Dicembre 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: 9788887052534
Direttore Scientifico: M. Moroni
Direttore Responsabile: F. Tacconi
Coordinamento redazionale: C. Balotta, A. Invernizzi, M. Luciani, L. Meroni, L. Milazzo, A. Passoni, S. Rusconi
Stampa: Magicgraph srl
Via Galvani, 2 - 21052 Busto Arsizio (VA)

www.readfiles.it

ReAdfiles

Numero 4

Resistenza e Adesione alle terapie nella cura dell'infezione da HIV e da Virus Epatitici

editoriale

Resistenza e Adesione: dall'ambito HIV alle nuove prospettive nelle infezioni da virus epatitici

Mauro Moroni

Quando è sorta la Rivista "Resistenza" e "Adesione" esprimevamo due tra i temi, i problemi e i timori più rilevanti per i Medici e per i Ricercatori dedicati alla cura delle persone HIV-positive. Allora i farmaci si contavano sulle dita di una mano, le possibili associazioni sinergiche erano limitatissime. Lo sviluppo di resistenze in corso di trattamento, un evento costantemente dietro l'angolo. La perfetta adesione, il miglior antidoto.

A distanza di molti anni, le opzioni terapeutiche sono divenute numerose e le singole molecole sono state migliorate sotto il profilo della potenza, tollerabilità e farmacocinetica. Nel contempo, è enormemente dilatata l'aspettativa di vita per le persone HIV-positive, mentre si è rimasti al palo per quanto concerne le possibilità di eradicare l'infezione. Nella prospettiva di decenni di trattamento, "Resistenza" e "Adesione" ritrovano quindi l'iniziale rilevanza, continuando a rappresentare "timoni" di riferimento e ad offrire temi per approfondimenti scientifici.

La storia della terapia ARV è oggi un paradigma moderno e innovativo che sta facendo scuola. Gli importanti progressi nel trattamento delle epatiti virali, che già oggi sono una realtà ricca di ulteriori promettenti prospettive, ne sono il più chiaro esempio. HIV e virus epatitici B e C condividono più di un aspetto in comune. Li condividono sotto il profilo epidemiologico, patogenetico e clinico. Recentemente li condividono anche sotto il profilo del trattamento farmacologico e dei pro-

percorsi ragionati HIV

2 Terapia antiretrovirale oggi: cosa possiamo fare in più rispetto al 1996? A. Lazzarin
4 La triplice terapia è un dogma per tutti e per sempre? La via dei regimi privi di nucleosidici N. Gianotti
10 HAART con tre farmaci: per molti ma non per tutti. L'efficacia immunologica G. Marchetti, C. Tincati
13 La penetrazione nei santuari A. Calcagno
15 La scelta del paziente C. Mussini
17 Gli aspetti virologici M. Andreoni
20 Il costo per il paziente S. Lo Caputo
22 Proposte di sequenziamento e monitoraggio A. Di Biagio, G. Secondo
25 Concetti metodologici di analisi E. Ricci
29 Terapia antiretrovirale oggi: cosa manca? F. Maggiolo
31 Le nuove Linee Guida Italiane HIV A. Lazzarin

percorsi ragionati HCV

33 Epatite acuta C: diagnosi e trattamento T. Santantonio
35 Epatite cronica C: inquadramento del paziente da trattare M. Fraquelli
36 Le indicazioni per il trattamento M. Viganò
37 La terapia di prima linea R. Bruno
40 Il ritrattamento del paziente: quando e come V. Calvaruso, A. Craxì
41 Il paziente con cirrosi e il paziente in lista per OLT A. Aghemo, G.M. Prati
42 Le popolazioni speciali R. Rossotti, M. Puoti
47 L'ottimizzazione della terapia anti HCV M. Zuin
48 Questioni aperte nell'epatite cronica C G.B. Gaeta

pratica clinica 51
meeting report 56
hot news 64

blemi che ne derivano, tra i quali, preminenti, l'ADESIONE alle prescrizioni e la selezione di mutanti RESISTENTI.
ReAd Files è una rivista prevalentemente monografica intesa a far chiarezza sui temi più attuali e controversi nell'ambito dell'infezione da HIV, attraverso i contributi di *Opinion Leader* di sicura affidabilità professionale e specifiche competenze. L'interesse e la complessità che oggi investono la gestione della patologia epatica da virus epatitici ha indotto ReAd Files a farsene carico.
Già da questo numero, il sottotitolo della Rivista è cambiato in ***"Resistenza e Adesione alle terapie nella cura dell'infezione da HIV e da Virus Epatitici"***. Di conseguenza, all'attuale Comitato Scientifico e Comitato di Redazione si sono affiancati altri Esperti nel vasto panorama delle epatiti virali. In particolare, il Comitato di Redazione, l'organo più "operativo" della Rivista, si articola in due aree, HIV e Virus Epatitici, rispettivamente coordinate dal sottoscritto e dal Prof. Mario Rizzetto, che ReAd Files ringrazia per la espressa disponibilità.
E' con viva soddisfazione che ReAd Files annuncia l'innovazione, che dal 2012 prevede anche un *restyling* grafico, nella fiducia di andare incontro, con un valida risposta, alle numerose sollecitazioni giunte dai suoi lettori e ad un'obiettiva esigenza, di fronte ad importanti e promettenti progressi.

Adriano Lazzarin
Dipartimento di Malattie Infettive, Università Vita Salute, San Raffaele, Milano

Terapia antiretrovirale oggi: cosa possiamo fare in più rispetto al 1996?

Dal 1996 ad oggi, nella pratica clinica, lo scenario del trattamento antiretrovirale è cambiato praticamente tutto, ad eccezione della regola-base che la terapia contro l'HIV deve essere una combinazione a tre farmaci verosimilmente assunta a vita.
Da allora, non solo sono completamente diverse le condizioni cliniche dei pazienti trattati, nei quali il successo immuno-virologico supera l'80%, ma anche i farmaci di cui disponiamo sono in larga misura differenti. Infatti, le 7-8 molecole di comune uso nel 1996, oggi non vengono più utilizzate se non in *fixed doses combination* o con finalità differenti (ritonavir come *enhancer* per altri inbitori delle proteasi) e quelle di uso corrente oggi (7-8) sono state sviluppate successivamente.
L'elevato *standard* di efficacia oggi raggiunto è dovuto al progressivo miglioramento del *mix* potenza-tollerabilità-*convenience*, non solo delle singole molecole via via immesse in commercio, ma anche delle combinazioni tra esse.
Più lentamente si sta mettendo in moto un processo di cambiamento delle strategie di intervento: mentre per il trattamento dei pazienti *naive* vale la vecchia regola del *backbone* con 2 nucleotidici più un terzo farmaco, una rinnovata prassi standardizzata è in uso nei casi

di fallimento terapeutico (cambio precoce della cART, guidata da GSS o PSS con almeno 2 farmaci attivi, meglio se appartenenti ad una nuova classe).
Lo *switch* per tossicità, che ha avuto momenti di maggiore enfasi in un recente passato (timidinici vs non-timidinici, inibitori delle proteasi di prima generazione vs inibitori delle proteasi di 2° generazione o NNRTI), oggi vive una fase di stallo, per la mancanza di comprovate soluzioni in proposito.
Gli effetti collaterali a lungo termine sulla funzione renale e sul metabolismo osseo di tenofovir e la discussa insidia di aumentare il rischio di complicanze cardiovascolari di abacavir danno, però, sempre più consistenza alla logica dei regimi NUCS-*sparing*. In questi ultimi anni alcuni studi clinici sono stati condotti per esplorare l'efficacia di regimi NUCS-*sparing* nei pazienti *naive,* che hanno come protagonisti i PI potenziati con ritonavir sia da soli (Studio MONARK con lopinavir/r), che associati a farmaci di nuova generazione (raltegravir e maraviroc).
In temini di efficacia, gli studi in teoria più promettenti (PROGRESS e ACTG 5262), che impiegano rispettivamente lopinavir/r o darunavir associati a raltegravir nel gruppo NRTI-*sparing,* hanno dato il primo un risultato convincente (efficacia sovrapponibile al braccio di controllo), mentre il secondo ha messo in luce un maggior numero di fallimenti virologici dovuti a resistenze agli inibitori dell'integrasi, nei pazienti trattati con raltegravir.
Più interessanti i risultati degli studi pilota che hanno impiegato i PI/r con un CCR5 antagonista nei pazienti con virus R5 tropico. Nello studio A4001078 (atazanavir + maraviroc) e nello studio VEMAN (lopinavir/r + maraviroc) la risposta virologica è risultata sovrapponibile a quella del regime *standard* e quella immunologica superiore.
Sia per i PI/r + raltegravir che per i PI/r + maraviroc sono in corso studi di più ampie dimensioni (NEAT1 e A4001095), finalizzati a confermare o meno i risultati preliminari finora ottenuti.
Non dobbiamo, peraltro, dimenticare che i regimi NRTI-*sparing* dovranno avere come presupposto fondamentale per considerarne l'uso nella pratica clinica la riduzione di tossicità, dato che ancora non si può evincere dagli studi sopracitati ed è chiaro che sarà necessario un tempo di osservazione più lungo, su un maggior numero di casi, per arrivare a conclusioni sul posizionamento degli NRTI-*sparing regimen* nella terapia dei pazienti *naive*.
Nei casi con viremia soppressa con CD4 > 350 cellule/mmc da tempo (> 12 mesi), la più abituale NUCS-*sparing strategy* (monoterapia con PI/r) ha dato risultati convincenti e convergenti ed appare una delle più intriganti prospettive di riduzione del rischio di tossicità a lungo termine.
Il risparmio di entrambi gli analoghi nucleos(t)idici o di almeno uno di essi (abacavir o tenofovir) sembra avere concrete prospettive di realizzazione nella pratica clinica. Rispetto al 1996, paradossalmente, oggi appare ancora più utopistico lo *slogan* che accompagnava allora il lancio delle HAART: l'eradicazione dell'infezione da HIV.
Il fattore tempo, come alcuni modelli matematici lasciavano pensare, non si è dimostrato sufficiente ad eliminare con i farmaci il virus in forma latente. La capacità di nascondersi e di creare le condizioni che ne consentano la sopravvivenza ha reso impenetrabili i *reservoir,* anche intensificando la cART.
Il controllo "funzionale" della replicazione virale, compatibile con una "quasi normale" sopravvivenza dell'ospite, è un obiettivo relativamente realistico; l'eradicazione del virus necessita, invece, di un radicale cambiamento non solo dell'armamentario terapeutico di cui attualmente disponiamo, ma anche delle strategie di intervento e le prove per verificarne la praticabilità sono solo agli inizi.

Nicola Gianotti
Dipartimento di Malattie Infettive, Università Vita Salute S. Raffaele, Milano

La triplice terapia è un dogma per tutti e per sempre? La via dei regimi privi di nucleosidici

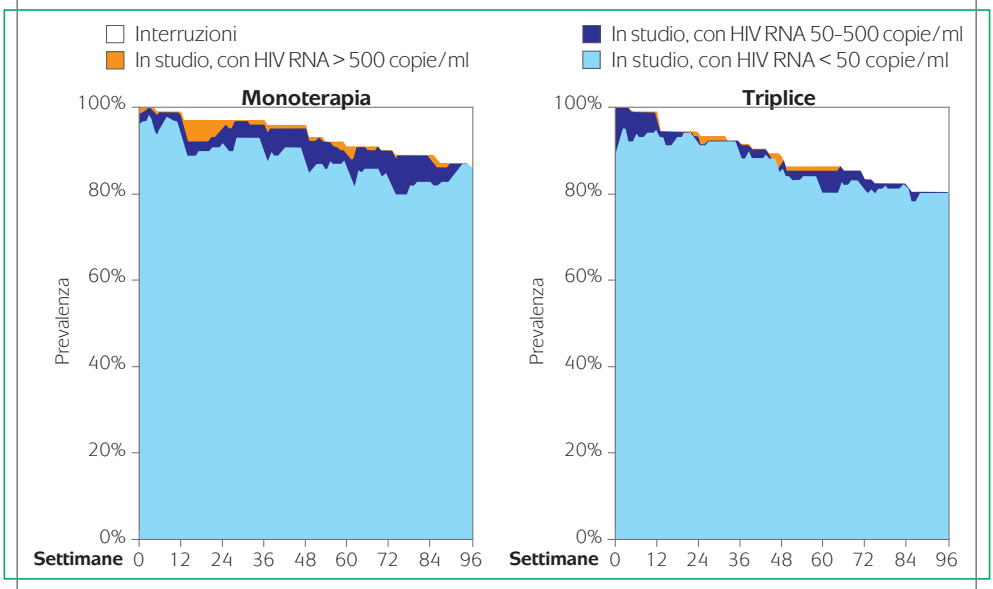
Gli inibitori della proteasi boosterati rispondono ai requisiti richiesti per l'uso in monoterapia: potenza, tollerabilità, alta barriera genetica

Il problema della tossicità a lungo termine degli analoghi nucleosidici (NRTI) è sempre più sentito, ma per poter immaginare di trattare per lungo tempo i pazienti con infezione da HIV con regimi privi di NRTI occorre poter disporre di farmaci molto potenti, dotati di buona tollerabilità complessiva e alta barriera genetica. Gli inibitori della proteasi (PI), somministrati con *booster* di ritonavir (PI/r), sembrano soddisfare in generale queste caratteristiche e, per questo motivo, sono stati oggetto di studi per valutarne l'impiego in monoterapia, o in associazione a farmaci dotati di elevata potenza, ma appartenenti a classi differenti da quella degli NRTI (es. inibitori dell'integrasi e antagonisti del CCR5).

Monoterapia con PI/r

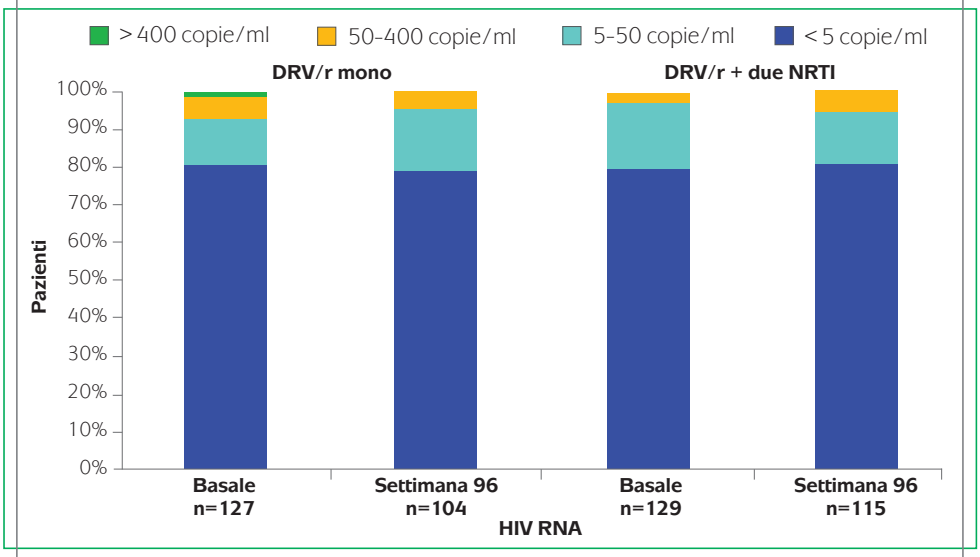
Lo studio OK04 (1) è stato condotto in 205 pazienti con precedente esperienza di terapia antiretrovirale, in trattamento con lopinavir/r (LPV/r) e 2 NRTI e HIV RNA < 50 copie/ml da almeno 6 mesi, randomizzati a proseguire il regime in atto o a proseguire con una monoterapia con LPV/r. Dopo 48 settimane, la percentuale di pazienti con HIV RNA < 50 copie/ml era lievemente superiore (90% contro 85%) nel gruppo trattato con tre farmaci, anche se la differenza non è risultata essere statisticamente significativa. Il recupero immunologico e la tossicità farmacologica non sono stati significativamente differenti nei due bracci (figura 1).

Figura 1 Studio OK04. Interruzioni del trattamento e risposta virologica-analisi *"as-treated"* utilizzando due soglie di HIV RNA: 50 copie/ml e 500 copie/ml



Pulido F et al, AIDS 2009

Figura 2 Studio MONET. Valori di HIV RNA al basale e dopo 96 settimane di trattamento



Nieger A et al, IAS 2009

L'analisi degli studi condotti con PI/r in monoterapia dimostra efficacia duratura, rischio minimo di selezione di resistenze, bassa tossicità e riduzione sensibile dei costi

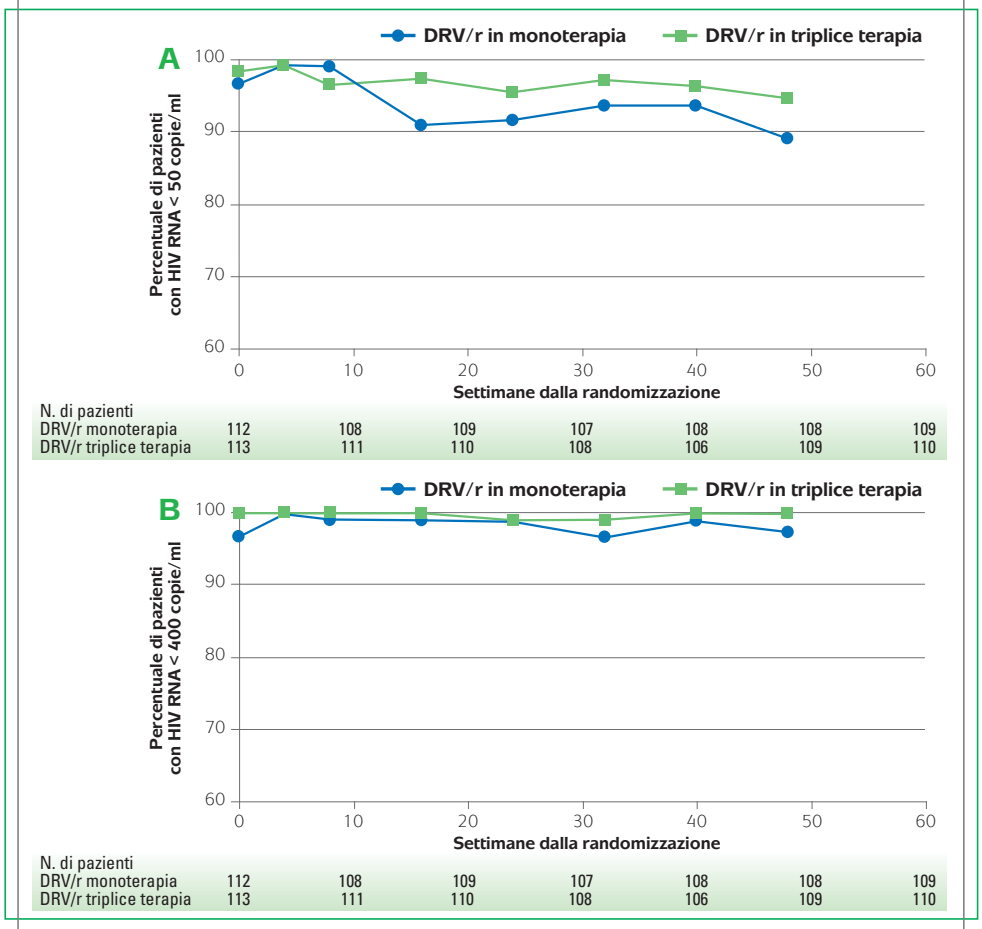
Nello studio MONET (2), pazienti virologicamente soppressi sono stati randomizzati a darunavir/r (DRV/r) 800/100 mg QD in monoterpia o a proseguire una ART con DRV/r e 2 NRTI. La monoterapia è risultata virologicamente non inferiore alla ART dopo 48 settimane, ma non dopo 96 settimane di *follow-up* (77.9% dei pazienti con HIV RNA < 50 copie/ml nel braccio monoterapia, rispetto all'82.1% nel braccio ART nell'analisi primaria di efficacia) (figura 2).

Tabella 1 Monoterapia con PI/r

Vantaggi	Svantaggi	Commenti
Risparmio tossicità da nucleosidici (da documentare)	Efficacia virologica lievemente inferiore rispetto ai regimi di triplice basati su PI/r	"Costo" del fallimento trascurabile (i pazienti rispondono alla reintroduzione degli analoghi nucleosidici)
Risparmio costi		Al momento, l'unico vantaggio realmente evidente è la riduzione dei costi
Efficace nella grande maggioranza dei pazienti		

Iniziare la monoterapia con PI/r dopo che si è ottenuta soppressione virologica, e in pazienti con nadir di CD4+ >100 cellule/mmc, garantisce un maggiore successo

Figura 3 Studio MONOI. Proporzione di pazienti con HIV RNA < 50 e < 400 copie/ml in analisi *"intent-to-treat"*

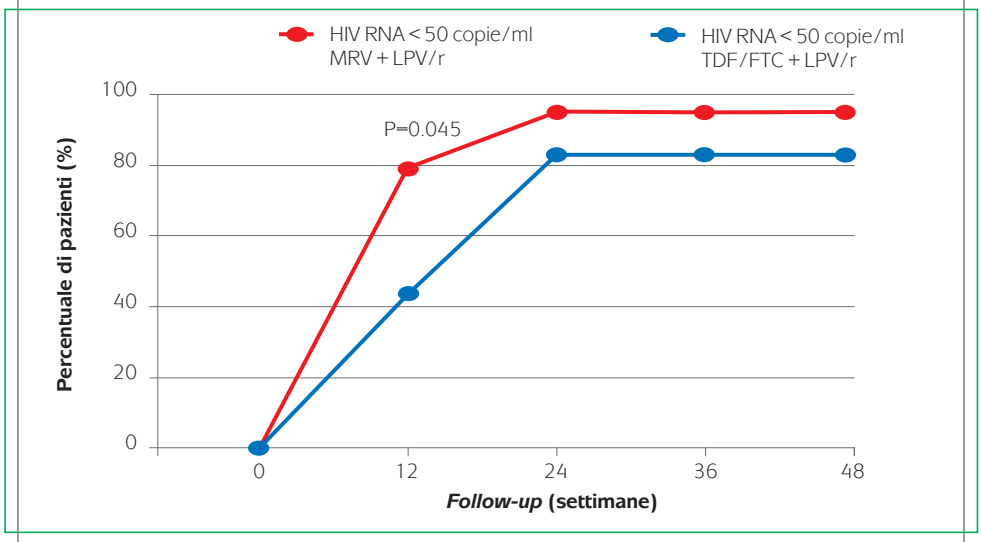


Valantin MA et al, CROI 2011 - Abs 534

Lo studio MONOI (3) aveva un disegno analogo (anche se è stato condotto utilizzando DRV/r alla dose di 600/100 mg BID), ma in questo caso la non inferiorità virologica (88% *versus* 84% di risposta in analisi ITT) è stata dimostrata solo dopo 96 settimane di *follow-up* (figura 3). E' stato inoltre osservato che i pazienti in monoterapia avevano più frequentemente viremia a basso livello, benché ciò non abbia comportato conseguenze sui linfociti CD4+ o sullo sviluppo di resistenze.

Come anche nelle precedenti esperienze di monoterapia con LPV/r, il fallimento virologico non era associato alla selezione di varianti farmaco-resistenti ed era controllabile dalla reintroduzione degli analoghi nucleosidici.

Figura 4 Studio VEMAN. Proporzione di pazienti con HIV RNA < 50 copie/ml durante il *follow-up*



Nozza S et al, Infection 2011

Ad oggi il clinico ha a disposizione i dati di numerosi studi di confronto tra triplice terapia e regimi privi di NRTI, in cui il *backbone* è costituito dai PI/r

Dall'analisi complessiva di questi studi si evince che la monoterapia con PI/r, oltre a ridurre sensibilmente i costi della terapia antiretrovirale, può garantire un'efficacia duratura, a fronte di un rischio minimo di selezionare resistenze per varianti virali, che riducano le opzioni terapeutiche successive e di tossicità, peraltro limitata e gestibile con relativa facilità nella grande maggioranza dei casi (tabella 1).
Tuttavia, la garanzia di successo potrebbe essere più elevata quando la monoterapia con PI/r viene iniziata solo dopo che si è ottenuta una soppressione virologica completa della replicazione virale da almeno sei mesi e in pazienti con *nadir* di CD4+ > 100 cellule/mmc.

Regimi di terapia duplice priva di analoghi nucleosidici

Visti anche i risultati dello studio MONARK (4), da un lato positivi (risposta virologica ottimale nella maggior parte dei pazienti trattati con monoterapia con LPV/r), dall'altro non soddisfacenti (efficacia virologica inferiore a un regime convenzionale), e volendo evitare il più a lungo possibile l'utilizzo degli analoghi nucleosidici, sono stati disegnati una serie di studi in cui, in pazienti *naive* alla ART, la terapia convenzionale è stata messa a confronto con regimi privi di analoghi nucleosidici, ma contenenti un PI/r.
Nello studio PROGRESS (5), LPV/r combinato con raltegravir (RAL) ha dimostrato efficacia simile a LPV/r combinato con tenofovir (TDF) ed emtricitabina (FTC) (83%

I risultati degli studi di terapia duplice evidenziano la potenza dei regimi privi di NRTI

Tabella 2 Regimi di terapia duplice, privi di nucleosidici e basati su PI/r

Vantaggi	Svantaggi	Commenti
Efficacia virologica e immunologia paragonabile ai regimi di triplice basati su PI/r	Tossicità da PI spesso aumentata	Al momento non è documentato che i vantaggi siano superiori agli svantaggi
Risparmio tossicità da nucleosidici (documentazione limitata)	RAL + PI/r ha un costo maggiore rispetto a PI/r + TDF/FTC	PI/r + MRV 150 mg QD ha un costo inferiore a PI/r + TDF/FTC
	Rischio di resistenza a inibitori integrasi non trascurabile	

contro 85% con HIV RNA < 40 copie/ml a 48 settimane) in 206 pazienti *naive* alla terapia; analoga è risultata anche la risposta immunologica. Tuttavia, il gruppo di pazienti che non ha ricevuto TDF/FTC ha mostrato un maggior incremento del colesterolo totale e dei trigliceridi.

Nello studio SPARTAN (6), uno studio pilota su 94 pazienti, sono stati invece confrontati la combinazione RAL 400 mg BID più atazanavir (ATV) 300 mg BID, rispetto a un regime convenzionale basato su ATV/r più TDF/FTC. Nell'arco delle prime 24 settimane, 7 su 63 pazienti (11,1%) in ATV e RAL e 1 su 30 (0.03%) in regime convenzionale hanno avuto un fallimento virologico e in 4 di quelli in trattamento con RAL è stata rilevata resistenza a questo farmaco; in nessun caso, invece, è stata riscontrata resistenza ad ATV.

Inoltre, in 13 su 63 pazienti (20,6%) sottoposti a terapia sperimentale, ma in nessuno di quelli che avevano ricevuto un regime convenzionale, si è verificata una iperbilirubinemia di grado 4.

Nello studio pilota A4001078 (7) sono state confrontate efficacia e sicurezza della combinazione ATV/r più maraviroc (MRV) alla dose di 150 mg QD rispetto a un regime convenzionale (ATV/r più TDF/FTC) in 121 pazienti portatori di HIV CCR5-tropico. All'analisi pianificata a 24 settimane, l'80% dei pazienti in trattamento privo di NRTI e l'89% di quelli in ART ha raggiunto valori di HIV RNA < 50 copie/ml; inoltre, è stata osservata una iperbilirubinemia di grado 3 o 4 in 16 pazienti che non hanno ricevuto TDF/FTC e in 8 di quelli trattati con regime convenzionale.

Nello studio pilota VEMAN (8), 55 pazienti con HIV CCR5-tropico sono stati randomizzati a ricevere LPV/r più MRV 150 mg QD o LPV/r più TDF/FTC. Il 100% dei pazienti in trattamento con il regime privo di NRTI e valutabili alla settimana 48 aveva

meno di 50 copie di HIV RNA/ml (figura 4); la variazione del valori di trigliceridi e colesterolo nello stesso arco di tempo era analoga nei due bracci, così come gli altri indici di tollerabilità.
Complessivamente, i risultati illustrati sembrano evidenziare che i regimi di terapia duplice priva di NRTI sono caratterizzati da un'elevata potenza e che perciò meritino di essere ulteriormente studiati per valutare quanto i loro limiti siano controbilanciati dal risparmio della tossicità a lungo termine derivante dall'impiego degli analoghi nucleosidici (tabella 2).

I risultati ottenuti sinora vanno valutati in termini di risparmio di tossicità correlata all'uso degli NRTI

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. **Pulido F, Arribas JR, Delgado R, et al.** Lopinavir-ritonavir monotherapy versus lopinavir-ritonavir and two nucleosides for maintenance therapy of HIV. *AIDS 2008; 22:F1-9.*
2. **Rieger A, Banhegyi D, Schmidt W, et al.** The MONET trial 96 week analysis: darunavir/ritonavir monotherapy versus DRV/r + 2NRTIs, for patients with HIV RNA < 50 copies/ml at baseline. *IAS 2009, Abs. nr. THLBB209.*
3. **Valantin MA, Duvivier C, Lambert-Niclotet S, et al.** Long-term Efficacy of DVR/r Monotherapy in Patients with HIV-1 Viral Suppression in the MONOI-ANRS 136 Study: Results at 96 Weeks. *CROI 2011, Abs. nr. 534.*
4. **Delfraissy JF, Flandre P, Delaugerre C, et al.** Lopinavir/ritonavir monotherapy or plus zidovudine and lamivudine in antiretroviral-naive HIV-infected patients. *AIDS 2008; 22:385-93.*
5. **Reynes J, Lawal A, Pulido F, et al.** Lopinavir/ritonavir combined with raltegravir demonstrated similar antiviral efficacy and safety as lopinavir/ritonavir combined with tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine in treatment-naïve HIV-1 infected subjects. *IAS 2010, Abs. nr. MOAB0101.*
6. **Kozal J, Lupo S, DeJesus E, et al.** The SPARTAN study: a pilot study to assess the safety and efficacy of an investigational NRTI- and RTV-sparing regimen of atazanavir (ATV) experimental dose of 300 mg BID plus raltegravir (RAL) 400 mg BID (ATV + RAL) in treatment-naïve HIV-infected subjects. *IAS 2010, Abs. no. THLBB204.*
7. **Mills A, Mildvan D, Podzamczer D, et al.** Safety and immunovirological activity of once daily maraviroc (MVC) in combination with ritonavir-boosted atazanavir (ATV/r) compared to emtricitabine 200 mg/tenofovir 300 mg QD (TDF/FTC) + ATV/r in treatment-naïve patients infected with CCR5-tropic HIV-1 (Study A4001078): A week 24 planned interim analysis. *IAS 2010, Abs. no. THLBB203.*
8. **Nozza S, Antinori A, Mazzotta F, et al.** Efficacy and safety of once daily maraviroc plus lopinavir/ritonavir in antiretroviral naive HIV infected patients. *Infection 2011; 39 (Suppl. I):S34.*

Giulia Marchetti,
Camilla Tincati
Clinica di Malattie Infettive e Tropicali, Dipartimento di Medicina, Chirurgia, Odontoiatria, Università degli Studi di Milano, Ospedale "San Paolo", Milano

HAART con tre farmaci: per molti ma non per tutti. L'efficacia immunologica

L'immuno-ricostituzione incompleta ottenuta con la HAART causa immuno-attivazione e progressione clinica verso l'AIDS

Immuno-ricostituzione con HAART tradizionale

La HAART determina una immuno-ricostituzione incompleta sotto diversi aspetti:

- fino al 30% dei pazienti con completo controllo virologico mostrano un insufficiente recupero dei CD4+ (Immunological Non Responders, INRs) (1);
- persiste un assetto immune iperattivato, con deficit funzionale per lo più a carico della risposta HIV-specifica (2).

