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

www.readfiles.it

ReAdfiles

TRIMESTRALE DI AGGIORNAMENTO MEDICO
MARZO 2012 ANNO 13

Resistenza e **Ad**esione alle terapie nella cura dell'infezione da HIV e da Virus Epatitici

HIV e Virus Epatitici:
riflessioni e commenti sulla ricerca scientifica

TOP TEN IN HIV/AIDS: strategie di intervento, coinfezioni e comorbidità *pagina 6*

TOP TEN IN VIRUS EPATITICI: conferme, prospettive ed aspetti controversi *pagina 26*

Primo piano dalla **13 EUROPEAN AIDS CLINICAL SOCIETY CONFERENCE** *pagina 46*

ICONAIncontra: update sulla coorte e sulle linee di ricerca di Fondazione ICONA *pagina 48*

indice

Editoriale *pag. 3*

Top Ten HIV *pag. 6*

1. **T Cell Activation and Senescence Predict Subclinical Carotid Artery Disease in HIV-Infected Women.** Kaplan RC et al. *Commento di G. Marchetti*
2. **Vitamin D is linked to carotid intima-media thickness and immune reconstitution in HIV-positive individuals.** Ross AC et al. *Commento di M. Borderi*
3. **Abacavir use and risk of acute myocardial infarction and cerebrovascular events in the HAART era.** Bedimo RJ et al. *Commento di S. Bonora*
4. **The significance of very low-level viremia detected by sensitive viral load assays in HIV infected patients on HAART.** Widdrington J. *Commento di L. Palmisano*
5. **Detection of drug resistance mutations at low plasma HIV-1 RNA load in a European multicentre cohort study.** Prosperi MCF et al. *Commento di V. Svicher*
6. **Abacavir/Lamivudine Versus Tenofovir DF/Emtricitabine as Part of Combination Regimens for Initial Treatment of HIV: Final Results.** Sax PE et al. *Commento di S.Lo Caputo*
7. **Rilpivirine versus efavirenz with tenofovir and emtricitabine in treatment-naive adults infected with HIV-1 (ECHO): a phase 3 randomised double-blindactive-controlled trial.** Molina JM et al. *Commento di S. Rusconi*
8. **Earlier versus later start of antiretroviral therapy in HIV-infected adults with tuberculosis**. Blanc FX et al.**Timing of antiretroviral therapy for HIV-1 infection and tuberculosis**. Havlir DV et al. **Integration of antiretroviral therapy with tuberculosis treatment**. Abdool Karim SS et al. *Commento di A.Gori*
9. **The HPTN 052 Study Team. Prevention of HIV-1 Infection with Early Antiretroviral Therapy.** Cohen MS et al. *Commento di C. Balotta*
10. **The Impact of Hepatitis C Coinfection on Kidney Disease Related to Human Immunodeficiency Virus (HIV): A Biopsy Study.** George E et al. *Commento di C. Mussini*

Top Ten VIRUS EPATITICI *pag. 26*

1. **Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection.** Jacobson IM. et al. *Commento di M. Rizzetto*
2. **Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection.** Poordad F et al. *Commento di S. Bruno*
3. **Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection.** Bacon BR et al. *Commento di M. Puoti*
4. **Telaprevir for retreatment of HCV infection.** Zeuzem S et al. *Commento di P. Andreone*
5. **Limited use of interleukin 28B in the setting of response-guided treatment with detailed on-treatment virological monitoring.** Mangia A et al. *Commento di A. Mangia*
6. **Tenofovir disoproxil fumarate (TDF), emtricitabine/TDF, and entecavir in patients with decompensated chronic hepatitis B liver disease.** Liaw Y t al. *Commento di P. Lampertico*
7. **Quantitative hepatitis B surface antigen levels in patients with chronic hepatitis B after 2 years of entecavir treatment.** Fung J et al. *Commento di M. Brunetto*
8. **Emergence of hepatitis B virus S gene mutants in patients experiencing hepatitis B surface antigen seroconversion after peginterferon therapy.** Hsu CW et al. *Commento di V. Di Marco*
9. **Human chimeric uPA mouse model to study hepatitis B and D virus interactions and preclinical drug evaluation.** Lütgehetmann M et al. *Commento di T. Santantonio*
10. **Factors associated with chronic hepatitis in patients with hepatitis E virus infection who have received solid organ transplants.** Kamar N et al. *Commento di M. Angelico*

Congress report *pag. 46*

Highlights *pag. 50*

www.readfiles.it

ReAd files

Resistenza e **Ad**esione alle terapie nella cura dell'infezione da HIV e da Virus Epatitici

TRIMESTRALE DI AGGIORNAMENTO MEDICO
MARZO 2012 - ANNO 13

ISBN: 9788887052565

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

DIRETTORE SCIENTIFICO E COORDINAMENTO SCIENTIFICO HIV:
Mauro Moroni, *Milano*

COORDINAMENTO SCIENTIFICO VIRUS EPATITICI:
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;* G. Missale, *Parma;* G. Morsica, *Milano;* C. Mussini, *Modena;* L. Palmisano, *Roma;* D. Prati, *Lecco;* C. Puoti, *Marino (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;* M. Angelico, *Roma;* S. Antinori, *Milano;* G. Antonelli, *Roma;* M. Brunetto, *Pisa;* S. Bruno, *Milano;* 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;* 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, *Orbassano (TO);* A. Smedile, *Torino;* F. Starace, *Modena;* G. Taliani, *Roma;* C. Torti, *Brescia;* S. Vella, *Roma;* C. Viscoli, *Genova;* V. Vullo, *Roma;* M. Zazzi, *Siena;* A.L. Zignego, *Firenze*

EDITORE
Effetti srl - Via Gallarate, 106 - 20151 Milano
www.readfiles.it - readfiles@effetti.it
tel. 02 3343281 - Fax 02 38002105

Direttore Responsabile: Francesca Tacconi
Coordinamento Scientifico: C. Balotta, L. Meroni, L. Milazzo, S. Rusconi
Coordinamento Redazionale: A. Invernizzi, M. Luciani, A. Passoni
Direzione grafica: F. Tacconi
Impaginazione: M. Compostini
Segreteria di Redazione: F. Rebora, E. Valli
Stampa: Magicgraph srl, *Busto Arsizio (VA)*

© **Effetti srl** 2012 - Tutti i diritti di riproduzione, traduzione e adattamento parziale o totale, con qualunque mezzo, sono riservati.

ReAd files: un sodalizio editoriale per l'aggiornamento sulle epatiti virali

Con il primo numero del 2012, ReAd Files diventa un punto d'incontro tra infettivologi ed epatologi. La comunione fra le due discipline non sorprende, poichè parte consistente dell'attività professionale degli uni e degli altri è dedicata alle epatiti virali. Malgrado i successi ottenuti negli ultimi 20 anni nel controllo dell'epatite B, l'epatite virale mantiene in Italia un impatto epidemiologico maggiore, basti considerare che sono stimati in non meno di due milioni i portatori cronici del virus dell'epatite B e C sul territorio nazionale.

Per fronteggiare quest'importante problema di salute pubblica, gli infettivologi e gli epatologi si sono da sempre integrati per scambiarsi risorse e conoscenze; si è dunque venuta a formare una comunità dedicata, "extraterritoriale", senza etichette formali, il cui successo è documentato dal contributo scientifico che ha dato alla conoscenza dell'epatite virale e la cui identità è testimoniata dall'Associazione Italiana per lo Studio del Fegato (AISF); fin dalla sua costituzione negli anni 70 l'AISF annovera fra gli iscritti a pari titolo gli epatologi quanto gli infettivologi, saldati da affinità elettive e reciproca stima maturata nel corso degli anni.

Ci si potrà piuttosto chiedere come mai il sodalizio editoriale non abbia avuto luogo prima. La spiegazione è nella storia e finalità di ReAd Files.

La rivista è nata nel 1999 quando l'esuberante sviluppo di farmaci contro l'HIV ha costretto gli specialisti infettivologi ad un salto di qualità per affrontare le novità imposte dalle nuove terapie.

L'obiettivo della rivista era razionalizzare la gestione terapeutica dell'infezione da HIV ed affrontare di volta in volta le problematiche emergenti; la finalità era divulgare in modo puntuale il progresso terapeutico attraverso uno strumento informativo semplice, ma esauriente, tale da fornire al medico pratico le basi per gestire sul campo il malato di AIDS.

Lo scenario si sta ripetendo nell'epatite virale. Negli ultimi dieci anni, l'avvento di antivirali sintetici contro l'HBV ha sensibilmente migliorato il decorso e la prognosi dell'epatite B, suscitando tuttavia inattesi problemi, soprattutto il rischio di emergenza sotto terapia di mutanti dell'HBV che vanificano la risposta terapeutica e possono precludere la terapia con altri antivirali.

Ancor più importante il progresso nella terapia dell'epatite cronica C, dopo un decennio di stallo con Peg-IFN e ribavirina. È attesa a breve l'introduzione dei due primi antivirali ad azione diretta contro l'HCV (i cosiddetti *Direct Acting Antivirals* = DAA). Si tratta di telaprevir e di boceprevir, farmaci che bloccano la proteasi dell'HCV e impediscono la replicazione del virus. Sono solo la prima ondata: una moltitudine di DAA è in cantiere, diretta contro svariate funzioni dell'HCV; ondate successive di nuove terapie sono previste per il prossimo decennio. Come nello sviluppo dei farmaci contro l'HIV, sin da telaprevir e boceprevir, i DAA impongono all'utenza medica un salto di qualità per i nuovi e complessi problemi che essi pongono e porranno.

In sintonia con la sua missione ReAd Files si ripropone ai maggiori interessati come arena di divulgazione ed aggiornamento continuo delle nuove terapie contro l'epatite virale, nella certezza che l'esuberante progresso non mancherà di fornire argomenti e nella presunzione che l'esperienza maturata nell'HIV dai partner infettivologi, possa aiutare ed accelerare la soluzione degli inevitabili problemi, che anche gli epatologi dovranno affrontare nei prossimi anni.

Mauro Moroni

Mario Rizzetto

I Top Ten della letteratura in HIV e Virus Epatitici
Riflessioni e commenti sulla ricerca scientifica

ReAd Files dedica il primo fascicolo di ogni anno alla presentazione dei lavori scientifici più significativi comparsi nel corso dell'anno precedente: in HIV ed epatiti virali la letteratura è amplissima e mediamente di ottimo livello. La scelta dei "Top Ten" è, quindi, ardua e può esporsi al rischio di omissioni. La preferenza è caduta sui lavori che hanno rappresentato un concreto passo avanti nelle conoscenze ed una immediata ricaduta nelle pratiche assistenziali.

In campo HIV, due lavori sono dedicati all'ampio tema della maggior incidenza di eventi cardiovascolari nella popolazione HIV+. ***Kaplan et al*** documentano la correlazione tra un profilo T linfocitario e la malattia cardiovascolare in soggetti HIV+. In particolare, l'analisi multivariata dimostra la significativa correlazione tra la proporzione di linfociti T a fenotipo attivato/senescente e la prevalenza di lesioni carotidee.
Ross et al dimostrano per la prima volta l'associazione significativa tra ipovitaminosi D (misurata come livello plasmatico di 25(OH) vitamina D) e spessore dell'intima-media carotidea. I risultati di questo studio, se da un lato ricordano come l'omeostasi della vitamina D sia cruciale non solo per il corretto metabolismo dell'osso, dall'altro suggeriscono che la correzione delle frequenti condizioni di ipovitaminosi D riscontrabili nei pazienti con infezione da HIV, possa avere delle ricadute favorevoli sia in termini di prevenzione della malattia cardiovascolare, che di una migliore immunoricostituzione.
Lo studio retrospettivo di ***Bedimo et al***, confermando i risultati di un lavoro analogo apparso pochi mesi prima sulla stessa rivista *(Ribaudo HJ et al. Clin Infect Dis 2011; 52: 929-940)* e in controtendenza rispetto a quanto precedentemente segnalato dagli studi D:A:D e SMART, sembra fugare definitivamente l'annoso timore relativo alla potenziale tossicità cardiovascolare di abacavir, riconducendo la predisposizione ad ammalare di patologia cardiovascolare ai più convenzionali fattori di rischio. Merito ulteriore è aver corretto il fattore di rischio per il *bias* rappresentato dalla eventuale presenza di nefropatia: condizione che orienta il clinico a preferire abacavir *versus* tenofovir, ma che di per se costituisce una condizione predisponente all'evento cerebrovascolare.
Widdrington et al affrontano il tema relativo all'opportunità di misurare la carica virale residua al di sotto del limite di 50 copie/ml. Ciò è oggi possibile con l'utilizzo di tecniche ultrasensibili in grado di misurare anche poche unità di HIV RNA. Il numero di copie espressione di soppressione della replicazione virale "clinicamente" soddisfacente è progressivamente sceso negli ultimi 10 anni da 600 a 500, 200, 80, 50, 37…. Il lavoro conferma la validità clinica degli attuali endpoint.
Prosperi et al valutano la proporzione di ceppi farmacoresistenti in soggetti in fallimento virologico in funzione dei valori viremici. I risultati sono di estremo interesse sul piano speculativo e pratico. La proporzione dei pazienti con almeno una mutazione aumenta con l'aumentare della viremia oltre le 50 copie/ml con la probabilità massima di selezionare mutanti resistenti per viremie comprese tra 1.000 e 10.000 copie di HIV RNA. Ne derivano le seguenti pratiche considerazioni: la definizione di fallimento virologico va correttamente anticipata secondo le linee guida nazionali che pongono l'end point a 50 copie/ml. Le modificazioni del regime terapeutico in atto dovrebbero essere guidate da un test di resistenza genotipico, oggi effettuabile anche su popolazioni virali estremamente ridotte.
Tra i "Top Ten" sono stati scelti due studi clinici: il primo si riferisce alla pubblicazione dei dati finali relativi allo studio ACTG 5202; il secondo al confronto tra rilpivirina (RPV) verso efavirenz (EFV). ***Sax et al*** firmano i dati conclusivi dello studio di confronto tra i due backbone coformulati (ABC/3TC e TDF/FTC) associati ad efavirenz o atazanavir/ritonavir. Lo studio è complesso e di non facile lettura. Emerge la attuale criticità degli studi ACTG che prevedono un elevato numero di pazienti, un prolungato follow up e numerose stratificazioni, in un contesto rapidamente evolutivo sotto il profilo delle conoscenze, di nuovi farmaci, di emergenti effetti avversi e di metodiche diagnostiche innovative.
In pazienti con viremia plasmatica >100.000 copie/ml al *baseline*, il trattamento con TDF/FTC ha comportato un significativo minor numero di fallimenti virologici rispetto al braccio trattato con ABC/3TC, la differenza tra i backbone si esaurisce se si considerano i soli pazienti con carica virale al baseline <100.000 copie/ml. Da tutto ciò, emerge una considerazione di carattere generale: per ogni farmaco o per ogni associazione esiste una collocazione peculiare nell'ambito ormai numeroso delle opzioni terapeutiche, ove il rapporto rischi/benefici è favorevole. Lo studio ECHO, a firma di ***Molina et al***, conduce alla medesima considerazione. Lo studio pone a confronto rilpivirina verso efavirenz e, con un disegno cosiddetto di "non inferiorità", ha mostrato una diversa risposta virologica per valori di HIV RNA al baseline maggiori o minori a 100.000 copie/ml. I risultati complessivi sono a favore di EFV sul piano dell'efficacia virologica e a favore di RPV sul piano della tollerabilità.
Havlir et al, ***Blanc et al, Abdool Karim et al***, firmano tre importanti pubblicazioni su un tema che risale ai primi albori dell'epidemia da HIV, ma tuttora aperto. La tubercolosi è stata e continua a rappresentare un "compagno di strada" dell'infe-

zione da HIV. La limitatezza dei farmaci anti-tubercolari e le interazioni con i farmaci anti-HIV continuano a porre quesiti circa la tempistica nella sequenza dei differenti trattamenti. Nei pazienti con CD4 <50 cellule/mmc un ritardo nell'inizio della terapia antiretrovirale, rispetto all'introduzione di quella antitubercolare, è gravato da un significativo aumento del rischio di decessi o eventi definenti l'AIDS. Emerge però in modo altrettanto chiaro come in questi pazienti con malattia avanzata e inizio precoce di entrambe le terapie, il rischio di sviluppare una sindrome da immunoricostituzione potenzialmente fatale vada attentamente monitorato.
L'HIV Prevention Trial Network (HPTN) 052, a firma di ***Cohen et al***, porta dati concreti circa l'efficacia dell'inizio precoce della terapia ARV sulla diffusione dell'infezione. E' questo un tema di strettissima attualità che si fonda sulla presa d'atto che lo "zoccolo duro" delle nuove infezioni non sembra suscettibile di erosione. E ciò, nonostante gli agevoli "strumenti" sintetizzati, da parte dell'OMS, nella sigla ABC (astinenza, fedeltà e condom). La strategia *test and treat* è suggestiva e concettualmente valida, ma urta fortemente contro ostacoli complessi di natura organizzativa, economica, etica e sociale.
La coinfezione HIV/HCV ha caratterizzato da sempre la popolazione HIV+ della fascia mediterranea. Recentemente, il rene è emerso tra gli organi-bersaglio sia per HIV che per alcuni farmaci. ***George et al*** hanno eseguito 249 biopsie renali in soggetti HIV, in parte coinfetti per HCV. Tra gli obiettivi dello studio, di particolare rilevanza, l'analisi del quadro renale e il decorso della nefropatia nei soggetti coinfetti. Lo studio non è esente da critiche, ma alcuni dati appaiono comunque rilevanti, come la peculiarità del quadro istopatologico renale nei soggetti coinfetti e la più rapida e frequente progressione della nefropatia verso la dialisi.

Nel campo delle epatiti, in tema di HCV la scelta non poteva che ricadere sui lavori che hanno portato a una migliore definizione dell'efficacia delle nuove molecole antivirali dirette contro la proteasi di HCV e di prossima disponibilità anche in Italia. Pur in presenza di un netto aumento della probabilità di risposta sostenuta con le nuove molecole, la sfida da raccogliere sarà quella di districarsi tra le diverse schedule di trattamento che originano da trial disegnati in modo diverso e piuttosto complesso. A tal fine, il commento degli Esperti potrà facilitare la lettura critica di luci e ombre del futuro trattamento dei pazienti con epatite cronica C e di quelli che saranno i nuovi indicatori pre-trattamento utili a personalizzare la terapia.
I primi articoli (***Jacobson et al***, ***Poordad et al***, ***Bacon et al***, ***Zeuzem et al***) riportano i risultati degli studi di fase 3 con boceprevir e telaprevir nei pazienti naive e nei pretrattati, confermando i dati di fase 2 di una maggiore risposta con la triplice terapia rispetto alla terapia standard, anche nei pazienti più difficili (null responders), ma con differenze di rilievo determinate dall'andamento del precedente trattamento standard (relapser, null responders) e dalla rapidità della risposta virologica in corso di terapia, sottolineando ancora una volta l'importanza di un trattamento guidato dalla risposta. A tale proposito è parso interessante commentare il lavoro di ***Mangia et al*** sul ruolo della determinazione del polimorfismo di IL28B, nell'era dei trattamenti basati sulla risposta.
La scelta dei lavori inerenti il virus HBV è volta a mettere in luce alcuni aspetti della terapia antivirale non ancora codificati o aspetti virologici con possibili ricadute cliniche. ***Liaw et al*** hanno condotto uno studio di safety con 3 diversi analoghi nucleot(s)idici in pazienti con cirrosi scompensata, dimostrando la loro sostanziale sicurezza ed efficacia nel migliorare tutti i parametri di malattia. ***Fung et al***, mediante la determinazione ripetuta dell'HBsAg nei pazienti in trattamento con entecavir, hanno evidenziato la dissociazione tra livelli sierici di HBsAg e risposta virologica.
La selezione di mutanti del gene S di HBV con conseguente replicazione virale e recidiva dell'epatite, in pazienti che avevano ottenuto una sieroconversione ad anti-HBs con l'interferone, è oggetto dell'elegante descrizione di ***Hsu et al***. Un aspetto più prettamente virologico è poi affrontato da ***Lütgehetmann et al***, che hanno messo a punto un modello animale dotato di fegato umanizzato utile per lo studio di meccanismi e interazioni virologiche nella coinfezione/superinfezione HBV/HDV, introducendo anche un possibile nuovo target farmacologico per prevenire l'infezione da virus Delta.
Infine, lo studio di ***Kamar et*** *al* conferma le recenti acquisizioni sulla possibile cronicizzazione dell'infezione da HEV nei soggetti trapiantati, e individua nell'uso del tacrolimus il principale fattore predittivo di cronicizzazione.

Mauro Moroni, Mario Rizzetto

L'attivazione cellulare e l'immunosenescenza predicono la patologia carotidea subclinica nelle donne HIV-positive

Cell activation and senescence predict subclinical carotid artery disease in HIV-infected women.
Kaplan RC, Sinclair E, Landay AL, Lurain N, Sharrett AR, Gange SJ, Xue X, Hunt P, Karim R, Kern DM, Hodis HN, Deeks SG. *The Journal of Infectious Diseases 2011;203:452-463.*

EXTENDED ABSTRACT

I pazienti con infezione da HIV hanno un rischio aumentato di eventi clinici cardiovascolari. In questo lavoro, *Kaplan et al.* saggiano l'ipotesi che un profilo T linfocitario, caratterizzato da elevata attivazione ed immunosenescenza, sia associato a malattia cardiovascolare in pazienti adulti HIV-infetti.
Sono state studiate 115 donne HIV positive (36% naive alla HAART, 39% in trattamento HAART con replicazione virale in corso, 25% in trattamento HAART con viremia negativa), sottoposte a Doppler carotideo ed immunofenotipizzazione T-linfocitaria; come gruppo di controllo sono state studiate 43 donne HIV negative accoppiate per età ed etnia (Women's Interagency HIV Study).
Le donne HIV positive hanno mostrato livelli più elevati di linfociti T CD4+ e CD8+ attivati (CD38+HLA-DR+) e senescenti (CD28-CD57+) rispetto ai controlli. Questo dato si è mantenuto anche in pazienti HIV positivi in trattamento antiretrovirale con completa soppressione virologica, testimonianza di un persistente assetto T-linfocitario attivato ed "invecchiato" a fronte di nessuna replicazione virale.
Il dato più interessante del lavoro deriva dall'analisi multivariata che mostra chiaramente come, nel gruppo di donne HIV-positive, la proporzione di linfociti T circolanti a fenotipo attivato e senescente sia associata ad un'aumentata prevalenza di lesioni carotidee indipendentemente da età, presenza/assenza di HAART, e livelli di HIV RNA, come chiaramente rappresentato nella ***tabella 1***.
L'assetto iperattivato/senescente proprio dei linfociti T circolanti nei pazienti HIV positivi, anche in corso di HAART virologicamente efficace, si associa allo sviluppo di malattia aterosclerotica subclinica.

"I linfociti T circolanti a fenotipo attivato e senescente si associano ad un'aumentata prevalenza di lesioni carotidee indipendentemente da età, presenza/assenza di HAART e livelli di HIV RNA"

Commento

Se è oramai ampiamente accertato che l'infezione da HIV si associ ad un rischio aumentato di malattia cardiovascolare e di danno aterosclerotico precoce (1), che sembra essere solo parzialmente corretto dalla terapia antiretrovirale (2), restano ad oggi meno definiti i possibili meccanismi patogenetici. I risultati di questa ricerca suggeriscono che alcune alterazioni immunologiche potrebbero essere alla base della malattia vascolare in corso di infezione da HIV, anche in corso di HAART efficace.

Tabella 1. **Analisi multivariata delle associazioni tra marcatori di attivazione/senescenza T-linfocitaria e malattia carotidea in donne con infezione da HIV**

Variabile	Corretto per età ed uso corrente di farmaci ARV			Corretto per livelli di HIV RNA		
	Effetto stimato	Intervallo di confidenza al 95%	P	Effetto stimato	Intervallo di confidenza al 95%	P
$PR_{lesioni}$ per ogni aumento di SD nelle cellule T						
$CD4^+CD38^+HLA\text{-}DR^+$	1.6	1.1-2.2	.02	1.6	1.1-2.3	.02
$CD8^+CD38^+HLA\text{-}DR^+$	2.0	1.2-3.3	<.01	2.0	1.2-3.3	<.01
$CD4^+CD28^-CD57^+$	1.1	0.8-1.6	.64	1.1	0.8-1.6	.61
$CD8^+CD28^-CD57^+$	1.9	1.1-3.1	.01	1.9	1.1-3.1	.01
Aumento in cIMT per ogni aumento in SD nelle cellule T						
$CD4^+CD38^+HLA\text{-}DR^+$	.001	da -.019 a .019	.96	.001	da -.019 a .021	.92
$CD8^+CD38^+HLA\text{-}DR^+$	-.002	da -.022 a .018	.81	-.022	da -.023 a .019	.85
$CD4^+CD28^-CD57^+$	.003	da -.016 a .022	.74	.003	da -.017 a .024	.74
$CD8^+CD28^-CD57^+$	-.006	da -.026 a .014	.57	-.006	da -.027 a .015	.58

I dati sono corretti per conta di CD4+ e rapporto CD4+/CD8+.
cIMT *= spessore dell'intima-media carotidea comune.* **$PR_{lesioni}$** *= prevalenze di lesioni carotidee.*

[L'attivazione cellulare e l'immunosenescenza predicono la patologia carotidea subclinica nelle donne HIV-positive. *Commento di G. Marchetti*]

Oltre a confermare la persistenza di elevati livelli di attivazione T-linfocitaria anche in assenza di replicazione virale, questo lavoro mostra come pazienti HIV positivi con malattia carotidea subclinica presentino livelli di attivazione T-linfocitaria più alta rispetto a soggetti senza danno vascolare.
E' interessante notare che questa stessa osservazione non si registra quando si analizzi il gruppo di controllo, cioè donne HIV negative con e senza lesioni carotidee. Questa discrepanza tra pazienti HIV positivi e controlli sani è a mio giudizio molto interessante e suggerisce come l'associazione tra attivazione immune e danno vascolare sia verosimilmente mediata da HIV stesso e/o da altri patogeni presenti in corso di infezione da HIV.
In considerazione dei diversi meccanismi che sono stati ipotizzati come rilevanti nella genesi dell'iperattivazione immune HIV indotta, e che includono la stimolazione da parte di virus erpetici (CMV) e di frammenti microbici traslocanti attraverso la parete intestinale, l'associazione indipendente tra iperattivazione e danno vascolare apre la strada a ricerche disegnate specificamente all'investigazione dei meccanismi responsabili di tale iperattivazione immune.
L'altro dato saliente che emerge da questa ricerca riguarda l'associazione tra un noto marcatore di immunosenescenza (proporzione di cellule CD28-CD57+) e la malattia vascolare; analogamente a quanto descritto per l'attivazione immune, anche in questo caso l'associazione sussiste anche in presenza di HAART.
In conclusione, il messaggio più forte ed innovativo dello studio è l'associazione del danno vascolare pre-clinico con un profilo di linfociti T circolanti iperattivato e senescente.

"Dal punto di vista clinico, i marcatori di immunoattivazione ed immunosenescenza potrebbero rappresentare dei predittori di malattia vascolare subclinica e possibili bersagli di approcci terapeutici alternativi"

Questa osservazione ha una rilevante ricaduta tanto sotto il profilo patogenetico, quanto sotto il profilo clinico. Innanzitutto, queste osservazioni suggeriscono un modello nel quale l'infezione da HIV determina una condizione di attivazione immune generalizzata e di immunosenescenza precoce, che sembrerebbero essere dirette responsabili del danno cardiovascolare precoce, proprio dell'infezione da HIV, e non sostanzialmente modificato dalla HAART.
Sotto un profilo più clinico, il fatto che l'associazione attivazione/immunosenescenza e danno vascolare mostri una significatività statistica indipendente da diversi parametri HIV-correlati, porta a proporre i marcatori di immunoattivazione ed immunosenescenza come predittori di malattia vascolare subclinica e come possibili bersagli di approcci terapeutici alternativi.

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

Riferimenti bibliografici:
1. Bonnet D, Aggoun Y, Szezepanski I, et al. Arterial stiffness and endothelial dysfunction in HIV-infected children. *AIDS 2004;18(7):1037-41.*
2. Currier JS, Taylor A, Boyd F, et al. Coronary heart disease in HIV-infected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr 2003;33(4):506-12.*

Correlazione tra vitamina D, spessore dell'intima-media carotidea e immunoricostituzione

Vitamin D is linked to carotid intima-media thickness and immune reconstitution in HIV-positiver individuals.
Ross AC, Judd S, Kumari M, Hileman C, Storer N, Labbato D, Tangpricha V, McComsey GA. *Antivir Ther 2011;16(4):555-63.*

EXTENDED ABSTRACT

E' ben nota l'importanza del ruolo della vitamina D sulla corretta funzione del sistema immunitario e sulla protezione dal rischio di patologie cardiovascolari nella popolazione generale.

E' altrettanto noto come le persone con infezione da HIV presentino per lo più insufficienti livelli di 25(OH)D ed abbiano di conseguenza un aumento del proprio rischio cardiovascolare.

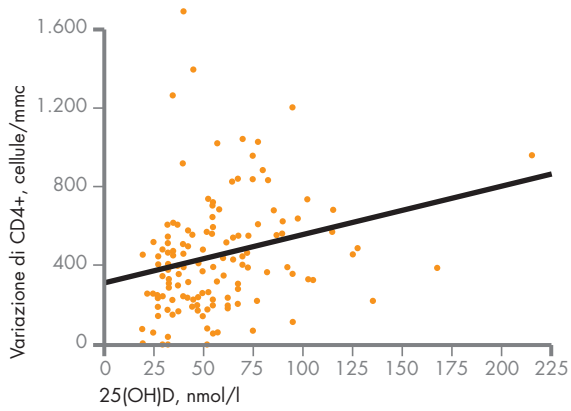
Ross et al. hanno effettuato uno studio prospettico, longitudinale, volto a valutare le correlazioni fra livelli plasmatici di 25(OH)D al basale, entità dell'immunoricostituzione dopo l'inizio della terapia antiretrovirale e spessore dell'intima-media carotidea. Hanno, perciò, studiato 149 soggetti adulti con infezione da HIV, che venivano trattati con HAART efficace da almeno 24 settimane, ed un gruppo di controllo composto da 34 volontari sani, misurando i livelli di 25(OH)D nel siero congelato pre-terapia.

Gli autori hanno quindi registrato l'entità dell'aumento dei linfociti CD4+ post-HAART, e hanno misurato lo spessore dell'intima-media (IMT) carotidea in un sottogruppo di 56 pazienti.

Il gruppo sano di controllo ha mostrato livelli plasmatici di 25(OH)D più alti rispetto ai soggetti in HAART, ove questi livelli sono apparsi direttamente correlati con l'aumento della conta dei linfociti CD4+ post-HAART (*figura 1*), e inversamente correlati allo spessore dell'IMT a livello dell'arteria carotide comune.

La probabilità di avere un aumento di questo spessore aumentava di dieci volte per ogni riduzione di una deviazione standard nei livelli di 25(OH)D (*tabella 1*).

