Marzo 2011 Anno 12
Trimestrale di aggiornamento medico
Pubblicazione registrata al Tribunale di Milano n.71 del 10 febbraio 2006
Poste Italiane s.p.a. - Spedizione in Abbonamento Postale - D.L. 353/2003 (conv. In L. 27/02/2004 n.46) art. 1, comma 1, DCB Milano.

Editore: effetti© srl
ISBN: 978-888-7052-39-8
Direttore Scientifico: M. Moroni
Direttore Responsabile: F. Tacconi
Coordinamento editoriale: C. Balotta, L. Meroni
Stampa: Magicgraph srl
Via Galvani, 2 - 21052 Busto Arsizio (VA)

ReAd files

Numero 1

Resistenza e Adesione alle terapie nella cura dell'AIDS

editoriale

Il "top" della ricerca scientifica 2010 in campo HIV/AIDS ed epatiti

Mauro Moroni

La produzione scientifica attorno all'infezione da HIV continua ad essere amplissima e ciò è la conseguenza del costante rinnovarsi dei temi e interrogativi, che sostituiscono quanti si ritiene si siano esauriti. L'interesse dei ricercatori si estende da temi di ricerca di base, ad argomenti sociologici, alla patologia non strettamente "HIV correlata" che investe oggi tutti i capitoli della medicina interna, alle nuove intuizioni sulla patogenesi del danno immunologico, alle metanalisi affrontate secondo i più sofisticati metodi statistici...

Alcuni contributi si impongono sull'enorme attività pubblicistica perché dicono qualche cosa di autenticamente innovativo e di importante. Sono i contributi che segnano un concreto passo avanti e che verranno ricordati per aver chiuso o, più frequentemente, aver aperto orizzonti e prospettive.

Il Comitato di Redazione di Readfiles ha ritenuto utile dedicare il numero 1 di ogni annata alla presentazione commentata dei lavori scientifici che hanno segnato, per il loro intrinseco valore, l'anno precedente. Con questa iniziativa, Readfiles ritiene di "fornire un servizio" offrendo in forma sintetica "il meglio" che i Centri di Ricerca hanno prodotto nell'anno.

La composizione del fascicolo può configurare pertanto una "formazione" ideale, composta dai migliori *players* dell'anno precedente nell'ambito della ricerca sull'epidemia da HIV e coinfezioni.

Il Comitato di Redazione si è fatto carico di segnalare e successivamente selezionare i contributi e assegnare i lavori selezionati agli Esperti per i commenti; è probabile si sia

Top 2010 in HIV/AIDS

3 Il genotipo determina il *set point* della carica virale — C. Balotta
6 Danneggiata l'integrità dell'epitelio intestinale in corso di infezione da SIV — G.C. Marchetti
8 Correlazione tra numero di soggetti trattati con HAART e diagnosi di nuovi casi — S. Lo Caputo
10 Intensificazione con raltegravir in soggetti trattati con HAART — L. Palmisano
12 Metanalisi sulla sindrome infiammatoria da immuno-ricostituzione — L. Meroni
14 Funzionalità renale ed albuminuria associate ad eventi cardiovascolari — M. Borderi
16 Perchè viene modificata la prima linea di terapia antiretrovirale — C. Mussini
18 Probabilità di insorgenza di resistenza nei pazienti *naive* — S. Rusconi
20 Profilassi pre-esposizione per la prevenzione dell'HIV in soggetti omosessuali — A. Castagna
22 Mortalità in pazienti HIV+ con CD4 maggiori di 350 cellule/mmc — A. Antinori
25 Evidenze per i nuovi trattamenti dell'HIV con trapianto di cellule staminali CCR5 (Delta)32/(Delta)32 — A. Gori

Top 2010 in EPATITE

28 Relazione tra infezione da HIV e fibrogenesi epatica — M. Puoti
30 Predizione della risposta virologica sostenuta nell'epatite C (genotipo 1) — P. Toniutto
33 Risposta alla terapia per l'epatite C in pazienti coinfetti con HIV — A. Riva
36 Studio SPRINT-1: boceprevir + peginterferon alfa-2b + ribavirina — L. Milazzo
39 Studio INFORM-1: terapia di associazione tra RG7128 e danoprevir — M. Viganò

continua da pag. 1

incorsi in omissioni: il Comitato di Redazione sarà lieto di ricevere segnalazioni in proposito.
Il PCA, *phylogenetic comparative approach,* è stato applicato da Alizon et al. sulla coorte svizzera: l'indagine è estremamente sofisticata e conclude per un ruolo del genotipo virale nel condizionare il decorso clinico delle singole infezioni.
La traslocazione microbica intestinale è ritenuta in parte responsabile dello stato di attivazione immunologica: Estes et al., Università del Maryland, descrivono, in modelli animali, il danno dell'epitelio intestinale ed ipotizzano approcci terapeutici innovativi.
Montaner e Coll. (British Columbia Center for Excellence in HIV-AIDS) documentano la riduzione delle nuove infezioni a seguito di strategie *test and treat* e conseguente abbattimento della cosiddetta "carica virale di popolazione". E' un dato importante a favore dell'inizio precoce della terapia e del ruolo della stessa nel contenere l'espansione del contagio.
I contributi di Elzi et al., (Università di Basilea), Buzon et al., (Università autonoma di Barcellona) e dell'UK Collaborative Group on HIV Drug Resistence si riferiscono a temi clinico-terapeutici di particolare attualità: la valutazione nel lungo periodo dell'efficacia dell'attuale ART; il ruolo della cosiddetta "intensificazione terapeutica" con un inibitore dell'integrasi nel ridurre le dimensioni dei "serbatoi virali"; l'emergenza dei mutanti resistenti a 8 anni dall'inizio di terapia ARV appropriata. Infine, da una prestigiosa istituzione sud-africana, viene un importante studio di metanalisi sulla "sindrome da immunoricostituzione, e dall'Università di California, di S. Francisco, i dati relativi all'efficacia dell'associazione TDF/FTC nel prevenire l'impianto dell'infezione in soggetti maschi omosessuali.
Nel novero delle principali pubblicazioni nel campo delle epatiti virali, sono stati selezionati lavori su argomenti innovativi nel campo della patogenesi, dei fattori prognostici di nuova generazione e della terapia. In particolare sono parsi di notevole interesse il lavoro italiano di Bruno et al., che con eleganti esperimenti sulla biologia delle cellule stellate epatiche, ha individuato un possibile ruolo diretto di HIV, mediato da gp120, nella loro attivazione e pertanto nella patogenesi della fibrosi epatica nel paziente con coinfezione HIV-HCV.
I lavori di Thompson et al. e di Rallon et al. hanno sviluppato le recenti acquisizioni sull'impatto dei polimorfismi del gene di IL-28B in diverse direzioni. Il primo lavoro ha evidenziato l'associazione tra polimorfismi e cinetica virale durante il trattamento, confermando il ruolo predittivo sulla risposta durante il trattamento e sulla risposta sostenuta. Nel secondo lavoro è emerso come un forte valore predittivo sulla risposta al trattamento anti-HCV sia evidente per i genotipi difficili anche nella popolazione HIV/HCV. Infine, sul fronte delle nuove terapie antivirali anti-HCV è stato selezionato un lavoro di fase II (Kwo et al) sull'utilizzo di boceprevir, inibitore della proteasi NS3, in associazione alla terapia standard con interferone peghilato e ribavirina, che ha consentito di evidenziare l'efficacia di una "triplice" associazione nell'incrementare significativamente il tasso di risposte sostenute in soggetti con genotipo 1, pur sottolineando il limite delle nuove molecole nel selezionare mutazioni di resistenza. Lo studio di fase I di Gane et al. infine, è interessante non tanto per i risultati crudi cui conduce (elevata potenza antivirale di una associazione di due molecole antivirali appartenenti a classi diverse), ma piuttosto per le implicazione future che inizia ad aprire, ovvero il potenziale utilizzo di strategie terapeutiche che risparmino l'uso dell'interferone, superando il limite della bassa barriera genetica delle monoterapie.

Commissione Nazionale AIDS

Il genotipo determina il *set point* della carica virale

Phylogenetic approach reveals that virus genotype largely determines HIV set-point viral load.

Alizon S, et al. *Swiss HIV Cohort Study. PLoS Pathog. 2010; 6(9). pii: e1001123. PMID:20941398.*

Extended abstract

L'idea innovativa di questo studio è rappresentata dall'utilizzo di un approccio di filogenesi comparativa *(Phylogenetic Comparative Approach*, PCA) alle sequenze virali di ceppo B, prevalenti nella coorte svizzera, per ricostruire le catene di trasmissione e associare il risultato di questa analisi ai livelli della replicazione virale nel corso dell'infezione, prima dell'assunzione della terapia antiretrovirale, per comprendere quanto il *set-point* della carica virale *(set-point viral load*, spVL) sia una caratteristica ereditabile. L'ereditabilità è stata misurata statisticamente come la propensione per pazienti associati nell'analisi filogenetica, di mostrare valori simili di un tratto, rappresentato in questo caso sia dal *set-point* della carica virale determinato nella fase asintomatica dell'infezione, sia parzialmente dal declino dei linfociti CD4. Diversi studi avevano dimostrato che la varianza del spVL può essere associata al genotipo virale nel 21-55% dei casi (questo ampio intervallo poteva essere spiegato dall'accuratezza della misurazione del VL e dalla grandezza del campione studiato) e poteva spiegare la diversa velocità di progressione della malattia. In questo lavoro nell'albero filogenetico, ottenuto dalle sequenze del gene *pol*, ogni ramo terminale è stato associato al spVL del medesimo paziente (figura 1).

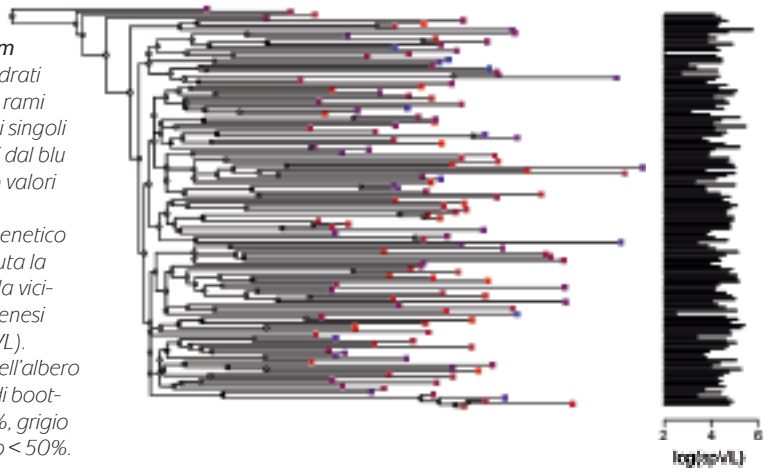
La prossimità dei pazienti nell'albero riflette la prossimità nella catena di trasmissione. Nonostante la filogenesi offra solo una stima della reale "storia" di trasmissione, il segnale filogenetico ottenuto è stato quantificato nell'albero in relazione al spVL.

La solidità dello studio è basata su:

- l'uso di 3 determinazioni del VL per ogni paziente per aumentare la qualità della stima e l'ado-

Il *set-point* della carica virale (spVL) è associato al genotipo virale ed è indice della velocità di progressione dell'infezione da HIV

Figura 1 Filogenesi delle sequenze di HIV-1 di pazienti (*set* di dati riguardante gli MSMs) con *set-point Viral Load* (spVL) noto



Albero maximum likelihood: i quadrati alla sommità dei rami corrispondono ai singoli pazienti e i colori dal blu al rosso indicano valori crescenti di spVL. L'approccio filogenetico comparativo valuta la correlazione tra la vicinanza nella filogenesi e il tratto (logspVL). I cerchi sui nodi dell'albero indicano i valori di bootstrap: nero > 90%, grigio 50-90% e bianco < 50%.

Lo studio di Alizon è scientificamente molto solido, basandosi su criteri di valutazione estremamente rigorosi

zione di 2 criteri, per definire il spVL, uno 'stretto' e uno 'liberale'; nel primo criterio l'spVL era rappresentato dal log10 della media delle determinazioni disponibili consentendo fluttuazioni di 1 log (in questo modo venivano considerati 230 pazienti), mentre il secondo criterio era costituito dalla media di 3 determinazioni ± 1 log (661 pazienti studiati).

- La creazione di *set* di dati distinti per le diverse categorie a rischio e la focalizzazione sugli MSM *(men having sex with men)*, che rappresentavano nella coorte il campione maggiormente rappresentato, ovvero il più denso, per minimizzare il rumore di fondo nell'analisi filogenetica, assicurare la robustezza dei risultati e per rimuovere fattori confondenti quali sesso ed età.
- L'adozione di un controllo interno allo studio, ovvero la valutazione della probabilità dell'ereditabilità del tratto "resistenza all'AZT" (prAZT), in assenza di esposizione al farmaco, nella casistica rappresentata da individui *naive* per la terapia che avevano ricevuto un test di resistenza alla diagnosi.
- La quantificazione del segnale filogenetico, mediante due diversi parametri di stima K e λ, entrambi per rilevare potenziali artefatti, per i quali il valore 0 indica che la filogenesi non contiene informazioni che possono spiegare la varianza del tratto nella popolazione, mentre il valore 1 significa che la distanza tra le sommità dell'albero spiega i dati, assumendo il modello di evoluzione Browniano.

Tabella Segnale filogenetico per tre tratti differenti log (spVL), dsCD4 e prAZT: i parametri K e λ di stima del segnale filogenetico hanno fornito risultati simili

Dataset	n	Stima κ per (sp VL)	Stima κ dsCD4	Stima κ per prAZT	Stima λ per (sp VL)	Stima λ per dsCD4	Stima λ per prAZT
Criterio stretto per omosessuali maschi	134	0.59***	n.s.	0.91*	0.51 (0.27)	0	1.07 (0.12)
Criterio stretto per tutti	230	n.s.	n.s.	n.s.	0.17	0	0.88 (0.06)
Criterio liberale per omosessuali maschi	404	0.09*	n.s.	0.82***	0.13 (0.05)	0	1.07 (0.015)
Criterio liberale per tutti	661	n.s.	n.s.	0.71***	-	-	-

****p < 0 = 0.001, **p < 0 = 0.01, *p < 0 = 0.05;* ***spVL=*** *set point carica virale*
Criterio stretto= *l'spVL era rappresentato dal log10 della media delle determinazioni disponibili consentendo fluttuazioni di 1 log);* ***Criterio liberale=*** *media di 3 determinazioni ± 1 log*

La tabella mostra i risultati dei dati ottenuti che suggeriscono che l'approccio filogenetico scelto permette di dimostrare che il *set point* della carica virale è fortemente associato al genotipo virale.

Il commento

Claudia Balotta, Dipartimento di Scienze Cliniche, Sezione di Malattie Infettive e Immunopatologia, Ospedale 'L. Sacco', Università di Milano

Nella storia naturale dell'infezione da HIV, la progressione della malattia varia considerevolmente da soggetto a soggetto e la definizione di quanto tale variabilità dipenda dall'ospite piuttosto che dal virus, ha importanti implicazioni sia epidemiologiche sia cliniche. Gli studi di genomica condotti sull'ospite avevano mostrato che varianti genetiche distribuite in diversi cromosomi sono responsabili, in almeno il 15% dei casi, della differente evoluzione della malattia. Sulla base di questo approccio fino al 50% della varianza nel set-point virale, tratto associato alla virulenza virale, è ereditabile.

Questo lavoro ha inoltre aperto prospettive per uno studio della storia naturale di virus che, come HIV, evolvono rapidamente, quando non sono note le catene di trasmissione fondate sui dati epidemiologici.

L'evoluzione dell'infezione da HIV è spesso correlata a varianti genetiche a livello dei cromosomi. Fino al 50% della varianza del spVL è ereditabile

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. **Buchbinder SP, Katz MH, Hessol NA, et al.** Long-term HIV-1 infection without immunologic progression. *AIDS. 1994; 8:1123-8.*
2. **Fellay J, Shianna KV, Ge D, et al.** A whole genome association study of major determinants for host control of HIV-1. *Science. 2007; 317:944-947.*
3. **Fellay J, Ge D, Shianna KV, et al.** Common genetic variation and the control of HIV-1 in humans. *2009; PLoS Genet 5: e1000791.*
4. **Lynch M, Walsh B.** Genetics and Analysis of Quantitative Traits. *1998; Sunderland, MA, USA: Sinauer Associates, Inc.*
5. **Hollingsworth TD, Laeyendecker O, Shirreff G, et al.** HIV-1 transmitting couples have similar viral load set-points in Rakai, Uganda. *2010; PLoS Pathog 6: e1000876.*
6. **Tang J, Tang S, Lobashevsky E, et al.** HLA allele sharing and HIV type 1 viremia in seroconverting Zambians with known transmitting partners. *AIDS. 2004; Res Hum Retroviruses 20:19-25.*
7. **van der Kuyl AC, Jurriaans S, Pollakis G, et al.** HIV RNA levels in transmission sources only weakly predict plasma viral load in recipients. *AIDS. 2010; 24:1607-8.*
8. **Hecht FM, Hartogensis W, Bragg L, et al.** HIV RNA level in early infection is predicted by viral load in the transmission source. *AIDS. 2010; 24:941-5.*
9. **Blomberg SP, Garland TJ, Ives AR.** Testing for phylogenetic signal in comparative data: behavioral traits are more labile. *Evolution. 2003; 57:717-745.*
10. **Housworth EA, Martins EP, Lynch M.** The phylogenetic mixed model. *Am Nat. 2004. 163: 84-96.*
11. **Felsenstein J.** Inferring phylogenies. *Sunderland, MA, USA: 2004; Sinauer Associates, Inc.*
12. **Fraser C, Hollingsworth TD, Chapman R, et al.** Variation in HIV-1 set-point viral load: epidemiological analysis and an evolutionary hypothesis. *Proc Natl Acad Sci. 2007; USA 104:17441-17446.*
13. **Mellors JW, Rinaldo CRJ, Gupta P, et al.** Prognosis in HIV-1 infection predicted by the quantity of virus in plasma. *Science. 1996; 272:1167-1170.*
14. **Langford SE, Ananworanich J, Cooper DA.** Predictors of disease progression in HIV infection: a review. *AIDS. 2007; Res Ther 4:11.*
15. **Leitner T, Escanilla D, Franzen C, et al.** Accurate reconstruction of a known HIV-1 transmission history by phylogenetic tree analysis. *Proc Natl Acad Sci USA. 1996; 93:10864-10869.*
16. **Hué S, Clewley JP, Cane PA, et al.** HIV-1 pol gene variation is sufficient for reconstruction of transmissions in the era of antiretroviral therapy. *AIDS. 2004; 18:719-728.*

Danneggiata l'integrità dell'epitelio intestinale in corso di infezione da SIV

Damaged Intestinal Epithelial Integrity Linked to Microbial Translocation in Pathogenic Simian Immunodeficiency Virus Infections.

Brenchley JM, et al. *PLoS Pathogens August 2010; Volume 6 Issue 8 e1001052.*

Evidenza *in vivo* di lipopolisaccaridi ed E. Coli come *marker* della perdita dell'integrità mucosale

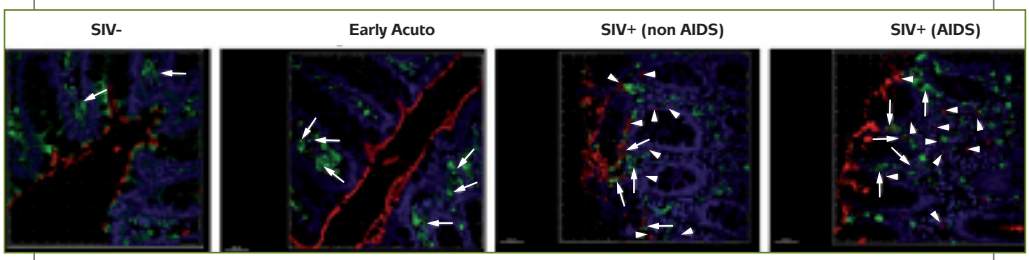
Extended abstract

Gli autori portano elegante evidenza *in vivo* della presenza di frammenti microbici, lipopolisaccaridi (LPS) ed *E. Coli* nella lamina propria del colon di scimmie *rhesus macaques* (RM) SIV-infette. Le immagini a suffragio di tale osservazione mostrano l'infiltrazione di LPS/*E. Coli* sin dalle prime fasi dell'infezione, cui fa seguito un progressivo incremento nella malattia più avanzata con perdita dell'integrità mucosale.

In maniera interessante, gli autori mostrano LPS anche nei linfonodi sistemici e nel fegato, che correlano direttamente con LPS circolante, a testimonianza del passaggio in circolo dei frammenti batterici. Il successivo risultato della pubblicazione è l'osservazione in microscopia confocale delle dinamiche di fagocitosi macrofagica nella mucosa gastroenterica. Mentre nelle fasi precoci di infezione, LPS batterico si trova all'interno di macrofagi tissutali, con il progredire della malattia si osserva un'elevata proporzione di macrofagi mucosali senza frammenti batterici fagocitati ed un parallelo alto livello di elementi microbici infiltranti la mucosa.

Figura 1 Fagocitosi da parte di macrofagi intestinali nelle diverse fasi dell'infezione in scimmia RM SIV+

Immagini di immunofluorescenza confocale (400x) di colon: in verde, macrofagi (HAM56), in rosso *E. coli*, in blu nuclei cellulari (DAPI). Durante l'infezione acuta i macrofagi fagocitano *E. coli.* Con il progredire dell'infezione si osserva la riduzione di *E. coli* all'interno dei fagociti (frecce bianche) ed un parallelo aumento della frazione non associata alle cellule. Da notare che nelle fasi avanzate di malattia (AIDS) appare elevata la proporzione di macrofagi (verdi) privi di batteri fagocitati (testa di freccia), a fronte di un'alta componente di *E. coli* (rosso). Questo dato suggerisce l'inefficacia dei macrofagi tissutali nel fagocitare batteri traslocanti.



Adattata da Estes et al. PLoS Pathogens 2010

Ciò porta ad ipotizzare un progressivo esaurimento della capacità funzionale dei macrofagi tissutali con il progredire della malattia (figura 1). Questo dato originale dimostra per la prima volta che l'attivazione immune in corso di infezione progressiva da SIV è sostenuta dalla TM e dalla progressiva perdita della attività di contenimento del sistema di macrofagi tissutali.

Il commento

Giulia Carla Marchetti, Clinica delle Malattie Infettive, Università degli Studi di Milano - Ospedale San Paolo, Milano

Elemento patognomonico dell'infezione da HIV è l'iperattivazione immunitaria, predittiva di progressione clinica (1, 2). Un recente modello patogenetico è stato proposto, secondo il quale l'iperattivazione immune in corso di HIV/AIDS sarebbe associata all'eccessivo passaggio in circolo di frammenti microbici intestinali fortemente immunogeni (3). Tuttavia, manca ancora la dimostrazione diretta in vivo a livello di mucosa gastroenterica di traslocazione microbica (TM) e dei meccanismi che ne sono alla base.

Inoltre, il nesso di causalità tra attivazione immune e TM non è chiarito: frammenti microbici circolanti potrebbero fungere da stimolo immunogeno, ma è altresì ipotizzabile che l'iperstimolazione immune esacerbi la TM. Inoltre, manca a tutt'oggi evidenza diretta, a livello tissutale- della TM e dei meccanismi che ne sono alla base. In questo interessante lavoro, gli autori portano per la prima volta evidenza diretta tramite microscopia confocale della presenza di frammenti di origine microbica, quali LPS ed E. coli nella lamina propria del colon di scimmie RM SIV-infette, e descrive tempistica ed entità della TM e dei meccanismi immunologici atti a contenerla nelle diverse fasi dell'infezione. A tale proposito, è assai innovativa ed importante l'osservazione del progressivo incremento a livello mucosale sia di prodotti di origine batterica sia del danno dell'integrità della mucosa stessa.

Questo lavoro inoltre comincia a rispondere al dibattito relativo al rapporto causa-effetto tra TM ed attivazione immune. Gli autori infatti dimostrano in maniera convincente che l'attivazione immune è causata e temporalmente correlata alla TM ed alla progressiva inadeguatezza dei macrofagi intestinali nel fagocitare frammenti microbici traslocati.

Si tratta di un importante contributo agli studi di patogenesi di HIV/AIDS. In un contesto di danno enterico HIV-indotto precoce e massivo, questi dati documentano la disseminazione di frammenti microbici dall'intestino a tutti gli organi e l'inefficacia della fagocitosi macrofagica come meccanismi cruciali nella genesi dell'attivazione immune.

Questi dati innovativi dimostrano la causalità e la correlazione temporale tra immunoattivazione e traslocazione microbica e l'inefficacia della fagocitosi macrofagica nel contenerla

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. **Hellerstein M, Hanley MB, Cesar D, et al.** Directly measured kinetics of circulating T lymphocytes in normal and HIV-1-infected humans. *Nat Med 1999; 5:83-89.*
2. **Giorgi JV, Hultin LE, McKeating JA, et al.** Shorter survival in advanced human immunodeficiency virus type 1 infection is more closely associated with T lymphocyte activation than with plasma virus burden or virus chemokine coreceptor usage. *J Infect Dis 1999; 179:859-870.*
3. **Brenchley JM, Price DA, Schacker TW, et al.** Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV infection. *Nat Med 2006; 12:1365-1371.*

Correlazione tra numero di soggetti trattati con HAART e diagnosi di nuovi casi

Association of highly active antiretroviral therapy coverage, population viral load, and yearly new HIV diagnoses in British Columbia, Canada: a population-based study.

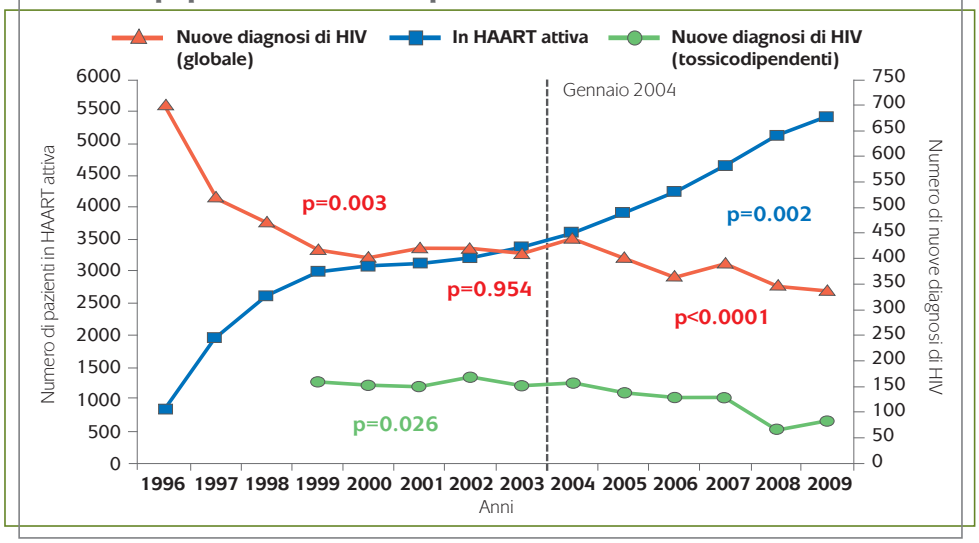
Montaner JSG, et al. The Lancet July 18, 2010.

Il numero di soggetti trattati con HAART correla in modo inversamente proporzionale con il numero di nuove infezioni

Extended abstract

Il lavoro evidenzia una correlazione tra aumento del numero di pazienti trattati con la HAART *(higly active antiretroviral therapy)* e riduzione dei nuovi casi di infezione da HIV. Gli autori hanno utilizzato differenti data base disponibili nella provincia della British Columbia contenenti informazioni sul numero dei test HIV effettuati tra il 2006 ed il 2009 e le nuove diagnosi di HIV nello stesso periodo. A questi dati sono state aggiunte le informazioni inerenti il valore dell'HIV-RNA, la conta dei CD4 e la HAART dei pazienti afferenti al centro di riferimento della provincia. Per stimare l'associazione tra nuove diagnosi di HIV, soggetti in HAART, valore della carica virale ed anno di osservazione sono stati utilizzati dei modelli di regressione lineare di Poisson. Nel periodo esaminato è stato osservato un marcato incremento dei pazienti in HAART (da 837 a 5413) a fronte di un calo di nuove diagnosi di HIV (da 702 a 338 per anno).
La figura 1 illustra l'andamento dei pazienti in HAART e le nuove diagnosi sia totali che quelle inerenti la popolazione tossicodipendente. La correlazione tra soggetti in HAART (per ogni 100 soggetti) e numero di nuove diagnosi ha evidenziato una diminuzione di un fattore pari allo 0.97 mentre per una diminuzione di 1log di carica virale il numero di nuove diagnosi decresce di un fattore pari allo 0.86. Gli autori dimostrano, quindi, una correlazione tra numero di soggetti in trattamento con conseguente riduzione della carica virale e decremento delle nuove diagnosi di HIV, conferendo alla terapia antiretrovirale anche un ruolo rilevante nella riduzione della trasmissione dell'infezione da HIV.

