Enfuvirtide	90 mg SO q12h	Nessuna raccomandazione di dose
Maraviroc	La dose raccomandata varia in base ai farmaci co-somministrati a causa delle interazioni: 150 mg, 300 mg o 600 mg BID	Nessuna raccomandazione di dose; è probabile che le concentrazioni siano aumentate nei paz. con compromissione epatica
<b>Inibitori dell'integrasi</b>		
Raltegravir	400 mg BID	Nessun aggiustamento di dose
<b>NRTI</b>		
Abacavir	300 mg PO BID	Nessuna raccomandazione di dose
Didanosina	> 60 kg 400 mg PO OD < 60 kg 250 mg qd	Nessuna raccomandazione di dose
Emtricitabina	200 mg capsule PO OD oppure 240 mg (24 ml) soluzione PO OD	Nessuna raccomandazione di dose
Lamivudina	300 mg PO OD oppure 150 mg PO BID	Nessuna raccomandazione di dose
Stavudina	> 60 kg 40 mg PO BID < 60 kg 30MG PO BID	Nessuna raccomandazione di dose
Tenofovir	300 mg PO OD	Nessuna raccomandazione di dose
Tenofovir + emtricitabina	1 pastiglia PO OD	Nessuna raccomandazione di dose
Zidovudina	300 mg PO BID	Nessuna raccomandazione di dose
<b>NNRTI</b>		
Delavirdina	400 mg PO TID	Nessuna raccomandazione di dose; impiegare con cautela negli epatopatici
Efavirenz	600 mg PO OD	
Efavirenz/tenofovir/emtricitabina	1 pastiglia PO OD	Nessuna raccomandazione di dose; impiegare con cautela negli epatopatici
Nevirapina	200 mg PO BID	Nessun dato disponibile; da evitare nei pazienti con compromissione epatica da moderata a grave

**Come conseguenza, la capacità del fegato di metabolizzare i farmaci attraverso le due principali vie enzimatiche (citocromo P450 e UDP-glucuronosil transferasi) può essere significativamente compromessa**

ca. Abacavir si lega per il 50% alle proteine plasmatiche ed è metabolizzato tramite deidrogenasi alcolica e UDP-glucuronil trasferasi. Nei pazienti con lieve insufficienza epatica e cirrosi confermata (Child-Pugh: 5-6), l'esposizione sistemica al farmaco aumentava di circa 2 volte a causa presumibilmente di una riduzione nell'attività della deidrogenasi alcolica (tabella 1) (2, 7-10). Gli **NNRTI** costituiscono una classe di farmaci lipofili metabolizzati dalle isoforme CYP450. La disfunzione epatica, può, quindi influenzare la farmacocinetica di questi farmaci. Le concentrazioni plasmatiche degli NNRTI correlano sia con l'efficacia antivirale, sia con gli effetti collaterali. Vari lavori documentano che la *clearance* epatica degli NNRTI, in particolare di efavirenz (EFV), risulta alterata in pazienti con cirrosi. Dato che la coinfezione HCV o HBV è più frequentemente associata a concentrazioni plasmatiche di EFV superiori al valore suggerito (> 4000

Per i PI utilizzati in combinazione con boost di ritonavir, non è stata rilevata - sorprendentemente - alcuna differenza nelle concentrazioni di farmaco tra i pazienti con e senza cirrosi

**Figura 2** Farmacocinetica degli NNRTI e dei PI “boosterizzati” in pazienti HIV/HCV coinfecti



ng/mL), potrebbe essere opportuno effettuare il monitoraggio terapeutico di EFV in questa popolazione di pazienti. La presenza di una coinfezione cronica da HCV non influenza, di per sé, le concentrazioni di nevirapina (NVP) ma, nei pazienti con grave epatopatia, si possono riscontrare concentrazioni plasmatiche più elevate, il che aumenta il rischio di tossicità epatica. I pazienti con coinfezione HIV/HCV con elevate livelli di NVP (> 6 µg/ml) presentano il 92% di possibilità di sviluppare tossicità epatica. Può essere opportuno monitorare le concentrazioni basali di NVP nei pazienti con valori elevati di transaminasi ed eventualmente ridurre la dose di NVP per limitare l'entità del danno epatico (tabella 1) (2, 11, 12). La farmacocinetica dei PI è influenzata da variazioni nel metabolismo epatico. Per alcuni PI sono oggi disponibili racco-

**Tabella 2** Concentrazione plasmatica totale ( $C_{\text{trough}}$ ) e concentrazione non-legata ( $C_{\text{u, trough}}$ ) di amprenavir dopo somministrazione di diversi schemi posologici di fosamprenavir in pazienti con funzionalità epatica (FE) normale ed in pazienti con lieve o moderata insufficienza epatica (IE)

	Normale FE	Lieve IE	Moderata IE	Moderata IE
Schema di dosaggio	FPV/RTV 700/100 mg/12h	FPV 700 mg/12h RTV 100 mg/24h	FPV 300 mg/12h + RTV 100 mg/24h	FPV 700 mg/24h + 100 mg/24h
Conc. plasmatica totale, $C_{\text{trough}}$ (µg/mL)	2.6	2.4 (↔)	1.1 (↓57%)	0.93 (↓75%)
Conc. plasmatica non-legata $C_{\text{u, trough}}$ (µg/mL)	0.12	0.26 (↑100%)	0.15 (↔)	0.07 (↓42%)
Frazione di farmaco libero $f_u$	0.05	0.11	0.13	0.075

mandazioni per come modificare il dosaggio in pazienti con insufficienza epatica (tabella 1). Comunque la applicazione delle raccomandazioni, deve essere guidata da un'estrema cautela, data l'ampia variabilità che si riscontra nei dati di farmacocinetica riportati nella letteratura scientifica e riferiti alla eterogenea popolazione dei pazienti affetti da insufficienza epatica. Sia la ricerca clinica che considerazioni teoriche hanno evidenziato come l'influenza della malattia epatica sulla farmacocinetica di un farmaco possa essere complessa e possa determinare un aumento o una diminuzione o nessuna variazione del processo di eliminazione (13). In alcuni studi recenti (12, 15, 16) nei quali i PI erano utilizzati in combinazione con boost di ritonavir, non è stata rilevata – sorprendentemente – alcuna differenza nelle concentrazioni di farmaco tra i pazienti con e senza cirrosi (figura 2). L'effetto inibitorio esercitato da ritonavir sull'attività enzimatica dei PI e le possibili alterazioni che possono verificarsi a livello del legame proteico plasmatico sono alcuni tra i fattori responsabili di questi risultati contrastanti (tabella 2) (2, 11-17).

## RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. **Moyle G.** Clinical manifestations and management of antiretroviral nucleoside analog related mitochondrial toxicity. *Clin Ther* 2000; 22:911-36.
2. **Wyles D.** and Gerber JG. Antiretroviral drug pharmacokinetics in hepatitis with hepatic dysfunction. *CID* 2005;40 (1 January).
3. **Rodighiero V.** Effects of liver disease on pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet* 1999; 37:399-431.
4. **Howden CW, Birnie GG, Brodie MJ.** Drug metabolism in liver disease. *Pharmacol Ther* 1989; 40:439-74.
5. **Adedoyin A, Arns PA, Richards WO, Wilkinson GR, Branch RA.** Selective effect of liver disease on the activities of specific metabolizing enzymes: investigation of cytochromes P450 2C19 and 2D6. *Clin Pharmacol Ther* 1998; 64:8-17.
6. **Furlan V, Demirdjian S, Bourdon O, Magdalou J, Taburet A.** Glucuronidation of drugs by hepatic microsomes derived from healthy and cirrhotic human livers. *J Pharmacol Exp Ther* 1999; 289:1169-75.
7. **George J, Murray M, Byth K, Farrell GC.** Differential alterations of cytochrome P450 proteins in livers from patients with severe chronic liver disease. *Hepatology* 1995; 21:120-8.
8. **Vidal F, Perez J, Morancho J, Pinto B, Richart C.** Hepatic alcohol dehydrogenase activity in alcoholic subjects with and without liver disease. *Gut* 1990; 31:707-11.
9. **Hervey PS, Perry CM.** Abacavir: a review of its clinical potential in patients with HIV infection. *Drugs* 2000; 60:447-79.
10. **Raffi F, Benhamou Y, Sereni D et al.** Pharmacokinetics of, and tolerability to, a single, oral, 600mg dose of abacavir in HIV-positive subjects with or without liver disease. *Intersci Conf Antimicrob Agents Chemother Intersci Conf Antimicrob Agents Chemother, 2000 Sep 17-20; 40: 331.*
11. **Núñez M, González-Requena D, González-Lahoz J, Soriano V.** Interactions between nevirapine plasma levels, chronic hepatitis C, and the development of liver toxicity in HIV-infected patients. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2003; 19:187-8.
12. **Breilh D, Guinguené S, Ledinghen V et al.** Pharmacokinetics of boosted protease inhibitors and non nucleoside reverse transcriptase inhibitors in HCV-HIV co-infected patients. *CROI 2007, abs 746.*
13. **Boffito M, Back DJ, Blaschke TF, et al.** Round table report: protein binding in antiretroviral therapies. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2003; 19:825-35.
14. **Regazzi MB, Villani P, Zucchi P, et al.** Clinical pharmacokinetics of nelfinavir and its metabolite M8 in HIV/HCV co-infected patients with and without cirrhosis [abstract 14:P 3.5]. In: *Program and abstracts of the 4th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy (Cannes, France). Utrecht, Netherlands: Virology Education, 2003: 10.*
15. **Micheli V, Meraviglia P, Regazzi M, et al.** Lopinavir/r administration in HIV/HCV co-infected patients: pharmacokinetic considerations. *Paper presented at: the Second Annual European HIV Drug Resistance Workshop; March 2004; Rome, Italy.*
16. **Barreiro P, Rodríguez-Novoa S, Labarga P et al.** Influence of liver fibrosis stage on plasma levels of antiretroviral drugs in HIV-infected patients with chronic hepatitis C. *Journal of Infectious Diseases, 2007; 195: 973-979.*
17. **Mallolas J, Perez-Elias MJ, Ortega E et al.** AOV 10017, abs 1, 8th International Workshop of Clinical Pharmacology of HIV Therapy, *Budapest 16-18 April 2007.*

**L'applicazione delle raccomandazioni deve essere guidata da un'estrema cautela, data l'ampia variabilità che si riscontra nei dati di farmacocinetica riportati nella letteratura scientifica e riferiti alla eterogenea popolazione dei pazienti affetti da insufficienza epatica**

# 11<sup>th</sup> European AIDS Conference/EACS

**Luca Meroni** Dipartimento di Scienze Cliniche "Luigi Sacco", Sezione di Malattie Infettive e Immunopatologia, Università degli Studi, Ospedale Luigi Sacco, Milano

Dagli studi sulla coinfezione emergono gli allarmanti dati sulle nuove infezioni da HCV soprattutto in maschi omosessuali

I reports dell'ultimo EACS tenutosi a Madrid lo scorso mese di ottobre sono apparsi sul precedente numero della rivista. Abbiamo ritenuto opportuno, per chiare ragioni di affinità con gli argomenti trattati in questo numero, riportare ora i dati più rilevanti degli studi dedicati alla coinfezione HIV/virus epatitici.

Ci sono sembrati di particolare interesse:

- gli aggiornamenti epidemiologici della corte EUROSIDA
- i report, piuttosto allarmanti, sull'incidenza delle nuove infezioni da HCV a trasmissione sessuale, soprattutto nei maschi omosessuali (MSM)
- gli studi sulla progressione di malattia nei pazienti con epatopatia in fase avanzata.

In una popolazione di oltre 2000 pazienti sieropositivi per HIV/HCV Ab, il 74% sono risultati viremici (HCV-RNA). La probabilità di clearance spontanea dell'infezione da HCV è risultata maggiore nei MSM rispetto ai tossicodipendenti (IDU) (34% vs 22%). La contemporanea presenza di una coinfezione da HBV (HBSAg+) si è dimostrata un fattore favorente la spontanea clearance di HCV (46% vs 25% dei pazienti HBSAg-). La prevalenza del genotipo HCV-1 (53%) si è confermata significativamente più elevata rispetto a quella dei genotipi HCV-2/3/4 (rispettivamente 3%, 30% e 14%). Anche la viremia plasmatica media è risultata significativamente più elevata nei pazienti con infezione da HCV-1 rispetto a quella dei restanti genotipi (Soriano; Abstract PS8/1).

Un secondo studio non ha mostrato relazioni statisticamente significative tra genotipo di HCV, livelli viremici (HCV-RNA) e rischio di mortalità per patologia epatica, è stata tuttavia sottolineata la moderata potenza dello stesso, che potrebbe fornire dati in parte differenti, qualora venisse ripetuto su un campione più ampio (Rockstroh; Abstract PS8/2).

Un'analisi retrospettiva multicentrica (anglo-franco-tedesca), per un periodo di osservazione di sette anni (1999-2006), ha documentato 150 diagnosi di infezione acuta da HCV in pazienti con infezione nota da HIV. L'87% delle trasmissioni di HCV si era verificata per via sessuale e nel 58% dei casi il genotipo responsabile era HCV-1. La percentuale di clearance dell'infezione, sia nei soggetti trattati (111) che in quelli non trattati (39) è risultata molto bassa. La probabilità di ottenere una negativizzazione della viremia di HCV è risultata direttamente proporzionale alla presenza di un'epatite acuta sintomatica e alla

conta dei CD4 e inversamente proporzionale alla viremia plasmatica di HCV al momento della diagnosi (*Azwa; Abstract PS8/5*). Due studi spagnoli, condotti su un campione di oltre 3500 MSM non IDU il primo (*Del Romero; Abstract P13.2/02*) e di oltre 2000 il secondo (*Rojas; Abstract P13.2/03*), hanno prodotto dati sovrapponibili. La prevalenza di infezione da HCV nei soggetti MSM HIV- è risultata intorno all'1% (paragonabile a quella della popolazione generale), mentre nei soggetti MSM HIV+ - rappresentanti il 10% del campione - la prevalenza di coinfezione da HCV è risultata quattro volte più elevata e superiore al 15% nei MSM HIV+ che si prostituivano.

Ancora uno studio spagnolo, condotto su 358 pazienti con co-infezione HIV/HCV e una diagnosi istologica di cirrosi, di avanzata fibrosi e/o una storia di precedente scompenso epatico ha analizzato la probabilità di sopravvivenza (tempo al decesso o al trapianto) a uno, due e tre anni dalla stadiazione. La probabilità di sopravvivenza è risultata 0.95/0.66, 0.92/0.32 e 0.92/0, per i pazienti con epatopatia compensata/scompensata, rispettivamente a uno, due e tre anni. Il tempo di sopravvivenza media, per i pazienti con Child-Pugh A, B e C è risultato rispettivamente 69, 25 e 11 mesi (*Lopez-Dieguez; Abstract PS8/4*). Due lavori retrospettivi, hanno quantificato l'evoluzione dell'epatopatia, utilizzando come parametro il Liver Fibrosis Progression Rate (*ratio* tra il grado di fibrosi - Metavir score - e la durata stimata in anni dell'infezione da HCV). I due studi hanno prodotto risultati sostanzialmente analoghi, che dimostrano come in presenza di coinfezione da HIV/HCV la terapia antiretrovirale per sé rallenti la progressione del processo fibrotico, indipendentemente dal regime utilizzato (*Cingolani; Abstract P13.2/10* e *Gonzalez-Garcia; Abstract P13.2/12*).