Figura 1. **Correlazione tra i livelli mediani di 25-idrossi-vitamina D e la variazione di CD4**



All'analisi univariata, i livelli di vitamina D correlavano in modo significativo con il grado di immunoricostituzione dopo inizio della terapia (π=0.020; p=0.04).

"Dimostrate per la prima volta nei pazienti sieropositivi l'associazione tra livelli plasmatici di 25(OH)D al basale e spessore intima-media a livello dell'arteria carotidea comune e la correlazione fra livelli di vitamina D pre-HAART ed entità del recupero successivo di CD4"

Tabella 1. **Regressione logistica multivariata che descrive l'associazione tra la variabile continua vitamina D, lo spessore dell'intima-media carotidea (IMT) e il recupero immunologico, come variabili dicotomizzate in pazienti HIV positivi, in trattamento con ART**

Variabile	OR	IC 95%
Spessore dell'intima-media dell'arteria carotidea comune (n=56)	**10.62**	**1.37-82.34**
Spessore dell'intima media dell'arteria carotidea interna (n=56)	1.26	0.25-6.41
Δ CD4	0.54	0.24-1.24

Il testo in grassetto indica significatività statistica (p<0.01).Sono stati utilizzati controlli per età, sesso, BMI, stagione.
Le variabili sono state dicotomizzate utilizzando il valore mediano di ciascun risultato.
ΔCD4= differenza tra la conta di T CD4+ al momento della valutazione e la conta di CD4 al nadir.
L'OR è relativo alle variabili di spessore dell'intima-media dell'arteria carotidea comune e interne intese come scostamenti di ogni singola SD dalla mediana.

[Correlazione tra vitamina D, spessore dell'intima-media carotidea e immunoricostiduzione. *Commento di M. Borderi*]

Commento

L'importanza del lavoro di Ross et al. è data dal fatto che questo è il primo articolo in assoluto che dimostra un'associazione statisticamente significativa tra i livelli plasmatici di 25(OH)D al basale e lo spessore intima-media a livello dell'arteria carotide comune nelle persone con infezione da HIV, così come è la prima dimostrazione di una correlazione fra livelli di 25(OH)D pre-HAART ed entità del recupero successivo di linfociti CD4+. Poiché le persone con infezione da HIV hanno un documentato aumento del rischio cardiovascolare, insieme ad un'alta prevalenza di ipovitaminosi D, e poiché quest'ultimo dato è facilmente correggibile tramite una semplice e poco costosa supplementazione per via orale, le conclusioni dello studio rafforzano l'importanza di riconoscere la carenza di 25(OH)D e di correggerla subito in tutti i pazienti, sia ai fini di una protezione cardiovascolare, sia di un recupero di linfociti CD4+. Proprio in virtù delle funzioni extra-scheletriche della 1,25(OH)2D, la supplementazione con 25(OH)D, prima dell'inizio della terapia antiretrovirale, potrebbe aiutare nel successivo recupero di linfociti CD4+ in corso di HAART, così come potrebbe ugualmente accadere anche per i pazienti già in terapia antiretrovirale e virologicamente soppressi.

"Confermata l'importanza del riconoscimento precoce della carenza di 25(OH)D in tutti i pazienti, ai fini di una protezione cardiovascolare e di un recupero di CD4"

Questo dato acquista una rilevanza ancora maggiore alla luce del fatto che ogni regime antiretrovirale, in quanto contenente o un NNRTI o un PI, agisce inducendo o inibendo l' α-1 idrossilasi, e quindi interviene inevitabilmente sulla biodisponibilità finale della 1,25(OH)2D.
Le Linee Guida italiane hanno introdotto un apposito capitolo sull'ipovitaminosi D: sulla scorta di quelle considerazioni e delle suggestioni di questo studio, sarebbe importante generare ora uno studio randomizzato interventistico, placebo-controllato, di supplementazione con 25(OH)D, per dimostrare se, in che misura, e per quali livelli plasmatici di 25(OH)D, questi effetti possono essere sfruttati nella pratica clinica corrente.

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

Riferimenti bibliografici:
1. Mueller NJ, Fux CA, Ledergerber B et al. High prevalence of severe vitamin D deficiency in combined antiretroviral therapy-naive and successfully treated Swiss HIV patients. *AIDS 2010; 24:1127-1134.*
2. Rodriguez M, Daniels B, Gunawardene S et al. High frequency of vitamin D deficiency in ambulatory HIV-positive patients. *AIDS Res Hum Retroviruses 2009; 25:9-14.*
3. Van Den Bout-Van Den Beukel CJ, Fievez L, Michels M et al. Vitamin D deficiency among HIV type 1-infected individuals in the Netherlands: effect of antiretroviral therapy. *AIDS Res Hum Retroviruses 2008; 24:175-1382.*
4. Metha S, Giovannucci E, Mugusi FM et al. Vitamin D status of HIV-infected women and its association with HIV disease progression, anemia, and mortality. *PLoS ONE 2010; 5:e8770.*
5. Brown TT, McComsey GA. Association between initiation of antiretroviral therapy with efavirenz and decreases in 25-hydroxyvitamin D. *Antivir Ther 2010; 15:425-429.*
6. Cozzolino M, Vidal M, Arcidiacono MV et al. HIV-protease inhibitors impair vitamin D bioactivation to 1,25-dihydroxyvitamin D. *AIDS 2003; 17:513-520.*

Utilizzo di abacavir e rischio di infarto miocardico acuto ed eventi cerebrovascolari nell'era della HAART

Abacavir use and risk of acute myocardial infarction and cerebrovascular events in the HAART era.
Bedimo RJ, Westfall AO, Drechsler H, Vidiella G and Tebas P.
Clin Infect Dis 2011; 53:84–91.

Figura 1. **Impatto di ABC o TDF sui tassi e relativo rischio di infarto miocardico (AMI).**

Ultimo regime	N° di AMI	Anni/paz.	Tasso di AMI
HAART con ABC	25	7,815	3.20
HAART con TDF	9	11,822	0.76
Entrambi ABC e TDF	2	1,811	1.10
Nessuno dei due farmaci	242	54,909	4.41

eGFR= tasso di filtrato glomerulare stimato (mediante MDRD-studio di modificazione della dieta nella malattia renale)

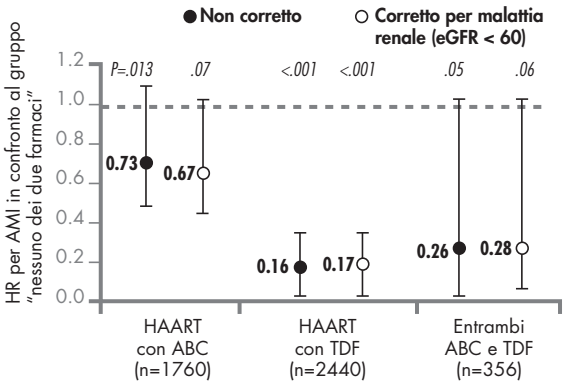
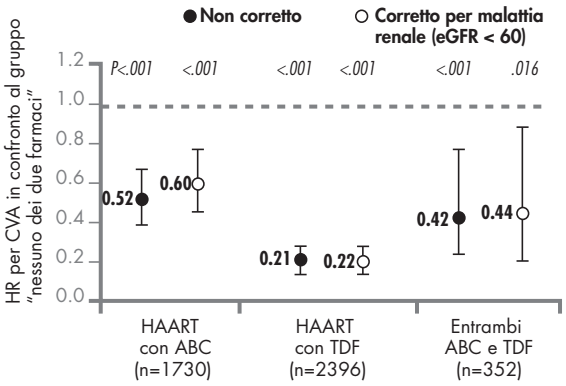


Figura 2. **Impatto di ABC o TDF sui tassi e relativo rischio di eventi cerebrovascolari (CVA)**

NRTI nell'ultimo regime	N. di CVA	Anni/paz.	Tasso di CVA
ABC	54	7,617	7.09
TDF	32	11,525	2.78
Entrambi ABC e TDF	10	1,768	5.66
Nessuno dei due farmaci	772	54,042	14,29

eGFR= tasso di filtrato glomerulare stimato (mediante MDRD-studio di modificazione della dieta nella malattia renale)



EXTENDED ABSTRACT

Alcuni studi hanno suggerito che l'esposizione alla terapia antiretrovirale (ART) con abacavir sia associata ad un aumentato rischio di infarto miocardico acuto (AMI).
Utilizzando il Veterans Health Administration's Clinical Case Registry, è stato calcolato il rischio di AMI ed eventi cerebrovascolari (CVA) associati all'uso cumulativo di abacavir e di altre combinazioni di nucleosidici. E' stato anche valutato l'impatto di una malattia renale cronica preesistente sulla scelta terapeutica di abacavir *vs* tenofovir nell'ultimo regime ART, e sul rischio di AMI e CVA associato alla terapia antiretrovirale.
Un totale di 19,424 pazienti hanno contribuito a 76,376 anni-paziente di follow up. Dopo la correzione per età, ipercolesterolemia, ipertensione, diabete di tipo 2 e fumo, l'hazard ratio (HR) per ciascun anno di utilizzo di abacavir è stato 1.18 (intervallo di confidenza al 95% [IC], .92-1.50; P = .191) per AMI e 1.16 (IC 95%, .98-1.37; P = .096) per CVA. L'utilizzo di abacavir è stato più comune nei pazienti con una malattia renale cronica pregressa di quanto sia stato l'utilizzo di tenofovir (12.46% *vs* 7.15%; P = .0001) e la malattia renale cronica si è associata ad un rischio significativamente più alto di AMI (HR, 2.41; IC 95%, 1.73-3.36) e di CVA (HR, 1.80, IC 95%, 1.44-2.24). Paragonati ai pazienti che non hanno ricevuto né tenofovir né abacavir, i pazienti che hanno ricevuto tenofovir hanno avuto un rischio più basso di AMI (HR, 0.16; IC 95%, .8-.33; P = .0001) *(figura 1)* e di CVA (HR, 0.22; IC 95%, .15-.32; P = .001) *(figura 2)*. L'utilizzo di abacavir è stato associato ad un rischio più basso di CVA (HR, 0.60; IC 95%, .45-.79).
Non è stata osservata associazione fra l'utilizzo cumulativo o corrente di abacavir e AMI o CVA. L'utilizzo di abacavir è stato più comune di quanto sia stato l'utilizzo di tenofovir nei pazienti con pregressa malattia renale cronica, e la malattia renale cronica è risultata un predittore indipendente di AMI e CVA.

"Il lavoro contribuisce a ridimensionare il ruolo dell'utilizzo di abacavir come fattore associato all'aumentato rischio cardiovascolare"

[Utilizzo di abacavir e rischio di infarto miocardico acuto ed eventi cerebrovascolari nell'era della HAART. *Commento di S. Bonora*]

Commento

Questo lavoro affronta una tematica fondamentale nell'ambito della tossicità degli antiretrovirali, ovvero il rapporto tra infezione da HIV ed eventi cardiovascolari ed il ruolo presunto di alcuni farmaci anti-HIV, quale abacavir, quale fattore di rischio per questi ultimi. Si tratta di un'analisi del Veterans Health Administration's Clinical Case Registry, che presenta i pregi di un'ampia popolazione studiata e della disponibilità di dati di laboratorio (per esempio indici di funzionalità renale), mentre tra i possibili difetti bisogna includere il riferimento a dati amministrativi per gli end point diagnostici e un follow up relativamente breve.

Nell'analisi di sopravvivenza l'hazard ratio per infarto miocardico e stroke è apparso significativamente elevato per i pazienti in terapia antiretrovirale subottimale (per esempio due nucleosidici), mentre è risultato aumentato, ma non significativamente, per HAART contenenti abacavir e non aumentato per pazienti con altri tipi di regime antiretrovirale.

Nelle analisi univariate, è stata osservata un'associazione marginale tra l'uso cumulativo di abacavir ed infarto o stroke. Questa associazione non significativa è stata ulteriormente ridotta correggendo sia per alterata funzionalità renale che per i tradizionali fattori di rischio cardiovascolare. I risultati contrastano con quelli della coorte D:A:D e dello studio SMART, che hanno osservato un'associazione significativa tra l'uso recente e cumulativo di abacavir e le malattie cardiovascolari (1, 2).

All'analisi multivariata correggendo per i tradizionali fattori di rischio cardiovascolare, l'esposizione cumulativa a qualsiasi antiretrovirale è risultata associata ad un modesto, ma statisticamente significativo, aumento del rischio di infarto miocardico. L'hazard ratio (1.12) è prossimo a quello riportato nella coorte D:A:D (3).

"Merito dello studio è la correzione del fattore di rischio per la presenza di nefropatia, che orienta a preferire abacavir ma che di per sè è condizione predisponente all'evento cerebrovascolare"

Il messaggio che emerge sembra confermare l'effetto positivo in generale della terapia HAART, efficace sul rischio cardiovascolare e sulla necessità di una attenta valutazione dei fattori di rischio tradizionali, enfatizzando nello specifico il ruolo dell'alterata funzionalità renale. Quest'ultima, non sempre tenuta in debita considerazione nelle analisi precedenti, è stato dimostrata essere un fattore associato nella pratica clinica alla scelta di abacavir e di per sé favorente eventi di tipo vascolare.

Questo lavoro contribuisce, quindi, a ridimensionare Il ruolo dell'utilizzo pregresso o corrente di abacavir quale fattore singolarmente associato ad un incrementato rischio cardiovascolare.

Stefano Bonora
Clinica di Malattie Infettive, Università degli Studi di Torino, Ospedale Amedeo di Savoia, Torino

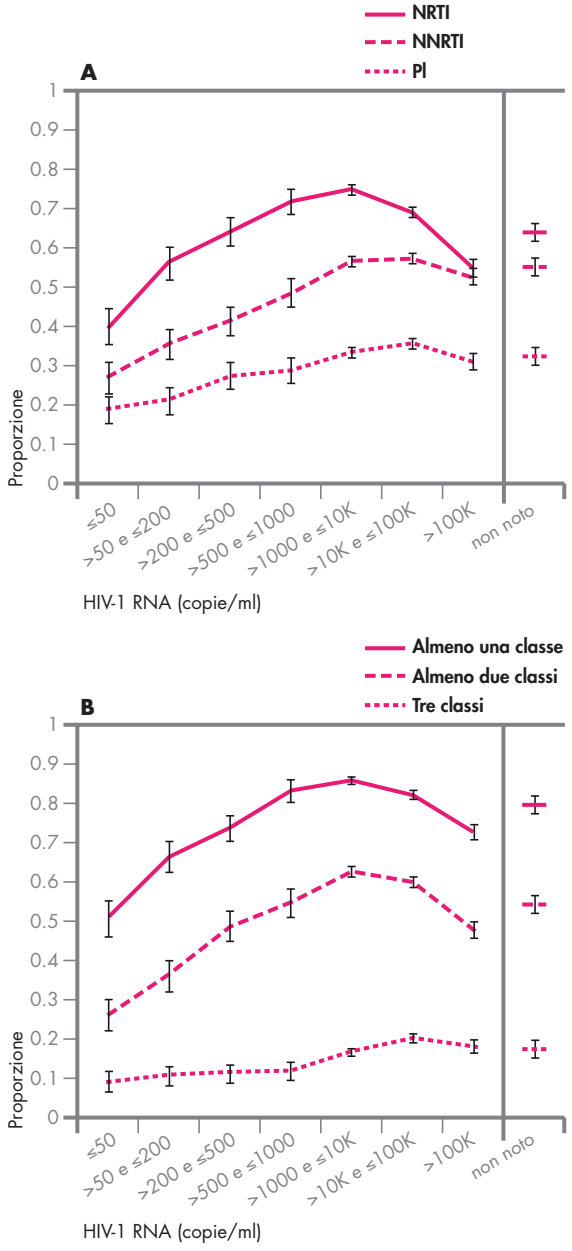
Riferimenti bibliografici:

1. Sabin CA, Worm SW, Weber R et al. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D:A:D study: a multi-cohort collaboration. *Lancet 2008; 371:1417–26.*
2. Worm SW, Sabin C, Weber R et al. Risk of myocardial infarction in patients with HIV infection exposed to specific individual antiretroviral drugs from the 3 major drug classes: the data collection on adverse events of anti-HIV drugs (D: A:D) study. *J Infect Dis 2010; 201:318–30.*
3. Friis-Moller N, Sabin CA, Weber R et al. Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med 2003; 349:1993–2003.*

Determinazione delle mutazioni che inducono resistenza a bassi livelli di HIV-1 RNA in uno studio Europeo multicentrico di coorte

Detection of drug resistance mutations at low plasma HIV-1 RNA load in a European multicentre cohort study.
Prosperi MCF, Mackie N, Di Giambenedetto S, Zazzi M, Camacho R, Fanti I, Torti C, Sonnerborg A, Kaiser R, Codoñer FM, Van Laethem K, Bansi L, van de Vijver DAM C, Geretti AM and De Luca A, on behalf of the SEHERE consortium.
J Antimicrob Chemother 2011; 66: 1886 – 1896.

Figura 1. **Proporzione di ceppi resistenti a NRTI, NNRTI e PI (A), e di ceppi resistenti ad almeno una, due o tre classi di antiretrovirali (B), stratificata in funzione dei valori di viremia contestuali al test di resistenza genotipica. Le mutazioni analizzate sono quelle riportate dall'International AIDS Society (2009).**



EXTENDED ABSTRACT

Ad oggi, la capacità del test genotipico di evidenziare la presenza di ceppi farmacoresistenti, in pazienti che falliscono un regime antiretrovirale, in presenza di bassi valori di viremia (<1.000 copie/ml) è ancora un argomento ampiamente dibattuto e non pienamente chiarito. Proprio per colmare questa lacuna, lo studio ha valutato la proporzione di ceppi farmacoresistenti in funzione dei valori viremici osservati al momento del fallimento virologico, in un ampio numero di pazienti HIV-infetti (N=11.492 pazienti) arruolati nella coorte europea European HIV Epidemiology and Resistance Emergence (SEHERE).

I risultati ottenuti hanno mostrato come la proporzione di pazienti con almeno una mutazione di farmacoresistenza aumenti progressivamente con l'aumentare della viremia, raggiungendo il picco massimo per valori di viremia compresi tra 1.000 e 10.000 copie/ml *(figura 1)*.

Con viremie > 100.000 copie/ml, la proporzione di pazienti portatori di ceppi farmacoresistenti tende a ridursi progressivamente.

Elevati livelli di viremia al fallimento virologico sono, infatti, spesso indicativi di una scarsa aderenza alla terapia antiretrovirale. Ceppi farmacoresistenti sono stati riscontrati nel 15,4% dei pazienti con viremia <1.000 copie/ml, supportando il ruolo del test di resistenza genotipica fin dalle fasi precoci del fallimento virologico.

Commento

Questo studio ha il merito di aver analizzato, in un'ampia coorte di pazienti, la correlazione tra presenza di ceppi farmacoresistenti e viremia al fallimento virologico, ed ha evidenziato la presenza di ceppi farmacoresistenti nel 15,4% dei pazienti che falliscono un regime antiretro-

"I risultati mostrano come la proporzione di pazienti con almeno una mutazione di farmacoresistenza aumenti progressivamente con l'aumentare della viremia, raggiungendo il picco massimo per valori di viremia compresi tra 1.000 e 10.000 copie/ml"

[Determinazione delle mutazioni che inducono resistenza a bassi livelli di HIV-1 RNA in uno studio Europeo multicentrico di coorte. *Commento di V. Svicher*]

virale con viremia < 1.000 copie/ml.
Ciò supporta l'uso del test genotipico di resistenza fin dalle fasi precoci del fallimento virologico.
I risultati ottenuti sono perfettamente in accordo con uno studio precedente, condotto nell'ambito della coorte inglese CHIC (1). In questo studio, infatti, è stata evidenziata la presenza di mutazioni conferenti un elevato livello di resistenza alle diverse classi di farmaci antiretrovirali (tra cui la M184V, conferente resistenza a 3TC/FTC, la K65R, conferente resistenza a TDF, e la K103N conferente resistenza sia a EFV che a NVP) in un consistente numero di pazienti che falliscono la terapia antiretrovirale con bassi valori di viremia.
La precoce rilevazione dei ceppi farmacoresistenti è cruciale per poter impostare immediatamente un cambiamento ad hoc della terapia, sulla base dei profili mutazionali evidenziati dal test genotipico. Ciò è infatti fondamentale per prevenire il progressivo accumulo di mutazioni in grado di aumentare sia la probabilità di cross-resistenza con gli altri farmaci, sia la fitness del virus (2).
I risultati ottenuti dagli studi sopra-menzionati sono in accordo con le attuali Linee Guida italiane per la diagnosi e il trattamento dell'infezione da HIV (3). Queste ultime supportano l'uso del test di resistenza genotipico non solo nei pazienti che falliscono con viremia > 500 copie/ml, ma anche nei pazienti con viremia tra 100 e 500 copie/ml, in cui il test genotipico ha mostrato un tasso di successo superiore al 50%. Infine, poiché il test viene eseguito con successo e di routine in diversi centri virologici nei pazienti con viremie tra 50 e 100 copie/ml, le Linee Guida considerano il test informativo e riproducibile anche a questi livelli (4).
In conclusione, i risultati ottenuti da questo studio evidenziano come il test di resistenza genotipica rappresenti uno strumento irrinunciabile, per assistere il clinico nella scelta di un nuovo regime antiretrovirale fin dalle prime fasi del fallimento virologico. La precoce rilevazione di ceppi farmacoresistenti è cruciale per preservare future opzioni terapeutiche.

"Lo studio supporta l'utilizzo precoce del test genotipico, in linea con le recenti Linee Guida italiane che ne raccomandano l'uso non solo nei pazienti che falliscono con viremia > 500 copie/ml, ma anche nei pazienti con viremia tra 100 e 500 copie/ml "

Valentina Svicher
Dipartimento di Medicina Sperimentale e Scienze Biomediche, Università degli Studi Tor Vergata, Roma

Riferimenti bibliografici:
1. Mackie N, Phillips A, Kaye S, et al. Antiretroviral drug resistance in HIV-1 infected patients with low-level viremia. *J Infect Dis 2010; 201:1303-7.*
2. Cozzi-Lepri A, Phillips AN, Ruiz L, et al. Evolution of drug resistance in HIV-infected patients remaining on a virologically failing combination antiretroviral therapy regimen. *AIDS 2007;21(6):721-32.*
3. Linee Guida Italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1. *Consultabile all'indirizzo: http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1301_allegato.pdf*
4. Waters L, Mandalia S and Asboe D: Successful use of genotypic resistance testing in HIV-1-infected individuals with detectable viraemia between 50 and 1000 copies/ml. *AIDS 2006; 20(5):778-9.*

Significato della very low level viremia rilevata con test sensibile in pazienti HIV-positivi in HAART

The significance of very low-level viraemia detected by sensitive viral load assays in HIV infected patients on HAART.
Widdrington J, Payne B, Medhi M, Valappil M and Schmid ML.
J Infect 2011;62(1):87-92. Epub 2010 Nov 9.

EXTENDED ABSTRACT

In questo lavoro, gli autori si sono focalizzati sul significato virologico, immunologico e clinico dei risultati ottenuti con i test per l'HIV RNA di ultima generazione, in grado di evidenziare la presenza di HIV RNA al di sotto delle 40 copie/ml (definita "VLLV"- *very low-level viremia*), senza poterla quantificare.

Lo studio è stato condotto retrospettivamente in 69 soggetti trattati con HAART e con VLLV (gruppo 1) e in 70 soggetti di controllo, comparabili per caratteristiche demografiche, cliniche e immunovirologiche, con viremia undetectable (VL < 40 copie/ml - gruppo 2). Fonte di tutti i dati era l'HIV Viral Load Database del laboratorio dell'Agenzia per la Protezione della Salute di Newcastle-upon-Tyne (UK).

I due gruppi sono stati seguiti (sempre retrospettivamente) per 36 mesi dalla prima osservazione.

I risultati sono abbastanza chiari:

- al tempo 0, i pazienti con viremia undetectable avevano una probabilità statisticamente più elevata di essere trattati con NNRTI rispetto a quelli con VLLV;
- nel periodo di osservazione i due gruppi hanno avuto comportamenti diversi: i soggetti che avevano viremia undetectable (gruppo 2) al tempo 0 avevano una maggiore probabilità di mantenere nel tempo sia la soppressione virologica, cioè viremia < 50 copie/ml, che è tuttora il parametro utilizzato come soglia dalle Linee Guida internazionali *(figura 1)*, sia la soppressione virologica "completa" (viremia inferiore a 40 copie/ml, undetectable) *(figura 2)*.

"I pazienti con very low level viremia hanno una maggiore probabilità di mantenere nel tempo sia la soppressione virologica sostenuta (< 50 copie/ml) che completa (< 40 copie/ml), ma senza differenze di incidenza di fallimento virologico"

Commento

Tutte le Linee Guida per il trattamento dell'infezione da HIV affermano che l'obiettivo della terapia antiretrovirale è di raggiungere e mantenere valori di viremia HIV al di sotto dei livelli di "misurabilità". Fino a poco tempo fa la soglia di misurabilità era rappresentata da 50 copie di HIV RNA per ml; al di sotto di questo valore si parlava di RNA "undetectable". Oggi, il clinico che riceve un referto di "viremia inferiore a 40 copie, "detectable "o "undetectable", quale significato deve attribuire a questi risultati? Quali sono le implicazioni terapeutiche? L'importanza del lavoro di Wriddington et al. è legata

Figura 1. **Percentuale di pazienti che mantengono la soppressione virologica (viremia < 50 copie/mL)**

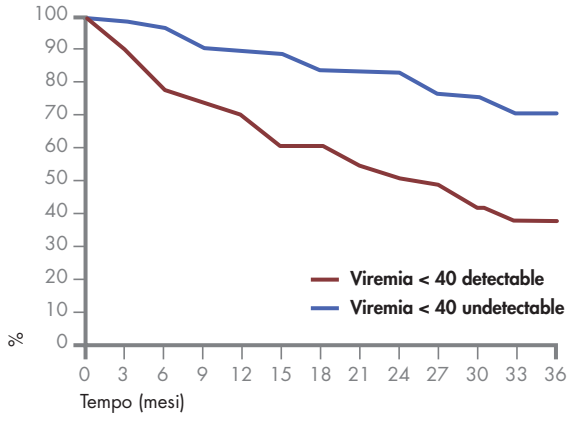
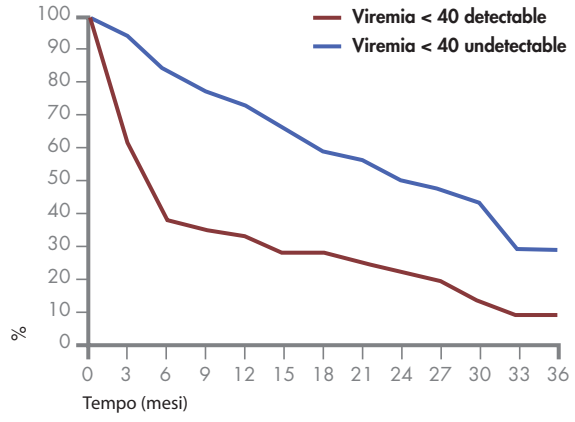


Figura 2. **Percentuale di pazienti che mantengono la soppressione virologica completa (viremia < 40 copie/mL)**



alla semplicità dei risultati, che dimostrano quanto in realtà era logico attendersi: un paziente con viremia "undetectable" ha maggiori possibilità di mantenere nel tempo una soppressione virologica, sia al di sotto delle 50 copie (definizione corrente) che completa. Tuttavia questo non si è tradotto in differenze significative dell'incidenza di fallimento virologico (definito come HIV RNA persistentemente al di sopra delle 50 copie/ml). Risultati analoghi, ottenuti in casistiche più ampie, sono stati presentati al CROI 2011 (e pubblicati nel 2012) e aprono il dibattito sui seguenti punti:

- *può essere opportuno abbassare a 40 copie/ml la soglia di HIV RNA da raggiungere con la terapia antiretrovirale?*
- *Che uso pratico fare dei risultati ottenuti con gli attuali test per la viremia?*

A tutt'oggi, non è stato dimostrato che una viremia detectable in un paziente con meno di 40 copie/ml di HIV RNA sia predittiva di successivo fallimento virologico, definito come RNA persistentemente sopra 50 copie/ml o, secondo le Linee Guida americane, sopra 200 copie/ml. Manca anche qualsiasi evidenza di un impatto sul recupero immunologico o sugli eventi clinici. Quindi, in caso di viremia detectable, non sembra opportuno nella pratica clinica alcun cambiamento di condotta, né tantomeno di terapia, tranne un attento controllo dell'aderenza del paziente e della potenza del regime antiretrovirale. Su quest'ultimo punto vale la pena sottolineare un altro risultato del lavoro di Wriddington et al., cioè la maggiore probabilità di viremia undetectable tra i pazienti trattati con NNRTI. Vari fattori possono, nello studio in questione, aver contribuito a questo risultato, ma l'impatto degli NNRTI sulla viremia residua, già descritto in letteratura, merita comunque attenzione.