Figura 1 Andamento dei pazienti in HAART e nuove diagnosi sia totali che tra la popolazione tossicodipendente



Il commento

Sergio Lo Caputo, U.O. Malattie Infettive, Azienda Sanitaria, Firenze

A distanza di 30 anni dalla segnalazione dei primi casi di AIDS oggi l'epidemia da HIV/AIDS può dirsi tutt'altro che arrestata. L'introduzione della HAART ha tuttavia, soprattutto nei Paesi Occidentali, modificato radicalmente l'evoluzione della malattia in termini di sopravvivenza e qualità della vita. L'efficacia della HAART nel ridurre la trasmissione del virus per via sessuale era stata documentata in piccole coorti di coppie discordanti e confermata in recenti meta-analisi (1). Lo studio canadese, invece, dimostra l'efficacia della HAART nel ridurre la circolazione dell'HIV attraverso la correlazione tra riduzione della carica virale e riduzione del numero di nuove infezioni. A tal proposito di recente è stato introdotto il termine di "carica virale comunitaria" intesa come media della somma dei risultati individuali di HIV-RNA per anno presente in coorti di soggetti sieropositivi seguiti in una determinata area geografica. Un recente lavoro retrospettivo su una coorte di soggetti sieropositivi di San Francisco ha descritto una correlazione tra riduzione della "community viral load" e nuove diagnosi di HIV (2). Tuttavia per osservare un reale beneficio della HAART nel ridurre il numero di nuove infezioni sono necessarie due condizioni: avere a disposizione regimi antiretrovirali efficaci a lungo termine, e che prevengano la possibile insorgenza di ceppi resistenti, ed un sistema efficace di identificazione dei soggetti HIV-infetti ma che non sono ancora a conoscenza del loro stato di sieropositività. Infatti la sensibile riduzione del numero di nuovi infetti, osservata nello studio, tra la popolazione tossicodipendente è correlata alla maggiore facilità di accesso alle strutture sanitarie che nel corso degli anni si è stata offerta a questa popolazione. Invece, tra coloro che hanno contratto l'HIV per via sessuale, l'effetto della HAART sul numero di nuovi casi è stato inferiore proprio a causa della difficoltà ad identificare i soggetti infetti non trattati. I programmi di informazione ed educazione sanitaria associati ad un più facile accesso al test HIV continuano a rivestire un ruolo fondamentale nel controllo dell'epidemia. La necessità di implementare le campagne di informazione è confermata da numerosi studi che documentano un sensibile aumento di malattie sessualmente trasmesse, prevalentemente nella popolazione omosessuale, a conferma di una ridotta percezione del rischio di trasmissione dell'HIV. Lo studio canadese fornisce anche indicazioni sull'importanza della raccolta informatizzata e centralizzata di tutte le informazioni inerenti l'infezione da HIV, che permette rapidamente di ottenere dati aggiornati ed attuare interventi di sanità pubblica. I risultati presentati, inoltre, dovrebbero essere attentamente considerati sia dai clinici che dagli amministratori della sanità pubblica perché conferiscono alla HAART non solo un ruolo fondamentale per la sopravvivenza delle persone infette ma anche come efficace strumento per la prevenzione della diffusione dell'epidemia da HIV.

Dimostrata l'efficacia della HAART in coorti di pazienti coscienti del rischio. Importante non abbassare il "livello di guardia" nelle altre fasce di popolazione

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. **Attia S, Egger M, Müller M, et al.** Sexual transmission of HIV according to viral load and antiretroviral therapy: systematic review and meta-analysis. *AIDS 2009; 23:1397-04.*
2. **Das M, Chu PL, Santos G-M, et al.** Decreases in community viral load are accompanied by reductions in new HIV diagnoses in San Francisco. *PLoS One 2010; 5:e11068.*

ReAd files

Intensificazione con raltegravir in soggetti trattati con HAART

HIV-1 replication and immune dynamics are affected by raltegravir intensification of HAART-suppressed subjects.

Buzón MJ, et al. *Nature Medicine 2010; 16:460.*

Dimostrata la replicazione virale in soggetti con meno di una copia di HIV-RNA/ml nel plasma, a conferma del mantenimento dell'immunoattivazione malgrado la HAART

Extended abstract

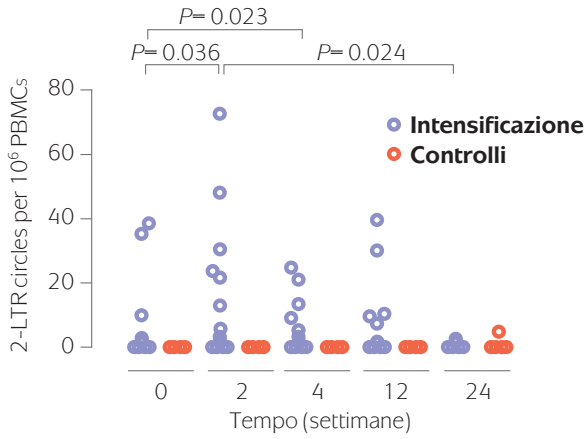
Infiammazione e immunoattivazione caratterizzano l'infezione da HIV in tutte le sue fasi e sono probabilmente responsabili di complicanze importanti, quali quelle cardiovascolari. Obiettivo di questo lavoro, è stato quello di valutare il rapporto tra replicazione residua in soggetti con viremia inferiore a 50 copie di HIV RNA/ml in corso di HAART e livelli di Infiammazione e immunoattivazione. Infatti, se esistesse un rapporto di causa-effetto, l'intensificazione della HAART con raltegravir dovrebbe ridurre sia la replicazione residua che i marcatori di infiammazione/attivazione. Per rispondere a queste domande, Buzòn et al. hanno condotto un esperimento *in vivo*, uno studio randomizzato in 68 pazienti con viremia < 50 copie/ml di HIV RNA sotto terapia antiretrovirale, dei quali la metà è stata "intensificata" con raltegravir per circa 1 anno.

Dal punto di vista virologico, l'intensificazione non sembrerebbe aver prodotto risultati, in quanto non è stata osservata una diminuzione della viremia residua (valore mediano al *baseline*: < 1 copia di HIV RNA/ml) né dell'HIV DNA.

Tuttavia, in circa il 30% dei soli pazienti trattati con raltegravir, è stato rilevato un transitorio aumento dei cosiddetti "circoli" o DNA episomiale, che si formano quando il DNA lineare neosintetizzato non può integrarsi (in questo caso per effetto dell'inibitore dell'integrasi) e quindi si circolarizza (figura 1). Un aumento dei circoli è indicativo dell'attività del raltegravir sulla replicazione virale residua, in altre parole di un successo, anche se di entità difficilmente rilevabile, della strategia di intensificazione.

Unica differenza emersa tra il 30% di soggetti con aumento del DNA non integrato e il restante 70% era il maggior numero di individui trattati con inibitori della proteasi. Nei soggetti con aumento dei "circoli", si osservava anche la diminuzione di alcuni marcatori di infiammazione e immunoattivazione, a conferma di un rapporto tra replicazione residua e infiammazione/immunoattivazione.

Figura 1 Livelli di DNA episomiale (2-LTR *circles*) nei soggetti sottoposti a intensificazione e in quelli di controllo



Il DNA extracromosomiale è stato estratto da 6 x10^7 PBMC alla settimana 0, 2, 4, 12 e 24 dall'inizio dello studio.

Adattato da Buzòn et al. Nat. Med. 2010, 16:460

Il commento

Lucia Palmisano, Dipartimento del Farmaco, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Riassumendo e semplificando i risultati di Buzòn et al, si può affermare che:

- *in circa il 30% dei pazienti con viremia plasmatica inferiore a 50 copie/ml di HIV RNA esiste una replicazione attiva residua che può essere ridotta con l'aggiunta di un inibitore dell'integrasi al trattamento antiretrovirale in corso;*
- *a seguito di questa intensificazione, il DNA virale neosintetizzato, lineare, non si può più integrare nel genoma della cellula infetta, ma si circolarizza ed è misurabile nel plasma come "circoli" o DNA episomiale;*
- *i "circoli" sono marker surrogato di replicazione virale attiva;*
- *la quantità di HIV DNA totale e integrato non subisce variazioni anche in presenza di un aumento dei "circoli", indicando che la maggior parte dell'HIV DNA, in un individuo con viremia < 50 copie, è presente in forma integrata e archiviata, quindi non modificabile dalla terapia;*
- *la maggior parte dei pazienti "responsivi" all'intensificazione era trattata con inibitori della proteasi, come se questi farmaci fossero meno attivi sulla replicazione virale, rispetto agli NNRTI;*
- *nei soggetti in cui raltegravir ha avuto un impatto sulla replicazione residua è stata osservata anche una riduzione dei marcatori di immunoattivazione e infiammazione.*

Questi risultati hanno delle importanti implicazioni. Il lavoro di Nature Medicine dimostra che c'è replicazione virale in soggetti con meno di una copia di HIV RNA/ml di plasma, e che l'aggiunta di raltegravir alla HAART è in grado di alterare la dinamica dell'infezione, sebbene non modifichi i livelli di viremia residua né quelli dell'HIV DNA totale o integrato. Unica prova di un effetto antivirale è, infatti, l'aumento transitorio dei "circoli", che dimostra che le nuove infezioni non vanno a termine.

A questa "proof of concept" della possibilità di forzare la soppressione della replicazione anche in soggetti che hanno meno di una copia di HIV DNA nel plasma, si associa un altro importantissimo risultato, cioè l'osservazione che la deviazione del percorso del DNA provirale, che non si integra ma si circolarizza (effetto peculiare degli inibitori dell'integrasi), si associa a una riduzione dei marcatori di infiammazione e attivazione. Poiché attivazione e infiammazione sono attualmente considerate come responsabili di molte patologie HIV-correlate, in primo luogo quelle cardiovascolari, è chiaro che l'articolo di Buzòn apre interessanti prospettive cliniche.

E' ancora presto, tuttavia, per tradurre questi risultati nella pratica quotidiana, anche perché gli strumenti diagnostici utilizzati dagli autori sono estremamente sofisticati e ancora appannaggio di pochissimi laboratori di ricerca. L'associazione tra replicazione virale e infiammazione, tuttavia, sottolinea l'importanza di mantenere la viremia a livelli più bassi possibile, scegliendo regimi antiretrovirali che associno sempre massima potenza a convenienza e sicurezza, e incoraggiando la totale aderenza ad essi.

La capacità di raltegravir di alterare la dinamica dell'infezione ha importanti implicazioni ai fini dell'eradicazione

Metanalisi sulla sindrome infiammatoria da immuno-ricostituzione

Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients starting antiretroviral therapy for HIV infection: a systematic review and meta-analysis.

Müller M, et al, for IeDEA Southern and Central Africa. *Lancet Infect Dis 2010;10:251-61.*

Metanalisi condotta su 54 studi di coorte: su un totale di 13103 pazienti, 1699 hanno sviluppato una sindrome infiammatoria da immuno-ricostituzione (IRIS)

Extended abstract

La metanalisi ha calcolato incidenza e letalità della sindrome infiammatoria da immuno-ricostituzione (IRIS), nei pazienti con infezione da HIV-1 e pregressa diagnosi di patologia opportunistica, che iniziano un regime di terapia antiretrovirale (ART) e ha analizzato la correlazione tra grado di immunocompromissione e insorgenza della sindrome. Sono stati identificati 54 studi di coorte condotti su un totale di 13103 pazienti, dei quali 1699 hanno sviluppato una IRIS.

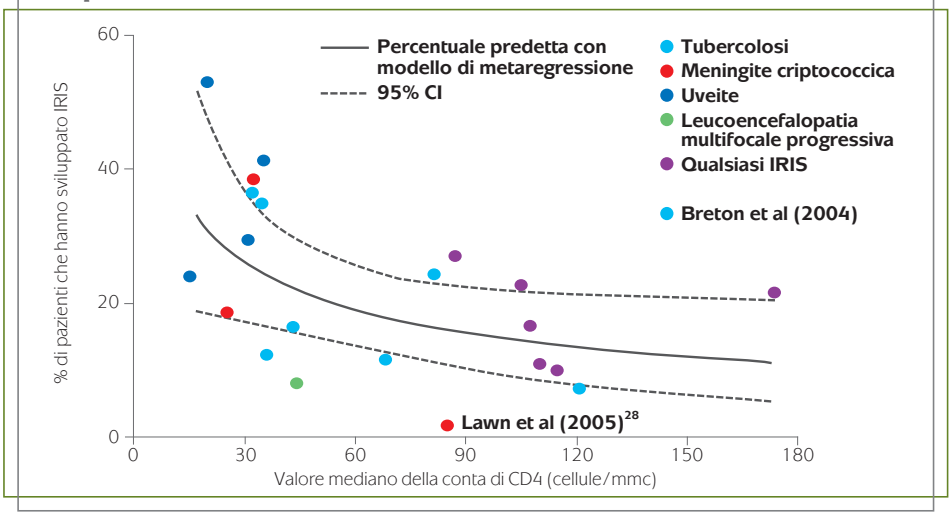
Si è verificata una IRIS nel 37.7% (Intervallo di confidenza al 95%: 26.6-49.4) dei pazienti con pregressa diagnosi di retinite da CMV; nel 19.5% (6.7-44.8) di quelli con meningite criptococcica; nel 15.7% (9.7-24.5) di quelli con tubercolosi; nel 16.7% (2.3-50.7) di quelli con PML; nel 6.4% (1.2-24.7) di quelli con sarcoma di Kaposi; nel 12.2% (6.8-19.6) di quelli con *herpes zoster*. L'incidenza di qualunque manifestazione compatibile con IRIS, in una popolazione non selezionata per patologia pregressa, è risultata il 16.1% (11.1-22.9). La mortalità complessiva nei pazienti con IRIS è risultata il 4.5% (2.1-8.6). Nei pazienti con IRIS associata a pregressa TBC la mortalità è risultata il 3.2% (0.7-9.2) e in quelli con meningite criptococcica il 20% (5.0-52.7). L'analisi di metaregressione ha evidenziato un rapporto di correlazione inversa tra il numero di CD4 al momento di inizio della ART e l'insorgenza di IRIS, con un rischio particolarmente elevato nei pazienti che iniziano la terapia con CD4 < 50 cellule/mmc.

Il commento

Luca Meroni, Clinica Malattie Infettive, Azienda Ospedaliera Universitaria Luigi Sacco, Milano

La conclusione sottolinea il dato più saliente: il rischio di sviluppare una IRIS è tanto più elevato quanto più basso è il numero di CD4 al baseline della ART. La soglia di assoluta criticità sembra essere rappresentata dai 50 CD4: un valore ben inferiore a quello raccomandato in ogni linea guida per l'inizio di una ART, ma che non può non richiamare l'attenzione sul numero crescente di late presenter, alle nostre latitudini, e il ritardo nell'accesso ai farmaci nei paesi in via di sviluppo. La correlazione inversa tra conta dei CD4 e rischio di IRIS permane anche in assenza di pregressa diagnosi di patologia definente AIDS (ADI) (figura 1). La mediana dei CD4 negli studi condotti su popolazioni non selezionate per precedente ADI (il 31% di quelli inclusi nella metanalisi - con un incidenza di IRIS del 16.1%) era sempre superiore a 50 cellule/mmc. Come ultimo richiamo all'importanza del valore basale di CD4, va segnalato che l'incidenza di IRIS nei pazienti con diagnosi di meningite criptococcica (la manifestazione gravata dalla mortalità più elevata) è del 28.3% negli studi con mediana di CD4 al baseline inferiore a 50 cellule/mmc e del 2% nell'unico studio nel quale la mediana dei CD4 era maggiore di 50 cellule/mmc.

Figura 1 Incidenza di IRIS in accordo al valore di CD4 e inizio di terapia HAART



Il rischio di sviluppare IRIS è correlato col basso valore basale di CD4, la soglia critica è rappresentata da 50 CD4/mmc

Un altro aspetto importante è quello relativo alla mortalità nel paziente con IRIS. L'incidenza è del 4.5% nelle coorti non selezionate per pregressa ADI, del 3.2% nei pazienti con TBC e del 20.8% dei pazienti con pregressa meningite criptococcica. L'elevata mortalità di questi pazienti è in parte giustificata dal distretto anatomico coinvolto dalla patologia, ma sicuramente risente anche della difficoltà diagnostica di una IRIS. L'indagine microbiologica spesso non è risolutiva o addirittura è fuorviante: nel caso specifico, le colture su liquor risultano sovente negative e il titolo antigenico inferiore a quello rilevato al momento della prima diagnosi. L'incidenza di IRIS nei pazienti con retinite da CMV conferma in modo speculare la complessità diagnostica di questa sindrome. La retinite da CMV, è infatti l'unica patologia in controtendenza nei paesi a basse risorse economiche, nei quali l'incidenza di IRIS è inversamente proporzionale al reddito della popolazione (tabella). E' intuitivo pensare che anche in paesi a risorse limitate un disturbo del visus conduca più facilmente all'attenzione del medico. Un ultimo suggerimento, per quanto confortato da pochi studi, viene dalla bassa incidenza di IRIS (7%) nei pazienti con pneumocistosi, a dispetto della grave immunodeficienza. Verosimilmente il frequente utilizzo di corticosteroidi nel trattamento della fase acuta risulta in qualche modo protettivo. Per quanto non esistano indicazioni univoche, supportate dalle necessarie evidenze, l'uso di corticosteroidi nelle presentazioni più gravi di IRIS, sembra essere utile.

Tabella Incidenza di IRIS stratificata per infezioni opportunistiche precedentemente diagnosticate e per *setting* degli studi

	Paesi ad alto reddito	Paesi a reddito alto-medio	Paesi a reddito medio-basso	Paesi a basso reddito
Tubercolosi	21.3% (8.8-43.0) otto studi	13.9% (6.0-26.4) tre studi	9.4% (3.8-22.0) quattro studi	22.2% (8.6-42.3) uno studio
Meningite criptococcica	36.0% (10.2-77.1) due studi	12.1% (2.2-45.2) tre studi	19.2% (9.6-32.5) uno studio	–
Uveite	35.9% (9.6-72.9) quattro studi	41.4% (23.1-60.0) quattro studi	32.4% (13.4-62.6) due studi	–

I dati sono espressi in percentuale di pazienti (95% intervallo di credibilità); – = nessun studio disponibile

Funzionalità renale ed albuminuria associate ad eventi cardiovascolari

Association between kidney function and albuminuria with cardiovascular events in HIV-infected persons.

Choi AI, et al. Circulation 2010; 121:651-658.

La compromissione della funzionalità renale è correlata al rischio di eventi cardiovascolari in 17264 pazienti: eGFR ridotto ed albuminuria emergono come marcatori indipendenti

Extended abstract

Questo studio statunitense ha voluto esaminare l'associazione fra la funzionalità renale (definita dal calcolo dell'eGFR misurato tramite MDRD), l'albuminuria e l'incidenza di eventi cardiovascolari (aterosclerotici e scompenso cardiaco) nelle persone con infezione da HIV.

Per questo sono stati analizzati retrospettivamente i dati di 17264 pazienti seguiti presso la *Veterans Health Administration* che disponevano di multiple determinazioni di eGFR e di albuminuria, in un periodo medio di osservazione di 7 anni.

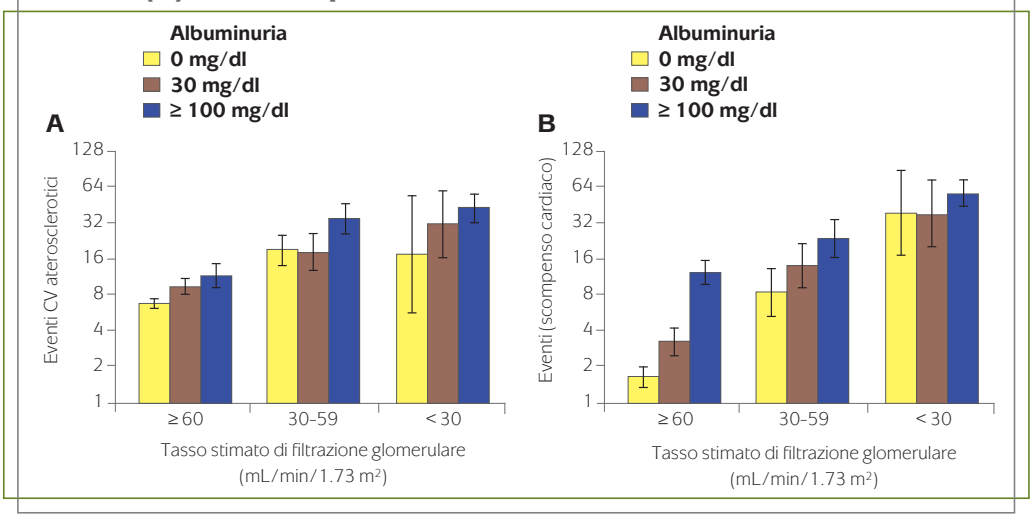
Si è osservato un aumento di 6 volte nell'incidenza di eventi cardiovascolari aterosclerotici fra i pazienti senza segni di patologia renale (eGFR > 60 mL/min e assenza di albuminuria) e quelli con eGFR < 30 mL/min e albuminuria > 100 mg/dL.

In misura ancora maggiore, si è osservato un aumento addirittura di 30 volte nell'incidenza di scompenso cardiaco fra i due gruppi.

La riduzione dell'eGFR e l'albuminuria (misurazioni facilmente eseguibili presso ogni centro clinico) sono risultati entrambi marcatori indipendenti, progressivi e complementari di rischio cardiovascolare, anche quando corretti per le principali variabili laboratoristiche, cliniche e farmacologiche.

La loro determinazione permette di identificare i soggetti ad elevato rischio futuro di eventi cardiovascolari.

Figura 1 Incidenza di eventi cardiovascolari aterosclerotici (A) e di scompenso cardiaco (B) stratificati per eGFR e livelli di albuminuria



Il commento

Marco Borderi, Unità Operativa Malattie Infettive, Azienda Ospedaliera Sant'Orsola Malpighi, Bologna

Questo studio è importante in quanto è in assoluto il primo effettuato nelle persone con infezione da HIV che definisce in misura assoluta e netta la ridotta funzionalità renale e l'albuminuria come marcatori indipendenti, progressivi e complementari di rischio cardiovascolare, e questo tanto in termini aterosclerotici (arterie coronarie, cerebrovascolari, periferiche) che di scompenso cardiaco.

Sul versante della rappresentatività e della robustezza del dato, ha l'indubbio pregio di essere stato eseguito su di un campione multicentrico molto ampio e relativamente omogeneo di pazienti, ciascuno dei quali con numerose determinazioni cliniche e laboratoristiche.

Come dato statisticamente molto significativo, l'associazione dimostrata tra ridotta funzionalità renale, albuminuria e aumento del rischio cardiovascolare resiste e resta molto forte anche quando viene corretta per innumerevoli variabili, sia laboratoristiche sia cliniche sia farmacologiche. Dal punto di vista clinico, le ripercussioni possono essere senza dubbio notevoli, in quanto sia il calcolo dell'eGFR sia la determinazione dell'albuminuria (oltre ad essere raccomandati entrambi in tutte le Linee Guida) sono materialmente eseguibili presso ogni centro clinico, e permettono di identificare i soggetti ad elevato rischio futuro di eventi cardiovascolari.

Poiché l'eGFR sia l'albuminuria sono entrambi potenzialmente modificabili (ad esempio con ACE inibitori o con i bloccanti dei recettori dell'angiotensina), lo studio suggerisce e sottolinea la necessità di generare presto dati sull'utilizzo di questi e di altri farmaci nelle persone con infezione da HIV.

Infine, questi risultati si inseriscono all'interno dell'annosa discussione sul "when to start" dell'ART, supportando l'idea di un inizio precoce della terapia antiretrovirale, al fine di ottenere una protezione dagli eventi cardiovascolari attraverso la tutela della funzionalità renale, specialmente in funzione del documentato aumento progressivo e costante dell'età media dei pazienti.

Il calcolo dell'eGFR e la valutazione dell'albuminuria, facili determinazioni nella pratica clinica, permettono di identificare i soggetti a maggior rischio cardiovascolare

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. **Szczech LA, Grunfeld C, Scherzer R, et al.** Microalbuminuria in HIV infection. *AIDS. 2007; 21:1003-1009.*
2. **Gupta SK, Eustace JA, Winston JA, et al.** Guidelines for the management of chronic kidney disease in HIV-infected patients: recommendations of the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis. 2005; 40:1559-1585.*
3. **Choi AI, Rodriguez RA, Bacchetti P, et al.** The impact of HIV on chronic kidney disease outcomes. *Kidney Int. 2007; 72:1380-1387.*
4. **Szczech LA, Hoover DR, Feldman JG, et al.** Association between renal disease and outcomes among HIV-infected women receiving or not receiving antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis. 2004; 39:1199-1206.*
5. **Kalayjian RC, Franceschini N, Gupta SK, et al.** Suppression of HIV-1 replication by antiretroviral therapy improves renal function in persons with low CD4 cell counts and chronic kidney disease. *AIDS. 2008; 22:481-487.*

ReAd files

Perchè viene modificata la prima linea di terapia antiretrovirale

Treatment modification in Human Immunodeficiency Virus-infected individuals starting combination antiretroviral therapy between 2005 and 2008.

Elzi L, et al. *Arch Intern Med 2010; 170:57-65.*

Un numero ancora considerevole di pazienti cambia il regime terapeutico di prima linea nel corso del primo anno, spesso in seguito ad una interruzione della terapia

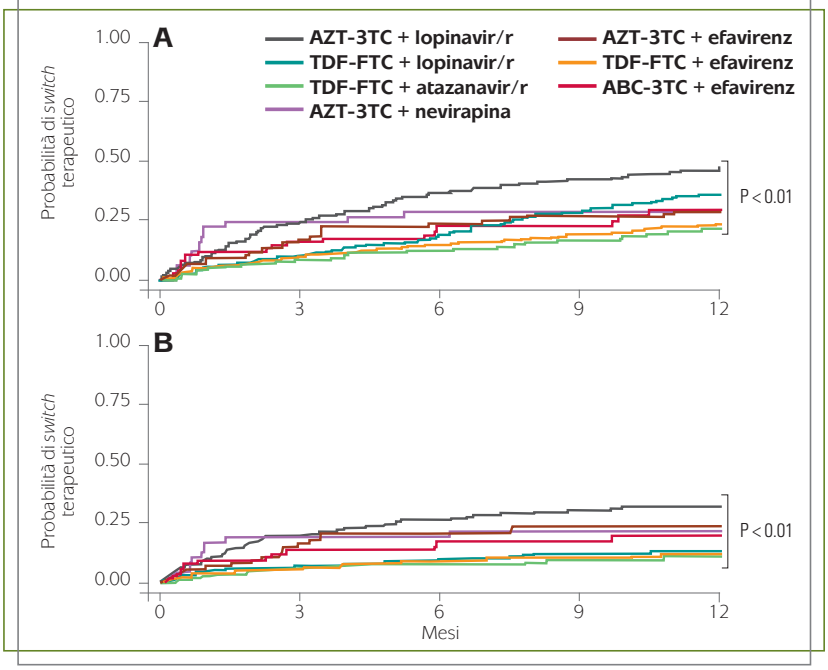
Extended abstract

Il lavoro ha riacceso i riflettori sulla tossicità da farmaci antiretrovirali. Infatti, la coorte svizzera ha rifatto lo studio pubblicato dalla coorte Icona nel 2000, valutando, in 1318 pazienti *naïve*, le ragioni alla base dei cambiamenti terapeutici effettuati nel corso del primo anno di terapia antiretrovirale.

Le ragioni per le quali il lavoro riveste una certa importanza sono legate agli anni considerati nello studio, che ci consentono di valutare la tollerabilità dei farmaci recenti, non dal punto di vista di un trial, ma dalla pratica clinica. Una tale numerosità campionaria ha permesso di evidenziare come vi siano stati importanti cambiamenti epidemiologici nei pazienti *naïve* svizzeri legati sia a cambiamenti delle linee guida (inizio più precoce della terapia, dal 2005 al 2008 il valore di CD4 è passato da 198 a 273 cellule/mmc), sia a politiche locali che hanno portato a un maggiore accesso al test e quindi a una diminuzione dei pazienti con presentazione tardiva (dal 23.3% nel 2005 al 10.7% nel 2008).

Il risultato principale delle analisi dello studio ha evidenziato come ancora un numero considerevole di pazienti (29.7%) vada incontro a modifiche del primo regime terapeutico nel corso del primo anno di terapia (22.4 cambiamenti per 100 anni/persona). Tali modifiche possono riguardare sia tutto il regime, oppure soltanto il terzo farmaco o il *backbone* nucleosidico. La durata delle singole combinazioni è illustrata nella figura 1. Va sottolineato come i cambiamenti della terapia siano avvenuti o direttamente o siano stati preceduti da un'interruzione della terapia superiore alle 4 settimane e come queste 2 strategie risultassero differenti dal punto di vista della risposta viro-immunologica a lungo termine, penalizzando i pazienti che interrompevano per un tempo prolungato.

Figura 1 Tempo al cambiamento terapeutico durante il primo anno di terapia antiretrovirale, per regime di prima linea.
A: cambiamenti per qualsiasi ragione
B: cambiamenti per tossicità



Il commento

Cristina Mussini, Clinica di Malattie Infettive e Tropicali, Policlinico di Modena

Lo studio riflette la pratica clinica: infatti, iniziando la terapia a valori di CD4 sempre più elevati, qualora il regime non venga ben tollerato, è possibile che il paziente, sentendosi tranquillo nei confronti di un'eventuale evoluzione clinica, possa richiedere di effettuare un periodo d'interruzione prima di reintrodurre la terapia.

I dati di questo studio ci mostrano, però, come i pazienti vadano avvertiti che prolungando l'interruzione ci potrebbe essere un "piccolo prezzo da pagare" da un punto di vista di efficacia terapeutica. Tra i vari motivi del cambiamento della terapia spicca certamente la tossicità (46.6%), seguita dalla decisione del medico (22.8%), da quella del paziente (16.9%) e dal fallimento terapeutico (5.9%).

Anche in questo caso il lavoro riflette la pratica clinica, infatti, l'arrivo delle combinazioni compatte ha portato i medici e anche i pazienti a cambiare regimi precedenti (quali zidovudina, lamivudina, lopinavir/ritonavir) in favore di regimi da assumersi una volta al giorno.

Per quanto riguarda la percentuale di pazienti che ha mostrato un fallimento virologico, gli autori non forniscono dati sull'esecuzione o meno dei test di resistenza al baseline. In generale, i farmaci appartenenti alla classe degli NNRTI sono stati interrotti in misura minore rispetto ai PI (P = .052). Gli effetti collaterali che hanno determinato lo switch terapeutico sono noti, quelli gastrointestinali per quanto riguarda lopinavir/r (53%) (per la maggior parte del tempo di osservazione nella precedente formulazione), l'ipersensibilità per nevirapina (41%) o quelli a carico del Sistema Nervoso Centrale per efavirenz (44%).