Altri due studi interessanti, benché condotti su campioni limitati di pazienti, hanno sottolineato l'effetto limitante delle tossicità da antiretrovirali sull'efficacia della terapia con Peg-interferon e ribavirina. Il primo studio ha rilevato come la risposta virologica e la tollerabilità del trattamento anti-HCV siano superiori se associati a terapie antiretrovirali dNRTI-sparing (*Khaykin; Abstract P13.2/06*). L'altro lavoro ha documentato una relazione inversa tra risposta virologica, precoce e sostenuta (anche con genotipi "difficili") e presenza di insulino-resistenza al *baseline* del trattamento anti-HCV (*Bongiovanni; Abstract P13.2/09*).

**Nei maschi omosessuali HIV positivi la prevalenza di coinfezione da HCV è quattro volte più elevata rispetto ai soggetti maschi omosessuali HIV negativi**

# 15<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections/CROI

**Stefano Rusconi** Dipartimento di Scienze Cliniche "L. Sacco", Sezione di Malattie Infettive e Immunopatologia, Università degli Studi di Milano

In primo piano i nuovi dati derivati dagli studi di immunologia da parte dei diversi gruppi di ricerca italiani presenti a Boston

Le presentazioni orali (*poster discussion*) da parte dei gruppi di ricerca italiani hanno riguardato le aree dell'immunologia, neuropatogenesi e MTCT (trasmissione dell'infezione materno-infantile) nei Paesi a risorse limitate.

Nella sessione *Lymphocyte depletion in the gut* sono stati presentati i dati riguardanti la somministrazione di oligosaccaridi prebiotici (studio COPA) allo scopo di equilibrare l'alterazione del micro-ambiente intestinale (*Ben Amor et al. abstract 375b*). La presentazione è stata effettuata da un gruppo misto comprendente vari ospedali e università: Luigi Sacco di Milano, Brescia, Busto Arsizio e San Gerardo di Monza, e Numico Research (Paesi Bassi). La flora batterica alterata, è stata definita in base alla presenza di un livello ridotto di lactobacilli (bifidobatteri) e di una quantità elevata di patogeni, quali *Pseudomonas* e *Candida*. Il trattamento con oligosaccaridi prebiotici ha migliorato l'ambiente microbiologico intestinale inducendo un aumento di bifidobatteri, una riduzione di batteri quali *Clostridium coccooides/Eubacterium rectale* e *Clostridium histolyticum/Clostridium lituseburense* e una diminuzione dei batteri che potrebbero essere correlati al metabolismo energetico. I dati presentati hanno permesso di concludere che la somministrazione di oligosaccaridi prebiotici ha migliorato (a) il micro-ambiente intestinale e (b) i parametri del sistema immune: ridurre l'attivazione iper-immune (CD8 + CD38 + e CD4 + HLA-DR) e aumentare l'attività dei linfociti NK.

La seconda presentazione italiana nella stessa sessione (Università degli Studi di Milano-Ospedale San Paolo e Ospedale Luigi Sacco - e Università degli Studi di Milano-Bicocca) ha evidenziato come la traslocazione microbica, quantizzata tramite LPS (lipopolisaccaridi), sia correlata all'iperattivazione persistente dei linfociti T (*Bellistri et al. abstract 377*). Lo stesso gruppo di ricerca aveva precedentemente dimostrato che i soggetti HIV+ immunological non-responders (INRs, CD4 < 200/mL) presentavano livelli significativamente più elevati di CD8+ CD38+ e Ki67+. Nella presentazione al CROI, i pazienti INRs hanno mostrato livelli più alti di LPS, quantizzato tramite metodica ELISA, rispetto ai soggetti rispondenti (CD4 > 500/mL) e più bassi rispetto ai soggetti *naïve* clinicamente avanzati (CD4 < 200/mL). Una forte correlazione tra l'attivazione dei linfociti T ed il livello di LPS è stata evidenziata solo nei soggetti INRs.

Nella sessione dedicata alla neuropatogenesi, Valerio Tozzi dell'Istituto Nazionale per le Malattie Infettive "Lazzaro Spallanzani", Roma, ha presentato dati molto interessanti sull'individuazione di un regime HAART in grado di esercitare un'azione neuroattiva, nell'ottica di misurare l'attività degli antiretrovirali

nella demenza HIV-correlata (*Tozzi et al. abstract 391*).

Lo studio è stato condotto negli anni 1996-2006 in una coorte di 185 soggetti HIV+ sottoposti ad una valutazione neuro-psicologica a causa di un deterioramento neuro-cognitivo prima di iniziare la HAART o prima della modificazione della HAART. Sono stati valutati 2 punteggi, uno secondo la letteratura (1: penetrazione SNC; 0: non penetrazione SNC) e l'altro secondo i criteri proposti dal gruppo di studio CHARTER (concentrazione SNC, proprietà chimiche, studi clinici sulla risposta virologica nel SNC e sul livello cognitivo: 1: attività alta, 0.5: intermedia, 0: bassa). Le analisi condotte secondo il test di regressione logistica hanno evidenziato che i punteggi CHARTER di penetrazione nel SNC più alti erano associati ai miglioramenti neuro-psicologici più evidenti, in contrasto ciò non si verificava secondo l'analisi della letteratura corrente, e non era presente un'associazione tra l'aumento di CD4 e la diminuzione di HIV-RNA ed entrambi i sistemi di valutazione. Il punteggio di penetrazione nel SNC proposto dal gruppo CHARTER è un approccio adeguato per la stimare la capacità di un regime HAART di migliorare la capacità cognitiva nei soggetti HIV+.

Nella sessione dedicata alla MTCT e le pratiche di allattamento, è stata presentata l'esperienza del progetto DREAM in Mozambico (*Marazzi et al. abstract 639*). Sono stati presentati i dati del *follow up* a 12 mesi, che hanno mostrato la riduzione della MTCT di HIV da parte delle donne che hanno ricevuto HAART nel periodo post-natale. La MTCT è stata del 1.2% a 1 mese, 1.9% a 6 mesi e 2.9% a 12 mesi per 8 casi cumulativi. Si sono verificate 2 morti nelle donne e 11 nei bambini (4 < 6 mesi d'età e 7 > 6 mesi d'età). L'intervento ha ridotto la mortalità nelle donne del 41% e del 67% nei bambini. La riduzione del rischio di MTCT è stata del 93%. La percentuale di bambini HIV+ senza sintomi AIDS-correlati è stata del 92%, comprendendo nell'analisi i bambini persi al *follow up*. Quest'ultimo dato ha sollevato parecchie perplessità considerando quanto sia difficile operare questa stima nei Paesi a basse risorse. Lo sviluppo delle resistenze genotipiche nella popolazione materna ed infantile deve essere ancora valutato.

Vanno infine sottolineate le letture apprezzate ed applaudite tenute dal Professor Perno e dal Professor Di Perri su temi di calda attualità: rispettivamente lo studio della variabilità virale finalizzato alla personalizzazione della terapia e le nuove acquisizioni sulla farmacocinetica degli antiretrovirali.

La ricerca italiana, pur fortemente e sempre più penalizzata dal sostanziale disinteresse della classe politica, è comunque stata presente con contributi ad alto livello.