"Ad oggi non è dimostrato che la viremia detectable compresa tra 40 e 50 copie/ml predica il fallimento virologico né impatti su recupero immunologico o eventi clinici, mentre è da sottolineare il ruolo degli NNRTI sulla viremia residua"

Lucia Palmisano
Istituto Superiore di Sanità, Roma

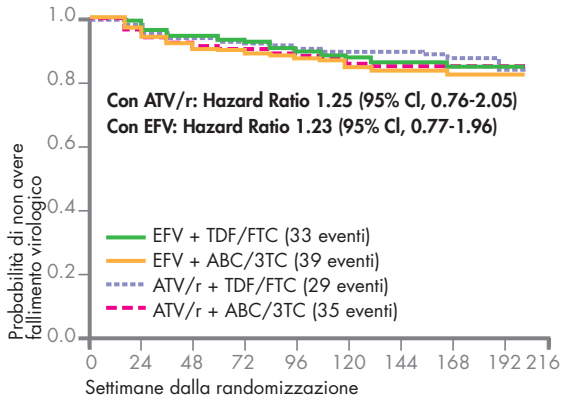
Riferimenti bibliografici:

1. Linee Guida Italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-, ottobre 2011. *Consultabile all'indirizzo http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1301_ allegato.pdf.*
2. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. *Washington, DC: Department of Health and Human Services; 2011. Consultabile all'indirizzo: http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/AdultandAdolescentGL.pdf.*
3. Verhofstede C, Van Wanzeele F, Reynaerts J et al. Viral load assay sensitivity and low level viremia in HAART treated HIV patients. *J Clin Virol 2010 4:335-9.*
4. Geretti AM, Doyle T, Smith C et al. Association between Low-level Viremia below 50 Copies/mL and Risk of Virologic Rebound in HIV-infected Patients Receiving HAART. *17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections 2010 [Paper #505].*
5. Palmisano L, Giuliano M, Nicastri E et al. Residual viraemia in subjects with chronic HIV infection and viral load <50 copies/ml: the impact of highly active antiretroviral therapy. *AIDS 2005;19:1843-7.*
6. Bonora S, Nicastri E, Calcagno A et al. Ultrasensitive assessment of residual HIV viraemia in HAART-treated patients with persistently undetectable plasma HIV-RNA: a cross-sectional evaluation. *J Med Virol 2009;3:400-5.*

Abacavir/lamivudina *vs* tenofovir DF/ emtricitabina nella terapia iniziale dell'HIV

Abacavir/Lamivudine Versus Tenofovir DF/Emtricitabine as Part of Combination Regimens for Initial Treatment of HIV: Final Results.
Sax PE, Tierney C, Collier AC, Daar ES, Mollan K, Budhathoki C, Godfrey C, Jahed NC, Myers L, Katzenstein D, Farajallah A, Rooney JF, Ha B, Woodward WC, Feinberg J, Tashima K, Murphy RL, Fischl MA, on behalf of the AIDS Clinical Trials Group Study A5202 Team. *The Journal of Infectious Diseases 2011;204:1191–201.*

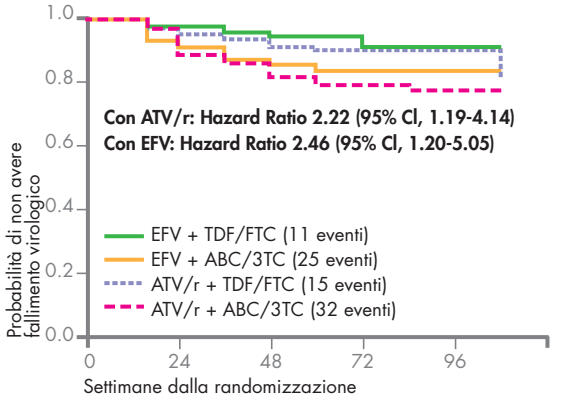
Figura 1. **Curve di Kaplan Meier - probabilità di non fallire virologicamente nel tempo, nei soggetti con viremia < 100.000 copie/ml al basale**



Numero di soggetti a rischio:

EFV + TDF/FTC	265	246	229	220	205	163	120	78	26
EFV + ABC/3TC	266	247	223	211	195	153	104	65	21
ATV/r + TDF/FTC	265	245	233	220	212	164	123	80	26
ATV/r + ABC/3TC	264	242	223	214	205	158	110	69	22

Figura 2. **Curve di Kaplan Meier sulla probabilità di non fallire virologicamente nel tempo, nei soggetti con viremia ≥ 100.000 copie/ml al basale**



Numero di soggetti a rischio:

EFV + TDF/FTC	199	164	119	81	32
EFV + ABC/3TC	199	150	108	71	28
ATV/r + TDF/FTC	200	157	117	79	33
ATV/r + ABC/3TC	100	163	114	66	21

EXTENDED ABSTRACT

Lo studio ACTG5202 ha confrontato i regimi terapeutici più utilizzati nella terapia di prima linea dei pazienti con infezione da HIV. In particolare, ha permesso, per la prima volta, un confronto in termini di efficacia e tollerabilità tra i due backbone nucleosidici coformulati (ABC/3TC e TDF/FTC) associati ad un NNRTI (efavirenz) o ad un PI/r (atazanavir/ritonavir). Inoltre, i pazienti sono stati stratificati in due gruppi in base al valore dell'HIV RNA all'arruolamento (≥100.000 copie/ml e <100.000 copie/ml). I dati finali sono riportati nel lavoro pubblicato nel 2011, mentre nel 2009 furono pubblicati i dati inerenti ai pazienti (797) con viremia basale ≥100.000 copie/ml.

Infatti, l'elevato tasso di fallimento del braccio con ABC/3TC e l'elevata viremia aveva costretto gli sperimentatori a sospendere l'arruolamento pur continuando il follow up.

Nello studio sono stati arruolati 1060 pazienti con viremia <100.000 copie/ml suddivisi nei 4 bracci di trattamento e seguiti per 96 settimane a decorrere dall'ultimo paziente arruolato. In questi pazienti è stato osservato un tasso di fallimenti simile sia tra i due backbone nucleosidici, che tra EFV ed ATV/r come illustrato nella *figura 1*.

Il differente tasso di fallimenti virologici registrato tra regimi contenenti TDF/FTC e ABC/3TC nei pazienti con elevata viremia al basale è invece illustrato nella *figura 2*.

Nei pazienti con bassa viremia al basale, invece, è emerso un miglior recupero di CD4 a 48 e 96 settimane nel braccio con EFV + ABC/3TC rispetto a quello con EFV + TDF/FTC, mentre nessuna differenza è stata riscontrata nei bracci con ATV/r.

Complessivamente 136 pazienti hanno avuto fallimento virologico nel gruppo con bassa viremia, l'insorgenza di mu-

"Lo studio ha permesso, per la prima volta, un confronto in termini di efficacia e tollerabilità tra i due backbone nucleosidici coformulati (ABC/3TC e TDF/FTC) associati ad un NNRTI (efavirenz) o ad un PI/r (atazanavir/ritonavir)"

tazioni principali è risultata sovrapponibile nei 4 bracci mentre nel gruppo con elevata viremia una maggiore insorgenza di mutazioni è stata osservata nel braccio trattato con EFV + ABC/3TC.

Commento

Molti studi ACTG sono caratterizzati da un elevato numero di arruolamenti e permettono di fornire informazioni in termini di efficacia e tollerabilità, che hanno una grande influenza sulle raccomandazioni indicate nelle numerose Linee Guida internazionali sul trattamento antiretrovirale.

Come già accaduto in passato per l'ACTG5142 (1), che confrontava l'efficacia di regimi con 2NRTI + efavirenz, 2NRTI + LPV/r e EFV + LPV/r, è stata confermata l'efficacia virologica ed immunologica di un regime iniziale contenente EFV anche in pazienti con viremia elevata o basso numero di CD4.

Nell'ACTG5202 EFV è stato messo a confronto con un inibitore della proteasi caratterizzato da una migliore tollerabilità rispetto a LPV/r e da una maggiore facilità di assunzione sia in termini di frequenza che di numero di compresse. Lo studio ACTG5202 fornisce indicazioni utili sull'utilizzo delle varie associazioni di farmaci nel paziente naive grazie al numero di arruolati ed al lungo follow up, anche se l'arruolamento dei pazienti è avvenuto tra la fine del 2005 ed il 2007, quando cioè lo screening dell'HLA-B5701 non era molto diffuso. Questo dato potrebbe, solo in piccola parte, giustificare la percentuale più elevata di effetti collaterali e di sospensioni del trattamento osservata nei bracci con ABC/3TC.

I dati di confronto tra i due backbone nucleosidici in termini di efficacia hanno evidenziato una marcata differenza, in rapporto al valore della viremia basale, con una percentuale di fallimenti più elevata con ABC/3TC nei pazienti con HIV RNA ≥100.000 copie/ml (2). La maggiore efficacia virologica dell'associazione TDF/FTC potrebbe essere giustificata dal miglior profilo farmacocinetico delle due molecole e dalla migliore tollerabilità, considerando tuttavia la ridotta esecuzione del test genetico per ABC.

"Lo studio ha dimostrato che i quattro regimi sono sovrapponibili in termini di efficacia, è preferibile il backbone con TDF/FTC nei pazienti con viremia basale superiore alle 100.000 copie/ml"

Tuttavia, esaminando i dati sull'insorgenza di mutazioni nei pazienti falliti con bassa viremia basale, si osserva un maggior numero di insorgenza di resistenze per 3TC rispetto a FTC soprattutto nel braccio con EFV.

La durata del follow up, pur considerevole, non ha permesso di evidenziare significative differenze in termini di tossicità a lungo termine, evidenziando però alcune caratteristiche note, quali la maggiore riduzione della clearance della creatinina nei pazienti con TDF, specie se associato ad ATV.

Uno studio con le caratteristiche dell'ACTG5202 richiede tempi lunghi nella preparazione, arruolamento ed elaborazione dei dati e pertanto è facile che possano risultare carenti alcuni aspetti; tuttavia solo questa tipologia di studi permette di fornire indicazioni sui diversi regimi terapeutici, confermandosi di grande utilità per la pratica clinica.

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

Riferimenti bibliografici:
1. Riddler SA, Haubrich R, DiRienzo et al. AIDS Clinical Trials Group Study A5142 Team. Class-sparing regimens for initial treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med 2008;358(20):2095-106.*
2. Sax PE, Tierney C, Collier AC et al. AIDS Clinical Trials Group Study A5202 Team. Abacavir–Lamivudine versus Tenofovir–Emtricitabine for Initial HIV-1 Therapy. *N Engl J Med 2009 December 3; 361(23): 2230-40.*

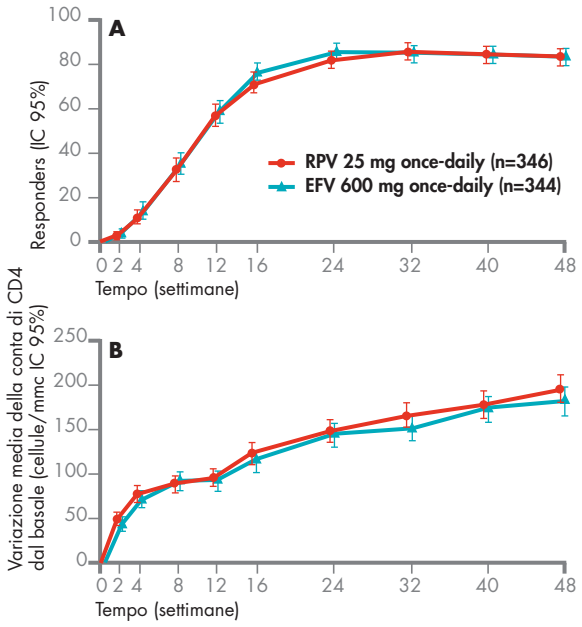
Studio ECHO: rilpivirina *vs* efavirenz con TDF/FTC in pazienti HIV+ adulti naive

Rilpivirine versus efavirenz with tenofovir and emtricitabine in treatment naive adults infected with HIV-1 (ECHO): a phase 3 randomized double-blind active-controlled trial.
Molina JM, Cahn P, Grinsztejn B, Lazzarin A, Mills A, Saag M, Supparatpinyo K, Walmsley S, Crauwels H, Rimsky LT, Vanveggel S, Boven K; ECHO study group. *Lancet 2011;378:238-246.*

EXTENDED ABSTRACT

La combinazione rilpivirina (RPV) versus efavirenz (EFV) con tenofovir e emtricitabina (TDF/FTC) è stata valutata in soggetti HIV-1-positivi naive per terapia antiretrovirale. Lo studio, di fase III, ha avuto lo scopo di valutare l'efficacia, la sicurezza e la tollerabilità delle 2 combinazioni terapeutiche.
L'analisi dell'efficacia (HIV RNA <50 copie/ml) secondo la metodica ITT-TLOVR ha indicato una risposta di circa l'83% in entrambi i bracci *(figura 1)*. La combinazione contenente EFV è stata maggiormente interrotta per scarsa tollerabilità, mentre quella contenente RPV è stata più frequentemente sospesa per fallimento virologico *(tabella 1)*. La combinazione con RPV ha mostrato una risposta virologica inferiore per valori di HIV RNA al baseline >500,000 copie/ml.
Sospensioni dovute ad eventi avversi sono state meno frequenti nel braccio RPV; gli eventi tossici di grado 2 o superiori sono stati maggiori nel braccio EFV, in particolare orticaria ed eventi neurologici e psichiatrici.
E' emersa una resistenza crociata tra RPV e etravirina (ETR); su 31 soggetti con resistenza fenotipica a RPV, il 90% (28/31) erano resistenti a ETR. Tutti i 12 soggetti con fallimento virologico nel braccio EFV erano fenotipicamente resistenti a EFV, ma nessuno a ETR e probabilmente a RPV, poiché 7/8 mutazioni emergenti per NNRTI erano rappresentate da K103N. Riguardo l'emergenza di resistenza a N(t)RTI, questa si è verificata in 28 soggetti nel braccio RPV: 26 avevano una nuova mutazione 184 (20I, 4V e 2V/I) *(tabella 1)*. La mutazione E138K RT è stata collegata al fallimento con RPV, ma ha una scarsa prevalenza (<1%) nella pratica clinica. RPV, o placebo, erano da assumere dopo un pasto, quindi l'assunzione a stomaco vuoto avrebbe potuto potenzialmente esercitare una riduzione dell'esposizione a RPV in qualche caso.

Figura 1. **Percentuale di pazienti con carica virale inferiore a 50 copie/ml dal basale alla sett.48 (A) e variazione media della conta assoluta di CD4 dal basale (B)**



A = *Algoritmo intention-to-treat time-to-loss-of-virological response*
B = *Alla sett.48, la variazione media nella conta assoluta di CD4 dal basale è stata di 196 cellule/mmc (IC 95% 179-212) per rilpivirina e di 182 cellule/mmc (IC 95% 165-198) per efavirenz (p=0.13)*

Commento

Gli autori dell'articolo affermano: "in combinazione con il trial THRIVE, i nostri dati suggeriscono che la somministrazione di RPV una volta al giorno è probabilmente una valida opzione terapeutica per i pazienti infettati da HIV-1 naive per antiretrovirali".
Una prima osservazione è che questa sperimentazione clinica ha mostrato una diversa risposta virologica (HIV-RNA) per valori al baseline < o ≥ 100,000 copie/ml. Questo ha giustificato il fatto che l'agenzia statunitense FDA nel maggio 2011 e l'Health Canada a luglio 2011 hanno autorizzato RPV per soggetti HIV-positivi adulti mai sottoposti a trattamento con antiretrovirali, con una carica virale ≤ 100,000 copie/ml. La Commissione Europea ha concesso l'autorizzazione all'immissione in commercio di RPV con la medesima indicazione il 9 dicembre dello scorso anno. Le attese degli infettivologi italiani sulla RPV come farmaco "perfetto" per lo switch dovranno, quindi, attendere, per il

"Lo studio ha mostrato la non inferiorità virologica di rilpivirina rispetto ad efavirenz, ma con una diversa risposta virologica per valori di viremia al baseline < o ≥ 100,000 copie/ml"

"La più frequente causa di interruzione nei pazienti in EFV è legata allo sviluppo di eventi avversi, mentre per RPV è correlata al fallimento virologico. In caso di fallimento, RPV presenta una frequente crossresistenza agli NNRTI"

momento. La seconda osservazione è che, in caso di fallimento, l'outcome di "resistenza" di RPV si è mostrato diverso da EFV. Innanzitutto si è verificata un'alta frequenza di M184I, spiegabile per 2 motivi: la mutazione isoleucina (I) mostra una facilità sterica rispetto a valina (V) in caso di trattamento con RPV e, nell'ipotesi di fallimenti virologici precoci, la sostituzione con l'aminoacido I è stata più frequente della V.

Un'altra lezione che proviene da ECHO è quella sulle resistenze crociate per NNRTI. Nei soggetti che hanno fallito la terapia, il 63% nel braccio RPV ha sviluppato almeno una mutazione per NNRTI: principalmente E138K, ma anche K101E, H221Y, V189I, Y181C e V90I, rispetto al 54% nel braccio EFV: principalmente K103N, ma anche V106M, Y188C e K101E. Tra i soggetti con fallimento virologico a RPV e resistenza fenotipica a RPV, la resistenza crociata a NVP è stata del 45%, a EFV dell'87% e a ETR del 90%, in pratica escludendo questi farmaci dall'utilizzo in futuri regimi terapeutici. Il profilo delle mutazioni conferenti resistenza a EFV è ben diverso, lasciando spazio all'uso futuro di ETR e verosimilmente di RPV. Pertanto, dopo questi dati iniziali, sono necessari altri studi, condotti in parallelo all'esperienza nella pratica clinica, che chiariscano questi aspetti.

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

Tabella 1. **Mutazioni associate a resistenza a NNRTI e N(t)RTI più frequenti (in due o più pazienti) all'analisi a 48 settimane**

	Braccio rilpivirina N=346	Braccio efavirenz N=344
VF_{res}	45 (13%)	19 (6%)
VF_{res} con test di resistenza al fallimento	40	13
VF_{res} con qualsiasi RAM per NNRTI	26/40 (65%)	8/13 (62%)
VF_{res} con qualsiasi IAS-USA RAM per N(t)RTI	28/40 (70%)	4/13 (31%)
VF_{res} con qualsiasi RAM per NNRTI o IAS-USA RAM per N(t)RTI	29/40 (73%)	8/13 (62%)
Incidenza di RAM per NNRTI in pazienti falliti con mutazioni per NNRTI*	n=26	n=8
E138k	18 (69%)	0
K101E	5 (19%)	0
Y181C	5 (19%)	0
V90I4	(15%)	0
H221Y	4 (15%)	0
V189I	3 (12%)	0
E138Q	2 (8%)	0
K103N	0	7 (88%)
Incidenza di IAS-USA RAM per N(t)RTI in pazienti falliti con mutazioni per N(t)RTI†	n=28	n=4
M184I, V, o entrambe	26 (93%)	4 (100%)
M184I solo	20 (71%)	1 (25%)
M184V solo	4 (14%)	2 (50%)
M184V mix	2 (7%)	1 (25%)
K65R	3 (11%)	0
K219E	3 (11%)	0
Y115F	2 (7%)	0

I dati sono espressi in numero assoluto (percentuale). **VF res**= *fallimento virologico stabilito dal test delle resistenze e definito come qualsiasi paziente (pop. ITT) con fallimento al trattamento indipedentemente dal tempo di fallimento, tipo di trattamento o cause di interruzione, purchè fossero rispettati i seguenti criteri: che non fossero mai stati raggiunti due consecutivi valori di carica virale < 50 copie/ml e che fosse stato ottenuto aumento di carica virale di 0,5 log_{10} copie/ml o sopra il nadir (mai soppressi) o che fossero stati ottenuti due valori consecutivi di carica virale <50 copie/ml, ma con i seguenti 2 valori (o singolo, se unico disponibile) di carica virale di 50 copie/ml o superiore (rebounder).* **N** = *n° di pazienti per braccio di trattamento.* **n** = *n° di oservazioni.* **RAM** = *mutazioni associate a resistenza.*
* *un paziente in efavirenz (8%) e uno in rilpivirina (3%) avevano mutazione V108I.* † *K70E era riportata in un paziente del braccio rilpivirina, ma in nessuno del braccio efavirenz.*

Riferimenti bibliografici:
1. Cohen CJ, Andrade-Villanueva J, Clotet B et al. on behalf of the THRIVE study group. Rilpivirine versus efavirenz with two background nucleoside or nucleotide reverse transcriptase inhibitors in treatment-naive adults infected with HIV-1 (THRIVE): a phase 3, randomised, non-inferiority trial. *Lancet 2011;378:238-246.*
2. Debyzer Z, Pauwels R, Andries K et al. An antiviral target on reverse transcriptase of human immunodeficiency virus type 1 revealed by tetrahydroimidazo-[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepine-2(1H)-one and -thione derivatives. *Proc Natl Acad Sci USA 1991;88:1451-1455.*
3. Pozniak M, Morales-Ramirez J, Katabira E et al. Efficacy and safety of TMC278 in antiretroviral-naive HIV-1 patients: week 96 results of a phase IIb randomized trial. *AIDS 2010;24:55-65.*
4. Cohen C, Molina JM, Cahn P et al. Pooled week 48 efficacy and safety results from ECHO and THRIVE, two double-blind, randomised, phase III trials comparing TMC278 versus efavirenz in treatment-naive, HIV-1-infected patients. *XVIII International AIDS Conference, Vienna, Austria, July 18-23, 2010. Abstract THLBB206.*
5. Rimsky L, Eron J, Clotet B et al. Characterization of the resistance profile of TMC278: 48-week analysis of the ECHO and THRIVE. *50th ICAAC, Boston, USA, Sept. 12-15, 2010. Abstract H-1810.*
6. Rimsky L, Vingerhoets J, Van Eygen V et al. Genotypic and phenotypic characterization of HIV-1 isolates obtained from patients failing rilpivirine (RPV, TMC278) in ECHO and THRIVE: 48 week analysis. *20th International Workshop on HIV and Hepatitis Virus Drug Resistance and Curative Strategies. Los Cabos, Mexico, June 7-11, 2011. Abstract 9.*

Trattamento antiretrovirale nei pazienti HIV+ coinfetti con tubercolosi: quando iniziare?

Earlier versus later start of antiretroviral therapy in HIV-infected adults with tuberculosis.
Blanc FX et al. CAMELIA (ANRS 1295–CIPRA KH001) Study Team. *N Engl J Med 2011; 365 (16) 1471-81.*
Timing of antiretroviral therapy for HIV-1 infection and tuberculosis.
Havlir DV et al. AIDS Clinical Trials Group Study A5221. *N Engl J Med 2011; 365 (16) 1482-91.*
Integration of antiretroviral therapy with tuberculosis treatment.
Abdool Karim SS et al. *N Engl J Med 2011;365:1492-501.*

EXTENDED ABSTRACT

Nella gestione della coinfezione HIV/TB, rimane ancora da definire l'esatto timing di inizio della terapia antiretrovirale nei pazienti che assumono terapia anti-TB e in condizioni di grave immunocompromissione.

Gli studi di *Blanc et al., Havril et al.* e *Abdool Karim et al.* hanno arruolato pazienti fortemente immunocompromessi (conta di CD4+ al basale <25-150 cellule/mmc) che, dopo avere iniziato una terapia anti-TB standard, iniziavano cART precocemente (entro le 2 settimane) o tardivamente (dopo 8 settimane, tra 8 e 12 settimane ed entro le prime 4 settimane di terapia anti-TB rispettivamente).

Nello studio di *Blanc*, la mortalità si è dimostrata significativamente inferiore nei pazienti che hanno iniziato cART precocemente: 18% rispetto a 27% (HR: 0,62; p=0,006) e il rischio di sviluppare sindrome da immunoricostituzione TB-correlata è stato significativamente più elevato nel braccio "inizio precoce" (HR: 2,51; p<0,001).

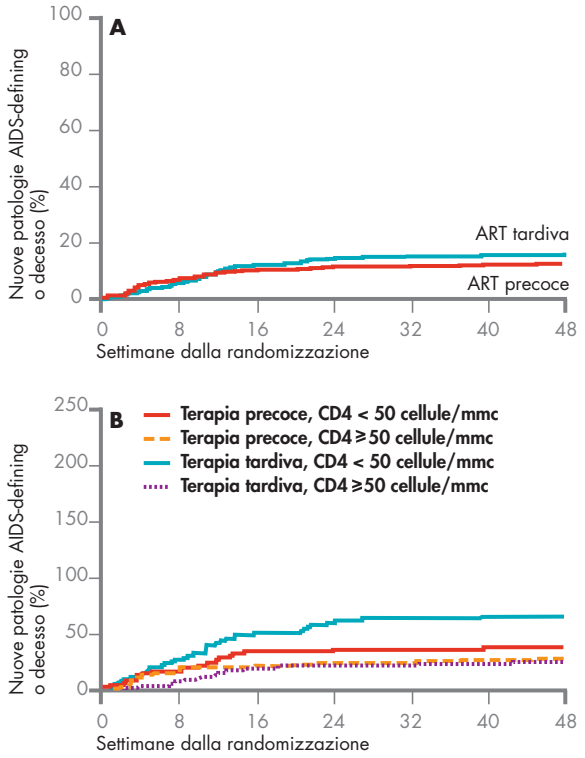
Havril et al. hanno valutato, oltre alla mortalità, la probabilità di sviluppare nuovi eventi AIDS definenti. A 48 settimane, nel braccio inizio precoce il 12,9% dei pazienti ha sviluppato un nuovo evento AIDS o morte, rispetto al 16,1% nel braccio inizio tardivo (p=0,45). Lo stesso studio ha evidenziato che nei pazienti con CD4+ ≤50 cellule/mmc al basale, il 15,5% dei soggetti in terapia precoce ha sviluppato un nuovo evento AIDS o morte, rispetto al 26,6% nei pazienti che hanno iniziato cART tardivamente (p=0,02) *(figura 1)*. La sindrome da immunoricostituzione TB-correlata si è rilevata significativamente più frequente nel braccio che ha iniziato cART precocemente (11% verso 5%, p=0.002).

Il lavoro di *Abdool Karim et al.* ha dimostrato che, nei pazienti con CD4+ ≤50 cellule/mmc, l'incidenza di eventi AIDS o morte è stata di 8,5 e 26,3 casi per 100 p/y rispettivamente nell'*earlier* e nel *later ART group* (*incidence-rate ratio*: 0,32; p=0,06). Lo studio ha, inoltre, evidenziato come nei pazienti che iniziavano cART precocemente, l'incidenza di sindrome da immunoricostituzione TB-correlata fosse di 20,1 casi p/y rispetto a 7,7 casi p/y nel gruppo "inizio tardivo".

Tutti e tre gli studi evidenziano come l'inizio precoce della cART nei pazienti sottoposti a terapia anti-TB sia in grado di ridurre mortalità e rischio di sviluppare nuovi eventi AIDS definenti nei pazienti che presentino un importante stato di immunocom-

"I risultati indicano un vantaggio significativo dell'introduzione precoce della cART solo per i pazienti gravemente immunocompromessi, va comunque considerato il rischio di sindrome da immunoricostituzione e di sviluppo di effetti collaterali"

Figura 1. **Tempo al raggiungimento dell'end point inteso come sviluppo di nuovi eventi AIDS definenti o morte per tutta la popolazione in studio (pannello A) e in accordo alle conte delle cellule CD4+ (pannello B)**



N° a rischio:

Terapia precoce							
CD4+ <50 cellule/mmc	**144**	**132**	**121**	**121**	**118**	**114**	**74**
CD4+ ≥50 cellule/mmc	**261**	**236**	**225**	**220**	**217**	**210**	**152**
Terapia tardiva							
CD4+ <50 cellule/mmc	**141**	**125**	**110**	**103**	**101**	**98**	**69**
CD4+ ≥50 cellule/mmc	**260**	**246**	**232**	**226**	**224**	**220**	**149**

[Trattamento antiretrovirale nei pazienti HIV+ coinfetti con tubercolosi: quando iniziare? *Commento di A. Gori*]

promissione (CD4+ ≤ 50 cellule/mmc al basale). Tale approccio terapeutico è, però, gravato da una maggiore incidenza di episodi riconducibili a una sindrome da immunoricostituzione TB-correlata, che mediamente si manifesta intorno alla seconda settimana dopo l'inizio della terapia antiretrovirale. Viceversa, l'inizio tardivo della cART è risultato associato ad una minore incidenza di sindrome da immunoricostituzione TB-correlata, ma non a un maggiore rischio di sviluppare nuovi eventi AIDS o morte.

Commento

Sebbene la tubercolosi rappresenti a tutt'oggi la più importante causa di morte per le persone con infezione da HIV (1-3), ancora molti punti interrogativi rimangono aperti nella gestione dei pazienti con coinfezione HIV/TB. In particolare, ancora molto dibattuta è la problematica inerente il timing più corretto per l'introduzione della terapia antiretrovirale in corso di trattamento antitubercolare (4). L'inizio precoce della cART, dopo circa 2 settimane dall'inizio della terapia anti-TB, può infatti essere frequentemente associato ad un deterioramento clinico correlato allo sviluppo della sindrome da immunoricostituzione TB-correlata, ad una maggiore tossicità farmacologica e ad un più elevato pill-burden (5-7). Parallelamente, un inizio più tardivo, circa dopo 4 settimane, alla fine del periodo di induzione della terapia anti-TB, è stato dimostrato essere più frequentemente associato a un maggiore mortalità ed a un più elevato rischio di sviluppare nuovi eventi AIDS definenti.

I risultati dei tre studi sopra riportati pubblicati a ottobre 2011 dal New England Journal of Medicine, forniscono importanti evidenze che possono utilmente guidare il clinico nelle scelte di fronte ad un paziente HIV positivo, naive alla terapia antiretrovirale, che sviluppi una tubercolosi in fase acuta. Lo studio CAMELIA indica come l'inizio della cART entro due settimane dall'inizio della terapia anti-TB si associ ad una riduzione della mortalità in tutti i pazienti con una conta dei CD4+ <200 cellule/mmc mentre gli altri due studi hanno evidenziato come questo vantaggio fosse presente solo per i pazienti con CD4+ <50 cellule/mmc. Da qui le conclusioni che indicano un vantaggio significativo dell'introduzione precoce della cART solo per i pazienti gravemente immunocompromessi. Vantaggio che, peraltro, si associa ad un maggiore rischio di sviluppare sindrome da immunoricostituzione TB-correlata e effetti collaterali che richiedano il cambiamento della terapia antiretrovirale. Nei pazienti con una conta dei CD4+ più elevata, il beneficio in termini di riduzione della mortalità e dello sviluppo di eventi AIDS risulta, invece, più difficile da dimostrare. In questi pazienti sembrerebbe, infatti, più vantaggioso differire l'inizio della terapia antiretrovirale alla fine della fase di induzione o durante la fase di consolidamento della terapia anti-TB, al fine di rendere il trattamento più semplice e ridurre lo sviluppo di eventuali complicanze farmaco-indotte.

"Nei pazienti con conta di CD4 più elevata sembra più vantaggioso differire l'inizio della cART alla fine della fase di induzione o durante il consolidamento della terapia anti-TB, per semplificare il trattamento e ridurre eventuali complicanze farmaco-indotte"

Andrea Gori
UOC Malattie Infettive, AO San Gerardo, Monza

Riferimenti bibliografici:
1. Global tuberculosis control: WHO report 2010. *Geneva: World Health Organization, 2010.*
2. Mukadi YD, Maher D, Harries A. Tuberculosis case fatality rates in high HIV prevalence populations in sub-Saharan Africa. *AIDS 2001;15:143-52.*
3. Koenig SP, Riviere C, Leger P, et al. High mortality among patients with AIDS who received a diagnosis of tuberculosis in the first 3 months of antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis 2009;48:829-31.*
4. Sterling TR, Pham PA, Chaisson RE. HIV infection-related tuberculosis: clinical manifestations and treatment. *Clin Infect Dis 2010;50:Suppl 3:S223-S230.*
5. Fishman JE, Saraf-Lavi E, Narita M, et al. Pulmonary tuberculosis in AIDS participants: transient chest radiographic worsening after initiation of antiretroviral therapy. *Am J Roentgenol 2000;174: 43-9.*
6. Chien JW, Johnson JL. Paradoxical reactions in HIV and pulmonary TB. *Chest 1998;114:933-6.*
7. Girardi E, Palmieri F, Cingolani A, et al. Changing clinical presentation and survival in HIV-associated tuberculosis after highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr 2001;26:326-31.*

La terapia antiretrovirale precoce previene la trasmissione di HIV

Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy.
Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, Gamble T, Hosseinipour MC, Kumarasamy N, Hakim JG, Kumwenda J, Grinsztejn B, Pilotto JH, Godbole SV, Mehendale S, Chariyalertsak S, Santos BR, Mayer KH, Hoffman IF, Eshleman SH, Piwowar-Manning E, Wang L, Makhema J, Mills LA, de Bruyn G, Sanne I, Eron J, Gallant J, Havlir D, Swindells S, Ribaudo H, Elharrar V, Burns D, Taha TE, Nielsen-Saines K, Celentano D, Essex M and Fleming TR for the HPTN 052 Study Team. *New Engl J Med 2011; 365: 493-505.*

EXTENDED ABSTRACT

Lo studio HIV Prevention Trial Network (HPTN) 052 ha coinvolto 1.763 coppie discordanti, 54% delle quali africane, dove il 50% dei partner con infezione erano uomini. I partecipanti con infezione da HIV avevano conte dei CD4 comprese tra 350 e 550 cellule/mmc e venivano assegnati in rapporto 1:1 ai due bracci dello studio: il primo ha ricevuto subito un regime antiretrovirale (terapia precoce), il secondo solo dopo avere avuto due valori consecutivi di CD4 < 250/mmc o aver sviluppato sintomi o eventi AIDS (terapia ritardata).