In conclusione, questo lavoro ci mostra come, anche con i farmaci più recenti e di uso corrente, la percentuale di cambiamenti terapeutici legati alla tossicità sia piuttosto elevata, ma inferiore rispetto a quelli utilizzati precedentemente.

Inoltre, i clinici possono ulteriormente essere rassicurati dal fatto che i pazienti che hanno modificato il regime terapeutico, a causa di effetti collaterali o altro, siano stati in grado di raggiungere, a 12 mesi, una viremia soppressa come coloro che non avevano cambiato terapia.

Le maggiori cause del cambiamento della terapia sono la tossicità (46,6%), la decisione del medico (22,8%), la decisione del paziente (16,9%) e il fallimento virologico (5.9%)

ReAd files

Probabilità di insorgenza di resistenza nei pazienti *naive*

Long-term probability of detecting drug-resistant HIV in treatment-naive patients initiating combination antiretroviral therapy.

The UK Collaborative Group on HIV Drug Resistance and UK CHIC Study Group. *Clin Infect Dis 2010; 50:1275-1285.*

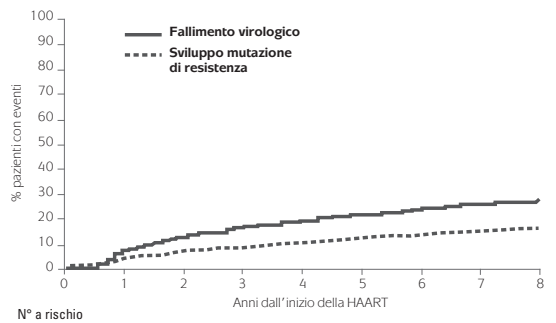
La probabilità di selezione di resistenza a PI è stata statisticamente più bassa rispetto alla resistenza a NNRTI

Extended abstract

Il lavoro indaga la possibilità di sviluppare la resistenza genotipica in una larga coorte di soggetti HIV+ *naive* che iniziano il trattamento. Il campione analizzato è numeroso: 7891 soggetti, 6468 (82%) che iniziano un NNRTI e 1423 (17%) che iniziano un PI/r. I dati raccolti includono informazioni demografiche, date di inizio e sospensione della HAART, conte di CD4, valori di HIV-RNA, patologie AIDS-associate e date di morte. Questo studio si è proposto di stimare l'incidenza di fallimento virologico e lo sviluppo di resistenza ai farmaci, secondo la lista delle mutazioni IAS-USA. Il rischio cumulativo di fallimento virologico è stato del 28% nel corso di 8 anni. Nel medesimo periodo, la possibilità di sviluppare una qualsiasi mutazione conferente resistenza è stata del 17%.

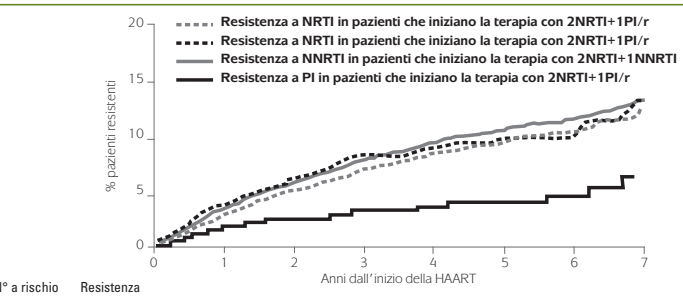
La figura 1 dell'articolo mostra l'andamento del fallimento virologico e delle resistenze genotipiche selezionate durante gli 8 anni di osservazione. Nella seconda metà del periodo di osservazione la linea dei fallimenti virologici e quella della resistenza sono parallele. Nello specifico: ≥ 1 mutazioni per inibitori nucleosidici della RT (NRTI) 14%, ≥ 1 mutazioni per NNRTI 15% e ≥ 1 mutazioni per PI 7%. La probabilità di selezionare una resistenza per PI, in coloro che iniziavano un PI/r, è stata statisticamente più bassa rispetto alla resistenza per NNRTI in coloro che assumevano un NNRTI, con un rischio relativo di 0.36, quindi circa un terzo di possibilità dell'emergenza di resistenza ($p < 0.001$), come indicato nella figura 2. D'altro canto, la possibilità di emergenza di resistenza per NRTI non è variata a seconda del regime terapeutico intrapreso, essendo il rischio relativo pari a 1.00, quindi di assoluta parità. Gli autori concludono che, nei soggetti che iniziavano un regime raccomandato di prima linea, i tassi di fallimento virologico e di emergenza di resistenza sono stati di discreta entità durante gli 8 anni di osservazione, anche se la resistenza genotipica classe-specifica è stata inferiore nei soggetti che iniziavano un regime terapeutico basato sui PI/r.

Figura 1 Proporzione cumulativa dei pazienti in fallimento virologico e con ≤ 1 mutazione IAS



N° a rischio									
VF	7891	6741	4969	3642	2534	1733	1085	557	152
IAS	7891	6978	5358	4024	2872	2011	1319	707	203

Figura 2 Proporzione cumulativa di pazienti con ≤ 1 mutazione a NRTI, ≤ 1 mutazione a NNRTI e ≤ 1 mutazione a PI/r



N° a rischio	Resistenza								
2NRTI + NNRTI	NRTI	6468	5871	4694	3595	2617	1872	1224	650
	NNRTI	6458	5830	4659	3567	2596	1859	1215	641
2NRTI + PI/r	NRTI	1423	1180	760	511	323	195	128	81
	PI	1423	1202	782	535	348	205	135	88

Il commento

Stefano Rusconi, DISC "Luigi Sacco", Sezione di Malattie Infettive e Immunopatologia, Università degli Studi di Milano

L'articolo offre dati completi per il dibattito sul regime iniziale di terapia HAART. Ennesimo prodotto della coorte UK CHIC, il lavoro esamina oltre 8000 soggetti HIV+ naive e ne analizza il fallimento virologico e la comparsa di resistenze. Il periodo di osservazione di 8 anni consente di avere uno spaccato di vita reale che non ha molti uguali nella letteratura recente, pertanto permette di ottenere in presa diretta informazioni molto preziose sulle persone HIV+ in trattamento.

Il lavoro ha molti pregi: esamina un periodo di osservazione di molti anni, al contrario della quasi totalità dei trial clinici randomizzati, che invece esaminano un periodo relativamente breve (di solito 96 settimane) ed includono partecipanti che sono più inclini ad essere aderenti alle terapie assegnate. Studi come questo sono uno dei migliori esempi per monitorare il rischio a lungo termine di sviluppare resistenze al trattamento antiretrovirale, essendo peraltro i partecipanti trattati secondo le linee guida nazionali UK, ma senza costrizioni sul trattamento prescelto.

I risultati sono tutto sommato incoraggianti per le persone HIV+ che devono iniziare il trattamento. Al termine degli 8 anni, meno del 20% dei soggetti trattati ha evidenziato resistenze ai farmaci, considerando che i farmaci sono stati impiegati all'interno della HAART, evitando quindi combinazioni incongrue.

La farmacoresistenza ai PI, in coloro che iniziavano un regime basato su PI/r, era di un terzo se paragonata a regimi iniziali contenenti NNRTI, e questo la dice lunga sulla solidità del primo tipo di regime, anche se in UK l'uso dei regimi NNRTI-based è preponderante nella terapia iniziale (82% vs 17%).

La natura osservazionale dello studio presta però il fianco ad altre criticità: la lunga durata dello studio ha visto una profonda evoluzione terapeutica nell'uso dei nucleosidici/nucleotidici, sia come tipo che come combinazioni a dose fissa.

Inoltre, l'indicazione e la modalità di richiesta del test di resistenza ha subito variazioni nel corso degli anni. I soggetti testati potrebbero facilmente avere presentato alcune caratteristiche (ad es. etnia, scarsa compliance stimata) che li hanno resi più proni a ricevere il test di resistenza e questo, oltre che a rappresentare un fattore di confondimento, è difficilmente aggiustabile dall'analisi statistica.

Molti dei soggetti arruolati nei primi anni dello studio, oggigiorno non riceverebbero la stessa combinazione terapeutica, sia come N(n)RTI che come PI, rispetto alle persone HIV+ che iniziano la HAART nel 2010. Questo è un limite intrinseco a studi di questa natura, che sono fondamentali nel rivelare un'evidenza solida ma che non possono cristallizzare la realtà dell'evoluzione farmacologica nell'infezione da HIV.

Meno del 20% dei pazienti ha sviluppato resistenza ai farmaci dopo 8 anni dall'inizio della terapia

Profilassi pre-esposizione per la prevenzione dell'HIV in soggetti omosessuali

Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men.

Grant RM, et al. *New England Journal of Medicine 2010; 363: 2587-99.*

La somministrazione di tenofovir/emtricitabina previene l'infezione da HIV in soggetti omosessuali

Extended abstract

I risultati dello studio iPrEx (*Pre-Exposure Prophylaxis Initiative*), uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, mostrano l'efficacia della somministrazione orale di tenofovir/emtricitabina (TDF/FTC) nel prevenire l'acquisizione di nuove infezioni, in soggetti HIV negativi, ad alto rischio di contrarre l'infezione da HIV. Lo studio è stato condotto in Perù, Ecuador, Brasile, Thailandia, Sud America e in minima parte negli Stati Uniti.

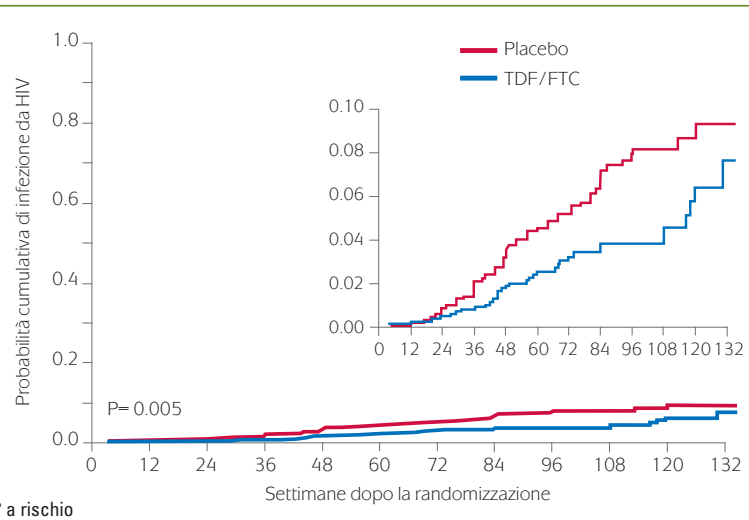
2499 soggetti maschi adulti omosessuali o *transgender*, sono stati randomizzati a ricevere 1 compressa al giorno di TDF/FTC o 1 compressa di placebo e rivalutati ogni mese; il *follow-up* medio è stato di 14 mesi con un massimo di 32. A tutti i pazienti suscettibili all'infezione da HBV è stata proposta la vaccinazione, che è stata accettata nel 94% dei casi. Nel corso di ogni visita i pazienti ricevevano un *counseling* adeguato per la prevenzione dell'infezione, la dispensazione del farmaco, dei condom e la ripetizione del test di *screening* per HIV.

All'analisi basata sulle visite effettuate fino al maggio 2010, la diagnosi di infezione da HIV è stata posta in 36/1224 pazienti trattati con TDF/FTC e in 64/1217 pazienti che avevano ricevuto placebo, con una riduzione del rischio di acquisizione dell'infezione da HIV del 44% nel gruppo sperimentale (95% CI = 15% - 63% p = 0.005) (figura 1).

La concentrazione plasmatica di TDF/FTC è risultata positivamente correlata all'effetto profilattico del farmaco. Si è osservata una frequenza simile di eventi avversi gravi nei due gruppi; nel gruppo trattato con TDF/FTC è stata riportata una maggior frequenza di nausea e una tendenza ad alterazioni reversibili della funzionalità renale.

Nei 100 soggetti sieroconvertiti non è stata documentata la presenza di mutazioni associate a resistenza.

Figura 1 Curve di Kaplan-Meier della stima temporale di acquisizione dell'infezione da HIV



N° a rischio												
Placebo	1248	1194	1108	1005	852	647	546	444	370	258	137	60
TDF-FTC	1251	1188	1097	988	848	693	558	447	367	267	147	65

Nell'inserto, una versione più dettagliata del grafico fino a una probabilità di 0.10.

Il commento

Antonella Castagna, Dipartimento di Malattie Infettive, Istituto Scientifico San Raffaele

E' uno studio molto importante poiché affronta un tema cruciale, quello dell'implementazione di strategie efficaci per la prevenzione della trasmissione dell'infezione da HIV in una popolazione nella quale registriamo un continuo aumento nel numero di nuove infezioni. E', altresì, uno studio con limitazioni importanti e implicazioni delicate. La popolazione arruolata nel trial non ha dimensioni tali da consentire di fornire indicazioni chiare sulla possibile riduzione del rischio nei singoli paesi, in particolare negli USA; l'effetto protettivo di TDF/FTC e le concentrazioni plasmatiche del farmaco sono minori di quelle attese nel disegno dello studio, le correlazioni tra aderenza e concentrazione plasmatica del farmaco risultano imprecise poichè effettuate solo nei pazienti sieroconvertiti e alla visita successiva al riscontro dell'infezione; molto difficile, infine, è la trasferibilità dei risultati in termini di comportamenti a rischio e aderenza alla PrEP nella popolazione generale, al di fuori del setting di un trial clinico.

In attesa dei risultati di altri grandi trial condotti in altre popolazioni a rischio, quali il Partners PrEP study e il VOICE, pronta è stata la risposta dei CDC USA che hanno emanato linee guida provvisorie con l'obiettivo di circoscrivere il potenziale utilizzo della PrEP con TDF/FTC ai soggetti maschi omosessuali a rischio elevato di contrarre l'infezione da HIV e di collocarlo in contesto adeguato, vale a dire come aspetto integrato di un servizio omnicomprensivo a favore della prevenzione dell'infezione e accompagnato da un monitoraggio attento e regolare con screening sierologico, valutazione dell'aderenza, dei comportamenti a rischio e della sicurezza del paziente onde ridurre il rischio di tossicità e di minimizzare il rischio di resistenze farmaco-associate.

Molto difficile la trasferibilità dei risultati dello studio nella pratica clinica e per la popolazione generale

Mortalità in pazienti HIV+ con CD4 maggiori di 350 cellule/mmc

Death rates in HIV-positive antiretroviral-naive patients with CD4 count greater than 350 cells per μL in Europe and North America: a pooled cohort observational study.

Study Group on Death Rates at High CD4 Count in Antiretroviral Naive Patients. The Lancet, Published online July 16, 2010 DOI:10.1016/S0140-6736(10)60932-4.

In questa metanalisi su 40.830 pazienti, i tassi di decesso in soggetti HIV+ *naive*, con conte di CD4 >350 cellule/mmc sono risultati superiori a quelli della popolazione generale

Extended abstract

Al fine di determinare se soggetti HIV-positivi ART-*naive* con elevate conte di CD4 avessero una mortalità più elevata di quella della popolazione generale, è stata effettuata una *pooled analysis* con diverse coorti da Europa e Nord America.

E' stato eseguito un *merge* di dati sulle caratteristiche demografiche, CD4, HIV-RNA, coinfezione con HCV, abitudini di fumo, data di morte e correlazione tra morte e AIDS, da 23 coorti europee e nord-americane. Sono stati calcolati i rapporti di mortalità standardizzati (SMRs) per età, sesso, anno di calendario e modalità di esposizione ad HIV. I dati si riferiscono a soggetti con età tra i 20 e i 59 anni, che avessero almeno una conta di CD4 > 350 cellule/mmc mentre erano ART-*naive*. E' stata indagata la mortalità e l'associazione tra CD4 e tassi di morte è stata analizzata utilizzando il metodo della regressione secondo Poisson.

Sono stati analizzati i dati relativi a 40.830 pazienti che hanno contribuito per 80.682 anni-persona di *follow-up*. Delle 419 morti, 401 sono state utillizzate per la SMR *analysis*, 100 di omosessuali maschi (MSM) (SMR 1.30, 95% CI 1.06-1.58), 68 di soggetti eterosessuali (2.94, 2.28-3.73), 203 di tossicodipendenti (9.37, 8.13-10.75), e 30 di altri gruppi o categorie di rischio non conosciute (tabella 1). Comparato con quello di soggetti con conte di CD4 di 350-499 cellule/mmc, il tasso di morte è stato più basso in pazienti con conte di CD4 di 500-699 cellule/mmc (*adjusted rate ratio* 0.77, 95% CI 0.61-0.95) e conte di 700 cellule/mmc (0.66, 0.52-0.85) (tabella 2).

In soggetti HIV+ ART-*naive* con elevate conte di CD4, i tassi di decesso sono aumentati rispetto a quelli della popolazione generale. Nei soggetti omosessuali maschi, l'aumento è modesto, suggerendo che una sostanziale proporzione di aumento del rischio, negli altri gruppi, sia dovuto ad altri fattori confondenti. Nonostante l'aumento di rischio sia modesto, ulteriori studi sui potenziali benefici della ART in questo gruppo sono necessari.

Tabella 1 Decessi osservati e attesi e rapporti standardizzati di mortalità in 38.997 pazienti osservati per 77.936 anni-persona di *follow-up*

	Decessi osservati	*Follow-up* (anni-persona)	Percentuale di decesso * (IC 95%)	Decessi attesi	SMR (IC 95%)
Omosessuali maschi	100	38764	2.58 (2.07-3.09)	76.79	1.30 (1.06-1.58)
Eterosessuali	68	18311	3.71 (2.83-4.60)	23.13	2.94 (2.28-3.73)
Tossicodipendenti	203	16725	12.14 (10.47-13.81)	21.77	9.37 (8.13-10.75)
Altro fattore di rischio o non noto	30	4137	7.25 (4.66-9.85)	6.56	4.57 (3.09-6.53)

*SMR = rapporti di mortalità standardizzati; *Percentuale di decesso ogni 1000 anni/persona*

Tabella 2 **Rapporti di tassi di incidenza di decesso *(Incidence rate ratios*, IRR), a conte di CD4 > 350 cellule/mmc in soggetti ART-*naive*, in rapporto al numero di CD4 e ad altre caratteristiche dei pazienti**

	Analisi univariata		Analisi multivariata	
	Rate ratio (IC 95%)	P	Rate ratio (IC 95%)	P
Conta di CD4 (cellule/mmc)				
350-499	1.00	0.0019	1.00	0.0023
500-699	0.75 (0.60-0.93)		0.77 (0.61-0.95)	
≥ 700	0.67 (0.52-0.86)		0.66 (0.52-0.85)	
Sesso				
Uomini	1.00	0.78	1.00	0.015
Donne	1.03 (0.83-1.28)		0.74 (0.57-0.94)	
Gruppo di rischio				
Omosessuali maschi	1.00	<0.001	1.00	<0.0001
Eterosessuali	1.37 (1.01-1.85)		1.83 (1.29-2.59)	
Tossicodipendenti	4.58 (3.63-5.78)		5.85 (4.54-7.53)	
Altro fattore di rischio o non noto	2.53 (1.69-3.79)		2.97 (1.96-4.50)	
Età (anni)				
20-29	1.00	<0.001	1.00	<0.0001
30-39	1.38 (1.07-1.79)		1.41 (1.08-1.83)	
40-49	1.76 (1.32-2.35)		2.09 (1.55-2.82)	
50-59	2.21 (1.50-3.25)		3.24 (2.17-4.83)	
Anno di calendario				
1990-94	1.00	0.091	1.00	0.035
1995-99	0.84 (0.66-1.06)		0.71 (0.54-0.94)	
2000-04	0.77 (0.61-0.98)		0.67 (0.48-0.93)	
Carica virale (log copie/ml)				
≤ 2.99	1.00	0.34	1.00	0.28
3.00-3.99	0.76 (0.53-1.10)		0.86 (0.59-1.23)	
4.00-4.99	1.00 (0.71-1.39)		1.20 (0.85-1.68)	
≥ 5.00	0.97 (0.59-1.60)		1.16 (0.70-1.91)	
Non noto	1.03 (0.76-1.41)		0.96 (0.68-1.37)	

Nei soggetti omosessuali maschi l'aumento di rischio di decesso è minore rispetto alle altre categorie di rischio

Il commento

Andrea Antinori, Direttore Dipartimento Clinico, INMI L. Spallanzani, IRCCS, Roma

Questo lavoro, ottenuto su una casistica molto elevata (> 40.000 persone HIV+) e con un rilevante periodo di osservazione (> 80.000 anni-persona di follow-up), aveva l'obiettivo di verificare se in soggetti HIV+ con elevate conte di CD4 (> 350 cellule/mmc), il tasso di mortalità fosse o meno comparabile a quello della popolazione generale. Quindi, sia di verificare i dati provenienti da altri studi recenti, che hanno comparato l'attesa di vita dei soggetti HIV+ con quella della popolazione generale di riferimento (1-2), sia di indagare se la popolazione HIV+, in cui l'indicazione al trattamento antiretrovirale resta

Oltre al rischio di morte più elevato in alcuni gruppi a rischio, come tossicodipendenti e eterosessuali, anche l'età avanzata e il sesso maschile costituiscono fattori prognosticamente sfavorevoli

oggi ancora controversa (3-4), presenti o meno indici di mortalità in eccesso che potrebbero giustificare un inizio precoce della terapia. E questo in base ad un approccio diverso da quello utilizzato classicamente dagli studi di coorte, ovvero la comparazione all'interno della popolazione HIV+ stessa del rischio di morte o progressione clinica tra soggetti con diversi ranghi di CD4 al nadir (5-6), ma misurando l'eventuale beneficio in rapporto al possibile eccesso di mortalità rispetto alla popolazione generale.

A tal fine gli Autori hanno incluso unicamente i dati da paesi per cui i dati di mortalità della popolazione generale fossero inseriti nel database dell'Human Mortality Database (University of California, Berkeley, e Max Planck Institute for Demographic Research) al 20 Maggio 2009.

I risultati documentano che, nella popolazione di soggetti HIV+ con CD4 elevati, i tassi di mortalità si mantengono più elevati che nella popolazione generale. Tuttavia, gli Autori fanno notare che, mentre nella popolazione omosessuale di sesso maschile, l'aumento è marginale (SMR 1.30; 95%CI 1.06-1.58), nei restanti gruppi (tossicodipendenti ed eterosessuali) i tassi di mortalità sono chiaramente più elevati che nella popolazione generale (SMR rispettivamente 2.94 per gli eterosessuali e 9.97 per i tossicodipendenti), suggerendo che fattori di confondimento, legati alle condizioni socio-economiche e allo stile di vita, potrebbero aver condizionato i risultati. Risulta altresì evidente come conte di CD4 più elevate (500-699 e > 700 cellule/mmc rispetto al gruppo di riferimento con conte comprese tra 350-499 cellule/mmc) siano associate ad una riduzione del rischio di morte, in accordo con quanto osservato in altri studi di coorte nella popolazione HIV+ (5). Oltre al rischio di morte più elevato in alcuni gruppi a rischio, anche l'età avanzata e il sesso maschile costituiscono fattori prognosticamente sfavorevoli.

In ogni caso, l'aumento pur marginale del tasso di mortalità anche nella popolazione omosessuale di sesso maschile giustifica, nell'opinione degli Autori, la necessità di studi che possano chiarire i benefici della terapia in tale fascia della popolazione HIV-infetta, con esplicito riferimento al modello randomizzato dello studio START.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. **Bhaskaran K, Hamouda O, Sannes M, et al.** Changes in the risk of death after HIV seroconversion compared with mortality in the general population. *JAMA 2008; 300:51-59.*
2. **van Sighem AI, Gras LA, Reiss P, et al.** Life expectancy of recently diagnosed asymptomatic HIV-infected patients approaches that of uninfected individuals. *AIDS 2010; 24:1527-1535.*
3. **DHHS Guidelines 2009.** Available at http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf. *Accessed January 2011.*
4. **ARV Treatment of Adult HIV Infection.** 2010 Recommendation of the IAS-USA panel. *JAMA 2010; 304:321-333.*
5. **Kitahata MM, Gange SJ, Abraham AG, et al.** Effect of early versus deferred antiretroviral therapy for HIV on survival. *N Engl J Med 2009; 360:1815-1826.*
6. **When To Start Consortium, Sterne JA, May M, Costagliola D, et al.** Timing of initiation of antiretroviral therapy in AIDS-free HIV-1-infected patients: a collaborative analysis of 18 HIV cohort studies. *Lancet 2009; 373:1352-1363.*

Evidenze per i nuovi trattamenti dell'HIV con trapianto di cellule staminali CCR5 (Delta)32/(Delta)32

Evidence for the cure of HIV infection by CCR5(Delta)32/(Delta)32 stem cell transplantation.

Allers K, et al. Blood. 2010 Dec 8.

Extended abstract

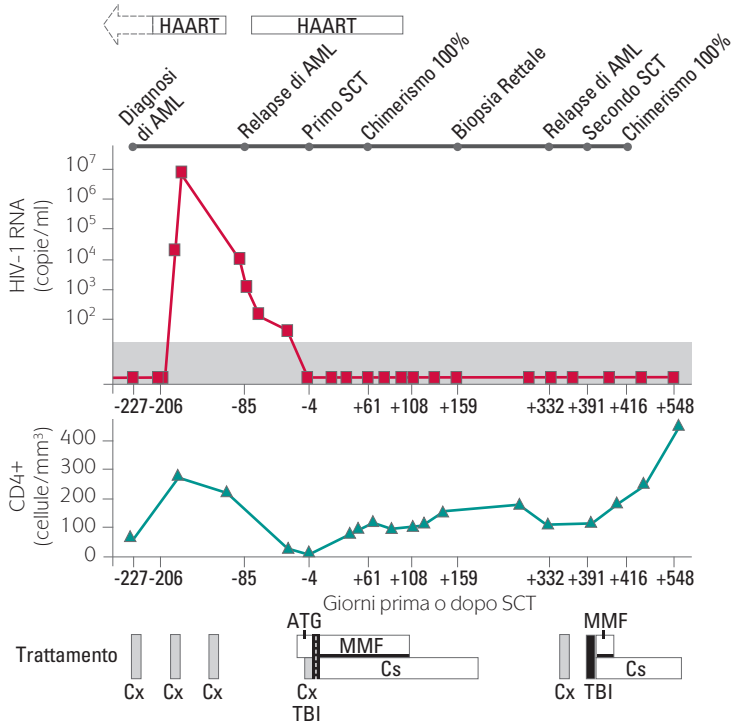
HIV infetta le cellule primariamente attraverso l'utilizzo del recettore CD4 e successivamente attraverso il legame con il corecettore. CCR5 e CXCR4, due recettori delle chemochine, rappresentano i due corecettori prevalentemente utilizzati da HIV per penetrare all'interno della cellula ospite. I virus che hanno un tropismo R5 utilizzano CCR5, mentre i virus dotati di tropismo X4 utilizzano il CXCR4.

Soggetti che presentano mutazioni dell'espressione del gene che codifica per il coreccettore CCR5 (queste mutazioni sono presenti all'incirca nell'1-3% della popolazione occidentale) sono particolarmente resistenti all'infezione da HIV, nonostante multiple esposizioni a virus HIV R5 tropici, i quali rappresentano le varianti virali predominanti nel momento della trasmissione e subito dopo l'infezione con HIV.

Inoltre, tra i soggetti HIV-positivi, quelli che presentano un profilo omozigote per la de-

Dopo la sospensione della terapia antiretrovirale, i livelli di HIV RNA sono risultati persistentemente non rilevabili sia nel sangue periferico che nel midollo dal giorno successivo al SCT fino alla fine del periodo di *follow-up* 548 giorni dopo l'SCT

Figura 1 Andamento clinico della leucemia mieloide acuta (AML) e dell'infezione da HIV

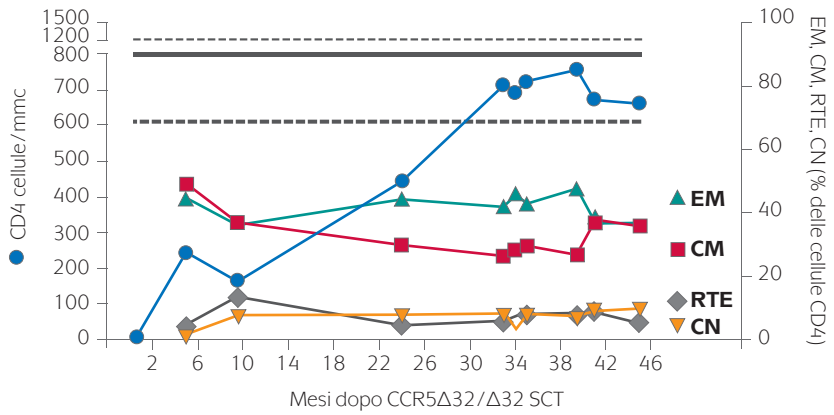


La figura illustra l'andamento clinico, il trattamento sia della leucemia mieloide acuta (AML) che dell'infezione da HIV, e i parametri di replicazione virale dal momento della diagnosi di AML a 548 giorni dopo il trapianto di cellule staminali (SCT).