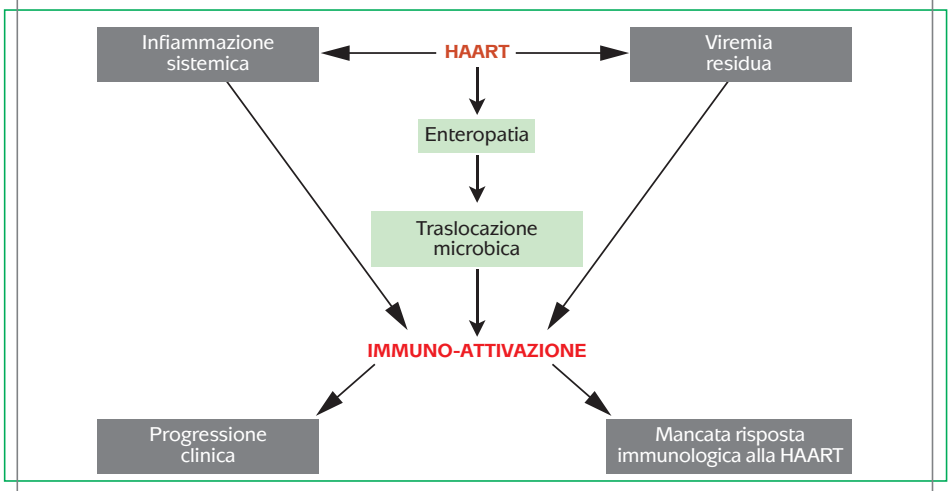
Tali difetti sono maggiormente manifesti in pazienti che introducono la HAART in fase avanzata di infezione.

Un recente studio condotto dal nostro gruppo ha evidenziato la persistenza di cellule a fenotipo differenziato/apoptotico di un sistema IL-7/IL-7R alterato in soggetti con immuno-depressione severa al momento di introduzione della terapia (3).

Immuno-ricostituzione con farmaci antiretrovirali di nuova generazione

Diversi gruppi hanno sperimentato se farmaci appartenenti alle nuove classi di antiretrovirali potessero colmare i "buchi" lasciati dalla terapia tradizionale. Dati contrastanti sono emersi da strategie di intensificazione con raltegravir (RAL): tale farmaco contribuirebbe a ridurre i *reservoir* di HIV (4), possibile causa di attivazione cellulare

Figura 1 Meccanismi responsabili dell'immuno-attivazione in corso di HAART



In corso di HAART, nonostante il pieno controllo della viremia plasmatica, diversi meccanismi possono contribuire alla persistenza dell'immuno-attivazione: l'infiammazione sistemica, i livelli di viremia residua e la traslocazione microbica.
L'immuno-attivazione è responsabile della progressione clinica in corso di infezione da HIV e della mancata risposta al trattamento antiretrovirale.

in periferia, ma tali risultati non sono stati confermati in pazienti INRs (5) e su tessuto gastrointestinale (6). In pazienti *naive*, maraviroc si è reso responsabile di un decremento dell'attivazione CD8+ associato all'aumento di linfociti CD4+ circolanti (7). Risultati opposti sono stati invece presentati in pazienti INRs, dove tale molecola sembrerebbe addirittura aumentare i livelli di attivazione, senza influenzare la conta di CD4+ (8).

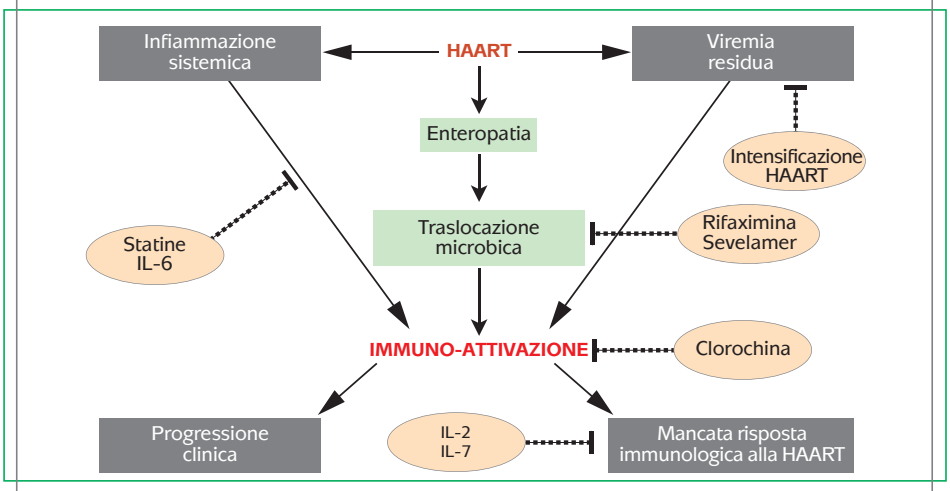
Allo scopo di inibire l'immuno-attivazione, sono in fase di sperimentazione farmaci alternativi alla cART

Immuno-ricostituzione con molecole immuno-modulanti: passato, presente e futuro

Interleuchina (IL)-2 è stata a lungo studiata nel trattamento adiuvante dell'infezione da HIV: a fronte di un indiscusso ruolo nel ripristinare la conta CD4+ (9), due ampi studi randomizzati hanno concluso che essa non offre un reale beneficio clinico (10). Più recentemente, IL-7 è stata valutata in pazienti INRs (11) e sarebbe in grado di ripristinare cellule a fenotipo *naive* e *memory* HIV-specifiche (11, 12).

Al di là di strategie volte a correggere i difetti immunologici lasciati dalla HAART, è necessario elaborare degli schemi terapeutici che "spengano" l'attivazione immunitaria, dato il ruolo cruciale che essa riveste nella patogenesi dell'infezione da HIV (1) (figura 1).

Figura 2 Possibili approcci terapeutici mirati al controllo dell'immuno-attivazione



Diverse strategie terapeutiche alternative alla HAART possono essere impiegate per contrastare i diversi meccanismi alla base dell'immuno-attivazione: inibitori dell'attivazione come la clorochina, molecole anti-infiammatorie quali le statine e anti-IL-6 e composti che riducono il grado di traslocazione microbica quali rifaximina e sevelamer. Molecole immuno-modulanti quali IL-2 e IL-7 sono state utilizzate principalmente in pazienti con scarso recupero immunologico in corso di HAART.

Dagli studi in corso emergerà il ruolo delle nuove molecole in pazienti selezionati

L'iperattivazione è però un fenomeno complesso ed è essenziale intervenire sulle precise vie che la regolano, per rallentare la progressione clinica e garantire la risposta al trattamento (figura 1).

A tal proposito, sono in sperimentazione farmaci in grado di inibire l'attivazione, come clorochina (13), molecole anti-infiammatorie (statine e anti-IL-6) e composti in grado di contrastare la traslocazione microbica (rifaximina e sevelamer) (figura 2). Gli studi derivanti dall'impiego di tali molecole permetteranno di meglio comprendere i meccanismi alla base dell'attivazione immunitaria e il ruolo che ciascuna di esse potrà svolgere in popolazioni selezionate di pazienti che non possono beneficiare della sola HAART.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. **Robbins GK, Spritzler JG, Chan ES, et al.** Incomplete reconstitution of T cell subsets on combination antiretroviral therapy in the AIDS Clinical Trials Group protocol 384. *Clin Infect Dis. 2009; 48:350-361.*
2. **Douek DC, Roederer M, Koup RA.** Emerging concepts in the immunopathogenesis of AIDS. *Annu Rev Med. 2009; 60:471-84.*
3. **Merlini E, Sinigaglia E, Carpani G, et al.** Efficient immune reconstitution in HIV+ naïve patients (pts) starting a first lopinavir/ritonavir-containing regimen with low CD4 count. 10th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection, *Glasgow, UK, November 7-11, 2010, Abs. PO 17.*
4. **Buzon MJ, Massannella M, Llibre JM, et al.** HIV-1 replication and immune dynamics are affected by raltegravir intensification of HAART-suppressed subjects. *Nat Med. 2010; 16: 460-465.*
5. **Hatano H, Hayes TL, Dahl V, et al.** A Randomized, Controlled Trial of Raltegravir Intensification in Antiretroviral-treated, HIV-infected Patients with a Suboptimal CD4+ T Cell Response. *JID. 2011; 203:960-8.*
6. **Kovacs C, Brunetta J, Chun T-W, et al.** Effect of intensification of long-term highly active antiretroviral therapy (HAART) with raltegravir on proviral HIV-1 DNA in gut associated lymphoid tissue (GALT): a randomized, placebo controlled trial. *6th IAS 2011, Rome. #MOAA0103.*
7. **Funderburg N, Kalinowska M, Eason J, et al.** Effects of Maraviroc and Efavirenz on Markers of Immune Activation and Inflammation and Associations with CD4+ Cell Rises in HIV-Infected Patients. *PlosOne. 2010; 5(10):e13188.*
8. **Hunt P, Shulman, Hayes T, et al.** Immunomodulatory Effects of MVC Intensification in HIV-infected Individuals with Incomplete CD4+ T Cell Recovery during Suppressive ART. *18th CROI 2011, Boston.* #153LB.
9. **Marchetti G, Tincati C, Monforte A, et al.** The challenge of IL-2 immunotherapy in HIV disease: "no through road" or turning point? *Curr HIV Res. 2008; 6:189-99.*
10. **The INSIGHT-ESPRIT Study Group and SILCAAT Scientific Committee.** Interleukin-2 therapy in patients with HIV infection. *N Engl J Med 2009; 361:1548-59.*
11. **Levy Y, Lacabaratz C, Weiss L.** Enhanced T cell recovery in HIV-1-infected adults through IL-7 treatment. *J Clin Invest 2009; 119:997-1007.*
12. **Sereti I, Dunham RM, Spritzler J, et al.** IL-7 administration drives T cell-cycle entry and expansion in HIV-1 infection. *Blood. 2009; 113:6304-14.*
13. **Piconi S, Parisotto S, Rizzardini G, et al.** Hydroxychloroquine drastically reduces immune activation in HIV-infected, antiretroviral therapy-treated immunologic nonresponders. *Blood. 2011; 118:3263-72.*

La penetrazione nei santuari

Andrea Calcagno
Università degli Studi di Torino, Ospedale Amedeo di Savoia, Torino

I dati pubblicati sulla penetrazione nel sistema nervoso centrale (SNC), riguardano unicamente monoterapie con PI/r, non essendo disponibili studi su altre strategie. Premesse la relativa frequenza (0-26% in studi su pazienti in HAART e 10% in asintomatici) (1) del CSF *escape* (CSF VL rilevabile con viremia non rilevabile) e l'assenza di dati su incidenza e valenza clinica di *"blips"* liquorali, in tabella 1 sono riportati i principali studi di monoterapia con PI/r.

Per quanto riguarda atazanavir, vi sono due studi non controllati che dimostrano un 15% di carica virale liquorale rilevabile senza mutazioni associate a resistenza (RAMs) a 24 settimane (2) e l'8% di disturbi neurologici senza dati sulla replicazione centrale (3).

Per quanto concerne LPV/r, in un'analisi dello studio IMANI-II (4) su 11 pazienti con viremia soppressa, un paziente (9%) presentava un CSF HIV RNA > 50 copie/ml senza RAMs. Lo studio MOST (5) venne prematuramente interrotto in seguito alla comparsa di *rebound* virologico in 6 pazienti (21%) in monoterapia: nessuno di questi presentava mutazioni associate a resistenza, ma 5/6 lamentavano sintomi attribuibili a sindrome retrovirale acuta e livelli rilevabili di virorrachia. Nei pazienti con piena soppressione plasmatica la prevalenza di replicazione liquorale risultava però simile nei due bracci: 4/29 in monoterapia vs. 4/31 in triplice HAART.

Due *trial* sono disponibili circa DRV/r in monoterapia: alla simile efficacia plasmatica si associa una simile prevalenza di disturbi neurologici (6, 7). Nello studio MONOI due pazienti in monoterapia hanno mostrato sintomi neurologici acuti, lievi e virorrachia rilevabile.

Il rischio di replicazione plasmatica sembra maggiore per la monoterapia con PI/r; vanno valutati fattori che interferiscono con i livelli di PI/r come aderenza e interazioni

Tabella 1 Principali studi di monoterapia con PI/r

Farmaco	N per braccio	VL < 50 copie/ml	CSF *escape*	Sintomi neurologici	Ref
Monoterapia verso HAART					
ATV/r	20 mono	100% mono	15%	nd	Vernazza 2007
	61 mono	67% mono	nd	8%	Pulido 2009
LPV/r	100 vs 98	77% vs 77.6%	nd	0 vs 1%	Arribas 2009
	27 mono	63% mono	nd	3.7%	Sprinz 2008
	20 mono (sottostudio)	100% mono	5%	0%	Yeh 2007
	29 vs 31	79.3% vs 100%	13.8% vs 12.9%	17.2% vs 0%	Gutmann 2010
DRV/r	127 vs 129	74.8% vs 80.6%	nd	21% vs 19%	Winston 2010
	103 vs 104	88% vs 84%	nd	1.9% vs 0%	Valantin 2011

nd = non determinato

E' necessario implementare studi più ampi per verificare se strategie di semplificazione sono o meno associate ad aumento di *viral shedding* e conseguente aumento di rischio di trasmissione

In base ai dati finora disponibili emerge come il rischio di replicazione plasmatica sia maggiore in monoterapia con PI/r, ma non è possibile definire se *escape* liquorale e disturbi neurocognitivi siano aumentati. E' possibile che fattori interferenti con i livelli plasmatici dei PI/r siano cruciali, quando questi farmaci sono utilizzati in monoterapia: deve essere dunque posta attenzione ai livelli di aderenza e a possibili interazioni farmacologiche.

I dati disponibili sull'impatto di strategie di semplificazione sulla carica virale spermatica o nel liquido di lavaggio cervico-vaginale (CVF) sono scarsi e limitati a 4 *trial* di monoterapia con PI/r.

Due piccoli studi su ATV/r hanno riportato risultati contrastanti: nell'ACTG5201 (8) (91% di efficacia virologica a 24 settimane) 8 pazienti su 8 dimostravano una carica virale spermatica non rilevabile (< 150 copie/ml), mentre nello studio ATARITMO (2) 2/15 presentavano alta carica virale nel liquido seminale.

In due studi su LPV/r in monoterapia, 10 uomini e 7 donne testate non presentavano una carica virale rilevabile nel liquido seminale e nel CVF (9, 10).

Nello studio MONOI (7), infine, su 45 pazienti testati (in entrambi i bracci) solo 6 dimostrarono un HIV RNA spermatico rilevabile (3 per braccio).

Quindi, sono necessari studi con più ampie numerosità per definire se terapie di semplificazione possano associarsi a un rischio aumentato di *viral shedding* e, dunque, di trasmissione del virus HIV.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. **Perez-Valero I, Bayon C, Cambron I, et al.** Protease inhibitor monotherapy and the CNS: peace of mind? *J Antimicrob Chemother. 2011 Sep; 66(9):1954-62.*

2. **Vernazza P, Daneel S, Schiffer V, et al.** The role of compartment penetration in PI-monotherapy: the atazanavir-ritonavir monomaintenance (ATARITMO) trial. *AIDS 2007; 21:1309-1315.*

3. **Pulido F, Serrano O, Rivero A, et al.** Atazanavir/ritonavir monotherapy for maintenance of virologic suppression: 48 week primary analysis of the 96-week multicentre, open-label, single-arm, pilot OREY study. *In: Abstracts of the 12th European AIDS Conference, Cologne, 2009. Abs. PS4/6.*

4. **Yeh RF, Letendre S, Novak IS, et al.** Single agent therapy with lopinavir/ritonavir controls HIV-1 replication in the central nervous system. *In: Abstract of the 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Los Angeles, 2007. Abs. 381.*

5. **Gutmann C, Cusini A, Gunthard H, et al.** Randomized controlled study demonstrating failure of LPV/r monotherapy in HIV: the role of compartment and CD4-nadir. *AIDS 2010; 24:2346-54.*

6. **Winston A, Fätkenheuer G, Arribas J, et al.** Neuropsychiatric adverse events with ritonavir-boosted darunavir monotherapy in HIV-infected individuals: a randomized prospective study. *HIV Clin Trials 2010;11:163-9.*

7. **Valantin MA, Duvivier C, Lambert S, et al.** Long-term efficacy of darunavir/ritonavir monotherapy in patients with HIV.1 viral suppression in the MONOI-ANRS 136 study: results at 96 weeks. *In: Abstract of the 18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, 2011. Abs. 534.*

8. **Swindells S, Di Rienzo AG, Wilkin T, et al.** Regimen Simplification to Atazanavir-Ritonavir Alone as Maintenance Antiretroviral Therapy After Sustained Virologic Suppression. *JAMA 2006; 296 (7): 806-814.*

9. **Ghosn J, Chaix M, Peytavin G, et al.** Absence of HIV-1 shedding in male genital tract after 1 year of first-line lopinavir/ritonavir alone or in combination with zidovudine/lamivudine. *J Antimicr Chemot 2008; 61 (6): 1344-47.*

10. **Yeh RF, Hammill HA, Fiscus SA, et al.** Single Agent Therapy (SAT) with Lopinavir/ritonavir (LPV/r) Controls HIV-1 Viral Replication in the Female Genital Tract. *In: Abstracts of the 11th European AIDS Conference, Madrid, 2007. Abs. P7.7/02.*

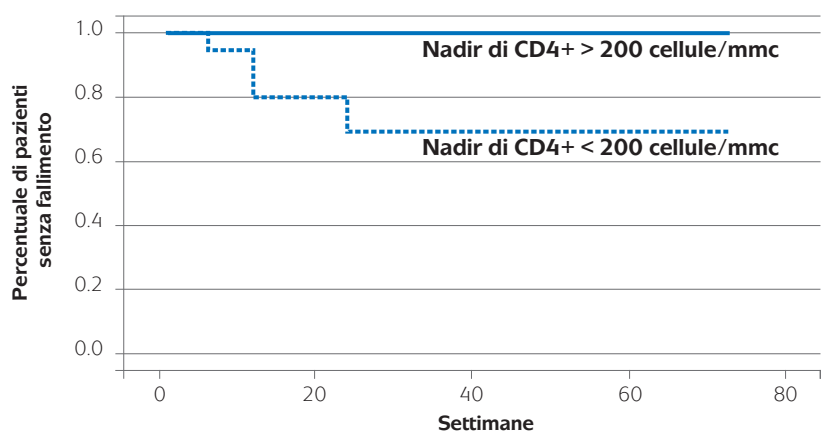
La scelta del paziente

Cristina Mussini
Dipartimento di Infettivologia, Università di Modena

Studi recenti hanno evidenziato come sia possibile diminuire da 3 a 2 o 1 il numero di farmaci antiretrovirali, pur mantenendo un'efficacia virologica abbastanza comparabile a quella di regimi più consolidati. Tuttavia, quello che è apparso chiaro è che queste strategie non sono da utilizzare in tutti i pazienti in modo indiscriminato.
Infatti, i dati degli studi di monoterapia con inibitori della proteasi (PI) hanno evidenziato come i pazienti che possono semplificare i regimi terapeutici devono essere scelti accuratamente. La coorte svizzera ha mostrato, per prima, come si debba tener conto, per prevenire il fallimento virologico, del valore di *nadir* dei linfociti T CD4+ che dovrà essere almeno > 200 cellule/mmc (1) (figura 1). Il valore *nadir* al quale arrivano le cellule CD4+ ha un significato prognostico in moltissimi studi, a cominciare da quelli d'interruzione terapeutica, mostrando come la quasi metà dei pazienti *naive* che ogni anno arriva alla nostra attenzione, in malattia da HIV in fase avanzata, presentino uno stigma immunologico difficilmente cancellabile anche dopo immunoricostituzioni numericamente rilevanti (2). Nello stesso articolo veniva anche valutato il passaggio della barriera ematoencefalica di LPV/r, mostrando, come già aveva fatto lo studio MONOI valutando una monoterapia con DRV/r, il rischio di un *escape* virologico a livello di Sistema Nervoso Centrale (3).
Sulla base di questi dati, il paziente candidato alla monoterapia con PI, dovrà quindi non aver mai avuto periodi d'immunodepressione importante, così come episodi di encefalopatia da HIV o disturbi cognitivi minori, che dovranno comunque essere esclusi prima di effettuare l'eventuale semplificazione.

Il *nadir* dei CD4+ > 200 cellule/mmc e l'assenza di pregressi disturbi cognitivi sono fattori determinanti nella scelta dei pazienti candidati alla monoterapia con PI/r

Figura 1 Analisi di Kaplan-Meier dei fallimenti correlati col *nadir* di CD4+



Gutmann C. et al. AIDS 2010

Anche l'aderenza alla terapia è fondamentale ai fini del successo dei regimi semplificati rispetto alla triplice terapia

Questi non sono certo gli unici problemi, infatti, sia gli studi di monoterapia con PI, sia quelli di duplice terapia comprendente RAL in associazione a un PI rafforzato o meno da ritonavir, hanno evidenziato un peggioramento del profilo lipidico alla sospensione di TDF. RAL aveva mostrato, negli studi registrativi in combinazione con TDF/FTC, un ottimo profilo lipidico, che faceva ben sperare nella sua combinazione con i PI.

I dati in nostro possesso non sono definitivi, ma quelli dello studio PROGRESS a 96 settimane sembrano confortanti. Inoltre, studi sempre legati allo studio PROGRESS hanno evidenziato un miglioramento della lipodistrofia indicando come questi pazienti potrebbero giovarsi dello *switch* a regimi NRTI-*sparing* (4).

Un altro aspetto da non sottovalutare quando si propone una di queste strategie "innovative" è il livello di aderenza del paziente. Infatti, in entrambi i casi, sia una duplice sia una monoterapia con PI, la barriera genetica è ridotta rispetto alla triplice classica. Studi come l'ACTG 5262 hanno evidenziato come RAL sia il farmaco più fragile nell'associazione. Per quanto riguarda i PI, numerosi studi ci avevano ormai abituato all'assenza di mutazioni conferenti resistenza a tali farmaci al fallimento, così come a una certa protezione anche dallo sviluppo di resistenze nei confronti del *backbone* nucleosidico (5). Gli studi di monoterapia hanno, invece, evidenziato la possibile insorgenza di mutazioni primarie al fallimento.

In conclusione, il paziente ideale che è stato delineato dagli studi di monoterapia con PI, o di duplice terapia, sembrerebbe essere colui che è ad uno stadio clinico poco avanzato, non solo attuale, ma anche pregresso, senza compromissione neurocognitiva anche minima e molto aderente.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. **Gutmann C, Cusini A, Gunthard HF, et al, for the Swiss HIV Cohort Study.** Randomized controlled study demonstrating failure of LPV/r monotherapy in HIV: the role of compartment and CD4 nadir. *AIDS 2010; 24: 2347-2354.*
2. **Mussini C, Bedini A, Borghi V, et al.** International Study Group on CD4-monitored Treatment Interruptions. CD4 cell-monitored treatment interruption in patients with a CD4 cell count > 500 x 10^6 cells/l. *AIDS. 2005 Feb 18;19(3):287-94.*
3. **Katlama C, Valantin MA, Algarte-Genin M, et al.** Efficacy of darunavir/ritonavir maintenanace monotherapy in patients with HIV-1 viral suppression: a randomized open-label, noninferiority trial. *MONOI-ANRS 136. AIDS 2010; 24:2365-74.*
4. **Van Wyk, Domingo P, Frederick L, et al.** Body fat distribution changes after 96 weeks therapy with lopinavir/ritonavir (LPV/r) plus raltegravir (RAL) compared with LPV/r plus tenofovir/emtricitabine (TDF/FTC) in antiretroviral (ARV) naive, HIV-1-infected subjects from the PROGRESS Study. *In Program and Abstracts of the 13th European AIDS Conference (EACS) Belgrade 2011, Abs. PS 10/7.*
5. **Taiwo B, Zheng S, Gallien S, et al.** (ACTG A5262). Results from a single arm study of DRV/r + RAL in treatment-naive HIV-1-infected patients. *In Program and Abstracts of the 18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, 2011, Abs. 551.*

Gli aspetti virologici

Massimo Andreoni
Cattedra Malattie Infettive, Università Tor Vergata, Roma

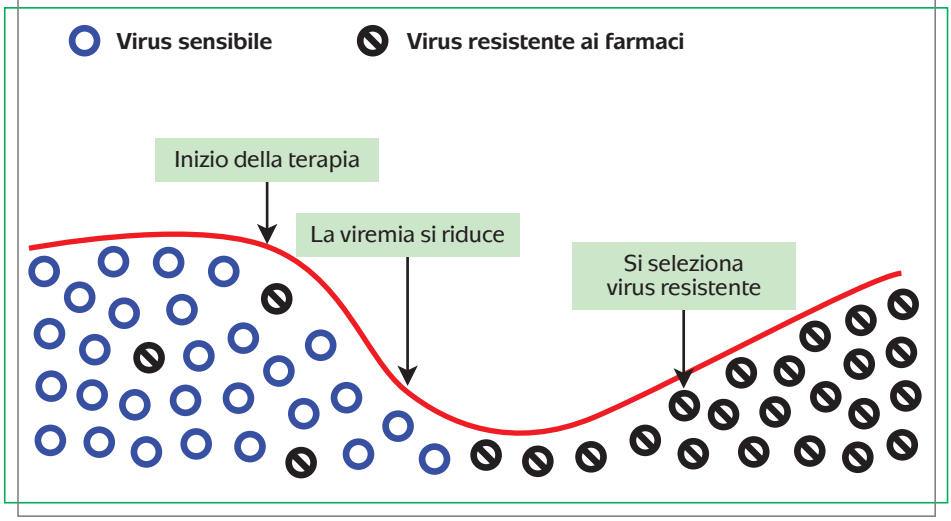
I principali aspetti virologici che devono essere considerati nel prospettare, al posto del classico trattamento con tre farmaci, una terapia di combinazione a due farmaci o una monoterapia, sono principalmente la potenza e la barriera genetica di queste nuove strategie.
Infatti, in presenza di dosi sub-ottimali di un farmaco o comunque di farmaci non in grado di bloccare completamente la replicazione, HIV va incontro rapidamente a mutazioni genetiche capaci di determinare lo sviluppo di resistenza (figura 1).
La domanda che ci si deve porre è, quindi, se terapie con due o con un unico farmaco siano in grado di controllare completamente la replicazione virale e quindi di impedire l'emergenza di resistenza.

La potenza e l'alta barriera genetica sono il presupposto dell'utilizzo dei PI/r negli schemi di semplificazione (*dual therapy* e monoterapie)

Barriera genetica

Ovviamente la barriera genetica è diversa tra i diversi farmaci, e soprattutto tra le diverse classi di farmaci. E' importante ricordare che la barriera genetica di una combinazione di farmaci non è il risultato della mera somma algebrica di quella dei singoli farmaci, infatti la possibile *cross* resistenza è in grado di ridurre significativamente il risultato finale.
In quest'ottica, l'associazione di tre farmaci a bassa barriera genetica e tra loro *cross*-resistenti potrebbe avere una possibilità di fallimento maggiore rispetto ad un unico farmaco ad alta barriera genetica. Un'applicazione pratica a tale concetto è rappresentata dall'uso abituale degli inibitori della proteasi con *booster* di ritonavir (PI/r) nella terapia di semplificazione con un unico farmaco o con due farmaci.

Figura 1 Meccanismo di sviluppo della resistenza virale ai farmaci



Il potenziale inibitorio istantaneo dei farmaci tiene conto non solo della potenza, ma anche della velocità di abbattimento della carica virale

Questa classe, infatti, rappresenta, tra i diversi farmaci antiretrovirali, quella a più alta barriera genetica di resistenza, richiedendo abitualmente la presenza di diverse mutazioni perché questa si realizzi.
Diversi studi che hanno utilizzato in semplificazione LPV/r, DRV/r o ATV/r in monoterapia in pazienti con viremia perfettamente controllata hanno dimostrato che, nei pochi fallimenti registrati, la presenza di mutazioni era rarissima e l'aggiunta dei due analoghi nucleosidici precedentemente assunti era in grado di riportare al completo controllo della viremia (1-8). Lo stesso risultato, in termini di scarsa emergenza di mutazioni di resistenza, si è dimostrato nel corso di terapie a due farmaci che prevedevano l'associazione di un PI/r con un inibitore dell'integrasi, del CCR5 o con un analogo nucleosidico (TDF o 3TC) (9-11).
In conclusione, per quanto attiene la barriera genetica, si può ragionevolmente affermare che terapie innovative a due farmaci o di monoterapia ad alta barriera genetica siano in grado di assicurare un sufficiente controllo dello sviluppo di resistenza, soprattutto in pazienti ben selezionati a viremia controllata o comunque non elevata e probabilmente con un DNA provirale sufficientemente basso.