**La ricerca italiana è stata rappresentata da contributi di alto livello anche nel campo della neuropatogenesi e della trasmissione materno-infantile nei paesi a risorse limitate**

# Telbivudina: un trattamento particolarmente indicato per il paziente con epatite cronica B

Evangelista Sagnelli Unità di Malattie Infettive, Seconda Università di Napoli

E' oggi disponibile in commercio telbivudina, analogo del nucleoside naturale timidina

Con la decisione [C(2007)1890] del 24-04-2007, telbivudina è stata autorizzata all'immissione in commercio con procedura centralizzata europea dalla Commissione Europea nelle seguenti indicazioni terapeutiche: "trattamento dell'epatite cronica B in pazienti adulti con malattia epatica compensata ed evidenza di replicazione virale, con livelli persistentemente elevati dell'alanina aminotransferasi sierica (ALT) ed evidenza istologica di infiammazione attiva e/o fibrosi" (1). A livello italiano, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha autorizzato per il medicinale il regime di rimborsabilità e prezzo di vendita con determinazione 29-10-2007, provvedimento efficace dal 22-11-2007, giorno successivo alla sua pubblicazione sul Supplemento alla Gazzetta Ufficiale 271 del 21-11-2007 (1). Disponibile in forma di compresse rivestite contenenti 600 mg di principio attivo, telbivudina, analogo del nucleoside

naturale timidina, rientra nella classe di rimborsabilità "H" e, ai fini della fomitura, è classificato come "OSP2" (1). Si tratta dunque di una nuova specialità medicinale "soggetta a prescrizione medica limitativa, utilizzabile in ambiente ospedaliero o in una struttura ad esso assimilabile o in ambito extraospedaliero secondo le disposizioni delle regioni e delle province autonome" (1).

Le caratteristiche di telbivudina, che rendono questo farmaco ideale in termini di efficacia e di tollerabilità per il trattamento di prima linea dei pazienti italiani con epatite cronica B (CHB), sono state meglio identificate in una rivisitazione retrospettiva dello studio registrativo GLOBE, che ha attivamente seguito per 104 settimane 1367 pazienti trattati e che, grazie alla semplicità e alla chiarezza del disegno sperimentale, ha fornito alla comunità scientifica internazionale dati robusti sull'efficacia e la sicurezza del trattamento con

**Tabella 1** Risultati di una indagine nei pazienti europei con CHB HBeAg-negativi. Carica virale e livelli di ALT all'inizio del trattamento

	< 2 x ULN	2 - 5 x ULN	≥ 5 x ULN	Totale
≤ Log 5	8%	7%	2%	16%
Log 5 - 6	10%	19%	7%	36%
Log 6 - 7	8%	16%	6%	30%
Log 7 - 8	6%	4%	2%	12%
Log 8 - 9	1%	2%	1%	4%
≥ Log 9	1%	1%	0%	2%
Totale	33%	49%	18%	100%

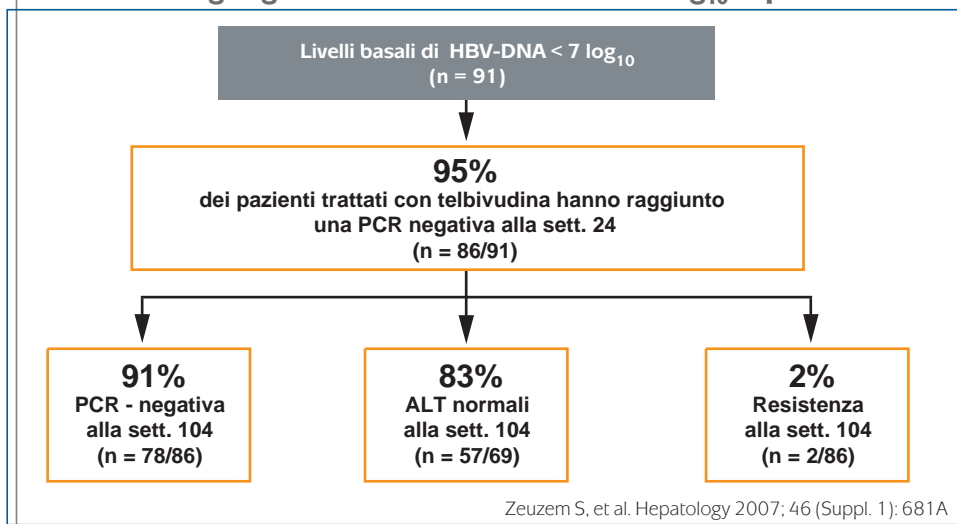
Base: tutti i pazienti in terapia con ALT e carica virale specificate (HBeAg- 644). SYNOVATE HBV therapy Monitor, EU 2006



**Tabella 2** Risultati di una indagine nei pazienti europei con CHB HBeAg-positivi. Carica virale e livelli di ALT all'inizio del trattamento

	< 2 x ULN	2 - 5 x ULN	≥ 5 x ULN	Totale
≤ Log 5	2%	3%	1%	6%
Log 5 - 6	8%	18%	2%	27%
Log 6 - 7	9%	23%	7%	39%
Log 7 - 8	6%	7%	3%	16%
Log 8 - 9	3%	3%	2%	8%
≥ Log 9	1%	2%	1%	3%
Totale	28%	55%	17%	100%

Base: tutti i pazienti in terapia con ALT e carica virale specificate (HBeAg- 382).  
SYNOVATE HBV therapy Monitor, EU 2006

**Figura 1** Risultati alla 104<sup>a</sup> settimana con telbivudina. Pazienti HBeAg negativi con HBV-DNA basale < 7 Log<sub>10</sub> copie/ml

Il 91% dei pazienti HBeAg negativi con HBV-DNA negativo alla settimana 24 dello studio GLOBE ha mantenuto livelli non rilevabili di viremia fino alla 104<sup>a</sup> settimana di trattamento, quasi sempre associati (83%) a normalità delle ALT, con tasso di resistenza a telbivudina del 2%

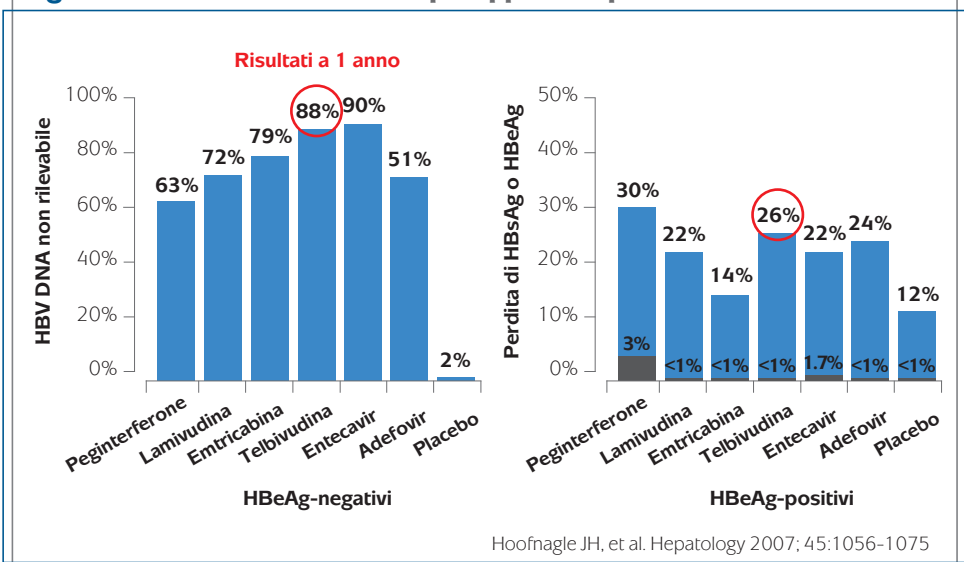
telbivudina (2). Una vasta indagine di mercato ha, infatti, evidenziato che oltre l'80% dei pazienti europei HBeAg-negativi con CHB mostra livelli di HBV-DNA < 7 Log<sub>10</sub> copie/mL prima del trattamento (tabella 1); la stessa indagine ha anche evidenziato che la maggior parte dei pazienti europei HBeAg-positivi ha, prima del trattamento, livelli di HBV-DNA < 9 Log<sub>10</sub> copie/mL e valori sierici di ALT ≥ 2 volte il limite normale (tabella 2).