L'endpoint primario della prevenzione era rappresentato dalla trasmissione al partner HIV-negativo, mentre l'endpoint clinico primario era costituito dalla presentazione di tubercolosi polmonare, infezioni batteriche severe o la morte.

Tredici centri di 9 paesi (Botswana, Kenia, Malawi, Tanzania, Sud Africa, Uganda, Zambia, Zimbabwe, Brasile, India e Tailandia) sono stati coinvolti nello studio.

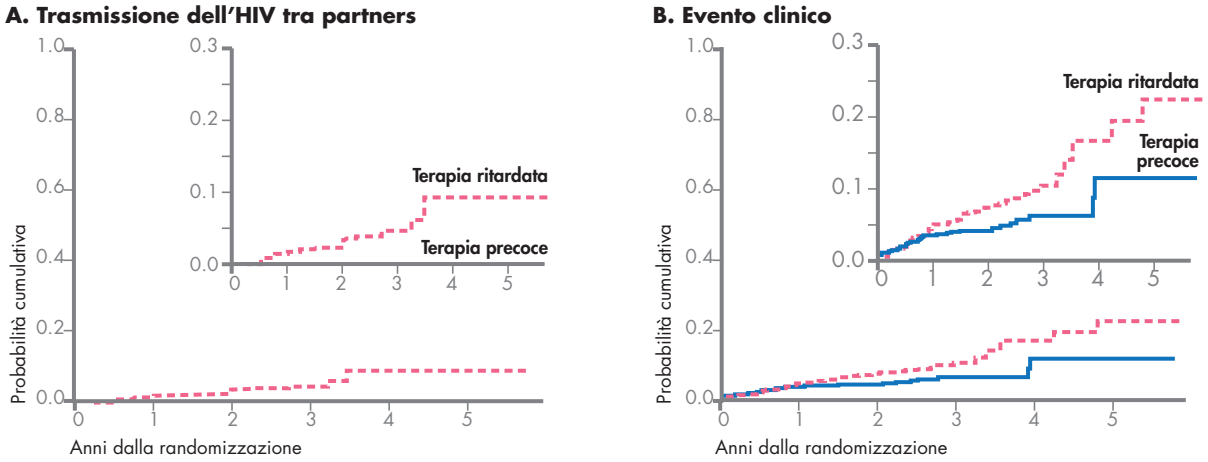
Al Febbraio del 2011, si sono verificati un totale di 39 casi di trasmissione (incidenza: 1.2 per 100 persone/anno, CI del 95%: 0.9-1.7), 28 dei quali erano sostenuti da ceppi virali correlati a quelli del partner (incidenza: 0.9 per 100 persone/anno, CI del 95%: 0.6-1.3). Tra questi 28 casi, solo 1 si è verificato nei soggetti che avevano assunto la terapia precoce (rischio: 0.04, CI del 95%: 0.01-0.27, p<0.001). In questi soggetti, inoltre, si è verificato un numero minore di eventi clinici (rischio: 0.59, CI del 95%: 0.40-0.88, p=0.01) *(figura 1)*.

Il rischio, documentato anche geneticamente, di trasmettere HIV da una persona sieropositiva al partner, è ridotto del 96% da un regime di terapia efficace.

La terapia antiretrovirale precoce riduce, inoltre, gli eventi clinici associati all'infezione e indica i benefici di tale intervento sia per ogni singolo individuo sia in termini di salute pubblica.

"Lo studio ha dimostrato che il rischio, documentato anche geneticamente, di trasmettere HIV da una persona sieropositiva al suo partner sessuale viene ridotto del 96% da un regime di terapia efficace"

Figura 1. **Stime Kaplan-Meier della probabilità di trasmissione tra partner di ceppi geneticamente correlati e di eventi clinici**



Numero di soggetti a rischio:

Terapia precoce	**893**	**658**	**298**	**79**	**31**	**24**
Terapia ritardata	**882**	**655**	**297**	**80**	**26**	**22**

Numero di soggetti a rischio:

Terapia precoce	**886**	**700**	**333**	**85**	**36**	**29**
Terapia ritardata	**877**	**701**	**317**	**86**	**32**	**25**

[La terapia antiretrovirale precoce previene la trasmissione di HIV. *Commento di C. Balotta*]

Commento

Il 12 maggio 2011 un comunicato congiunto del WHO e dell'UNAIDS, sulla base dei risultati ad interim dello studio HPTN 052, annunciava che il rischio di trasmettere HIV da una persona sieropositiva al suo partner sessuale può essere ridotto del 96% da un regime di terapia efficace. Di conseguenza lo studio veniva interrotto per aver raggiunto anticipatamente l'endpoint primario della prevenzione della trasmissione.

Queste importanti dimostrazioni erano state precedute da studi di tipo osservazionale in coppie discordanti e studi clinici controllati (1-4), dalla definizione di un modello che predice come la terapia antiretrovirale possa controllare, fino a eliminare, la trasmissione di HIV (5) e dallo studio iPrEx (Pre-Exposure Prophylaxis Initiative) che aveva suggerito che la somministrazione profilattica di tenofovir e emtricitabina previene l'infezione in soggetti ad alto rischio di contrarre l'infezione (6).

Il modello matematico elaborato dal WHO, basato sull'esecuzione del test ogni anno e l'inizio immediato della terapia al riscontro di positività, ha indicato che, qualora tutte le persone venissero trattate entro 5 anni, questa strategia potrebbe fortemente accelerare il passaggio dalla fase endemica attuale ad una fase in cui l'incidenza e la mortalità possa essere ridotta a meno di 1 caso per 1000 persone per anno entro il 2016 e la prevalenza di HIV a meno dell'1% in 50 anni. Tuttavia, nel 2032 il costo annuale della strategia test-trattamento ammonterebbe di 1.7 bilioni di dollari, un investimento non sostenibile con le attuali risorse del Global Found.

"La terapia antiretrovirale precoce riduce gli eventi clinici associati all'infezione e indica i benefici di questo intervento sia per ogni singolo individuo sia in termini di salute pubblica"

Il lavoro di Cohen e colleghi aggiunge nuove dimostrazioni sull'altissima efficacia del trattamento precoce. Anch'esso si scontra con la limitatezza delle risorse economiche utilizzabili per la spesa farmaceutica sia nei Paesi sviluppati, sia in quelli a risorse limitate. Gli studi in corso, focalizzati sul "when to start", dovranno stabilire gli effetti a lungo termine della terapia precoce anche in termini di complicanze del trattamento antiretrovirale, e indicare sul piano clinico i costi-benefici di questa strategia.

Questo studio aggiunge nuove dimostrazioni sull'altissima efficacia del trattamento precoce, tuttavia si scontra con la sostenibilità economica di questa strategia.

Claudia Balotta

Dipartimento di Scienze Cliniche, Sezione di Malattie Infettive ed Immunopatologia, Ospedale L.Sacco, Università di Milano

Riferimenti bibliografici:

1. Boily MC, Buvé A, Baggaley RF. HIV transmission in serodiscordant heterosexual couples. *BMJ 2010; 340:c2449. doi: 10.1136/bmj.c2449.*
2. Attia S, Egger M, Müller M, et al. Sexual transmission of HIV according to viral load and antiretroviral therapy: systematic review and meta-analysis. *AIDS 2009; 23:1397-404.*
3. Donnell D, Baeten JM, Kiarie J, et al. Heterosexual HIV-1 transmission after initiation of antiretroviral therapy: a prospective cohort analysis. *Lancet 2010; 375:2092-8.*
4. Del Romero J, Castilla J, Hernando V, et al. Combined antiretroviral treatment and heterosexual transmission of HIV-1: cross sectional and prospective cohort study. *BMJ 2010; 340:c2205.*
5. Granich RM, Gilks CF, Dye C, et al. Universal voluntary HIV testing with immediate antiretroviral therapy as a strategy for elimination of HIV transmission: a mathematical model. *Lancet 2009; 373: 48-57.*
6. Grant RM, Lama JR, Anderson PL, et al. Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. *N Engl J Med 2010; 363: 2587-99.*

L'impatto della coinfezione da virus C sulla patologia renale in HIV

The impact of hepatitis C coinfection on kidney disease related to human immunodeficiency virus (HIV). A biopsy Study.
George E, Nadkarni GN, Estrella MM, Lucas GM, Sperati CJ, Atta MG, Fine DM. *Medicine 2011;90(5):289-95.*

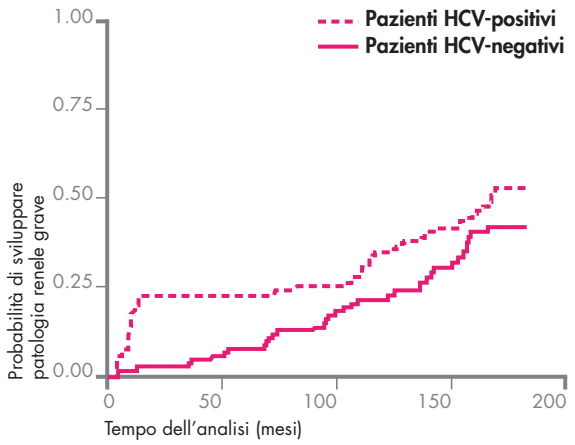
EXTENDED ABSTRACT

Il lavoro di *George et al* descrive un'ampia casistica di biopsie renali (249) condotte tra il 1995 e il 2009 in pazienti HIV-positivi per i seguenti motivi: malattia renale cronica di natura da determinare, proteinuria, ematuria e insufficienza renale acuta.

Lo scopo dello studio è stato di valutare retrospettivamente la diagnosi istologica principale, in pazienti HIV positivi con e senza coinfezione da HCV. Obiettivi secondari erano il rischio di morte e l'inizio del trattamento dialitico.

I pazienti erano prevalentemente di origine afro-americana (>80%), avevano come principale fattore di rischio per l'infezione da HIV l'uso di droghe per via endovenosa e presentavano un'elevata prevalenza di coinfezione HIV/HCV (144: 58%). I pazienti coinfetti erano più anziani e presentavano un maggiore uso di droghe, tuttavia, al momento della biopsia, erano simili per valore di linfociti CD4+ e HIV RNA. La creatinina sierica era simile nei pazienti coinfetti e non, mentre la proteinuria >1g era più frequente nei soggetti senza epatite C (48% vs 70%; p<0.01). La principale diagnosi istologica era HIVAN in entrambi i gruppi. L'HIVAN e la glomerulosclerosi erano associate a HIV RNA non soppresso, indipendentemente dalla presenza di epatite C. I pazienti coinfetti presentavano più frequentemente: glomerulonefrite da immunocomplessi, compresa la membrano-proliferativa, glomerulonefrite post-infettiva, nefrite simil-lupica, nefropatia a IgA e nefropatia membranosa. Una maggior percentuale di pazienti con coinfezione progrediva verso l'insufficienza renale cronica e la dialisi (*figura 1*). In

Figura 1. **Tempo libero da dialisi a seconda della presenza di coinfezione da virus HCV**



"I pazienti con coinfezione HIV/HCV progrediscono in maggior misura e più rapidamente verso la dialisi, mentre non sembrerebbe esserci alcuna differenza per quanto riguarda la mortalità rispetto ai non coinfetti"

Tabella 1. **Progressione verso la malattia renale terminale, analisi non corretta e corretta**

Covariata	HR non corretta (95% CI)	P	HR corretta* (95% CI)	P
Coinfezione epatite C	1.50 (1.01-2.25)	0.04	1.81 (1.09-2.99)	0.02
Conta CD4 (cellule/mmc)				
> 350	1.00 (riferimento)	-	1.00 (riferimento)	-
200-349	1.59 (0.95-2.67)	0.07	0.86 (0.46-1.58)	0.62
50-199	1.25 (0.74-2.11)	0.40	0.97 (0.48-1.97)	0.94
< 50	1.23 (0.68-2.23)	0.50	1.49 (0.72-3.07)	0.28
Età (per aumento di 1 anno)	0.97 (0.94-0.99)	< 0.01	0.97 (0.93-1.01)	0.07
Origine afro-americana verso altre	4.45 (1.41-14.05)	0.01	3.13 (1.02-12.5)	0.05
Femmine verso maschi	1.03 (0.69-1.53)	0.88	0.56 (0.33-0.95)	0.03
Storia di ipertensione	0.89 (0.60-1.32)	0.56	1.00 (0.60-1.69)	0.99
Storia di diabete	0.87 (0.32-2.37)	0.79	1.94 (0.62-6.03)	0.25
Proteinuria > 1g vs <1g	1.23 (0.63-2.38)	0.54	1.02 (0.82-1.28)	0.84
eGFR**	0.97 (0.96-0.98)	0.05	0.98 (0.97-1.00)	0.06

*= Corretta per conta di CD4, età, razza, sesso, storia di diabete, ipertensione, proteinuria ed eGFR; **= per 1 ml/min per 1,73 mq

[L'impatto della coinfezione da virus C sulla patologia renale in HIV. *Commento di C. Mussini*]

particolare, i pazienti con patologie diverse dall'HIVAN progredivano in misura maggiore se coinfetti, mentre l'HIVAN di per sé, indipendentemente dalla coinfezione, comportava un alto rischio di evoluzione. Un quarto dei pazienti in ciascun gruppo è deceduto, ma la coinfezione non rappresentava un fattore di rischio indipendente. In un modello non-corretto la progressione verso la dialisi era maggiore nei pazienti con coinfezione HIV/HCV e in un periodo più breve, di circa un anno *(tabella 1)*. Infine, correggendo per CD4, età, razza, sesso, proteinuria, eGFR al basale e storia di diabete e ipertensione, il rischio di arrivare alla dialisi era doppio nei pazienti coinfetti HIV/HCV (HR 1.81; IC 95%, 1.09-2.99; p=0.02).

Commento

Il maggior pregio di questo lavoro è certamente quello di fornire informazioni sulle alterazioni istologiche alla base della funzionalità renale compromessa nei pazienti con infezione da HIV, cercando di evidenziare un possibile ruolo del virus HCV.
L'ipotesi che tale virus possa avere un ruolo patogenetico nel danno renale nei pazienti HIV+ nasce dal fatto che precedenti osservazioni hanno evidenziato in pazienti HCV positivi una maggior frequenza di glomerulonefrite da immunocomplessi, legata al deposito nelle pareti capillari glomerulari di immunocomplessi contenenti anticorpi anti-HCV, antigene dell'epatite C e complemento C3. Questo deposito porterebbe all'attivazione del complemento e alla generazione di segnali pro-infiammatori e chemotattici, che richiamano i monociti/macrofagi (1).
Benché sia stata evidenziata una maggior prevalenza di questo quadro istologico nei pazienti HIV/HCV coinfetti, un ruolo importante sembrerebbe averlo anche HIV. Infatti, HIV determina un'ipergammaglobulinemia, che può portare alla formazione di immunocomplessi e nello studio tale patologia era più frequente nei pazienti a viremia non soppressa (2).

"Le informazioni sull'influenza della coinfezione HIV/HCV sullo sviluppo di patologie renali spingono ad un approfondimento diagnostico in collaborazione con i nefrologi e alla scelta di farmaci meno nefrotossici"

L'informazione più importante è quella relativa alla prognosi. Infatti, i pazienti con coinfezione progrediscono in maggior misura e più rapidamente verso la dialisi, mentre non sembrerebbe esserci alcuna differenza per quanto riguarda la mortalità. I limiti dello studio sono sia ambientali sia di disegno. Indubbiamente, la casistica studiata si discosta molto da quella che frequenta oggi i nostri ambulatori e questo risulta ben evidente dalla percentuale di pazienti con HIVAN, una patologia in Italia presente soltanto negli immigrati e, quindi, con una prevalenza attorno al 2% (3). Inoltre, il disegno retrospettivo dello studio non ha permesso di raccogliere molte informazioni che avrebbero potuto essere cruciali, visto il lungo periodo studiato, quali la terapia antiretrovirale o lo stadio di malattia epatica. Tuttavia, le informazioni sul paziente coinfetto HIV/HCV, data l'elevata presenza di tali soggetti, sono di estrema utilità clinica anche nei nostri ambulatori.
In conclusione, credo che le informazioni riguardo all'influenza della coinfezione HIV/HCV sullo sviluppo di patologie renali, anche terminali, siano particolarmente importanti, in quanto potrebbero aiutarci da un punto di vista diagnostico a consultare tempestivamente i colleghi nefrologi e ad eseguire biopsie renali ma anche, da un punto di vista terapeutico, nella scelta, quando possibile, di farmaci meno nefrotossici.

Cristina Mussini
Struttura Complessa di Malattie Infettive dell'Azienda Ospedaliero – Universitaria Policlinico di Modena

Riferimenti bibliografici:
1. Stokes MB, Chawla H, Brody RI, et al. Immune complex glomerulonephritis in patients coinfected with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus. *Am J Kidney Dis 1997;29:514-525.*
2. Cohen SD, Kimmel PL. Immune complex renal disease and human immunodeficiency virus infection. *Semin Nephrol 2008;28:535-544.*
3. Casanova S, Mazzucco G, Barbiano di Belgioioso G et al. Pattern of glomerular involvement in human immunodeficiency virus-infected patients: an Italian study. *Am J Kidney Dis 1995;26:446-453.*

La terapia dell'epatite cronica C con telaprevir nei pazienti "naive" non cirrotici: lo studio ADVANCE

Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection.
Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH, Marcellin P, Muir AJ, Ferenci P, Flisiak R, George J, Rizzetto M, Shouval D, Sola R, Terg RA, Yoshida EM, Adda N, Bengtsson L, Sankoh AJ, Kieffer TL, George S, Kauffman RS, Zeuzem S; for the ADVANCE Study Team. *N Engl J Med 2011; 364(25):2405-16.*

EXTENDED ABSTRACT

La ricerca degli ultimi anni ha portato allo sviluppo di molecole che inibiscono direttamente varie funzioni del virus dell'epatite C (HCV), i cosiddetti Direct Acting Antivirals (DAA).

Fra i primi ad entrare nell'uso clinico è telaprevir (TVR), inibitore peptidomimetico della serina proteasi contenuta nella proteina non strutturale (NS) 3 dell'HCV.

Telaprevir reprime rapidamente la sintesi dell'HCV, ma altrettanto rapidamente induce resistenza virale; non può dunque essere dato in monoterapia ma va dato in associazione con interferone peghilato (P) e ribavirina (R).

Gli studi di fase 2 PROVE 1 e PROVE 2 (1-2) hanno dimostrato che nei pazienti naive non cirrotici la terapia con TVR data per 12 settimane in associazione con PR era significativamente più efficace della duplice terapia standard, cioè la combinazione PR; lo studio PROVE 2 ha dimostrato che R rimane componente integrante e necessaria per acquisire la risposta terapeutica anche alla triplice terapia.

ADVANCE rappresenta lo studio principale che ha stabilito le modalità della triplice terapia con TVR nei pazienti naive. Oltre a determinare la sicurezza e confermare l'efficacia di TVR a scopi registrativi, lo studio ADVANCE si è proposto due importanti obiettivi:

1) verificare se l'uso di TVR poteva essere ulteriormente ridotto a 8 settimane invece delle 12 settimane proposte negli studi PROVE,
2) verificare la possibilità di ridurre la terapia totale a 24 settimane nei pazienti con una risposta iniziale robusta.

A tale scopo sono stati confrontati 3 gruppi di pazienti *(figura 1)*. Nel gruppo di controllo sono stati trattati 361 pazienti con PR per 48 settimane (PR48).

Un gruppo di 363 pazienti è stato trattato con TVR insieme a PR per 12 settimane (T12), un altro gruppo di 364 pazienti è stato trattato con TVR insieme a PR per 8 settimane (T8); il primo ha ricevuto altre 12 settimane di PR, il secondo altre 16 settimane di PR, fino a raggiungere entrambi la 24ª settimana di terapia.

Tutti i pazienti che alla quarta settimana mantenevano la viremia ≥ 1000 UI/ml venivano considerati fallimenti terapeutici e sospendevano la terapia con TVR.

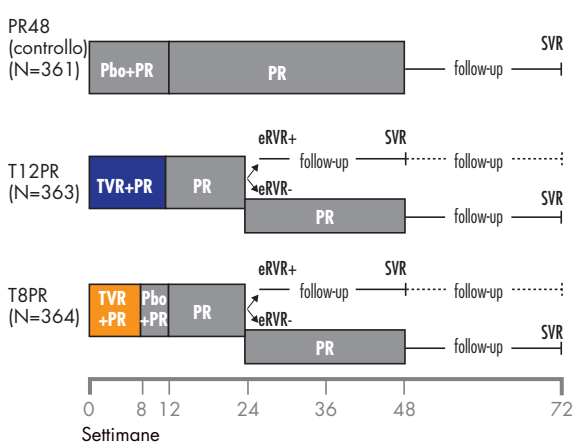
Gli altri pazienti, trattati con TVR sia per 8 che per 12 settimane, sono stati suddivisi in:

1) coloro che avevano raggiunto extended RVR (eRVR), definita da un test per HCV RNA negativo alla 4ª ed alla 12ª settimana di terapia;
2) coloro che non avevano raggiunto eRVR. Non raggiungevano la RVR, ma rimanevano in terapia, coloro che alla 4ª e 12ª settimana avevano HCV RNA inferiore a 1000 UI/ml.

La percentuale di pazienti che hanno raggiunto eRVR è stata del 66-68% nei due gruppi TVR, del 9% nel gruppo PR. Alla 24ª settimana i pazienti che avevano raggiunto eRVR, trattati con TVR sia per 8 che per 12 settimane, sospendevano la terapia. Dei pazienti che non avevano raggiunto eRVR, quelli che rimanevano ancora HCV RNA positivi alla 24ª settimana interrompevano la terapia, quelli che alla 24ª settimana erano divenuti HCV RNA negativi venivano trattati con PR per ulteriori 24 settimane.

La percentuale globale di SVR è stata del 44% nei controlli

Figura 1. **Disegno dello studio ADVANCE (N=1088)**

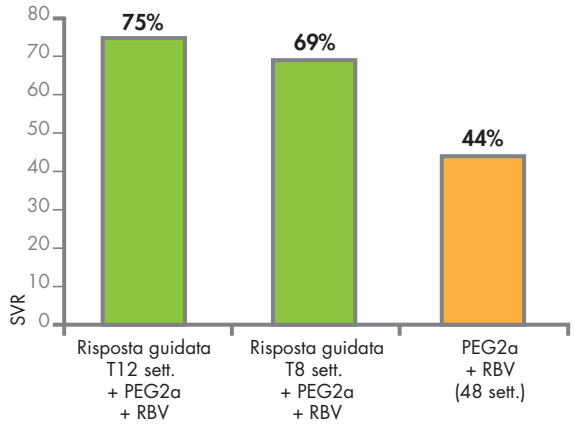


Peg-IFN alfa-2a: *180 μg/settimana;* **RBV:** *1000 o 1200 mg/dì*
eRVR: *extended rapid virologic response (HCV RNA non determinabile alla settimana 4 e 12);* **Pbo**: *placebo;*
PR: *peginterferone/ribavirina;* **TVR:** *telaprevir*

"Lo studio ADVANCE ha stabilito le modalità della triplice terapia con telaprevir nei pazienti naive "

PR, del 75% nei pazienti trattati con TVR per 12 settimane (T12) *(figura 2)* e del 69% nei pazienti trattati con TVR per 8 settimane (T8). La percentuale di SVR nei pazienti trattati per soli 6 mesi che avevano raggiunto eRVR è stata dell'89% nel gruppo T12 e dell'83% nel gruppo T8; la percentuale di SVR nei pazienti che non avevano raggiunto eEVR, trattati per 48 settimane, è stata del 54% in T12 e del 50% in T8. Identico (3%) il tasso di fallimento virologico nei due gruppi T8 e T12 fino alla 12ª settimana, ma successivamente è stato più alto nel gruppo T8 (10%) rispetto al gruppo T12 (5%). Il tasso di recidiva è stato del 9% nel gruppo T12, del 9% nel gruppo T8, del 28% nei controlli PR.

Figura 2. **Studio ADVANCE: risposta virologica sostenuta (SVR)**



T12 = *Telaprevir somministrato per 12 settimane*
T8 = *Telaprevir somministrato per 8 settimane*

Commento

I risultati dello studio ADVANCE confermano i risultati degli studi PROVE 1 e 2, dimostrando che l'efficacia terapeutica della triplice terapia T-PR è significativamente superiore alla duplice terapia PR finora in uso.
Malgrado la differenza in SVR fra i gruppi trattati con TVR per 8 e per 12 settimane sia stata marginale, la più alta percentuale di SVR nel gruppo trattato più a lungo ha indotto l'Autorità Regolatoria Americana ed Europea a raccomandare come standard terapeutico il protocollo telaprevir per 12 settimane; questa scelta è motivata anche dalla più alta percentuale di relapse virologico e di emergenza di mutanti virali nel gruppo T8. Lo studio ADVANCE dimostra che l'uso di TVR permette di ottenere una eRVR in oltre il 50% dei pazienti e che questi pazienti possono essere trattati per sole 24 settimane di terapia mantenendo una probabilità di SVR di quasi il 90%; la riduzione della terapia comporta un evidente risparmio sia nei costi che negli inconvenienti cui va incontro il paziente. Nell'altra metà dei casi, pur con terapia fino a 48 settimane, l'SVR è di oltre il 50%, significativamente superiore a quanto ottenibile con la terapia standard PR in pazienti "difficili". L'introduzione di TVR in terapia rivoluziona, quindi, l'approccio terapeutico nei pazienti naive non cirrotici con epatite cronica C, consentendo un trattamento guidato e personalizzato che conduce a guarigione in circa il 70% dei trattati.

"Telaprevir va usato per 12 settimane; il 69% dei pazienti raggiunge eRVR e di questi quasi il 90% guarisce con 24 settimane di terapia "

Mario Rizzetto
Struttura complessa Gastro-Epatologia,
D.U. Azienda Ospedaliero-Universitaria
Molinette S. Giovanni Battista, Torino

Riferimenti bibliografici:
1. McHutchison JG, Everson GT, Gordon SC,et al; PROVE1 Study Team. Telaprevir with peginterferon and ribavirin for chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med 2009; 360:1827-38.*
2. Hézode C, Forestier N, Dusheiko G et al; PROVE2 Study Team. Telaprevir and peginterferon with or without ribavirin for chronic HCV infection. *N Engl J Med 2009; 360:1839-50.*

Boceprevir nei pazienti con infezione cronica da HCV genotipo 1 naive: lo studio SPRINT-2

Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection.
Poordad F, McCone, J Jr., Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS, Jacobson IR, Reddy R, Goodman ZD, Boparai N, DiNubile MJ, Sniukiene V, Brass CA, Albrecht JK, Bronowicki JP. *N Engl J Med 2011; 364(13):1195-206.*

EXTENDED ABSTRACT

L'attuale terapia standard (SOC) autorizzata per il trattamento dell'epatite cronica da HCV (interferone peghilato e ribavirina; PR) ottiene un tasso di risposta virologica sostenuta (SVR) inferiore al 50% nei soggetti con infezione da genotipo1.

Lo studio randomizzato controllato, in doppio cieco, verso placebo, di fase III (SPRINT-2), ha valutato il tasso di incremento di SVR ottenibile con l'aggiunta di boceprevir (BOC) alla SOC nei soggetti naive con infezione da HCV genotipo 1. Inoltre, è stato valutato se la terapia guidata dalla risposta (RGT, Response Guided Therapy) può ridurre la durata della stessa (28 vs 48 settimane).

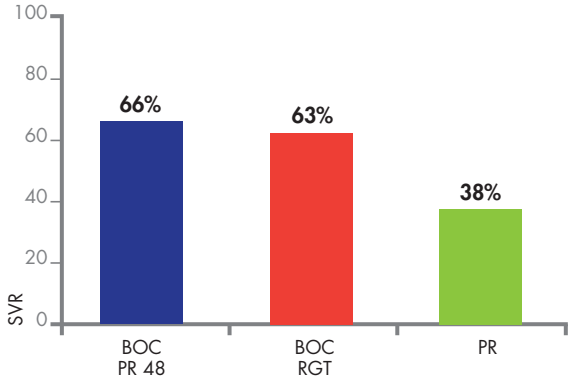
Un totale di 1097 pazienti (938 non neri e 159 neri), previa randomizzazione in 3 bracci, sono stati sottoposti ad un periodo di lead-in (SOC per 4 settimane, LI) e successivamente il braccio di controllo (PR) ha proseguito la SOC per 44 settimane; il braccio guidato dalla risposta ha aggiunto BOC (BOC RGT). In base alla risposta alla settimana 8, i soggetti con HCV non rilevabile sospendevano la terapia alla settimana 28, mentre i soggetti con HCV RNA rilevabile sospendevano BOC alla settimana 28 ma proseguivano con placebo e SOC per altre 20 settimane; il braccio fisso (BOC PR48) ha aggiunto BOC per 44 settimane indipendentemente dalla negativizzazione dell'HCV RNA. Tutti i pazienti con HCV RNA rilevabile alla settimana 24 sospendevano tutte le terapie.

I risultati di tale studio hanno dimostrato che l'aggiunta di BOC a SOC aumenta significativamente il tasso complessivo di SVR (neri e non neri) *(figura 1)*: 63% (BOC RGT) e 66% (BOC PR48) rispetto al 38% del braccio di controllo (PR) (P<0.001).

In particolare, tra i pazienti non neri, quelli con HCV RNA non rilevabile alla settimana 4 (Rapid Virologic Response, RVR) hanno ottenuto tassi di SVR del 97% (PR), 89% (BOC RGT) e 90% (BOC PR48) rispettivamente. Inoltre, la SVR è stata raggiunta nell'89% dei pazienti con HCV RNA negativo alla settimana 8 (early responder, ER) trattati per 28 settimane (BOC RGT), e nel 91% dei pazienti ER trattati per 48 settimane (BOC PR48) *(figura 2)*.

Gli eventi avversi sono stati riportati più frequentemente nei soggetti trattati con BOC rispetto a quelli trattati esclusivamente con SOC. I più comuni erano l'anemia e la disgeusia. L'anemia si è manifestata in circa il 50% dei pazienti trattati con BOC costringendo ad interrompere il trattamento nel 2% dei soggetti rispetto al 30% di quelli trattati con SOC, in cui la sospensione della terapia è stata osservata nell'1%.