Cx= chemioterapia
ATG= globulina antitimocita
Cs= ciclosporina
MMF= mofetil micofenolato
TBI= radioterapia total body

L'analisi delle sottopopolazioni cellulari evidenzia in particolare un aumento della proporzione dei CD4 *memory* a fenotipo *activated/effector*

Figura 2 Valutazione dell'andamento dell'immunoricostituzione delle cellule CD4+ in periferia dopo trapianto di SCT



Nell'immagine sono rappresentati il numero delle cellule CD4+ e la frequenza delle cellule a fenotipo effector memory (EM), central memory (CM), recent thymic emigrants (RTE), e central naïve (CN) all'interno della popolazione delle cellule T CD4+.

lezione delta32 del gene che codifica per il corecettore CCR5 hanno mostrato una progressione di malattia molto più lenta rispetto ai pazienti con profilo genetico non deleto. Sulla base di queste osservazioni gli autori di questo articolo hanno cercato di sviluppare un approccio terapeutico innovativo basato sul polimorfismo genetico di CCR5. I pazienti con infezione da HIV possono, infatti, beneficiare in questo momento di un trattamento antiretrovirale estremamente efficace nel prevenire e ritarare lo sviluppo della malattia, tuttavia la cART non è in grado di eradicare l'infezione e, se sospesa, un'attiva ripresa della replicazione di HIV avviene in tempi estremamente rapidi.
Nella gestione terapeutica della cART emergono, inoltre, con sempre maggiore frequenza problematiche legate alla resistenza farmacologica e alla tossicità, soprattutto a lungo termine.

Il commento

Andrea Gori, UOC Malattie Infettive, AO San Gerardo, Monza

Quest'articolo riprende e completa quanto già precedentemente riportato da Hutter G. et al. sul New England Journal of Medicine. Gli autori presentano un approccio particolarmente innovativo finalizzato a portare benefici sul controllo a lungo termine dell'infezione da HIV in assenza di un trattamento antiretrovirale. In questo caso gli sperimentatori hanno selezionato un donatore HLA compatibile, omozigote per la delezione delta32 del gene che codifica per il corecettore CCR5, e hanno eseguito un trapianto allogenico di cellule staminali in un paziente HIV positivo affetto da leucemia mieloide acuta. Al momento del trapianto per problematiche legate allo sviluppo di epatotossità si è dovuto provvedere alla sospensione della cART. Dopo due trapianti, il paziente non ha presentato recidiva di malattia ematologica e sia la replicazione di HIV da plasma che la determinazione del DNA provirale da PBMC da sangue periferico sono risultate persistentemente negative dopo un periodo di follow-up di due anni. Durante questo periodo si è inoltre assistito ad un ritorno della conta delle cellule CD4+ a valori di normalità, mantenendo tutte il profilo del donatore con delezione omozigote del gene CCR5.

Sebbene i risultati non possano dimostrare al momento una completa guarigione del paziente dall'infezione da HIV, poiché non è stata dimostrata la negativizzazione del virus a livello dei reservoir linfonodali, SNC o degli altri stipiti cellulari che HIV è in grado di infettare, questi risultati, che integrano terapia cellulare e terapia genica, rappresentano un'importante innovazione strategica e pongono le basi per lo sviluppo di nuovi approcci basati sulla possibilità di ridurre l'espressione del corecettore CCR5 sulle cellule CD4, impedendo così ad HIV di poter sostenere il progredire dell'infezione.

Importante e strategica innovazione, che può sostenere lo sviluppo di nuovi approcci terapeutici

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. **Liu R, Paxton WA, Choe S, et al.** Homozygous defect in HIV-1 coreceptor accounts for resistance of some multiply- exposed individuals to HIV-1 infection. *Cell 1996; 86:367-77.*
2. **Sora F, Antinori A, Piccirillo N, et al.** Highly active antiretroviral therapy and allogeneic CD34(+) peripheral blood progenitor cells transplantation in an HIV/HCV coinfected patient with acute myeloid leukemia. *Exp Hematol 2002; 30:279-84.*
3. **Jubault V, Burgard M, Le Corfec E, et al.** High rebound of plasma and cellular HIV load after discontinuation of triple combination therapy. *AIDS 1998; 12:2358-9.*
4. **Mueller MC, Bogner JR.** Treatment with CCR5 antagonists: which patient may have a benefit? *Eur J Med Res 2007; 12:441-52.*
5. **Huzicka I.** Could bone marrow transplantation cure AIDS? *Med Hypotheses 1999; 52:247-57.*

Relazione tra infezione da HIV e fibrogenesi epatica

gp120 modulates the biology of human hepatic stellate cells: a link between HIV infection and liver fibrogenesis.

Bruno R, et al. *Gut. 2010 Apr; 59(4):513-20.*

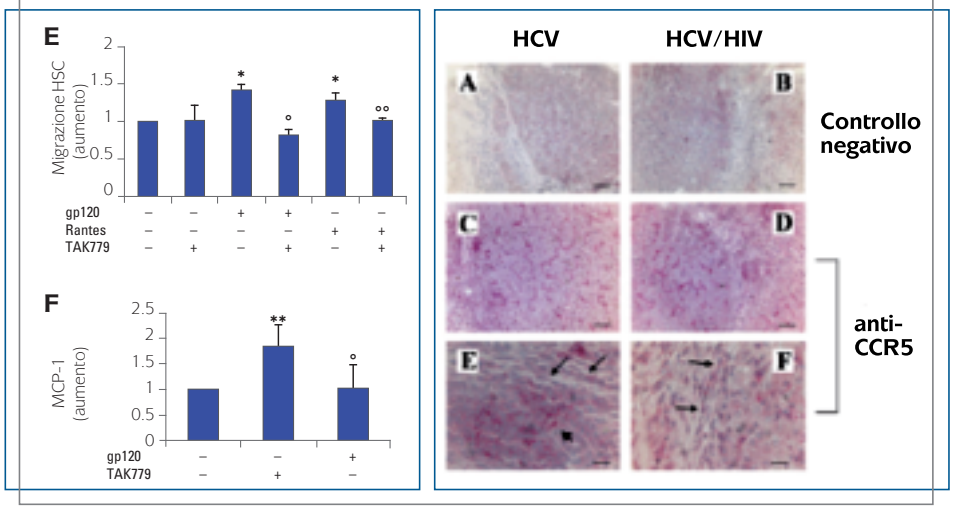
La proteina gp120 dell'HIV modula diversi aspetti della biologia delle cellule stellate epatiche umane

Extended abstract

Nei pazienti con confezione HCV/HIV è stata descritta una più rapida progressione della fibrosi epatica verso la cirrosi. In questo studio è stato valutato se la gp120, una proteina dell'*envelope* di HIV, modula la biologia delle cellule stellate umane *(Human Stellate Cells, HSC)*, il tipo cellulare che svolge un ruolo chiave nella patogenesi della fibrosi.

Miofibroblasti HSC sono stati isolati da tessuto epatico normale. L'espressione genetica è stata valutata mediante PCR *real time*. La migrazione cellulare è stata valutata in camere di Boyden. I *pathway* di *signalling* intracellulare sono stati valutati mediante anticorpi specifici per la fosforilazione o attraverso transfezione di un plasmide "*reporter*".

Figura 1 La proteina gp120 dell'HIV modula differenti aspetti biologici delle HSC, come la motilità e la direzione delle cellule e l'espressione di citochine proinfiammatorie



Trascritti dei recettori per le chemochine CCR5 e CXCR4, che si legano a gp120, erano identificabili nelle cellule HSC umane. In seguito all'esposizione a proteina ricombinante M-tropica, che si lega a CCR5, è stato osservato un incremento significativo della chemiotassi delle HSC (1.6 ± 0.3 - volte, p= 0.03). Gli effetti della gp120 erano prevenuti dall'inattivazione della proteina. La gp120 ha indotto un incremento significativo nella secrezione (1.5 ± 0.3 - volte, p= 0.03) e nell'espressione genica (1.47 ± 0.13 - volte, p= 0.02) della chemochina pro infiammatoria MCP-1 ed in un'aumentata espressione genetica dell'inibitore tissutale delle metallo proteinasi 1 e dell'interleuchina 6 (2.03 ± 0.57 - volte, p= 0.02).

La migrazione indotta da gp120 ha richiesto l'attivazione di Akt. La gp-120 ha anche indotto attivazione dell'NF-kB e di p38MAPK. La preincubazione di HSC con TAK779, un antagonista del recettore di CCR5 ha prevenuto la chemiotassi e la secrezione di MCP-1 indotta da gp120. L'espressione del CCR5, era osservabile in aree di infiammazione e fibrogenesi in biopsie epatiche di pazienti con confezione HIV/HCV.
Questo studio mostra che la proteina gp120 di HIV modula differenti aspetti della biologia delle HSC tra cui la motilità cellulare e la secrezione di citochine pro infiammatorie. Questi risultati identificano una possibile via patogenetica che lega l'infezione da HIV e la fibrogenesi epatica attraverso la proteina gp120.

Il lavoro pone le basi per la comprensione dell'influenza di HIV sulla progressione delle patologie epatiche, tra cui epatiti B e C

Il commento

Massimo Puoti, Primario A.O. Ospedale Niguarda, Ca' Granda
S.C. Malattie Infettive

E' noto che la proteina gp120 di HIV espressa sulla superficie del virus può esercitare diverse azioni su diverse cellule-bersaglio. In questo lavoro gli autori hanno elegantemente dimostrato un legame tra l'attività delle cellule stellate umane e l'infezione da HIV. Le cellule stellate svolgono un ruolo fondamentale nella fibrogenesi epatica e, quindi, nella progressione delle malattie epatiche verso la cirrosi. Pertanto questo lavoro pone le basi biologiche per spiegare l'impatto di HIV sulla progressione delle malattie epatiche, non solo l'epatite B o C, ma anche l'epatopatia da alcool o la steatosi epatica non alcoolica. Soprattutto nell'epatite è stato ripetutamente osservato come la soppressione della replicazione di HIV fosse associata ad un rallentamento della progressione della fibrosi ed ad una più lenta evoluzione verso la cirrosi e della cirrosi m/m verso lo scompenso.
L'identificazione di questo link ha quindi dei risvolti pratici: mantenendo soppressa la replicazione virale di HIV si può ridurre l'effetto pro-fibrogenetico del virus e quindi rallentare la progressione della malattia epatica. Questa strategia ha grandi potenzialità nella coinfezione HIV/HCV data la scarsa "effectiveness" del trattamento in termini non solo di efficacia della terapia con PEGIFN e ribavirina (con guarigioni raramente superiori al 50% in soggetti con infezione da HIV) ma anche dello scarso accesso a questa terapia e della presenza di controindicazioni nei pazienti con infezione da HIV. Inoltre l'identificazione del ruolo del recettore di CCR5 in questa interazione apre le porte ad una possibile modulazione farmacologica dell'interazione con inibitori di questo recettore che potrebbero incrementare l'efficacia "antifibrogenetica" della HAART.

ReAd files

Predizione della risposta virologica sostenuta nell'epatite C (genotipo 1)

Interleukin-28B polymorphism improve viral kinetics and is the strongest pretreatment predictor of sustained virologic response in genotype 1 hepatitis C virus.

Thompson AJ, et al. Gastroenterology 2010; 139:120-129.

I pazienti con genotipo C/C del gene dell'interleuchina 28B presentano una significativa maggiore probabilità di ottenere una SVR

Extended abstract

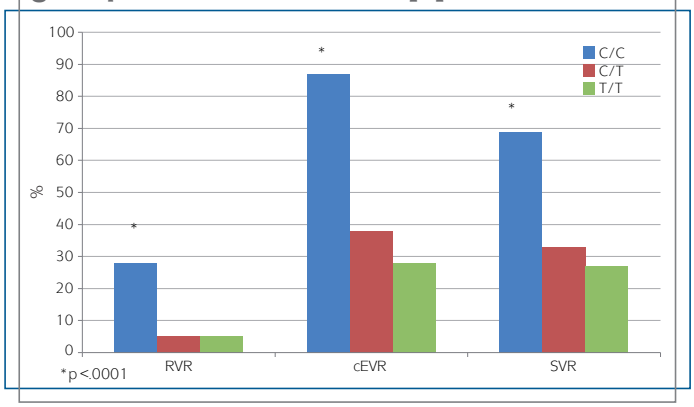
Nel 2009 tre studi indipendenti (1-3) hanno evidenziato come un singolo polimorfismo genetico localizzato nel cromosoma 19, nel gene della interleukina 28B (IL-28B), codificante per l'interferone-λ3, era fortemente associato alla risposta virologica sostenuta (SVR) in pazienti di diverse etnie, affetti da epatite cronica HCV relata di genotipo 1 (1-3).

Lo studio con la più ampia ed etnicamente polimorfa casistica di pazienti, derivata dello studio IDEAL (4), ha evidenziato come dei tre possibili genotipi dello SNP rs12979860 della IL-28B (C/C, C/T, T/T), il genotipo C/C fosse fortemente associato alla SVR in tutti i pazienti delle diverse etnie.

Il fattore predittivo positivo durante il trattamento antivirale per l'ottenimento di una SVR è rappresentato dal raggiungimento della risposta virologica rapida (RVR).

In questo lavoro di Thompson et al. che ha incluso 1604 dei 3070 pazienti con infezione da HCV di genotipo 1 dello studio IDEAL (4), ai quali sono stati aggiunti 67 pazienti di un ulteriore studio randomizzato (5), è stato valutato l'impatto dei genotipi dello SNP rs12979860 della IL-28B nell'influenzare la risposta virologica durante il trattamento antivirale.

Figura 1 **Percentuali di ottenimento della risposta virologica rapida (RVR), della risposta virologica precoce completa (cEVR) e della risposta virologica sostenuta (SVR) nel trattamento con interferone peghilato e ribavirina dell'epatite cronica HCV-relata di genotipo 1 in pazienti *naive* caucasici, in relazione ai genotipi di rs12979860 IL-28B [5]**



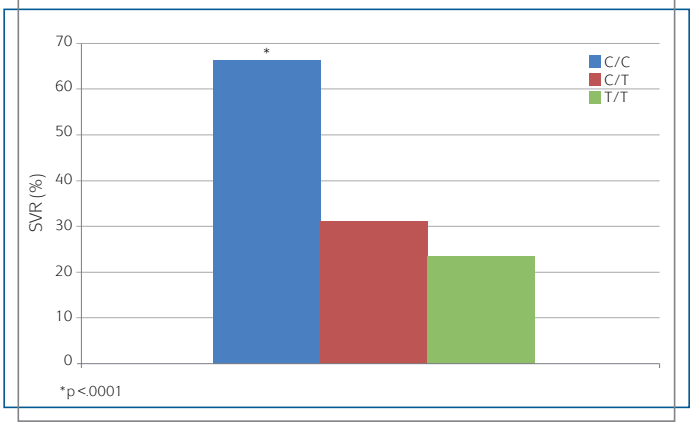
I risultati hanno evidenziato che i pazienti con genotipo C/C presentavano una significativa maggiore probabilità di ottenere una RVR rispetto ai pazienti con genotipi C/T e T/T.

La presenza del genotipo C/C si associava, inoltre, ad una maggiore probabilità di ottenere anche una risposta virologica precoce completa (cEVR) ed una SVR (figura 1 e 2). Alla analisi multivariata il genotipo C/C di rs12979860 della IL-28B si è dimostrato il più forte predittore indipendente pre-trattamento dello sviluppo della SVR mentre la RVR si è dimostrata essere il più forte predittore dello sviluppo della SVR durante il trattamento, indipendentemente dal genotipo della IL-28B.

Un dato particolarmente interessante emerso dallo studio è stato che nei pazienti che non ottenevano una RVR, la presenza del genotipo C/C della IL-28B si associava ad

una significativamente più elevata probabilità di ottenere una SVR rispetto a coloro che possedevano i genotipi C/T e T/T.
Questo lavoro, pertanto, conferma che il genotipo C/C della IL-28B è un predittore indipendente pre-trattamento dell'ottenimento della SVR in popolazioni di diversa etnia affette da epatite cronica HCV relata di genotipo 1, essendo fortemente associato allo sviluppo di RVR. Inoltre, il genotipo C/C della IL-28B influenza in maniera significativa l'ottenimento della SVR anche nei pazienti che non sviluppano una RVR.

Figura 2 **Percentuali di ottenimento della risposta virologica sostenuta (SVR) nel trattamento con interferone peghilato e ribavirina dell'epatite cronica HCV-relata di genotipo 1 in pazienti *naive* caucasici che non presentavano una risposta virologica rapida (RVR), in relazione ai genotipi di rs12979860 IL-28B**



L'identificazione del polimorfismo genetico rs12979860 della IL-28 rappresenta una svolta importante nella gestione dei pazienti con epatite cronica da HCV

Il commento

Pierluigi Toniutto, Clinica di Medicina Interna - Università degli Studi di Udine, Udine

L'identificazione, attraverso la tecnica degli studi GWAS (genome wide association study), del polimorfismo genetico rs12979860 della IL-28 quale predittore indipendente della SVR nei pazienti con epatite cronica HCV-relata, rappresenta una svolta epocale nella gestione presente e futura di questi pazienti. La possibilità di determinare il genotipo della IL-28B consente di aggiungere un ulteriore predittore di SVR pre-trattamento, nel singolo paziente, rispetto agli attuali noti predittori di SVR quali l'età, il grado di fibrosi epatica, la presenza di insulino-resistenza, la carica virale di HCV e l'etnia. L'importanza clinica di questo lavoro è basata sulla conferma che il genotipo C/C di rs12979860 della IL-28B rappresenta il più potente predittore pre-terapia dell'ottenimento della SVR, influenzando la cinetica virale durante il trattamento.

I pazienti con genotipo C/C della IL-28B hanno una probabilità molto elevata di ottenere SVR con una terapia a base di interferone e/o ribavirina

Eseguire la determinazione del genotipo della IL-28B nel singolo paziente con epatite cronoica HCV relata di genotipo 1, consentirà di conoscere il più importante predittore di risposta terapeutica per guidare il clinico nella decisione se consigliare la terapia antivirale con gli attuali schemi terapeutici o attendere la disponibilità dei nuovi farmaci antivirali. In assenza di controindicazioni specifiche all'uso di interferone e/o ribavirina, i pazienti con genotipo C/C della IL-28B hanno una elevatissima probabilità di ottenere una SVR e quindi in loro appare giustificato consigliare la terapia con gli attuali farmaci a disposizione. In coloro che ottengono una RVR potrà essere potenzialmente valutata l'opzione di ridurre la durata del trattamento, soprattutto in presenza di effetti collaterali importanti della terapia antivirale.

Nei pazienti con il genotipo C/C della IL-28B che non ottengono una RVR, la probabilità di ottenere una SVR è comunque del 65% e questo rappresenta un importante fattore da considerare nella gestione della aderenza alla terapia, non ritenendo a priori questi pazienti difficilmente guaribili dall'infezione.

Nei pazienti con genotipi C/T o T/T della IL-28B, particolarmente in coloro nei quali la malattia di fegato non è particolarmente severa da giustificare comunque un tentativo terapeutico con gli attuali farmaci, appare ragionevole attendere la possibilità di impiegare anche i nuovi farmaci antivirali (inibitori diretti della replicazione di HCV), allo scopo di aumentare la probabilità di SVR.

Nonostante la decisione di effettuare o meno la terapia antivirale in questi pazienti rimanga difficile, l'attuale possibilità di identificare il polimorfismo rs12979860 della IL-28B fornisce al clinico un elemento fondamentale da utilizzare nel singolo paziente per guidare la decisione terapeutica sia impiegando gli attuali farmaci che potenzialmente con i futuri farmaci inibitori diretti della replicazione virale.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. **Tanaka Y, Nishida N, Sugiyama M, et al.** Genome-wide association of IL-28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Nat Genet 2009; 41:1105-1109.*
2. **Ge D, Fellay J, Thompson AJ, et al.** Genetic variation in IL-28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature 2009; 461:399-401.*
3. **Suppiah V, Moldovan M, Ahlenstiel G, et al.** IL-28B is associated with response to chronic hepatitis C interferon-alpha and ribavirin therapy. *Nat Genet 2009; 41:1100-1104.*
4. **McHutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML, et al.** Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. *N Engl J Med 2009; 361:580-593.*
5. **Muir AJ, Bornstein JD, Killenberg PG.** Peginterferon alfa-2b and ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in blacks and non-Hispanic whites. *N Engl J Med 2004; 350:2265-2271.*

Risposta alla terapia per l'epatite C in pazienti coinfetti con HIV

Association of a single nucleotide polymorphism near the interleukin-28B gene with response to hepatitis C therapy in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients.

Rallòn, et al. *AIDS. 2010 May 15;24(8):F23-9.*

Extended abstract

L'efficacia della terapia con interferone-α e ribavirina sull'epatite cronica C è attualmente insoddisfacente, in particolare nei pazienti con coinfezione da HIV-1; la possibilità di predire l'efficacia della terapia è importante, data la elevata tossicità e la gravità degli effetti collaterali della terapia stessa. Nel lavoro viene indagata la predittività di un polimorfismo a singolo nucleotide nel gene IL-28B sulla risposta alla terapia, rs12979860, che si è dimostrato efficace nel predire la risposta nei pazienti mono-infetti e i cui genotipi sono CC, CT e TT.

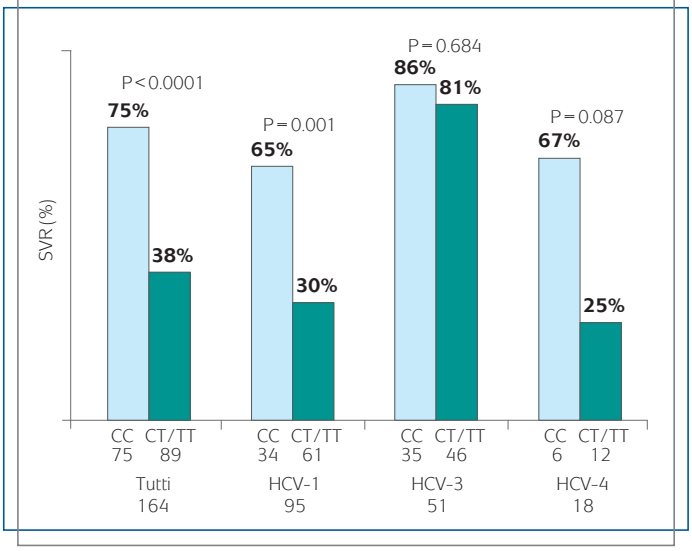
Nello studio sono stati genotipizzati 164 pazienti caucasici con coinfezione che avevano completato un ciclo di terapia con interferone-α 2a o 2b, mediante discriminazione allelica utilizzando TaqMan *(Applied Biosystems)*; inoltre, sono stati analizzati 24 soggetti con *clearance* spontanea di HCV. La frequenza del genotipo CC di rs12979860 nei pazienti con *clearance* spontanea è risultata significativamente superiore a quella dei pazienti con infezione cronica. La risposta virologica sostenuta (SVR) è significativamente associata al genotipo CC nei pazienti con infezione con genotipo 1, ma non con genotipo 3 (figura 1).

La risposta virologica sostenuta (SVR) è significativamente associata al genotipo CC di IL-28B nei pazienti con infezione con genotipo 1

Gli autori hanno, in seguito, effettuato un'analisi multivariata che ha evidenziato che età, sesso, e presenza di HIV-RNA non influenzavano la SVR mentre la mancanza di fibrosi epatica avanzata, livelli pre-trattamento di HCV-RNA < 600.000 IU/ml e il genotipo 3 di HCV sono associati a SVR come anche il genotipo CC del polimorfismo.

Gli autori in seguito hanno valutato il contributo combinato delle 4 variabili associate a SVR; pazienti che presentavano meno di 2 fattori avevano un basso tasso di risposta, mentre questo tasso sale notevolmente per soggetti con 2 o più fattori.

Figura 1 Tasso di SVR in diversi genotipi di HCV sulla base del polimorfismo rs12979860 di IL-28B



Se si prendono in considerazione i soggetti con infezione da genotipi 1 e 4, questo profilo rimane valido (SVR: 12, 22, 68 e 100% se presenza di 0, 1, 2 o 3 fattori), mentre nel genotipo 3 non è riscontrabile.

Lo studio dei polimorfismi a carico di IL-28B è estremamente promettente per decidere l'inizio della terapia anche con i nuovi farmaci anti-HCV

Il commento

Agostino Riva, III Divisione di Malattie Infettive e Tropicali, Azienda Ospedaliera Universitaria Luigi Sacco, Milano

Negli ultimi anni si sono aperte nuove promettenti prospettive nel campo della genetica grazie a un nuovo strumento rivoluzionario: il "Genome-wide association study".

Tale approccio ha messo in luce il ruolo assai significativo di alcuni polimorfismi a singolo nucleotide (SNP) in prossimità o in corrispondenza del gene dell'IL-28B (rs12979860, rs8099917, rs12980275, rs118812222) che codifica per una particolare citochina che prende il nome di interferone -λ3. Il ruolo di tali polimorfismi come predittori di risposta alla terapia combinata sembrerebbe superare quello di qualsiasi altro predittore noto, epidemiologico o genetico, in pazienti con infezione da genotipo 1; il ruolo di questi polimorfismi nella risposta alla terapia anti-HCV nei pazienti con genotipo 2 e 3 è tuttora controverso, alcuni studi ne confermano il valore, altri lo negano.

Il lavoro di Rollon et al ha notevoli limiti, in primis la numerosità dei pazienti studiati che è notevolmente inferiore agli standard richiesti per analisi di tipo genetico, tuttavia dai dati emerge la notevole forza predittiva del genotipo CC dello SNP rs12979860 sulla risposta alla terapia anti-HCV anche nei pazienti con confezione HIV/HCV con genotipo 1 di HCV, al contrario la mancanza di significatività per il genotipo 3 è attribuibile alla scarsa potenza statistica. Dati personali su un numero di circa 400 pazienti sembrano confermare il potere predittivo di questo SNP anche per il genotipo 3.

Nonostante ulteriori studi siano necessari per chiarire i meccanismi funzionali che sottostanno all'associazione tra variazioni genetiche di IL-28B e controllo dell'infezione da virus C, è ormai chiaro che il genotipo CC in corrispondenza dello SNP rs12979860 è associato in maniera assai significativa con la risposta virologica alla terapia combinata in pazienti con genotipo 1 così come con la clearance spontanea dell'infezione, e che l'allele minore G a livello dello SNP rs8099917 è significativamente associato con il cosiddetto "Null Virologic Response".

Lo studio dei polimorfismi a carico di IL-28B è incredibilmente promettente, soprattutto nel momento in cui diventasse parte integrante della valutazione clinica per decidere se e quando iniziare il trattamento con interferone e ribavirina e ci sono indizi che possa essere rilevante anche per quanto riguarda la risposta ai farmaci anti-HCV di nuova generazione in fase di introduzione nella pratica clinica.

Potrebbe, inoltre, essere utile nel definire dei regimi terapeutici individualizzati rispetto alla durata della terapia combinata. Per quanto riguarda il genotipo 1, studi futuri valuteranno la cinetica di risposta e indagheranno se i pazienti con genotipo responder potranno utilizzare un ciclo di terapia abbreviato, come già avviene nella pratica clinica per i pazienti con infezione da genotipi 2 e 3.

Infine, il ruolo fondamentale di IL-28B nel controllo dell'infezione ha aperto nuovi orizzonti riguardo la possibilità di utilizzare l'IFN-λ3 come agente terapeutico in pazienti HIV/HCV positivi.
A tal proposito va senz'altro citato un trial clinico in fase 1b condotto recentemente da Muir e colleghi nel quale è stata testata l'efficacia dell'IFN-λ3 pegilato eventualmente associato alla ribavirina su una popolazione di 56 pazienti HCV positivi con genotipo 1. I risultati sono stati assai incoraggianti, sia dal punto di vista dell'attività antivirale che degli scarsi effetti collaterali (i recettori per gli IFN-λ3 sono espressi in maniera più specifica a livello degli epatociti rispetto a quelli per gli IFN-alfa), ribadendo nuovamente il ruolo promettente di IL-28B.

Studi recenti sottolineano il ruolo di IL-28B nel definire l'efficacia di IFN-λ3 pegilato nei pazienti coinfetti

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. **Ge D, Fellay J, Thompson AJ, Simon JS.** Genetic variation in IL-28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature. 2009 Sep 17; 461(7262):399-401. Epub 2009 Aug 16.*
2. **Thomas DL, Thio CL, Martin MP, Qi Y.** Genetic variation in IL-28B and spontaneous clearance of hepatitis C virus. *Nature. 2009 Oct 8; 461(7265):798-801.*
3. **Suppiah V, Moldovan M, Ahlenstiel G, Berg T.** IL-28B is associated with response to chronic hepatitis C interferon-α and ribavirin therapy. *Nature Genetics, 2009; 41(10):1100-1104.*
4. **Tanaka Y, Nishida N, Sugiyama M, Kurosaki M.** Genome-wide association of IL-28B with response to pegylated interferon-α and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Nat Genet. 2009 Oct; 41(10):1105-9. Epub 2009 Sep 13.*
5. **Rauch A, Kutalik Z, Descombes P, Cai T; Swiss Hepatitis C Cohort Study; Swiss HIV Cohort Study.** Genetic variation in IL-28B is associated with chronic hepatitis C and treatment failure: a genome-wide association study. *Gastroenterology. 2010 Apr; 138(4):1338-45, 1345.e1-7. Epub 2010 Jan 11.*

ReAd files

Studio SPRINT-1: boceprevir + peginterferon alfa-2b + ribavirina

Efficacy of boceprevir, an NS3 protease inhibitor, in combination with peginterferon alfa-2b and ribavirin in treatment-naive patients with genotype 1 hepatitis C infection (SPRINT-1): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial.

Kwo PY, et al. *Lancet 2010; 376:705-16.*

La combinazione di boceprevir e terapia standard per 48 settimane sembra raddoppiare il tasso di SVR rispetto alla terapia standard nei pazienti con genotipo 1

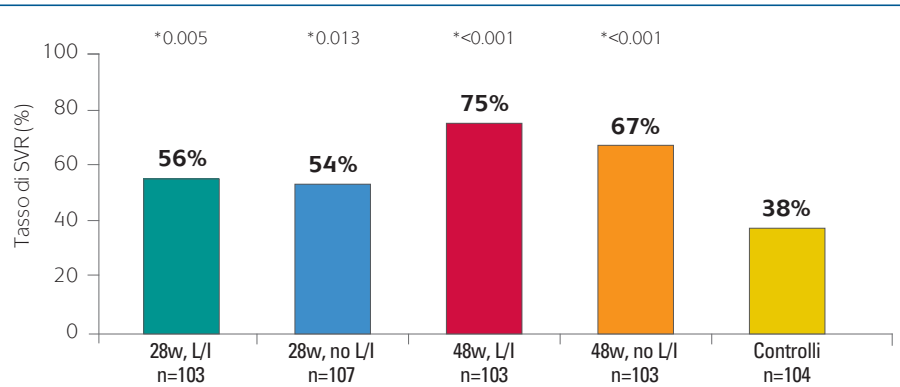
Extended abstract

Lo studio di fase 2 ha valutato l'efficacia e la tollerabilità di boceprevir, inibitore della proteasi NS3 di HCV, in associazione a peginterferone alfa-2b e ribavirina in 595 pazienti con epatite cronica C, genotipo 1.