Potenza

Per quanto riguarda la potenza dei farmaci, intesa come la capacità di abbattere rapidamente la replicazione virale, questa è diversa per i singoli farmaci.
Nelle combinazioni di più farmaci la potenza del regime terapeutico non può essere considerata come la semplice sommatoria dei singoli farmaci. Infatti, il sito d'azione su cui svolge l'attività il singolo farmaco può giustificare effetti sinergici o competitivi, che possono sostanzialmente modificare la potenza antivirale della terapia. Più in generale si può affermare che una combinazione di farmaci che agiscono su siti diversi della replicazione virale è più attiva rispetto ad una combinazione che agisca su uno solo di essi. Quindi è probabile che una associazione di tre farmaci di una unica classe possa avere una potenza inferiore ad una associazione di due farmaci di classe diversa.
In farmacologia, spesso, si associa la potenza di un farmaco al suo quoziente inibitorio e quindi alle concentrazioni che il farmaco raggiunge nel sangue e quanto queste siano superiori a quelle necessarie per impedire la replicazione virale al 50% o al 90% o meglio ancora al 99%.
Nel concetto di capacità inibitoria, usualmente, non viene considerato il tempo necessario ad esercitare questo effetto (12) e ciò ha portato alla definizione e misurazione del "potenziale inibitorio istantaneo" dei singoli farmaci. Questi nuovi studi hanno dimostrato che la velocità di caduta *(slope)* della carica virale può essere sostanzialmente diversa tra i farmaci a quoziente inibitorio simile e che altri fattori quali il profilo di farmacocinetica e la tollerabilità dei farmaci possono essere rilevanti nel concetto generale di potenza.

Anche per la potenza, quindi, l'antica equazione che tre farmaci siano sempre meglio di due non può essere considerata sempre vera.
In conclusione nuove strategie terapeutiche che prevedano l'associazione di due farmaci di classe diversa o, in pazienti attentamente selezionati, l'uso di un singolo farmaco, possono essere considerate sotto l'aspetto virologico valide alternative per il controllo dell'infezione da HIV.
In tale contesto sembra comunque indispensabile che in queste strategie si consideri sempre l'uso dei PI/r che rappresentano la classe di farmaci con una barriera genetica ed una potenza antivirale sufficienti a garantire il successo terapeutico.

Le nuove strategie terapeutiche sono alternative valide dal punto di vista virologico

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. **Arribas JR, Delgado R, Arranz A, et al; OK04 Study Group.** Lopinavir-ritonavir monotherapy versus lopinavir-ritonavir and 2 nucleosides for maintenance therapy of HIV: 96-week analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr. 2009 Jun 1; 51(2):147-52.*
2. **Cameron DW, da Silva BA, Arribas JR, et al.** A 96-week comparison of lopinavir-ritonavir combination therapy followed by lopinavir-ritonavir monotherapy versus efavirenz combination therapy. *J Infect Dis. 2008 Jul 15;198(2):234-40.*
3. **Bierman WF, van Agtmael MA, Nijhuis M, et al.** HIV monotherapy with ritonavir-boosted protease inhibitors: a systematic review. *AIDS. 2009 Jan 28; 23(3):279-91.*
4. **Pulido F, Pérez-Valero I, Delgado R, et al.** Risk factors for loss of virological suppression in patients receiving lopinavir/ritonavir monotherapy for maintenance of HIV suppression. *Antivir Ther. 2009;14(2):195-201.*
5. **Arribas JR, Horban A, Gerstoft J, et al.** The MONET trial: darunavir/ritonavir with or without nucleoside analogues, for patients with HIV RNA below 50 copies/ml. *AIDS. 2010 Jan 16; 24(2):223-30.*
6. **Clumeck N, Rieger A, Banhegyi D, et al.** 96 week results from the MONET trial: a randomized comparison of darunavir/ritonavir with versus without nucleoside analogues, for patients with HIV RNA < 50 copies/ml at baseline. *J Antimicrob Chemother. 2011 Aug; 66(8):1878-85.*
7. **Arribas J, Clumeck N, Nelson M, et al.** The MONET trial: week 144 analysis of efficacy of darunavir/ritonavir monotherapy versus DRV/r + 2NRTIs, for patients with HIV RNA < 50 copies/ml at baseline. *IAS Conference, Rome 2011, Abs. MOPE216.*
8. **Wilkin TJ, McKinnon JE, et al.** Regimen simplification to atazanavir-ritonavir alone as maintenance antiretroviral therapy: final 48-week clinical and virologic outcomes. *J Infect Dis. 2009 Mar 15;199(6):866-71.*
9. **Kozal MJ, Lupo S, DeJesus E, for the SPARTAN Clinical Trial Group.** The SPARTAN study: a pilot study to assess the safety and efficacy of an investigational NRTI- and RTV-sparing regimen of atazanavir (ATV) experimental dose of 300 mg BID plus raltegravir (RAL) 400 mg BID (ATV + RAL) in treatment-naïve HIV-infected subjects. *XVIII International AIDS Conference. July 18-23, 2010. Vienna, Abs. THLBB204.*
10. **Soto-Malave R, Lawal A, Reynes J, et al.** Lopinavir/ritonavir (LPV/r) Combined with Raltegravir (RAL) or Tenofovir/Emtricitabine (TDF/FTC) in Antiretroviral-Naïve Subjects: 96-Week Efficacy and Safety Results of the PROGRESS Study. *XV Congreso Panamericano De Infectología, Punta del Este, Uruguay, 7-11 April 2011, Abs. SO3-17.*
11. **Nozza S, Galli L, Antinori A, et al, for the the VEMAN Study Group.** Maraviroc 150 mg QD plus lopinavir/ritonavir, a NRTIs-sparing regimen for naïve patients: preliminary 48-weeks results. *IAS Conference, Rome July 2011, Abs. CDB325.*
12. **Shen L, Petreson S, Sedaghat AR, et al.** Dose-response curve slope sets class-specific limits on inhibitory potential of anti-HIV drugs. *Nature Medicine 14, 762-66, 2008.*

Sergio Lo Caputo
U.O. Malattie Infettive, Ospedale S.M. Annunziata Azienda Sanitaria, Firenze

Il costo per il paziente

Il "costo" che il paziente deve pagare è quello della corretta e costante aderenza alla ART e del miglioramento dello stile di vita

I regimi terapeutici cART utilizzati da oltre 15 anni hanno sempre previsto l'utilizzo di 2 NRTI in associazione con un NNRTI o un PI. La disponibilità di nuovi farmaci di nuove classi di antiretrovirali ha ampliato la possibilità di utilizzare schemi differenti, anche se prevalentemente in pazienti *experienced* dove la scelta dei farmaci è guidata dai test di resistenza. L'efficacia della cART ha radicalmente cambiato il volto dell'infezione da HIV sia in termini di sopravvivenza che di qualità della vita, tuttavia, come accade in tutte le terapie croniche, sempre più si osservano problematiche correlate a tossicità a lungo termine o all'invecchiamento. Inoltre, per il paziente sieropositivo, le problematiche connesse all'*"aging"* riguardano sia un invecchiamento precoce, correlato all'HIV, sia un aumento di patologie non infettive. In un recente lavoro della coorte svizzera è stato evidenziato proprio l'aumento significativo di numerose co-morbilità in pazienti sieropositivi con età superiore a 65 anni (1). In particolare il diabete mellito, le patologie cardiovascolari, i tumori non AIDS-definenti e l'osteoporosi assumono un ruolo sempre più importante. La possibilità di utilizzare regimi terapeutici meno tossici in presenza di specifiche comorbilità sicuramente permette una migliore gestione di queste patologie anche se spesso il paziente comunque si trova ad assumere più farmaci per patologie diverse. L'assunzione di numerosi farmaci per patologie differenti ("polifarmacia") pone problematiche complesse correlate ad eventuali interazioni tra farmaci, tollerabilità e talvolta schemi terapeutici più complessi.
Così la gestione di un paziente in cART con comorbilità è differente poiché necessita di un maggior numero di esami specialistici ed una più stretta collaborazione interdisciplinare (2). Tutto questo richiede una attiva collaborazione da parte del paziente che deve comprendere l'importanza di prestare attenzione a tutte le patologie che lo riguardano.

L'importanza dell'aderenza

Tuttavia ciò che principalmente il paziente deve assicurare, per ottenere i maggiori benefici da parte di un qualsiasi regime antiretrovirale, è una elevata aderenza agli schemi terapeutici. Tutti i *trial* clinici hanno confermato che una buona aderenza correla strettamente con il successo immuno-virologico e anche nel caso di regimi alternativi tale concetto rimane fondamentale.
Ad esempio i risultati dello studio ACTG5262, *trial* in braccio singolo con RAL + DRV/r in pazienti *naive*, hanno dimostrato che l'elevata percentuale di fallimenti in pazienti con valori elevati di HIV RNA al basale (> 100.000 copie/ml) era da correlare ad una aderenza sub-ottimale non riportata. Infatti vi era una stretta correlazione tra le basse concentrazioni dei due farmaci ed i fallimenti osservati (3). Anche *trial* recenti con nuovi farmaci, quali gli studi ECHO e THRIVE con rilpivirina, composti da regimi terapeutici semplici in regime QD, con poche compresse e ben tollerati, confermano il ruolo fondamentale dell'aderenza per il successo terapeutico (4). Molte tra le comorbilità osservate più frequentemente nei pazienti sieropositivi non dipendono esclusivamente da cause imputabili ai farmaci antiretrovirali, in molti casi, infatti, rivestono particolare importanza la familiarità e le abitudini di vita. E' noto che in molti pazienti si associano problematiche socio-economiche molto complesse, ma agire sui fattori che possono aggravare al-

Tabella 1 Il "costo" della terapia antiretrovirale per il paziente
Assunzione contemporanea di farmaci per patologie croniche non infettive
Maggiore complessità dei controlli specialistici a causa delle comorbilità
Controlli virologici più frequenti con alcuni regimi terapeutici (monoterapia con PI/r)
Elevata aderenza per tutti i regimi terapeutici indipendentemente dalla frequenza giornaliera e dal numero di compresse
Miglioramento dello stile di vita (fumo, alcool, regime alimentare, attività fisica)

Regimi differenti da quelli *standard* possono sicuramente garantire una minore tossicità associata ad una maggiore *"durability"*

cune patologie croniche è fondamentale per garantire al paziente un buon stato di salute. A tal proposito l'abolizione del fumo di sigaretta rientra tra le misure più importanti e più efficaci da attuare per prevenire non solo le patologie cardiovascolari ma anche le complicanza correlate al diabete, all'osteoporosi ed a molte neoplasie.

La prevalenza di fumatori tra le persone sieropositive è più elevata che nella popolazione generale, compresa secondo alcuni studi tra il 40 ed il 70%, e spesso non vi è nessuna volontà di abbandonare il fumo di sigaretta (5). L'interruzione del fumo di sigaretta associata ad una corretta alimentazione ed una regolare attività fisica rappresentano, invece, gli interventi più importanti sullo stile di vita per ridurre gli accidenti cardiovascolari e le complicanze delle patologie metaboliche (6). E,' quindi, compito del clinico sottolineare l'importanza che queste misure possono avere nel migliorare lo stato di salute di queste persone.

In conclusione, regimi differenti da quelli "*standard*" possono sicuramente garantire una minore tossicità associata ad una maggiore *"durability"* ma il "costo" che il paziente deve pagare per continuare ad avere una migliore qualità della vita ed una più lunga aspettativa di vita è quello di garantire l'aderenza alla terapia associata ad un migliorato stile di vita.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. **Hasse B, Ledergerber B, Furrer H, et al.** Morbidity and Aging in HIV-Infected Persons: The Swiss HIV Cohort Study. *Clin Infect Disease 2011; 53(11):1130-9.*
2. **Gallant JE, Adimora AA, Carmichael JK, et al.** Essential Components of Effective HIV Care: A Policy Paper of the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America and the Ryan White Medical Providers Coalition. *Clin Infect Dis 2011; 11:1043-50.*
3. **Taiwo B, Zheng L, Gallien S, et al.** Efficacy of a nucleoside-sparing regimen of darunavir/ritonavir plus raltegravir in treatment-naive HIV-1-infected patients (ACTG A5262). *AIDS 2011; 25:2113-2122.*
4. **Cohen CJ, Molina JM, Cassetti I, et al.** Pooled Week 96 efficacy, resistance and safety results from the double-blind, randomised, Phase III trials comparing rilpivirine (RPV, TMC278) versus efavirenz (EFV) in treatment-naïve, HIV-1-infected adults. *6th IAS 2011 Rome, Abs. TULBPE032.*
5. **Niaura R, Shadel WG, Morrow K, et al.** Human Immunodeficiency Virus Infection, AIDS and Smoking Cessation: The Time is Now. *Clin Infect Dis 2000; 31:808-12.*
6. **Blanco F, San Roman J, Vispo E, et al.** Management of metabolic complications and cardiovascular risk in HIV-infected patients. *AIDS Rev 2010; 12:231-41.*

Antonio Di Biagio,
Giovanni Secondo
Clinica delle Malattie Infettive, Padiglione Specialità Complesse, IRCCS San Martino IST, Genova

Proposte di sequenziamento e monitoraggio

E' forte l'interesse per la messa a punto di schemi di induzione e mantenimento che prevedono l'uso di PI/r

La disponibilità di potenti inibitori della proteasi (PI/r), dotati di elevata barriera genetica, con miglior profilo di tollerabilità, ha rinnovato l'interesse dei ricercatori impegnati nel campo HIV per approcci terapeutici di induzione e mantenimento; in queste strategie terapeutiche basate su uno o due principi attivi, è necessario l'impiego di LPV/r, ATV/r e DRV/r.

LPV/r e DRV/r hanno ottenuto nei rispettivi studi risultati accettabili in termini di efficacia, tollerabilità ed eventuale recupero post-fallimento (1, 2); ATV/r invece, fino ad oggi, non ha raggiunto la stessa *performance* dei due PI/r suddetti (3).

Oltre che essere impiegati in monoterapia, i PI/r possono essere associati ad un altro farmaco.

Sarà disponibile a breve una combinazione fissa contenente LPV/r e 3TC, probabilmente proposta in regimi di sequenziamento (4).

Attualmente sono in corso diversi studi clinici con:

a) 3TC in associazione ad ATV/r (ipotesi di lavoro scaturita da uno studio pilota, con singolo braccio terapeutico di 40 pazienti) (5);

b) ATV/r in associazione a raltegravir (RAL), attualmente in fase di arruolamento. Da segnalare come l'associazione RAL con ATV 300 mg BID ha evidenziato possibile incremento della bilirubina (6);

c) l'associazione MRV con DRV/r (tabella 1), in via di definizione.

Considerato che nel campo della monoterapia non si possa prescindere dal PI/r e che all'orizzonte non se ne intravedono di nuovi, ci aspettiamo che, nella *dual therapy*, il compagno di viaggio "robusto" sia un PI/r tra quelli attualmente in uso. Le soluzioni non ancora esplorate potranno riguardare l'impiego di etravirina, una volta resa disponibile in un'unica compressa, che potrebbe sostituire i due nucleosidici ed affiancare LPV/r e DRV/r in un'associazione di successo e basso costo.

Tabella 1 Ipotesi di sequenziamento in corso di sperimentazione (farmaco a + farmaco b)

Farmaco a	Farmaco b
Lopinavir/ritonavir Atazanavir/ritonavir Darunavir/ritonavir	Nessuno
Lopinavir/ritonavir	Lamivudina
Atazanavir/ritonavir	Lamivudina
Darunavir/ritonavir	Maraviroc
Atazanavir/ritonavir	Raltegravir

Tabella 2 Ipotesi di sequenziamento futuribili

Farmaco a	Farmaco b
Lopinavir/ritonavir Atazanavir/ritonavir Darunavir/ritonavir	Emtricitabina
Lopinavir/ritonavir	Maraviroc
Atazanavir/ritonavir	Maraviroc
Darunavir/ritonavir	Etravirina
Lopinavir/ritonavir	Etravirina
Lopinavir/ritonavir	Raltegravir
Darunavir/ritonavir	Raltegravir

Nei pazienti in trattamento con monoterapia o duplice terapia, vanno implementati la determinazione delle concentrazioni plasmatiche e il controllo dell'aderenza

Anche MRV potrebbe affiancare LPV/r ed ATV/r in strategie di sequenziamento come già sperimentato in alcune esperienze cliniche condotte nei pazienti *naive* (8, 9).
Inoltre RAL potrebbe affiancarsi a LPV/r e DRV/r come già avvenuto con risultati discordanti nel paziente *naive* (10).
Tra i nucleosidici, la "proposta indecente" di semplificazione potrebbe riguardare emtricitabina. Questa molecola è sempre stata, per motivi commerciali e per anno di immissione in commercio, associata in dose fissa a TDF e a TDF/EFV. Le note caratteristiche farmacologiche, differenti rispetto a 3TC, potrebbero garantire un migliore successo virologico (tabella 2).

Interventi di monitoraggio

Il monitoraggio del paziente che ha ridotto il suo numero di farmaci non si differenzia molto da quello del paziente che impiega una triplice terapia.
Oltre alle determinazioni virologiche ed immunologiche citate in questo numero di ReAdFiles, appare opportuno ribadire almeno due interventi necessari per il monitoraggio:

- implementare la determinazione delle concentrazioni plasmatiche necessarie per garantire ai pazienti in monoterapia o *dual therapy* che le concentrazioni siano sufficienti per inibire la replicazione del virus. La determinazione in HPLC rimane la procedura *gold standard* in tal senso.
  L'introduzione di altre metodiche, per esempio metodi immunoenzimatici, comunque ancora da validare, potrebbe rendere meno disagevole il monitoraggio della cinetica (11).

La garanzia della *durability* è la base del successo clinico *long term*

- Implementare il controllo dell'aderenza alla terapia tramite sistemi elettronici (MEMS caps, SMS, sveglie, etc) o quant'altro possa essere ritenuto utile.

Il sequenziamento, inteso come riduzione delle molecole impiegate, appare come un ulteriore momento di crescita per il clinico.

La gestione ottimale dei pazienti con infezione da HIV è l'obiettivo dei prossimi anni, garantire un prolungamento del successo virologico ed immunologico rappresenta la "pietra angolare" su cui poggia il successo clinico a lungo termine.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. **Arribas JR, Delgado R, Arranz A, et al.** Lopinavir/ritonavir monotherapy versus lopinavir/ritonavir and 2 nucleosides for maintenance therapy of HIV: a 96 week analysis (OK04 Study). *J Acquir Immune Defic Syndr 2009; 51:147-52.*
2. **Clumeck N, Rieger A, Banhegyi D, et al.** 96 week results from the MONET trial: a randomized comparison of darunavir/ritonavir with versus without nucleoside analogues, for patients with HIV RNA < 50 copies/ml at baseline. *J Antimicrob Chemother 2011; 66:1878-85.*
3. **Karlstrom O, Jesephson F, Sonnerborg A, et al.** Early virologic rebound in a pilot trial of ritonavir-boosted atazanavir as maintenance monotherapy. *J Acquir Immune Defic Syndr 2007; 44:417-422.*
4. **Abbott Press release.** 15 Jul 2011. Disponibile: *http://www.abbott.com/press-release/2011-july15.htm.*
5. **De Luca A, Bracciale L, Doino M, et al.** Safety and efficacy of treatment simplification to atazanavir/ritonavir plus lamivudine in patients on two NRTIs plus atazanavir/ritonavir with optimal virologic control: 24 weeks results from a pilot study (atazanavir and lamivudine simplification study, ATLAS). *18th International AIDS Conference; Vienna, July 18-23, 2010, Abs. THLBB207.*
6. **Kozal MJ, Lupo S, Dejesus E, et al.** The SPARTAN study: a pilot study to assess the safety and efficacy of an investigational NRTI- and RTV-sparing regimen of atazanavir (ATV) experimental dose of 300 mg BID plus raltegravir (RAL) 400 mg BID (ATV + RAL) in treatment-naïve HIV-infected subjects. *18th International AIDS Conference, Vienna (Austria) July 18-23, 2010, Abs. THLBB204.*
7. **Soto-Malave R, Lawal A, Reynes J, et al.** Lopinavir/ritonavir (LPV/r) combined with raltegravir (RAL) or tenofovir/emtricitabine (TDF/FTC) in antiretroviral-naïve subjects: 96 week efficacy and safety results of the PROGRESS study. *XV Congreso Panamericano De Infectologia, Punta del Este, Uruguay 7-11 April 2011, Abs. SO3-17.*
8. **Mills A, Mildvan D, Podzamczer D, et al.** Safety and immunovirological activity of once daily maraviroc (MVC) in combination with ritonavir-boosted atazanavir (ATV/r) compared to emtricitabine 200 mg/tenofovir 300 mg QD (TDF/FTC) + ATV/r in treatment-naïve patients infected with CCR5-tropic HIV-1 (Study A4001078): A week 24 planned interim analysis. *18th International AIDS Conference, Vienna, July 18-23, 2010, Abs. THLBB203.*
9. **Nozza S, Galli L, Di Pietro M, et al.** Efficacy and safety of a NRTIs-sparing regimen in antiretroviral naïve HIV-infected patients: once daily maraviroc plus lopinavir/ritonavir. *HIV10, Glasgow 7-11 November 2010; Abs. P05.*
10. **Taiwo B, Zheng S, Galhien S, et al.** Results from a single arm study of DRV/r + RAL in treatment-naïve HIV-1-infected patients (ACTG A5262). *In: Programs and abstracts of the 18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston (USA), February 27-March 2, 2011; Abs. 551.*
11. **Uglietti A, Ravasi G, Meroni V, et al.** Nelfinavir + M8 plasma levels determined with an ELISA test in HIV infected patients with or without HCV and/or HBV coinfection: the VIRAKINETICS II study. *Curr HIV Res. 2009; 7:293-301.*

ReAd files

Concetti metodologici di analisi

Elena Ricci
Consulente statistico-epidemiologico, Azienda Ospedaliera "Luigi Sacco", Milano

Il disegno di uno studio è, in generale, più importante dell'analisi statistica: uno studio ben disegnato, se male analizzato, si può recuperare. Uno studio mal disegnato, non importa quali tecniche statistiche si applichino, non offre risultati attendibili. Il primo aspetto da valutare quindi, nella lettura di un articolo, è se il disegno è adatto a rispondere alla domanda sulla quale il lavoro si incentra (tabella 1).

Il disegno di uno studio clinico è il fattore-chiave per ottenere risultati attendibili e deve essere adatto alle domande alle quali i ricercatori vogliono rispondere

Tabella 1 Disegno dello studio

Il disegno dello studio è adatto alla domanda cui la ricerca deve dare risposta?	
Terapia o intervento in generale	Studio clinico controllato randomizzato
Diagnosi - *screening*	*Cross-sectional survey*
Prognosi	Studio di coorte
Relazione causale	Studio caso-controllo o di coorte

Dal disegno dello studio dipende il modo in cui i dati verranno analizzati e la maggiore o minore complessità dell'analisi. Concentriamo l'attenzione sugli studi clinici controllati randomizzati (*randomised controlled trial*-RCT), che sono il *gold standard* per la verifica di un'ipotesi e dovrebbero essere, in generale, quelli di analisi più semplice. Infatti un RCT correttamente condotto dovrebbe condurre alla formazione di due (o più) gruppi confrontabili sotto ogni caratteristica di rilievo, quindi per sesso, età e variabili prognostiche principali. L'assenza di differenze fa sì che un esito diverso nei gruppi a confronto sia attribuibile, con il massimo grado di fiducia, all'intervento che stiamo indagando.
Capita però che emergano differenze (anche casuali) importanti in qualcuna di queste caratteristiche. Gli autori hanno due alternative possibili: "aggiustare" per la variabile (o le variabili) che rendono i gruppi diversi (vedi studio della European Mode of Delivery Collaboration), o rinunciare ad analizzare i dati. Avendo fatto lo sforzo di condurre lo studio, è difficile scegliere quest'ultima soluzione, anche se metodologicamente è forse la più corretta.
Una volta accertata la confrontabilità dei gruppi, bisogna scegliere un test che sia adeguato al tipo di dati analizzati (1). Questa scelta dipende dal tipo di dato da analizzare, e dalla sua distribuzione (figura 1).
Quando analizziamo variabili categoriche, usiamo test che sono non parametrici per definizione, cioè non fanno alcuna assunzione su come si distribuiscono i valori assunti dalla variabile (es. test del chi-quadro).
Se invece dobbiamo analizzare variabili quantitative continue, va verificata la normalità

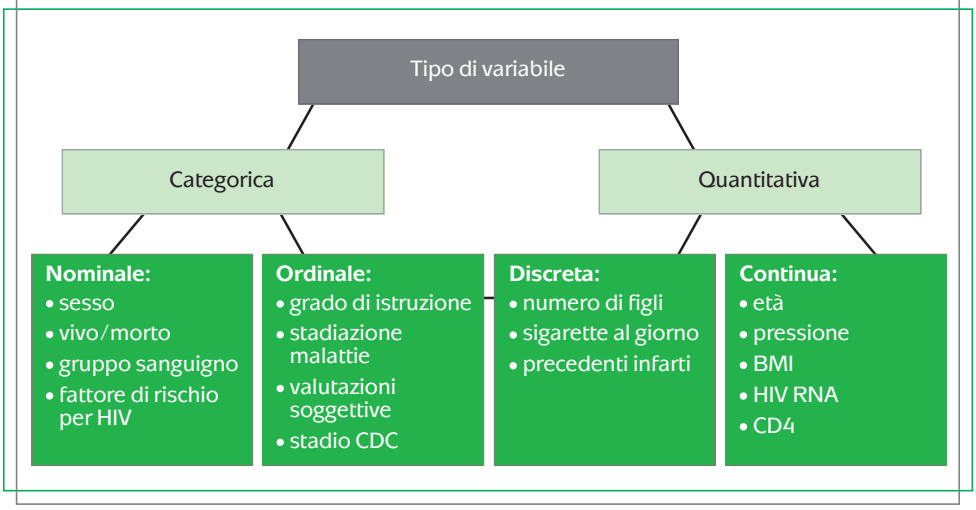
L'emergenza di differenze tra i gruppi di confronto può essere aggiustata per la variabile che li rende non confrontabili

della distribuzione dei valori: se la distribuzione non si scosta da quella gaussiana, si usano i test parametrici, al contrario si usano i test non parametrici (tabella 2).
I test non parametrici si basano sull'ordine dei dati e non sulle differenze assolute tra di essi: poiché in generale i parametrici sono più potenti dei corrispettivi non parametrici (cioè sugli stessi dati risultano più facilmente significativi), conviene dove pos-

The European Mode of Delivery Collaboration. Elective caesarean-section versus vaginal delivery in prevention of vertical HIV-1 transmission: a randomised clinical trial. *Lancet 1999.*

In questo studio è stata valutata la modalità del parto come fattore di rischio per la trasmissione materno-fetale di HIV. I centri potevano scegliere se randomizzare 2:1 a favore del parto spontaneo vs. taglio cesareo (2 PS:1 TC) oppure 1 PS:1 TC. All'epoca il trattamento antiretrovirale in gravidanza era limitato a zidovudina, in fase sperimentale: dal momento che tutti i centri che usavano zidovudina avevano scelto la proporzione 1:1, si era verificato uno squilibrio per cui le donne che partorivano con taglio cesareo avevano assunto più frequentemente delle altre terapia antiretrovirale. Come distinguere dunque l'effetto della modalità del parto da quello del trattamento antiretrovirale?
Gli autori non rinunciarono alla pubblicazione. Oltre all'inclusione nel modello multivariato della variabile "trattamento", presentarono anche l'analisi in strati, valutando l'effetto della modalità del parto separatamente in chi aveva preso zidovudina e in chi non l'aveva presa.

Figura 1 **Scelta del tipo di dato su cui effettuare l'analisi**



sibile utilizzare i primi. Tuttavia, per lo stesso motivo, non è corretto usare un test parametrico laddove i dati non lo consentono: infatti è concreta la possibilità di trovare risultati solo apparentemente significativi.
E', invece, possibile e corretto eseguire una trasformazione dei dati che conduca al

La scelta del test per l'analisi dipende dal dato da analizzare

Tabella 2 Test parametrici di base e corrispondenti test non parametrici

Test parametrico	Scopo del test	Esempio	Corrispettivo non parametrico
Unpaired t-test	Confrontare due campioni indipendenti tratti dalla stessa popolazione	Pressione sanguigna degli uomini e delle donne	Mann-Withney U test
Paired t-test	Confrontare due misure successive su un campione singolo	Frequenza cardiaca prima e dopo attività fisica	Wilcoxon *matched pair test*
Analisi della varianza ad una via (test F)	Come il precedente, con più di due misure	Curva da carico glicemico	Analisi della varianza per ranghi (Kruskal Wallis)
Analisi della varianza a due vie	Confrontare più di due campioni indipendenti tratti dalla stessa popolazione, con covariate	Pressione sanguigna di uomini che svolgono diverse professioni, tenendo conto dell'età	Analisi della varianza a due vie per ranghi
Coefficiente di correlazione prodotto-momento (*r* di Pearson)	Valuta la forza di un'associazione lineare tra due variabili continue	Numero dei camini con cicogne e numero di neonati in diverse regioni del Nord Europa	Coefficiente di correlazione per ranghi (*r* di Spearman)
Regressione (metodo dei minimi quadrati)	Descrive la relazione numerica tra due variabili quantitative, di cui una viene ritenuta predittiva dell'altra	Come varia il peso in funzione dell'altezza	Diversi test per la regressione non parametrica
Regressione multipla (metodo dei minimi quadrati)	Descrive la relazione tra una variabile (dipendente) e diverse variabili predittive	Pressione sanguigna in funzione dell'età, del BMI e dell'*intake* di sodio	Diversi test per la regressione non parametrica

E' frequente la modifica dell'analisi per potersi adattare ai risultati diversi da quelli attesi

cambiamento della forma della curva di distribuzione (ad esempio: HIV RNA trasformato in logaritmo). Un aspetto cui dedicare particolare attenzione è che il test usato nell'analisi sia lo stesso utilizzato nel calcolo della numerosità del campione.

Taylor AJ et al. Extended-release niacin or ezetimibe and carotid intima-media thickness. *New Engl J Med 2009.*

Per dimostrare che niacina è superiore a ezetimibe nel diminuire lo spessore dell'intima-media carotidea, gli autori avevano previsto di arruolare 300 pazienti (1:1). Avendone arruolato solo 200, e rilevando una differenza inferiore a quella usata nel calcolo del sample size, dimostrano la superiorità di niacina.
Come è possibile?
In questo modo: il calcolo del sample size viene fatto in maniera standard, in base all'ipotesi del confronto tra gruppi. Invece nell'analisi presentata si valuta se in ciascun gruppo lo spessore è inferiore rispetto al livello di partenza. Questa analisi permette di dichiarare una significatività: il fatto che non sia la significatività del confronto tra i gruppi è un dettaglio che resta in ombra.