Figura 1. **Studio SPRINT-2: tassi di risposta virologica sostenuta**



Bruno S, 1st Global Workshop on HCV Therapy Advances, Madrid, dic 2011

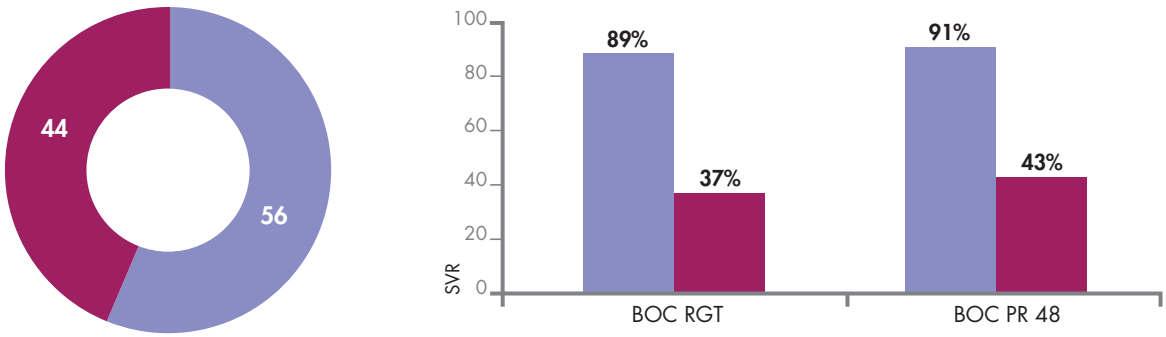
Commento

L'aggiunta di BOC, inibitore delle proteasi di 1ª generazione, alla terapia SOC aumenta significativamente il tasso di SVR nei pazienti naive (figura 1). Di grande interesse e di assoluto rilievo è lo schema di trattamento utilizzato, che prevede la fase LI. La risposta virologica dopo LI:

1) rappresenta il più importante predittore indipendente associato alla SVR, all'analisi di regressione logistica;
2) consente di identificare i soggetti che possono evitare l'assunzione di BOC, stante che i pazienti che acquisiscono RVR trattati con SOC hanno un tasso di SVR analogo rispetto a quelli trattati con triplice terapia; infine
3) LI permette di riconoscere i pazienti con alte probabi-

"Rispetto allo standard of care, l'aggiunta di boceprevir aumenta significativamente i tassi di risposta virologica sostenuta"

Figura 2. **Studio SPRINT-2: tassi di risposta virologica sostenuta nei soggetti early responder e late responder**



early responder, ER (HCV RNA non rilevabile alla settimana 8)
late responder, LR (HCV RNA rilevabile alla settimana 8)

Bruno S, 1st Global Workshop on HCV therapy advances, Madrid, dic 2011

lità di sviluppare resistenze e quelli con bassa probabilità di ottenere SVR [scarsamente responsivi a interferone (IFN), riduzione < 1 log della viremia alla settimana 4 rispetto al basale].

Questo ultimo risultato è di fondamentale importanza soprattutto per i pazienti con fibrosi avanzata e cirrosi, che hanno ottenuto tassi di SVR inferiori e che rappresentano, anche con questi farmaci, il gruppo più difficile da trattare. Un'ultima considerazione va sottolineata: i soggetti ER (56% della popolazione inclusa) hanno tassi di SVR sovrapponibili se trattati con BOC per 28 o 48 settimane (figura 2) e questo permette di ridurre la durata del loro trattamento a 28 settimane.

Bisogna infine sottolineare che il profilo di sicurezza e tollerabilità di BOC è accettabile. Sebbene l'anemia grave (Hb<10g/dl) sia stata più frequentemente riportata nei soggetti trattati con BOC, nessuna differenza significativa nei tassi di SVR è stata rilevata tra i pazienti che hanno ricevuto eritropoietina e quelli che avevano unicamente ridotto la dose di ribavirina. Gli altri effetti collaterali più importanti, quali la disgeusia, non sono risultati associati a maggiori tassi di sospensione e /o riduzione di terapia nei gruppi che assumevano BOC.

"Nei soggetti early responder trattati con boceprevir è possibile ridurre la durata del trattamento a 28 settimane"

Savino Bruno
UOC Medicina Interna ed Epatologia, Azienda Ospedaliera Fatebenefratelli ed Oftalmico, Milano

Riferimenti bibliografici:
1. Kwo PY, Lawitz EJ, McCone J, et al. Efficacy of boceprevir, an NS3 protease inhibitor, in combination with peginterferon alfa-2b and ribavirin in treatment-naive patients with genotype 1 hepatitis C infection (SPRINT-1): an open-label, randomized, multicentre phase 2 trial. *Lancet 2010; 376:705-16.*

Boceprevir nei pazienti con infezione cronica da HCV genotipo 1 già trattati: lo studio RESPOND-2

Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection.
Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, Marcellin P, Vierling JM, Zeuzem S, Poordad F, Goodman ZD, Sings HL, Boparai N, Burroughs M, Brass CA, Albrecht JK, Esteban R; for the HCV RESPOND-2 Investigators. *N Engl J Med 2011;364(13):1207-17.*

EXTENDED ABSTRACT

Per valutare l'effetto della combinazione di boceprevir con interferone peghilato e ribavirina nel ritrattamento dei soggetti con infezione da HCV genotipo 1 sono stati randomizzati 403 pazienti (con uno schema 1:2:2) in tre gruppi.

Il disegno dello studio prevedeva un periodo di 4 settimane (lead in) in cui i pazienti dei tre gruppi sono stati trattati con interferone peghilato e ribavirina.

Successivamente,

- i pazienti del gruppo 1, che costituiva il gruppo di controllo, hanno proseguito, con l'aggiunta di placebo, il trattamento con interferone peghilato e ribavirina per 44 settimane;
- ai pazienti del gruppo 2 è stato somministrato boceprevir in combinazione con interferone peghilato e ribavirina per 32 settimane e i pazienti con HCV RNA rilevabile dopo 8 settimane hanno ricevuto 12 settimane supplementari di trattamento con interferone peghilato e ribavirina;
- ai pazienti del gruppo 3 sono stati somministrati boceprevir più interferone peghilato e ribavirina per 44 settimane.

Il tasso di risposta virologica sostenuta (SVR) è risultato significativamente più elevato nei 2 gruppi trattati con boceprevir (59% nel gruppo 2; 66% nel gruppo 3) rispetto al gruppo di controllo (21% p< 0.001). Nei pazienti con livelli di HCV RNA non rilevabili alla settimana 8, il tasso di risposta virologica sostenuta è stato dell'86% e dell'88% rispettivamente dopo 32 e dopo 44 settimane di triplice terapia. Nei 102 pazienti che hanno mostrato un decremento dei livelli di HCV RNA inferiore ad un logaritmo alla settimana 4 di trattamento, sono stati osservati tassi di risposta virologica sostenuta pari allo 0%, al 33% e al 34% rispettivamente nei gruppi 1, 2 e 3. L'anemia è risultata significativamente più frequente nei gruppi trattati con boceprevir rispetto al gruppo di controllo. E' stata somministrata eritropoietina nel 41% dei pazienti del gruppo 2 e nel 46% dei soggetti del gruppo 3 trattati con boceprevir e nel 21% dei pazienti del gruppo di controllo.

"La triplice terapia con boceprevir determina un significativo aumento dei tassi di guarigione nei pazienti già trattati con interferone peghilato e ribavirina"

Commento

Questo studio ha dimostrato che l'aggiunta di boceprevir, farmaco ad azione antivirale diretta, alla terapia standard, determina un incremento significativo del tasso di guarigione nei soggetti con epatite cronica da HCV precedentemente trattati con interferone peghilato e ribavirina.

Le percentuali di risposta sostenuta alla triplice terapia sono influenzate:

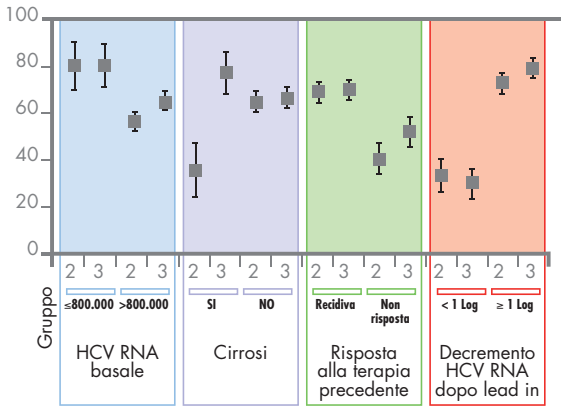
1) dalla sensibilità alla terapia standard: nei pazienti che avevano ottenuto una viremia non rilevabile durante il precedente ciclo di trattamento oppure nei soggetti che hanno mostrato un decremento di HCV RNA superiore a 1 logaritmo nella fase di lead in con terapia standard, sono state ossevate percentuali di guarigione di gran lunga superiori al 50%, diversamente dagli altri pazienti in cui le percentuali di guarigione restano molto al di sotto del 50%;

2) dai livelli di viremia basale;

3) dalla presenza di cirrosi epatica che dimezza le probabilità di risposta (figura 1).

L'aumento significativo della risposta virologica sostenuta

Figura 1. **Percentuali di risposta virologica sostenuta con limiti di confidenza al 95% nella popolazione trattata con boceprevir stratificata per le caratteristiche significativamente associate alla risposta sostenuta nello studio**



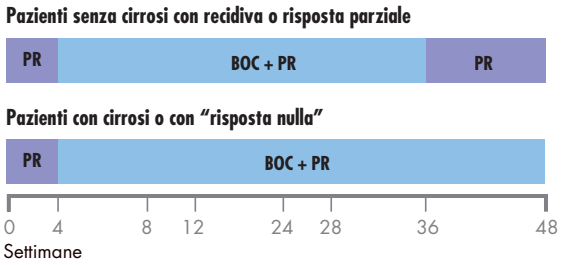
Gruppo 2: 4+32+12, Gruppo 3: 4+44 sett.

"Dai risultati di questo studio sono state derivate le indicazioni per il ritrattamento dei pazienti non responsivi con la triplice terapia con boceprevir"

ottenuto con l'aggiunta di boceprevir si associa a un incremento dell'anemizzazione; nel trial circa il 40% dei soggetti trattati con boceprevir ha avuto bisogno di eritropoietina.
Sulla base di questo studio è stata definita la schedula per il ritrattamento con boceprevir più terapia standard dei soggetti precedentemente trattati con interferone peghilato e ribavirina (experienced) (figura 2).
Le caratteristiche dei pazienti arruolati in questo studio sollevano problemi sulla trasferibilità dei risultati alle popolazioni di soggetti "experienced" seguiti presso i nostri centri.
In questo studio, infatti, il numero di pazienti che hanno recidivato durante il ciclo di terapia standard è il doppio dei pazienti con risposta parziale; inoltre, lo studio non prevedeva l'inclusione di soggetti che non avevano presentato un decremento di almeno 2 logaritmi dopo le prime 12 settimane della terapia precedente. Questa non è la composizione delle popolazioni già trattate che vediamo quotidianamente: infatti come dimostrato dallo studio IDEAL (1) il 20% dei soggetti con infezione da genotipo 1 trattati che non raggiungono la SVR è costituito da pazienti che hanno recidivato contro il 42% dei pazienti non responsivi. Inoltre la percentuale del 20% di soggetti con fibrosi F3 e F4 è sicuramente inferiore a quella normalmente osservata nella pratica clinica. Pertanto le previsioni di efficacia nella nostra pratica clinica del ritrattamento con boceprevir sono di gran lunga inferiori rispetto ai risultati finali di questo trial.

Figura 2. **Boceprevir: schedula di ritrattamento**

- **800 mg (quattro capsule da 200 mg) ogni 8 ore con il pasto o con uno snack leggero**



- **Responder parziali: decremento dei livelli di HCV RNA di almeno 2 logaritmi dopo le prime 12 settimane di terapia nel ciclo precedente**
- **Null responder: decremento dei livelli di HCV RNA inferiore di 2 logaritmi dopo le prime 12 settimane di terapia nel ciclo precedente**

Tempo	Criterio	Stopping rule
Settimana 12	**HCV RNA ≥ 100 UI/mL**	**Sospendere tutte le terapie**
Settimana 24	**HCV RNA presente**	**Sospendere tutte le terapie**
Qualsiasi	**Sospensione di PR per qualsiasi motivo**	**Sospendere boceprevir**

Boceprevir, Riassunto delle caratteristiche del prodotto, 2011. www.ema.europa.eu

Massimo Puoti
UOC Medicina Interna ed Epatologia, Azienda Ospedaliera Fatebenefratelli ed Oftalmico, Milano

Riferimenti bibliografici:
1. McHutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML, et al. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. *N Engl J Med 2009;361:580-93.*

Il ritrattamento con telaprevir nei pazienti con epatite cronica C: lo studio REALIZE

Telaprevir for retreatment of HCV infection.
Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz E, Diago M, Roberts S, Focaccia R, Younossi Z, Foster GR, Horban A, Ferenci P, Nevens F, Müllhaupt B, Pockros P, Terg R, Shouval D, van Hoek B, Weiland O, Van Heeswijk R, De Meyer S, Luo D, Boogaerts G, Polo R, Picchio G, Beumont M; for the REALIZE Study Team. *N Engl J Med 2011;364(25):2417-28.*

EXTENDED ABSTRACT

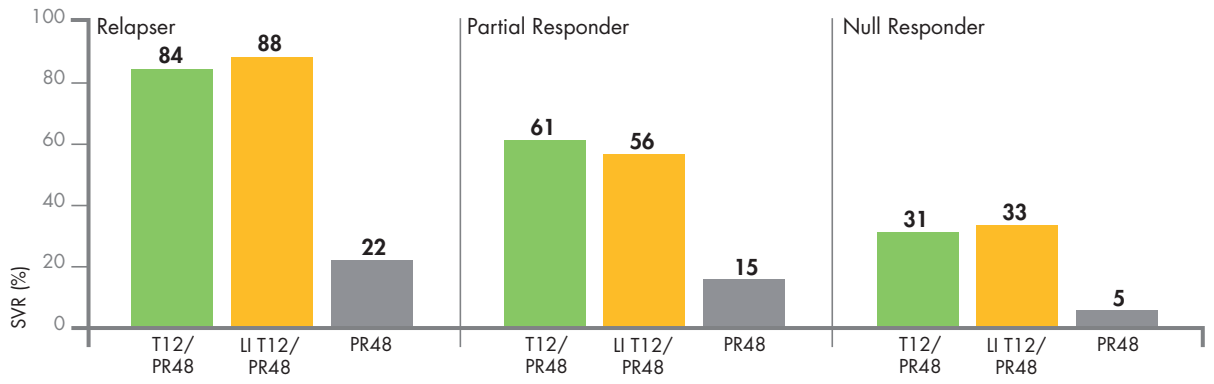
Circa il 50-60% dei soggetti con infezione da virus dell'epatite C genotipo 1 non riesce ad ottenere una SVR con la duplice terapia interferone peghilato (P) e ribavirina (R).
Lo studio di fase 3 REALIZE ha valutato l'efficacia di telaprevir (TVR) in aggiunta alla duplice terapia con PR. In questo protocollo (TVR vs placebo in doppio cieco) sono stati arruolati pazienti che erano risultati non responsivi al trattamento duplice, che venivano stratificati in base alla precedente risposta terapeutica e definiti come: relapser (R; 53%), partial responder (PR; 19%) e non responder (NR; 27%). In totale 663 pazienti sono stati allocati in 3 bracci di trattamento con un rapporto 2:2:1. Il primo gruppo T12PR48 (N=266) riceveva PR per 48 settimane e TVR durante le prime 12 settimane; il secondo gruppo lead-in T12PR48 (N=264) riceveva PR per 48 settimane e TVR dalla 5ª alla 16ª settimana; il terzo gruppo PR48 (N=133) riceveva PR per 48 settimane (gruppo di controllo).
La percentuale di pazienti che completavano il trattamento nei 3 gruppi erano: 62%, 70% e 38% rispettivamente. Venivano arruolati anche pazienti con fibrosi significativa (23% circa) e cirrosi (25% circa). L'end-point primario era rappresentato dalla SVR dopo 24 settimane di sospensione della terapia.
La SVR risultava significativamente superiore nei 2 bracci con triplice terapia (64% e 66% rispettivamente) rispetto a quello con duplice (17%) *(figura 1)*.
Suddividendo i pazienti in base alla precedente risposta terapeutica, il gruppo che maggiormente beneficiava della terapia erano i R (83%, 88% e 24% rispettivamente) sia nei confronti dei PR (59%, 54% e 15%) ma soprattutto nei confronti degli NR (29%, 33%, 5%). La viremia pretrattamento non risultava essere associata alla SVR.
Eventi avversi comuni si verificavano in quasi tutti i pazienti con una percentuale nei 3 gruppi del 98%, 98% e 95%. I più comuni erano: stanchezza (55%, 50% e 40%), prurito (52%, 50% e 27%), rash (37%, 36%, 19%), sindrome simil-influenzale (32%, 36%, 25%), anemia (30%, 36%, 15%), diarrea (25%, 26%, 14%), emorroidi (15%, 12%, 7%). Eventi avversi seri che determinavano la sospensione di TVR (o placebo) erano registrati nel 15%, 11% e 3%, rispettivamente, e le cause prevalenti erano rash (5%, 4%, 0%) e anemia (2%, 3%, 0%).

Commento

Lo studio REALIZE, effettuato su una popolazione di soggetti non responsivi al trattamento standard con PR, è stato strutturato sull'esperienza di uno studio di fase IIb (PROVE 3) che aveva dimostrato: 1) l'inefficacia del trattamento duplice senza RBV (P + TVR); 2) che un trattamento triplice di 12 settimane con TVR era equivalente a

"Telaprevir rappresenta un importante progresso per il trattamento dei pazienti non responsivi con epatite cronica C"

Figura 1. **Risposta al trattamento nello studio REALIZE**



quello di 24 settimane (1). Lo studio PROVE 3 aveva anche fornito le indicazioni all'utilizzo di TVR nei pazienti con fibrosi avanzata (F3/F4). Lo studio REALIZE rappresenta la naturale evoluzione dell'esperienza di fase II e il principale obiettivo (oltre alla conferma della tollerabilità del regime terapeutico) è stato quello di valutare l'efficacia nelle 3 categorie di pazienti generalmente definiti come non responsivi: i relapser (virologicamente responsivi ma con recidiva di viremia dopo la sospensione), i partial responder (virologicamente sensibili ma non responsivi) e i null-responder (virologicamente insensibili).

I risultati dello studio forniscono una serie di informazioni che sono molto utili per la valutazione dei pazienti HCV-positivi definiti "difficult to treat" in funzione della gestione terapeutica.

I dati di maggiore interesse sono: 1) la risposta al precedente trattamento è il principale fattore che influenza il successo terapeutico di un regime di triplice terapia contenente TVR in quanto i relapser sono coloro che riescono ad avere il maggiore tasso di SVR (>80%) seguiti dai PR e dagli NR; 2) il lead-in non migliora la risposta terapeutica confermando l'elevata potenza antivirale di TVR; 3) i predittori di risposta pre-trattamento, quali la viremia pre-trattamento, il genotipo dell'IL28B, la resistenza insulinica sembrano non offrire più informazioni utili in quanto sia nello studio originale, ma soprattutto nelle successive subanalisi, sembrano perdere il loro significato predittivo almeno nella categoria dei pazienti non responsivi. L'unico dato che ancora conserva un grande impatto è la cirrosi ma solo nelle categorie dei PR e NR. Anche per TVR, come per boceprevir, il genotipo 1a sembra avere meno chance di risposta alla terapia nei PR e NR e questo va tenuto in debita considerazione nel momento in cui si valuta il paziente per un possibile ritrattamento.

"La corretta gestione terapeutica del paziente non responsivo presuppone una meticolosa valutazione clinica, comprensiva di una puntigliosa anamnesi farmaco-virologica"

Un commento a parte merita la gestione del paziente a causa degli effetti collaterali e, in particolare, la valutazione delle manifestazioni cutanee (prurito e rash), la cui sottovalutazione può portare a manifestazioni cliniche anche gravi e, al contrario, una sopravvalutazione può ridurre le possibilità di risposta a causa della sospensione di TVR. Un altro importante problema è rappresentato dall'anemia, sicuramente più intensa rispetto a quella indotta dalla duplice terapia, da gestire soprattutto con riduzione della dose di RBV che non sembra associarsi ad un minor tasso di SVR.

Pietro Andreone
Dipartimento di Medicina Clinica, Alma Mater Studiorum, Università di Bologna

Riferimenti bibliografici:

1. McHutchison JG, Manns MP, Muir AJ et al PROVE3 Study Team. Telaprevir for previously treated chronic HCV infection. *N Engl J Med 2010 Apr 8;362(14):1292-303.*
2. Pol S, Roberts SK, Andreone P, et al. Efficacy and safetyof telaprevir-based regimens in cirrhotic patients with HCV genotype 1 and prior Peginterferon/ribavirin treatment failure: subanalysis of the REALIZE Phase III Study. *Hepatology 2011 Oct 54; (S1) 374A-375A.*
3. Berg T, Andreone P, Pol S, et al. Predictors of virologic response with telaprevir-based combination treatment in HCV genotype 1-infected patients with prior Peginterferon/ribavirin treatment failure: post-hoc analysis of the Phase III REALIZE Study. *Hepatology 2011 Oct 54; (S1) 375A-376A.*
4. Zeuzem S, Foster GR, Andreone P, et al. Different likelihood of achieving SVR on telaprevir-containing regimen among null responders, partial responders and relapsers irrispective of similar responses after a Peginterferon/Ribavirin 4-week lead-in Phase: REALIZE Study subanalysis. *Hepatology 2011 Oct 54; (S1) 986A-987A.*
5. Roberts SK, Andreone P, Pol S, et al. Impact of anemia and ribavirin dose reduction on SVR to a telaprevir-based regimen in patients with HCV genotype 1 and prior Peginterferon/ribavirin treatment failure in the Phase III REALIZE Study. *Hepatology 2011 Oct 54; (S1) 1007A-1008A.*

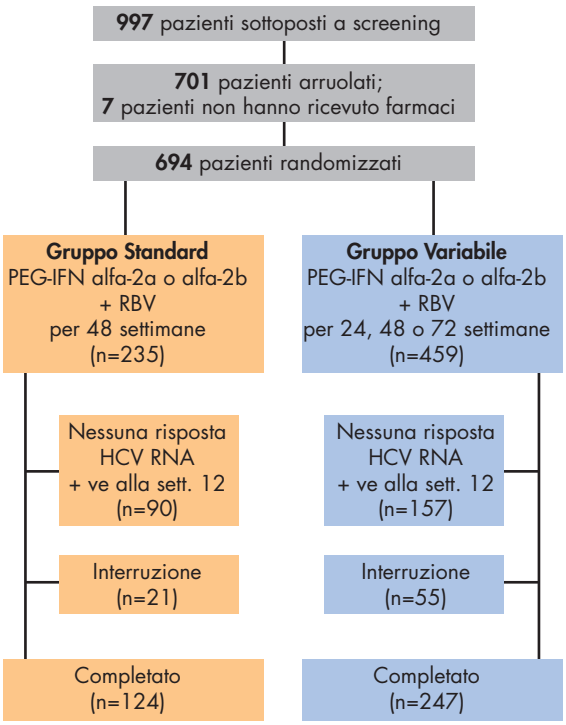
Epatite cronica C: impatto di IL28B nella selezione al basale dei pazienti con elevata possibilità di SVR

Limited use of interleukin 28B in the setting of response-guided treatment with detailed of treatment virologic monitoring.
Mangia A, Thompson AJ, Santoro R, Piazzolla V, Copetti M, Minerva N, Petruzzellis D, Mottola L, Bacca D, McHutchison JG. *Hepatology 2011; 54(3):772-80.*

EXTENDED ABSTRACT

In questo lavoro viene discusso il ruolo del polimorfismo di IL28B nella clearance del virus dell'epatite C di genotipo 1, indotta dal trattamento con interferone peghilato (PEG-IFN) e ribavirina (RBV). I pazienti presi in esame nello studio erano stati randomizzati a ricevere un trattamento personalizzato di durata standard o variabile sulla base della risposta virologica alla 4ª settimana dall'inizio della terapia (RVR). Il polimorfismo valutato sul DNA dei pazienti inclusi in questa analisi è il polimorfismo rs12979860 posto 3 kb a monte del gene di IL28B, sul cromosoma 19. Nello studio originale, 696 pazienti erano stati randomizzati al trattamento standard della durata di 24 settimane o a un trattamento di durata variabile di 24, 48 o 72 settimane in ragione di un HCV RNA non rilevabile alla settimana 4 , 8 o 12 *(figura 1)*.
Per evitare di attribuire la mancata risposta alla terapia ad insuccessi dovuti ad una scarsa compliance, solo i pazienti che avessero assunto le dosi assegnate di PEG-IFN e RBV sono stati selezionati per l'analisi. Lo studio dimostra che il genotipo favorevole di IL28B è presente in oltre il 50% dei pazienti con RVR, mentre il genotipo TT è raro. I pazienti con RVR ottengono risposte virologiche sostenute in percentuali pari all'80% sia che siano portatori di CC che di CT, pertanto non vi è un incremento di predittività sulla SVR legato alla presenza di genotipo CC. Nei pazienti senza RVR, arruolati nel gruppo di trattamento variabile, invece, il genotipo CC di IL28B rappresentato nel 26% dei casi, è risultato un predittore importante di SVR. Nei pazienti che falliscono il trattamento con la duplice combinazione, IL28B CC è rappresentato solo nell'8% dei casi *(figura 2)*.

Figura 1. **Disegno dello studio originale. Oltre il 65% dei pazienti arruolati nello studio originale sono stati selezionati per lo studio genetico sulla base dell'aderenza al trattamento**



Commento

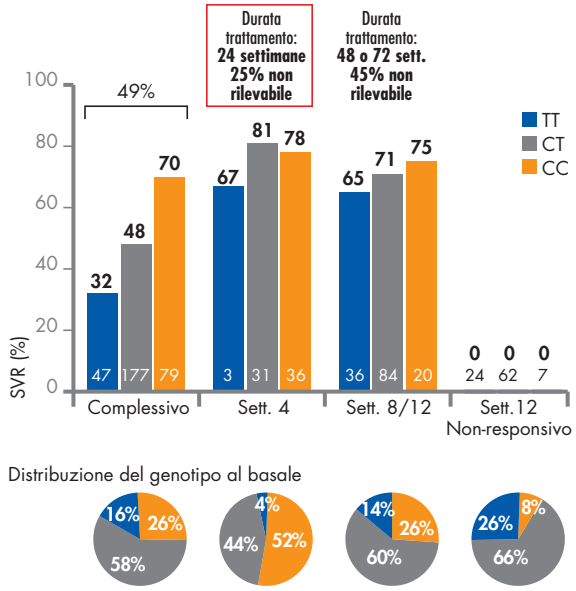
E' stato largamente evidenziato che il polimorfismo a monte del gene dell'IL28B è in grado di definire al basale quali pazienti risponderanno alla terapia con interferone (1-3).
La rilevanza dell'RVR, già chiaramente dimostrata nella coorte molto più numerosa dei pazienti arruolati nello studio IDEAL (4), viene confermata da questi risultati. La novità di questa coorte sta nell'aver fornito l'opportunità unica di investigare l'impatto di IL28B nella selezione al basale dei pazienti con la più elevata possibilità di SVR. Lo studio conferma l'importanza della RVR indipendentemente dal genotipo di IL28B nel predire la SVR e dimostra che, per regimi di trattamento basati sulla risposta, la rilevanza del polimorfismo di IL28B ha un impatto limitato.
Questi risultati appaiono di grande interesse al momento attuale in cui si discute quali saranno i criteri di selezione per i pazienti con genotipo 1 da candidarsi alla combinazione con tre farmaci, includendo nello schema di trattamento un inibitore delle proteasi di I generazione. Il costo e gli effetti collaterali di questi farmaci richiederanno un'accu-

"La novità di questa coorte sta nell'aver fornito l'opportunità unica di investigare l'impatto di IL28B nella selezione al basale dei pazienti con la più elevata possibilità di SVR"

"Mentre nei pazienti con RVR il ruolo del genotipo IL28B appare limitato, la combinazione di RVR e IL28B orienterà le future decisioni terapeutiche nei pazienti senza RVR"

rata selezione dei candidati ad un trattamento complesso sia nella attuazione che nella gestione.
Chi potrà ancora essere trattato con successo con la duplice terapia basata su PEG-IFN e RBV?
Questo studio dimostra che il 25% dei pazienti che ricevono la duplice terapia raggiunge dopo sole 4 settimane dall'inizio del trattamento, valori di HCV RNA inferiori a 50 UI/ml. Questi pazienti possono guarire (5) anche con sole 24 settimane di duplice terapia con un rischio di relapse appena più elevato. Nei pazienti che non raggiungono una RVR, le evidenze di questo lavoro suggeriscono che coloro che sono portatori di genotipo favorevole di IL28B, il genotipo CC, sono candidabili ad una duplice terapia della durata di 48 settimane con aspettativa di risposta del 75%. Nel caso di un genotipo IL28B sfavorevole, invece, osservato nel 74% dei soggetti inclusi in questo gruppo senza RVR, la risposta ad un trattamento con la duplice terapia risulta mediamente più bassa e potrebbe essere incrementata dall'aggiunta del terzo farmaco.
Lo studio dimostra, in definitiva, che la combinazione tra risposta alla settimana 4 e genotipo favorevole di IL28B orienterà le future decisioni terapeutiche sulla triplice terapia. La duplice terapia potrà essere pianificata ancora nei pazienti con genotipo CC di IL28B, mentre una terapia con 2 o 3 farmaci dovrà essere effettuata nei pazienti non CC.

Figura 2. **Distribuzione di IL28B e risposta virologica sostenuta nell'intera coorte e nei diversi gruppi di pazienti selezionati sulla base della risposta on treatment**



Dato il numero limitato di pazienti con risposta virologica tardiva randomizzati alla terapia standard o prolungata fino alla settimana 72 in questo studio, non sono possibili conclusioni sulla possibilità di utilizzare IL28B per decidere in quali pazienti potrebbe ancora essere conveniente effettuare una terapia estesa basata su PEG-IFN e RBV.