Il disegno dello studio prevedeva 2 parti. Nella parte 1 vi erano 5 bracci di randomizzazione: 2 con *lead-in strategy* (peginterferone alfa-2b + ribavirina per 4 settimane) seguiti da peginterferone alfa-2b, ribavirina e boceprevir 800 mg tre volte al giorno per 24 o 44 settimane; 2 bracci senza *lead-in* ovvero peginterferone alfa-2b, ribavirina, e boceprevir per 28 o 48 settimane; braccio di controllo con peginterferone alfa-2b 1.5 μg/kg + ribavirina 800-1400 mg/die per 48 settimane.

Nella parte 2 veniva confrontato un braccio in terapia standard con un braccio che riceveva un basso dosaggio di ribavirina (400-1000 mg) + peginterferone alfa-2b e boceprevir per 48 settimane. I pazienti trattati nei bracci contenenti boceprevir hanno dimostrato una maggiore percentuale di risposta sostenuta (SVR) rispetto al gruppo di controllo con terapia standard (figura 1), mentre l'uso di bassi dosaggi di ribavirina è risultato associato a elevati tassi di *breakthrough*. I pazienti trattati con boceprevir rispetto al gruppo di controllo hanno mostrato maggiore anemizzazione (55% vs 34%) e disgeusia (27% vs 9%). L'associazione di boceprevir alla terapia standard per 48 settimane sembra essere in grado di raddoppiare il tasso di SVR rispetto alla terapia standard nei soggetti con infezione da HCV genotipo 1.

Figura 1 Studio SPRINT-1: incremento del tasso di SVR rispetto ai controlli



L/I, *lead-in*
* Dal confronto con braccio controllo

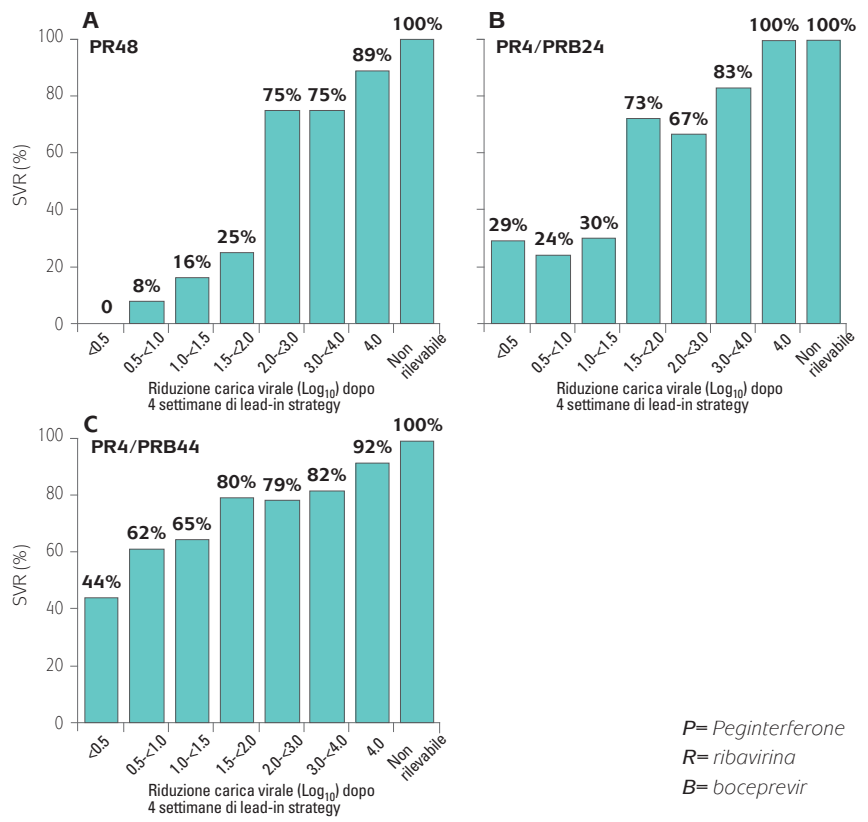
Il commento

Laura Milazzo, Azienda Ospedaliera Universitaria Luigi Sacco, Milano

I risultati dei tre ampi trial di fase II con gli inibitori della proteasi NS3 di HCV telaprevir (Prove 1, Prove 2, Prove 3) e con boceprevir (Sprint-1, P03659), hanno rappresentato una svolta nelle possibilità terapeutiche effettive di pazienti infetti da HCV genotipo 1. Il significativo aumento del tasso di SVR, accompagnato dalla riduzione dei breakthrough virologici e dei relapse nell'associazione con interferone peghilato e ribavirina e il potenziale aumento di molecole dirette contro differenti target del ciclo replicativo virale, saranno presto responsabili di una rivoluzione nel trattamento dell'epatite cronica C.

Sulla base di questi risultati sarà importante ridisegnare le *stopping rules* in corso di trattamento

Figura 2 Predittibilità della SVR in base alla risposta durante le 4 settimane di *lead-in*



Si impone anche la necessità di disegnare nuove strategie di prevenzione delle resistenze attraverso l'associazione di più molecole, di sviluppare test di resistenza applicabili alla clinica e di aumentare la *compliance* dei pazienti

Dai risultati di questo studio emergono alcune considerazioni che meritano di essere sottolineate. L'aumento delle SVR con boceprevir non è ancora ottimale, dal momento che circa un quarto dei pazienti trattati non risponde. Il limite è probabilmente rappresentato dalla rapida selezione di mutanti resistenti, pur utilizzando la strategia "lead-in", che effettivamente non dimostra di aumentare il tasso di SVR, il quale appare essere legato piuttosto alla durata del trattamento di associazione (figura 1).

Inoltre l'aggiunta di boceprevir ha condotto a una maggiore incidenza di eventi avversi, in particolare l'anemia; dato importante, se si considera che l'uso della ribavirina si è rivelato indispensabile al successo della terapia con boceprevir.

Emerge chiaramente la necessità di ridisegnare le stopping rules in corso di trattamento. Se, infatti, una risposta antivirale subottimale durante le prime 4 settimane di terapia con interferone peghilato + ribavirina rappresentava con la terapia standard un forte predittore di non risposta (figura 2A), nei bracci in cui dopo 4 settimane veniva aggiunto boceprevir si ottenevano percentuali di SVR superiori, fino al 60% nel trattamento prolungato a 48 settimane (figura 2C). In tal senso anche il ruolo predittivo sulla SVR dei polimorfismi di IL-28B andrà rivalutato nelle nuove strategie terapeutiche.

Le prospettive future a breve termine impongono di inseguire strategie di prevenzione delle resistenze attraverso associazione di più molecole appartenenti a classi diverse; di utilizzare molecole booster (ritonavir) per ridurre il numero di somministrazioni giornaliere e aumentare la compliance e di sviluppare test di resistenza applicabili alla clinica.

Molte sono le domande ancora aperte. E' pensabile nel prossimo futuro trattare efficacemente l'ECA C senza ricorrere all'uso dell'IFN? (vedi pazienti con cirrosi scompensata o non tolleranti gli IFN) Quali interazioni farmacologiche dovremo affrontare con l'uso di più molecole anti-HCV o nell'associazione con i farmaci antiretrovirali?

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. **McHutchison JG, Everson GT, Gordon SC, et al, for the PROVE1 Study Team.** Telaprevir with peginterferon and ribavirin for chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med 2009; 360:1827-38.*
2. **Hézode C, Forestier N, Dusheiko G, et al, for the PROVE2 Study Team.** Telaprevir and peginterferon with or without ribavirin for chronic HCV infection. *N Engl J Med 2009; 360:1839-50.*
3. **McHutchison JG, Manns MP, Muir AJ, et al, for the PROVE3 Study Team.** Telaprevir for previously treated chronic HCV infection. *N Engl J Med 2010; 362:1292-303.*
4. **Schiff E, Poordard F, Jacobson I, et al.** Boceprevir combination therapy in null responders: response dependent on interferon responsiveness. *J Hepatol 2008; 48 (suppl 2):46 (abstr).*

Studio INFORM-1: terapia di associazione RG7128 + danoprevir

Oral combination therapy with a nucleoside polymerase inhibitor (RG7128) and danoprevir for chronic hepatitis C genotype 1 infection (INFORM-1): a randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation trial.

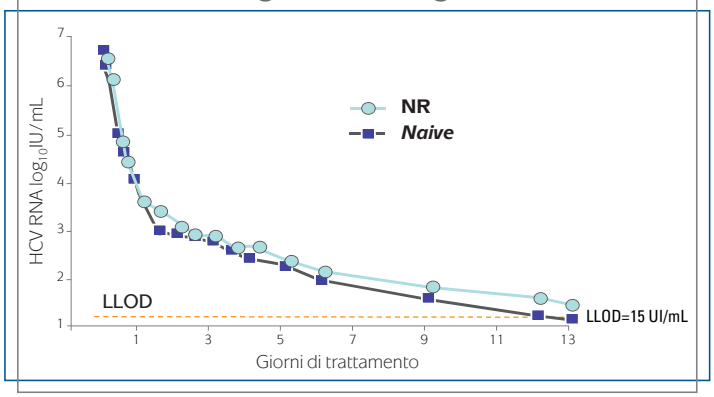
Gane EJ, et al. *Lancet 2010; 376: 1467-1475.*

Extended abstract

Studio randomizzato in doppio cieco, controllato verso placebo, che ha valutato sicurezza, tollerabilità ed efficacia antivirale di 2 settimane di combinazione con due agenti orali sperimentali ad azione antivirale diretta: danoprevir, inibitore della proteasi NS3/4A, e RG7128, inibitore nucleosidico della polimerasi virale, in pazienti con infezione cronica HCV-correlata. 88 pazienti con genotipo 1 sono stati randomizzati in 7 bracci che prevedevano dosaggi scalari di danoprevir (100 o 200 mg ogni 8 ore o 600 mg o 900 mg due volte al giorno) in associazione a 2 dosaggi (500 o 1000 mg due volte al giorno) di RG7128 o placebo.
I pazienti *non responders* (NR) a un precedente trattamento sono stati trattati con le dosi più alte di farmaci. Al termine dello studio i pazienti iniziavano la terapia standard con PegIFN e Rbv. La combinazione dei due farmaci è stata ben tollerata a tutti i dosaggi utilizzati, nessuno dei pazienti ha interrotto il trattamento o ridotto le dosi dei farmaci per effetti collaterali e si è osservata emergenza di virus resistenti in un solo paziente. I pazienti trattati con placebo non hanno presentato alcuna variazione della carica virale, al contrario, i regimi terapeutici con le dosi più alte di farmaci si associavano a maggior efficacia con riduzione della viremia di 5,1 log UI/mL nei pazienti *naive* e di 4,9 log UI/mL nei pazienti già trattati in precedenza (figura 1).

La combinazione di RG7128 e danoprevir ha potentemente ridotto la carica virale ed è stata ben tollerata a tutti i dosaggi

Figura 1 Riduzione della carica virale mediana nei pazienti *naïve* e NR trattati con danoprevir 900 mg e RG7128 1000 mg due volte al giorno



Il commento

Mauro Viganò, U.O. Epatologia, Ospedale San Giuseppe Milano, Università degli Studi di Milano

L'uso degli antivirali diretti in combinazione al trattamento standard con PegIFN e Rbv porterà nei prossimi anni a un aumento dei tassi di risposta virologica sostenuta, consentendo probabilmente un periodo di trattamento più breve (1-3). Tuttavia, tali benefici potrebbero essere controbilanciati da maggiori effetti collaterali con più elevati tassi di sospensione della cura e dal rischio di sviluppo di resistenze. Lo studio pilota di Gane e collaboratori, me-

Saranno necessari ulteriori studi per esplorare l'uso di combinazioni di antivirali diretti senza terapia concomitante con PegInterferone e ribavirina

diante il trattamento di 2 settimane con la combinazione di due antivirali diretti che hanno come bersaglio la proteasi e la polimerasi del virus dell'epatite C, ha dimostrato che tale terapia è gravata da scarsi effetti collaterali e che con le dosi più alte dei farmaci determina una consistente riduzione della viremia che diventa indosabile in 5/8 naives e in 2/8 NR.

Sebbene lo studio sia un importante passo avanti verso un regime di combinazione potenzialmente utile nei NR e nei pazienti con scarsa tollerabilità o controindicazione all'attuale terapia, esso va interpretato come un proof of concept a causa di alcune limitazioni. Non è possibile, infatti, valutare la reale efficacia del trattamento poiché i pazienti sono stati avviati alla terapia con PegIFN e Rbv alla fine dello studio. E' ancora da dimostrare se la potente soppressione virale ottenuta con questi farmaci si traduca in una reale clearance del virus a lungo termine. La clearance virale, infatti, prevede non solo il blocco della replicazione di HCV ma anche l'eliminazione degli epatociti infetti e probabilmente richiede un farmaco immunostimolante/modulante come PegIFN e/o Rbv. A supporto di questo concetto sono i dati di uno studio di 28 giorni di combinazione dell'inibitore delle proteasi GS-9256 con l'inibitore delle polimerasi non-nucleosidico GS-9190 (duplice terapia) in cui l'aggiunta di Rbv o di PegIFN + Rbv ha dimostrato aumenti significativi nei tassi di negativizzazione dell'RNA virale: 7%, 38% e 100%, rispettivamente (4).

Infine, nello studio di Gane sono stati esclusi i pazienti cirrotici, che costituiscono la popolazione in cui sarebbe più utile sviluppare strategie prive di PegIFN e Rbv, lasciando aperto il quesito circa l'efficacia antivirale di tali preparati nei pazienti con fibrosi avanzata. In conclusione, questo e altri studi di combinazione con antivirali diretti (5, 6) dimostrano che regimi terapeutici di combinazione con questi antivirali saranno il futuro, ma che il loro impiego senza PegIFN e Rbv è ancora tutto da esplorare.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. **McHutchison JG, Everson GT, Gordon SC, et al.** Telaprevir with peginterferon and ribavirin for chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med 2009; 360:1827-38.*
2. **McHutchison JG, Manns MP, Muir AJ, et al.** Telaprevir for previously treated chronic HCV infection. *N Engl J Med 2010; 362:1292-303.*
3. **Kwo PY, Lawitz EJ, McCone J, et al.** Efficacy of boceprevir, an NS3 protease inhibitor, in combination with peginterferon alfa-2b and ribavirin in treatment-naive patients with genotype 1 hepatitis C infection (SPRINT-1): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial. *Lancet 2010; 376:705-16.*
4. **Zeuzem S, Buggisch P, Agarwal K, et al.** Dual, triple and quadruple combination treatment with a protease inhibitor (GS-9256) and a polymerase inhibitor (GS-9190) alone and in combination with ribavirin (Rbv) or PegIFN/Rbv for up to 28 days in treatment naive, genotype 1 HCV subjects. *Hepatology 2010; 52:4 (SUPPL) LB-1.*
5. **Zeuzem S, Asselah T, Angus P, et al.** Strong antiviral activity and safety of IFN-sparing treatment with the protease inhibitor BI 201335, the HCV polymerase inhibitor BI 207127, and ribavirin, in patients with chronic hepatitis C: the SOUND-C1 trial. *Hepatology 2010; 52:4 (SUPPL) LB-7.*
6. **Lok A, Gardiner D, Lawitz E, et al.** Combination therapy with BMS-790052 and BMS-650032 alone or with pegylated interferon and ribavirin results in undetectable HCV RNA through 12 weeks of therapy in HCV genotype 1 null responders. *Hepatology 2010; 52:4 (SUPPL) LB-8.*

ReAdfiles

Questo caso clinico è stato selezionato dal Comitato di Redazione di ReadFiles, tra quelli pervenuti alla redazione, per originalità, interesse scientifico e approfondimento. L'autore del caso pubblicato riceverà un assegno di studio istituito dal Comitato di Redazione della Rivista.

Radicolite a possibile patogenesi autoimmune in corso di epatite acuta da virus E

Anna Maria Peri
Divisione clinicizzata di Malattie Infettive, AO - Polo Universitario Luigi Sacco, Milano

In presenza di negatività per i marcatori di epatite A, B e C e per infezioni da HIV o da virus di Epstein Barr e CMV, vengono richieste valutazione del *pattern* auto-anticorpale e sierologia per virus dell'epatite E

Un paziente maschio di 53 anni si presentava al Pronto Soccorso (PS) lamentando la comparsa da due giorni di urine ipercromiche, feci acoliche, nausea e ittero sclero-cutaneo. Lamentava, inoltre, dolori articolari alle spalle, soprattutto a sinistra: questi erano comparsi circa 10 giorni prima ed erano stati così intensi da averlo spinto a consultare il Medico curante, che aveva prescritto un breve ciclo di terapia con antiinfiammatori non-steroidei.

Gli esami ematochimici eseguiti in PS evidenziavano incremento delle transaminasi (AST 696 U/L, ALT 1768 U/L), della bilirubina totale (7,6 mg/dl) e degli indici di colestasi (ALP 272 U/L, gGT 404 U/L); un'ecografia dell'addome risultava nei limiti di norma. Il paziente veniva, dunque, ricoverato con la diagnosi di epatite acuta.

Dall'anamnesi eseguita all'ingresso in reparto non emergevano precedenti patologici di rilievo nè fattori di rischio per epatite virale o tossica; non risultavano, inoltre, pregressi episodi traumatici né interventi chirurgici a carico delle spalle. I marcatori sierologici delle epatiti virali A, B e C e di infezione da virus di Epstein Barr e Cytomegalovirus erano risultati negativi, così come le sierologie per *Treponema pallidum* e per HIV. In considerazione della negatività di tali esami, veniva valutato il *pattern* auto-anticorpale da cui emergeva positività per anticorpi Anti-Nucleo (ANA) (1:160 con *pattern* punteggiato). Veniva, inoltre, richiesta una sierologia per il virus dell'epatite E, che risultava anch'essa positiva (HEV-IgM e IgG); l'infezione acuta da HEV veniva confermata mediante amplificazione genica (PCR) di HEV-RNA su due campioni di sangue e di feci. Negativi risultavano gli anticorpi anti-DNA, anti-mitocondrio, anti-muscolo liscio, anti-microsomi epatici renali, anti-antigeni nucleari estraibili.

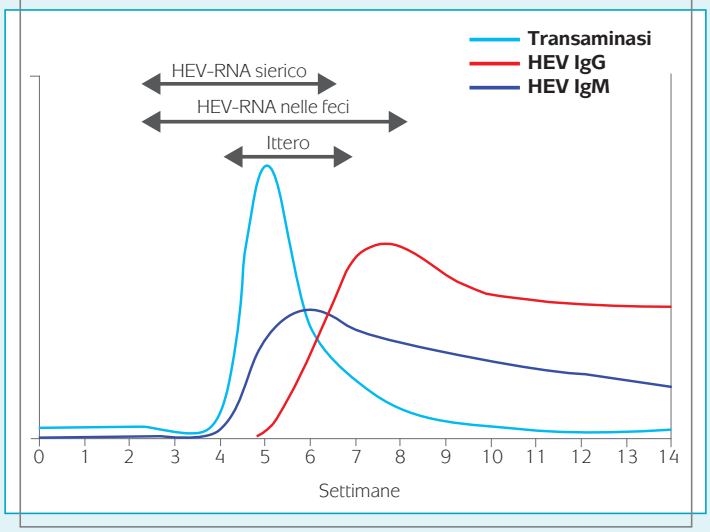
Dopo circa una settimana, in seguito a miglioramento clinico e dei parametri di laboratorio, il paziente veniva dimesso. Permaneva tuttavia invariata la sintomatologia algica localizzata alle spalle.

Solo a circa sei settimane dal suo esordio tale dolore giungeva a completa risoluzione, venendo però sostituito da un'importante ipostenia a carico degli arti superiori e da parestesie al braccio sinistro. Il paziente lamentava, inoltre, la comparsa di perdita della sensibilità cutanea a carico di una piccola area a livello della porzione radiale del polso sinistro. Allo stesso tempo gli ANA risultavano ancora positivi, ma a minor titolo (da

L'infezione acuta da HEV, confermata mediante amplificazione genica, si risolve in una settimana, con miglioramento clinico e dei parametri di laboratorio

1:160 a 1:80), mentre gli indici di funzionalità epatica erano ritornati nei limiti di norma. Circa otto settimane dopo l'esordio della sintomatologia, un esame neurologico completo documentava assenza dei riflessi osteotendinei a livello di entrambi gli arti superiori (0/4) e veniva obiettivato un deficit degli extra-rotatori dell'omero di sinistra (scala *Medical Research Council* grado 4+/5); si confermava, inoltre, la presenza dell'ipoestesia tattile dell'aspetto radiale del dorso della mano sinistra. A giudizio dello specialista neurologo, tali reperti risultavano complessivamente compatibili con una sofferenza radicolare sinistra a livello di C6. Ai successivi controlli eseguiti a distanza di tre e sei mesi, la sintomatologia risultava completamente regredita e parallelamente si dimostrava la completa negativizzazione degli anticorpi anti-Nucleo, di HEV-RNA su feci e sangue e delle IgM sieriche per HEV (figura 1).

Figura 1 Andamento tipico dell'infezione da HEV

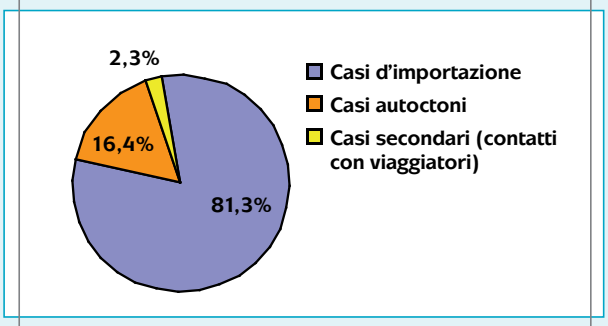


Epatite E, complicanze neurologiche e autoimmunità

L'infezione da HEV è oggi endemica in numerosi Paesi in via di sviluppo dove si trasmette per via fecale-orale dando origine a focolai epidemici come a casi sporadici di malattia. Nelle regioni industrializzate tale infezione è sempre stata considerata rara e confinata per lo più a viaggiatori di rientro dalle aree endemiche. Negli ultimi anni nei Paesi industrializzati è però emersa l'evidenza di diversi casi autoctoni di epatite E: la modalità di trasmissione di tali infezioni e il *reservoir* del virus rimangono incerti anche se sembra trattarsi con un buon margine di sicurezza di una zoonosi suina. Tale ipotesi sembra confermata dal fatto che i genotipi virali isolati dai suini e quelli isolati dai casi autoctoni coincidono (genotipi 3 e 4), differendo da quelli diffusi nelle aree endemiche (genotipi 1 e 2) in grado di infettare invece apparentemente solo il genere umano. Il presente caso clinico descrive un caso autoctono di infezione avvenuto nel nostro Paese e ci ricorda come l'epatite E debba rientrare nella diagnosi differenziale delle epatiti sieronegative anche in soggetti che non riferiscano in anamnesi viaggi o sog-

giorni nelle aree endemiche. Uno studio recentemente pubblicato relativo ai casi di epatite E diagnosticati in Italia nel periodo compreso tra il 1994 e il 2009, ha stimato i casi autoctoni intorno al 16% circa del totale (1) (figura 2). Studi molto recenti hanno messo in luce come complicanze di tipo neurologico si stiano affermando quali emergenti manifestazioni extra-epatiche dell'infezione da virus E, con un'incidenza stimata intorno al 5% circa. Le principali evidenze in merito vengono da uno studio recentemente condotto in Inghilterra e Francia su diversi casi autoctoni di epatite E: nel corso dell'infezione acuta sono stati descritti un caso di poliradiculoneuropatia infiammatoria, un caso di neurite brachiale bilaterale e un caso di sindrome di Guillan-Barrè. Altri quattro casi di interessamento del Sistema Nervoso Periferico e Centrale sono stati osservati in pazienti immunocompromessi con infezione cronica da HEV (2). Sono già stati descritti in precedenza in letteratura due ulteriori casi di sindrome di Guillan-Barrè (3, 4), due casi di neuralgia amiotrofica (5, 6), e un caso di mielite trasversa (7) in corso di epatite E acuta. Le ipotesi patogenetiche avanzate per spiegare l'elevata incidenza di tali complicanze prendono in prima istanza in considerazione il mimetismo molecolare; il neurotropismo di HEV potrebbe, invece, spiegare l'interessamento neurologico nei pazienti con epatite E cronica nei quali è stata dimostrata la presenza di HEV-RNA a livello liquorale. La sofferenza radicolare osservata nel nostro paziente nel corso dell'epatite conferma tali recenti evidenze,

Figura 2 Epidemiologia dell'epatite E in Italia



Romanò L et al, J hepatol 2011

Recentemente sono stati diagnosticati casi autoctoni di epatite E nei Paesi industrializzati, anche se la modalità di trasmissione resta incerta, pur trattandosi probabilmente di una zoonosi suina

Le complicanze neurologiche andrebbero dunque sempre prese in considerazione quali possibili manifestazioni extra-epatiche in corso di infezione da virus E: l'eventuale presenza di infezione da HEV andrebbe sempre indagata in particolare in pazienti con interessamento del sistema nervoso periferico accompagnato da alterazioni degli indici di funzionalità epatica. La positivizzazione degli autoanticorpi (successivamente tornati negativi), contestuale alla sintomatologia neurologica, suggerisce inoltre, nel nostro caso specifico, un ruolo dell'autoimmunità nel mediare il coinvolgimento del sistema nervoso.

Il ruolo dell'autoimmunità nello scatenare complicanze extra-epatiche in corso di infezione da virus E che, come nel caso di altre infezioni virali acute, potrebbe spiegare la

Il neurotropismo di HEV potrebbe spiegare i danni neurologici dei pazienti colpiti. Inoltre è possibile ipotizzare un ruolo auto-immunitario nel mediare l'interessamento del sistema nervoso

genesi del coinvolgimento radicolare osservato nel nostro paziente, risulta, avvalorato da altri casi di complicanze autoimmuni descritti in corso di epatite E: un caso di trombocitopenia autoimmune in età pediatrica (8) e tre casi in età adulta di cui uno associato a glomerulonefrite membranosa (9), un caso di epatite postinfantile a cellule giganti (PGCH) ANA positiva (10) e un caso di poliartrite (11).
Sono stati descritti, inoltre, alcuni casi di epatite E accompagnati dalla positivizzazione di autoanticorpi (per lo più ANA), in assenza di ulteriori sintomi extra epatici (12, 13). Tali considerazioni stimolano la ricerca sulla patogenesi dell'infezione con particolare riferimento al ruolo del sistema immunitario.