In caso contrario, è probabile che l'analisi sia stata modificata per adattarsi a risultati diversi da quelli attesi (vedi studio Taylor AJ et al).
Sono molti i modi per estorcere delle significatività dai dati (2): notoriamente, un articolo con risultati significativi viene pubblicato con maggiore facilità e i risultati non significativi vengono molto più frequentemente omessi (3).
Uno strumento per la lettura critica degli articoli è rappresentato da due lavori pensati per chi scrive (4, 5): la *checklist* che ricorda all'autore tutti i punti da chiarire nel *report* è altrettanto utile al lettore per guidarlo nella valutazione.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
1. **Greenhalgh T.** How to read a paper: Statistics for the non-statistician. I: Different types of data need different statistical tests. *BMJ 1997; 315:364-366.*
2. **Greenhalgh T.** How to read a paper: Statistics for the non-statistician. II: "Significant" relations and their pitfalls. *BMJ 1997; 315:422-425.*
3. **Dwan K, Altman DG, Arnaiz JA, et al.** Systematic Review of the Empirical Evidence of Study Publication Bias and Outcome Reporting Bias. PLos one, 2008; 3:e 3081.
4. **Moher D, Schulz KF, Altman DG.** The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomised trials. *Lancet 2001; 357:1191-1194.*
5. **Piaggio G, Elbourne DR, Altman DG, et al. CONSORT Group.** Reporting of noninferiority and equivalence randomized trials: an extension of the CONSORT statement. *JAMA 2006 Mar 8; 295:1152-60.*

Terapia antiretrovirale oggi: cosa manca?

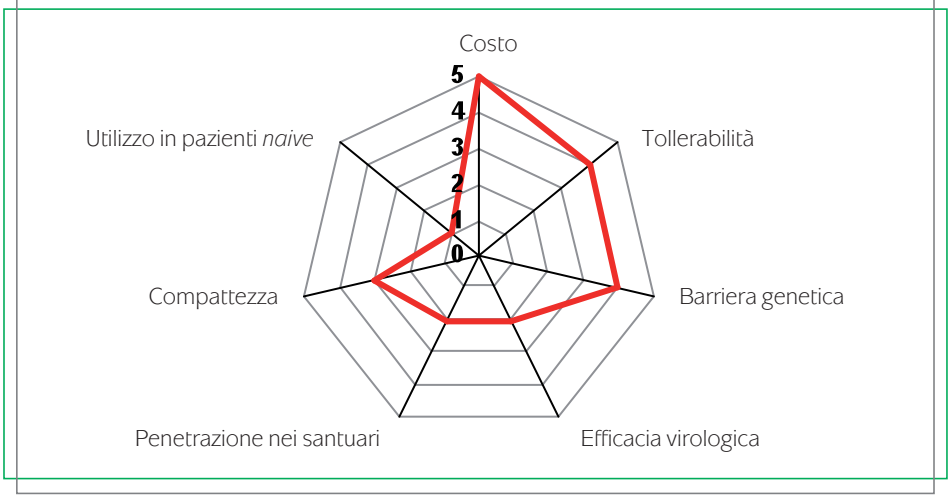
Franco Maggiolo
Direttore, Struttura Complessa Malattie Infettive, Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti di Bergamo

Resta ancora da dimostrare in modo definitivo il vantaggio in termini individuali delle nuove strategie terapeutiche

Perché un determinato approccio terapeutico possa essere considerato una strategia occorre che lo stesso offra, ad un consistente numero di soggetti, un vantaggio; cosa manca allora? Manca la dimostrazione che questo vantaggio per il paziente esista.
Che un singolo farmaco o due siano meno "tossici" di tre è, nella migliore delle ipotesi, l'obiettivo, non ancora dimostrato, delle strategie *dual* o mono, nella peggiore delle ipotesi è un preconcetto, così come un preconcetto può essere che tre farmaci siano necessariamente più attivi di uno. Che una terapia senza *backbone* nucleosidico possa, in alcuni casi selezionati, funzionare e forse anche essere di scelta non è da escludere, ma un conto è definire la fattibilità di una terapia in soggetti senza o con pochissime alternative, un altro conto è elevare questo approccio terapeutico a scelta preferenziale, a strategia di larga scala.
Gli studi clinici ci hanno sino ad ora dimostrato che la monoterapia con PI è al massimo "non inferiore" rispetto ad un approccio terapeutico classico.
Nello studio OK04 dopo 48 settimane, la percentuale di pazienti con HIV RNA < 50 copie/ml era lievemente superiore (90% contro 85%) nel gruppo trattato con tre farmaci. Il recupero immunologico e la tossicità farmacologica non sono stati significativamente differenti nei due bracci.
Nello studio MONET la monoterapia è risultata virologicamente non inferiore alla HAART dopo 48 settimane, ma non dopo 96 settimane di *follow-up*.
Negli stessi studi clinici la non inferiorità è stata spesso raggiunta non considerando come fallimento la re-introduzione del *backbone* in caso di *blip* viremico. Gli stessi studi ci indicano che questa è una evenienza che può accadere circa in un terzo dei pazienti. E' stato dimostrato, credo in modo convincente, che tali *blip* non incrementano il rischio di sviluppare resistenze e non conducono ad una riduzione delle opzioni terapeutiche. Ma ciò è sufficiente? La presenza di replicazione virale, magari dopo anni di completa soppressione, porta ad un nuovo *seeding* dei santuari ed alla ricostituzione di quel *pool* di cellule latentemente infette, che tanto possono favorire l'evoluzione dell'infezione.
L'esistenza di cicli replicativi può associarsi ad *escape* virale, in santuari dell'infezione difficilmente raggiungibili dai farmaci (ad esempio SNC), ed un virus attivamente replicante si associa ad un maggior grado di immunoattivazione, la base dell'immunosenescenza e dello sviluppo di patologie e complicazioni non strettamente AIDS-correlate (patologia cardio-vascolare, ad esempio). Applicando una tale strategia, dunque, riduciamo veramente la tossicità a lungo termine della HAART?
Sino ad ora sono stati riportati dati contrastanti e poco significativi sulla variazione di alcuni *marker* surrogati come ad esempio il quadro lipidico, ma trarre conclusioni su questi risultati mi sembra azzardato. Dunque si ritorna al concetto iniziale: dove è il vantaggio? In termini individuali, ciò che interessa al singolo paziente, non ritengo che

A livello di popolazione, la monoterapia ha dimostrato di ottenere il risparmio economico

Figura 1 Monoterapia con PI. Rappresentazione grafica di quanto sappiamo e di ciò che la monoterapia offre. Scala arbitraria da 1 a 5 con 5 indicante il massimo beneficio



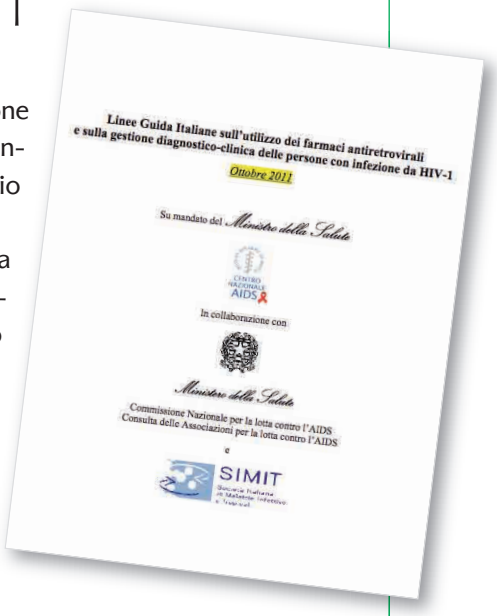
allo stato attuale esistano dimostrazioni valide. Diverso è il problema se lo affrontiamo su una scala di popolazione.

La monoterapia con PI consente un risparmio economico (è vero che un farmaco costa meno di tre). Questa al momento sembra essere l'unica, vera giustificazione dimostrata della monoterapia (figura 1). E' sufficiente, è eticamente accettabile? può giustificare le incertezze cliniche?

Il problema è ulteriormente più complesso se consideriamo la *dual terapy* in quanto, in questo caso, anche la giustificazione economica viene a mancare.

Le nuove Linee Guida Italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1

Adriano Lazzarin


Linee Guida Italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1

Ottobre 2011

Su mandato del Ministro della Salute

CENTRO NAZIONALE AIDS

In collaborazione con

Ministero della Salute

Commissione Nazionale per la lotta contro l'AIDS
Consulta delle Associazioni per la lotta contro l'AIDS

e

SIMIT

Le Linee Guida italiane per l'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e la gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV sono state recentemente aggiornate (25 ottobre '11) dopo la prima edizione del luglio 2010.

Un aspetto da sottolineare è rappresentato dal fatto che la stesura e la pubblicazione delle Linee Guida di terapia antiretrovirale hanno imboccato un percorso che ne consente la tempestiva disponibilità, requisito irrinunciabile per un loro utilizzo applicato alla pratica clinica.

La caratteristica principale è, però, rappresentata dal fatto che il *panel* degli autori e *discussant* è multidisciplinare e combina le competenze della comunità scientifica, con la sensibilità e l'interesse a questo problema delle istituzioni che hanno l'onere di garantire l'accesso ai farmaci, dei clinici che ne garantiscano un appropriato impiego e dei pazienti che ne facciano "buon uso".

Il vantaggio di essere arrivati tra gli ultimi ad intraprendere questo percorso è stato quello di avvalersi delle esperienze di altri gruppi e Nazioni, partendo da un *background* cui sono stati aggiunti approfondimenti, per tradurre in indicazioni pratiche alcune peculiarità della nostra Nazione sia sul piano regolatorio che della distribuzione degli antiretrovirali, che per le caratteristiche delle popolazioni dei pazienti sieropositivi in Italia.

Il testo delle Linee Guida pubblicato sul sito del Ministero (http://www.salute.gov.it) può sembrare ridondante; non dobbiamo, però, trascurare il fatto che la maggior parte dei medici curanti dei pazienti sieropositivi in Italia è costituita da specialisti in Malattie Infettive, che spesso hanno acquisito una "super-specializzazione" e che nei loro Dipartimenti hanno un approccio "centralizzato" alle svariate patologie cui il paziente sieropositivo trattato va incontro. Si è ritenuto, pertanto, utile affrontare anche il vasto campo delle patologie HIV- associate con la stessa metodologia ed accuratezza con la quale si è affrontato il problema del trattamento antiretrovirale.

Per facilitarne la consultazione è stata decisa la pubblicazione di una edizione in versione ridotta di un *booklet* tascabile, principalmente focalizzato sulla parte di terapia antiretrovirale, partendo dalla considerazione che è su questo tema che si concentra l'attenzione del medico e del paziente e dal presupposto che la disponibilità di indicazioni chiare e condivise avrebbe aiutato a operare scelte terapeutiche da parte dei pazienti responsabili e concordate con il medico curante.

il commento

A questo proposito vanno sottolineate sia la particolare attenzione che viene dedicata alla parte del testo che si occupa della scelta del paziente, che è il primo passo per la personalizzazione della terapia antiretrovirale, sia la flessibilità con la quale viene indicata la forza della raccomandazione dei singoli farmaci, in base agli obiettivi che si vogliono ottenere nei singoli casi (efficacia, tollerabilità, *convenience*, affidabilità etc) pur nel rispetto della metodologia descritta nelle premesse. La scelta del paziente migliore per una data combinazione di farmaci e della migliore combinazione per il singolo paziente sono la "chiave" per arrivare a migliorare le già brillanti *performance* della terapia antiretrovirale.
La possibilità di mantenere il *timing* previsto nella redazione/pubblicazione delle Linee Guida ha consentito di tenere una posizione moderna ed aggiornata sui temi di maggiore interesse ed attualità (quando e come cominciare per esempio), ma non ha impedito di inserire nel testo capitoli del tutto originali come quello sull'ottimizzazione della terapia antiretrovirale nei pazienti con viremia soppressa o della gestione dell'infezione da HIV nel Sistema Nervoso Centrale sia in termini di diagnosi differenziale, che di cura.
Mi auguro che l'autorevolezza conferita alle Linee Guida dal nutrito *panel* dei partecipanti (dalle istituzioni, alle Associazioni, alla società scientifica cui la maggior parte dei partecipanti clinici fanno riferimento) ne favoriscano il "rispetto" nella loro applicazione pratica.
Non sono entrato nel merito del contenuto per trasmettere un tacito invito a leggerle.
Va ribadito il concetto che le Linee Guida, oltre che richiedere rapidi aggiornamenti per i continui cambiamenti che le strategie del trattamento antiretrovirale in continua evoluzione rendono necessari, vanno modificate per precedere, o almeno accompagnare e non solo seguire, abitudini già entrate nella corrente pratica clinica.
Infine, oltre a ringraziare gli estensori per il poderoso e ponderato lavoro di questa seconda edizione, li invito ad attenersi alle raccomandazioni contenute nel testo, ma soprattutto ad adoperarsi per cambiarle e migliorarle.

Dipartimento di Malattie Infettive
Università Vita Salute,
San Raffaele, Milano

Sono molte le novità delle Linee Guida EASL che ridefiniscono gli *standard* di diagnosi e terapia nei pazienti con epatite da HCV: in questo numero di ReAd Files un gruppo di esperti italiani ha ripercorso in senso critico gli aspetti che meritano di essere approfonditi.

Nuove Linee Guida per la gestione dell'infezione da HCV: revisione critica

Epatite acuta C: diagnosi e trattamento

Teresa Santantonio
Clinica Malattie Infettive, Università degli Studi, Foggia

Le nuove Linee Guida EASL *(EASL Clinical Practice Guidelines: Management of Hepatitis C virus Infection, J Hepatol 2011; 55:245-264)* considerano brevemente gli aspetti diagnostici ed il trattamento dell'epatite acuta C (EAC).

Non disponendo di un marcatore specifico di infezione acuta, le Linee Guida europee basano la diagnosi di EAC, così come quella di epatite cronica C, sulla positività nel siero degli anticorpi anti-HCV dosati con metodo immunoenzimatico e dell'HCV RNA determinato con un metodo sensibile (PCR *real-time*). Poiché gli anticorpi anti-HCV possono comparire tardivamente, viene sottolineato che l'HCV RNA può essere l'unico marcatore presente nelle fasi iniziali dell'infezione.

La distinzione tra epatite acuta e cronica da HCV dipende dal contesto clinico, tuttavia, le Linee Guida riconoscono che la diagnosi può essere problematica, in quanto non è sempre possibile distinguere l'EAC dalla riattivazione di un'epatite cronica C o da un'epatite acuta di altra eziologia in un paziente con epatite cronica C.

Nelle Linee Guida AISF/SIMIT/SIMAST pubblicate nel 2010 *(Practice guidelines AISF/SIMIT/SIMAST hep C, Dig Liver Dis 2010)*, viene indicata la sieroconversione ad anti-HCV come *gold standard* per la diagnosi di EAC.

In alternativa, in assenza di una documentata sieroconversione, la diagnosi si basa sulla presenza di almeno due dei seguenti criteri: **a)** ALT >10 volte i valori normali; **b)** esposizione nota o sospetta nei 6 mesi precedenti; **c)** esclusione di tutte le altre cause di danno epatico acuto.

Studi preliminari indicano che la determinazione delle IgM anti HCV ed il test *avidity* IgG anti-HCV possono contribuire alla diagnosi di EAC *(Coppola N et al. J Clin Virol 2009)*.

L'identificazione dei pazienti con EAC è di grande importanza in quanto la terapia antivirale precoce con interferone (IFN) in monoterapia può portare alla *clearance* dell'infezione nella maggior parte dei casi.

A tale scopo, programmi di sorveglianza disegnati per monitorare popolazioni ad alto rischio rappresentano il miglior approccio per identificare i pazienti con EAC.

Trattamento dell'epatite acuta C

Generalmente, l'EAC decorre in modo del tutto asintomatico. Nonostante questo decorso clinico favorevole, gli studi di storia naturale hanno dimostrato che l'EAC ha una marcata propensione a progredire verso l'epatite cronica (50-85%). La presenza di sintomi, il sesso femminile, l'età giovane, la *clearance* dell'HCV RNA entro le prime 4 settimane dall'esordio clinico e, recentemente, alcuni polimorfismi dell'IL28B sono stati associati con la risoluzione spontanea dell'infezione.

Tuttavia, nessuno di questi parametri può predire con accuratezza l'evoluzione dell'epatite acuta C nel singolo paziente. Pertanto, le Linee Guida europee raccomandano di prendere in considerazione la terapia antivirale in tutti i pazienti con EAC allo scopo di prevenire la progressione verso l'epatite cronica C. Gli studi presenti in letteratura riportano elevati tassi di risposta (fino al 90% e oltre) con la monoterapia con Peg-interferone (PEG-IFN) indipendentemente dal genotipo di HCV. Tenendo conto di questi dati, la terapia raccomandata dalle Linee Guida europee è la monoterapia con PEG-IFN (PEG-IFNα2a 180 μg/settimana o PEG-IFNα2b 1.5 μg/kg/settimana) della durata di 24 settimane.

Le Linee Guida europee, pur riportando la mancanza di consenso, raccomandano di considerare il trattamento antivirale nei pazienti che non mostrano una *clearance* dell'HCV RNA entro 2-4 mesi dall'esordio della malattia

Il tempo di inizio della terapia antivirale

Si raccomanda, tuttavia, di considerare la terapia di combinazione con ribavirina (RBV) nei pazienti con diagnosi differenziale incerta tra epatite acuta ed epatite cronica C. Inoltre, la terapia di combinazione viene proposta per il ritrattamento dei pazienti *non responder* alla monoterapia con IFN. Il tempo di inizio della terapia antivirale rimane ancora un aspetto non ben definito in quanto sono stati riportati elevati tassi di risposta virologica sia nei pazienti trattati al momento della diagnosi di epatite acuta, sia in quelli trattati dopo 8-12 settimane di osservazione dall'esordio clinico della malattia. Le Linee Guida europee, pur riportando la mancanza di consenso, raccomandano di considerare il trattamento antivirale nei pazienti che non mostrano una *clearance* dell'HCV RNA entro 2-4 mesi dall'esordio della malattia.

In considerazione del limitato numero di studi di terapia dell'EAC, le Linee Guida non prendono in considerazione i fattori predittivi di risposta in corso di terapia come la risposta virologica rapida, utile parametro per individualizzare la terapia nei pazienti con epatite cronica C. Tuttavia, dati preliminari indicano che anche nei pazienti con EAC la risposta virologica rapida consente di ridurre la durata della monoterapia con PEG-IFN a 3 mesi, migliorando l'aderenza alla terapia soprattutto nei soggetti "difficili" da trattare come i tossicodipendenti *(Calleri G, et al. J Viral Hepat 2007)*.

Per il futuro, i risultati di due studi randomizzati multicentrici condotti in Italia ed in Germania, in corso di elaborazione, saranno di grande utilità per definire il tempo ottimale per iniziare il trattamento, dose e durata ottimale della terapia e l'eventuale utilità dell'aggiunta della ribavirina (RBV).

Infine, ulteriori studi sono necessari per definire il trattamento ottimale dell'EAC in popolazioni speciali di pazienti come i dializzati e i soggetti con infezione da HIV.

Epatite cronica C: inquadramento del paziente da trattare

Mirella Fraquelli
Unità Operativa Gastroenterologia II, Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

Impiego della PCR *real time* dei metodi non invasivi di stadiazione della fibrosi epatica e ruolo dei polimorfismi del gene IL28B

Definizione di malattia epatica

Prima di instaurare un trattamento con PEG-IFN e RBV deve essere valutata la funzionalità epatica con test biochimici ed effettuata un'ecografia epatica.

Rilevazione e quantificazione dell'HCV RNA

In ogni soggetto anti-HCV positivo si deve determinare l'HCV RNA qualitativo per confermare il ruolo causale dell'infezione da virus C. Se si decide di trattare il paziente, è utile anche la determinazione quantitativa dell'HCV RNA (*real-time* PCR; v.n. < 50 IU/ml) poiché la negativizzazione o la riduzione > 2 log della carica virale dopo 12 settimane di terapia presentano un elevato valore predittivo di risposta virologica sostenuta.

Stadiazione della malattia di fegato (biopsia e metodi non invasivi)

Nel soggetto con epatite cronica C la valutazione della severità di malattia mediante stadiazione istologica è utile per valutare se intraprendere il trattamento. Lo stadio di fibrosi epatica è il fattore prognostico più rilevante e l'identificazione della presenza di cirrosi è determinante per stimare la probabilità di risposta alla terapia e la prognosi post-trattamento (necessità di sorveglianza per lo sviluppo di HCC e ipertensione portale).

La biopsia epatica rimane lo *standard* di riferimento per la determinazione dello stadio di fibrosi *(staging)* e di necroinfiammazione epatica *(grading)*; essa è indicata indipendentemente dai valori di ALT ma non è necessaria nei pazienti con cirrosi epatica clinicamente evidente. Anche se oggi presenta un rischio molto basso di effetti collaterali (1/4000-10000) e quasi nullo di mortalità, è una procedura invasiva la cui accuratezza è ridotta da errori e variabilità del campionamento nonché dalla non linearità di stadiazione degli *score* istologici utilizzati. Tra questi i principali sono quelli di METAVIR e di Scheuer, che presentano minor variabilità inter-osservatore, e quelli di Ishak e di Knodell, con maggior potere discriminante sia per il *grading* che per lo *staging*. La biopsia epatica fornisce anche indicazioni su coesistenza di steatosi, accumulo di ferro ecc, utili per la diagnosi differenziale con altre patologie.

La letteratura recente indica che alcuni metodi non invasivi sono utilizzabili in alcuni pazienti al posto della biopsia epatica e, tra di essi, l'elastografia transiente, se tecnicamente adeguata, è una metodica accurata per stadiare il grado di fibrosi, soprattutto in presenza di fibrosi severa/cirrosi. Nell'interpretazione del risultato bisogna però considerare che alcuni fattori quali l'obesità possono limitarne il successo o ridurne la riproducibilità, e altri, quali la necroinfiammazione epatica o la congestione venosa, possono aumentare i valori di rigidità del parenchima epatico.

Ruolo dei polimorfismi genetici

Recentemente si è dimostrato che i polimorfismi del gene IL28B in caso di genotipo 1 sono associati a significative differenze nella risposta terapeutica e sono, quindi, utili come predittori di risposta al trattamento.

Mauro Viganò
Unità Epatologia, Ospedale San Giuseppe, Milano, Università degli Studi di Milano

Le indicazioni per il trattamento

Il trattamento antivirale deve essere considerato in tutti i pazienti con malattia compensata da HCV, alla luce della possibilità di interferire positivamente sulla storia naturale della malattia

In accordo alle nuove Linee Guida EASL, tutti i pazienti con malattia compensata da HCV, senza controindicazioni assolute (depressione non controllata dalla terapia, psicosi, epilessia, patologia autoimmune, gravidanza, cardiopatia o bronco-pneumopatia severa, ipertensione arteriosa o diabete mellito non ben controllati dalla terapia) e che intendono essere trattati, devono essere considerati per un trattamento antivirale.
Se le precedenti Linee Guida internazionali basavano la selezione del paziente da avviare al trattamento sulla severità dell'epatopatia, sulla presenza dei fattori basali predittivi di risposta e sui possibili rischi di eventi avversi severi, oggi, l'orientamento è quello di estendere il trattamento antivirale a quanti più pazienti possibile, certi che il raggiungimento della risposta virologica sostenuta è in grado di modificare positivamente la storia naturale della malattia, non solo in termini di riduzione della mortalità legata all'epatopatia stessa ma anche attraverso la riduzione delle complicanze extraepatiche dell'infezione da virus C.

Se e quando trattare

L'estensione dell'indicazione al trattamento deriva anche dalle migliorate capacità di gestione dei possibili effetti collaterali della terapia con PEG-IFN e RBV, grazie all'impiego dei fattori di crescita, ma anche alla consulenza di specialisti in grado di gestire i rari eventi avversi gravi correlati al trattamento. In ultima analisi, l'estensione del trattamento potrebbe avere anche un impatto in termini di costo-efficacia nel lungo termine grazie ai significativi vantaggi economici legati alla riduzione della progressione a cirrosi ed alle sue temibili e costose complicanze.
Secondo le Linee Guida, il trattamento dovrebbe essere iniziato subito nei pazienti con fibrosi avanzata (METAVIR F3-F4) e fortemente raccomandato nei pazienti con fibrosi moderata (F2).
Nei pazienti con malattia lieve è suggerito di valutare nel singolo caso l'indicazione al trattamento, considerando i rischi e benefici dello *standard* di cura, ma soprattutto la prospettiva d'impiego futuro dei nuovi farmaci antivirali ad azione diretta (DAA) e l'aspettativa di vita del paziente.
Le Linee Guida attuali riportano le indicazioni terapeutiche approvate dalle autorità regolatorie al momento della loro stesura e pertanto non entrano nello specifico dell'indicazione all'impiego dei DAA nei pazienti *naive* di genotipo 1, ma ne raccomandano il loro prossimo utilizzo nei pazienti di genotipo 1 che hanno fallito un precedente trattamento con PEG-IFN e RBV.
Proprio la scelta del miglior trattamento di prima linea per i pazienti *naive* di genotipo 1 è la più problematica. Ad oggi non sono ancora note le indicazioni e limitazioni all'uso della triplice terapia, ma è certo che la disponibilità dei nuovi antivirali ci imporrà un'accurata individualizzazione del trattamento, sia in termini di indicazione alla terapia ma soprattutto della scelta del regime terapeutico da impiegare.
La raccomandazione delle Linee Guida è di trattare subito con PEG-IFN e RBV i pazienti di genotipo 1 con una fibrosi ≥ F2. Infatti, la triplice terapia, tanto attesa dai clinici, ma

soprattutto dai pazienti, non sarà immediatamente disponibile e non sarà per tutti. La triplice terapia sarà più costosa, più difficile da gestire e sarà caratterizzata da scarsa tollerabilità e maggior numero di eventi avversi, ma soprattutto, molti dei pazienti con malattia più avanzata potrebbero non essere idonei al trattamento stesso. Per tutte queste ragioni e per evitare l'ulteriore progressione di malattia nei pazienti *naive* con una fibrosi ≥ F2 dovrebbero da subito essere applicate le raccomandazioni delle Linee Guida. Anche nei pazienti con malattia lieve e genotipo 1 l'indicazione a trattare da subito con lo *standard* di cura potrebbe essere considerata in presenza di fattori predittivi di risposta come la bassa carica virale, la giovane età e la presenza del polimorfismo CC di IL28, mentre negli altri casi è condivisibile l'attesa dei nuovi farmaci antivirali.

La terapia di prima linea

Raffaele Bruno
Dipartimento di Malattie Infettive, Università degli Studi di Pavia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia

Le nuove Linee Guida EASL indicano che lo *standard of care* per il trattamento dei pazienti *naive*, cioè dei pazienti che non sono mai stati sottoposti a terapia antivirale, è la combinazione di PEG-IFN e RBV (tabella 1).

Tabella 1 Lo *standard of care* per il trattamento dei pazienti *naive*

PEG-IFN alfa2a	PEG-IFN alfa2b	RBV		
Genotipo 1, 2, 3, 4		Genotipo 1 e 4	Genotipo2 e 3	Genotipo 2 e 3 fattori predittivi negativi di risposta
180 mcg/sett	1.5 mcg/kg/sett	15 mg/kg/die	800 mg/kg/die	15 mg/kg/die

***Standard of care* dei pazienti *naive* è la combinazione di PEG-IFN e RBV, mentre non vi sono ancora indicazioni sull'uso dei farmaci di nuova generazione**

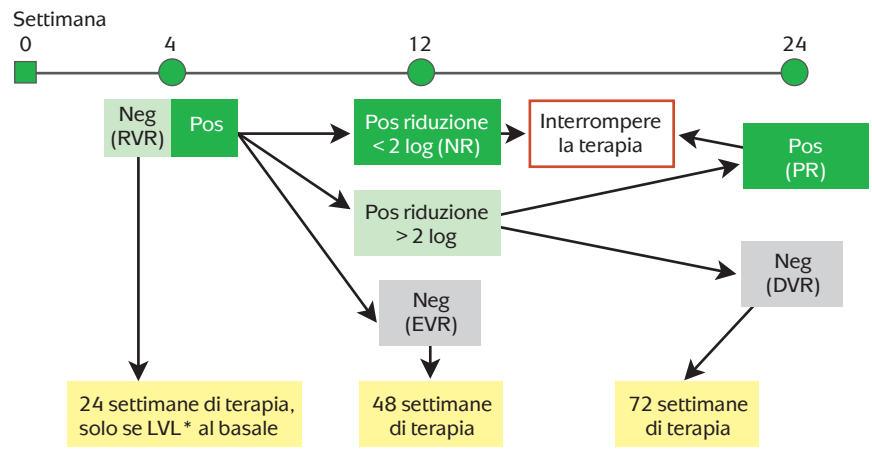
Non vi sono, infatti, ancora indicazioni per l'utilizzo dei farmaci di nuova generazione (inibitori delle proteasi, analoghi nucleosidici, inibitori della ciclofillina) che non trovano ancora applicazione nella pratica clinica nei pazienti *naive*.

La determinazione dell'IL28B

Oltre ai noti e consolidati fattori predittivi di risposta (livello di HCV RNA al *baseline*, le caratteristiche dell'ospite come il peso, l'indice di massa corporea, l'età, il sesso, l'insulino-resistenza e il livello di danno epatico), le Linee Guida introducono nella pratica clinica l'utilizzo della determinazione di un polimorfismo genetico situato a livello del cromosoma 19 (IL28B), recentemente identificato come un nuovo fattore predittivo di risposta al trattamento.
Quest'ultimo nuovo "strumento" non deve tuttavia spingerci a rimandare il trattamento qualora non ci si trovi di fronte ad un *pattern* favorevole dell'IL28B in un paziente con epatite avanzata e quindi meritevole di trattamento. Anche la determinazione dell'IL28B, nell'ottica di una personalizzazione della terapia, diventa uno tra i tanti stru-

In presenza di indicazione alla terapia, il trattamento va personalizzato in base alla risposta virologica *on treatment*

Figura 1 ***Stopping rules*** **per i pazienti con genotipo 1-4**



*LVL (bassa carica virale al basale): < 400,000-800 IU/ml
PR= partial response; DVR= delayed virological response; EVR= early virological response

menti a nostra disposizione per valutare il nostro paziente e creare una programma di trattamento personalizzato.

Le Linee Guida EASL 2011 raccomandano il trattamento nei pazienti con fibrosi avanzata (METAVIR *score* F3-4) e moderata (METAVIR *score* F2), si evince inoltre come per i pazienti con malattia non avanzata, in assenza di fattori predittivi positivi di risposta alla terapia e con scarsa motivazione al trattamento, potrebbe essere opportuno rimandare la terapia a quando saranno disponibili i farmaci ad azione antivirale diretta che potranno garantire una percentuale di risposta maggiore a quella offerta dall'attuale *standard of care*.