Alessandra Mangia
Unità di Gastroenterologia, IRCCS Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo (FG)

Riferimenti bibliografici:
1. Ge D, Fellay J, Thompson AJ, et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature 2009;461:399-401.*
2. Tanaka Y, Nishida N, Sugiyama M. et al Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Nat Genet 2009;41:1105-1109.*
3. Suppiah V, Moldovan M, Ahlenstiel G. et al. IL28B is associated with response to chronic hepatitis C interferon-alpha and ribavirin therapy. *Nat Genet 2009;41:1100-1104.*
4. Thompson AJ, Muir AJ, Sulkowsky MS, Ge D, Fellay J, Shianna KV, et al. Interleukin-28B polymorphism improves viral kinetics and is the strongest pre-treatment predictor of sustained virologic response in genotype 1 hepatitis C virus. *Gastroenterology 2010; 139:120-129.*
5. Mangia A, Minerva N, Bacca D, et al. Individualized treatment duration for hepatitis C genotype 1 patients: a randomized controlled trial. *Hepatology 2008;47:43-50.*

Efficacia e sicurezza di tenofovir in pazienti con cirrosi scompensata HBV correlata

Tenofovir disoproxil fumarate (TDF), emtricitabine/TDF, and entecavir in patients with decompensated chronic hepatitis B liver disease.
Liaw YF, Sheen IS, Lee CM, Akarca US, Papatheodoridis GV, Suet-Hing Wong F, Chang TT, Horban A, Wang C, Kwan P, Buti M, Prieto M, Berg T, Kitrinos K, Peschell K, Mondou E, Frederick D, Rousseau F, Schiff ER. *Hepatology 2011;53(1):62-72.*

EXTENDED ABSTRACT

Scopo dello studio era valutare la sicurezza e l'efficacia di tenofovir (TDF) per il trattamento di pazienti con cirrosi scompensata. 112 pazienti con cirrosi scompensata HBV correlata sono stati randomizzati a TDF (n=45), tenofovir/emtricitabina (TVD) (n=45) o entecavir (ETV) (n=22) per 48 settimane. La maggior parte erano maschi, asiatici, HBeAg negativi, infettati con genotipo B o C, con transaminasi elevate, età media 52 anni, livelli moderati di viremia (circa 6 log copie/ml), Child-Pugh 7, MELD 12. Il 40% circa era già stato esposto a lamivudina e circa il 20% ad adefovir. La sicurezza, endpoint primario di questo studio, è risultata ottima in tutti i tre i gruppi di terapia senza differenze nei tassi di interruzione del trattamento per effetti collaterali farmaco-correlati (6,7% vs 4,4% vs 9,1%) *(tabella 1)*, né di alterazioni della funzione renale (8,9%, 6,7% e 4,5%). La riduzione di dose si è resa necessaria nel 6,7%, 8,9% e 4,5% dei pazienti nei tre gruppi. Sei pazienti sono deceduti per cause non correlate alla somministrazione dei farmaci ed altri 6 pazienti sono stati trapiantati di fegato. La soppressione della replicazione virale è stata osservata in circa il 50% dei pazienti alla settimana 12, in circa il 65-70% alla settimana 24 e nel 71%, 88% e 73% dei casi alla settimana 48 *(figura 1)*. I tassi di sieroconversione ad anti-HBe sono stati del 21%, 13% e 0%, e le ALT si sono normalizzate nel 57%, 76% e 55% dei casi. Nessun paziente ha sviluppato farmacoresistenza. Lo score di Child-Pugh è migliorato di almeno 2 punti nel 26%, 48% e 42% dei casi, il MELD si è ridotto in di circa 2 punti in tutti i tre gruppi di trattamento. In conclusione, questo studio ha dimostrato la sicurezza e l'efficacia del trattamento con TDF in monoterapia o in combinazione con emtricitabina nei pazienti con cirrosi epatica scompensata.

Tabella 1. **Riassunto dei co-endpoint primari di sicurezza durante i 12 mesi di trattamento nei tre gruppi di trattamento**

Effetti collaterali	TDF (N=45)	TVD (N=45)	ETV (N=22)
Interruzione della terapia per effetti collaterali *	**7%**	**4%**	**9%**
Aumento confermato ≥ 0.5 mg/dL di creatinina o fosforemia < 2.0 mg/dL	**9%[f]**	**7%**	**5%**
- Aumento confermato ≥ 0.5 mg/dL di creatinina	**9%**	**2%**	**5%**
- Fosforemia < 2.0 mg/dL	**2%**	**4%**	**0**

** 7 pazienti hanno sospeso la terapia per effetti collaterali (solo in un caso l'effetto collaterale era considerato farmaco correlato)*

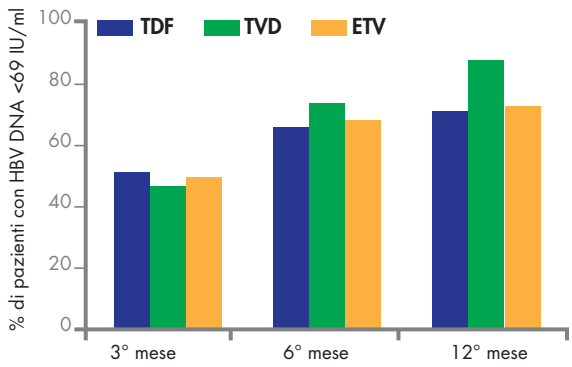
f comprende il solo paziente che ha raggiunto l'endpoint primario dopo rescue con TDF+FTC

"Lo studio non ha evidenziato effetti collaterali di tipo nefrologico specificatamente correlati a tenofovir nei pazienti con malattia scompensata da HBV"

Commento

Il trattamento dei pazienti con cirrosi scompensata HBV correlata rappresenta ancora oggi una sfida importante: è un trattamento urgente, deve essere fatto in centri ad alta specializzazione e, in caso di pazienti con meno di 65 anni e senza evidenti controindicazioni al trapianto di fegato, in stretta collaborazione con un centro di trapianto di fegato (1-4). I farmaci antivirali di prima e seconda generazione, lamivudina ed adefovir, non sono più raccomandati nel trattamento di pazienti naive, soprattutto in pazienti con cirrosi scompensata dove la rapidità di azione e l'elevata barriera genetica sono requisiti indispensabili. Per queste caratteristiche gli analoghi di terza generazione, quali ETV e TDF, dovrebbero rappresentare le opzioni terapeutiche migliori, come suggerito da tutte le linee guida internazionali (1-4). Mentre l'efficacia e la sicurezza di ETV nei pazienti con cirrosi scompensata è già stata dimostrata sia da studi randomizzati controllati che da studi di pratica clinica (5,6), mancavano dati sulla sicurezza ed efficacia di TDF. Come atteso da un farmaco potente e ad elevata barriera genetica, la maggior parte dei pazienti trattati con TDF ha avuto una soppressione della replicazione virale, con normalizzazione delle transaminasi ed in alcuni casi anche la sieroconversione ad anti-HBe, il tutto accompagnato da un miglioramento clinico misurato come riduzione degli score sia di Child-Pugh che di MELD. Non era così scontato, ed in effetti rappresentava l'endpoint primario dello studio, che la sicurezza di TDF fosse simile a quella di ETV. Infatti, alcuni studi in pazienti HIV positivi hanno associato il trattamento a lungo termine con TDF o TVD ad un rischio, seppur limitato, di insufficienza renale, soprattutto tubulopatia cronica e sindrome

Figura 1. **Risposta virologica durante i 12 mesi di trattamento antivirale con tenofovir (TDF), tenofovir/emtricitabina (TVD) o entecavir (ETV)**



da perdita di fosfati, che nel tempo possono determinare osteoporosi. Inoltre, i pazienti con cirrosi scompensata sono ad elevato rischio di insufficienza renale per la storia naturale della malattia epatica scompensata e per la frequente somministrazione di farmaci diuretici. In questo studio tuttavia non vi è traccia di effetti collaterali di tipo nefrologico specificamente correlati a TDF, nè a livello glomerulare nè tubulare, in accordo a quanto già dimostrato sia dai dati a 5 anni dello studio registrativo che dai dati a 2 anni dello studio di pratica clinica in pazienti naive (7,8).

Sebbene ricco di informazioni utili per i clinici, questo studio tuttavia presenta alcune limitazioni che fanno ritenere questi risultati promettenti ma ancora preliminari. Innanzitutto le caratteristiche di pazienti arruolati non sono tipiche dei pazienti italiani, età media 52 anni, asiatici nel maggior parte dei casi, con 40% circa di pazienti HBeAg positivi, la maggior parte infettati da genotipo B e C, ma soprattutto lo score mediano di Child-Pugh era solo 7 e quello di MELD solo 11; dunque, sono stati arruolati pazienti con malattia moderatamente scompensata.

Da non sottovalutare anche il disegno dello studio che raccoglie solo 45 pazienti nel gruppo TDF e solo 22 casi trattati con ETV, e ne arruola circa il 40% già trattati con lamivudina, condizione questa sconsigliata per la somministrazione di ETV monoterapia. Per non parlare della durata dello studio, solo 48 settimane, e soprattutto della possibilità di rescue precoce, entro la settimana 12, dei pazienti con viremia residua che, pur non modificando i tassi di sicurezza in quanto la rescue prevedeva sempre l'utilizzo di TDF in monoterapia o in combinazione con FTC, può aver influito sui tassi di risposta virologica.

"La soppressione della replicazione virale, ottenuta nella maggior parte dei pazienti trattati con tenofovir, è stata accompagnata dal miglioramento dei parametri clinici"

Pietro Lampertico
UO di Gastroenterologia I, Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico, Università degli Studi di Milano

Riferimenti bibliografici:
1. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B. *J Hepatol 2009; 50:227-242.*
2. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology 2009; 50: 661-662.*
3. Liaw YF, Kao JH, Piratvisuth T, et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2012 update. *Hepatol Int 2012 in press.*
4. 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(4):259-65.*
5. Liaw YF, Raptopoulou-Gigi M, Cheinquer H, et al. Efficacy and safety of entecavir versus adefovir in chronic hepatitis B patients with hepatic decompensation: a randomized open-label study. *Hepatology 2011; 54:91-100.*
6. Shim JH, Lee HC, Kim KM, Lim YS, Chung YH, Lee YS, Suh DJ. Efficacy of entecavir in treatment-naïve patients with hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis. *J Hepatol 2010; 52(2):176-82.*
7. Marcellin P, Buti M, Gane EJ, et al. Five years of treatment with tenofovir DF (TDF) for chronic hepatitis B (CHB) infection is associated with sustained viral suppression and significant regression of histological fibrosis and cirrhosis. *Hepatology 2011; 54(Suppl 1): Abstract 1375.*
8. Lampertico P, Soffredini R, Viganò M, et al. 2 year effectiveness and safety of tenofovir in 302 NUC-naive patients with chronic hepatitis B: a multicenter European study in clinical practice. *Hepatology 2011; 54 (Suppl 1):Abstract 1433.*

Ruolo del monitoraggio quantitativo di HBsAg nei pazienti con epatite cronica B in corso di terapia con analoghi

Quantitative hepatitis B surface antigen levels in patients with chronic hepatitis B after 2 years of entecavir treatment.
Fung J, Lai C-L, Young J, Wong DK, Yuen J, Seto WK, and Yuen MF.
Am J Gastroenterol 2011; 106(10):1766-73.

EXTENDED ABSTRACT

Il ruolo del monitoraggio quantitativo dell'HBsAg nei pazienti in trattamento a lungo termine con analoghi nucleos(t)idici rimane controverso: nel presente lavoro *Fung J et al.* hanno correlato la variazione dei livelli di HBsAg con la risposta al trattamento con entecavir (0.5 mg/die) mantenuto per 2 anni in una coorte di 166 pazienti affetti da epatite cronica B, 68 dei quali HBeAg positivi.

Gli autori hanno correlato i livelli di HBsAg al basale, ad 1 e 2 anni dall'inizio del trattamento con i valori delle transaminasi, di HBV DNA, l'età dei pazienti e la risposta al trattamento. In un sottogruppo di 96 pazienti è stato possibile anche correlare la cinetica precoce (caduta dell'HBsAg a 12 e 24 settimane) con la risposta virologica.

Complessivamente, nel corso del trattamento si è osservata una significativa riduzione dei livelli di HBsAg, che sono passati da valori mediani di 337,74 UI/ml a 2316,5 UI/ml dopo il primo anno e a 1903,0 UI/ml dopo il secondo (P<0.001).

L'analisi in base allo stato HBeAg/anti-HBe ha dimostrato come una caduta significativa dei livelli di HBsAg sia avvenuta esclusivamente per i pazienti HBeAg positivi, mentre per i pazienti HBeAg negativi la riduzione dell'HBsAg non è stata tale da raggiungere la significatività statistica (*tabella 1*). In nessun paziente si è osservata la perdita dell'HBsAg.

Al basale era presente una correlazione positiva, statisticamente significativa, fra i livelli di HBV DNA e ALT. Tale correlazione si è ridotta in corso di trattamento fino a perdersi al secondo anno di terapia. Al contrario, la correlazione inversa fra livelli di HBsAg ed età si è mantenuta durante tutto il trattamento (coefficiente di correlazione - 0.429, - 0.336, e - 0.372, P < 0.001).

Dopo 2 anni di trattamento, nel 30% dei pazienti si è osservata una riduzione dei livelli di HBsAg ≥ 0.5 log, nel 61% dei pazienti i valori sono rimasti stabili o comunque si sono ridotti meno di 0.5 log, mentre nel 9% hanno avuto un incremento ≥ 0.5 log. Non si è osservata alcuna correlazione fra la caduta dei livelli di HBsAg nei primi 6 mesi di trattamento e la risposta a lungo termine intesa come non dosabilità dell'HBV DNA (ottenuta nel 91% dei pazienti) e sieroconversione HBeAg/anti-HBe (osservata nel 37% dei casi).

In conclusione, nello studio di *Fung et al*, la maggioranza dei pazienti trattati con entecavir per 2 anni non ha dimostrato una riduzione significativa dell'HBsAg nonostante la piena inibizione della replicazione virale.

Sulla base di questi dati, gli autori sollevano dubbi sull'utilità del monitoraggio quantitativo dell'HBsAg in corso di trattamento con analoghi nucleos(t)idici.

"Il ruolo del monitoraggio quantitativo dell'HBsAg nei pazienti in trattamento con analoghi nucleos(t)idici non ha ancora una corretta collocazione"

Tabella 1. **Risultati biochimici, virologici e sierologici, anno 1 e anno 2**

Parametri	Basale	Anno 1	Anno 2
Biochimici			
Bilirubina (μmol/l)*,t	**14,5 (1-261)**	**13 (4-51)**	**12 (3-52)**
AST (U/l),t**	**59,5 (22-2,067)**	**27 (13-82)**	**27 (11-101)**
ALT (U/l),t**	**92,5 (23-3,000)**	**28 (4-123)**	**27 (4-180)**
Albumina (g/l),t**	**42 (22-50)**	**44 (30-51)**	**44 (30-50)**
Virologici			
HBV DNA (UI/ml),t**	**$5,4x10^6$ ($163-1,4x10^{15}$)**	**12 (12-17.344)**	**12 (12-7.124)**
Livelli di HBsAg			
Complessivo			
HBsAg (UI/ml)**,t	**3.377 (0-431.587)**	**2.317 (0-200.066)**	**1.903 (0-145.827)**
Pazienti HBsAg+			
HBsAg (UI/ml)**,t	**9.185 (0-431.587)**	**4.317 (0-200.066)**	**3.026 (0-60.362)**
Pazienti HBsAg-			
HBsAg (UI/ml)***,t	**2.149 (0-317.979)**	**1.613 (16-17.940)**	**1.458 (0-145.827)**

ALT=*alanina aminotransferasi;* **AST**=*aspartato aminotransferasi;* **HBeAg**=*antigene e dell'epatite B;* **HBsAg**=*antigene di superficie dell'epatite B;* **HBV**=*virus epatite B;* **t** = *Le variabili continue sono espresse come valori mediani (range). *P=0.001; **P<0.001; ***P=0.140*

Commento

Il lavoro di Fung et al. è in accordo con numerosi studi precedenti che hanno dimostrato come la riduzione dell'HBsAg in corso di trattamento con analoghi sia lenta, nonostante l'ele-

vata efficacia in termini di controllo della replicazione virale (1). Alcuni studi hanno cercato di stimare il tempo necessario ad ottenere la perdita dell'HBsAg in corso di trattamento con analoghi e sulla base della riduzione osservata durante i primi anni di trattamento ipotizzano tempi variabili dai 10 ai 40 anni (2).
Ciò consegue alla modalità d'azione degli analoghi che bloccano la retrotrascrizione del pregenoma ma non agiscono sul cccDNA e non modificano i meccanismi che presiedono alla sintesi dell'HBsAg: tutto ciò rende ragione della dissociazione osservata fra riduzione dell'HBV DNA e dell'HBsAg (1). Tale dissociazione si conferma non solo all'inizio del trattamento, ma anche una volta che sia stata raggiunta una piena inibizione della replicazione virale, infatti il monitoraggio quantitativo dell'HBsAg dimostra come a fronte di pari risposta in termini di abbattimento dei livelli sierici di HBV DNA solo una percentuale relativamente modesta di pazienti (30% nello studio di Fung) dimostra una riduzione significativa dell'HBsAg. Ciò fa ipotizzare che la capacità di giungere ad un più completo controllo dell'infezione sia un evento che si realizza (quantomeno in tempi brevi) solo in un sottogruppo di pazienti.
E' possibile che ciò consegua ad un diverso stato di attivazione immunologica presente nel paziente: in effetti, uno studio recente ha messo in relazione la riduzione dei livelli di HBsAg e la sua perdita in corso di trattamento con analoghi ai livelli al basale di IFN-inducible protein 10 (IP10), una proteina che correla con lo stato di attivazione del sistema interferonico endogeno (3).
Dalle premesse fatte si evince come il monitoraggio quantitativo dell'HBsAg potrebbe essere utile nell'identificare il sottogruppo di pazienti, con più elevata probabilità di raggiungere la perdita dell'HBsAg durante il trattamento con analoghi. Ciò non è stato osservato da Fung et al, ma il periodo di osservazione è stato piuttosto breve. Inoltre lo studio è stato condotto su pazienti asiatici, quindi con infezione di lunga durata, verosimilmente acquisita in epoca perinatale e sostenuta prevalentemente dai genotipi B e C. Le caratteristiche dell'infezione nella popolazione analizzata potrebbero condizionare l'esito del trattamento soprattutto a breve-medio termine quando si consideri un obiettivo quale la perdita dell'HBsAg.
In conclusione, nei pazienti con epatite cronica B in trattamento con analoghi nucleos(t)idici la misura quantitativa dell'HBsAg deve ancora trovare la sua corretta collocazione: sicuramente, sulla base dei dati disponibili non vi è razionale al monitoraggio ravvicinato nel primo anno di terapia; di potenziale rilevanza è invece il monitoraggio annuale, che potrebbe permettere di identificare i soggetti con più elevata probabilità di perdita dell'HBsAg nel lungo termine.

"Sicuramente il monitoraggio ravvicinato non ha un razionale di impiego, mentre il monitoraggio su base annuale potrebbe permettere di identificare i pazienti con più elevata probabilità di perdere l'HBsAg nel lungo termine"

Maurizia Brunetto
Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana,
Università degli Studi di Pisa

Riferimenti bibliografici:
1. Chan HL-Y, Thompson A, Martinot-Peignoux M et al. Hepatitis B surface antigen quantification: Why and how to use it in 2011 - A core group report. *Journal of Hepatology 2011, 55:1121-1131.*
2. Zoutendijk R, Hansen BE, van Vuuren AJ et al. Serum HBsAg decline during long-term potent nucleos(t)ide analogue therapy for chronic hepatitis B and prediction of HBsAg loss. *J Infect Dis. 2011;204(3):415-8.*
3. Jaroszewicz J, Ho H, Markova A et al. Hepatitis B surface antigen (HBsAg) decrease and serum interferon-inducible protein-10 levels as predictive markers for HBsAg loss during treatment with nucleoside/nucleotide analogues. *Antivir Ther. 2011; 16(6):915-24.*

Emergenza di mutazioni del gene S dell'HBV in pazienti con sieroconversione ad anti-HBs indotta da terapia

Emergence of hepatitis B virus S gene mutants in patients experiencing hepatitis B surface antigen seroconversion after peginterferon therapy.
Hsu CW e Yeh CT. *Hepatology 2011; 54(1):101-8.*

EXTENDED ABSTRACT

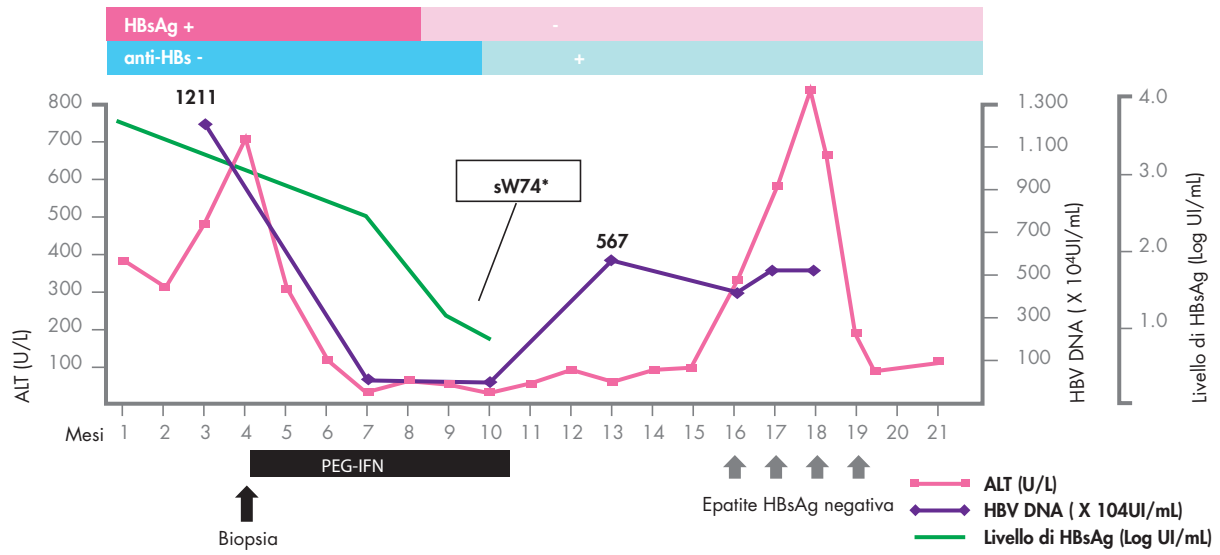
Nello studio di *Hsu e Yeh*, 245 pazienti con epatite cronica da HBV sono stati trattati con interferone peghilato (PEG-IFN) per 48 settimane, 8 pazienti (3,2%) hanno ottenuto clearance dell'HBsAg con sieroconversione ad anti-HBs. Ciò nonostante, 2 di questi pazienti rimanevano viremici con livelli di HBV DNA sierico compresi tra 2 e 4 x 10^4 UI/mL. Durante il follow up post-terapia entrambi i pazienti sono rimasti HBsAg negativi; i valori delle ALT si sono mantenuti normali in un paziente che aveva livelli di HBV DNA superiori a 4 log, mentre nell'altro paziente, dopo 7 mesi dalla fine della terapia, si è osservato un flare epatitico con ALT oltre 20 volte la norma e livelli di HBV DNA sierico superiori a 7 log *(figura 1)*. Nei campioni di siero HBsAg negativi sono state rilevate, con la tecnica di "pirosequenziamento diretto", mutazioni del gene S e, in particolare, sono state scelte per le ulteriori analisi le mutazioni sT125A e sW74* collocate nella regione determinante "a". I prodotti estratti con PCR sono stati clonati in un plasmide utilizzato come vettore e sono stati sequenziati 7 cloni. La sequenza mutata è stata osservata nei campioni di siero HBsAg negativi, ma non nei campioni di siero HBsAg positivi dei 2 pazienti. Per la caratterizzazione fenotipica dell'HBsAg dei 2 cloni mutati, i plasmidi sono stati transfettati in cellule Huh-7 e, con una "northern blot analisys", sono state trovate elevate quantità di mRNA nelle cellule transfettate con il plasmide che conteneva le sequenze mutate. Infine con una tecnica di immunofluorescenza che utilizzava anticorpi policlonali anti-HBs sono stati rilevati HBs antigeni con le mutazioni sT125A e sW74*.

"L'emergenza di mutazioni del gene S che codifica per l'HBsAg è stata descritta in due pazienti che, nonostante la sieroconversione ad anti-HBs dopo terapia con interferone, mantenevano livelli rilevabili di HBV DNA"

Commento

La negativizzazione dell'HBsAg con sieroconversione ad anti-HBs indica la guarigione dell'infezione acuta da HBV ed è l'obiettivo "ideale" della terapia antivirale. In alcuni soggetti dopo la sieroconversione è ancora possibile rile-

Figura 1. **Decorso clinico del paziente numero 2. Dopo la fine della terapia l'HBsAg era persistentemente negativo, ma l'emergenza della mutazione del gene S veniva seguita da una riattivazione epatitica con incremento dei livelli sierici dell'HBV-DNA**



[Emergenza di mutazioni del gene S dell'HBV in pazienti con sieroconversione ad anti-HBs indotta da terapia. *Commento di V. Di Marco*]

vare livelli di HBV DNA comparabili a quelli dei pazienti con infezione cronica HBsAg positiva. Questo fenomeno è dovuto all'emergenza di mutazioni del gene S (escape mutant) che codifica per l'HBsAg. Le alterazioni della struttura dell'HBsAg non ne permettono il riconoscimento da parte dei correnti test commerciali. Questa "falsa infezione occulta da HBV" (1) può essere un evento spontaneo o indotto dalla terapia antivirale. In alcuni bambini sottoposti alla vaccinazione contro l'epatite B, è possibile un'infezione con "escape mutant" di HBV anche in presenza di anticorpi anti-HBs (2). Ceppi virali con "escape mutant" del gene S sono stati dimostrati nei carrier cronici di HBV dopo la negativizzazione di HBsAg e la comparsa di anticorpi anti-HBs (3). I carrier di HBV con "escape mutant" possono teoricamente trasmettere l'infezione con la trasfusione di sangue o avere una riattivazione virologica in corso di terapie immunosoppressive (4).

Infine questo evento virologico, raro ma particolarmente interessante, è stato documentato in corso di terapie antivirali. Oltre ai 2 casi riportati nell'articolo commentato, un altro studio di trattamento a lungo termine con lamivudina ha permesso di documentare tra gli 11 pazienti che ottenevano la clearance dell'HBsAg, la presenza di una mutazione (P120A) del gene S in 6 pazienti che avevano livelli rilevabili di HBV DNA nel siero (5).

"E' quindi opportuno ricercare l'HBV DNA nei mesi successivi la sieroconversione ad anti-HBs indotta da farmaci e in caso di riattivazione biochimica"

In conclusione, nei pazienti con infezione cronica da HBV, la negativizzazione dell'HBsAg con comparsa di anti-HBs spontanea o in corso di terapia antivirale, generalmente corrisponde alla clearance virale completa e sostenuta. Alcuni pazienti possono sviluppare mutazioni del gene S e mantenere elevati livelli di HBV DNA sierico in assenza dell'HBsAg.

E' opportuno eseguire la ricerca dell'HBV DNA sierico almeno una volta nei mesi successivi alla sieroconversione indotta da farmaci e in caso di una riattivazione biochimica anche dopo un'accertata sieroconversione.

Vito Di Marco
Sezione di Gastroenterologia, Di. Bi.M.I.S., Università di Palermo

Riferimenti bibliografici:

1. Raimondo G, Allain JP, Brunetto MR et al. Statements from the Taormina expert meeting on occult hepatitis B virus infection. *J Hepatol 2008;49:652-7.*
2. Cooreman MP, Leroux-Roels G, Paulij WP. Vaccine and hepatitis B immune globulin-induced escape mutations of hepatitis B virus surface antigen. *J Biomed Sci 2001;8:237-247.*
3. Yamamoto K, Horikita M, Tsuda F, et al. Naturally occurring escape mutants of hepatitis B virus with various mutations in the S gene in carriers seropositive for antibody tohepatitis B surface antigen. *J Virol 1994;68:2671-2676.*
4. Carman WF, Korula J, Wallace L et al. Fulminant reactivation of hepatitis B due to envelope protein mutant that escaped detection by monoclonal HBsAg ELISA. *Lancet 1995; 345:1406-1407.*
5. Hsu CW, Yeh CT, Chang ML, Liaw YF. Identification of a hepatitis B virus S gene mutant in lamivudine-treated patients experiencing HBsAg seroclearance. *Gastroenterology 2007;132:543-550.*

Nuovo modello animale di coinfezione HBV/HDV per lo studio dei meccanismi di interazione virale e per la valutazione farmacologica preclinica

Human chimeric uPA mouse model to study hepatitis B and D virus interactions and preclinical drug evaluation.
Lütgehetmann M, Mancke LV, Volz T, Helbig M, Allweiss L, Bornscheuer T, Pollok JM, Lohse AW, Petersen J, Urban S, Dandri M.
Hepatology 2012; 55(3):685-94. Epub 2011 Oct 26.

EXTENDED ABSTRACT

In questo studio è stato utilizzato il modello del topo uPA/SCID per studiare *in vivo* l'infezione Delta e l'interazione HBV/HDV e valutare la capacità di Myrcludex-B, inibitore dell'ingresso di HBV negli epatociti, di prevenire la coinfezione HBV/HDV.

I risultati dello studio dimostrano che, sia nei topi naive (coinfezione HBV/HDV) che in quelli cronicamente infettati con HBV (HDV superinfezione), l'infezione Delta si realizza con elevata efficienza e si associa ad una riduzione dell'attività replicativa di HBV. Infatti, nei topi con HDV superinfezione, la viremia HBV presenta un declino, mentre nei topi HBV/HDV coinfetti i livelli della viremia HBV e del cccDNA intraepatico ed il numero di epatociti HBcAg positivi risultano significativamente più bassi rispetto a quelli osservati nei topi monoinfetti *(figura 1)*.

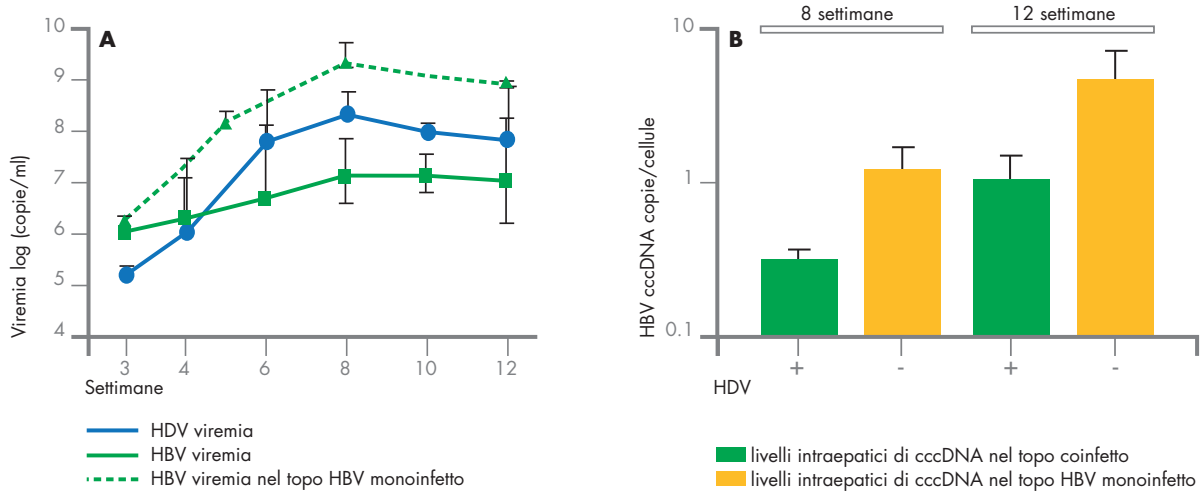
Nel setting della coinfezione HBV/HDV, la maggior parte degli epatociti umani risulta positiva all'immunoistochimica per HDAg prima ancora della completa diffusione di HBV, confermando che HDV può replicare all'interno degli epatociti anche in assenza del virus B. Infine, il pre-trattamento con l'inibitore dell'ingresso di HBV Myrcludex B, è in grado di prevenire efficientemente sia l'infezione da HBV che l'infezione Delta *in vivo (figura 2)*.