I risultati della rivisitazione retrospettiva del

database dello studio registrativo GLOBE, riguardante i pazienti trattati per 104 settimane con telbivudina, recentemente presentati da S. Zeuzem alla 58<sup>ma</sup> edizione del *Liver Meeting* dell'*American Association for the Study of Liver Diseases* (4), hanno mostrato che l'89% dei pazienti HBeAg-negativi presentava una riduzione di HBV-DNA a valori non rilevabili (COBAS™ Amplicor, limite di sensibilità: 300 copie/mL); questa è la percentuale più elevata fra quelle osservate nelle

Dopo un anno di trattamento, tra i diversi antivirali orali, telbivudina ha indotto il tasso più elevato di negativizzazione dell'antigene HBe (26%), molto vicino al 30% ottenuto con l'impiego dell'interferone pegilato

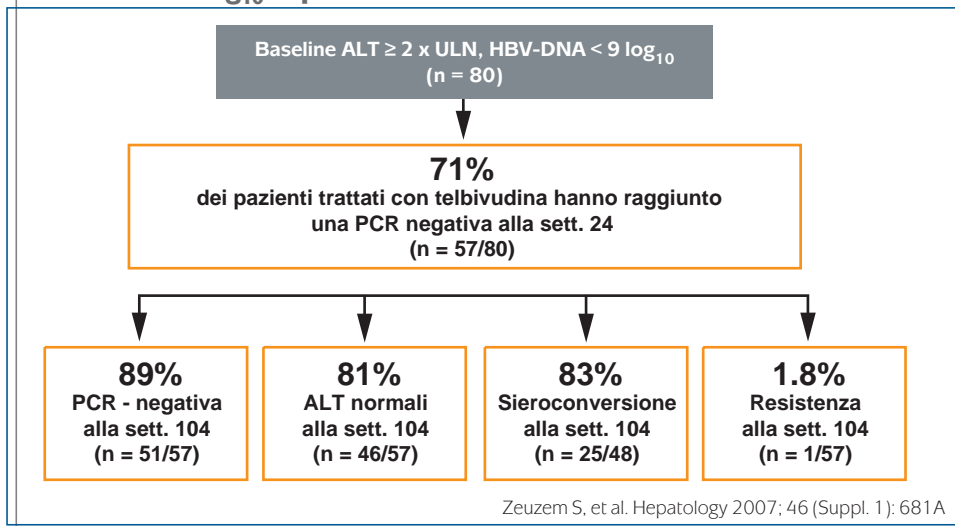
**Figura 2** Telbivudina vs altre terapie approvate per il trattamento di CHB



diverse analisi *intent-to-treat* (ITT) sull'attività di farmaci anti-HBV. In questa stessa rivisitazione si è osservata la negativizzazione della viremia a 24 settimane nel 95% dei pazienti HBeAg-negativi, dato utilizzabile come marcatore predittivo dell'efficacia terapeutica a lungo termine: il 91% dei pazienti ha mantenuto livelli non rilevabili di viremia fino alla 104<sup>a</sup> settimana di trattamento, quasi sempre associati (83%) a normalità delle ALT, con tasso di resistenza a telbivudina del 2% (figura 1). Telbivudina si è mostrata altamente efficace anche nei pazienti HBeAg-positivi. Infatti, una recente valutazione comparativa di J.F. Hoofnagle (5) sull'efficacia dei diversi farmaci per il trattamento della CHB, utilizzando dati estrapolati dai singoli studi registrativi, ha evidenziato che, dopo un anno di trattamento,

tra i diversi antivirali orali, telbivudina ha indotto il tasso più elevato di negativizzazione dell'antigene HBe (26%), molto vicino al 30% ottenuto con l'impiego dell'interferone pegilato (figura 2). In tema di sierconversione ad anti-HBe, la rivisitazione dello studio GLOBE condotta nei pazienti HBeAg-positivi con caratteristiche simili a quelle europee ha mostrato che telbivudina alla 104<sup>a</sup> settimana di terapia assicura un tasso di sierconversione ad anti-HBe del 47% e una riduzione di HBV-DNA a livelli non rilevabili nel 77% dei casi; queste percentuali sono risultate pari rispettivamente al 52% e all'89% nei pazienti HBeAg-positivi con livelli non rilevabili di viremia alla 24<sup>a</sup> settimana, i quali rappresentano il 71% di tutti i casi, con un tasso di resistenza dell'1.8% (figura 3).

**Figura 3 Risultati alla 104<sup>a</sup> settimana con telbivudina.**  
**Pazienti HBeAg-positivi eleggibili per trattamento con HBV-DNA**  
**al basale < 9 Log<sub>10</sub> copie/mL**



La riduzione di HBV-DNA a livelli non rilevabili è stata dell'89% nei pazienti HBeAg-positivi con HBV-DNA non rilevabile alla settimana 24

I pazienti HBeAg-negativi rappresentano l'86.4% dei pazienti italiani con CHB (6); tuttavia, le numerose ampie ondate immigratorie che hanno interessato negli ultimi anni la nostra nazione, rispecchiando le caratteristiche della CHB dei loro paesi di origine, arricchiranno la nostra popolazione di pazienti HBeAg-positivi. Questi risultati, unitamente al

profilo di sicurezza estremamente favorevole (assegnazione da parte della *Food and Drug Administration* della *Pregnancy Category B*) ed alla specificità di azione nei confronti di HBV (assenza di attività anti-HIV) rendono telbivudina un farmaco particolarmente indicato per il trattamento di prima linea di pazienti italiani con CHB.

#### Riferimenti bibliografici

1. **Supplemento ordinario della Gazzetta Ufficiale nr. 271**; Determinazione 29 ottobre 2007; pagine 20-22.
2. **Lai CL, et al.** *Hepatology* 2005; 42 (Suppl. 1):748A.
3. **Synovate HBV Therapy Monitor.** EU 2006.
4. **Zeuzem S, et al.** *Hepatology* 2007; 46 (Suppl. 1):681A. Abstract & Poster.
5. **Hoofnagle JH, et al.** *Hepatology* 2007; 45:1056-1075.
6. **Sagnelli E, et al.** *Clinical Infectious Diseases* 2008; 46:110-113.