RINGRAZIAMENTI: Si ringrazia il dott. Maurizio Osio dell'Unità Operativa di Neurologia dell'Ospedale Sacco per la disponibilità e la collaborazione nella gestione del caso.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. **Romanò L, Paladini S, Tagliacarne C, et al.** Hepatitis E in Italy: a long-term prospective study. *J Hepatol 2011; 54:34-40.*
2. **Kamar N, Bendall RP, Peron JM, et al.** Hepatitis E virus and neurologic disorders. *Emerg Infect Dis 2011; 17:173-79.*
3. **Sood A, Midha V, Sood N.** Guillan-Barré syndrome with acute hepatitis E. *Am J Gastroenterol, 2000; 95:3667-8.*
4. **Loly JP, Rikir E, Seivert M, et al.** Guillain-Barré syndrome following hepatitis E. *World J Gastroenterol, 2009; 15:1645-1647.*
5. **Fong F, Illahi M.** Neuralgic amyotrophy associated with hepatitis E virus. *Clin Neurol Neurosurg, 2009; 111:193-195.*
6. **Rianthavorn P, Thongmee C, Limpaphayom N, et al.** The entire genome sequence of hepatitis E virus genotype 3 isolated from a patient with neuralgic amyotrophy. *J Infect Dis, 2010; 42:395-400.*
7. **Mandal K, Chopra N.** Acute transverse myelitis following hepatitis e virus infection. *Indian Pediatr, 2006; 43:365-366.*
8. **Thapa R, Mallick D, Ghosh A, et al.** Childhood hepatitis E infection complicated by acute immune thrombocytopenia. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology, 2009; 31(2):151.*
9. **Colson P, Payraudeau E, Leonnet C, et al.** Severe thrombocytopenia associated with acute hepatitis E virus infection. *Journal of Clinical Microbiology, 2008; 46:2450-2452.*
10. **Harmanci O, Onal IK, Ersoy O, et al.** Postinfantile giant cell hepatitis due to hepatitis E virus along with the presence of autoantibodies. *Digestive Diseases and Sciences, 2007; 52:3521-3523.*
11. **Serratrice J, Disdier P, Colson P, et al.** Acute polyarthritis revealing hepatitis E. *Clinical Rheumatology, 2007; 26:1973-1975.*
12. **Nagasaki F, Ueno Y, Kanno N, et al.** A case of acute hepatitis with positive autoantibodies who actually had hepatitis E virus infection. *Hepatology Research, 2005; 32:134-137.*
13. **Nagasaki F, Ueno Y, Mano J, et al.** A patient with clinical features of acute hepatitis E viral infection and autoimmune hepatitis. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine, 2005; 206:173-79.*

Il commento

*A cura del dottor **Mauro Viganò**, U.O. Epatologia, Ospedale San Giuseppe Milano, Università degli Studi di Milano*

I colleghi dell'Ospedale Sacco descrivono un caso di epatite acuta da virus dell'epatite E (HEV) con sequele neurologiche e ci ricordano che tale virus deve sempre essere considerato nella diagnosi differenziale delle epatiti acute e nelle riacutizzazioni - nei pazienti immunocompetenti e immunocompromessi - anche in assenza di storia di soggiorno in aree endemiche, e che l'infezione da HEV può determinare complicanze neurologiche.
Nelle zone endemiche, HEV costituisce un importante problema sanitario essendo una causa frequente di epatite acuta e d'insufficienza epatica con un'elevata mortalità tra le donne gravide e nei pazienti con epatopatia cronica (1-3). Nei paesi industrializzati la prevalenza di IgG anti-HEV varia dal 3 al 21%, spesso in assenza di una storia clinica di epatite acuta o di viaggi in regioni endemiche, a conferma che la diffusione del virus è ormai globale. Un recente studio italiano ha riconosciuto il virus E quale agente eziologico di epatite acuta non-A, B e C nel 21% dei pazienti (4); sebbene la maggior parte dei pazienti avesse sviluppato la malattia dopo il ritorno da un viaggio in Paesi iperendemici per HEV, in un quinto dei casi si trattava di un'infezione autoctona in assenza di qualsiasi fattore di rischio noto (viaggio all'estero, contatto con casi di epatite acuta E o con persone andate all'estero, emotrasfusione, tossicodipendenza, consumo di alimenti contaminati o esposizione lavorativa a rischio).
Benché nelle nazioni industrializzate i casi di epatite acuta E siano andati aumentando nel tempo, non sono stati ad oggi segnalati casi a esito infausto in soggetti in precedenza sani; è verosimile che nei paesi sviluppati la zoonosi sia trasmessa con virus meno virulenti rispetto a quella sostenuta nelle regioni endemiche (5). Nei casi autoctoni la presentazione clinica è tendenzialmente asintomatica o paucisintomatica e di solito si risolve nel giro di 4-6 settimane senza sequele croniche tranne che nei pazienti sottoposti a trapianto d'organo (1,6-8).
Recentemente, però, la possibilità di complicanze neurologiche - prevalentemente a carico del sistema nervoso periferico - è stata segnalata in circa il 6% dei pazienti immunocompetenti con infezione autoctona da HEV (9). Sebbene il meccanismo di danno neurologico sia sconosciuto, è probabile che il virus sia il trigger della risposta immune che, attraverso il mimetismo molecolare, con gli antigeni assonali o di rivestimento mielinico, causa direttamente il danno neurologico. E' noto che casi di epatite acuta virale possano, sebbene raramente, complicarsi con manifestazioni neurologiche come la radicolo-neuropatia prossimale - generalmente a decorso benigno - come nel caso descritto. Quello che però non è noto è la reale frequenza dell'interessamento neurologico nelle infezioni da HEV nè tantomeno la prevalenza di HEV nei pazienti con sintomi o segni di neuropatia. La bassa frequenza con cui l'infezione da HEV è ipotizzata dai clinici, la scarsa accuratezza diagnostica dei test impiegati per la diagnosi e, non ultimo, il ridotto numero di laboratori in cui è possibile eseguire i test, rendono ragione delle mancanze segnalate.
A mio parere l'infezione da HEV deve essere considerata in tutti i casi di epatite acuta, soprattutto se nel sospetto di autoimmunità o di tossicità da farmaci ci si appresta ad avviare un trattamento corticosteroideo; nei pazienti epatopatici con una riacutizzazione epatitica e/o con un peggioramento inspiegato della funzione epatica e, per quanto sopra esposto, in tutti i pazienti con segni e sintomi neurologici. Nell'attesa che vengano sviluppati vaccini e test diagnostici più accurati e che tutti i medici si sensibilizzino al problema, rimane fondamentale la prevenzione che, anche nei Paesi industrializzati, passa attraverso il miglioramento delle norme igieniche e l'evitare di consumare carne cruda o poco cotta.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. **Aggarwal R, Naik S.** Epidemiology of hepatitis E: current status. *J Gastroenterol Hepatol 2009; 24:1484-1493.*
2. **Acharya SK, Sharma PK, Singh R, et al.** Hepatitis E virus (HEV) infection in patients with cirrhosis is associated with rapid decompensation and death. *J Hepatol 2007; 46:387-394.*
3. **Bhatia V, Singhal A, Panda SK, et al.** A 20-year single center experience with acute liver failure during pregnancy: Is the prognosis really worse? *Hepatology 2008; 48:1577-1585.*
4. **Romanò L, Paladini S, Tagliacarne C, et al.** Hepatitis E in Italy: a long-term prospective study. *J Hepatol 2011; 54:34-40.*
5. **Bihl F, Negro F.** Hepatitis E virus: a zoonosis adapting to humans. *J Antimicrob Chemother 2010; 65:817-821.*
6. **Panda SK, Acharya SK.** Hepatitis E virus infection: Where are we? *Natl Med J India 1998; 11:56-58.*
7. **Teshale EH, Hu DJ, Holmberg SD.** The two faces of hepatitis E virus. *Clin Infect Dis 2010; 51:328-334.*
8. **Kamar N, Selves J, Mansuy JM, et al.** Hepatitis E virus and chronic hepatitis in organ-transplant recipients. *N Engl J Med 2008; 358:811-817.*
9. **Kamar N, Bendall RP, Peron JM, et al.** Hepatitis E Virus and Neurologic Disorders. *Emerg Infect Dis 2011; 17:173-79.*

ReAdfiles

Glasgow, 7-11 novembre 2010

10th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection

Il congresso biennale europeo si è distinto per la presentazione di alcuni lavori significativi su aderenza e resistenza, nuovi farmaci e nuovi studi, eventi avversi e gestione integrata del paziente HIV, come riportano gli inviati speciali di ReadFiles.

Stefano Rusconi DISC "Luigi Sacco", Sezione di Malattie Infettive e Immunopatologia, Università degli Studi di Milano

La *fitness* virale giustifica lo squilibrio tra resistenza e aderenza più evidente per alcune classi di farmaci antiretrovirali

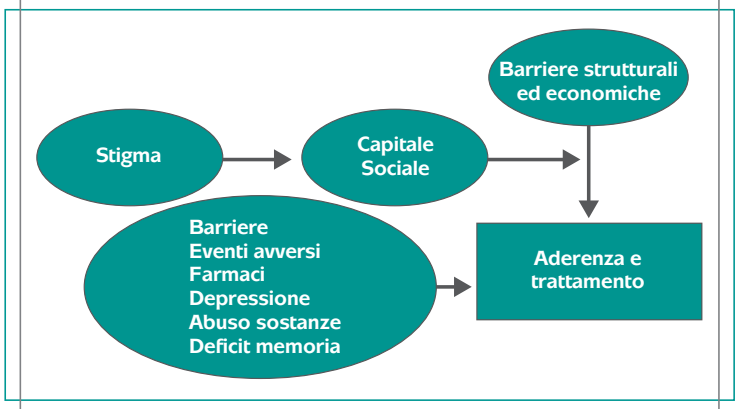
Aderenza e resistenze nella terapia antiretrovirale

La presentazione iniziale di J. Schapiro (Abs. O111) ha ripercorso diversi aspetti della resistenza ai farmaci antiretrovirali, distinguendo 3 fasi: il passato, il presente ed il futuro. Il passato ha rappresentato l'occasione e l'evidenza scientifica per dimostrare la rilevanza della determinazione delle resistenze farmacologiche (genotipiche) per ottimizzare la risposta alla terapia antiretrovirale. A questo proposito ha riportato i risultati fondamentali dei trial GART, Viradapt e Havana. Oggi ci troviamo di fronte ad uno scenario diverso, modificatosi in meglio: abbiamo una maggiore conoscenza sulla resistenza in generale, disponiamo di terapie antiretrovirali più efficaci, il numero di soggetti HIV+ con opzioni terapeutiche ridotte è piccolo ma costituisce un "zoccolo" difficile da scalfire e pertanto progressi terapeutici sono assolutamente necessari. Da ultimo, il tasso di trasmissione di resistenze farmacologiche (TDR) rimane abbastanza stabile sul 5-10% e giustifica una bassa efficienza della trasmissione di ceppi virali resistenti alle terapie. Nondimeno, il test di resistenza genotipica alla prima occasione disponibile è assolutamente richiesto. Secondo Schapiro il futuro ci riserva una varietà maggiore di farmaci anti-HIV, nuove tecnologie diagnostiche per la gestione dei nostri pazienti e, sfortunatamente, il timore di un restringimento dei costi.

D. Bangsberg (Abs. O112) ha esposto una prospettiva internazionale su aderenza e resistenza ai farmaci antiretrovirali. Ha affermato che, sia da dati Nord Americani e Europei che Africani, è evidente che una diversa *viral fitness* giustifica un diverso bilancio tra resistenza e aderenza.

C'è uno stretto legame tra interruzioni terapeutiche e lo sviluppo di resistenza e questo è maggiormente evidente per gli NNRTI. L'aderenza alla HAART non è inferiore nel Paesi africani a basse risorse, quindi di per sé non causa una frequenza più alta di resistenze farmacologiche, ma è influenzata da elementi che non sono predominanti nel mondo "ricco", quali l'incertezza del cibo e della casa, tutti elementi di insicurezza sociale e discriminanti del diritto universale alla salute (figura 1).

Figura 1 Relazione tra stigma, capitale sociale, barriere strutturali e aderenza al trattamento



Bangsberg and Deeks. Ann Int Med 2010

S. Lodi ha presentato i dati dello studio CASCADE riferiti a soggetti con infezione da HIV che hanno iniziato la terapia antiretrovirale entro un anno dalla data di diagnosi (Abs. O114). Sono stati analizzati 1223 soggetti arruolati nello studio CASCADE, dei quali era nota la data di sieroconversione. Un dato risultato altamente significativo è stato quello riferito all'assetto immunologico: un valore di 100 CD4/(cellule/mmc) in più all'inizio della terapia è stato associato all'8% di riduzione del rischio di fallimento virologico e al 26% di riduzione di mutazioni genotipiche dopo l'inizio del trattamento. Ci sono 2 *caveat* nel lavoro: i soggetti *seroconverters* che iniziano la HAART molto precocemente dopo la diagnosi sono verosimilmente un gruppo selezionato di soggetti e solo la metà dei soggetti con fallimento virologico (HIV-RNA >1000 cp/mL) hanno una determinazione di resistenza genotipica.

F. Maggiolo ha presentato i dati riferiti alla viremia a basso livello e la probabilità di progressione clinica all'interno della coorte ambulatoriale della divisione di malattie infettive a Bergamo (Abs. O115). Sono stati esaminati 930 soggetti con una viremia plasmatica < 50 cp/mL impiegando una tecnica *enhanced* PCR con il limite inferiore di 3 cp/mL (analisi ITT). 38 soggetti hanno presentato un singolo valore > 50 cp/mL, mentre 8 soggetti hanno presentato *blips* multipli. La determinazione della resistenza genotipica durante queste replicazioni virali ha evidenziato virus *wild-type* (WT) o mutanti resistenti presenti già al *baseline* della HAART in corso. Solo un soggetto ha mostrato la nuova mutazione RT 108I. E' stato valutato il rischio di replicazione virale > 50 cp/mL entro 8 mesi, utilizzando diversi *cut-off* della viremia plasmatica: 3, 10, 20, 30 cp/mL. Il valore di *cut-off* più alto in grado di predire il rischio di un *blip* virale > 50 cp/mL è stato 20 cp/mL

M. Zaccarelli ha analizzato la coorte dell'INMI Lazzaro Spallanzani riguardo la farmacoresistenza a tre classi in grado di predire la progressione clinica o la morte (Abs. P138). Sono stati analizzati 2 gruppi di soggetti HIV+: il primo che ha iniziato il trattamento negli anni 1999-2003 e il secondo negli anni 2004-2008. In tutti era disponibile il test di resistenza genotipico al fallimento virologico. E' emersa l'evidenza che il grado elevato di resistenza alle 3 classi tradizionali di antiretrovirali (N(n)RTI, NNRTI, PI) non è più predittiva di progressione clinica o morte per i soggetti trattati tra il 2004 e il 2008. L'associazione con una *estensive 3-class resistance* non è stata più statisticamente significativa (HR 1.79, CI 0.61-5.23, p= 0.29). La spiegazione del fenomeno è dovuta alla introduzione di nuovi farmaci con un intensa potenza virologica, quali enfuvirtide, tipranavir, darunavir, maraviroc, etravirina e raltegravir. Più della metà dei soggetti con la resistenza a 3 classi ha assunto darunavir o tipranavir.

L'introduzione di nuovi farmaci con una forte potenza virologica ha modificato l'epidemiologia delle resistenze ad HIV

Sono stati presentati alcuni studi importanti in tema di gestione clinica del test, di algoritmi interpretativi, di risposta virologica mediata dall'uso dei corecettori

Tropismo dell'HIV: impatto sulla risposta virale e gestione clinica

AM. Wensing ha presentato il *consensus statement* del pannello europeo sulla gestione clinica del test del tropismo virale (Abs. O121). Basandosi sui dati attualmente disponibili, l'impiego sia della sequenza di popolazione del V3 della proteina gp120 che del test fenotipico ESTA (Trofile® con sensibilità estesa) sono raccomandati per la gestione clinica. Per motivi squisitamente pratici, il test genotipico di popolazione è il metodo preferito in Europa.

R. Harrigan ha presentato i dati sulla calibrazione dell'algoritmo interpretativo geno2pheno per le sequenze del V3 gp120 eseguite in singolo o in triplicato (Abs. O1217). Esiste una concordanza tra g2p e test Trofile®, senza differenza tra genotipo in singolo o in triplicato. Il FPR (*false-positive rate* è la probabilità di classificare erroneamente X4- un virus R5-tropico) g2p ha mostrato una buona correlazione con il FPR clinico; il FPR >10 probabilmente escluderebbe troppi soggetti HIV+ che potrebbero beneficiare della terapia con maraviroc (MVC); il test genopico in triplicato è più accurato del test in singolo. *Caveat:* queste analisi sono state derivate dall'esame retrospettivo di trial clinici (MOTIVATE 1-2 e A4001029).

E. Seclén ha presentato dati sulla risposta virologica in soggetti HIV+ *naïve* mediata dall'uso corecettoriale prima della terapia (Abs. O124). Le analisi sono state effettuale sui soggetti arruolati nello studio ARTEN (atazanavir/ritonavir o nevirapina + tenofovir/emtricitabina). Il tropismo virale al *baseline* non si è dimostrato influenzare la risposta immunologica (CD4). Dopo 24 settimane di terapia, l'83% dei soggetti con un virus R5 *versus* il 61% dei soggetti con virus X4 hanno presentato un successo virologico con HIV-RNA < 50 cp/mL (p= 0.001). Alla 48ª settimana, le proporzioni con HIV-RNA < 50 cp/mL erano il 92% dei soggetti con un virus R5 *versus* il 77% dei soggetti con virus X4 (p= 0.009). Tra i fattori predittivi di successo virologico, ogni aumento di 10 volte dell'HIV-RNA pre-HAART ha diminuito indipendentemente le possibilità di successo alle settimane 24 e 48 (riduzione di quasi il 60%: OR 0.41, 95%CI 0.20-0.84, p= 0.014). Ogni aumento di 100 CD4/μL pre-HAART ha aumentato le possibilità di successo alla settimana 48 del 68% (OR 1.68, 95%CI 1.04-2.72, p= 0.035). L'evidenza di un virus R5-tropico pre-HAART ha raddoppiato le possibilità di successo virologico alla settimana 24 (OR 2.62, p= 0.012) come pure alla settimana 48 (OR 2.43, p= 0.061), sebbene perdendo la significatività statistica. *Caveat:* i criteri di successo virologico sono diversi da quelli stabiliti nell'intero studio ARTEN.

Hernan Valdez ha mostrato una nuova analisi del'influenza dei ceppi virali CXCR4-tropici sulla risposta virologica a MVC nei soggetti HIV+ *naïve* del trial MERIT (Abs. O125). HIV-RNA al *baseline* e l'entità dei virus CXCR4-tropici (<2.8 log10)

sono stati predittivi della risposta virologica alla settimana 48.
Se al *baseline* erano presenti virus resistenti (M184V e TAMs) in presenza di alti valori di HIV-RNA (> 5.3 log10), era probabile un fallimento con virus CXCR4-tropici portatori di M184V.
Simon Portsmouth ha re-analizzato I dati dello studio con MVC A4001078 mediante il confronto tra il test fenotipico ESTA, il sequenziamento genotipico di popolazione e la metodica ultra *deep sequencing* (UDS) 454 (Abs. P128).
Le conclusioni sono state che l'approccio tramite studio genotipico di popolazione è adeguato per analizzare la presenza dei virus con tropismo CXCR4 e che l'UDS 454 non ha aggiunto alcuna sensibilità al test.

I risultati preliminari di uno studio di intensificazione con maraviroc dimostrano significativi effetti immunologici del farmaco in pazienti *immunological non responders*

CCR5 antagonisti

S. Rusconi, a nome dei colleghi di uno studio multicentrico italiano, ha presentato i risultati preliminari di un trial di intensificazione con MVC in soggetti HIV+ *immunological non-responders* (INR) (Abs. O421).
I risultati alla settimana 12 hanno indicato un aumento non significativo del numero assoluto dei linfociti CD4, accompagnato da una differenza significativa nei linfociti CD8 tra i soggetti trattati con MVC ed i controlli, con un aumento nel braccio che riceveva MVC (p= 0.004). Il gruppo trattato con MVC mostrava un aumento delle cellule *memory* CD4 e CD8 senza una perdita significativa delle cellule CD4 *naÏve*. I livelli di cellule attivate HLA-DR+CD38+ si sono ridotti ugualmente nei 2 gruppi di soggetti, mentre il livello del *marker* di proliferazione cellulare Ki67 è diminuito nel gruppo che riceveva MVC (p= 0.06) mentre non si modificava nel gruppo di controllo. Questi dati preliminari possono fare ipotizzare un ruolo di MVC nel ridurre la morte cellulare T mediata da antigene (in questo caso HIV), possibilmente preservando la produzione di nuove cellule T. MVC ha mostrato un'eccellente sicurezza e tollerabilità, in assenza di *blips* viremici che, invece, si sono riscontrati nel gruppo di controllo.
J. Heera ha presentato i risultati a lungo termine (96 settimane) sulle cellule CD4 e CD8 nei trial MOTIVATE 1-2, MERIT e A4001078 (Lazzarin A et al, Abs. O422).
Nei trial MOTIVATE 1-2 e MERIT si è riscontrato un aumento significativo dei CD4 e CD8 nei soggetti HIV+ trattati con MVC *versus* placebo. La differenza *versus* placebo o EFV si è mantenuta in tutti e 3 i trial tra i soggetti che mostravano un successo virologico (HIV-RNA < 50 cp/mL).
Tra i soggetti che venivano arruolati nei trial MOTIVATE 1-2 e MERIT con una conta linfocitaria CD4 < 200/μL, una quota maggiore di soggetti *versus* placebo o EFV incrementava alla settimana 96 il valore dei CD4 a ≥ 200, ≥ 350 e ≥ 500/mmc.
L'insorgenza di neoplasie e di progressione clinica verso l'AIDS non era incrementata nei soggetti che ricevevano MVC.

Franco Maggiolo US di Terapia Antivirale, USC di Malattie Infettive, Ospedali Riuniti, Bergamo

Continua il dibattito sull'utilizzo della HAART come strumento di prevenzione della diffusione dell'HIV

IAS *session e hot topics*

La sessione del congresso di Glasgow co-sponsorizzata dalla IAS ha posto l'accento sull'utilizzo della HAART come strumento della prevenzione della epidemia dell'infezione da HIV. Questo argomento è stato posto all'attenzione della comunità scientifica da alcuni lavori comparsi nel corso del 2009. L'assunto su cui si basa è estremamente intrigante, ma ha posto e pone numerosi quesiti. E' indubbio che la HAART, su base individuale, abbia ottenuto risultati difficilmente descritti con altri approcci terapeutici in malattie croniche e potenzialmente letali. I dati attuali sembrano, inoltre, indicare come la soppressione della carica virale abbia un impatto positivo sul rischio di trasmissione dell'infezione. L'utilizzare una terapia con una valenza di popolazione, cioè trattare degli individui con un bene primario comunitario ha, però, notevoli implicazioni (figura 2).

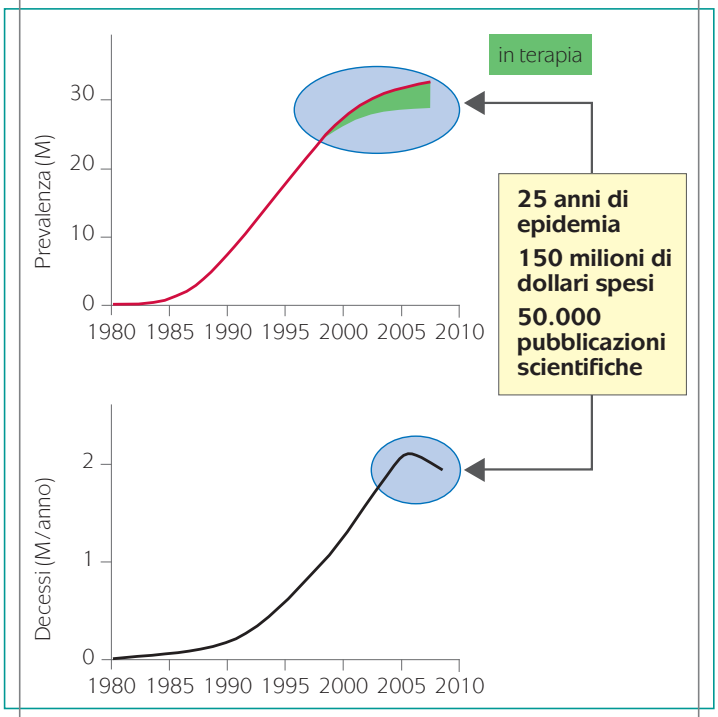
Al di là di considerazioni etiche, dal punto più strettamente medico questo approccio implica prendere in considerazione una serie di variabili che potrebbero compromettere l'esito finale quali l'aderenza alla terapia, il grado di soppressione virale ottenibile, il rischio di fallimento virologico e lo sviluppo di resistenze.

La limitazione maggiore potrebbe, però, risiedere nell'effettiva copertura terapeutica, cioè nella capacità di trattare tutti i pazienti infetti.

Si renderebbe necessario individuare precocemente le persone infette, estendere la disponibilità e la fattibilità dei test sierologici e intervenire farmacologicamente in modo molto precoce.

A questo riguardo la domanda a cui ancora manca una risposta è: quanto precoce deve essere la HAART per offrire un reale vantaggio individuale?

Figura 2 **HIV nel mondo**



www.unaids.org

Cristina Mussini Clinica di Malattie Infettive e Tropicali, Policlinico di Modena

Invecchiare con HIV

La sessione dedicata all'invecchiamento è risultata particolarmente interessante, sia per la qualità degli oratori sia per i contenuti. Il primo *speaker*, B. Powderly ha parlato del problema delle co-morbidità particolarmente rilevante con l'aumentare dell'età dei nostri pazienti. Il medico infettivologo, costituendo frequentemente l'unico medico curante, deve essere in grado per lo meno di diagnosticare l'insorgenza delle diverse patologie, quali il diabete, l'ipertensione, l'osteoporosi, problemi renali ed eventuali segni precoci di demenza (Abs. 025).

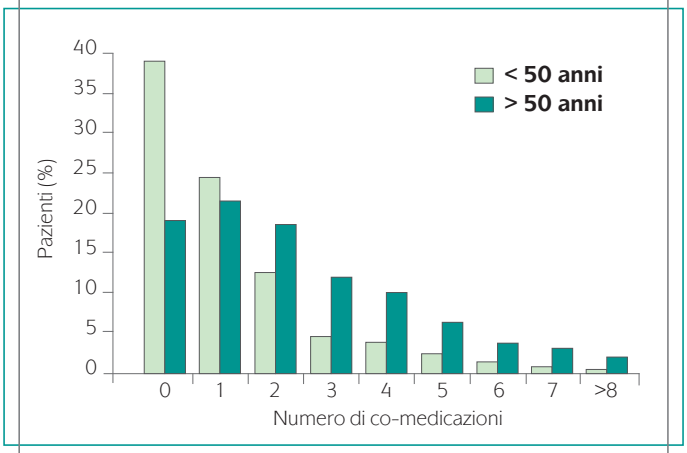
La possibile insorgenza di tali patologie ci porta direttamente al secondo *speaker*, il farmacologo D. Back, che ha parlato delle interazioni farmacologiche tra i farmaci antiretrovirali e quelli utilizzati per le diverse patologie. Il quadro che emergeva era sconfortante, nel senso che ben pochi farmaci per le co-patologie sono stati studiati e quindi si è in grado di fornire chiare informazioni al clinico (Abs. 026), a fronte di un'importante percentuale di pazienti anziani che assumono politerapie (figura 3).

Dati recenti di G. Guaraldi evidenziano come, a parità di età, il paziente con infezione da HIV abbia più co-patologie e assuma un numero maggiore di pastiglie; non è difficile immaginare quanto questo fenomeno andrà peggiorando con l'avanzare dell'età dei nostri pazienti.

La terza *speaker*, M. May della coorte CHIC, ha evidenziato come l'unico ostacolo che si frapponga attualmente tra una diagnosi d'infezione da HIV e una lunga sopravvivenza sia rappresentato da una diagnosi tardiva. Infatti i pazienti che arrivano alla diagnosi severamente immunodepressi, ma soprattutto in AIDS conclamata hanno non solo un'elevata mortalità, > 20%, ma anche una spettanza vitale inferiore (Abs. 027).

Infine, sono stati presentati da B. Payne dei dati sul danno mitocondriale indotto da farmaci antiretrovirali, che potrebbe essere alla base della cosiddetta immunosenescenza e dell'invecchiamento precoce (Abs. 028).

Figura 3 Numero di co-medicazioni in pazienti con età superiore o inferiore a 50 anni (n=1501)



Marzolini C, Elzi L. et al. and the Swiss HIV Cohort Study. Antiviral Therapy 2010

Con l'invecchiamento del paziente HIV+, il problema delle co-morbidità è sempre più rilevante ai fini della gestione integrata di questi pazienti

Maria Paola Trotta INMI "L. Spallanzani" - Roma

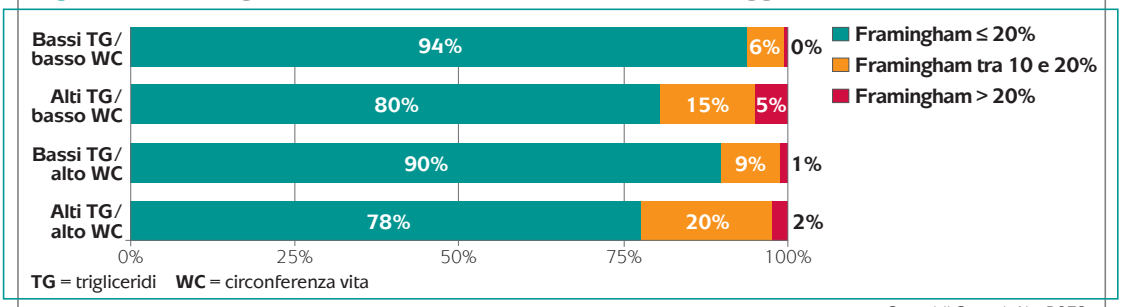
Primo piano sugli eventi avversi più frequenti nei pazienti HIV+ positivi e sulle comorbidità non AIDS-correlate emergenti

Eventi avversi e comorbidità non AIDS-correlate

Relativamente agli eventi avversi cardiovascolari, sono stati presentati due lavori relativi al possibile impatto di terapie contenenti abacavir (ABC) sull'attivazione e sull'aggregazione piastrinica (Abs. P062 e P063). Il primo lavoro, condotto da ricercatori italiani dell'Università di Perugia, è uno studio caso-controllo in cui 31 pazienti HIV-positivi in trattamento con ABC ed un ugual numero in trattamento con tenofovir (TDF) venivano confrontati a 20 soggetti HIV-positivi non trattati e a 10 controlli sani. I soggetti in trattamento con ABC mostravano un incremento significativo dei parametri di attivazione piastrinica rispetto ai soggetti trattati con TDF. Con un analogo disegno di studio, i ricercatori spagnoli confermavano un potenziale ruolo dell'ABC nell'indurre aggregazione piastrinica. Sempre di matrice spagnola un altro studio (Abs. P067) volto a quantificare la prevalenza di fattori di rischio cardiovascolari in una coorte di 216 soggetti HIV-positivi detenuti in carcere: lo studio ha dimostrato, in questo specifico *setting* di pazienti, una prevalenza del rischio di CVD a 10 anni, calcolato in base al Framingham *risk score*, pari al 5.88%. Infine, un altro studio dell'ospedale di Pescara ha dimostrato, su una casistica di 93 soggetti HIV-positivi sottoposti ad una ampia batteria di test di personalità e di cui era stata studiata l'intima-media *thickness*, il potenziale ruolo dell'alessitimia come fattore di rischio per la formazione di placche ateromasiche carotidee (Abs. P070).

In tema di eventi avversi di tipo metabolico, un ampio studio condotto nell'ambito della coorte di Modena ha posto l'attenzione sul rapporto tra incremento della circonferenza alla vita in associazione a ipertrigliceridemia (fenotipo HW, *hypertrigliceridemic-waist*: circonferenza alla vita > 90 cm, o > 85 cm nelle donne, e livelli di trigliceridi > 2.0 mmoli/l, o 1.5 mmoli/l nelle donne) e rischio cardiometabolico stimato attraverso il Framingham *Risk Score* (FRS) (Abs. P073). Rispetto ai soggetti normali, quelli con fenotipo HW avevano un rischio stimato di FRS > 20% significativamente più elevato anche in analisi multivariata (OR 10.26; 95% CI 2.17-48.58; P = 0.003) (figura 4).