"Il nuovo modello animale ha permesso di ampliare le conoscenze della cinetica di HDV in vivo e di studiarne l'interazione con HBV in assenza di risposte immuni adattative"

Commento

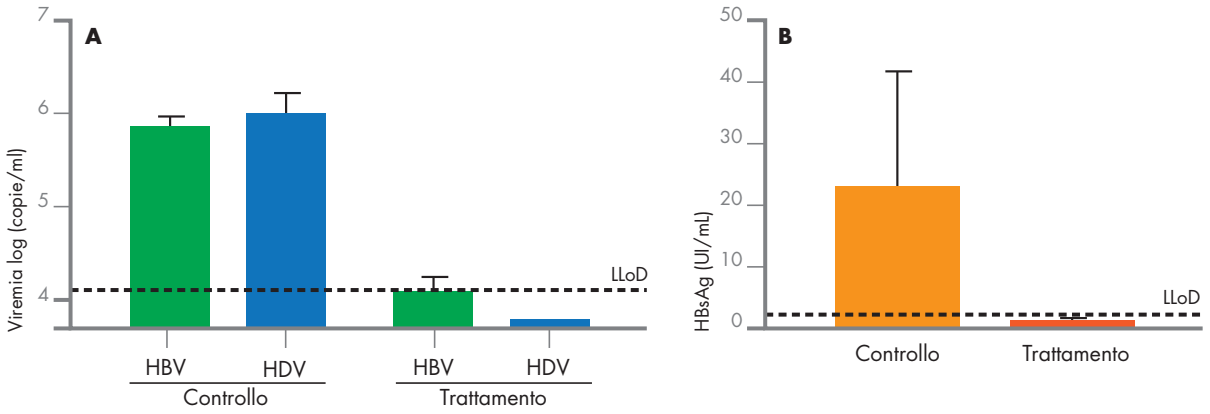
Il virus dell'epatite Delta (HDV) è un virus difettivo che dipende dalla funzione helper di HBV dal quale riceve il rivestimento esterno o envelope. L'epatite cronica HDV-correlata è caratterizzata da una frequente progressione verso la cirrosi e da una scarsa risposta alla terapia con interferone alfa, mentre non è per nulla sensibile all'azione antivirale degli analoghi nucleosidici/nucleotidici. La mancanza di piccoli modelli animali ha ostacolato lo studio in vivo dell'infezione Delta e la valutazione preclinica di farmaci con attività anti-HDV. Il merito di questo lavoro è di aver stabilito un nuovo modello animale, il topo uPA/SCHID con "fegato umanizzato", ossia con fegato ricostituito con epatociti umani, che ha permesso di ampliare le conoscenze della cinetica dell'infezione Delta in vivo, di studiare l'interazione con HBV in assenza di risposte immuni adattative e di valutare l'efficacia di nuovi farmaci anti-HDV, come Myrcludex-B, pre-S1 peptide, potente inibitore dell'ingresso di HBV negli epatociti.

Figura 1. **Coinfezione HBV/HDV nel topo uPA/SCID**



[Nuovo modello animale di coinfezione HBV/HDV per lo studio dei meccanismi di interazione virale e per la valutazione farmacologica preclinica. *Commento di T. Santantonio*]

Figura 2. **Livelli di viremia HBV, HDV (A) e livelli sierici di HBsAg (B) nei topi trattati con Myrcludex-B e nei controlli**



Negli esperimenti di coinfezione un risultato interessante è che la replicazione intracellulare di HDV avviene più rapidamente di quella di HBV, indicando che quest'ultimo non è necessario per la replicazione di HDV.
Lo studio della replicazione di HBV e HDV sia nel siero che nel fegato negli esperimenti di superinfezione e coinfezione ha permesso di documentare l'elevata efficienza dell'infezione Delta e l'effetto inibente di HDV sulla replicazione di HBV. Gli autori suggeriscono che la competizione delle proteine nucleari di HDV con i nucleocapsidi di HBV per le stesse proteine dell'envelope riduca la produttività di HBV, spiegando così la riduzione della viremia HBV nel setting della superinfezione e la più lenta cinetica di espansione dell'infezione B nel setting della coinfezione.
Un aspetto interessante dello studio è la dimostrazione che il trattamento dei topi naive con Myrcludex-B, potente e ben caratterizzato inibitore dell'ingresso di HBV negli epatociti, previene in vivo l'infezione HDV "de novo". Rimane, tuttavia, da verificare se l'uso di farmaci capaci di inibire la reinfezione degli epatociti da utilizzare in combinazione con interferone alfa, possa essere un efficace approccio terapeutico nel paziente con infezione cronica Delta.

"Un altro aspetto interessante è la dimostrazione dell'efficacia di un inibitore dell'ingresso di HBV di prevenire l'infezione da HBV e l'infezione delta in vivo"

Teresa Santantonio
Clinica di Malattie Infettive, Università degli Studi, Foggia

Riferimenti bibliografici:
1. Pollicino T, Raffa G, Santantonio T, et al. Replicative and transcriptional activities of hepatitis B virus in patients coinfected with hepatitis B and hepatitis delta viruses. *J Virol 2011;85:432-439.*
2 Williams V, Brichler S, Radjef N, et al. Hepatitis delta virus proteins repress hepatitis B virus enhancers and activate the alpha/beta interferon-inducible MxA gene. *J Gen Virol 2009;90:2759-2767.*
3. Schaper M, Rodriguez-Frias F, Jardi R, et al. Quantitative longitudinal evaluations of hepatitis delta virus RNA and hepatitis B virus DNA shows a dynamic, complex replicative profile in chronic hepatitis B and D. *J Hepatol 2010;52:658-664.*

Infezione da virus E nei riceventi di trapianto di organo solido

Factors associated with chronic hepatitis in patients with hepatitis E virus infection who have received solid organ transplants.
Kamar N, Garrouste C, Haagsma EB, Garrigue V, Pischke S, Chauvet C, Dumortier J, Cannesson A, Cassuto-Viguier E, Thervet E, Conti F, Lebray P, Dalton HR, Santella R, Kanaan N, Essig M, Mousson C, Radenne S, Roque-Afonso AM, Izopet J, Rostaing L.
Gastroenterology 2011; 140:1481-9.

EXTENDED ABSTRACT
L'infezione da virus dell'epatite E (HEV) può cronicizzare nei riceventi di trapianto di organo solido. Tuttavia i fattori che determinano la cronicizzazione e l'esito di tale infezione non sono noti. Gli autori hanno eseguito una analisi retrospettiva in 17 centri trapianto in Europa e Nord America, relativa allo sviluppo di infezione cronica da HEV ed al connesso outcome del trapianto. Sono stati identificati 85 riceventi di trapianto di organo solido con infezione cronica da HEV, definita sulla base della positività di HEV RNA nel siero o nelle feci per almeno 6 mesi e di persistente elevazione degli enzimi epatici. Di questi, il 65,9% ha sviluppato una epatite cronica. I fattori associati con questo esito all'analisi univariata sono risultati essere: un trapianto di fegato di recente esecuzione, bassi livelli di enzimi epatici, di creatininemia ed una immunosoppressione primaria a base di tacrolimus piuttosto che a base di ciclosporina A.
Alla analisi multivariata l'uso di tacrolimus (odds ratio 1.87, IC 95% 1.49-1.97, p= 0,04) e bassi livelli di piastrine (odds ratio 1.02, IC 95% 1.001-1.1, p=0.04) sono risultati essere gli unici fattori indipendenti di sviluppo di epatite cronica HEV-relata. Nel 32,1% di questi casi si è ottenuta l'eliminazione dell'infezione da HEV dopo riduzione della immunosoppressione.
In conclusione, l'infezione da HEV nel ricevente di trapianto di organo solido cronicizza in più del 60% dei casi. La cronicizzazione è favorita dall'uso di tacrolimus, e scompare in più del 30% dei casi dopo riduzione della terapia immunosoppressiva.

Commento
*L'epatite virale E è una infezione dovuta ad un virus ad RNA single-stranded, identificato per la prima volta nel 1983 e successivamente clonato nel 1991 (1), del quale si conoscono 4 genotipi: i genotipi 1 e 2 sono riscontrati solo nell'uomo, mentre i genotipi 3 e 4 sono presenti sia in primati che in non primati. In particolare, il genotipo 3 è ritenuto essere presente in non primati ma capace di infettare occasionalmente l'uomo, ed è quindi considerato responsabile di una zoonosi. I genotipi HEV 1 e 2 sono principalmente trasmessi per via feco-orale e sono endemici in molti paesi in via di sviluppo, ove sono tra i maggiori responsabili di epatiti acute self-limiting. L'infezione può tuttavia evolvere in epatite fulminante in corso di gravidanza o determinare il peggioramento del decorso di una epatopatia cronica concomitante. Il genotipo 3 è stato spesso riscontrato nelle popolazioni occidentali, sia in Nord America che in Europa, dove sembra essere principalmente trasmesso attraverso l'ingestione di carni crude di animali infetti, come anche in Giappone (2). L'incidenza di epatite da HEV sembra essere in aumento nel mondo occidentale. In Gran Bretagna il 9.1% dei pazienti ospedalizzati per epatite acuta sono stati riscontrati positivi per HEV IgG (3). In un recente studio condotto in Sicilia su casi di 55 epatite acuta, 321 pazienti con epatopatie croniche e 54 controlli, è stata osservata la presenza di anticorpi anti-HEV di tipo IgG rispettivamente nel 6% delle epatiti acute criptogenetiche, nel 5,7% dei pazienti italiani con epatopatie cronica e nel 3,7% dei controlli (4). Dati simili sono stati rilevati anche in Italia settentrionale (5) e centrale (6), il che sottolinea che anche nel nostro paese tale infezione è tutt'altro che rara. Peraltro è possibile che anche in Italia esistano enclavi geografiche con più alta prevalenza dell'infezione da genotipo 3, come è stato osservato in Francia nella regione pirenaica intorno a Tolosa (7). In questo contesto, grande rilievo ha avuto nel 2008 il riscontro, successivamente più volte confermato, della cronicizzazione dell'infezione da HEV nel ricevente di trapianto d'organo solido (fegato o rene), da parte di un gruppo di ricercatori francesi (8). Questi autori riportarono che sino a circa il 60% delle infezioni da HEV può cronicizzare nell'ospite immuno-compromesso, potendo esitare nell'insorgenza di cirrosi, evenienza che sembra essere peculiare del genotipo 3.
Il nuovo lavoro di Kamar et al. riporta i dati relativi alla più ampia coorte nota di pazienti trapiantati con cronicizzazione di infezione di HEV. Questo studio non solo conferma le precedenti evidenze, riscontrando il 65,9% di cronicizzazione dell'infezione da HEV nei riceventi di*

"Vista la non trascurabile prevalenza dell'infezione da HEV anche in occidente, i risultati dello studio hanno importanti implicazioni cliniche soprattutto nel campo del trapianto di fegato"

[Infezione da virus E nei riceventi di trapianto di organo solido. *Commento di M. Angelico*]

organo solido, ma mostra anche che il 14,3% dei pazienti con infezione cronica da HEV ha successivamente sviluppato una cirrosi. Lo studio ha identificato attraverso l'analisi multivariata potenziali fattori di evoluzione dell'epatite cronica da HEV verso la cirrosi, ed in particolare: una migliore funzione renale, un minor numero basale di piastrine e l'immunosoppressione con tacrolimus piuttosto che con ciclosporina A. Mentre i primi due predittori potrebbero essere espressione di errori di selezione, è possibile che la ciclosporina A eserciti effettivamente in vivo un'azione antivirale, analogamente a quanto osservato in vitro in epatociti infettati con HCV.
Il lavoro di Kamar et al. ha rilevanti potenziali implicazioni cliniche nel campo del trapianto di fegato, un ambito nel quale sinora non si è dato molto peso a questa infezione, il cui screening non fa parte delle indagini di screening protocollare pre-trapiantologico (sia del donatore che del ricevente) nella maggior parte dei centri trapianto. Sembra infatti opportuno, vista la rilevanza clinica dei dati e la non trascurabile prevalenza dell'infezione da HEV in occidente tra soggetti che non hanno soggiornato in paesi in via di sviluppo, che la ricerca di anticorpi anti-HEV debba essere introdotta nello screening pre- e post-trapiantologico di routine. Non solo, nei pazienti trapiantati con evidenza di epatite acuta o cronica di causa indeterminata, dovrebbe probabilmente essere raccomandata la ricerca diretta di HEV RNA. Pare anche opportuno raccomandare a tutti pazienti trapiantati, o comunque immunosoppressi, di astenersi dal mangiare cacciagione, pesce o carni crude.
E', infine, possibile ipotizzare che l'infezione, pregressa o de novo, da HEV, possa rendere conto di taluni quadri clinici di difficile interpretazione, caratterizzati da rapido deterioramento della malattia epatica in pazienti senza infezioni virali note, come anche in pazienti coinfetti con HBV o HCV. Insomma, come sempre accade di fronte ad una nuova scoperta, è possibile che siamo solo all'inizio di un nuovo capitolo, il resto forse dovrà ancora essere scoperto.

"La ricerca di anticorpi anti-HEV dovrebbe rientrare nello screening pre e post-trapiantologico, così come dovrebbe essere ricercato l'HEV RNA nei pazienti trapiantati con epatite acuta o cronica di causa indeterminata"

Mario Angelico
Dipartimento di Medicina Interna, Cattedra di Gastroenterologia, Università di Roma Tor Vergata

Riferimenti bibliografici:
1. Baayan MS, Andjaparidze AG, Savinskaya SS et al. Evidence for a virus in non-A, npn-B hepatitis transmitted via the fecal-oral route. *Intervirology 1983, 20:23-31.*
2. Aggarwal R, Naik S. Epidemiology of hepatitis E: current status. *J Gastroenterol Hepatol 2009; 24.1484-1493.*
3. De Silva S, Hassan-Ibrahim MO, Austin M et al. Hepatitis E infection is an under recognized caus of acute decompensation in patients with chronic liver disease. *Dig Liver Dis 2012, in press.*
4. Cacciola I, Messineo F, Cacopardo B et al. Hepatitis E virus infection as a cause of acute hepatitis in Southern Italy. *Dig Liver Dis 2011, 43: 996-1000.*
5. Romanò L, Paladini S, Tagliacarne C et al. Hepatitis E in Italy: a long-term prospective study. *J Hepatol 2011; 54:34-40.*
6. La Rosa G, Mucillo M, Spuri Vennarucci V et al. *J Gen Virol 2011; 92: 1617-1626.*
7. Mansuy JM, Legrand-Abravanel F, Calot JP, et al. High prevalence of anti-hepatitis E virus antibodies in blood donors from South West France. *J Med Virol 2008; 80:289-293.*
8. Kamar N, Selves J, Mansuy J-M, et al. Hepatitis E virus and chronic hepatitis in organ-transplant recipients. *N Engl J Med 2008; 358.811-817.*

European AIDS Clinical Society (EACS) Conference

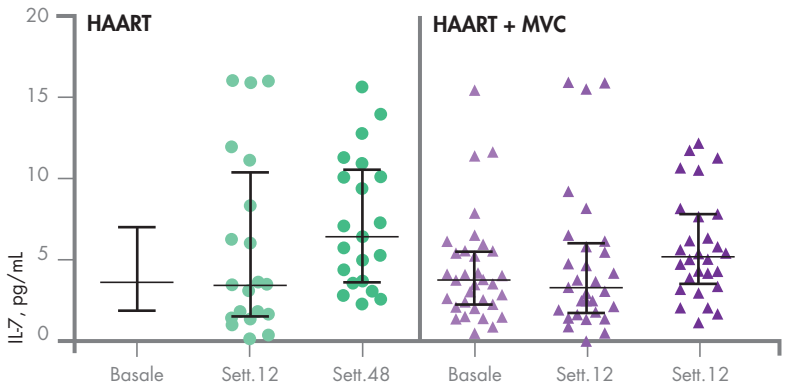
Belgrado, 12-15 ottobre 2011

I nostri inviati hanno seguito i lavori scientifici a Belgrado: ecco una sintesi di alcune delle presentazioni più interessanti.

Terapia antiretrovirale

L'aggiunta di maraviroc può far recuperare cellule CD4, nei pazienti con scarsa risposta immunologica: questo il risultato di due studi, uno francese *(Cuzin L, Abstract PS1/6*), ed uno italiano *(Rusconi S, Abstract PS1/7)*, condotti rispettivamente in 57 e 96 soggetti multiexperienced. Il nadir di CD4 dei pazienti rifletteva una storia di immunodeficienza severa. Pur non raggiungendo la significatività alle analisi ITT, ma considerando solo la popolazione OT (48 soggetti a 24 settimane e 77 pazienti a 48 settimane negli studi francese e italiano rispettivamente), l'aumento di CD4 dopo intensificazione con MVC risultava significativo (p=0.04 nello studio francese e p=0.003 in quello italiano). Inoltre, lo studio italiano, randomizzato, ha dimostrato che l'intensificazione con MVC incrementa la popolazione cellulare CD45RA-CD8+, con un possibile effetto nell'espandere l'immunità cellulo-mediata; la riduzione dei linfociti CD4 attivati è andata in parallelo con un incremento sostanziale dei livelli plasmatici di IL-7, suggerendo il possibile ruolo di MVC nel sostenere l'omeostasi dei linfociti T in periferia *(figura 1)*.

Figura 1. **Livelli plasmatici di IL -7 in corso di intensificazione con MVC**



"Viene suggerito il possibile ruolo dell'antagonista del CCR5 nel sostenere l'omeostasi dei linfociti T in periferia, mediante l'espansione dell'immunità cellulo-mediata e l'aumento dei livelli di IL7"

Menopausa precoce e HIV

Il trial DIDI ha analizzato 352 donne HIV+ di 15 centri clinici italiani (*Cicconi P, Abstract PS 2/5*) e ha confrontato la prevalenza di menopausa precoce (7,6%) con quello della popolazione generale italiana (7,1%); nelle donne con età inferiore a 40 anni tale percentuale era più alta (5,2% verso 1,8%) e ciò è statisticamente correlato con lo stato avanzato di malattia da HIV.

Tumori non AIDS-correlati

La coorte D:A:D, analizzando 176.776 persone/anno (2004-2010) mostra che la prognosi dei pazienti con tumore non AIDS-defining è stabile nel tempo (*Worm SW, Abstract PS 2/1*). In 880 persone (per un totale di 176.000 anni/persona) è stata posta la diagnosi di tumori non AIDS-defining, e tra questi erano prevalenti quello al polmone, il linfoma di Hodgkin e il tumore anale. Dopo 1, 3 e 5 anni dalla diagnosi, la mortalità era rispettivamente del 28.4%, 42.3% e 48%. Tra i fattori correlati alla ridotta sopravvivenza: sesso maschile, tossicodipendenza e fumo.

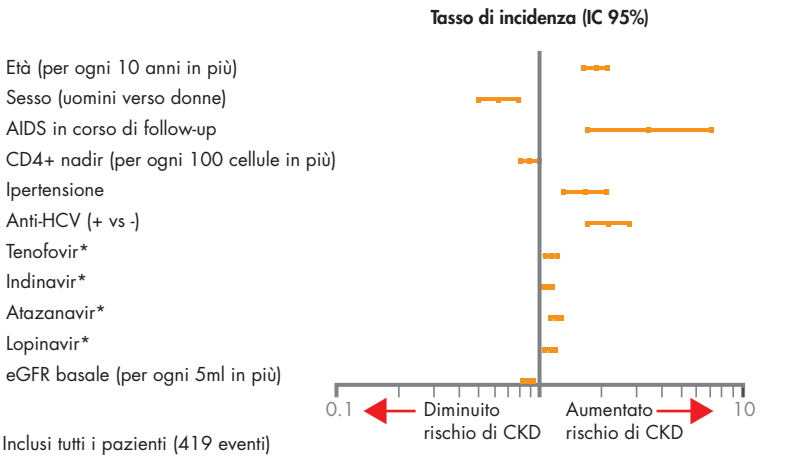
Resistenze

Lo studio SPREAD ha analizzato i dati sulle resistenze di 4.317 soggetti diagnosticati tra il 2002 e il 2007 in 26 paesi europei (*Wensing AMJ, Abstract PS 1/5*). La prevalenza di resistenza trasmessa ai PI è diminuita significativamente (dal 3.9% all'1.6%; p= 0.001), quella agli NRTI è rimasta stabile (attorno al 5%), mentre le resistenze agli NNRTI sono duplicate (dal 2% al 4.1%), in particolare la K103N.

Coinfezione HIV-HCV

La coorte EuroSIDA (*Peters et al. Abstract PS7/7*) ha presentato l'analisi sulla correlazione tra HCV e malattia renale in 8.014 pazienti coinfetti: 1.967 pazienti (24.5%) erano HCV

Figura 2. **Coorte EuroSIDA: progressione verso la malattia renale cronica (CKD) (analisi multivariata)**



* *per ogni anno di esposizione cumulativa*

Peters L, et al. Abstract PS 7/7

ab+ e di questi 972 (49,5%) erano HCV RNA positivi. All'analisi multivariata, i soggetti HCV ab+ avevano il 98% di aumento di incidenza di malattia renale cronica (CKD, definita come eGFR ≤ 60 ml/min/1.73m^2 nei pazienti con eGFR > 60 al basale o come una riduzione del 25% dell'eGFR nei pazienti con eGFR < 60 al basale) se confrontati con gli HCV ab- *(figura 2)*.

I soggetti HCV RNA aviremici (< 615 IU/ml) mostravano un'incidenza di CKD paragonabile agli HCV ab-, mentre i pazienti con viremia rilevabile avevano una maggiore probabilità di sviluppare malattia renale cronica (P < 0.0001). L'infezione cronica da HCV, con carica virale misurabile, risultava un fattore statisticamente associato all'incidenza di CKD, senza alcun legame con il genotipo.

Un altro studio EuroSIDA, che ha verificato le variazioni dei livelli di HCV RNA e i fattori predittivi di progressione di HCV (*Grint D, Abstract PS7/3*), ha dimostrato che la ART può aiutare nel controllo della progressione della patologia epatica, che nei pazienti coinfetti è più rapida. Infatti, la soppressione dell'HIV RNA dopo terapia sembra migliorare possibilità di ottenere l'SVR indirettamente, riducendo i livelli di HCV RNA: una carica virale inferiore al basale è un fattore predittivo di miglior risposta alla terapia.

In pazienti HCV/HIV la ART sembra ridurre la progressione della fibrosi, come dimostrato da uno studio italiano condotto in 1568 pazienti coinfetti (*Fabbiani M, Abstract PS7/2*) che ha utilizzando l'indice FIB4, non invasivo, calcolato sulla base di età del soggetto, livelli di ALT e AST e conta piastrinica. L'analisi multivariata ha dimostrato che i fattori indipendentemente associati a progressione verso uno stadio severo di fibrosi includevano: età avanzata

"Confermata la correlazione tra infezione da HCV e malattia renale cronica: nei pazienti HCVab+ ma con viremia non rilevabile o a bassi livelli, il rischio di sviluppo di malattia renale è basso"

(HR=2.15) e precedenti eventi AIDS-correlati (HR= 1.71); viceversa i fattori predittivi di minor rischio di progressione erano il maggior tempo di permanenza in ART (HR=0.96 per ogni mese aggiuntivo di terapia) e il maggior tempo in controllo virologico con VL < 50 copie/ml (HR=0.97 per ogni mese aggiuntivo).

La variante CC dell'IL28B, che raddoppia le possibilità di risposta al trattamento dell'epatite C nei pazienti non coinfetti da HIV, potrebbe anche quasi raddoppiare il rischio di morte nei pazienti trattati con terapia ART, almeno in soggetti con genotipo 1 e 4, rispetto ai pazienti con varianti CT o TT, come dimostrato in uno studio polacco (*Parczewski M, Abstract PS2/3*) in 484 soggetti coinfetti HIV/HCV, di cui 202 con variante CC, monitorati per 10 anni. Durante il periodo di follow up, sono stati infatti registrati 84 decessi (circa il 17%), 55 dei quali dovuti ad eventi AIDS-correlati; le morti erano significativamente maggiori in pazienti con variante CC (46 soggetti pari al 23% della popolazione dello studio e al 55% dei decessi); l'analisi univariata ha dimostrato che i soggetti con variante CC avevano un rischio di decesso 1.8 volte maggiore (p=0.029).

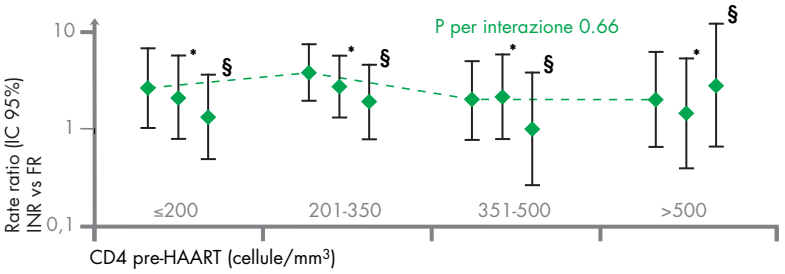
ICONAIncontra2
Milano, 26-27 gennaio 2012

In apertura dell'evento ICONAIncontra2 il professor **Mauro Moroni** e la professoressa **Antonella d'Arminio Monforte** hanno presentato le tappe che hanno portato la coorte ad essere una delle più importanti in Europa e nel mondo. "Grazie ad un database che oggi raccoglie oltre 9.000 pazienti naive arruolati, ad un periodo di osservazione di 15 anni e ad un importante patrimonio biologico, Fondazione ICONA oggi conferma la propria leadership scientifica e le potenzialità dell'infettivologia italiana nel contesto internazionale. Importante il contributo alle collaborazioni intercoorti, tra le quali vanno ricordate la ART Cohort Collaboration, lo studio D:A:D, il progetto COHERE, l'Azione Concertata CASCADE".
L'incontro è stato l'occasione per presentare i risultati degli studi più recenti nelle diverse linee di ricerca (immunologia, virologia/resistenze, tropismo, coinfezioni, regimi terapeutici, tossicità, patologie AIDS e non AIDS-correlate).

Immunologia

Il recente lavoro di *Lapadula G et al* (1) ha avuto l'obiettivo di verificare se la scarsa risposta immunologica alla terapia antiretrovirale (definita come incremento dei CD4+ <20% del valore preterapia, in presenza di una completa soppressione virale) si associ ad aumento del rischio di sviluppare eventi AIDS e non AIDS-correlati.
Lo studio ha dimostrato che i pazienti Immunological non-responders (INR) hanno un aumentato rischio di morte, AIDS e eventi severi non definenti l'AIDS. Sebbene il rischio assoluto di progressione clinica si riduca all'aumentare dei CD4+, l'associazione tra INR e outcome si mantiene nei diversi strati di CD4+ pre-HAART *(figura 1)*. Il valore di CD4+ corrente si conferma un importante fattore associato all'evoluzione clinica, anche per conte CD4+ >200 cellule/mmc.
Tuttavia, l'associazione tra INR e progressione clinica è solo parzialmente spiegata da una più bassa conta di CD4+ corrente: lo stato di INR potrebbe essere una manifestazione di malfunzionamento del sistema immunitario, non completamente descritta dalla conta assoluta dei linfociti T CD4.

Figura 1. **INR si associa ad un rischio più elevato anche nei pazienti con CD4+ pre-HAART > 200/mmc?**



* Corretto per variabili demografiche, diagnosi di AIDS pre-HAART, coinfezione con epatiti, anno di calendario, tipo di HAART e CD4, CD8 e HIV-RNA pre-HAART; **§** Corretto per variabili demografiche, diagnosi di AIDS pre-HAART, co-infezione con epatiti, anno di calendario, tipo di HAART, CD8 e HIV-RNA pre-HAART e CD4 corrente

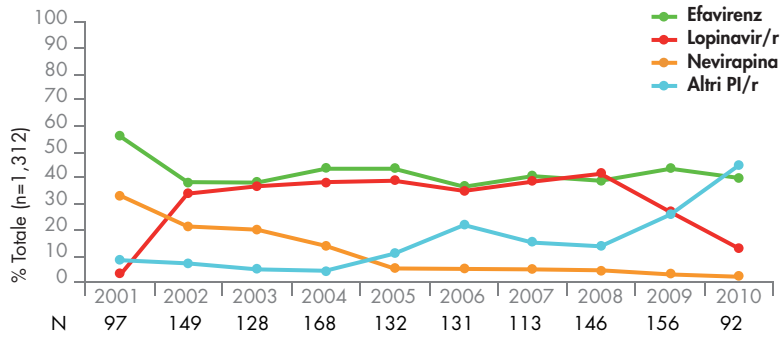
Virologia/resistenze

Il dottor *Andrea De Luca* ha presentato i risultati dello studio sull'evoluzione del tropismo genotipico di HIV-1 in pazienti naive poi sottoposti a terapia antiretrovirale soppressiva.
Lo studio ha selezionato dal database di ICONA pazienti naive, sottoposti a ART con soppressione virologica persistente (VL<50 cp/mL), con campione di plasma e PBMC pre-ART (stessa data) e con campioni di PBMC a due tempi di virosoppressione (senza pregressi fallimenti e con VL<50 copie/mL al campionamento e tra i 2 campioni). Lo studio ha sequenziato la V3 secondo protocollo standard a tutti i tempi (RNA e DNA) in triplicato: (g2p FPR 10%), valutando la correlazione singolo/triplicato con vari FPR e la concordanza RNA/DNA tra BL/FU, oltre ai predittori di switch. Sono stati selezionati 42 pazienti (33M/9F, età mediana 38, contatti etero 48%), con CD4 BL 351 cell/mmc (IQR 188-520) e CD8 BL 1018 cell/mmc (IQR 726-1297), la VL al basale era 4,68 log/mL (IQR 4,30-5,01), il 7% dei pazienti era in classe CDC C, 28 pazienti venivano trattati con 2NRTI+1NNRTI, 11 con 2NRTI+PI e 3 con altro regime. 482 su 489 campioni validi (98.6%) sono stati amplificati e sequenziati. Al basale 11/42 campioni testati sull'RNA e 10/40 testati sul DNA erano X4. I risultati hanno evidenziato una totale concordanza tra tropismo RNA/DNA pre-ART, una buona concordanza tra tro-

"I pazienti immunological non-responder hanno un aumentato rischio di morte, AIDS ed eventi severi non definenti l'AIDS"

"Dalla descrizione dell'uso del terzo farmaco nei primi regimi dal 2001 al 2010 emerge un sostanziale equilibrio nell'inizio della terapia tra NNRTI e PI/r"

Figura 2. **Percentuale di pazienti che utilizzano farmaci specifici per il terzo anno dall'inizio della terapia**



pismo eseguito su RNA pre-ART e su DNA alla virosoppressione. L'evoluzione verso X4 nei pazienti in virosoppressione è risultata rara (non superiore al 7%). Il tropismo su campione singolo con g2p FPR 10% sembra essere sufficientemente concordante con il risultato in triplicato, sia su RNA che su DNA. Nei pazienti virosoppressi, determinare il tropismo su DNA rivela un maggior numero di X4 e, quindi, risulta probabilmente più affidabile che basarsi sul tropismo determinato sull'RNA precedente la virosoppressione.