## Il trattamento del paziente con epatite cronica B

**Giovanni Battista Gaeta** Cattedra di Malattie Infettive, Unità Epatiti Virali, Seconda Università di Napoli

In tutti i casi l'obiettivo del trattamento è il conseguimento di una soppressione profonda e prolungata nel tempo della replica virale, che si traduce in un beneficio clinico

Le problematiche relative al trattamento della epatite cronica B suscitano sempre grande interesse, in relazione al crescente numero di farmaci a disposizione ma anche alla complessità dell'inquadramento diagnostico e del monitoraggio del paziente. Le domande cardine che sono state analizzate nello spazio dedicato all'epatite B all'ACCP di Santa Margherita Ligure sono state infatti la selezione dei pazienti da trattare, sul come e per quanto tempo trattare, come monitorare il trattamento e quali strategie di *rescue* precoce adoperare nei pazienti con risposta sub-ottimale. Se è indubbio che la replica virale rappresenta il motore della infiammazione e della fibrosi del fegato, è stato anche sottolineato che la presenza di viremia elevata non è il solo elemento di valutazione del paziente. Tipico esempio è quello dei pazienti HBeAg positivi in fase di immunotolleranza, nei quali la viremia è eleva-

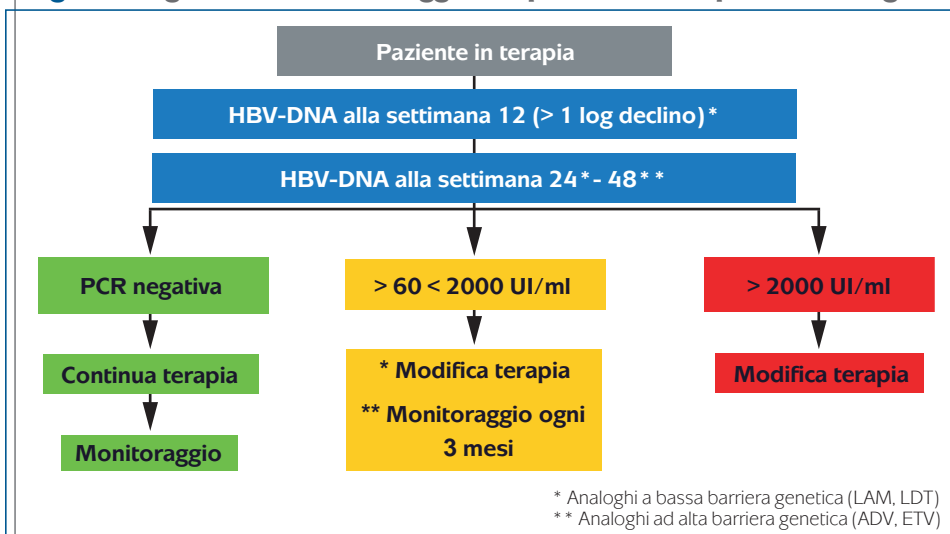
ta ma il danno epatico è minimo o assente e il trattamento antivirale non è indicato.

Chi trattare allora? Vi è buon accordo a trattare i pazienti con viremia significativa (> 20.000 UI/ml per gli HBe positivi; > 2.000 per gli HBe negativi) ed una fibrosi almeno di stadio 2 (sec. Ishak). In presenza di cirrosi scompensata va considerato il trattamento anche con viremia minima. In tutti i casi l'obiettivo è il conseguimento di una soppressione profonda e prolungata nel tempo della replica virale, che si traduce in un beneficio clinico.

Nella **tabella 1** sono riportati i farmaci registrati oggi in Italia, con i loro vantaggi ed i potenziali rischi. Se gli interferoni sono gli unici farmaci con i quali si può puntare ad una risposta sostenuta, peraltro in non più del 20-30% dei casi, essi presentano il fondamentale svantaggio di una tollerabilità bassa. Essi tuttavia non inducono resistenza virale e questo consente di effettuare un tentativo tera-

**Tabella 1** Classi di farmaci e strategie terapeutiche

<b>Interferoni:</b>	Terapia "finita": 48 settimane
	Risposta sostenuta: 20-30%
	Non induce resistenza
	Eligibilità limitata
	Tollerabilità modesta
	Risposta genotipo-dipendente
<b>Analoghi:</b>	Terapia "infinita" soppressiva (possibile "finita" negli HBe pos)
	Risposta sostenuta: < 10% (e neg)
	Eligibilità ampia
	Tollerabilità eccellente
	Induzione di resistenze

**Figura 1** Algoritmo di monitoraggio dei pazienti in terapia con analoghi

La prevenzione delle resistenze è di fondamentale importanza in una terapia antivirale di lunga durata. In quest'ottica è indicato iniziare la terapia con un farmaco potente e ad elevata barriera genetica

peutico in prima linea nei pazienti senza controindicazioni. Per contro gli analoghi sono dotati di maggiore attività antivirale e di eccellente tollerabilità, ma devono essere somministrati per un tempo indefinito e possono indurre in varia misura comparsa di resistenza. È stato sottolineato nelle più recenti linee guida come il trattamento vada iniziato con analoghi ad elevata barriera genetica, in primo luogo entecavir o in pazienti con viremia non elevata anche telbivudina o adefovir. È stato ricordato come in senso stretto la barriera genetica sia definita dal numero di mutazioni necessarie per generare resistenza a un determinato farmaco: più il numero è elevato, più elevata è la barriera genetica. Nell'uso clinico tuttavia concorrono all'insorgenza di resistenza anche altri fattori, quali farmacocinetica, rapidità e potenza dell'azio-

ne anti-virale e *compliance*.

Sulla scorta delle caratteristiche dei farmaci, possiamo disegnare due strategie di trattamento nel paziente *naïve*. Un trattamento "finito", inteso a conseguire l'obiettivo virologico per poi mantenerlo nel tempo dopo la sospensione della terapia. L'interferone per 48 settimane è il farmaco di prima linea per questa strategia, con i limiti connessi alla eleggibilità ed alla tollerabilità di questo trattamento. Nei pazienti HBeAg positivi anche gli analoghi possono essere adoperati per un trattamento "finito", avendo l'accortezza di sospendere la somministrazione almeno 6 mesi dopo l'avvenuta sierconversione ad anti-HBe. Al di fuori di queste situazioni, il trattamento va programmato per una durata "infinita" con l'uso degli analoghi, allo scopo di mantenere la soppressione della replica virale ed il bene-

Ad oggi, entecavir ha dimostrato di provocare circa l'1% di resistenza a 4 anni in pazienti con viremia elevata, HBe positivi

ficio istologico e clinico. Di grande potenzialità appare un approccio al paziente *naïve* con terapia di combinazione, sebbene ad oggi non sia supportato da studi adeguati.

La prevenzione delle resistenze è di fondamentale importanza in una terapia antivirale di lunga durata. Per cui occorre iniziare la terapia con un farmaco potente e ad elevata barriera genetica è la principale strategia da mettere in atto a questo fine. La lamivudina in monoterapia non è più consigliata per l'inizio della terapia a causa dell'elevata incidenza di resistenze (circa 15%/anno).

Ad oggi, l'entecavir ha dimostrato di provocare circa 1% di resistenza a 4 anni in pazienti con viremia elevata, HBe positivi; telbivudina provoca il 9% di resistenza a 2 anni in pazienti HBeAg negativi e circa il 2% in coloro che avevano una viremia  $<10^7$  log cp al basale; adefovir causa il 26% di resistenza a 5 anni, con potenza e rapidità di azione antivirale minori rispetto a telbivudina ed entecavir.

Prevenire le conseguenze cliniche della resistenza richiede uno stretto monitoraggio del paziente in trattamento, utilizzando un test in PCR altamente sensibile per il dosaggio di HBV DNA, in grado di rilevare precocemente una risposta parziale o un *breakthrough* viremico. Lo schema proposto nella **figura 1** sot-

tolinea l'importanza del dosaggio della viremia a 24 settimane di trattamento.

Nei pazienti con HBV DNA non rilevabile in PCR la terapia può essere continuata; in questi casi la prospettiva è di mantenere la risposta in  $>90\%$  dei pazienti a due anni. Per contro, se la viremia è  $>2.000$  UI/ml occorre una modifica di terapia, possibilmente con l'aggiunta razionale di un secondo farmaco (un analogo nucleotidico in pazienti in trattamento con un nucleosidico e viceversa). È di particolare interesse la categoria "di confine" dei pazienti con risposta parziale, i quali presentano una viremia tra 60 e  $<2.000$  UI/ml; in questi casi, se il farmaco somministrato è a bassa barriera genetica (es: lamivudina, telbivudina), sussiste il rischio di emergenza di resistenza ed è, quindi, opportuna l'aggiunta di un secondo farmaco.