Figura 2 ***Stopping rules*** **per i pazienti con genotipo 2-3**

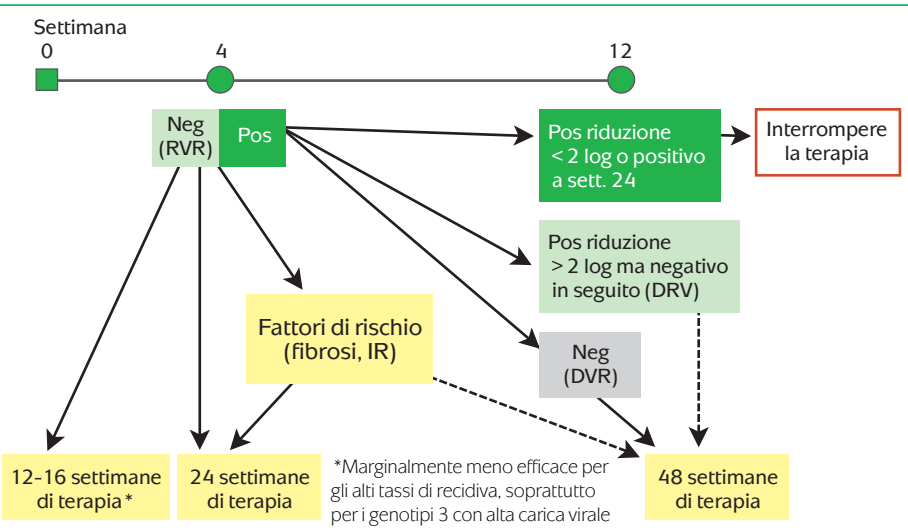
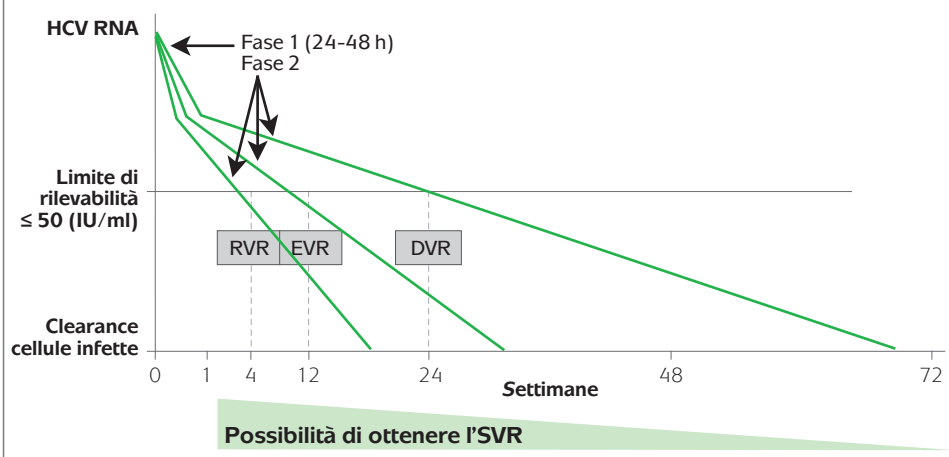


Figura 3 Possibilità di ottenere l'SVR secondo la risposta ottenuta nelle prime settimane di terapia



DVR= delayed virological response; EVR= early virological response; RVR= rapid virological response

La scelta accurata del paziente candidato al trattamento, insieme alla personalizzazione sulla base della *response guided therapy*, potrà migliorare la percentuale di successo terapeutico

La *response guided therapy*

Quando la terapia è indicata, invece, diventa fondamentale la personalizzazione del trattamento in base alla risposta virologica *on treatment* e ovviamente alla eventuale comparsa di effetti collaterali, che spesso condizionano l'aderenza del paziente e quindi la risposta virologica.

Le nuove Linee Guida EASL confermano le *"stopping rules"* che possono essere condizionate dalla comparsa di effetti collaterali, tra cui un ruolo preminente rivestono le alterazioni dei parametri ematologici, per cui un corretto *management* prevede di seguire regole ben codificate di interruzione del trattamento o di riduzione del dosaggio di IFN e RBV, in relazione al valore numerico dei granulociti neutrofili, delle piastrine e del livello di emoglobina.

Per quanto riguarda, invece, la risposta virologica, in figura 1 e 2 sono riportate le indicazioni al trattamento in base all'andamento della viremia, ottenibili preferibilmente con una PCR *real time*, alla 4°, 12° e 24° settimana. E' evidente, quindi, come lo schema terapeutico sia anche in questo caso disegnato sul singolo paziente e in particolare sulla cinetica virale dopo l'inizio della terapia. E' ovvio, quindi, come un trattamento possa diventare più lungo qualora non si ottenga una risposta virologica alla quarta settimana di trattamento; in altri casi la determinazione di una bassa carica virale al *baseline* e l'ottenimento di una completa negativizzazione della viremia alla quarta settimana di terapia ci permette di abbreviare la stessa a 24 settimane, limitando quindi anche il rischio di sviluppare effetti collaterali.

La selezione accurata di pazienti candidati al trattamento, unitamente ad un ciclo di trattamento personalizzato, guidato dalla cinetica virale del singolo paziente in precisi *time point* (figura 3), potrà migliorare la percentuale di successo terapeutico e, quindi, la percentuale di pazienti che guariscono dalla malattia "epatite C".

Vincenza Calvaruso,
Antonio Craxì
Sezione di Gastroenterologia ed Epatologia, Di.Bi.M.I.S, Università di Palermo

Il ritrattamento del paziente: quando e come

Le Linee Guida considerano la disponibilità dei nuovi farmaci antivirali ad azione diretta, per l'ampio margine di miglioramento nei pazienti *non responder* a un precedente ciclo di terapia

Le raccomandazioni delle ultime Linee Guida EASL costituiscono la più recente raccolta di evidenze scientifiche su diagnosi, stadiazione della gravità e individuazione dei cofattori di malattia, monitoraggio e trattamento antivirale dell'epatopatia da HCV.
Per questo motivo, le raccomandazioni fornite a riguardo della gestione del paziente che ha fallito un precedente ciclo di trattamento antivirale sono particolarmente utili per orientare il processo clinico decisionale in un ambito ancora molto controverso.
I pazienti *relapser* (HCV RNA non rilevabile alla fine del trattamento con PEG-IFN e RBV, successiva recidiva e mancata SVR) e i pazienti *non responder* (mancato declino > 2 log di HCV RNA entro la settimana 12 di trattamento oppure HCV RNA sempre rilevabile durante un trattamento della durata minima di 24 settimane), se ritrattati con gli stessi farmaci e alle stesse dosi hanno probabilità molto basse di raggiungere la SVR, soprattutto se infettati con genotipo 1. In questo caso la probabilità di raggiungere la SVR è del 10-15% per i *non responder* e del 30-40% per i *relapser*. Di conseguenza, e in vista della disponibilità dei nuovi farmaci antivirali ad azione diretta, si impongono delle considerazioni e delle scelte precise e ben motivate.

I nuovi farmaci antiretrovirali

I dati della letteratura disponibili sui nuovi farmaci antivirali dimostrano, infatti, che esiste un ampio margine di miglioramento per i pazienti con epatite cronica C che non hanno risposto a un precedente ciclo di terapia. Le attuali Linee Guida hanno tenuto conto di questo, riservandosi di aggiornare le attuali raccomandazioni non appena i nuovi farmaci saranno approvati e si raccoglieranno dati di pratica clinica. Per ora basti ricordare le elevate percentuali di SVR ottenute con il ritrattamento dei pazienti con genotipo HCV1 *relapser* (75-86%) e i più bassi, ma comunque rilevanti, tassi di risposta virologica nei *partial responder* (50-60%) e nei *null responder* (33% dato disponibile solo con telaprevir) alla precedente terapia.
Nel caso di pazienti con genotipo HCV1, il ritrattamento con lo stesso schema terapeutico del precedente ciclo di terapia non è raccomandato; occorre, quindi, rimandare la decisione terapeutica e rivalutare il paziente nel momento in cui si avranno a disposizione i nuovi antivirali per il trattamento con la triplice combinazione. Il ritrattamento con lo *standard of care* può invece essere preso in considerazione in caso di esposizione inadeguata a PEG-IFN e/o RBV a causa di riduzioni della dose o scarsa aderenza al primo ciclo di terapia.
In considerazione dell'assenza di provata efficacia dei nuovi farmaci di prima generazione (telaprevir e boceprevir) per l'impiego nei genotipi diversi da HCV1, questa categoria di pazienti che hanno fallito un precedente ciclo di terapia con PEG-IFN e RBV possono essere ritrattati con lo *standard of care*, per l'attuale assenza di opzioni alternative.
Un approccio diverso, ma comunque contemplato dalle Linee Guida, riguarda la possibilità di ritrattare i pazienti con un nuovo ciclo di terapia con PEG-IFN e RBV di durata superiore al precedente trattamento antivirale (48 settimane per i pazienti con genotipi 2 e 3, 72 settimane per il genotipo 4), specialmente se si tratta di pazienti con risposta vi-

rologica ritardata o *relapser* al precedente ciclo terapeutico. Diversamente, le Linee Guida sconsigliano la terapia di mantenimento con basse dosi di PEG-IFN poiché non ha dimostrato di determinare vantaggi clinici per quanto concerne la prevenzione delle complicanze a lungo termine dell'epatite cronica C.

Il paziente con cirrosi e il paziente in lista per OLT

Alessio Aghemo,
Gian Maria Prati
Divisione di Gastroenterologia, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Università degli Studi, Milano

L'indicazione alla terapia va valutata caso per caso, in presenza di forti predittori di SVR, nei pazienti *Child-Pugh* A, indipendentemente dall'inserimento in lista per trapianto di fegato

Le recenti Linee Guida EASL per il trattamento dei pazienti con epatite cronica HCV- correlata valutano le indicazioni alla terapia antivirale nei pazienti con cirrosi stratificando i pazienti in base alla severità della cirrosi epatica secondo lo *score* di *Child-Pugh*, e l'eventuale inserimento in lista per trapianto di fegato. Nonostante questa divisione permetta di produrre raccomandazioni semplici e chiare, nella pratica clinica queste condizioni spesso non possono essere distinte, essendo strettamente correlate, come ad esempio nei pazienti con cirrosi compensata *Child-Pugh* A in lista per trapianto di fegato per motivi oncologici (epatocarcinoma). Pertanto, appare più pragmatico un algoritmo decisionale che permetta di valutare correttamente l'indicazione alla terapia antivirale intrecciando tali importanti aspetti clinici. Le Linee Guida EASL sottolineano la necessità di trattare i pazienti con cirrosi compensata *(Child-Pugh A)* in assenza di controindicazioni all'uso dell'attuale *standard* terapeutico ossia PEG-IFN e RBV.
Quest'indicazione è indipendente dal fatto che il paziente sia o meno in lista per trapianto di fegato. Infatti, numerosi studi hanno dimostrato come la risposta virologica sostenuta possa migliorare il quadro istologico in termini di *grading* e *staging* fino alla regressione della cirrosi, come dimostrato dal confronto di biopsie epatiche pre- e post-trattamento *(Pockros PJ, et al. Hepatology. 2010)*.

Il rischio di sviluppo di epatocarcinoma

Questo beneficio istologico si traduce a livello clinico in una significativa riduzione dei tassi di sviluppo di epatocarcinoma, di insufficienza epatica, di mortalità fegato-correlata e di recidiva dell'infezione dopo trapianto di fegato. Nonostante questo rilevante impatto clinico, le Linee Guida giustamente evidenziano come la guarigione dall'infezione virale non elimini completamente il rischio di sviluppo di epatocarcinoma, per cui il paziente cirrotico, indipendentemente dall'eradicazione virale, deve mantenere una sorveglianza ecografica semestrale per la diagnosi precoce di epatocarcinoma.
Un trattamento diverso viene riservato dalle raccomandazioni EASL ai pazienti con cirrosi epatica scompensata *(Child-Pugh B)*. In questi pazienti, infatti, nonostante i teorici benefici in termini di sopravvivenza ottenibili con l'eradicazione virale, il grado di compromissione dell'epatopatia condiziona i rischi terapeutici, principalmente infettivi e potenzialmente fatali *(Iacobellis A, et al. J Hepatol. 2007)*.
Pertanto questi pazienti devono essere trattati soltanto se inseriti in lista per trapianto di fegato. Sebbene quest'approccio conservativo sia condivisibile nel contesto di Linee Guida

Nei pazienti *Child-Pugh B* è indicata se inseriti in lista, o su base individuale in presenza di forti predittori di risposta e solo in centri di riferimento

per la pratica clinica, è lecito chiedersi se in centri con disponibilità di gestione multidisciplinare del paziente, il trattamento antivirale non possa essere riservato anche a soggetti *Child-Pugh B* selezionati, quali portatori di genotipo 2 o 3 o genotipo 1, ma con bassa carica virale e genotipo CC dell'interleuchina 28B. In questi pazienti, infatti, le percentuali di risposta virologica sostenuta sono accettabili, spesso a fronte di "sole" 24 settimane di trattamento.
Pertanto, è nostro parere che l'opportunità di sottoporre questi pazienti alla terapia antivirale deve essere valutata caso per caso, solo in centri di riferimento e in presenza di forti predittori di risposta virologica sostenuta, indipendentemente dal fatto che il paziente sia o non sia in lista per trapianto di fegato.
Quest'approccio aggressivo, ma ragionato, non va applicato ai pazienti con cirrosi scompensata *Child-Pugh C*, in cui, indipendentemente dall'inserimento in lista per trapianto di fegato, il trattamento antivirale è controindicato a causa dell'elevato rischio di complicanze iatrogene, potenzialmente fatali *(Carrion JA, et al. J Hepatol. 2009)*.

Roberto Rossotti,
Massimo Puoti
Dipartimento di Malattie Infettive, Ospedale "Niguarda Ca' Granda", Milano

Le popolazioni speciali

Le recenti Linee Guida EASL danno indicazioni sul trattamento delle popolazioni speciali, come quelle con coinfezione o copatologie.

Coinfezione HIV

Raccomandazioni:

- Le indicazioni al trattamento sono le medesime dei pazienti monoinfetti.
- Il trattamento viene fatto con PEG-IFN, seguendo le medesime indicazioni dei pazienti monoinfetti, ma RBV va sempre dosata secondo il peso corporeo.
- Possono essere necessari trattamenti prolungati (72 settimane per genotipo 1, 48 settimane per i genotipi 2 e 3).

Il ruolo della coinfezione HIV/HCV ha ancora un peso rilevante nella popolazione italiana: secondo i dati di ICONA, la coinfezione interessa complessivamente il 38% degli arruolati. Si tratta prevalentemente di tossicodipendenti (86%), mentre gli omosessuali sono solo una piccola quota, tuttavia numerose segnalazioni hanno evidenziato come questa popolazione negli ultimi anni abbia aumentato i comportamenti a rischio: poiché HCV può essere trasmesso attraverso rapporti anali non protetti, è possibile che nei prossimi anni la popolazione coinfetta sarà differente dall'attuale.
Le Linee Guida DHHS, EACS ed italiane raccomandano l'inizio della terapia antiretrovirale nei soggetti coinfetti asintomatici con valori di CD4+ compresi fra 351 e 500 cellule/mmc.
Le indicazioni sugli schemi di trattamento sono riassunte nelle tabelle 1 e 2.
Nella popolazione generale, dopo il fallimento di un trattamento in pazienti con infezione da genotipo 1 è consigliato attendere la disponibilità di nuove molecole antivirali.
Tuttavia, i farmaci più prossimi alla registrazione non avranno, in prima istanza, l'indicazione all'utilizzo nei pazienti coinfetti; i primi inibitori della proteasi che verranno registrati specificamente per questa popolazione sono ancora nelle fasi iniziali della sperimentazione: quindi, la gestione dei fallimenti in questi pazienti resterà ancora a lungo senza una valida innovazione.

Tabella 1 Indicazioni per la scelta degli inibitori della trascrittasi inversa nei soggetti con coinfezione HIV/HCV

Classe di farmaco	Molecola	Commento: Coinfezione	Commento: Durante il trattamento con PEG-IFN e RBV
NRTI	Abacavir (ABC)		• Ha interferenze con la fosforilazione intracellulare di RBV, riducendone i livelli • Associato ad un minor tasso di successo terapeutico • Non raccomandato in caso di riduzione della dose di RBV per scelta terapeutica o per tossicità • L'associazione ABC/XTC è il *backbone* di seconda scelta
	Didanosina (ddI)	• Non raccomandata: aumenta il rischio di steatosi epatica	• Controindicata: aumenta il rischio di acidosi lattica
	Tenofovir (TDF)		• L'associazione TDF/XTC rappresenta il *backbone* di prima scelta
	Stavudina (d4T)	• Non raccomandata: aumenta il rischio di steatosi epatica	• Controindicata: aumenta il rischio di acidosi lattica
	Zidovudina (AZT)		• Non raccomandata: aumenta il rischio di anemizzazione e di neutropenia
NNRTI	Efavirenz (EFV)	• Non esistono dati per adeguamento posologico: da usare con cautela monitorando eventuali effetti collaterali	
	Nevirapina (NVP)	• Non raccomandata: associata a *flares* epatitici	

Linee Guida italiane, luglio 2010. Rielaborato dal documento disponibile su: http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_ 1301_allegato.pdf.

Nei pazienti con coinfezione HIV, le indicazioni al trattamento anti-HCV sono le medesime dei pazienti monoinfetti, anche se possono essere necessari trattamenti più lunghi

In caso di terapia anti-HIV concomitante, occorre porre particolare attenzione alla scelta dei farmaci antiretrovirali

Tabella 2 Indicazioni per la scelta del terzo farmaco nei soggetti con coinfezione HIV/HCV

Classe di farmaco	Molecola	Commento
PI	Atazanavir (ATV)	• Nei soggetti con C-P *score* da 7 a 9 va usato al dosaggio di 300 mg senza ritonavir
	Fosamprenavir (FPV)	• C-P *score* 5-6: dosaggio 700 mg BID con ritonavir 100 mg QD • C-P *score* 7-9: 450 mg BID con ritonavir 100 mg QD
	Lopinavir (LPV)	• Non esistono dati per adeguamento posologico: da usare con cautela monitorando eventuali effetti collaterali
	Ritonavir (RTV)	• Non raccomandato a dosaggio terapeutico: associato a *flares* epatitici
	Saquinavir (SQV)	• Non raccomandato nei soggetti con malattia epatica scompensata
	Tipranavir (TPV)	• Non raccomandato: associato a *flares* epatitici
II	Raltegravir (RAL)	• Non esistono dati per adeguamento posologico: da usare con cautela monitorando eventuali effetti collaterali
EI	Maraviroc (MVC)	• Non esistono dati per adeguamento posologico: da usare con cautela monitorando eventuali effetti collaterali
	Enfuvirtide (ENF)	• Non esistono controindicazioni all'utilizzo

Linee Guida italiane, luglio 2010. Rielaborato dal documento disponibile su: http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_ 1301_allegato.pdf.

Coinfezione HBV

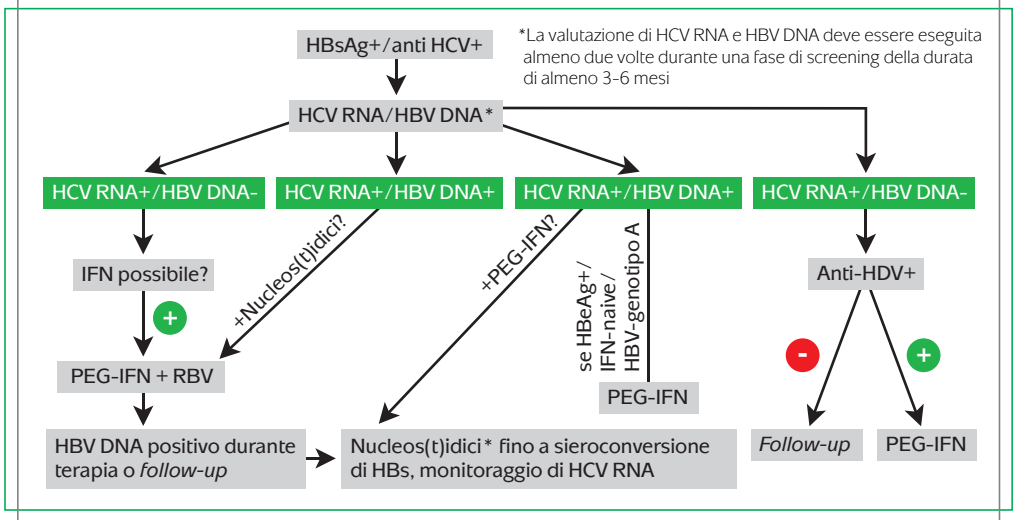
Raccomandazioni:

- Il trattamento viene fatto con PEG-IFN e RBV seguendo le medesime indicazioni dei pazienti monoinfetti.
- Se HBV si replica a livelli significativi prima, durante o dopo la negativizzazione di HCV RNA, è opportuna l'aggiunta di un analogo nucleotidico/nucleostidico *(Jamma S, et al. Curr Hepat Rep 2010)*.

La storia naturale e la patogenesi della coinfezione non sono ancora state del tutto chiarite.

Lo stato replicativo di entrambi i virus deve essere valutato e deve essere esclusa la presenza di una coinfezione con il virus delta. L'algoritmo terapeutico proposto è schematizzato in figura 1.

Figura 1 Algoritmo terapeutico per la terapia della coinfezione HBV/HCV



Potthoff A, Manns MP, Wedemeyer H. Treatment of HBV/HCV coinfection. Expert Opin Pharmacother 2010;11(6):919-928

HCV RNA e HBV DNA dovrebbero essere monitorizzati ogni 4 settimane durante la terapia; per HCV valgono le *stopping rules* della popolazione monoinfetta. In caso di riattivazione di HBV, può essere aggiunto un analogo nucleosidico/nucleotidico; telbivudina non è raccomandabile per i rischi di neuropatia periferica.
L'aggiunta dell'analogo dovrebbe essere presa in considerazione anche nei soggetti con HBV DNA già positivo al *baseline* e con un calo di meno di 1 log dopo 12 settimane di PEG-IFN. Gli analoghi possono essere continuati al termine della terapia con PEG-IFN e RBV (anche in caso di SVR del virus C).

Nel soggetto HCV-HBV coinfetto, il trattamento con PEG-IFN e RBV ha le stesse indicazioni dei monoinfetti e, in caso di replicazione significativa di HBV, è opportuna l'aggiunta di un analogo nucleosidico/nucleotidico

I pazienti con copatologie

Emodialisi

Raccomandazioni:

- I pazienti possono essere trattati con una monoterapia con PEG-IFN; un trattamento combinato con RBV può essere preso in considerazione in pazienti selezionati.

È raccomandata la monoterapia con PEG-IFN che si associa, però, a tassi di SVR insoddisfacenti. RBV viene eliminata esclusivamente per via renale e tende ad accumularsi nei soggetti con funzionalità renale ridotta. In soggetti con *clearance* < 50 ml/min, il suo uso è controindicato per i rischi di tossicità.
Esistono, però, dati che hanno dimostrato tassi di SVR aumentati con differenti dosaggi (200 mg/die o 200 mg a giorni alterni).

Trapianto di organo solido (escluso fegato)

Raccomandazioni:

- I pazienti candidati a trapianto di rene devono essere trattati prima del trapianto a causa di un aumentato rischio di rigetto acuto dell'organo.

Nei trapianti di rene, l'infezione da HCV è un fattore di rischio indipendente e significativo di morte (rischio relativo 1.79) e di rigetto (rischio relativo 1.56); il tasso di sopravvivenza è del 50% a 10 anni (*versus* 79% dei non infetti).

La terapia antivirale va fatta prima del trapianto.
Non esistono farmaci immunosoppressivi di scelta da usare durante il trattamento antivirale, quest'ultimo si associa ad un rischio di rigetto acuto o cronico superiore al 30%, con conseguente perdita dell'organo. I potenziali benefici del trattamento sono quindi controbilanciati dai rischi *(Carbone M, et al. Epub 2011 Jun 28)*, anche in caso di successo antivirale, dal momento che il rigetto cellulare acuto si osserva anche con valori di HCV RNA bassi o negativi.
I dati sui trapiantati di cuore sono scarsi e non è chiaro se il trattamento con PEG-IFN e RBV aumenti i rischi di rigetto. Pertanto, il trattamento dei riceventi non è raccomandato. L'infezione da HCV rappresenta una controindicazione assoluta al trapianto di polmone. Non esistono dati sull'impatto di HCV e del trattamento interferonico nei trapianti di pancreas e di intestino.

Le Linee Guida danno indicazioni anche sul trattamento dei pazienti emodializzati, dei candidati a trapianto di organo, con emoglobinopatie e in presenza di abuso di alcool e di sostanze

Abuso di alcool

Raccomandazioni:

- L'assunzione regolare di alcool va fortemente scoraggiata.

Un eccessivo consumo di alcool si associa ad una progressione accelerata verso fibrosi, cirrosi ed HCC. La risposta alla terapia con PEG-IFN e RBV è inferiore, principalmente perché l'alcool riduce la compliance verso la terapia: l'etilismo attivo è considerato una controindicazione al trattamento antivirale. La soglia sopra la quale si apprezza l'effetto negativo dell'alcool non è stata definita con precisione: si stima che un'assunzione compresa fra i 30 e gli 80 g/die sia sufficiente per velocizzare la progressione.

Abuso di sostanze stupefacenti e in terapia disassuefativa stabile

Raccomandazioni:

- Il trattamento può essere eseguito con un *team* multidisciplinare che coinvolga i medici dei servizi per le tossicodipendenze.
- Il trattamento va deciso valutando caso per caso.

È diffusa l'opinione che il trattamento dovrebbe essere condotto dopo almeno 6-12 mesi dalla sospensione dell'abuso o durante la terapia disassuefativa. I pazienti tossicodipendenti attivi o sotto metadone/buprenorfina hanno dei tassi di SVR sovrapponibili alla popolazione generale, ma presentano indubbiamente dei problemi di *compliance (Edlin BR. Hepatology 2002)*.
Se è vero che nelle prime 8 settimane di terapia i soggetti in terapia metadonica hanno dei tassi di interruzione molto elevati, va sottolineato che non presentano un numero maggiore di eventi avversi; in particolare non si osservano più frequentemente eventi avversi psichiatrici.
Non esistono raccomandazioni generalizzabili per questi pazienti: bisogna adottare una strategia personalizzata basata su un gruppo di lavoro multidisciplinare e su uno stretto monitoraggio clinico. Il rischio di dover aumentare il dosaggio di metadone o di un peggioramento della dipendenza non è da sottovalutare. Durante il trattamento interferonico la terapia disassuefativa va ottimizzata, il disagio sociale e gli eventi avversi psichiatrici vanno gestiti mediante la creazione di un gruppo di lavoro multidisciplinare.
Aumentare la *compliance* è fondamentale. Il rischio di reinfezione esiste, ma appare un evento raro.

Emoglobinopatie

Raccomandazioni:

- I pazienti possono essere trattati con la terapia *standard*, ma necessitano di un attento monitoraggio.

La scarsa letteratura relativa ai pazienti talassemici evidenzia come vadano molto frequentemente incontro ad anemizzazione e ad accumulo epatico di ferro: pur non rappresentando delle controindicazioni al trattamento con PEG-IFN e RBV, queste problematiche vanno tenute presente e gestite con fattori di crescita, emotrasfusioni e chelanti del ferro. Durante il trattamento antivirale è necessario aumentare la frequenza delle emotrasfusioni. I dati di letteratura relativi al trattamento di pazienti affetti da anemia falciforme sono scarsissimi, ma hanno evidenziato comunque soddisfacenti risultati del trattamento con PEG-IFN e RBV.

L'ottimizzazione della terapia anti HCV

Massimo Zuin
Divisione di Epatologia, Azienda Ospedaliera San Paolo, Milano

In primo piano le strategie per migliorare l'aderenza alla terapia, la gestione degli effetti collaterali e le indicazioni per la terapia di supporto

Le Linee Guida europee ribadiscono l'importanza di mettere in atto soprattutto nei pazienti con genotipo "difficile" quegli interventi che possono condurre a un'ottimizzazione dell'efficacia della terapia. Tale obiettivo può essere raggiunto da una parte, mediante la correzione, prima dell'inizio della terapia, di quelle condizioni potenzialmente reversibili associate a una ridotta risposta quali il sovrappeso, il consumo di alcool e uno stato di insulino-resistenza, dall'altra, cercando di ottenere dal paziente un'aderenza ottimale alla terapia, definita come il mantenimento di una posologia terapeuticamente efficace durante tutta la durata di trattamento.

L'importanza della relazione medico-paziente

Per tale scopo le Linee Guida sottolineano, in primo luogo, l'importanza di un'adeguata informazione del paziente e dei suoi familiari riguardo ai possibili effetti collaterali e la necessità di garantire al paziente la possibilità di accedere facilmente alle strutture sanitarie e di mettersi in contatto in caso di problemi con il medico curante: i dubbi del paziente e molti effetti collaterali di rilevanza clinica modesta, ma vissuti dal paziente con preoccupazione, possono essere gestiti rapidamente ed efficacemente evitando riduzioni della posologia. Una relazione medico-paziente particolarmente curata ed "empatica" faciliterà il riconoscimento precoce e una corretta e tempestiva gestione degli effetti collaterali in particolare di quelli ematologici e psichiatrici, clinicamente più rilevanti e più frequentemente responsabili di riduzione o sospensione della terapia.

A questo proposito, per quanto riguarda l'anemia, vale la pena segnalare che le recenti Linee Guida pongono minori limitazioni rispetto al passato sull'impiego dell'eritropoietina il cui uso è raccomandato nei pazienti in terapia con valori di Hb < 10 g/dl. La correzione dell'anemia consente, oltre che di evitare riduzioni eccessive della posologia della RBV, un marcato miglioramento della qualità della vita e in particolare dell'astenia e della "resistenza" del paziente agli altri effetti collaterali. Nella pratica quotidiana il paziente anziano e il paziente cirrotico maggiormente beneficiano di questa terapia di supporto.