Figura 4 Framingham *risk score* superiore al 20% nei soggetti con fenotipo HW



Guaraldi G. et al. Abs P073

Una serie di dati rilevanti ha riguardato il profilo metabolico in relazione all'esposizione a differenti farmaci antiretrovirali. In particolare sono stati riportati i dati preliminari dello studio METABOLIK che confrontava DRV/r (34 soggetti) vs ATV/RTV (31 soggetti), entrambi utilizzati in associazione a TDF/FTC, nei soggetti *naive* (Abs. P074). L'*end-point* primario dello studio era rappresentato dalla modifica del livello di trigliceridi alla 12° settimana. I dati non hanno mostrato differenze significative tra i due bracci in studio relativamente al profilo lipidico, né glucidico, né relativamente all'andamento dei marcatori bioumorali di infiammazione.

Uno studio retrospettivo ha invece valutato il profilo metabolico a lungo termine di terapie contenenti NVP (Abs. P081). In una coorte di 506 pazienti in terapia con NVP da un tempo mediano di 9 anni, gli autori hanno riportato una riduzione dei livelli di TG nei 19% dei soggetti che assumevano NVP dopo precedenti schemi terapeutici e nel 9% di coloro che assumevano NVP nell'ambito del primo regime di terapia. Dopo 6 anni di esposizione, la percentuale di soggetti in cui erano riscontrati valori lipidici superiori (inferiori nel caso di HDL) alla soglia NCEP per l'utilizzo di terapie antilipemizzanti era pari a 50% per TC, a 43% per TG, a 34% per LDL e a 14% per HDL. Due differenti studi hanno infine testato il profilo metabolico nell'ambito di strategie di *switch* terapeutico in soggetti con una completa soppressione virologica di HIV.

In un primo studio non randomizzato (studio NEVICOR; Abs. P079), in 130 soggetti con viremia di HIV non rilevabile da almeno 1 anno veniva modificata la terapia antiretroviale verso regimi contenenti NVP. Dopo 24 settimane di osservazione, gli autori riportano un significativo decremento dei valori di TC/HDL-c, un contestuale incremento dei valori di HDL-C e un globale miglioramento del FRS ridotto da 7.6% a 6.6%. Il secondo trial di *switch* riportato era un trial randomizzato in cui soggetti in trattamento con ABC/3TC+EFV e con viremia non rilevabile da 6 mesi che avessero livelli di TC > 5.2 mmoli/L venivano randomizzati a proseguire la terapia in atto o a cambiare nel braccio in TDF/FTC/EFV; dopo 12 settimane anche il braccio di prosecuzione della terapia con ABC/3TC+EFV passava alla terapia con TDF/FTC/EFV (Abs. P080). Nello studio sono stati arruolati 157 soggetti (78 nel braccio ABC/3TC+EFV e 79 nel braccio in TDF/FTC/EFV). Alla 12° settimana di osservazione gli autori riportavano una significativa riduzione di TC, LDL, HDL e TG nel braccio di *switch* ad TDF/FTC/EFV che veniva confermata anche dopo lo *switch* ritardato, con un relativo miglioramento anche in termini di riduzione del FRS. Una strategia innovativa non farmacologica di gestione delle iperlipemie e della sindrome lipodistrofica è stata messa a punto presso l'Ambulatorio lipodistrofie e dismetabolismi della ASL di Torino (Abs. P077). Il progetto prevedeva la gestione integrata dei disturbi metabolici da parte di diversi specialisti (infettivologo, nutrizionista, dietologo, psicologo, chirurgo plastico, fisiatra) e la partecipazione a gruppi omogenei di attività fisica *(Nordic Walking)*.

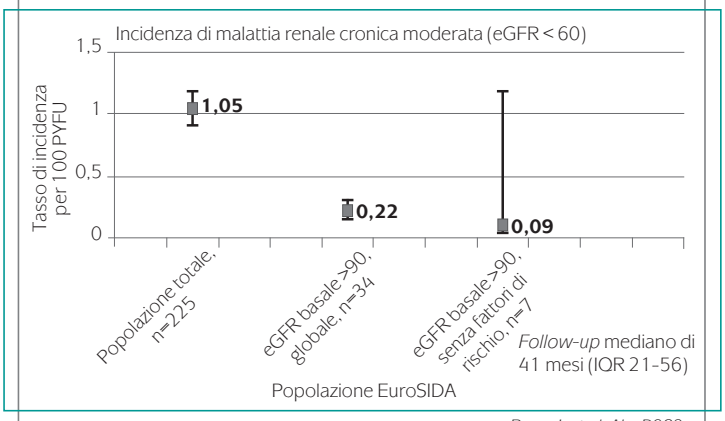
Sono state presentate diverse strategie per il controllo delle dislipidemie, sia farmacologiche che di gestione integrata del paziente

Lo studio EuroSIDA dimostra l'influenza della terapia sullo sviluppo di malattia renale cronica

Nei 38 pazienti valutabili mediante impedenziometria al *baseline* e dopo 12 settimane, i risultati mostravano un significativo decremento nel BMI *(Body Mass Index)* e BFM *(Body Fat Mass)* in 31% dei soggetti, una riduzione dei parametrici lipidici nel 31%, mentre rispettivamente il 26% e il 5% mostravano rispettivamente nessuna variazione o un incremento in termini di BMI e BFM.

Due ampie sessioni del congresso sono state riservate alla valutazione degli eventi avversi relativi al metabolismo renale e osseo. In particolare è stata riportata l'analisi aggiornata dello studio EuroSIDA relativamente alle malattie croniche renali (Abs. P082). Nell'analisi sono stati valutati 4824 soggetti HIV-positivi arruolati in EuroSIDA che avessero un funzionalità renale normale all'ingresso nella coorte. Durante oltre 15000 anni/persona di *follow-up* e un tempo mediano di osservazione di 41 (IQR 21-56) mesi, 34 soggetti (0.7%) sviluppavano una malattia renale cronica (definita come almeno due determinazioni di eGFR < 60), determinando un tasso di incidenza pari a 0.22; 95% CI 0.15-0.30 (figura 5). Tra i fattori associati allo sviluppo di malattia cronica renale, gli autori riportavano l'esposizione cumulativa a specifici farmaci antiretrovirali quali TDF, IDV, ATZ e LPV/r. Futuri studi dovranno confermare queste associazioni.

Figura 5 Incidenza di malattia renale cronica nella coorte EuroSIDA



Ryom L et al. Abs P082

Numerosi studi hanno valutato in particolare l'andamento della funzionalità renale in corso di terapia con TDF (Abs. P083; P084; P085; P086). In particolare sono stati riferiti i dati dello studio multicentrico italiano INCA (trial randomizzato che testava due differenti strategie di prima linea terapeutica con TDF/FTC + ATV/r vs TDF/FTC + EFV): gli autori riscontravano un maggior declino della funzionalità renale nei soggetti in trattamento con l'associazione di TDF/FTC con ATV/r rispetto ad EFV (Abs. P085). Nell'ambito del congresso sono stati, inoltre, riportati i dati relativi al *follow-up* ormai decennale della fase di estensione in aperto dello studio Gilead 903 (Abs. P086).

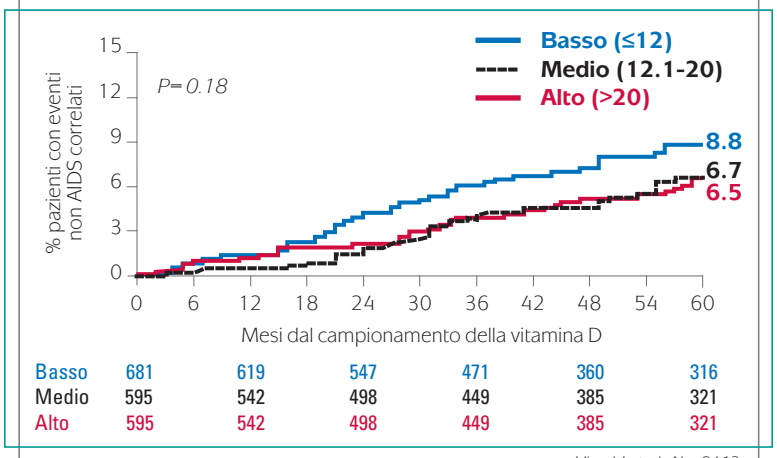
Nel corso del *follow-up* dei 127 soggetti in trattamento con TDF/FTC + EFV, il tasso di filtrato glomerulare si è mantenuto stabile (con soli 2 pazienti che hanno discontinuato il trattamento a causa di danno renale).

Relativamente al metabolismo osseo, sono stati in particolare valutati gli aspetti diagnostici, epidemiologici e patogenetici delle alterazioni del metabolismo osseo nei soggetti HIV-positivi. In merito agli aspetti diagnostici, il gruppo di Mastroianni ha confermato, in uno studio caso-controllo in cui 37 soggetti HIV-positivi venivano confrontati con 44 controlli HIV-negativi, la correlazione tra lo studio della densità minerale ossea valutata mediante DEXA e dati ottenuti mediante ultrasuoni del calcagno (QUS, *quantitative ultrasound*) (Abs. P098). Due studi inglesi hanno focalizzato sulla caratterizzazione epidemiologica delle fratture ossee in corso di infezione da HIV. Nell'ambito dello studio *cross-sectional* Probono-1 in cui 223 soggetti HIV-positivi venivano rapportati a controlli HIV-negativi (Abs. P099), la prevalenza di osteoporosi/osteopenia diagnosticata mediante DEXA era riportata pari a 13/39% nei maschi e 11/29% nelle donne, e risultava essere maggiore di circa 2.4/3.0 volte nei soggetti HIV-positivi rispetto ai controlli di pari età.

Numerosi gli studi di valutazione dell'impatto della terapia HAART sul metabolismo osseo

In una ulteriore *survey* di 859 soggetti HIV-positivi cui veniva chiesto di riportare fattori di rischio per osteoporosi/osteopenia e l'eventuale occorrenza di fratture, 271 (32%) dei soggetti riferiva almeno un episodio di frattura (per un numero totale di fratture pari a 437); in particolare, veniva riportata una distribuzione bimodale dei casi di frattura con due picchi di incidenza rispettivamente per età < 22 anni e > 34 anni (Abs. P100). In particolare relativamente al secondo picco di incidenza, un maggior rischio di fratture veniva evidenziato in relazione al fumo di sigaretta, all'esposizione a terapie cortisoniche e alla durata complessiva dell'infezione da HIV. Nell'ambito delle possibili basi patogenetiche del danno osseo in HIV, una serie numerosa di studi ha valutato il deficit di vitamina D (Abs. O413; P101; P102; P103; P104). In particolare sono stati riportati i dati della coorte EuroSIDA in cui veniva dimostrato un aumentato rischio di progressione clinica o morte nei soggetti con bassi livelli di vitamina D (Abs. O413) (figura 6).

Figura 6 Progressione di eventi non AIDS-correlati secondo i terzili di vitamina D (ng/ml)



Viard J et al. Abs O413

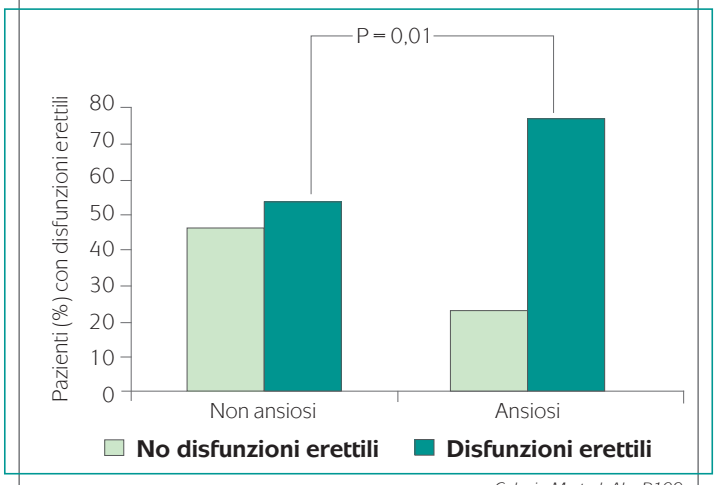
Nei pazienti HIV la disfunzione erettile è prevalente nei soggetti con disturbi d'ansia

Lo studio è stato condotto selezionando in maniera *random* 2000 soggetti di età > 16 anni che avessero almeno 1 mese di *follow-up* e almeno una determinazione di CD4 e HIV-RNA entro 6 mesi dal prelievo su cui veniva effettuata la determinazione di vitamina D. Dei soggetti valutati 714 presentavano livelli bassi di vitamina D (< 12 ng/ml), 622 soggetti avevano livelli medi (12.1-20 ng/ml) e i rimanenti 649 soggetti presentavano livelli alti di vitamina D (> 20 ng/ml).

I soggetti con livelli alti di vitamina D avevano, in analisi multivariata, un rischio ridotto del 40% di un evento morte non-AIDS correlato rispetto ai soggetti con valori bassi di vitamina D (IRR 0.60, 95% CI 0.37 to 0.098, P = 0.043).

Tra le altre presentazioni relative ad altre tipologie di eventi avversi meno studiati, è importante rilevare i due contributi italiani relativi alle disfunzioni sessuali (Abs. P109) e all'insorgenza di disturbi muscolari nei soggetti in trattamento con nuovi antiretrovirali (Abs. P111).

Figura 7 Disfunzione erettile e ansietà



Celesia M et al. Abs P109

Nell'ambito di 109 soggetti di sesso maschile sottoposti a questionario specifico per la valutazione delle disfunzioni sessuali, è stata riscontrata una elevata prevalenza, pari al 65%, di disfunzione erettile; quest'ultima risultava maggiormente frequente nei soggetti di età avanzata (78% nei soggetti con età > 50 anni vs 60%; OR 2.7; 95% CI 1.01-2.26) e nei soggetti con disturbi d'ansia (77% vs 54%; OR 3.04; 95% CI 1.3-7.12), sottolineando in maniera inequivocabile la stretta associazione tra disagio psicologico e disfunzioni sessuali (figura 7).

Infine, deve essere ricordato lo studio condotto nell'ambito della coorte CISAI-SCOLTA che, grazie al contributo di differenti centri italiani, ha documentato una aumentata prevalenza di alterazioni degli enzimi muscolari (oltre il 10%) nei soggetti HIV-positivi in trattamento con nuovi antiretrovirali quali RAL e DRV. In particolare poi i soggetti trattati con RAL sembravano riportare più frequentemente disturbi muscolari senza che tuttavia questi ultimi portassero alla discontinuazione del farmaco. Queste osservazioni dimostrano quanto sia importante la farmacovigilanza *post-marketing* nell'ambito di studi osservazionali di coorte.

Nicola Gianotti IRCCS San Raffaele, Milano

Burning issues e New Therapies

Nell'interessante sessione *Burning Issues*, è stato sottolineato che in corso di infezione da HIV più del 50% dei pazienti è affetto da osteopenia e il 15% circa da osteoporosi; naturalmente, tale problema è destinato ad aggravarsi con l'inevitabile aumentare dell'età media dei pazienti. I fattori di rischio sono gli stessi in pazienti con e senza infezione da HIV; i primi tuttavia potrebbero presentare una più accelerata evoluzione verso una riduzione della massa ossea, a causa delle terapie antiretrovirali, dell'infezione stessa e di un invecchiamento generale più precoce. Tutto ciò potrebbe ovviamente esporre a un maggior rischio di frattura, per cui è richiesta una maggiore attenzione al problema e uno sforzo nella direzione di una diagnosi precoce.
In questo senso, sembra quanto mai opportuno un trattamento precoce con vitamina D, vista anche l'elevata prevalenza di stati carenziali.

Tra gli argomenti "scottanti" l'aumento delle patologie ossee, come osteopenia ed osteoporosi

Nella sessione *New Therapies* sono stati presentati i risultati dello studio SENSE (Abs. O431), che ha mostrato come in pazienti *naive* etravirina sia associata a un minor numero di eventi avversi a carico del Sistema Nervoso Centrale rispetto a efavirenz.
Una seconda presentazione (Abs. O433) ha riguardato il nuovo NNRTI, lersivirina, che grazie a una modalità unica di legame all'enzima, mostra *in vitro* attività nei confronti delle varianti resistenti a vari altri farmaci della stessa classe (inclusa etravirina).

Le ultime due presentazioni (Abs. O434 e Abs. O435), hanno riguardato i dati preliminari di efficacia e tollerabilità del nuovo inibitore dell'integrasi S/GSK1349572, rispettivamente in pazienti *naive* (studio SPRING) ed *experienced* (studio VIKING); nel primo caso questo nuovo farmaco sembra evidenziare efficacia sovrapponibile ad efavirenz, con un migliore profilo di tollerabilità; nel secondo, in pazienti resistenti a raltegravir, il farmaco si è rivelato, a 24 settimane, efficace nella maggior parte dei casi.

Roma, 17-20 luglio 2011

IAS 2011

6th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention

Intervista al Professor **Stefano Vella**
Direttore, Dipartimento del Farmaco, Istituto Superiore di Sanità - Roma

In primo piano il trasferimento dei risultati dalla ricerca alla clinica e la messa a punto di strategie di prevenzione e terapia per i paesi a basso reddito

Cos'è Roma 2011?

E' la più grande conferenza scientifica sull'AIDS, organizzata dall'*International AIDS Society* e dall'Istituto Superiore di Sanità, che verterà sulla patogenesi, il trattamento e la prevenzione dell'infezione da HIV, e si svolgerà a Roma dal 17 al 20 luglio.
La IAS è la più importante società mondiale che si occupa di AIDS. Membri della IAS sono i più prestigiosi ricercatori e clinici, *leader* mondiali nella ricerca e trattamento dell'HIV/AIDS. Obiettivo principale è combattere l'AIDS, attraverso il dialogo, la formazione e il dibattito scientifico: la società vuole fornire una risposta ad una malattia globale, potenziando la ricerca, individuando le priorità e colmando i *gap* di conoscenza per combattere la pandemia.
Fin dai tempi di Durban, nel 2000, prima Conferenza mondiale organizzata, anche grazie all'ISS, al centro geografico dell'epidemia, il nostro obiettivo è stato quello di combattere con ogni mezzo questa malattia, per dimostrare non solo quanto la ricerca può fare se ben organizzata, ma anche la possibilità di lottare contro le diseguaglianze nell'accesso alla salute. Roma 2011, sesta Conferenza IAS, ribadirà l'impegno mondiale contro l'AIDS dopo Buenos Aires nel 2001, Parigi nel 2003, Rio de Janeiro nel 2005, Sidney nel 2007, e Città del Capo nel 2009.

Perchè ancora oggi, dopo trent'anni dall'inizio dell'epidemia, una Conferenza sull'AIDS?

Ripercorrendo la storia della terapia antiretrovirale dal 1985, anno di approvazione del primo farmaco anti-AIDS, AZT da parte della FDA, passando dal 1996, anno di introduzione della HAART, ad oggi, le opportunità terapeutiche per il trattamento dell'HIV sono notevolmente aumentate e migliorate. Rispetto a quel primo tentativo di terapia, caratterizzato da efficacia limitata nel tempo e da notevoli problemi di tossicità, grazie alla HAART è oggi possibile abbattere la carica virale e ripristinare alcune funzioni immunitarie, con una qualità di vita dei pazienti accettabile, malgrado la necessità di una terapia continua (dall'infezione da HIV, ancora, non si guarisce, anche se può essere controllata).
Questo non significa, però, "abbassare la guardia": la lotta all'AIDS deve comunque proseguire perché dall'identificazione dei primi casi di AIDS nel 1981 ad oggi, più di 25 milioni di persone nel mondo sono morte di AIDS e più di 40 milioni sono state infettate dal virus. Il calo di interesse nell'opinione pubblica significa il ritorno a comportamenti a rischio: sono sempre di più le persone che si accorgono di avere contratto il virus quando la malattia è ormai in fase avanzata.
Inoltre, non bisogna dimenticare che serve ancora un impegno globale per distribuire equamente i benefici della ricerca scientifica nel Sud del Mondo. Per la maggior parte

delle persone che vivono in tali zone, l'accesso ai farmaci antiretrovirali resta un miraggio, malgrado gli enormi sforzi fatti con la creazione del Global Fund nel 2001.

Quale il ruolo dell'istituto Superiore di Sanità Italiano nella ricerca AIDS?

Lo sviluppo della ricerca traslazionale ha permesso di trasferire rapidamente le conoscenze della ricerca di base dal laboratorio direttamente alla cura del paziente. Nella storia dell'infezione da HIV, l'Istituto Superiore di Sanità, già nel momento cruciale in cui venne messa a punto nei laboratori di ricerca la terapia di combinazione con tre farmaci antiretrovirali, ha giocato un ruolo da pioniere, utilizzando la terapia combinata nella cornice di diversi progetti sperimentale di ricerca.

Le *track* della conferenza, dedicate alla scienza di base, alle applicazioni cliniche, alle strategie di prevenzione e alle modalità operative adottate

Perché il Progetto "Verso Roma 2011"?

"Verso Roma 2011" è un programma che l'Istituto Superiore di Sanità ha disegnato e sta portando avanti, in collaborazione con la Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali (SIMIT) per promuovere e organizzare la partecipazione italiana alla Conferenza: convegni sulla ricerca, incontri istituzionali, media *tutorial*, *social responsibility* delle imprese, coinvolgimento delle associazioni, del volontariato, del mondo dello spettacolo e della politica. E' possibile vederne i contenuti sul sito: *www.roma2011.org.*

Quali saranno i temi più caldi della terapia all'HIV/AIDS al centro dell'evento di luglio?

All'interno delle diverse *track* in cui è suddiviso il programma scientifico *(Basic Sciences, Clinical Sciences, Prevention Sciences, Operations and Implementation Research)* spiccano alcuni temi di particolare attualità.

Tra questi, oltre alla possibilità (seppure ancora lontana) di "guarire" dall'AIDS, sull'uso della terapia antiretrovirale come prevenzione, sulle strategie vaccinali, sia terapeutiche che preventive, ecco alcuni argomenti sui quali la ricerca italiana potrà dire la sua:

- La semplificazione della terapia antiretrovirale. La grande quantità di farmaci e di opzioni terapeutiche sembra favorire una maggiore flessibilità nella scelta dei trattamenti e, quindi, una possibile semplificazione degli stessi, facendo attenzione a non diminuire la pressione esercitata dai farmaci sul virus e tenendo presente la loro differente capacità di raggiungere i diversi compartimenti. Considerare la situazione soggettiva di ogni paziente prima di decidere se e come tentare una semplificazione è comunque un aspetto cruciale.

La IAS 2011 come ponte tra il Nord ed il Sud del mondo, contro le ineguaglianze nell'eccesso a cure e farmaci

- **L'invecchiamento della popolazione HIV positiva, le comorbidità e le patologie non-HIV correlate. Per l'infettivologo del nuovo millennio, sta diventando sempre più complessa la scelta di quando e con quali farmaci iniziare la terapia antiretrovirale. Il ruolo delle linee guida è quello di dare dei riferimenti e degli orientamenti in questa complessità. Con l'esperienza e l'approfondimento del rapporto con il paziente, il medico sceglie le molecole da combinare nell'ottica di una personalizzazione della terapia e di una strategia a lungo termine.**

- **L'HIV nel sistema nervoso. La cronicizzazione dell'infezione da HIV, e l'aumentata aspettativa di vita dei pazienti, ha portato l'infettivologo a tornare "internista" e a dover fare i conti con le numerose comorbidità connesse all'invecchiamento, e in particolare con i disturbi neurocognitivi.**

Quali sono le aspettative per la Conferenza?

Alla Conferenza è previsto che partecipino 8000 delegati, provenienti da 130 Paesi del Mondo, rappresentando tutte le realtà di ricerca internazionali, università, organizzazioni non governative, aziende, società scientifiche, media nazionali ed internazionali. Roma, scelta tra 12 città del mondo come sede per la IAS 2011, con la sua unica storia e il suo carattere, vuole essere un "ponte" tra il Nord e il Sud del mondo: siamo sicuri che questa Conferenza rappresenterà una pietra miliare non solo per i risultati scientifici ma anche per la battaglia contro le diseguaglianze nell'accesso alle possibilità di prevenzione e ai farmaci antiretrovirali, per la prevenzione e, in generale, per migliorare la salute globale del nostro pianeta.

Boston, 27 Febbraio - 2 Marzo 2011

ReAd files

18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections

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

Molti gli spunti per la ricerca e per il dibattito futuro dalla 18th Retroconference: tra le nuove molecole e strategie terapeutiche, la presentazione nettamente più interessante ha riguardato la modifica *in vivo* di cellule linfocitarie autologhe provenienti da persone sieropositive e successivamente la reinfusione nell'individuo donatore.

J. Lalezari, della Quest di San Francisco, ha presentato i dati di una sperimentazione di fase I condotta in individui HIV+ aviremici (Abs. 46) allo scopo di testare una modificazione genica del CCR5, risultante nell'eliminazione dell'espressione del co-recettore CCR5 sulle cellule bersaglio. E' stata utilizzata una tecnica mediante Zinc-Fingers Nucleases (ZFN-M-R5-D *engraftment*) in grado di introdurre una soluzione di continuo nel gene CCR5, causando una distruzione permanente. Sono stati trattati 3 gruppi di 3 soggetti ciascuno a dosi diverse e sono stati presentati dati provenienti da 6 soggetti. Il processo di lavorazione prevede, in sintesi, la leucaferesi cioè, il trattamento *in vitro* e la reinfusione di 10-30 bilioni di cellule geneticamente modificate. E' stata eseguita con successo la modificazione di circa il 25% del co-recettore CCR5: in 5/6 soggetti si è verificato un aumento del numero dei linfociti CD4 e in 3/5 una normalizzazione (> 1) del rapporto CD4:CD8. Al giorno 14 post-infusione si è verificato l'attecchimento delle cellule modificate e il processo di *homing* delle stesse nei linfonodi.

Ha avuto luogo l'espansione delle cellule infuse, con una quota > 100%, per un processo di proliferazione e distribuzione. La reinfusione è stata ben tollerata, essendo correlata a minimi sintomi reversibili.

Sono stati presentati dati sull'analogo esperimento di distruzione del gene codificante il CXCR4 in topi umanizzati (Wilen C, Abs. 47). L'esperimento *in vitro* ha portato alla distruzione di circa il 20-40% del co-recettore CXCR4 e alla protezione dei linfociti dall'infezione con HIV-1 durante i 25 giorni di coltura.

Una nuova classe di farmaci che sta entrando nell'arena clinica (fase 2a) è rappresentata dagli inibitori dell'attacco di HIV alla cellula ospite. Il composto più avanzato è il BMS-626529 (Nettles R, Abs. 49). Il suo pro-farmaco è il BMS-663068 ed è stato somministrato QD o BID con e senza RTV. Il decremento di HIV-RNA è stato in media di 1.69 log10 cp/mL (1.59-1.77). Accanto all'incremento di CD4 e CD8 non si sono verificati eventi avversi seri. E' stata presentata la caratterizzazione dell'attività antivirale (Novicka-Sans B, Abs. 518).

Joe Eron (Abs. 151LB) ha presentato i risultati dello studio condotto con l'inibitore dell'integrasi dolutegravir (S-GSK1349572) in fase II al dosaggio di 50 mg BID su 24 soggetti. Il farmaco è risultato molto efficace in termini di riduzione di HIV-RNA (mediana -1.8 log10 cp/mL) nei soggetti con mutazione Q148HKR, senza causare eventi avversi che determinassero la sospensione del farmaco. Tre pazienti su 15 genoti-

Tra le ricerche più importanti presentate quest'anno, la modifica *in vivo* di cellule linfocitarie autologhe provenienti da sieropositivi e reinfuse nei donatori

Diversi lavori hanno valutato efficacia virologica e barriera genetica dell'inibitore dell'integrasi raltegravir

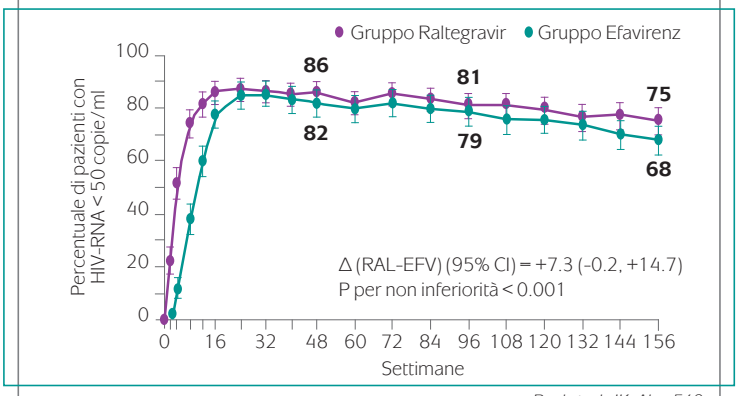
pizzabili sull'enzima integrasi hanno mostrato mutazioni aggiuntive al giorno 11 (al termine della monoterapia funzionale). L'AUC della somministrazione BID è stata 2x rispetto alla QD.

Altri temi che meritano di essere riportati sono gli studi che in vari modi coinvolgono raltegravir (RAL): la durata a 3 anni della risposta virologica, in parallelo all'aumento dei CD4 e all'ottima tollerabilità, emerge dallo studio STARTMRK (Rockstroh JK, Abs. 542) (figura 1 e 2). Nello studio di fase III QDMRK è stata dimostrata l'efficacia inferiore nei soggetti *naive* della somministrazione di RAL 800 mg QD *versus* 400 mg BID a 48 settimane (Eron J, Abs. 150LB).