Si è sottolineato, infine, come nel paziente con cirrosi scompensata la terapia debba assicurare una elevata barriera genetica, al fine di evitare *breakthrough* clinici pericolosi per la vita del paziente ed eventualmente condurre il paziente al trapianto con il pieno controllo della viremia. L'entecavir non è registrato in questa indicazione, pertanto è opportuno iniziare la terapia con lamivudina (o telbivudina) + adefovir.

#### RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. **Lok ASF, McMahon BJ.** Chronic hepatitis B. AASLD practice guidelines. *Hepatology* 2007; 45:507-539.
2. **Hoofnagle JH, Doo E, Liang TJ, Fleischer R, Lok ASF.** Management of hepatitis: summary of a clinical research workshop. *Hepatology* 2007; 45: 507-539.
3. **Lok ASF, Zoulim F, Locamini S et al.** Antiviral drug-resistant HBV: standardization of nomenclature and assays and recommendations for management. *Hepatology* 2007; 46:254-265.
4. **Keeffe EB, Zeuzem S, Koff RS et al.** Report of an international workshop: roadmap for management of patients receiving oral therapy for chronic hepatitis B. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5:809-897.

## I dati dello studio OPERA

**Massimo Puoti**, Istituto di Malattie Infettive e Tropicali, Università di Brescia

Lo studio **O.PE.R.A.** (*Optimized PEGylated interferons Efficacy & anti-Retroviral Approach*) è uno studio osservazionale non interventistico mirato a valutare il profilo di efficacia e tollerabilità della terapia con interferoni peghilati in un campione rappresentativo di pazienti con Epatite Cronica C e coinfezione da HIV, in condizione di normale pratica clinica.

Lo Studio dovrebbe avere una durata di tre anni (settembre 2005 - settembre 2008). Nello studio sono stati e saranno arruolati tutti i nuovi pazienti consecutivi con coinfezione HIV/HCV accertata, afferenti ai circa 110 Centri partecipanti, che iniziano un trattamento per l'epatopatia cronica da virus C con interferoni peghilati. L'obiettivo dello studio è di arruolare almeno 1500 pazienti.

I parametri di efficacia considerati sono la *Sustained Virologic Response* (SVR) definita come negativizzazione persistente della ricerca di HCV RNA dopo almeno 6 mesi

dalla fine della terapia oltre all'andamento dei parametri biochimici di danno epatico ed il miglioramento istologico (se disponibile). I parametri di sicurezza sono gli eventi avversi e le sospensioni premature. Altre misure di esito considerate sono l'andamento dell'HIV-RNA, della conta dei CD4, l'impatto della terapia sulla qualità della vita, l'aderenza alle terapie in atto. Lo studio OPERA inoltre prevede l'implementazione nella pratica clinica di "raccomandazioni di management diagnostico-clinico", definite e periodicamente aggiornate da un panel di esperti e di un registro di trattamento (database OPERA) e l'analisi periodica dei dati raccolti. Queste analisi consentiranno la progressiva "ottimizzazione" della gestione della terapia nel paziente coinfecto. Pertanto lo studio OPERA si pone come un progetto educativo e conoscitivo applicato alla pratica clinica.

Il numero totale dei pazienti arruolati al 14 novembre 2007 (data dell'ultimo *freezing*

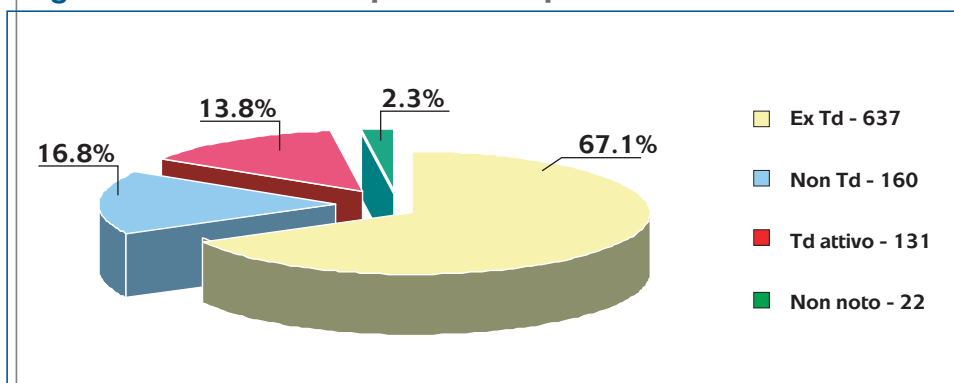
La numerosità campionaria raggiunta pone già lo studio OPERA come il più grande ed importante studio di coorte sul trattamento della coinfezione da HCV nei pazienti HIV positivi

**Tabella 1** Caratteristiche demografiche del campione

Sesso	Numero	%
Maschile	773	79.0%
Femminile	204	20.9%
<b>TOTALE</b>	<b>978</b>	<b>100%</b>

	Numero	Dati missing (%)	Media $\pm$ SD	Min-max
Età	978	0	41.5 $\pm$ 5.9	18 - 63
Peso	972	6 (0.6)	70.4 $\pm$ 11.6	45 - 120
BMI	971	7 (0.7)	23.8 $\pm$ 3.1	16 - 40

**Figura 1** Storia di tossicodipendenza nei pazienti arruolati nello studio



Nello studio sono stati e saranno arruolati tutti i nuovi pazienti consecutivi con coinfezione HIV/HCV accertata, afferenti ai circa 110 Centri partecipanti, che iniziano un trattamento per l'epatopatia cronica da virus C con interferone peghilato

**Tabella 2** Distribuzione del genotipo HCV

Genotipo HCV	Numero	%
1	423	44.5
1 a	247	26.0
1 b	141	14.8
1 n.d.	35	3.7
2	45	4.7
3	378	39.8
4	98	10.3
TOTALE	950	100%

del data base) è pari a 978 pazienti.

La Lombardia è la regione con il maggior numero di arruolamenti (Trecentotrentanove pazienti in 39 centri) ed in Lombardia è situato il centro con il maggior numero di arruolamenti (53 pazienti). Alcuni dei dati demografici dei pazienti arruolati sono riportati nelle **figure 1-2** e nelle **tabelle 1-6**.

La maggior parte dei pazienti arruolati, come del resto era atteso, sono persone di genere maschile con storia di esposizione parenterale e principalmente con storia di tossicodipendenza per via endovenosa. Il 14% dei soggetti trattati ha una tossicodipendenza attiva oppure è in terapia con agonisti degli oppioidi. L'età media dei soggetti arruolati è di 41 anni e solo una minoranza ha un *Body Mass Index* patologico. Il 55% dei pazienti trattati presenta un'infe-

zione da genotipo a bassa sensibilità alla terapia anti HCV (genotipo 1 o 4). Il 66% dei pazienti presenta una viremia basale HCV superiore 500.000 UI/mL che nel 50% supera anche gli 800.000 UI/mL. Il dato istologico epatico è disponibile fino ad ora in 412 su 907 soggetti (45%) ed ha mostrato una fibrosi avanzata (stadio F3-F4 secondo METAVIR) in 167 soggetti pari al 40%. Il 33% dei soggetti arruolati aveva avuto una diagnosi di AIDS. L'84% dei soggetti all'inizio del trattamento anti-HCV presentava CD4 superiori a 350 cellule/mL e il 68% presentava HIV-RNA indosabile. Il 15% dei pazienti arruolati presentava aminotrasferasi nella norma all'inizio del trattamento. Il dosaggio di ribavirina all'inizio del trattamento è riportato in **tabella 6**.