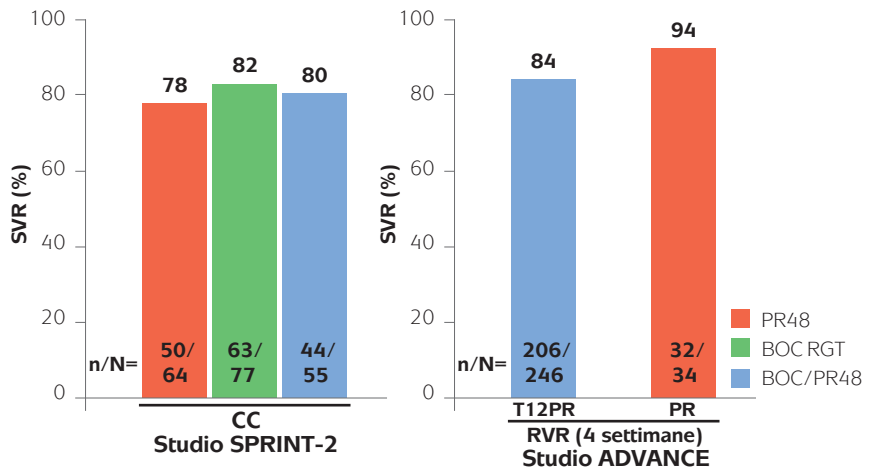
Le Linee Guida sono, invece, molto restrittive per quanto riguarda l'uso dei fattori di crescita granulocitari per la neutropenia: non c'è evidenza che il loro impiego riduca il rischio di infezione o migliori la risposta terapeutica.
Per quanto riguarda la piastrinopenia grave (complicanza rara della terapia antivirale), sono in corso *trial* sull'impiego di agonisti del recettore della trombopoietina.
Particolare attenzione, specie nel soggetto anziano, deve essere posta agli effetti collaterali di natura psichiatrica: le raccomandazioni sono ormai codificate, vale a dire che i soggetti con storia di depressione o depressione in atto devono essere sottoposti a una valutazione psichiatrica. In caso di disturbi comparsi durante la terapia antivirale il trattamento con antidepressivi o ansiolitici, a seconda del quadro predominante, può essere utile ed efficace.
Se il problema dell'aderenza alla terapia rimane oggi un aspetto cruciale per il successo della terapia, è verosimile ipotizzare che in futuro potrà diventare ancor più importante se si considera che la popolazione ambulatoriale con cui ci confronteremo nei prossimi anni (maggior numero di straneri con contesto sociale difficile, soggetti di età media più avanzata, con conseguente maggiore presenza di comorbilità, e frazione più consistente di pazienti con cirrosi) avrà caratteristiche che la renderanno potenzialmente più suscettibile agli effetti collaterali e che l'introduzione dei nuovi farmaci antivirali da associare al PEG-IFN e RBV potrebbe ulteriormente ridurre la tollerabilità della terapia.

Giovanni Battista Gaeta
Direttore Unità Complessa Epatiti Virali, Professore Associato di Malattie Infettive, Seconda Università di Napoli

Questioni aperte nell'epatite cronica C

Da qualche tempo il medico che deve trattare pazienti con epatite cronica C si sente in mezzo ad un guado, il cui attraversamento appare lungo e tormentato. Il paziente di osservazione più frequente nei nostri ambulatori, quello affetto da HCV genotipo 1, ha raggiunto con la terapia *standard* (PEG-IFN e RBV; PR) una risposta sostenuta nel 40-54% dei casi.
Gli inibitori delle proteasi di prossima introduzione promettono un vantaggio del 25-30% nel paziente *naive* rispetto alle terapie attuali: che fare oggi? A rendere la decisione difficile contribuisce anche il "tam tam" mediatico, che ha preceduto di molto la effettiva disponibilità di questi farmaci, esercitando una pressione enorme su medici e pazienti.
Vi sono delle buone ragioni per ritenere che la terapia *standard* debba essere ancora utilizzata, almeno in un sottogruppo di pazienti. La triplice terapia è gravata da effetti collaterali senza dubbio rilevanti ed ha un costo decisamente più elevato in termini di prezzo del farmaco e di risorse umane da dedicare alla gestione di una terapia complessa. Idealmente, quel 40-54% dei pazienti che ottengono la SVR con la terapia *standard* non necessiterebbe della aggiunta di un terzo farmaco.
Quanti ne possiamo riconoscere al momento della decisione terapeutica? I predittori di risposta pre-terapia si sono arricchiti della determinazione dei polimorfismi della IL28 che in molti studi è il più forte predittore indipendente. Nei *trial* registrativi di boceprevir e telaprevir, tra i pazienti randomizzati a PR, quelli con genotipo di IL28 favorevole o

Figura 1 **Risposta sostenuta in pazienti con genotipo favorevole di IL-28 o con RVR, trattati con PR o con triplice associazione**



Poordad F, et al. EASL 2011. Abstract 12 *Jacobson IM, et al. N Engl J Med. 2011;364:2405-2416*

Dalle conferme della duplice terapia alle prospettive aperte dai nuovi farmaci

con risposta virologica alla settimana 4 ottenevano una risposta sostenuta non inferiore a quella ottenuta con la triplice associazione (figura 1).

Nella nostra area geografica il 25-30% dei pazienti con epatite cronica C ha un genotipo favorevole di IL28. Nella pratica clinica la determinazione del genotipo di IL28 è un utile complemento alla scelta terapeutica unitamente alla valutazione degli altri predittori al basale (età, stadio di fibrosi, carica virale). In attesa dei nuovi farmaci, nel paziente con necessità di trattamento in tempi brevi (fibrosi avanzata, aminotransferasi elevate) la duplice terapia è una scelta obbligata, a prescindere dal genotipo IL28. La risposta virologica dopo 4 settimane di terapia *standard* comporta comunque un elevato potere predittivo positivo.

In generale, l'algoritmo basato sul dosaggio di HCV RNA nel plasma (a 4, 12 e 24 settimane) consente l'ottimizzazione del trattamento con duplice terapia. La scelta terapeutica è più impegnativa nei pazienti non-*responder* a un precedente trattamento. Qui è indispensabile la conoscenza delle caratteristiche del trattamento ricevuto (dosi adeguate? aderenza?) e delle modalità di risposta virologica *(relapser? partial responder? null responder?)*. Lo spazio per un ritrattamento con PR è limitato a pazienti trattati in maniera inadeguata o a *relapser/partial responder*, nei quali vi siano predittori favorevoli di risposta. Anche per questi pazienti sono valide le *stopping rules* classiche: il raggiungimento di <50 IU alla settimana 12 comporta una risposta del 57%, ma solo pochi pazienti raggiungono questo obiettivo a 12 settimane *(Jensen DM et al, Ann Intern Med 2009;150:528-540)*. La triplice terapia è la principale opzione, tuttavia nei pazienti *null responder* il telaprevir, unico sperimentato in questo contesto, induce risposta solo in un terzo dei casi, che si riduce al 14% in presenza di cirrosi. Sono nelle fasi iniziali di sperimentazione antivirali pan-genotipici.

Per il momento, nei pazienti con genotipo 2/3 *non responder* al trattamento *standard* è possibile proporre una terapia con PR prolungata a 48 settimane (o forse 72 nei *"late responder"*, ma non vi sono dati), dopo aver corretto patologie associate rilevanti, come l'obesità.

ERRATA CORRIGE

Pubblichiamo di seguito l'Errata Corrige dell'articolo ***"L'impatto economico degli antiretrovirali: il punto di vista della Farmacia Ospedaliera"*** *- pubblicato sul numero 3/2011 della rivista - ricevuta dall'Autore, dr. Enrico Costa.*

I dati che ho riportato nella Figura 1 dell'articolo **"L'impatto economico degli antiretrovirali: il punto di vista della Farmacia Ospedaliera"**, (Read Files 3/2011, pag. 16) sono pubblicati *on-line* dal 2009:
http://www.dossetti.it/convegni/2009/0605farmaci/relazioni/SCROCCARO.pdf
(ultimo accesso in data luglio 2011).

Per darunavir è stato commesso un errore di calcolo, il costo/die terapia è di 13.8 euro (quindi superiore ad atazanavir).

Per quanto riguarda raltegravir, nella predisposizione del grafico è stato invertito il costo di raltegravir con quello di enfuvirtide. La visualizzazione grafica un po' schiacciata non fa coincidere esattamente i prezzi.

Per questi nuovi antiretrovirali il costo/die della terapia è:
Raltegravir - 22.7 euro
Maraviroc (calcolato sul dosaggio medio 300 mg) -28.5 euro
Enfuvirtide - 41.2 euro.

I dati si riferiscono ai prezzi del 2009, trattandosi di farmaci nuovi non ci sono state grandi variazioni di prezzo da allora.
I dati sono comunque stati riportati nell'articolo solo a supporto di un ragionamento generale (che non cambia nel merito) e non per evidenziare differenze di prezzo di singole molecole.

Enrico Costa
Servizio di Farmacia
Ospedale Policlinico GB Rossi
Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona
P.le Scuro, 10 - 37134 Verona
Tel. 045 812 4075 - Fax 045 812 4090
e-mail: enrico.costa@ospedaleuniverona.it

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.

Un caso di endocardite in paziente con infezione avanzata da HIV-1: opportunismo o casualità?

Francesco R. Simonetti
Medico Specializzando, Divisione Infettivologia, Azienda Ospedaliera "Luigi Sacco", Milano

In un paziente *late presenter*, dopo rimozione di un adenoma del sigma, in presenza di un soffio olo-sistolico, viene diagnosticata endocardite batterica da *S. gallolyticus*

Il 23 marzo 2011 giungeva all'attenzione del nostro reparto un uomo italiano di 42 anni, trasferito da altra struttura, per primo riscontro di sieropositività per HIV-1 Ab, con calo ponderale e astenia.

Storia clinica

In anamnesi, il paziente riferiva tabagismo, pregresso *potus*, saltuario abuso di cocaina per via inalatoria e rapporti eterosessuali a rischio. Negava uso di stupefacenti per via parenterale o pregresse trasfusioni di emoderivati.
Dal gennaio 2011 il paziente lamentava progressivo calo ponderale (10 kg in 2 mesi) associato alla comparsa, dal mese di marzo, di astenia ingravescente, mialgie e disfagia.
Per tale motivo veniva ricoverato, in data 14 marzo, presso un altro ospedale dove si riscontrava anemia normocitica (8 g/dl), esofagite di grado B e riscontro di sieropositività per HIV. Eseguiva TC ad encefalo, torace e addome che evidenziavano unicamente multiple linfadenopatie di diametro inferiore a 2 cm e splenomegalia (14 cm). Il paziente veniva sottoposto a colonscopia con rimozione di un adenoma tubulare del sigma ad istologia lievemente displastica.
Durante la degenza il paziente presentava due fugaci episodi febbrili, che non erano accompagnati dall'esecuzione di emocoltura.

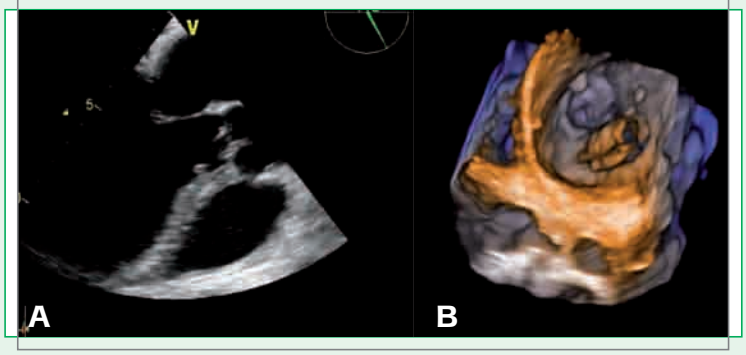
Decorso clinico

All'ingresso in reparto il paziente si presentava in discrete condizioni generali, apiretico ed eupnoico. All'esame obiettivo si riscontrava dermatite seborroica al volto, candidosi a livello orofaringeo, microlinfoadenopatie inguinali e lieve epatosplenomegalia. Il reperto obiettivo più significativo era rappresentato da un soffio olo-sistolico di intensità 4/6, meglio apprezzabile in corrispondenza del focolaio aortico. La conta dei linfociti T CD4 positivi risultava essere di 151 cellule/mmc (16%) e l'HIV RNA plasmatico era di 18.530 copie/ml. Pertanto si impostava profilassi per polmonite da *P. jirovecii* con co-trimossazolo e, pervenuto il test genotipico delle resistenze e del tropismo, che descrivevano un ceppo *wild type* di tipo F1 R5-tropico, si iniziava terapia antiretrovirale con TDF/FTC e DRV/r.
L'obiettività cardiaca suggeriva l'esecuzione di emocolture seriate indipendentemente dalla presenza di febbre. A partire dalla quarta giornata di ricovero comparivano, tuttavia, quotidiani episodi di piressia serotina (fino a 39.5 °C), in concomitanza dei quali si ripetevano gli esami colturali su sangue.

Mancando ancora dati definitivi sull'associazione tra *S. gallolyticus* e HIV, l'endocardite andrebbe fatta risalire alla presenza di adenoma del sigma

In data 1 aprile si eseguivano ecocardiogramma trans-toracico e trans-esofageo (figura 1) che documentavano la presenza di endocardite della valvola aortica con coinvolgimento delle tre cuspidi valvolari, erosione dei loro margini liberi e perforazione della stessa da cui derivava reflusso aortico di grado severo diretto verso il setto interventricolare, dove si osservava formazione mobile flottante di 13 mm; infine, i lembi valvolari mitralici presentavano ispessimenti nodulari con reflusso centrale moderato.

Figura 1 Immagine ecocardiografica trans-esofagea (A) che mostra il coinvolgimento valvolare aortico e la vegetazione a livello del setto interventricolare e (B) ricostruzione 3D del ventricolo sinistro che evidenzia la vegetazione settale e l'interessamento valvolare aortico e mitralico



In concomitanza con l'esito delle indagini ecocardiografiche, perveniva positività delle emocolture per *Streptococcus gallolyticus* multi-sensibile. Veniva pertanto introdotta ampicillina (12 g/die) che comportava, già a 24 ore, sfebbramento e pronta riduzione degli indici di flogosi.
In data 5 aprile e a 13 giorni dal ricovero presso la nostra struttura, il paziente veniva trasferito presso l'UO di Cardiochirurgia del nostro Ospedale, in attesa di intervento di sostituzione valvolare. Tuttavia, in quattordicesima giornata dall'inizio della terapia antibiotica insorgeva emorragia sub-aracnoidea a partenza da un aneurisma, verosimilmente micotico, dell'arteria cerebrale media. Il paziente veniva trasferito presso il reparto di neurorianimazione di un'altra struttura ove subentrava emorragia cerebrale massiva e coma profondo irreversibile.

Conclusioni

Il caso riportato di endocardite batterica non ha posto problemi di inquadramento diagnostico in quanto i criteri maggiori di Duke erano presenti (1). Tuttavia presenta alcuni spunti di riflessione e discussione.
Innanzitutto, va ricordata l'importanza dell'esecuzione di esami colturali su sangue se presenti nell'anamnesi recente episodi febbrili e/o in presenza di marcatori bioumorali di flogosi, anche in assenza di concomitante sintomatologia febbrile, a maggior ragione se l'obiettività cardiaca risulta alterata.
In secondo luogo, l'esito drammatico e sfortunato osservato nel paziente descritto ribadisce l'importanza di una sinergia tra l'infettivologo e il cardiochirurgo nella gestione di questa patologia.
Esistono, infine, delle associazioni tra il microrganismo isolato e lo stadio relativamente avanzato dell'infezione da HIV-1 del nostro paziente?
S. gallolyticus ssp gallolyticus, noto in passato come *Streptococcus bovis* di sierotipo 1, possiede un corredo unico di fattori di virulenza, che facilita l'infezione da parte del microrganismo delle lesioni premaligne del colon e conferisce al germe un vantaggio competitivo nell'eludere l'immunità innata e nel formare vegetazioni a livello di tessuti ricchi di collagene (2).

Sarebbe suggestivo implicare nel nostro paziente il deficit severo dell'immunità cellulo-mediata, il noto stato di immuno-attivazione mucosale enterica, le alterazioni della barriera enterica e il conseguente fenomeno di traslocazione batterica secondari alla infezione da HIV come causali nello sviluppo della endocardite da *S. gallolyticus*.
Tuttavia, l'associazione tra questo microrganismo e l'infezione da HIV è solo anedotticamente riportata in letteratura, il che rende forse più importante, nel nostro paziente, la presenza dell'adenoma tubulare del sigma nella genesi della endocardite di cui ha sofferto.

Il deficit immuno-mediato conseguente all'infezione da HIV potrebbe aver favorito l'associazione tra infezione batterica, endocardite e adenoma del sigma

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
1. **Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, et al.** Infective Endocarditis Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications. A Statement for Healthcare Professionals From the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Councils on Clinical Cardiology, Stroke, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia, American Heart Association. *Circulation 2005; 111:e394-e434.*
2. **Boleij A, Muytjens CM, Bukhari SI, et al.** Novel Clues on the Specific Association of Streptococcus gallolyticus subsp gallolyticus With Colorectal Cancer. *J Infect Dis. 2011; 203(8):1101-9.*

Il commento

*A cura del professor **Roberto Cauda**, Direttore Istituto di Clinica delle Malattie Infettive, Università Cattolica del Sacro Cuore, Policlinico Universitario "Agostino Gemelli", Roma*

Il caso clinico sull'associazione di endocardite batterica da Streptococcus gallolyticus sierotipo I, noto in passato come Streptococcus bovis sierotipo I, ed infezione da HIV è, a mio giudizio, la prima segnalazione in letteratura e offre più di un motivo di interesse.
Recentemente, è stata pubblicata un'interessante revisione sistematica con meta analisi sull'importanza dell'infezione da S. gallolyticus (S. bovis) nei pazienti con tumore colon-rettale.
Le conclusioni a cui giungono gli autori è che esiste una forte associazione tra adenomi e carcinomi del colon retto ed endocardite batterica nei pazienti con infezione da S. bovis sierotipo I (rispetto al sierotipo II). Le ragioni di questa associazione risiederebbero nella capacità di S. bovis sierotipo I di legarsi al collagene I a livello delle valvole cardiache ed anche di colonizzare le aree ricche di collagene IV che circondano i polipi e le lesioni tumorali precoci del colon-retto.
Nel caso in questione l'associazione tra infezione da S. gallolyticus sierotipo I, endocardite ed adenoma tubolare del sigma è, verosimilmente, la conseguenza di questo tropismo e, come suggerito dagli Autori del caso clinico, può essere stata favorita (anche se ciò richiede conferma) dal deficit immuno-mediato conseguente all'infezione da HIV. Il passaggio in circolo del germe può essere effettivamente dovuto alla traslocazione batterica che spesso si osserva nei pazienti HIV+ e che in questo potrebbe essere stata facilitata dalla presenza della lesione tumorale cui si associa frequentemente la colonizzazione da parte di S. bovis sierotipo I.
Elemento ulteriore di interesse è che, nel caso presentato, l'associazione S. bovis sierotipo I - tumore del colon retto - endocardite, ha riguardato una persona di 42 anni di età e pertanto non anziana, al contrario di quanto usualmente segnalato in letteratura per i soggetti non HIV; tale osservazione potrebbe, anche in questo caso, testimoniare che l'età biologica dei soggetti HIV+ è maggiore di quella anagrafica.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
1. **Boleij A, van Gelder MM, Swinkels DW, et al.** Clinical Importance of Streptococcus gallolyticus infection among colorectal cancer patients: systematic review and meta-analysis. *CID 2011; 53: 870-878.*

ICONA incontra 2

Milano, 26-27 gennaio 2012
Università degli Studi di Milano - Sala Napoleonica

Programma Scientifico

Giovedì 26 gennaio

13.30-15.00	Snack Lunch
13.30-17.45	**INCONTRO CON I REFERENTI DEI CENTRI DELLA FONDAZIONE ICONA** **Tutor: I. Fanti/T. Formenti**
17.45-18.00	**APERTURA DEL CONVEGNO** La Coorte e la ricerca di Fondazione ICONA in Italia e nel mondo **M. Moroni, Milano**
18.00-18.30	**I LETTURA** *Moderatore:* **M. R. Iardino, Milano** La Sanità Pubblica tra crisi economica e federalismo **D. Croce, Castellanza (VA)**
18.30-19.00	**DISCUSSIONE**
19.00-19.30	**II LETTURA** *Moderatore:* **S. Marcotullio, Roma** Approcci terapeutici tra linee guida, nuove strategie e accesso ai farmaci **A. Lazzarin, Milano**
19.30-20.00	**DISCUSSIONE**

Presidente
Mauro Moroni

Comitato di Presidenza
Andrea Antinori
Antonella d'Arminio Monforte
Giuseppe Ippolito
Adriano Lazzarin
Mauro Moroni
Carlo Federico Perno

Consiglio di Amministrazione
Mauro Moroni - *Presidente*
Antonella d'Arminio Monforte - *Segretario*
Gioacchino Angarano, Andrea Antinori, Orlando Armignacco, Roberto Cauda, Giovanni Di Perri, Massimo Galli, Rosaria Iardino, Giuseppe Ippolito, Adriano Lazzarin, Carlo Federico Perno, Filippo von Schloesser, Pierluigi Viale

Comitato Scientifico Operativo
Adriana Ammassari, Massimo Andreoni, Andrea Antinori, Claudia Balotta, Paolo Bonfanti, Stefano Bonora, Marco Borderi, Maria R. Capobianchi, Antonella Castagna, Francesca Ceccherini-Silberstein, Alessandro Cozzi-Lepri, Antonella d'Arminio Monforte, Andrea De Luca, Miriam Gargiulo, Cristina Gervasoni, Enrico Girardi, Miriam Lichtner, Sergio Lo Caputo, Giordano Madeddu, Franco Maggiolo, Simone Marcotullio, Laura Monno, Rita Murri, Cristina Mussini, Massimo Puoti, Carlo Torti

Segreteria Scientifica
Antonella d'Arminio Monforte
Azienda Ospedaliera - Polo Universitario San Paolo
Via A. Di Rudinì, 8 - 20142 Milano - e-mail: antonella.darminio@unimi.it

Venerdì 27 gennaio

I PROBLEMI EMERGENTI: STATO DELL'ARTE E IL CONTRIBUTO DI ICONA

09.00-10.30 1° SESSIONE
HIV E TROPISMO

09.00-09.20 STATO DELL'ARTE
C.F. Perno, Roma

IL CONTRIBUTO DI ICONA

09.20-09.35 S. Nozza, Milano
09.35-09.50 F. Ceccherini-Silberstein, Roma
09.50-10.05 A. De Luca, Siena
10.05-10.20 M.R. Capobianchi, Roma

10.20-10.30 DISCUSSIONE

10.30-10.45 Coffee break

10.45-11.45 2° SESSIONE
HIV E RISPOSTA IMMUNE

10.45-11.05 STATO DELL'ARTE
G. Marchetti, Milano

IL CONTRIBUTO DI ICONA

11.05-11.20 E. Merlini, Milano
11.20-11.35 G. Lapadula, Monza

11.35-11.45 DISCUSSIONE

11.45-13.00 3° SESSIONE
PATOLOGIE HIV E NON HIV CORRELATE

11.45-12.05 STATO DELL'ARTE
A. Castagna, Milano

IL CONTRIBUTO DI ICONA

12.05-12.20 A. Cingolani, Roma
12.20-12.35 C. Mussini, Modena
12.35-12.50 A. Bandera, Monza

12.50-13.00 DISCUSSIONE

13.00-14.00 Lunch

14.00-15.00 4° SESSIONE
MODIFICAZIONE DI CRITERI DI INIZIO DEL PRIMO REGIME ANTIRETROVIRALE

14.00-14.20 STATO DELL'ARTE
A. Cozzi - Lepri, Londra

IL CONTRIBUTO DI ICONA

14.20-14.35 S. Lo Caputo, Firenze
14.35-14.50 C. Puzzolante, Modena

14.50-15.00 DISCUSSIONE

15.00-15.45 5° SESSIONE
I PROGETTI ICONA

15.00-15.15 INTRODUZIONE
A. d'Arminio Monforte, Milano

15.15-15.25 PROGETTO WAS
Women Aging Study
E. Garlassi, Modena

15.25-15.35 PROGETTO SNC
Sistema Nervoso Centrale
P. Cinque, Milano

15.35-15.45 DISCUSSIONE

15.45-16.15 **III LETTURA**
Le comorbidità e le tossicità a lungo termine: quello che i trials non dicono
A. Antinori, Roma

16.15-16.30 CONSIDERAZIONI FINALI E CHIUSURA DEL CONVEGNO
M. Moroni, Milano

Sede Congressuale
Università degli Studi di Milano - Sala Napoleonica - c/o Palazzo Greppi
Via S. Antonio, 12 - 20122 Milano

Accreditamento ECM
Sono stati assegnati all'evento formativo n. 6 Crediti formativi per la figura professionale del Medico Chirurgo Specialista in Allergologia ed Immunologia Clinica; Malattie Infettive; Medicina Interna; Microbiologia; Virologia e Biologia (n. di riferimento 150-20090).

Provider e Segreteria Organizzativa
Effetti srl
Via Gallarate, 106 - 20151 Milano
Rif. Marika Biolcati, Federica Rebora
Tel 02 3343281 - Fax 02 38002105
e-mail: icona@effetti.it
www.effetti.it - www.fondazioneicona.org

Italian Cohort
I. C O.
N A.
Naive Antiretrovirals

Chicago, 17-20 settembre 2011

51st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC)

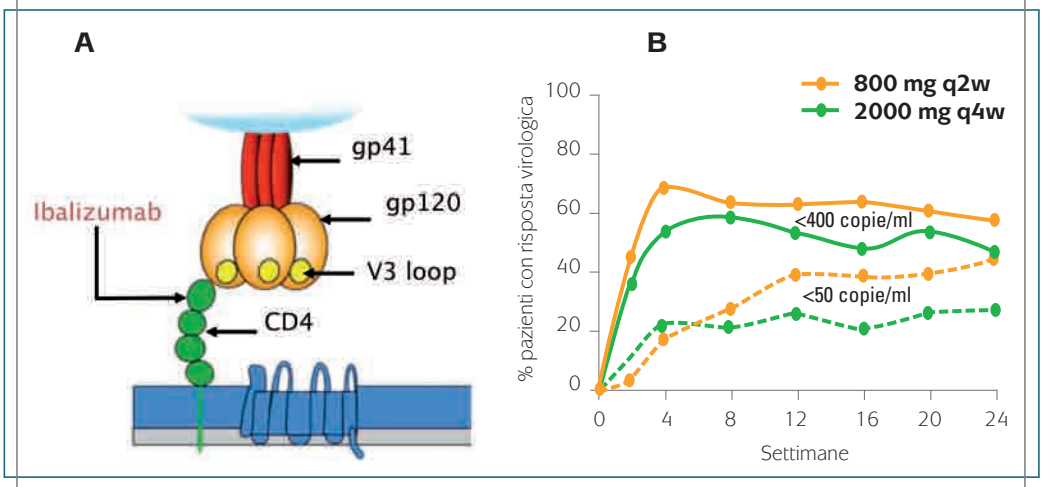
Per maggiori informazioni, si può accedere al sito: http://icaac.org

Sono stati presentati studi su rilpivirina, nuovo NNRTI, e dolutegravir, nuovo inibitore dell'integrasi

Gli studi con i nuovi farmaci ARV

Per quanto riguarda i nuovi farmaci ARV, interessanti i risultati dello studio di *switch* dalla combinazione fissa di EFV/TDF/FTC a quella contenente rilpivirina in associazione con TDF/FTC. RPV è meglio tollerato di EFV, ma esistono dubbi sugli effettivi livelli plasmatici del farmaco dopo *switch*, data l'induzione da parte di EFV del CYP3A epatico, e conseguente più rapido metabolismo di RPV, con tassi plasmatici insufficienti. Lo studio di farmacocinetica presentato (Abstract H2 794C) ha dimostrato che i livelli plasmatici di RPV erano sì più bassi del *range* terapeutico nella prima settimana dopo lo *switch*, ma risalivano successivamente raggiungendo livelli terapeutici stabili. Tutti i 49 pazienti arruolati nel *trial* avevano ottenuto il controllo virologico (VL < 50 copie/ml) alla settimana 12; il *follow-up* è proseguito fino alla settimana 48.
Dolutegravir (DTG) è un inibitore dell'integrasi all'ultima fase di sviluppo clinico. E' considerato di seconda generazione, avendo dimostrato *in vitro* efficacia verso isolati di ceppi virali resistenti a raltegravir. Il lavoro (Abstract H1374) ha studiato cloni di HIV con una serie di singole o multiple mutazioni conferenti resistenza a RAL, e ricercato su quali di queste DTG presentasse un vantaggio competitivo di efficacia. Si è pertanto dimostrato che il ceppo con combinazione della mutazione Q148H più altre 3 mutazioni minori è sensibile a DTG a svariate concentrazioni testate (10-100 nM). Resta da chiarire quale sia la correlazione tra tali concentrazioni *in vitro* e i livelli plasmatici del farmaco dopo somministrazione di 50 mg BID o QD.
Ibalizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato che si lega all'epitopo dei CD4, impedendo l'ingresso di HIV 1 (figura 1a).
Sono stati riportati (Abstract H2-794a-b) i risultati a 24 settimane di un *trial* di fase 2b in 113 pazienti pesantemente pretrattati; ibalizumab a 800 mg IV ogni 2 settimane o 2 g ogni 4 settimane, in associazione ad un regime ottimizzato.
Il declino mediano di HIV RNA era 1,8 e 1,4 $\log_{10}$ nei regimi q2 e q4 rispettivamente (figura 1b). Sono programmati nuovi studi con una formulazione che permetta la somministrazione sottocutanea.
Cobicistat (COBI) è una molecola che inibisce il CYP3A e che è stata sviluppata come alternativa a ritonavir. Negli studi di fase 2, i pazienti trattati con COBI avevano mostrato un moderato e transitorio aumento di creatinina e decremento del GFR stimato (eGFR).
Lo studio (Abstract H2-804) è stato condotto in 30 volontari sani con funzionalità renale normale (eGFR ≥ 80 ml/min; 12 soggetti) o lievemente compromessa (eGFR 50-79 ml/min; 18 persone), determinando il GFR stimato (eGFR) e attuale (aGFR)

Figura 1 Meccanismo d'azione (A) ed efficacia di ibalizumab + OBR in pazienti pretrattati (B)



Khanlou H, et al. ICAAC 2011, Abstract H2-794b

Tra le nuove molecole anti-HIV, focus su ibalizumab, anticorpo monoclonale che si lega ai CD4

prima, durante e dopo trattamento con COBI per 7 giorni. Si è dimostrato che COBI induce, in entrambi i gruppi, una diminuzione reversibile di eGFR di 10-14 mg/dl, ma l'aGFR, misurato direttamente tramite *clearance* di ioexolo, resta inalterato. In uno studio separato (Abstract A1-1724) è stato confermato che COBI inibisce potentemente il MATE1, trasportatore coinvolto nella secrezione tubulare di creatinina. Gli autori concludono che, non essendo alterato l'aGFR, l'aumento di creatinina indotto potrebbe non avere rilevanza clinica.