Lo studio monobraccio ACTG5262 (Taiwo B, Abs. 551) ha indagato la duplice terapia RAL+DRV/r in soggetti *naive*: si sono presentati, durante 48 settimane, più fallimenti nei soggetti con HIV-RNA > 100,000 copie/mL all'arruolamento; in coloro che fallivano virologicamente, 25/28 sono stati genotipizzati per PRO e integrasi ed hanno mostrato in 5 casi iniziali mutazioni nella regione dell'integrasi. Questo studio, che presenta numerosi *caveat*, può indicare la ridotta barriera genetica di RAL e la non opportunità di iniziare la terapia con una combinazione a 2 farmaci, seppur potenti.

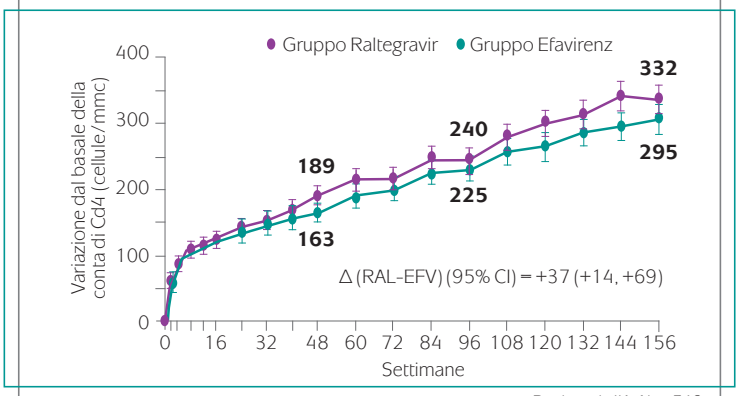
Lo studio europeo NEAT, in corso, potrebbe fornire indicazioni più sostanziose. Nell'attesa dei dati di farmacocinetica dello studio, il gruppo di Liverpool ha presentato i dati sull'interazione tra DRV/r e RAL QD e BID (Jackson A, Abs. 638) non rilevando sostanziali interazioni negative tra i 2 farmaci, che ne sconsiglino la co-somministrazione.

Figura 1 Proporzione di pazienti (IC95%) con HIV-RNA < 50 copie/ml a 156 settimane (*non completer*=fallimenti)



Rockstroh JK, Abs. 542

Figura 2 Variazione dal basale della conta di CD4 *(observed failure apporach)*

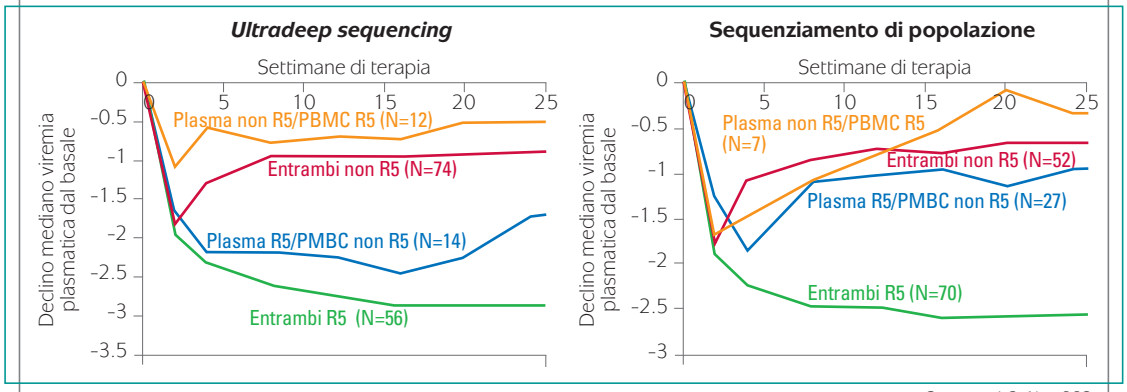


Rockstroh JK, Abs. 542

In tema di determinazione della viremia come predittore di fallimento terapeutico, il gruppo di R. Harrigan (Abs. 661), utilizzando la metodica Roche Ultrasensitive ha proposto la soglia di 250 cp/mL come *end-point* virologico per i trial clinici, mentre il gruppo di AM Geretti (Doyle T, Abs. 576), mediante la metodica Abbott, indica livelli di viremia plasmatica tra 40 e 49 cp/mL come predittori indipendenti di fallimento virologico > 400 cp/mL indipendentemente dal livello di aderenza.
La risposta alla terapia con maraviroc (MVC) è stata ulteriormente indagata con le metodiche di sequenziamento di popolazione o *ultra-deep* (UDS) sia da ViiV (Heera J, Abs. 593) che dal gruppo della British Columbia (Swenson LC, Abs. 668) con una predizione migliore della risposta virologica a partire dal plasma che dai PBMC (figura 3).
Un campo assolutamente fondamentale per i nostri pazienti e per gli infettivologi è rappresentato dalle nuove molecole anti-HCV per i soggetti coinfetti HIV-HCV: boceprevir (Sulkowski M, Abs. 115; Gordon S, Abs. 116; Barnard R, Abs. 117) e telaprevir (Sulkowski M, Abs. 146LB; van Heeswijk R, Abs. 119), che hanno mostrato risultati molto incoraggianti e che fanno ben sperare per il futuro.
Da ultimi, 2 trial sponsorizzati dall'NIH hanno riportato risultati molto positivi sulla efficacia della somministrazione di nevirapina (NVP) per 6 mesi a bimbi nati da madre sieropositiva nella riduzione del 75% nella trasmissione di HIV attraverso l'allattamento al seno (HPTN 046: Coovadia H, Abs. 123LB) e sulla somministrazione di regimi a 2 (con NVP) o a 3 farmaci (con nelfinavir), paragonati alla monoterapia con zidovudina, in grado di ridurre di oltre il 50% la trasmissione di HIV al terzo mese di vita in bambini nati da madre HIV+, la cui infezione era stata diagnosticata al travaglio (HPTN 040: Nielsen-Saines K, Abs. 124LB).

Tra gli altri temi, la determinazione della viremia come predittore di fallimento terapeutico e i risultati ottenuti con le nuove molecole anti-HCV nei pazienti coinfetti

Figura 3 Predizione della risposta virologica nei PBMC



Swenson LC, Abs. 668

La monosomministrazione di nevirapina: evidenze scientifiche

Massimiliano Lanzafame Unità Semplice Funzionale di "Diagnosi e terapia dell'infezione da HIV". U.O.C. di Malattie Infettive, Ospedale Policlinico "G.B. Rossi" Borgo Roma - Verona

Lo studio ARTEN ha dimostrato l'efficacia virologica di NVP non inferiore ad ATZ, ma con miglior profilo lipidico e miglior impatto sul colesterolo HDL e trigliceridi

Chi ha vissuto l'esperienza delle prime prescrizioni di farmaci antiretrovirali non può non ricordare le espressioni sgomente dei pazienti sieropositivi di fronte alle 20-25 compresse da ingerire al giorno suddivise in 3-4 somministrazioni nell'arco delle 24 ore.

Oggi grazie alla disponibilità di farmaci antiretrovirali caratterizzati dalla monosomministrazione, i regimi antiretrovirali sono diventati più semplici e molto più convenienti. Più di 10 antiretrovirali o combinazioni di essi sono, ad oggi, approvati per la monosomministrazione quotidiana: abacavir, didanosina, emtricitabina, lamivudina, tenofovir disoproxil fumarato, efavirenz, atazanavir, atazanavir in associazione a ritonavir, fosamprenavir in associazione a ritonavir, lopinavir/ritonavir, darunavir in associazione a ritonavir e le combinazioni abacavir/lamivudina, tenofovir/emtricitabina, emtricitabina/tenofovir/efavirenz.

Svariati studi clinici hanno documentato l'efficacia dei regimi *once-daily*, al pari di regimi con più somministrazioni giornaliere, sia in pazienti *naive* che *experienced* (1).

In termini di aderenza quattro studi hanno comparato l'aderenza nei confronti di regimi somministrati una o due volte al giorno (2, 3, 4, 5).

In tutti gli studi l'aderenza ai regimi *once-daily* era uguale o superiore all'aderenza ai regimi *twice-daily*, senza perdita di efficacia.

Per quanto concerne nevirapina, la possibilità di impiego in monosomministrazione fu inizialmente valutata in uno studio (DAUFIN *study*), i cui risultati preliminari vennero presentati alla quattordicesima edizione del CROI, tenutasi a Los Angeles nel 2007 (6).

Questo trial, randomizzato in aperto di non inferiorità, confrontava l'associazione zidovudina/lamivudina (300/150 mg) più nevirapina (200 mg) due volte al giorno *versus* lamivudina (300 mg), tenofovir (245 mg) e nevirapina (400 mg) una volta al giorno in pazienti *naive* alla terapia antiretrovirale.

I dati preliminari mostrarono un inaspettato tasso di precoce fallimento virologico nel braccio in monosomministrazione, fallimento caratterizzato da un'alta incidenza di K65R e di mutazioni di resistenza per gli NNRTI (in particolare Y181C/A).

Lo studio DAUFIN fu, quindi, prematuramente interrotto, anche se i dati presentati non erano completi e il campione in esame (71 pazienti) era esiguo.

Tutto ciò nonostante gli studi di farmacocinetica dimostrassero la possibilità di impiegare la nevirapina in monosomministrazione grazie alle sue proprietà: lunga emivita, concentrazione plasmatica allo *steady-state* largamente eccedente la concentrazione richiesta per inibire il 50% della replicazione virale *in vitro* (IC50) di ceppi virali *wild-type* isolati dai pazienti (7).

Recentemente sono stati presentati i risultati di tre studi nei quali si valutava l'efficacia e la sicurezza di nevirapina in monosomministrazione, usando la "vecchia" formulazione (ARTEN *study*) (8) o impiegando la nuova formulazione a rilascio prolungato (VERxVE *study* e TRANxITION) (9, 10).

Lo studio ARTEN, presentato come poster alla 5th Conferenza IAS dal gruppo del Prof. Soriano, tenutasi a Città del Capo (Sud Africa) nel luglio 2009, confrontò l'efficacia virologica dei due antiretrovirali, nevirapina ed atazanavir, caratterizzati da un minore impatto sul profilo

lipidico in 569 pazienti *naive* alla terapia antiretrovirale.

In questo studio prospettico i 569 pazienti furono randomizzati ad uno dei tre bracci:

1) tenofovir/emtricitabina + nevirapina 400 mg una volta al giorno (188 pazienti)
2) tenofovir/emtricitabina + nevirapina 200 mg due volte al giorno (188 pazienti)
3) tenofovir/emtricitabina + atazanavir/ritonavir (300/100 mg) una volta al giorno (193 pazienti).

L'*end-point* primario era la soppressione virologica (HIV RNA < 50 copie/ml) a 48 settimane.

Dall'analisi *(Intent-to treat)*, per l'*end-point* primario, nevirapina (due gruppi combinati) risultò non inferiore ad atazanavir boosterato (.66.8% vs 65.3%; < 50 copie/ml).

Dal punto di vista dell'incremento del numero dei linfociti TCD4 la risposta era simile (+170 cellule/mmc per nevirapina vs 185 cellule/mmc per atazanavir/ritonavir).

I pazienti nei bracci in trattamento con nevirapina avevano un miglior profilo lipidico.

Nevirapina risultava avere un miglior impatto su colesterolo HDL e trigliceridi rispetto ad atazanavir/ritonavir.

Gli eventi avvversi erano similari, mentre le discontinuazioni erano significamente più alte nei gruppi in trattamento con nevirapina (22% nel gruppo in monosomministrazione, 28% nel gruppo che assumeva nevirapina due volte al giorno rispetto al 9% dei pazienti in atazanavir/ritonavir).

Nello studio VERxVE, presentato alla 18th AIDS *Conference* (Vienna, Luglio 2010), si è confrontato la nuova formulazione di nevirapina (XR - a rilascio prolungato) nei confronti della "vecchia" formulazione (IR - a rilascio immediato).

In questo studio, randomizzato in doppio cieco, sono stati arruolati 1068 pazienti *naive* al trattamento antiretrovirale e provenienti da Stati Uniti, Europa, Africa ed Australia.

I pazienti, dopo i 14 giorni di induzione con 200 mg al giorno di nevirapina, erano randomizzati a ricevere o la formulazione a rilascio prolungato (505 pazienti) o la formulazione a rilascio immediato (506 pazienti) entrambe in associazione a tenofovir/emtricitabina.

L'*end-point* primario era l'efficacia virologica a 48 settimane (HIV RNA < 50 copie/ml).

A 48 settimane l'81% dei pazienti in nevirapina XR (409 su 505) raggiunsero l'*end-point* primario *versus* il 75.9% dei pazienti in terapia con nevirapina IR (384/506).

La nevirapina a rilascio prolungato è stata ben tollerata e non stati osservati nuovi effetti collaterali significativi. Simile è stata la frequenza, nei due gruppi, di eventi avversi (19.8% vs 24.3%), di discontinuazioni (6.3% vs 8.9%), di tossicità epatica sintomatica (1.6% vs 2.83%) e di *rash* cutanei (8.3% vs 8.7%).

La nuova formulazione ha confermato le caratteristiche di farmaco *lipid friendly* di nevirapina.

Inoltre, anche in questo studio, come nello studio ARTEN (8), si è dimostrata l'efficacia dell'associazione terapeutica nevirapina + tenfovir/emtricitabina contrariamente a quanto riportato nello studio DAUFIN (6).

Infine lo studio TRANxITION, presentato al decimo Congresso Internazionale sulla terapia dell'infezione da HIV, tenutosi a Glasgow a Novembre 2010, ha riconfermato la non inferiorità a 48 settimane, in termini di efficacia virologica, di nevirapina a rilascio prolungato rispetto

Lo studio VERxVE ha confrontato l'attuale formulazione di NVP (IR) e la nuova formulazione a lento rilascio (XR): efficacia terapeutica, tollerabilità e controllo del metabolismo lipidico sono risultati sovrapponibili

Dallo studio TRANxTION emergono la risposta virologica e la sicurezza dello *switch* da NVP IR a NVP XR *once daily*

alla "vecchia" formulazione a rilascio immediato. Nello studio in oggetto pazienti, *experienced* e soppressi da almeno 1-4 mesi, in terapia con nevirapina 200 mg due volte al giorno, in associazione a abacavir/lamivudina, tenofovir/emtricitabina o zidovudina/lamivudina, venivano randomizzati, nel rapporto di 2 a 1, a ricevere nevirapina XR 400 mg una volta al giorno o proseguire con nevirapina 200 mg due volte al giorno. Dei 443 pazienti arruolati 423 raggiunsero le 48 settimane di trattamento. Di questi 281 in nevirapina XR e 142 in nevirapina IR.
A 48 settimane l'*end-point* primario (risposta virologica sostenuta; l'HIV RNA < 50 copie/ml) fu raggiunto da 262 pazienti (88.8%) in trattamento con nevirapina XR 400 mg al giorno *versus* 131 pazienti (88.5%) che avevano continuato ad assumere la nevirapina IR 200 mg due volte al giorno. I dati di questo studio supportano la sicurezza di uno *switch* da nevirapina IR a nevirapina XR in pazienti *treatment experienced* in stabile soppressione virologica. In conclusione, la possibilità di avere in commercio una nuova formulazione di nevirapina offrirà la possibilità di regimi *once daily* potenti, efficaci e *lipid friendly*.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. **Molina JM.** Efficacy and safety of once-daily regimens in ther treatment of HIV infection. *Drugs 2008; 68:567-578.*
2. **Molina JM, Journot V, Morand-Joubert L, et al.** Simplification therapy with once-daily emtricitabine, didanosine, and efavirenz in HIV-1 infected adults with viral suppression receiving a protease inhibitor-based regimen: a randomized trial. *J Infect Dis 2005; 191:830-9.*
3. **Molina JM, Podsadecki TJ, Johnson MA, et al.** A lopinavir/ritonavir-based once-daily regimen results in better compliance and is non-inferior to a twice-daily regimen through 96 weeks. *AIDS Res Hum Retroviruses. 2007; 23:1505-14.*
4. **Sosa N, Hill-Zabala C, Dejesus E, et al.** Abacavir and lamivudine fixed-dose combination tablet once daily compared with abacavir and lamivudine twice daily in HIV-infected patients over 48 weeks (ESS30008, SEAL). *J Acquir Immune Defic Syndr. 2005; 40:422-7.*
5. **Saag MS, Cahn P, Raffi F, et al.** Efficacy and safety of emtricitabine vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naive patients: a randomized trial. *JAMA. 2004; 292:180-9.*
6. **Rey D, Schmitt M, Hoisey G, et al.** Early virologic non-response to once daily combination of lamivudine, tenofovir and nevirapine in antiretroviral naive HIV-infected patients: preliminary results of the DAUFIN study. *14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Los Angeles, 2007. Abstract 503.*
7. **Cooper CL, van Heeswijk RP.** Once-daily nevirapine dosing: a pharmacokinetics, efficacy and safety review. *HIV Med 2007; 8:1-7.*
8. **Soriano V, Koppe S, Mingrone H, et al.** Prospective comparison of nevirapine and atazanavir/ritonavir both combined with tenofovir DF/emtricitabine in treatment-naïve HIV-1 infected patients: ARTEN study week 48 results. *5th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, 2009, Poster LBPEB07.*
9. **Gathe J, Bogner J, Santiago S, et al.** Comparison of 48 week efficacy and safety of 400 mg QD nevirapine extended release formulation (Viramune XR) versus 200 mg BID nevirapine immediate release formulation (Viramune IR) in combination with Truvada in antiretroviral (ARV) naïve HIV-1 infected patients (VERxVE). *XVIII International AIDS Conference, Vienna, 2010, Abstract THLBB202.*
10. **Arasteh K, Ward D, Plettenberg A, et al.** 48 Wk Efficacy and Safety of switching Virologically Stable HIV-1 Patients from Nevirapine IR 200 mg BID to Nevirapine XR 400 mg QD (TRANxITION). *Journal of the International AIDS Society 2010, 13 (Suppl 4): P45.*

Management terapeutico dei pazienti con epatite B cronica in trattamento con lamivudina

Valentina Svicher, Carlo-Federico Perno Università degli studi di Roma "Tor Vergata"

La lamivudina è stato il primo farmaco antivirale approvato per il trattamento dell'epatite B cronica. La sua introduzione nella pratica clinica ha rappresentato una svolta importante che ha consentito di migliorare il controllo della replicazione virale e dell'epatopatia associata a tale evento. Rispetto ai farmaci di ultima generazione, la lamivudina ha però una potenza inferiore, ed è dotata di una minore barriera genetica alla resistenza (1, 2) (figura 1).

I profili di resistenza alla lamivudina sono alquanto complessi già nelle fasi precoci del fallimento virologico (3) (figura 2) e, inoltre, possono rendere il virus insensibile anche ad altri farmaci anti-HBV, "bruciando" importanti opzioni terapeutiche future.

Poiché la lamivudina è stata per molti anni l'unico farmaco per la cura dell'epatite B cronica, gran parte dei pazienti con epatite B cronica che richiedevano il trattamento dell'infezione, ha ricevuto tale farmaco.

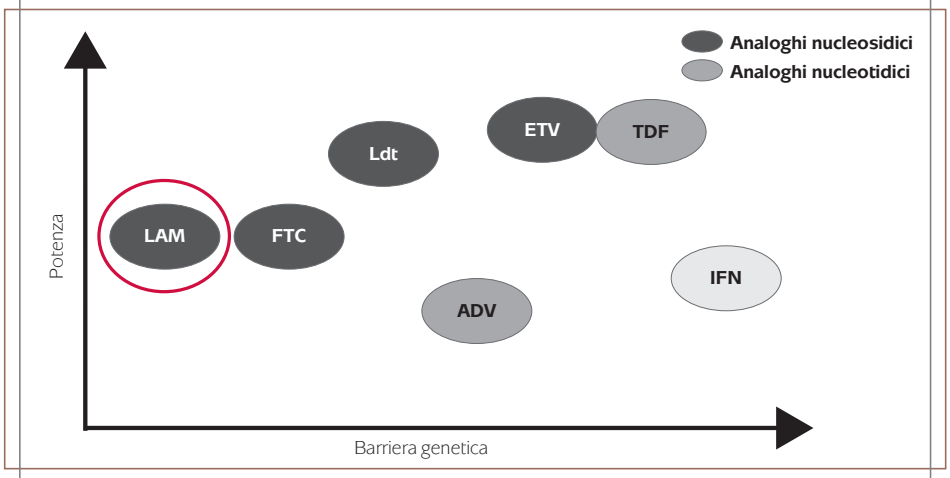
Numeri alla mano, la maggioranza di essi, nell'arco di 6 anni, ha sviluppato resistenza a lamivudina, e pertanto necessita di un nuovo trattamento.

Data la complessità dei profili di resistenza alla lamivudina (in grado di alterare l'efficacia di praticamente tutti i farmaci anti-HBV, a seconda delle mutazioni sviluppatesi), la scelta del nuovo regime terapeutico è spesso ardua e deve essere effettuata in modo razionale, con molto cura e attenzione. In questo contesto il test di resistenza può fornire un valido aiuto per la costruzione del nuovo regime terapeutico.

Stante il rischio elevato di fallimento a lamivudina, con conseguente resistenza crociata ad

Il *pro-active switch* si configura dal punto di vista virologico come un approccio razionale ai pazienti trattati con lamivudina per il rischio elevato di resistenze

Figura 1 Potenza e barriera genetica alla resistenza per i diversi farmaci anti-HBV. La lamivudina è il farmaco dotato di potenza minore e bassa barriera genetica alla resistenza



Adattato da Soriano et al., 2008

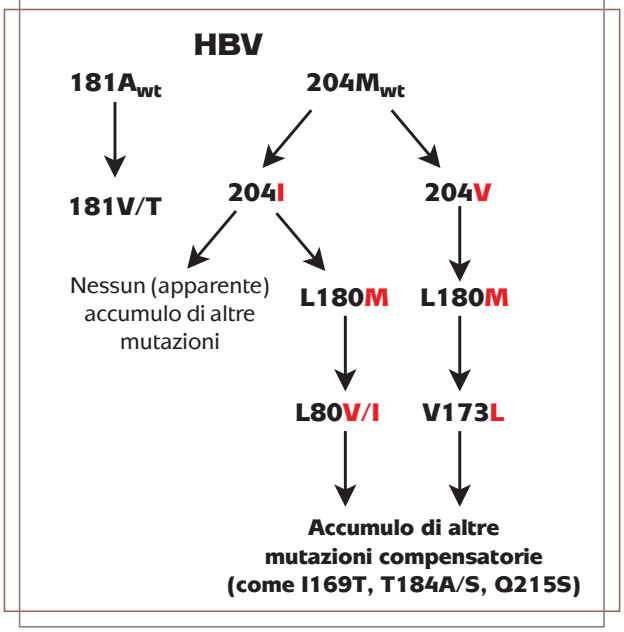
La sostituzione di lamivudina con un farmaco più potente e ad elevata barriera genetica è attuata quando la viremia si mantiene ancora non rilevabile per prevenire il fallimento virologico

altri farmaci, una strategia terapeutica innovativa per la gestione dei pazienti trattati con la lamivudina è rappresentata dal cosiddetto *pro-active switch,* che prevede la sostituzione di un farmaco meno potente e a minor barriera genetica (quale lamivudina) con un farmaco più potente e con una maggiore barriera genetica, prima ancora che il farmaco stesso fallisca e generi resistenza. Tale sostituzione è, infatti, attuata quando la viremia si mantiene ancora non rilevabile al fine di prevenire in modo mirato il fallimento virologico.

Non tutti sono d'accordo sull'applicazione routinaria del *pro-active switch*. Pertanto, ai fini di scelte basate su fattori concreti, è opportuno ripercorrere gli elementi "virologici" alla base dello sviluppo di resistenza

La viremia *undetectable* non è sinonimo di azzeramento della replicazione virale. Soprattutto in corso di trattamento con farmaci meno potenti (tra cui anche lamivudina), la replicazione virale può continuare a livelli contenuti, al di sotto della soglia rilevabile dalle metodiche disponibili ad oggi per la quantificazione dell'HBV-DNA. In corso di trattamento sub-ottimale, questa replicazione residua può favorire la comparsa di ceppi resistenti che, nel tempo, prendono il sopravvento causando il tipico *rebound* viremico che contraddistingue il fallimento virologico conclamato.

Figura 2 Profili di resistenza alla lamivudina in HBV. I profili di resistenza alla lamivudina in HBV sono complessi e coinvolgono diverse mutazioni primarie e numerose mutazioni compensatorie



La comparsa di mutazioni è pertanto un epifenomeno di eventi che, a livello virologico, avvengono ben prima del fallimento, e che quindi possono essere controllati con approcci "preventivi": la sostituzione del farmaco meno potente con uno potente e ad alta barriera genetica è appunto un sistema "preventivo", cruciale per ridurre ai minimi termine la replicazione ed azzerare la probabilità di comparsa di ceppi farmacoresistenti. Ciò garantisce alte probabilità di mantenimento del successo virologico a lungo termine, preservando il panorama delle opzioni terapeutiche disponibili.

Oggi non abbiamo a disposizione elementi in grado di aiutarci, in modo probante, nell'identificazione dei pazienti a rischio di fallimento a lamivudina. Un fattore potrebbe essere la comparsa, saltuaria, di *blip* viremici durante il successo virologico, un altro lo *status* di malattia avanzata (che notoriamente si accompagna a percentuali di fallimento maggiori); un altro, infine, la riportata scarsa aderenza del paziente alla terapia, che sicuramente favorisce la resistenza. In tutti questi casi, il *pro-active switch* rappresenta un'opzione da prendere seriamente in considerazione. In altre situazioni della *routine* clinica, mancano elementi definitivi, pertanto la scelta del clinico deve basarsi sul buon senso, sulle conoscenze riguardo l'evolutività del virus e della malattia, e sulla collaborazione del paziente.

Un recente studio ha mostrato come nei pazienti trattati con lamivudina con HBV DNA <12IU/ml, la presenza di mutazioni associate a resistenza è ancora limitata, ed in ogni caso non coinvolge mutazioni associate a resistenza ai nuovi farmaci anti-HBV tra cui entecavir (3). Non vi è pertanto alcuna preclusione nell'uso di entecavir nel *pro-active switch* da lamivudina, anzi la sua potenza intrinseca e la barriera genetica lo indicano come uno dei farmaci di scelta, oltre a tenofovir, in tale procedura terapeutica.

In conclusione, il *pro-active switch* con farmaci potenti ed alta barriera genetica si configura da un punto di vista virologico come un approccio terapeutico con un forte razionale nei pazienti trattati con lamivudina, al fine di garantire il successo virologico a lungo termine e preservare integro il panorama delle opzioni terapeutiche disponibili.

La potenza intrinseca e la barriera genetica di entecavir lo indicano come uno dei farmaci di scelta nella strategia di *pro-active switch* da lamivudina

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. **Ghany M, Liang TJ.** Drug targets and molecular mechanisms of drug resistance in chronic hepatitis B. Gastroenterology. *2007 Apr;132(4):1574-85.*
2. **Ghany MG, Doo EC.** Antiviral resistance and hepatitis B therapy. *Hepatology. 2009 May; 49(5 Suppl): S174-84.*
3. **Svicher V, Alteri C, Gori C, Salpini R, Marcuccilli F, Bertoli A, Longo R, Bernassola M, Gallinaro V, Romano S, Visca M, Ursitti A, Feasi M, Micheli V, Angelico M, Cassola G, Parruti G, Gubertini G, De Sanctis GM, Ceccherini-Silberstein F, Cappiello G, Spanò A, Perno CF.** Lamivudine-resistance mutations can be selected even at very low levels of hepatitis B viraemia. *Dig Liver Dis. 2010 Dec; 42(12):902-7. Epub 2010 Jun 19.*

Faculty

ReAd files

Resistenza e Adesione alle terapie nella cura dell'AIDS

direttore scientifico M. Moroni, Milano

comitato di redazione

A. Antinori, Roma
C. Balotta, Milano
T. Bini, Milano
S. Bonora, Torino
M. Borderi, Bologna
R. Bruno, Pavia
A. Castagna, Milano
A. Gori, Monza
S. Lo Caputo, Firenze
F. Maggiolo, Bergamo
G.C. Marchetti, Milano
L. Meroni, Milano
L. Milazzo, Milano
L. Monno, Bari
C. Mussini, Modena
L. Palmisano, Roma
M. Puoti, Brescia
S. Rusconi, Milano
V. Svicher, Roma
M. Viganò, Milano

comitato scientifico

M. Andreoni, Roma
G. Angarano, Foggia
A. Antinori, Roma
S. Antinori, Milano
G. Antonelli, Roma
C. Balotta, Milano
S. Bonora, Torino
C. Boucher, Utrecht (NL)
L. Calza, Bologna
G. Carosi, Brescia
A. Castagna, Milano
R. Cauda, Roma
M. Clementi, Milano
M.M. Clerici, Milano
A. Cossarizza, Modena
R.T. D'Aquila, Nashville (USA)
A. d'Arminio Monforte, Milano
A. De Luca, Roma
A. De Rossi, Padova
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
G. Tambussi, Milano
C. Torti, Brescia
S. Vella, Roma
C. Viscoli, Genova
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 (readfiles@effetti.it).
Il Comitato di Redazione si riserva di valutarne la pubblicazione sulla testata.

editore

Editore: effetti © srl
Via Gallarate, 106 - 20151 Milano
www.effetti.it - www.readfiles.it
tel. 02 3343281 - Fax 02 38002105
Direttore Responsabile: F. Tacconi
Coordinamento editoriale: C. Balotta, L. Meroni
Coordinamento redazionale: A. Invernizzi, M. Luciani
Impaginazione: M. Compostini
Segreteria di Redazione: E. Valli
Stampa: Magicgraph srl - Via Galvani, 2 - 21052 Busto Arsizio (VA)

ReAd files

ReAd files

Resistenza e Adesione alle terapie nella cura dell'AIDS

ReAd files

Resistenza e Adesione alle terapie nella cura dell'AIDS

Major Sponsor:

Abbott Virology

Bristol-Myers Squibb Company

GILEAD

MSD

ViiV Healthcare

Altri Sponsor:

Boehringer Ingelheim