Regimi terapeutici

Un gruppo di ricercatori (*Lo Caputo S et al*) ha sviluppato alcuni progetti relativi alla tematica dell'inizio della prima terapia antiretrovirale in Italia. Il primo di questi studi (2) aveva come obiettivo principale la descrizione dell'uso del "terzo" farmaco nei primi regimi nel periodo 2001-2010 e quali fattori, oltre appunto all'anno di calendario, hanno influito su queste scelte. E' stata valutata la frequenza dei principali regimi per perido temporale (2001-2003, 2004-2006 e 2007-2009) e l'associazione con alcuni fattori presenti all'inizio della terapia (basale): sesso, conta dei CD4, HIV RNA, età, stadio CDC C3, modalità di trasmissione e coinfezione con HBV e HCV. Sono stati valutati 1196 pazienti. Questi i risultati: un sostanziale equilibrio nell'inizio della terapia tra NNRTI (prevalentemente efavirenz) e PI/r (*figura 2*); nell'ambito dei rispettivi regimi nel periodo esaminato efavirenz e lopinavir/r risultano i farmaci maggiormente utilizzati; tra i PI/r è aumentato nell'ultimo triennio l'utilizzo in prima linea di atazanavir/r e darunavir/r. L'utilizzo di PI/r è risultato frequente nei pazienti con stadio clinico più avanzato (AIDS, CD4+<200/mmc, HIV-RNA >100k copie/ml) e di età maggiore, mentre nella popolazione femminile è maggiore l'utilizzo di NVP. Un secondo studio (3) ha avuto come obiettivi la stima della probabilità di iniziare la terapia a seconda dell'anno di calendario e della conta di CD4 e la verifica di quanto le variazioni delle linee guida si riflettano in reali modificazioni della popolazione di pazienti che iniziano la terapia. Sono stati studiati 2705 pazienti, di età media di 35 anni, il 29% dei quali donne, con una conta di CD4 mediana all'arruolamento di 672 cellule/mmc e carica virale di 9,800 copie/ml. Nel periodo 2000-2007 la probabilità di iniziare la terapia con una conta di CD4 di 201-350 cellule/mmc si è dimezzata rispetto ai periodi precedenti al 2000 o successivi al 2007 (in cui tale tasso era circa di una persona entro l'anno). Nonostante l'auspicato ritorno ad un trattamento precoce a prescindere dal valore dei CD4 e carica virale, nei dati di ICONA fino al 2010 non si registra un aumento del tasso di inizio con valori di CD4 >350 cellule/mmc.

Riferimenti bibliografici:

1. Lapadula G, Cozzi-Lepri A, Gori A, Antinori A, Marchetti G, Chiodera A, Narciso P, Parruti G, Galli M, and d'Arminio Monforte A. Risk of AIDS and non AIDS-related events among patients with conserved CD4+ T- cell counts at baseline but blunted immune-response despite virological suppression after antiretroviral treatment. *19th CROI, Seattle 2012, paper #641.*
2. Lo Caputo S, Ammassari A, Cozzi Lepri A, Fanti I, Antinori A, Castagna A, De Luca A and d'Arminio Monforte A for the ICONA Foundation Study Group Changes of first line cART in ICONA cohort in the last 10 years. *IWHOD Praga 2011.*
3. Lo Caputo S, Cozzi-Lepri A, Antinori A, Galli M, Viale PL, Lazzarin A, Carosi G, Sighinolfi L, Montroni M, d'Arminio Monforte A. Did the change over time in HIV treatment guidelines affect the probability of ART initiation at different levels of current CD4 count? Evidence from a cohort of HIV patients enrolled in Italy when their CD4 count was >500 cells/mmc. *6th IAS Conference July 2011 Roma. Abstract TUPDB0101.*

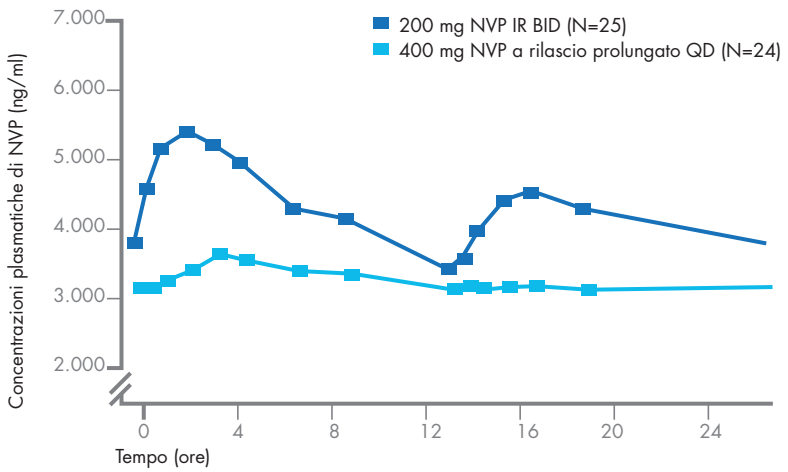
Nevirapina nel trattamento dell'infezione da HIV: attualità e nuove prospettive

Nevirapina (NVP), nella formulazione a rilascio immediato (IR), è stato il primo inibitore non nucleosidico della trascrittasi inversa (NNRTI) approvato dalla FDA (1996) per il trattamento dell'infezione da HIV. Negli anni successivi, NVP è diventato uno dei farmaci antiretrovirali (ARV) più diffusamente utilizzato nella pratica clinica grazie alle sua efficacia e tollerabilità a breve, ma soprattutto a lungo termine sia nei pazienti naive sia in strategie di semplificazione/mantenimento (sempre dopo la fase di lead-in), in particolare nei pazienti con fattori di rischio cardiovascolare.

In seguito, tuttavia, la disponibilità di ARV once daily ha ridotto l'utilizzo delle molecole a somministrazione bigiornaliera associate a ridotta aderenza in diversi studi clinici (1). E' ben noto, infatti, che un'ottima aderenza è fondamentale soprattutto per gli NNRTI, che sono associati ad alti livelli di resistenza già con una singola mutazione.

La possibilità di impiego in monosomministrazione di NVP è stata inizialmente studiata in alcuni studi con risultati non favorevoli sia per tossicità, come per lo studio 2NN (2), sia per efficacia, con due studi precocemente interrotti (3-4) per un inaspettato tasso di precoce fallimento nei bracci in monosomministrazione, caratterizzato da un'alta incidenza di K65R e di altre mutazioni per gli NNRTI. Questo nonostante studi di farmacocinetica dimostrassero la possibilità di impiegare NVP in monosomministrazione, grazie a proprietà quali lunga emivita e concentrazione plasmatica allo steady state largamente eccedente la concentrazione richiesta per inibire il 50% della replicazione virale in vitro (IC50) di ceppi virali wild type (5).

Figura 1. **Studio VERxVE: profilo farmacocinetico delle due formulazioni di NVP (gg 28) (N=49)**



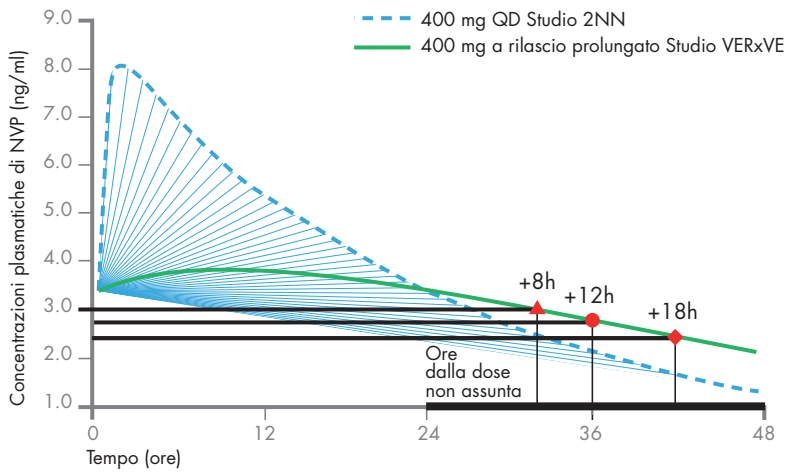
Adattato da Yong CL. 51st ICAAC, 2011, abs A1-1721

"La disponibilità della formulazione once daily del farmaco apre alla messa a punto di schemi terapeutici potenti, maneggevoli e a basso impatto metabolico"

I risultati dello studio ARTEN

Del tutto contrapposti a questi studi sono i più recenti risultati dello studio ARTEN (6-7), trial randomizzato, multicentrico, controllato che ha arruolato più di 500 pazienti naive, e ha confrontato, sempre associati a TDF/FTC, NVP nelle due differenti somministrazioni giornaliere con atazanavir/r, uno degli ARV che con NVP è caratterizzato da un minore impatto sul profilo lipidico. Dall'analisi (*intent-to treat*) per l'end point primario (HIV RNA < 50 copie/ml a 48 settimane), NVP nei due gruppi combinati è risultata non inferiore ad atazanavir anche nei pazienti con carica virale > 100.000 copie/ml; inoltre, nei pazienti trattati con NVP si è osservata una più rapida riduzione della carica virale nelle prime quattro settimane. I pazienti in NVP, inoltre, presentavano un miglior profilo lipidico (in particolare HDL e trigliceridi), mentre gli eventi avversi erano simili, anche se le discontinuazioni erano significativamente maggiori nei due gruppi in trattamento con NVP (10.6% in monosomministrazione vs 14.4% in somministrazione bid vs 2.6% con atazanavir).

Figura 2. **Nevirapina a rilascio prolungato: esposizione adeguata anche con ridotta aderenza. Simulazioni di PK dagli studi 2NN e VERxVE**



*IC_{90} per virus wild type = 100 ng/mL

Adattato da Yong CL. 51st ICAAC, 2011, abs A1-1721

"La formulazione a rilascio prolungato di NVP garantisce un rilascio graduale del farmaco, permettendo di ottenere concentrazioni plasmatiche sempre superiori all'intervallo terapeutico"

I risultati del confronto con atazanavir sono stati confermati dallo studio NEWART (8), da poco pubblicato (NVP 200 mg bid vs ATV/r più TDF/FTC).

Nuova formulazione a rilascio prolungato

Nel marzo 2011, la FDA ha approvato la formulazione *extended release* (a rilascio prolungato) di NVP, che permette la monosomministrazione giornaliera del farmaco, combinando così i noti benefici della molecola con la convenienza della singola dose. La formulazione IR resta in commercio, ma da utilizzare per la fase di induzione.

Durante un recente meeting tenutosi a Vienna, accanto a presentazioni che hanno preso in considerazioni caratteristiche peculiari della molecola (basso impatto su lipidi e vitamina D, ottimo passaggio nei "santuari" e maggiore impatto rispetto ad altri ARV sulla viremia residua), sono stati presentati gli studi clinici che hanno portato alla registrazione della nuova formulazione; lo studio VERxVE (9), in cui NVP a rilascio prolungato è stata utilizzata in pazienti naive, e lo studio TRANxITION (10), che ha arruolato pazienti in trattamento con NVP IR, oltre agli studi di farmacocinetica che li hanno supportati.

Lo studio VERxVE

Nello studio VERxVE (9), trial randomizzato, in doppio cieco, multicentrico, è stata confrontata la nuova formulazione di NVP con la formulazione a rilascio immediato. I pazienti, mai trattati in precedenza, dopo 14 giorni di lead-in con 200 mg della "vecchia" formulazione, sono stati randomizzati a ricevere o NVP a rilascio prolungato (505 pazienti) o NVP IR (506 pazienti), in entrambi i casi in associazione con TDF/FTC. A 48 settimane l'81% dei pazienti trattati con NVP a rilascio prolungato ha raggiunto l'end point primario (HIV RNA < 50 copie/ml a 48 settimane), contro il 76% dei pazienti in NVP IR. Entrambe le formulazioni sono state ben tollerate e non sono stati osservati nuovi effetti collaterali. Simile nei due bracci è stata la frequenza di eventi avversi, anche se in numero inferiore nel braccio con NVP a rilascio prolungato. Anche a 96 settimane (dati presentati all'EACS di Belgrado), non sono state evidenziate differenze di efficacia e tollerabilità tra le due formulazioni.

Lo studio TRANxITION

Anche lo studio TRANxITION (10), trial in aperto, randomizzato, ha confermato la non inferiorità virologica a 48 settimane di NVP a rilascio prolungato rispetto a NVP IR, in pazienti soppressi in trattamento con la formulazione a rilascio immediato, randomizzati a ricevere o NVP a rilascio prolungato (281 pazienti) o NVP IR (142 pazienti) in associazione a tre differenti backbone. Anche in questo caso entrambi i trattamenti sono risultati ben tollerati.

I dati farmacocinetici

Una domanda che ci si pone con qualsiasi formulazione a rilascio prolungato è l'impatto sulla farmacocinetica del farmaco. Studi condotti nei pazienti arruolati nello studio VERxVE (11) hanno evidenziato minime variazioni tra le concentrazioni minime (*Ctrough*) e massime (Cmax) tra due somministrazioni successive con NVP a rilascio prolungato rispetto a NVP IR *(figura 1)*; questo comporta un minor rischio di esporre il paziente a sotto o sovraesposizioni del farmaco (minore tossicità e minore rischio di resistenze). NVP a rilascio prolungato favorisce, inoltre, un rilascio più graduale del farmaco dal tratto intestinale al torrente circolatorio, così da determinare un picco di concentrazione plasmatica inferiore rispetto alla formulazione IR, ma favorendo al contempo il mantenimento di concentrazioni plasmatiche al di sopra dell'intervallo terapeutico anche in caso di dosi "dimenticate" *(figura 2)* (12).

In conclusione, la possibilità di avere nell'armamentario terapeutico la formulazione once daily di un farmaco di provata efficacia, sicurezza e, non da ultimo, con un costo accessibile, permetterà di costruire regimi terapeutici comodi, potenti e a basso impatto metabolico; infine, proprio per permettere di utilizzare al meglio NVP a rilascio prolungato, si raccomanda sempre di rispettare le indicazioni sulla base dei CD4 per l'utilizzo del farmaco nei pazienti naive e un iniziale stretto monitoraggio per epatotossicità (per le prime 18 settimane come generalmente raccomandato) e rash.

Cristina Gervasoni
III Divisione di Malattie Infettive,
Azienda Ospedaliera Polo Universitario
L. Sacco, Milano

Riferimenti bibliografici:

1. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther 2001; 23:1296-310.*
2. van Leth F, Phanuphak P, Ruxrungtham K et al. Comparison of first-line antiretroviral therapy with regimens including nevirapine, efavirenz, or both drugs, plus stavudine and lamivudine: a randomised open-label trial, the 2NN Study. *Lancet 2004;363:1253-63.*
3. Rey D, Schmitt MP, Hoizey G, et al. Early virologic non-response to once daily combination of lamivudine, tenofovir and nevirapine in antiretroviral naïve HIV-infected patients: preliminary results of the DAUFIN study. *14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Los Angeles, 2007. Abstract 503.*
4. Towner W, Kerrigan H, LaRiviere M, et al. Efficacy of a once daily (QD) regimen of nevirapine (NVP), lamivudine (3TC) and tenofovir (TDF) in treatment-naive HIV infected patients: a pilot study. *Seventh International Congress on Drug Therapy in HIV Infection, Glasgow, 2004. Abs P49.*
5. Cooper CL, van Heeswijk RP. Once-daily nevirapine dosing: a pharmacokinetics, efficacy and safety review. *HIV Med 2007;8:1-7.*
6. Soriano V, Arastéh K, Migrone H, et al. Nevirapine versus atazanavir/ritonavir, each combined with tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine, in antiretroviral-naive HIV-1 patients: the ARTEN Trial. *Antivir Ther 2011;16:339-48.*
7. Podzamczer D, Andrade-Villanueva J, Clotet B, et al. Lipid profiles for nevirapine vs. atazanavir/ritonavir, both combined with tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine over 48 weeks, in treatment-naive HIV-1-infected patients (the ARTEN study). *HIV Med 2011;12:374-82.*
8. DeJesus E, Mills A, Bhatti L, et al. A randomised comparison of safety and efficacy of nevirapine vs. atazanavir/ritonavir combined with tenofovir/emtricitabine in treatment-naive patients. *Int J Clin Pract 2011; 65:1240-9.*
9. Gathe J, Andrade-Villanueva J, Santiago S, et al. Efficacy and safety of nevirapine extended-release once daily versus nevirapine immediate-release twice-daily in treatment-naive HIV-1-infected patients. *Antivir Ther 2011;16:759-69.*
10. Arasteh K, Ward D, Plettenberg A, et al. Twenty-four-week efficacy and safety of switching virologically suppressed HIV-1-infected patients from nevirapine immediate release 200 mg twice daily to nevirapine extended release 400 mg once daily (TRANxITION). *HIV Med. 2011 Dec 4. (Epub ahead of print)*
11. Yong CL, Gathe J, Rockstroh J, et al. Pharmacokinetic analysis of nevirapine extended release 400 mg qd vs immediate release 200 mg bid in patients with HIV-1 infection. *51st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC). September 17-20, 2011. Chicago. Abs A1-1721.*
12. MacGregor TR. Forgiving a missed daily dose. *AIDS Res Hum Retroviruses 2011; 27: 345-6.*

Raltegravir nella gestione long term dei pazienti HIV-positivi

La disponibilità di molecole appartenenti a nuove classi di farmaci antiretrovirali ha permesso la creazione di regimi terapeutici innovativi da utilizzare nelle diverse fasi della storia terapeutica dei pazienti con infezione da HIV. Efficacia, tollerabilità e sicurezza di questi nuovi regimi deve essere confermata non solo attraverso gli studi registrativi, ma anche attraverso la raccolta di dati da studi spontanei multicentrici e con un lungo follow up.

Nel caso di raltegravir (RAL), il primo inibitore dell'integrasi ad essere registrato, disponiamo oggi di una consistente mole di dati, che ne conferma l'efficacia a lungo termine nelle diverse fasi dell'infezione da HIV.

Gli studi nei pazienti naive

Gli studi STARTMRK hanno dimostrato la non inferiorità di un regime con RAL più tenofovir/emtricitabina (TDF/FTC) rispetto ad uno contenente efavirenz (EFV) in pazienti naive. Oltre ai dati già pubblicati a 156 settimane (1), sono stati di recente resi noti quelli a 192 settimane (4 anni), ottenuti su oltre 400 pazienti, suddivisi nei due bracci dello studio (3). La percentuale di pazienti con HIV RNA <50 copie/ml a 192 settimane è stata rispettivamente del 76% nel braccio con RAL e del 67% nel braccio con EFV, come mostrato nella *figura 1*, che illustra l'andamento della soppressione virale nei due bracci dello studio nel corso dei 4 anni di follow up.

I dati di confronto tra i due regimi terapeutici evidenziano una potente e duratura efficacia virologica nel tempo di RAL rispetto a EFV. Inoltre, alla potenza virologica è associato un miglior recupero immunologico nelle diverse fasi del follow up, come rappresentato nella *tabella 1*, che confronta risposta virologica e recupero immunologico in termini di aumento di CD4 rispetto al basale.

I risultati a lungo termine dello studio STARTMRK confermano l'efficacia viro-immunologica di RAL, dimostrando un minor numero di eventi avversi farmaco-correlati ed una minore alterazione dei parametri lipidici rispetto ad efavirenz.

Anche i dati dello studio PROTOCOL 004 a 5 anni di follow up confermano l'efficacia virologica persistente (69% con HIV RNA<50 copie/ml) associata ad un buon recupero immunologico (incremento dei CD4 rispetto al basale di 302 cellule/mmc) e ad una ottima tollerabilità (4).

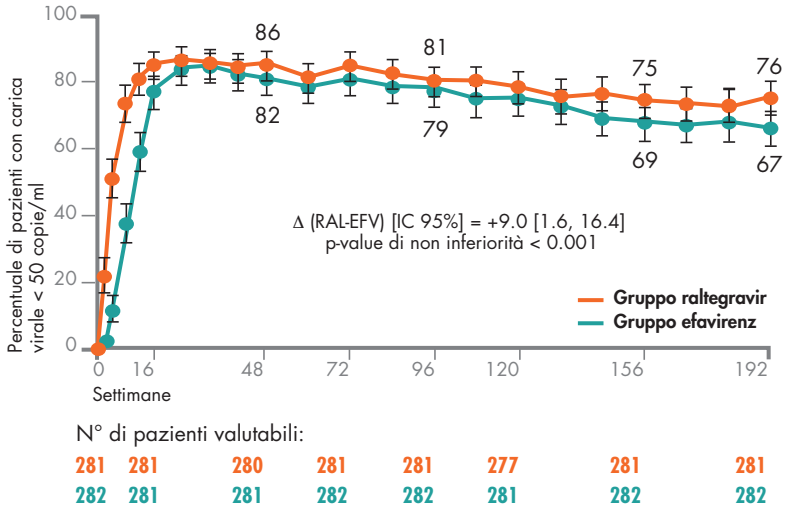
Nei pazienti naive RAL è stato utilizzato anche in associazione con abacavir/lamivudina, i dati a 96 settimane dello studio pilota SHIELD ne confermano l'efficacia virologica con una percentuale di pazienti con viremia plasmatica <50 copie/ml del 77% (*missing or discontinuation= failure*) (5).

I dati nei pazienti plurifalliti

Nei pazienti plurifalliti, l'utilizzo di RAL in associazione con differenti molecole ha permesso di ottenere risultati di grande rilievo in termini di efficacia viro-immunologica e di persistenza nel tempo.

Lo studio BENCHMRK ha confrontato l'efficacia di un regime contenente RAL, rispetto ad uno composto da altri farmaci attivi in pazienti in fallimento virologico resistenti a tre classi di farmaci.

Figura 1. **Percentuale di pazienti (IC 95%) con carica virale < 50 copie/ml nel tempo (Non completers = fallimento)**



DeJesus E et al, IDSA 2011, Abstract 30623, Poster H.405

"I numerosi dati disponibili sia in pazienti naive che in pazienti plurifalliti hanno confermato, anche a lungo termine, l'efficacia di raltegravir"

"L'efficacia del farmaco, associata alla buona tollerabilità, permette di ampliare ulteriormente le opzioni terapeutiche per garantire un successo duraturo ai pazienti"

Tabella 1. **Studi STARTMRK: sommario di efficacia nel tempo**

Settimana di studio	% di pazienti con HIV RNA < 50 copie/ml (Non completers = fallimento)			Variazione della conta delle cellule CD4 cellule/mmc (Approccio OF)		
	RAL (N=281)	EFV (N=282)	RAL-EFV [1] (CI 95%)*	RAL (N=281)	EFV (N=282)	RAL-EFV (CI 95%)
48	**86.1** (241-280)	**81.9** (230-281)	**4.2** (-1.9, 10.3)	**189**	**163**	**26** (4, 47)
96	**81.1** (228-281)	**78.7** (222-282)	**2.4** (-4.3, 9.0)	**240**	**225**	**15** (-12, 43)
156	**75.4** (212-281)	**68.8** (194-282)	**6.6** (-0.8, 14.0)	**331**	**295**	**36** (3, 68)
192	**76.2** (214-281)	**67.0** (189-282)	**9.0** (1.6, 16.4)	**361**	**301**	**60** (24, 95)

[1] *Differenza tra RAL ed EFV (IC 95%). * Raltegravir avrebbe potuto essere considerato non inferiore ad efavirenz se il limite inferiore dei limiti di confidenza al 95% fosse stato minore del 12% e superiore ad efavirenz se tale limite fosse stato 0 o superiore.*

OF = *fallimento osservato*

Adattata da: ***DeJesus E et al, IDSA 2011, Abstract 30623, Poster H.405***

Dopo 96 settimane di follow up, il 57% dei pazienti trattati con RAL ha raggiunto un valore di HIV RNA <50 copie/ml rispetto al 26% del braccio di controllo; inoltre, nei pazienti in RAL la percentuale di fallimenti virologici tra le 48 settimane e le 96 settimane è stata solo del 3%. Anche il recupero immunologico è stato più evidente nel braccio con RAL rispetto al braccio di controllo (CD4 123 cellule/mmc *vs* 49 cellule/mmc) (6). Allo IAS di Roma sono stati inoltre presentati i dati di efficacia con un follow up di 192 settimane nei quali si evidenziava una percentuale di pazienti con HIV-RNA <50 copie/ml rispettivamente del 45% nel braccio RAL e del 16% nel braccio di controllo. Inoltre si è osservato un ulteriore aumento di linfociti CD4 rispetto al basale nel braccio con RAL (164 cellule/mmc vs 56/mmc). (7)

Nello studio francese TRIO, 100 pazienti plurifalliti sono stati trattati per 96 settimane con un regime includente RAL, etravirina (ETR) e darunavir/r (DRV/r) con o senza enfuvirtide e NRTI. I risultati hanno evidenziato una efficacia virologica, con raggiungimento dell'HIV RNA <50 copie/ml, nell'88% dei soggetti, con un recupero immunologico di 150 CD4 cellule/mmc rispetto al basale (8).

I dati a lungo termine con raltegravir nei pazienti plurifalliti confermano, quindi, l'efficacia di questa molecola e la sua versatilità nel costruire regimi efficaci in pazienti multiresistenti e spesso con altre terapie concomitanti per infezioni opportunistiche o comorbilità.

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

Riferimenti bibliografici:

1. Rockstroh J, Lennox JL, Dejesus E et al. Long-term treatment with raltegravir or efavirenz combined with tenofovir/emtricitabine for treatment-naive human immunodeficiency virus-1-infected patients: 156-week results from STARTMRK. *Clin Infect Dis 2011 Oct;53(8):807-16.*
2. Rockstroh JK, Lazzarin A, Zhao J et al. Raltegravir (RAL)-based therapy demonstrates superior virologic suppression and immunologic response compared with efavirenz (EFV)-based therapy, with a favourable metabolic profile, through 4 years in treatment- naïve patients: 192 Week Results from STARTMRK. *18th CROI 2011; Boston; poster # 542.*
3. DeJesus E, Rockstroh J, Lennox J et al. Raltegravir (RAL) - based therapy demonstrates superior virologic suppression and immunologic response compared with efavirenz (EFV) - based therapy with a favorite metabolic profile through 4 years in treatment - naive patients: 192 week (wk) results from STARTMRK. *IDSA 2011, abstract 30623, poster H. 405.*
4. Gotuzzo E, Nguyen B-Y, Markowitz M et al. Sustained efficacy and tolerability of raltegravir after 240 weeks of combination ART in treatment-naive HIV-1-infected patients; final analysis of protocol 004. *IAS - International AIDS Society 2011; abs.WEPDB0102.*
5. Young B, Vanig T, DeJesus E et al. 96-week results of a pilot study of abacavir/lamivudine and raltegravir in antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients: the SHIELD trial. *HIV Clin Trials 2011; Jul-Aug;12(4):228-33.*
6. Steigbigel RT, Cooper DA, Teppler H et al. Long-Term Efficacy and Safety of Raltegravir Combined with Optimized Background Therapy in Treatment-Experienced Patients with Drug-Resistant HIV Infection: Week 96 Results of the BENCHMRK 1 and 2 Phase III Trials. *Clinical Infectious Diseases 2010; 50:605-12.*
7. Eron JJ, Cooper DA, Steigbigel RT for the BENCHMRK-1 and 2 Study Groups. Exploratory Analysis in the BENCHMRK Studies at Week 192: Late Outcomes Based on Early Virologic Responses. *IAS 2011, Abstract # MOPE225.*
8. Fagard C, Colin C, Charpentier C et al. Long-term Efficacy and Safety of Raltegravir, Etravirine, and Darunavir/Ritonavir in Treatment-Experienced Patients: Week 96 Results from the ANRS 139 TRIO Trial. *J Acquir Immune Defic Syndr. 2012 Jan 30.*

ICAR ITALIAN CONFERENCE on AIDS and RETROVIRUSES

Napoli Stazione Marittima 10-12 giugno 2012

Comitato di Presidenza
Gioacchino Angarano, *Bari*
Giovanni Rezza, *Roma*
Evangelista Sagnelli, *Napoli*

Segreteria Scientifica
Francesca Ceccherini-Silberstein, *Roma*
Gabriella D'Ettorre, *Roma*
Sergio Lo Caputo (Coordinatore), *Firenze*
Caterina Sagnelli, *Napoli*
Annalisa Saracino, *Foggia*
Barbara Suligoi, *Roma*

Promossa da:
SIMIT Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali

e da:

INMI	Istituto Nazionale per le Malattie Infettive
ISS	Istituto Superiore di Sanità
SIV	Società Italiana di Virologia
SIVIM	Società Italiana di Virologia Medica
SIICA	Società Italiana di Immunologia, Immunologia Clinica e Allergologia
SIMaST	Società Interdisciplinare per lo Studio delle Malattie Sessualmente Trasmissibili
ANLAIDS	Associazione Nazionale per la lotta contro l'AIDS
ARCIGAY	Associazione Lesbica e Gay Italiana
LILA	Lega Italiana per la Lotta contro l'AIDS
NADIR	Fondazione Nadir Onlus

Per maggiori informazioni visita il sito della Conferenza
www.icar2012.it

Main Topic Conference

HIV

Basic Science: Virology, Immmunology, Preventive Vaccines and Pathogenesis

Clinical Science: Antiretroviral Therapy, Complications of Antiretroviral Therapy, Pharmacology and Drug Interactions, Resistance, Therapeutic Vaccines HIV-Associated Tumours

HIV coinfections: HBV, HCV and other Hepatits Viruses, STD

HIV Epidemiology

Impact of Antiretroviral Therapy: prevention and social aspects

Opportunistic Infections

Pediatrics/Adolescents/Maternal/Fetal HIV infections

HEPATITIS

Basic Science: Virology, Immmunology, Pathogenesis

Diagnostics: Non-invasive markers of liver fibrosis

Epidemiology

Viral Hepatitis B: Clinical (except therapy), Clinical Therapy, Resistance, Virology

Viral Hepatitis C: Clinical (except therapy), Clinical Therapy (standard therapy and new compounds), Resistance, Virology

Call for abstract:

late breaker **April 10th**, 2012

Electronic abstract form on the conference web site
www.icar2012.it

Corsi di Aggiornamento

Domenica 10 giugno 2012 h. 14,30 - 17,30

Sfide diagnostiche e cliniche in virologia

La molteplicità dell'evidenza scientifica nel campo della ricerca sull'infezione da HIV

Modelli organizzativi e di gestione dei costi in HIV

Segreteria Organizzativa
Effetti srl - Via Gallarate, 106 - 20151 Milano - mail: icar2012@effetti.it

effetti

Questo numero di ReAd files è stato realizzato con il contributo incondizionato di:

Abbott Virology

Boehringer Ingelheim

Bristol-Myers Squibb Company

GILEAD

MSD