**Tabella 3** Carica virale HCV basale. *Cut-off 800.000 e 500.000 UI/ml*

HCV-RNA	Numero	%
≤ 800.000 UI/ml	438	49.6
> 800.000 UI/ml	415	47.0
Non noto	30	3.4
<b>TOTALE</b>	<b>883</b>	<b>100%</b>

HCV-RNA	Numero	%
≤ 500.000 UI/ml	272	30.8
> 500.000 UI/ml	581	65.8
Non noto	30	3.3
<b>TOTALE</b>	<b>883</b>	<b>100%</b>

Circa due terzi dei pazienti sono stati trattati con dosi di ribavirina superiori a 13 mg/Kg.

Vi sono alcuni dati disponibili sull'aderenza al trattamento e sulla sua tollerabilità: 296 pazienti (pari al 30%) hanno interrotto pre-

I dati di negativizzazione della viremia HCV a 4 e a 12 settimane riguardano rispettivamente il 23,7% e il 42,4% del campione disponibile

**Tabella 4** Biopsia al basale: *staging istologico*

Staging	Numero	%
F0 - F2	227	55.1
F3 - F4	167	40.5
Non noto	18	4.4
<b>TOTALE</b>	<b>412</b>	<b>100%</b>

maturamente il trattamento, dei quali 138 per mancata risposta (125 per mancanza di *Early Virologic Response* e 13 per

*breakthrough* virologico). Le interruzioni per effetti collaterali sono state 81 e quelle per *non compliance* 41, pari complessiva-

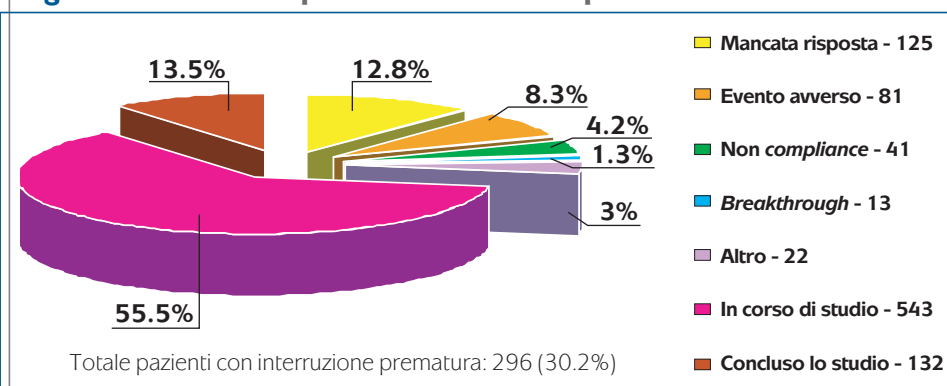
**Tabella 5** Parametri immunovirologici al basale: **CD4+ (n/mm<sup>3</sup>)**

Conta CD4+	Numero	%
< 200	7	0.8
200-350	131	14.9
> 350	741	84.3
<b>TOTALE</b>	<b>879</b>	<b>100</b>

Parametro	Numero	Media ± SD
CD4 (n/mm <sup>3</sup> )	879	576 ± 240.3
CD4 (%)	874	27.6 ± 8.8

296 pazienti (pari al 30%) hanno interrotto prematuramente il trattamento, dei quali 138 per mancata risposta. Le interruzioni per effetti collaterali sono state 81 e quelle per non compliance 41, pari complessivamente al 12%

**Figura 2 "Patients' disposition": interruzioni premature**



**Tabella 6 Dosaggio ribavirina/kg al basale**

Genotipo	Carica virale (UI/mL)	Numero	Dose/Kg Media ± DS
1	≤ 800.000	159	14.0 ± 2.3
	> 800.000	202	14.5 ± 2.3
2		42	13.1 ± 2.6
3		330	13.2 ± 2.4
4		91	14.8 ± 2.3

mente al 12%. Pertanto la tollerabilità per il momento sembra essere migliore rispetto a diversi studi multicentrici pubblicati. Per quanto concerne l'efficacia, sono disponibili, per ora solo in una minoranza di soggetti, i dati di negativizzazione della viremia HCV a 4 e 12 settimane e riguardano rispettivamente il 23,7% e il 42,4% del campione. In particolare per la *Rapid Virologic Response* è disponibile il dato disaggregato per genotipo che mostra una percentuale di RVR pari al 42,5% nei soggetti con infezione da Genotipo 2 e 3 e

pari al 13,5% nei soggetti con infezione da genotipo 1 o 4. In conclusione la numerosità campionaria raggiunta pone già lo studio OPERA come il più grande ed importante studio di coorte sul trattamento della coinfezione da HCV nei pazienti HIV positivi. L'imponente sforzo organizzativo che sta alla base di questo studio sarà, quindi, probabilmente premiato non solo da una importante messe di dati clinici, ma anche dalla possibilità di migliorare la gestione terapeutica della coinfezione HIV-HCV.

# Faculty

## direttore scientifico

M. Moroni, Milano

## direttore responsabile

F. Tacconi

Effetti srl, via Gallarate, 106

20151 Milano

tel. 02.3343281

## comitato di redazione

A. Antinori, Roma

C. Balotta, Milano

S. Bonora, Torino

A. Castagna, Milano

F. Maggiolo, Bergamo

L. Meroni, Milano

L. Monno, Bari

C. Mussini, Modena

L. Palmisano, Roma

S. Rusconi, Milano

## comitato scientifico

M. Andreoni, Roma

G. Angarano, Foggia

A. Antinori, Roma

S. Antinori, Milano

C. Balotta, Milano

S. Bonora, Torino

C. Boucher, Utrecht (NL)

L. Calza, Bologna

A. Cargnel, Milano

G. Carosi, Brescia

A. Castagna, Milano

R. Cauda, Roma

M. Clementi, Milano

R.T. D'Aquila, Nashville (USA)

A. d'Arminio Monforte, Milano

A. De Luca, Roma

A. De Rossi, Padova

F. Dianzani, Roma

G. Di Perri, Torino

R. Esposito, Modena

G. Filice, Pavia

M. Galli, Milano

J. Gatell, Barcellona (ES)

C. Giaquinto, Padova

G. Ippolito, Roma

C. Katlama, Parigi (FR)

D.R. Kuritzkes, Boston (USA)

J. Lange, Amsterdam (NL)

B. Larder, Cambridge (UK)

A. Lazzarin, Milano

S. Lo Caputo, Firenze

F. Maggiolo, Bergamo

F. Mazzotta, Firenze

L. Meroni, Milano

L. Minoli, Pavia

L. Monno, Bari

J.S.G. Montaner, Vancouver (CA)

C. Mussini, Modena

L. Palmisano, Roma

C.F. Perno, Roma

M.B. Regazzi, Pavia

G. Rezza, Roma

D.D. Richman, San Diego (USA)

S. Rusconi, Milano

F. Starace, Roma

F. Suter, Bergamo

C. Torti, Brescia

L. Valera, Milano

S. Vella, Roma

V. Vullo, Roma

M. Zazzi, Siena

## Norme per gli Autori

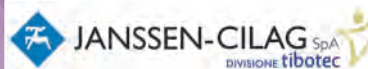
Gli articoli, di lunghezza massima di 5.500 battute, corredati da elementi iconografici e dai riferimenti bibliografici essenziali (massimo 10), dovranno essere inviati esclusivamente via e-mail, alla Redazione di **ReAd files** a Claudia Balotta o a Luca Meroni ([segreteria@readfiles.it](mailto:segreteria@readfiles.it)).

Il Comitato di Redazione si riserva di valutarne la pubblicazione sulla testata.

# ReAdfiles

Resistenza e Adesione alle terapie nella cura dell'AIDS

MAJOR SPONSOR:



*We Innovate Healthcare*

ALTRI SPONSOR:

**Boehringer Ingelheim**