Il trattamento dell'HCV

Sul fronte delle coinfezioni, è stato ribadito che il trattamento dell'HCV ha registrato un notevole sviluppo con l'approvazione di telaprevir e boceprevir, primi PI di HCV ad essere stati autorizzati. La somministrazione di tali farmaci a pazienti HIV/HCV necessita in maniera mandatoria che vengano effettuati studi di interazione con i farmaci ARV. Un nuovo studio di interazione tra telaprevir e raltegravir (Abstract A-1738a), ha mostrato che l'esposizione a telaprevir non è alterata significativamente, mentre l'AUC di raltegravir è aumentata del 31%, ma ciò non necessita di un aggiustamento della dose.

I risultati dello studio di fase 2 *dose-finding* di PEG-IFN e RBV con e senza BMS-

Interessanti i risultati ottenuti in pazienti monoinfetti con HCV1 nello studio di *dose-finding* di PEG-IFN e RBV con e senza BMS-790052

Tabella 1 Risultati virologici ottenuti con BMS-790052

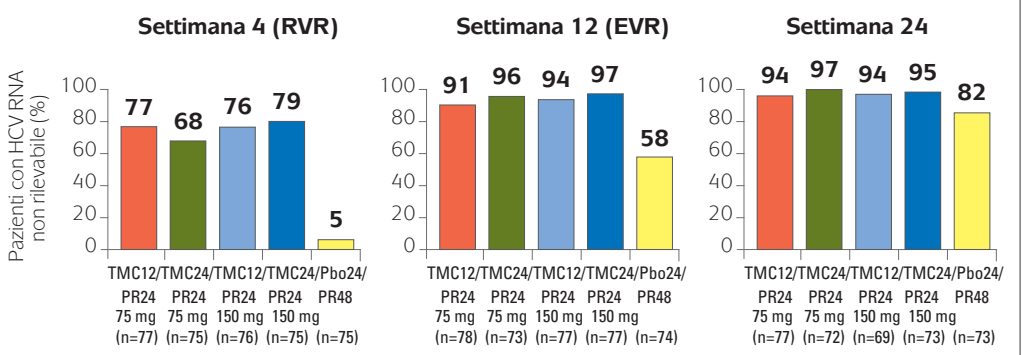
Risposte, %	Placebo	3 mg	10 mg	60 mg
RVR	8	42	92	83
eRVR	8	42	83	75
SVR_{12}	25	42	92	83
SVR_{24}	25	42	83	83

RVR: Rapida risposta virologica = non rilevabile a <10 IU/ml alla settimana 4; **eRVR:** rapida risposta virologica estesa = non rilevabile alle settimane 4 e 12; **SVR_{12}:** risposta virologica sostenuta = non rilevabile dopo 48 settimane di trattamento e 12 di sospensione; **SVR_{24}:** risposta virologica sostenuta = non rilevabile dopo 48 settimane di trattamento e 24 di sospensione

Pol S et al, Abstract HI-376

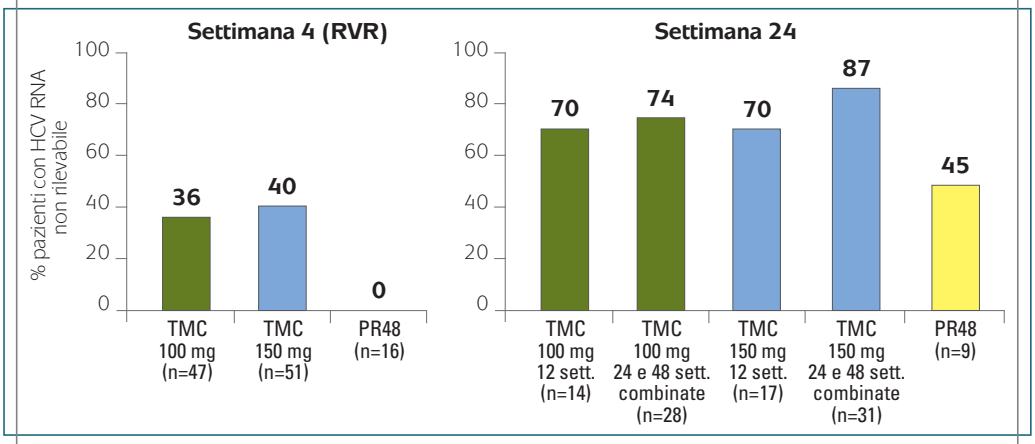
790052 (052), il primo inibitore della replicazione di NS5A di HCV, sono stati presentati in pazienti monoinfetti con HCV con genotipo 1 (Abstract H1-376). I 12 pazienti arruolati erano *naive* alla terapia anti HCV e sono stati randomizzati a PEG-IFN e RBV con placebo, e al farmaco sperimentale alle dosi di 3, 10, 60 mg QD. La terapia è stata somministrata per 48 settimane; l'HCV RNA si è ridotto drammaticamente in tutti i pazienti che hanno ricevuto il farmaco in confronto al gruppo placebo (tabella 1). Tra i nuovi farmaci, attualmente in sperimentazione precoce, si ricorda il TMC435, nuovo PI dell'HCV NS3/4A, attualmente in fase III di sviluppo.

Figura 2 Studio PILLAR: risposte virologiche alle settimane 4, 12 e 24



Fried M, et al. ICAAC 2011, Abstract H3-815a

Figura 3 **Studio ASPIRE: risposte virologiche alle settimane 4 e 24 in pazienti in precedenza *null responder***



Fried M, et al. ICAAC 2011, Abstract H3-815a

Nei pazienti *naive* e pretrattati, è stata dimostrata l'efficacia di TMC435, nuovo inibitore della proteasi di HCV, in associazione a PEG-IFN e RBV

Sono stati presentati gli studi PILLAR in 386 pazienti *naive* ed ASPIRE in 462 pazienti *experienced*, di fase 2b, condotti per verificare efficacia e *safety* del TMC435 somministrato in associazione a PEG-IFN e RBV (PILLAR: 75 o 150 mg QD; ASPIRE: 100 o 150 mg QD) verso placebo.

Nel braccio TMC435 dello studio PILLAR, il 68% dei soggetti trattati con 75 mg e il 75% dei pazienti che assumevano la dose di 150 mg ha raggiunto l'RVR, con HCV RNA non rilevabile alla settimana 4 verso il 5% nel braccio placebo. Anche i pazienti dello studio ASPIRE (trattati con TMC435 100 e 150 mg rispettivamente), hanno ottenuto alti tassi di risposta virologica con un buon profilo di tollerabilità. TMC 435 sembra quindi mostrare una potente attività (figure 2 e 3), in associazione a PEG-IFN e RBV sia nel paziente *naive* che nel pretrattato.

Dati interessanti sono stati presentati su MRV, in grado di alterare il naturale substrato per CCR5, le c-c chemochine, con conseguente effetto immunomodulatore. Poichè CCR5 è espresso nelle cellule stellate epatiche, uno studio italiano (Abstract H3810), è stato condotto in pazienti coinfetti, non trattati per HCV, in terapia ART con TDF/FTC/ATV/r, randomizzati a ricevere o meno l'aggiunta di MRV. La *stiffness* epatica diminuiva nel gruppo trattato con l'aggiunta di MRV e aumentava leggermente nel braccio di controllo e la differenza tra i due bracci raggiungeva la significatività (p= 0.03).

San Francisco 5-8 novembre 2011

American Association for the Study of the Liver Diseases

Giulia Morsica Dipartimento di Malattie Infettive, Istituto Scientifico San Raffaele, Milano

Interessanti i risultati di esperienze cliniche recenti su efficacia e sicurezza della monosomministrazione dei nuovi antivirali ad azione diretta

Nuove frontiere nella cura dell'epatite C

I dati, attualmente disponibili, sono incoraggianti per quanto riguarda l'impiego di nuovi farmaci ad azione antivirale diretta (DAAs), in particolar modo per alcune molecole, come gli inibitori della proteasi di HCV, quali telaprevir (VX-950) e boceprevir (SCH-503034) (figura 1).

Se la risposta attesa con lo *standard* di cura rappresentato da PEG-IFN e RBV è del 38-44% nei pazienti mai trattati infettati con genotipo 1, la probabilità di risposta sale al 63-75% qualora venga somministrata la terapia di combinazione con DAA. Nei pazienti trattati in precedenza *(experienced)* tale probabilità sale dal 17-21% al 59-66%.

Pur tracciando una svolta nella cura dell'epatite C, tuttavia il trattamento di associazione DAAs + PEG-IFN e RBV presenta alcuni problemi gestionali non trascurabili, imputabili allo schema terapeutico (i DAAs approvati necessitano, infatti, di 3 somministrazioni nell'arco delle 24 ore) e ad alcuni degli effetti collaterali, quali l'anemizzazione e la comparsa di *rash* cutanei, che possono sommarsi a quelli esercitati dalla terapia *standard* di cura.

Le nuove sfide terapeutiche sono volte a ridurre il numero di somministrazioni a parità di efficacia e ad eliminare almeno uno dei due farmaci "*standard* di cura" legati allo sviluppo di effetti collaterali che in alcuni casi possono precludere l'uso anche di DAAs.

Di seguito sono riportati i dati di alcuni *trials* clinici presentati a San Francisco e che hanno valutato l'efficacia e la sicurezza della monosomministrazione di farmaci DAAs e della terapia antivirale orale senza interferone, la cosiddetta "*interferon free*".

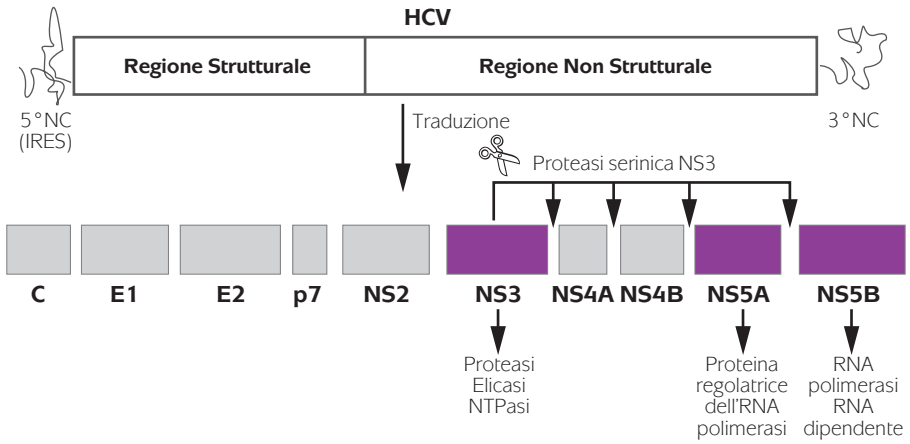
La terapia con DAAs una volta al giorno

Risultati finali dello Studio PILLAR (C205)

Lo studio PILLAR (Fried M et al, Abstract LB-5) ha previsto la somministrazione una volta al giorno del PI TMC435, associato a PEG-IFN e RBV in 386 soggetti *naive* con genotipo 1 secondo differenti schemi terapeutici:

- **TMC435 75 mg x 12 settimane**
- **TMC435 75 mg x 24 settimane**
- **TMC435 150 mg x 12 settimane**
- **TMC435 150 mg x 24 settimane**
- **Controllo con *standard* di cura.**

Figura 1 Virus dell'epatite C



I nuovi farmaci DAAs sono diretti contro alcune proteine non strutturali indispensabili per la replicazione virale. Telaprevir, boceprevir e TMC435 inibiscono la proteasi virale contenuta nella regione Non Strutturale-3 (NS-3) e che rappresenta un enzima fondamentale per la replicazione del virus, in quanto taglia la poliproteina virale. BMS-790052, BMS-824393 e CF102 inibiscono l'attività della regione Non Strutturale-5 (NS5A) che verosimilmente esercita una funzione regolatoria sulla replicazione virale.
I farmaci ABT-333, ABT-072, ANA598, BMS-791325, filibuvir, tegobuvir, VX-759 e VX-222, diretti contro la regione non strutturale-5B (NS5B) inibiscono la polimerasi virale e quindi la sintesi di RNA nativo che funziona anche da RNA messaggero.
Gli unici DAAs ad oggi approvati dalla U.S. Food and Drug Administration "FDA" sono i 2 inibitori della proteasi telaprevir e boceprevir.

Dallo studio PILLAR emergono gli alti tassi di SVR ottenuti con l'aggiunta dell'inibitore della proteasi TMC435 alla terapia *standard* PEG-IFN e RBV nei pazienti *naive*

L'utilizzo di tale molecola una volta al giorno ha prodotto i seguenti risultati in termini di Rapid Virological Response (RVR a 12 settimane) e di Sustained Virological Response (SVR) a 72 settimane, rispettivamente:

- **TMC435 75 mg x 12 settimane: 76% e 82% rispettivamente**
- **TMC435 75 mg x 24 settimane: 68% e 75%**
- **TMC435 150 mg x 12 settimane: 75% e 81%**
- **TMC435 150 mg x 24 settimane: 75% e 86%**
- **Controllo con *standard* di cura: 5% e 65%.**

Gli autori concludono che la triplice terapia con la monosomministrazione di PI ha un buon profilo di efficacia e tollerabilità.
Di recente sono stati presentati anche i dati dello studio di fase IIb ASPIRE, che valuta TMC435 in pazienti *experienced*.

Nei pazienti *null responder* con genotipo 1b la terapia con soli 2 antivirali ad azione diretta (daclatasvir e asunaprevir) ha ottenuto una risposta virologica rapida e sostenuta

Studio SILEN-C1

In questo studio Sulkowski e collaboratori (Abstract 226) hanno randomizzato 429 soggetti *naive* infettati con HCV genotipo 1 a ricevere 120 mg o 240 mg di BI201335 una volta al giorno per 12 o 24 settimane associato a PEG-IFN e RBV, seguito da un periodo di 24 settimane con PEG-IFN e RBV. La triplice terapia complessivamente ha mostrato nei pazienti infettati con genotipo 1a una percentuale di risposta virologica sostenuta (SVR) pari all'82% vs 47% nei pazienti sottoposti a terapia duplice con PEG-IFN e RBV.
Nei pazienti infettati con genotipo 1b, l'SVR risulta essere pari a 84% vs 66%.
Tra i pazienti con carica virale > 800.000 IU/ml, l'SVR è di 88% vs 57%.
Gli autori concludono che complessivamente l'utilizzo di BI20135 240 mg mostra un ottimo profilo di risposta virologica anche nei pazienti difficili da trattare.

Il trattamento con farmaci antivirali diretti *"interferon free"*

La terapia di associazione daclatasvir (BMS-790052), molecola di nuova generazione diretta contro NS5A di HCV, + asunaprevir (BMS 650032), inibitore di NS3, senza l'utilizzo di PEG-IFN, ha mostrato una risposta virologica rapida e sostenuta in pazienti giapponesi (HCV G1b) *null responders,* precedentemente trattati con PEG-IFN e RBV con o senza boceprevir o telaprevir a 24 settimane di somministrazione (Chayama K et al, Abstract LB-4). Alla settimana 4 di terapia, il 90% dei partecipanti presentava una carica virale al di sotto della soglia di sensibilità della metodica.
Il 90% dei pazienti ha mantenuto una viremia negativa ai controlli successivi (alla settimana 12, 24, 36- quest'ultima corrispondeva alla settimana 12 post trattamento- e alla settimana 48, che corrispondeva alla settimana 24 post trattamento). Nonostante alcuni pazienti presentassero mutazioni associate a resistenza a daclatasvir, ed ad alcuni inibitori della proteasi di HCV, tuttavia essi sono risultati responsivi alla terapia in sperimentazione con soli 2 DAAs. Gli autori concludono che la terapia con 2 DAAs si dimostra efficace in quanto la risposta è rapida e sostenuta nel tempo in pazienti NR infettati con genotipo 1b.

Studio SOUND-C2

Questo studio (Zeuzem S, et al. Abstract LB-15) ha valutato differenti regimi terapeutici che impiegano una terapia orale contenente BI 201335 + BI 207127, con e senza l'impiego di RBV, in 362 pazienti *naive* al trattamento ed infettati con genotipo 1.

- Braccio 1: BI 201335 120 mg una volta al giorno + BI207127 600 mg 3 volte al giorno + RBV x 16 settimane. Braccio 2: stesso regime x 28 settimane
- Braccio 3: BI 201335 120 mg una volta al giorno + BI207127 600 mg 3 volte al giorno + RBV x 40 settimane
- Braccio 4: BI 201335 120 mg una volta al giorno + BI207127 600 mg 2 volte al giorno + RBV x 28 settimane
- Braccio 5: BI 201335 120 mg una volta al giorno + BI207127 600 mg 3 volte al giorno x 28 settimane (no RBV).

Alla settimana 4 veniva osservata una risposta virologica nell'88% dei casi nei bracci 1-3 (BI207127, 3 volte al giorno, combinazione), nell'87% nel braccio 4 (BI 207127, 2 volte al giorno) e nel 72% nel braccio 5 (no RBV).

Alla settimana 12 la risposta virologica era pari a 70%, 76%, e 57%, rispettivamente; il 12%, 22%, e 32% dei pazienti rispettivamente, presentava invece un fallimento virologico entro la settimana 12.

Tra i pazienti nel braccio 1 seguiti per 12 settimane dopo il completamento della terapia, la risposta virologica si manteneva nel 59% dei casi mentre il 15% presentava una riattivazione del virus.

La risposta virologica alla settimana 12 post-trattamento nel braccio 1 era circa il doppio nei pazienti infettati con HCV sottotipo 1b rispetto a quelli infettati con sottotipo 1a.

Gli autori concludono che la terapia di combinazione orale *"interferon-free"* con BI 201335, BI 207127 e RBV presenta un buon profilo di risposta virologica nei pazienti mai trattati ed infettati con genotipo 1.

La percentuale di risposta resta tuttavia inferiore nel braccio di studio senza RBV rispetto agli altri regimi teapeutici.

Gli autori sottolineano che sono soprattutto i soggetti con genotipo non-CC di IL28B e HCV sottotipo 1a a beneficiare dei dosaggi più alti e dell'impiego di RBV.

A conclusione di quanto sopra riportato, è importante sottolineare che questi studi sono volti ad individuare il miglior trattamento in termini di efficacia, riduzione degli effetti collaterali e della durata della terapia, con importanti ricadute sulla aderenza, che rimane un fattore fondamentale per il successo terapeutico.

Anche la terapia di combinazione orale *"interferon-free"* con B1201335, B1207127 e RBV determina un buon profilo di risposta virologica nei pazienti *naive*

Epatite cronica B: quando iniziare il trattamento

Mauro Viganò[1] e Pietro Lampertico[2], [1]UO di Epatologia, Ospedale San Giuseppe, Milano
[2]UO Gastroenterologia I, Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico, Università degli Studi di Milano, Milano

La somministrazione *long term* degli analoghi di terza generazione è l'unica opportunità, nella maggior parte dei casi di epatite cronica B, per fermare l'evoluzione della malattia

Dagli studi di storia naturale, è noto che il decorso dell'epatite cronica B è evolutivo e che tale progressione, condizionata da fattori propri del virus e dell'ospite, determina negli anni l'accumulo di fibrosi nel fegato favorendo lo sviluppo di cirrosi e delle sue complicanze quali scompenso ascitico, sanguinamento gastro-esofageo ed epatocarcinoma (tabella 1) (1).

Tra i più importanti fattori di rischio per la progressione di malattia vi è il livello di replicazione virale.

Esiste, infatti, una diretta correlazione tra livelli di HBV DNA nel siero e l'incidenza di cirrosi, epatocarcinoma e morte fegato-correlata (2, 3) (figure 1 e 2).

Al contrario, la soppressione della carica virale mediante trattamento antivirale è in grado di determinare non solo l'arresto della progressione della malattia, ma in alcuni casi anche la regressione della fibrosi (4).

Pertanto, l'unica possibilità di arrestare l'evoluzione di malattia è quella di intervenire con il trattamento antivirale, nella maggior parte dei casi basato sulla somministrazione a lungo termine di analoghi di terza generazione, entecavir e tenofovir.

L'indicazione al trattamento

L'indicazione al trattamento antivirale nei pazienti con epatite cronica B presuppone un'accurata valutazione anamnestica, l'esame obiettivo, una serie di esami biochimici e virologici, e un'ecografia dell'addome.

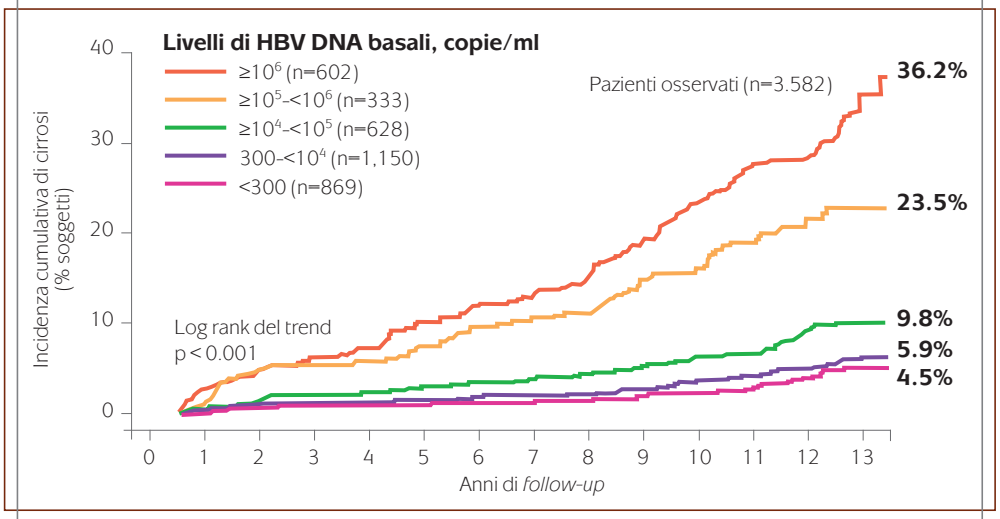
Dall'anamnesi e dall'esame obiettivo è possibile identificare gli eventuali co-fattori di progressione dell'epatopatia, quali: abuso alcolico, sindrome metabolica, steatosi, presenza di co-infezioni virali, familiarità per epatopatia o la presenza di segni e sintomi di una malattia già evoluta. In molti casi, però, per valutare la gravità dell'epatopatia è necessario eseguire la biopsia epatica percutanea per misurare sia il grado di fibrosi che l'attività necro-infiammatoria, o ricorrere al Fibroscan (tabella 2).

Tutti questi elementi sono stati considerati anche nelle recenti Linee Guida italiane (5),

Tabella 1 Fattori che favoriscono la progressione dell'epatite cronica B

Caratteristiche	
Uso di sostanze voluttuarie:	fumo, alcool
Caratteristiche del paziente:	età alla diagnosi, razza, sesso maschile
Caratteristiche del virus:	elevata carica virale, anti HBe-positività
Presenza di co-morbidità:	sindrome metabolica, obesità, steatosi, co-infezioni (HCV, HDV, HIV), sovraccarico marziale, immunosoppressione iatrogena o primitiva
Profilo di malattia:	*staging* e *grading*, riacutizzazioni epatitiche frequenti

Figura 1 **L'elevata carica virale si associa ad un'aumentata incidenza di cirrosi**



Iloeje UH, et al. Gastroenterology. 2006; 130:678-86

Esiste una diretta correlazione tra livelli di HBV DNA nel siero e l'incidenza di cirrosi, epatocarcinoma e morte fegato-correlata

in base alle quali sono da considerarsi candidati al trattamento i pazienti con replicazione virale attiva (HBV DNA > 20.000 e > 2.000 UI/mL se HBeAg-positivi e negativi, rispettivamente) e transaminasi (ALT) superiori alla norma (UNL).

La definizione della fibrosi epatica *(staging)*, mediante biopsia epatica o eventualmente, in casi particolari, con l'uso di metodiche non invasive quali il Fibroscan (6, 7), è fondamentale per definire la priorità al trattamento antivirale (figure 3 e 4).

Pazienti con cirrosi compensata e scompensata

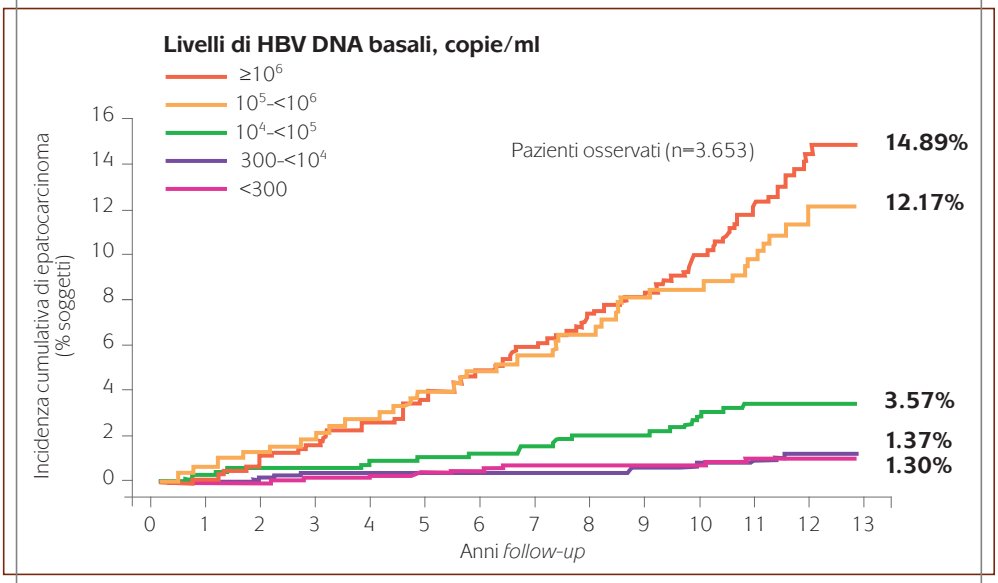
Il trattamento anti-HBV è obbligatorio nei pazienti con cirrosi compensata, indipendentemente dai valori delle ALT e dai livelli di replicazione virale che possono essere anche di poco al di sopra dei limiti di rilevabilità. Le stesse indicazioni valgono anche per i pazienti con malattia scompensata, nei quali l'indicazione a trattare è da considerarsi "urgente".

In entrambe le tipologie di pazienti il trattamento di scelta si basa sulla somministrazione degli analoghi di terza generazione.

E' utile ricordare come la diagnosi di cirrosi compensata possa essere sottostimata dall'esame istologico e che si deve sempre tenere conto di tutti gli strumenti diagnostici disponibili (Fibroscan, ecografia ed esami ematochimici).

Recenti segnalazioni indicano che, in Italia, ancora molti pazienti con diagnosi di epatocarcinoma, varici esofagee e malattia scompensata non sono sottoposti a trattamento antivirale.

Figura 2 **L'elevata carica virale si associa ad un'aumentata incidenza di epatocarcinoma**



Chen C-J, et al. JAMA. 2006; 295:65-73

La soppressione della carica virale mediante trattamento antivirale è in grado di determinare l'arresto della progressione della malattia e in alcuni casi anche la regressione della fibrosi

Tabella 2 **Parametri da considerare prima di iniziare il trattamento dell'epatite cronica B**

Caratteristiche del paziente:	età, storia di epatopatia e/o epatocarcinoma nell'anamnesi familiare, stato di salute generale, presenza di co-morbidità utilizzo di farmaci concomitanti, *compliance*, aderenza al trattamento stesso
Stadio dell'epatopatia:	*staging* e *grading*, livelli di ALT
Caratteristiche del virus:	carica virale, pregressa esposizione ad altri antivirali
Farmaci disponibili:	efficacia, tollerabilità e sicurezza, barriera genetica, profilo di resistenza, necessità di monitoraggio

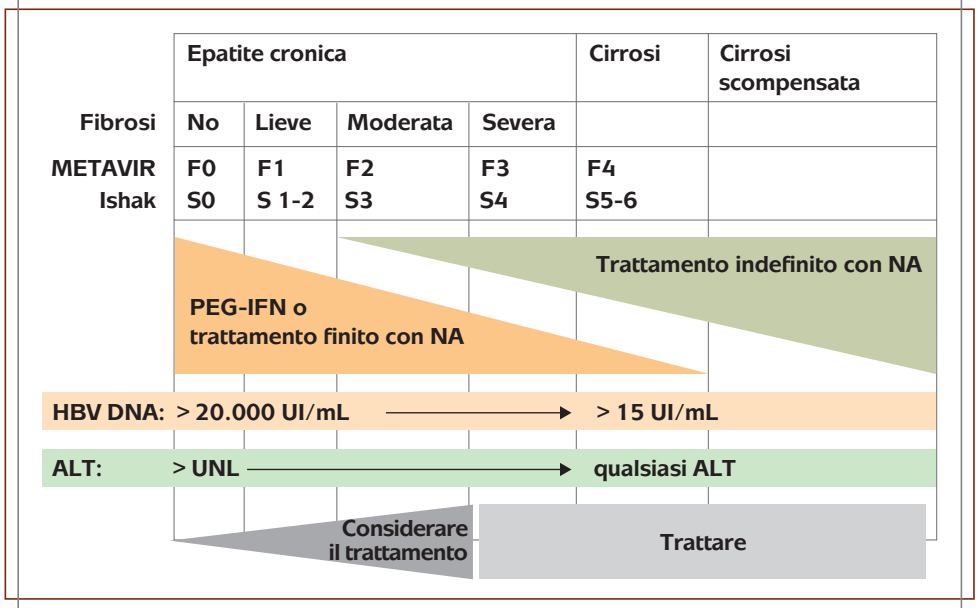
Pazienti con epatite cronica severa (fibrosi S3-S4)

Il trattamento è "obbligatorio" anche in questi pazienti per l'elevato rischio di progressione a cirrosi. Va ricordato che la soppressione virologica per lungo tempo non è in grado di annullare nei pazienti cirrotici il rischio di comparsa di epatocarcinoma (8, 9).

Pertanto, per ridurre l'incidenza dell'epatocarcinoma non resta che evitare la progressione a cirrosi nei pazienti con fibrosi significativa, attraverso un trattamento antivirale efficace e sicuro.

La maggior parte dei pazienti richiede una terapia con analoghi a lungo termine, mentre i pazienti che iniziano la terapia con PEG-IFN e che hanno una ridotta tolleranza al farmaco, sviluppano effetti collaterali o non ottengono una risposta, devono essere considerati per il trattamento con analoghi.

Figura 3 **Pazienti *naïve* con epatite cronica HBeAg-positiva**



Carosi G et al. Dig Liver Dis 2011

Il recente ed importante miglioramento delle strategie terapeutiche ha modificato le indicazioni all'inizio del trattamento antivirale

Pazienti con epatite cronica moderata (fibrosi S2)

In questi pazienti la terapia deve essere "considerata" nei casi in cui, oltre alla viremia > 2.000 IU/ml e ALT > 1 x ULN, siano presenti fattori che pongono i pazienti a maggior rischio di evoluzione a cirrosi e/o a sviluppo di epatocarcinoma.

Tra questi fattori devono essere considerati il sesso maschile, la giovane età, un'anamnesi familiare positiva per cirrosi e/o epatocarcinoma, un profilo di viremia e/o ALT particolarmente "aggressivo", la presenza di co-morbidità (abuso alcolico, steatosi, steatoepatite o sovraccarico marziale).

Anche i pazienti con un'infezione B recente hanno una priorità di trattamento, non per la severità del quadro istologico, ma perché la breve durata d'infezione rappresenta uno dei più importanti fattori predittivi di risposta alla terapia con analoghi, anche in termini di siero-conversione ad anti-HBe e anti-HBs.

Pazienti con epatite cronica lieve (fibrosi S0-S1)

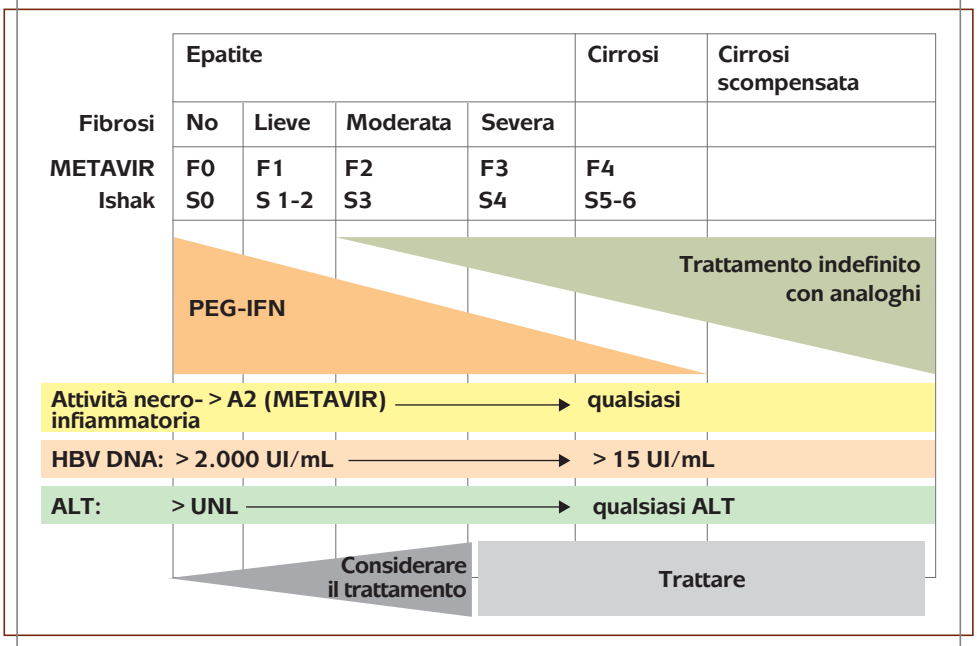
La maggior parte di questi pazienti non richiede una terapia immediata, ma tutti necessitano di un monitoraggio continuato nel tempo, al fine di identificare precocemente l'eventuale indicazione al trattamento.

La stadiazione della fibrosi epatica mediante biopsia presenta, infatti, problemi di accuratezza connessi al campionamento, alla dimensione del frustolo e alla variabilità intra- e inter-osservatore con una discordanza superiore al 60% tra diversi osservatori per gli stadi intermedi di fibrosi (10).

Questa evidenza deve sempre farci considerare la possibile sottostima della reale entità della fibrosi epatica.

Peraltro, anche il riscontro di una fibrosi lieve, o assente in un frustolo adeguato per la diagnosi, non esclude la possibilità di una rapida progressione dell'epatopatia sia per delle riacutizzazioni epatitiche, tipiche della forma HBeAg-negativa, e/o per la concomitante presenza di co-fattori di malattia.

Figura 4 **Pazienti *naïve* con epatite cronica HBeAg-negativa**



Carosi G et al. Dig Liver Dis 2011

Il trattamento va preso in considerazione anche nei pazienti con malattia istologica moderata/lieve in presenza di fattori predittivi di evoluzione verso la cirrosi e le sue complicanze

Conclusioni

Le strategie terapeutiche sono straordinariamente migliorate negli ultimi anni e questo ha modificato le indicazioni all'inizio del trattamento antivirale.

Il trattamento non solo è obbligatorio in pazienti con cirrosi compensata e scompensata, e nei pazienti con malattia istologicamente progressiva, ma va anche preso in considerazione nei pazienti con malattia istologica moderata/lieve che però abbiano fattori demografici, clinici o virologici predittivi di rapida evoluzione verso la cirrosi e le sue complicanze.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. **Fattovich G.** Natural history and prognosis of hepatitis B. *Semin Liver Dis 2003; 23:47-58.*
2. **Chen C-J, Yang HI, Su J, et al.** Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA 2006; 295:65-73.*
3. **Iloeje UH, Yang HI, Su J, et al.** Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. *Gastroenterology 2006; 130;678-86.*
4. **Chang TT, Liaw YF, Wu SS, et al.** Long-term entecavir therapy results in the reversal of fibrosis/cirrhosis and continued histological improvement in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology 2010; 52:886-93.*
5. **Carosi G, Rizzetto M, Alberti A, et al.** Treatment of chronic hepatitis B: update of the recommendations from the 2007 Italian Workshop. *Dig Liver Dis 2011; 43:259-65.*
6. **Viganò M, Paggi S, Lampertico P, et al.** Dual cut-off transient elastography to assess liver fibrosis in chronic hepatitis B: a cohort study with internal validation. *Aliment Pharmacol Ther 2011; 34:353-62.*
7. **Fraquelli M, Branchi F.** The role of transient elastography in patients with hepatitis B viral disease. *Dig Liver Dis 2011; 43 Suppl 1:S25-31.*
8. **Lampertico P, Viganò M, Manenti E, et al.** Five years of sequential LAM to LAM+ADV therapy suppresses HBV replication in most HBeAg-negative cirrhotics, preventing decompensation but not hepatocellular carcinoma. *Hepatology 2005; 42 Suppl 1:582A-583A.*
9. **Papatheodoridis GV, Lampertico P, Manolakopoulos S, et al.** Incidence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients receiving nucleos(t)ide therapy: a systematic review. *J Hepatol 2010; 53:348-56.*
10. **Rockey DC, Caldwell SH, Goodman ZD, et al.** Liver biopsy. *Hepatology 2009; 49:1017-44.*

I risultati del Progetto DIVA

Valentina Svicher, Carlo Federico Perno, Università degli Studi Tor Vergata, Roma

La disponibilità di una metodica per la determinazione del tropismo nel compartimento cellulare offre la possibilità di valutare il tropismo virale anche in pazienti virologicamente soppressi (viremia plasmatica < 50 copie/ml), che richiedono uno *switch* terapeutico (per varie ragioni, tra cui tossicità, ridotta efficacia immunologica, ecc). In questi pazienti, maraviroc (proprio a causa del suo basso profilo di tossicità e del suo potenziale effetto di stimolazione del sistema immunitario) può rappresentare una valida opzione terapeutica.

A tutt'oggi, la disponibilità di un test di tropismo su cellule rappresenta un *"unmet medical need"*. Proprio per colmare questa lacuna, il Progetto DIVA *(DNA Tropism Italian Validation Concerted Action)* si è posto l'obiettivo di mettere a punto e standardizzare un nuovo test genotipico del tropismo di HIV su DNA provirale, condiviso dalla comunità scientifica infettivologica e virologica italiana.

Durante la prima fase del Progetto, è stato messo a punto e ottimizzato dal Centro Coordinatore del progetto (Università di Tor Vergata di Roma), insieme con altri 4 centri virologici di riferimento (Università la Sapienza di Roma, Università Vita Salute di Milano, Università di Padova, Università di Siena), il protocollo di sequenziamento della regione V3 del gene codificante la gp120 di HIV (cruciale per determinare il tropismo virale).

Il protocollo è stato validato utilizzando campioni di cellule mononucleate del sangue periferico (PBMCs) di 8 pazienti trattati con HAART e viremia < 50 copie/ml.

Per ciascun paziente, i PBMCs sono stati suddivisi in 6 aliquote: 5 utilizzate dai centri di riferimento per il sequenziamento del V3 su DNA provirale, ed 1 per la quantificazione dell'HIV DNA totale (basata sulla metodica di Viard et al., 2004).

La carica di HIV DNA cellulare è risultata compresa, nei diversi campioni, tra 93 e 1044 copie di DNA per 10^6 PBMCs. L'efficienza globale di sequenziamento è stata molto buona, pari a circa il 90% per i campioni con HIV DNA > 100 copie/10^6 PBMCs.

La concordanza di predizione del tropismo tra i 5 Centri Virologici di riferimento è risultata del 100%.

Successivamente, il test è stato distribuito ai Centri Virologici partecipanti allo studio (figura 1 e tabella 1), ciascuno dei quali è stato coinvolto in un processo di validazione. Questa fase, molto importante, è stata necessaria

Obiettivo dello studio è mettere a punto e standardizzare un nuovo test genotipico del tropismo di HIV su DNA provirale

Figura 1 Distribuzione geografica dei Centri Virologici coinvolti nella seconda fase del Progetto DIVA

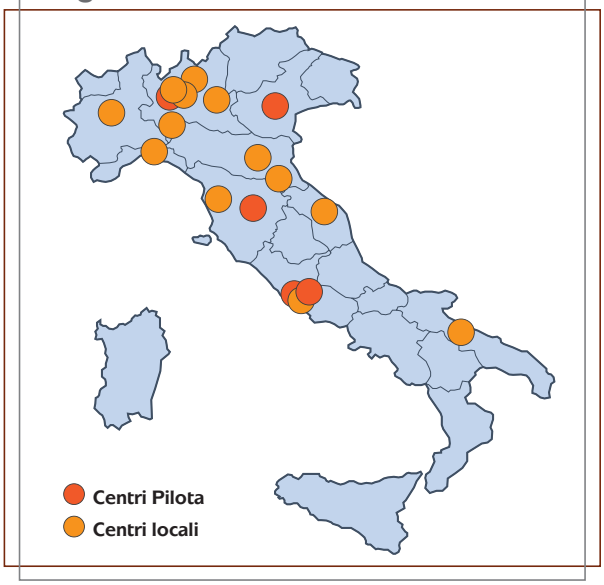


Tabella 1 **Distribuzione geografica dei Centri Virologici coinvolti nel progetto DIVA**

Responsabili dei Centri Virologici che aderiscono alla fase 2	Centri Pilota a cui far riferimento e loro responsabili	
Fausto Baldanti (PV) Nino Manca (BS)	Università degli Studi, Padova	Saverio Parisi
Giovanni Fadda (RM) Patrizia Bagnarelli (AN) Laura Monno (BA)	Università Tor Vergata, Roma	Carlo Federico Perno
Walter Gennari (MO) Maria Carla Re (BO)	Università Tor Vergata, Roma	Carlo Federico Perno
Maria Linda Vatteroni (PI)	Policlinico Umberto I, Roma	Guido Antonelli
Bianca Bruzzone (GE) Valeria Ghisetti (TO) Anna Paola Callegaro (BG)	Università degli Studi, Siena	Maurizio Zazzi
Valeria Micheli (MI) Laura Vecchi (Monza, MI)	Università "Vita Salute", Milano	Massimo Clementi

I risultati della fase virologica indicano che il test di tropismo è fattibile e i risultati sono di elevata qualità e riproducibilità

per una acquisizione ottimale della metodica. Il processo di validazione ha comportato la raccolta per ciascun Centro locale di 5 campioni di PBMCs (per un totale di 60 campioni).

Il processo di validazione si è ritenuto concluso con successo nei casi in cui le sequenze ottenute dal Centro Virologico e dal Centro di riferimento abbiano mostrato una similarità >80%, e abbiano dato la stessa predizione del tropismo per almeno 4/5 campioni. Per ciascun paziente, i PBMCs sono stati suddivisi in 3 aliquote: 2 utilizzate dal Centro di riferimento e dal Centro Virologico locale per il sequenziamento del V3 su DNA provirale, ed 1 per la quantificazione dell'HIV DNA totale (risultata essere compresa, nei diversi campioni, tra <13 e 2,034 copie di DNA per 10^6 PBMCs).

Tra le 60 aliquote inviate, 56 (93.3%) sono state amplificate con successo dai Centri Virologici locali. La mancata amplificazione è da ricondurre principalmente ad una bassa carica di HIV DNA totale.

La predizione del tropismo è risultata pienamente concorde tra Centro Virologico locale e Centro Pilota per 54/56 (94.6%), quindi largamente superiore al *cut-off* minimo di qualità. Sulla base dei risultati ottenuti, tutti i 12 Centri Virologici locali hanno superato la fase 2 del progetto.

E' ora in via di attivazione la fase 3, che riguarderà la validazione del test nella pratica clinica. Già da ora, comunque, è possibile concludere che il test di tropismo su DNA è fattibile, e i risultati sono di elevata qualità e riproducibilità. Il test risulta facilmente eseguibile in Centri di virologia diagnostica altamente qualificati, a cui i campioni dovrebbero afferire, come già accade per il test di tropismo su plasma, per la *routine* clinica.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
1. **Viard J-P, Burgard M, Hubert J-B, et al.** Impact of 5 years of maximally successful highly active antiretroviral therapy on CD4 cell count and HIV-1 DNA level. *AIDS 2004; 18:45-49.*

Efavirenz nella gestione dei pazienti HIV-positivi advanced naive

Maria Cristina Moioli, S.C. Malattie Infettive, Ospedale Niguarda Ca' Granda, Milano

L'elevata aderenza (> 90%) è un elemento fondamentale del successo sia virologico che immunologico della terapia antiretrovirale, riconosciuto sin dalla messa a punto della terapia antiretrovirale di combinazione (cART) (1).

Tra gli elementi determinanti nel migliorare ed ottimizzare la *compliance* del paziente, oltre alla fiducia nel trattamento, sono centrali la riduzione degli effetti collaterali, il minor numero di dosi e il minor numero di compresse (2).

La diagnosi di infezione da HIV in stadio avanzato di malattia (AIDS) o con immunodepressione severa (CD4 < 200 cellule/mmc) in persone non appartenenti alle classiche categorie a rischio, rimane una evenienza frequente in Italia.

Secondo i dati dell'Istituto Superiore di Sanità, un terzo delle persone con una nuova diagnosi di HIV viene diagnosticato in fase avanzata di malattia e presenta una rilevante compromissione del sistema immunitario (numero di linfociti CD4 inferiore a 200 cellule/mmc) (3).

La diagnosi nei pazienti *advanced naive* è spesso associata a peggiore prognosi e progressione ulteriore di malattia.

Update delle Linee Guida di terapia

Nel mese di ottobre 2011 sono stati pubblicati gli aggiornamenti delle Linee Guida sia nazionali (4) che internazionali (EACS e DHHS) (5, 6).

Nel paziente *naive* l'associazione di TDF/FTC e EFV rimane la prima scelta in tutte e tre le Linee Guida senza limitazioni sia sullo stadio di malattia che sulla viremia elevata.

Sia nelle Linee Guida Italiane che europee, viene posto in alternativa l'uso di nevirapina sempre in associazione a TDF/FTC (4, 5, 6), mentre ABC/3TC nei pazienti HLAB57 negativi e con HIV RNA < 100.000 copie/ml viene considerato come *backbone* di prima scelta nelle Linee Guida europee e italiane e alterativo per le statunitensi (tabella 1) (4, 5, 6).

Nell'aggiornamento delle Linee Guida viene posta particolare attenzione al cambio di terapia nel paziente con viremia non rilevabile (HIV RNA < 50 copie/ml) sia per semplificazione che per riduzione di tossicità o per prevenire tossicità a lungo termine.

Vengono favoriti i regimi con minor numero di compresse e di dosi, minor impatto metabolico e in grado di preservare da tossicità a lungo termine.

Le Linee Guida italiane specificano che i regimi STR *(Single Tablet Regimen)* si sono dimostrati più efficaci nella durata della soppressione virologica rispetto a quelli più complessi, inoltre l'uso di STR può essere un elemento-chiave per contribuire a migliorare la qualità della vita e l'aderenza dei pazienti. Ogni cambio di terapia, anche se finalizzato ad una semplificazione, deve essere discusso con il paziente, che deve essere informato sia dei potenziali benefici che dei potenziali rischi.

In particolare devono essere considerati anche la richiesta del paziente e la necessità di una miglior aderenza. Le duplici terapie

Anche in Italia è rilevante la quota di diagnosi tardive, quando i pazienti sono in fase *advanced naive*, a maggior rischio di progressione clinica

Nel paziente *naive* l'associazione di TDF/FTC e EFV rimane la prima scelta nelle Linee Guida nazionali ed internazionali

Tabella 1 **La terapia nel paziente *naive* con *backbone* basato su TDF/FTC**

Backbone	NNRTI	EACS	ITALIA	DHHS
TDF/FTC	EFV	Raccomandato	I scelta	Preferito
	NEV	Raccomandato	I scelta	Accettabile, ma con cautela
	ETR	Non raccomandato	Non raccomandato	Non raccomandato
	RPV	Non raccomandato	Non raccomandato	
	PI			
	ATV/r	Raccomandato	I scelta	Preferito
	ATV/400	Non raccomandato	Accettabile (non autorizzato in Italia)	Accettabile (CIII) (se non tollerato ritonavir)
	DRV/r	Raccomandato	I scelta	Preferito
	LPV/r	Raccomandato	I scelta	Alternativo
	SAQ/r bd	Alternativo	Alternativa	Cautela
	SAQ/r qd	Alternativo	Alternativo	Cautela
	RAL	Raccomandato	I scelta	Preferito
	FPV/r	Alternativo	Alternativo	Cautela (CIII)
	MVC	Alternativo	Accettabile	Non raccomandato
	IDV	Non raccomandato	Non raccomandato	Non raccomandato
	T20	Non raccomandato	Non raccomandato	Non raccomandato

(7) e la monoterapia necessitano, invece, di ulteriori studi di conferma.

Un caso clinico emblematico

La combinazione disponibile di TDF/FTC e EFV con una monosomministrazione quotidiana in un'unica compressa ha i presupposti per ottimizzare l'aderenza (8) e la risposta terapeutica, come emerge anche dall'analisi dell'andamento di un paziente.

Il caso di riferisce ad un uomo di 49 anni, noto per infezione da HIV dal 1989, riscontrata in corso di *screening* volontario per comportamenti a rischio.

Seguito presso il nostro centro (all'esordio presentava CD4 30%, numero assoluto 780; carica virale NA), con controlli semestrali sino al marzo 2007, ha mostrato stazionarietà del quadro virologico (CD4 28%, 450 n assoluto; carica virale pari a 58000 copie/ml).

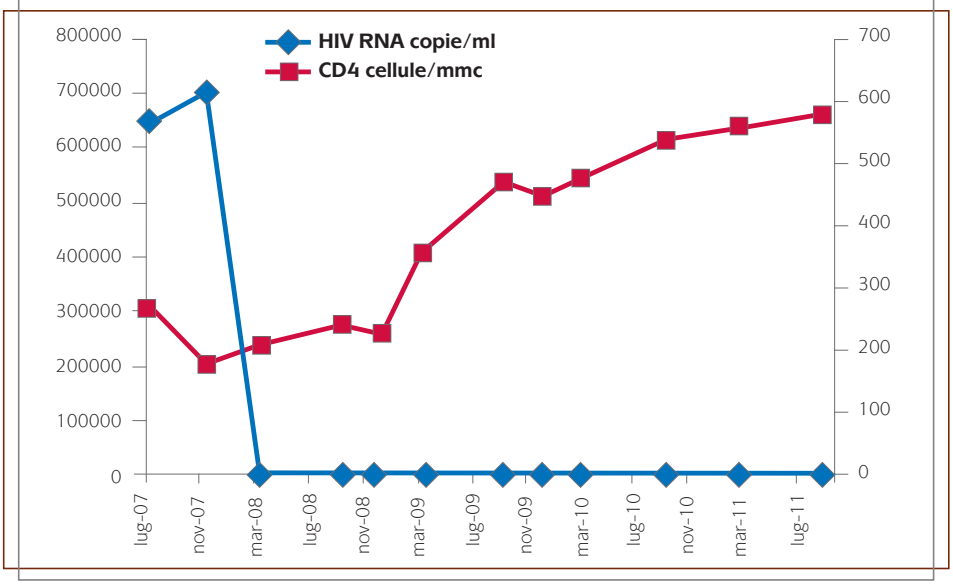
Il test di resistenza (eseguito a luglio 2007) mostra un virus *wild type* senza mutazioni evidenti, è HLA-B5701 positivo.

Nel novembre 2007 il paziente lamenta la comparsa di linfoadenopatia sottomandibolare, viene riscontrata viremia

elevata con calo sostenuto di cellule CD4. Viene, quindi, riproposta al paziente terapia antiretrovirale, che aveva rifiutato alla visita del luglio 2007, e che ora accetta di iniziare dopo adeguato *counselling* (4).
Questi i risultati degli esami a cui viene sottoposto: HCV e HBsAg negativo, HBcAb positivo, HBsAb positivo, HBV DNA negativo, lue negativo.
Il paziente presenta pregressa toxoplasmosi, non presenta familiarità per cardiopatia ischemica, diabete e ipertensione, non è fumatore.
Funzionalità epatica e renale sono nella norma, il rischio cardiovascolare è < 10% a 5 anni e < 15% a 10 anni, l'GFR secondo Cockcroft-Gault (CG) è 116, secondo MDRD 95.
Viene introdotta terapia con TDF/FTC e EFV (9) e contemporaneamente vengono avviate indagini per stabilire l'eziologia della linfadenopatia sottomandibolare.
L'indagine istologica documenta linfoma non Hodgkin ad alto grado di malignità, immunofenotipo B, varietà Burkitt like; il paziente viene, quindi, trattato con chemioterapia secondo lo schema R-Hyper-c-VAD, chemioterapia endorachidea di profilassi con MTX/ARA C, oltre a consolidamento con radioterapia sottomandibolare laterocervicale, ottenendo remissione completa di malattia (10, 11).
Al momento della diagnosi e durante il periodo della chemioterapia il paziente sviluppa una sindrome ansioso-depressiva, richiedente valutazione psichiatrica e terapia specifica con citalopram cloridrato.
Si decide di proseguire con la terapia cART in atto e dal mese di marzo semplifica a TDF/FTC/EFV, essendo ben controllata

La semplificazione alla STR TDF/FTC/EFV ottiene il controllo di HIV in un caso *advanced naive* con linfoma non Hodgkin e comorbidità psichiatrica

Figura 1 **Andamento della conta CD4 e dei livelli di HIV RNA**



L'uso di STR è l'elemento chiave per migliorare qualità della vita e *compliance*

dalla terapia medica la sindrome ansioso-depressiva e avendo ottenuto il rapido controllo della replicazione virale (HIV RNA < 43 copie/ml) a partire dalla sesta settimana di trattamento (figura 1).

La scarsa risposta immunologica (CD4 23%, pari a 260 cellule/mmc) viene imputata alla concomitante chemioterapia.

Il paziente è tutt'ora in remissione di malattia e all'ultimo controllo del novembre 2011, i CD4 sono pari al 28%, numero assoluto 567; la carica virale non è rilevabile.

Durante il periodo d'osservazione in corso di cART sono stati monitorizzati profilo glicidico e lipidico, evidenziando una modesta ipercolesterolemia (colesterolo totale 213 mg/dl, colesterolo HDL 41, colesterolo LDL145), i trigliceridi sono pari a 180 mg/dl. Sono risultati nella norma funzionalità renale ed esame urine, dosaggi di vitamina D, di calcio e fosforo.

La combinazione TDF/FTC e EFV offre, quindi, la possibilità di raggiungere l'obiettivo di una terapia di combinazione, altamente efficace in monosomministrazione giornaliera ed è confermata come associazione di prima linea nelle più recenti Linee Guida nazionali ed internazionali (4, 5, 6).

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. **Pineda JA, Neukam K, Mallolas J, et al.** Hepatic safety of efavirenz in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients with advanced liver fibrosis. *Journal of Infection (2011) in press.*
2. **Horberg MA, Klein DB.** An update on the use of Atripla® in the treatment of HIV in the United States HIV/AIDS - *Research and Palliative Care 2010; 2:135-140.*
3. **Notiziario Istituto Superiore di Sanità Volume 24** - *Numero 5 - Supplemento 1 - 2011-ISSN 0394-9303.*
4. **Linee Guida Italiane sull'Utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV- ottobre 2011.** Disponibile all'indirizzo http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1301_allegato.pdf. *Ultimo accesso 15 dicembre 2011.*
5. **Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents.** Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. *Department of Health and Human Services. October 14, 2011; 1-167.* Disponibile all'indirizzo: http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf. *Ultimo accesso 15 dicembre 2011.*
6. **European AIDS Clinical Society**: Guidelines version 6.0 October 2011, Disponibile all'indirizzo http://www.europeanaidsclinicalsociety.org/images/stories/EACS-Pdf/eacsguidelines-v6_english.pdf. *Ultimo accesso 15 dicembre 2011.*
7. **De Luca A, Doino M, Fabbiani M.** Treatment simplification to atazanavir/Ritonavir plus lamivudine qd in patients on two NRTis plus atazanavir/Ritonavir With optimal virologic control: 48 weeks safety and efficacy results from a pilot study (ATLAS). *IAS Roma, July 2011 CDB357.*
8. **Airoldi M, Zaccareli M, Bisi L, et al.** One pill once-a-day: a semplification strategy thet imnproves adherence and quality of life of < HIV - inected subjects. *Patient Preference and Adherence 2010; 4:115-125.*
9. **Madero JS, Villasis-Keever A, Mendez P, et al.** Prospective, randomized, Open Label Trial of Efavirenz vs Lopinavir/Ritonavir in HIV+ Treatment naïve Subjects With CD4+ < 200 cell/mm in Mexico. *J Acqui Immune Defic Syndr- vol 53, N 5 Aprile 15, 2010.*
10. **Vaccher E, Spina M, Talamini R.** Improvement of systemic Human Immunodeficiency Virus-related non-Hodgkin lymphoma outcome in the era of Highly Active Antiretroviral Therapy. *Clin Infect Dis. 2003; 37:1556-64.*
11. **Rudek M, Flexner C, Ambinder R.** Use of antineoplastic agents in patients with cancer who have HIV/AIDS. *Lancet Oncol 2011 on line (in press).*

Faculty

Direttore scientifico e Coordinamento Scientifico HIV — **Mauro Moroni**, Milano

Coordinamento Scientifico Epatiti — **Mario Rizzetto**, Torino

Comitato di redazione

A. Antinori, Roma
C. Balotta, Milano
T. Bini, Milano
S. Bonora, Torino
M. Borderi, Bologna
R. Bruno, Pavia
E. Bugianesi, Torino
A. Castagna, Milano
A. Ciancio, Torino
V. Di Marco, Palermo
S. Fagiuoli, Bergamo
M. Fasano, Bari
A. Gori, Monza
P. Lampertico, Milano
S. Lo Caputo, Firenze
F. Maggiolo, Bergamo
A. Mangia, S.G. Rotondo (FG)
G.C. Marchetti, Milano
A. Marzano, Torino
L. Meroni, Milano
L. Milazzo, Milano
F. Missale, Parma
G. Morsica, Milano
C. Mussini, Modena
L. Palmisano, Roma
D. Prati, Lecco
C. Puoti, Genzano (RM)
M. Puoti, Milano
S. Rusconi, Milano
T. Stroffolini, Roma
V. Svicher, Roma
M. Viganò, Milano

Comitato scientifico

A. Alberti, Padova
M. Andreoni, Roma
P. Andreone, Bologna
A. Andriulli, S.G. Rotondo (FG)
G. Angarano, Bari
A. Angelico, Roma
S. Antinori, Milano
G. Antonelli, Roma
M. Brunetto, Pisa
S. Bruno, Milano
C. Boucher, Utrecht (NL)
L. Calza, Bologna
G. Carosi, Brescia
R. Cauda, Roma
M. Clementi, Milano
M. Colombo, Milano
A. Craxì, Palermo
A. d'Arminio Monforte, Milano
A. De Luca, Siena
A. De Rossi, Padova
G. Di Perri, Torino
G. Filice, Pavia
R. Esposito, Modena
G. Filice, Pavia
M. Galli, Milano
G.B. Gaeta, Napoli
C. Giaquinto, Padova
G. Ippolito, Roma
A. Lazzarin, Milano
M. Levrero, Roma
F. Mazzotta, Firenze
L. Minoli, Pavia
C.F. Perno, Roma
G. Raimondo, Messina
M.B. Regazzi, Pavia
G. Rezza, Roma
G. Rizzardini, Milano
T. Santantonio, Foggia
G. Saracco, Torino
A. Smedile, Torino
F. Starace, Roma
G. Taliani, Roma
C. Torti, Brescia
S. Vella, Roma
C. Viscoli, Genova
V. Vullo, Roma
M. Zazzi, Siena
L. Ziniego, Firenze

ReAd files

Resistenza e Adesione alle terapie nella cura dell'infezione da HIV e da Virus Epatitici

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

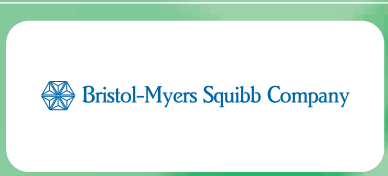
Editore: effetti © srl
Via Gallarate, 106 - 20151 Milano
www.effetti.it - www.readfiles.it - readfiles@effetti.it
tel. 02 3343281 - Fax 02 38002105
Direttore Responsabile: Francesca Tacconi
Coordinamento redazionale: C. Balotta, A. Invernizzi, M. Luciani, L. Meroni, L. Milazzo, A. Passoni, S. Rusconi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

ReAd files

ReAd files

Resistenza e Adesione alle terapie nella cura dell'infezione da HIV e da Virus Epatitici

MAJOR SPONSOR:



ALTRI SPONSOR:

Boehringer Ingelheim