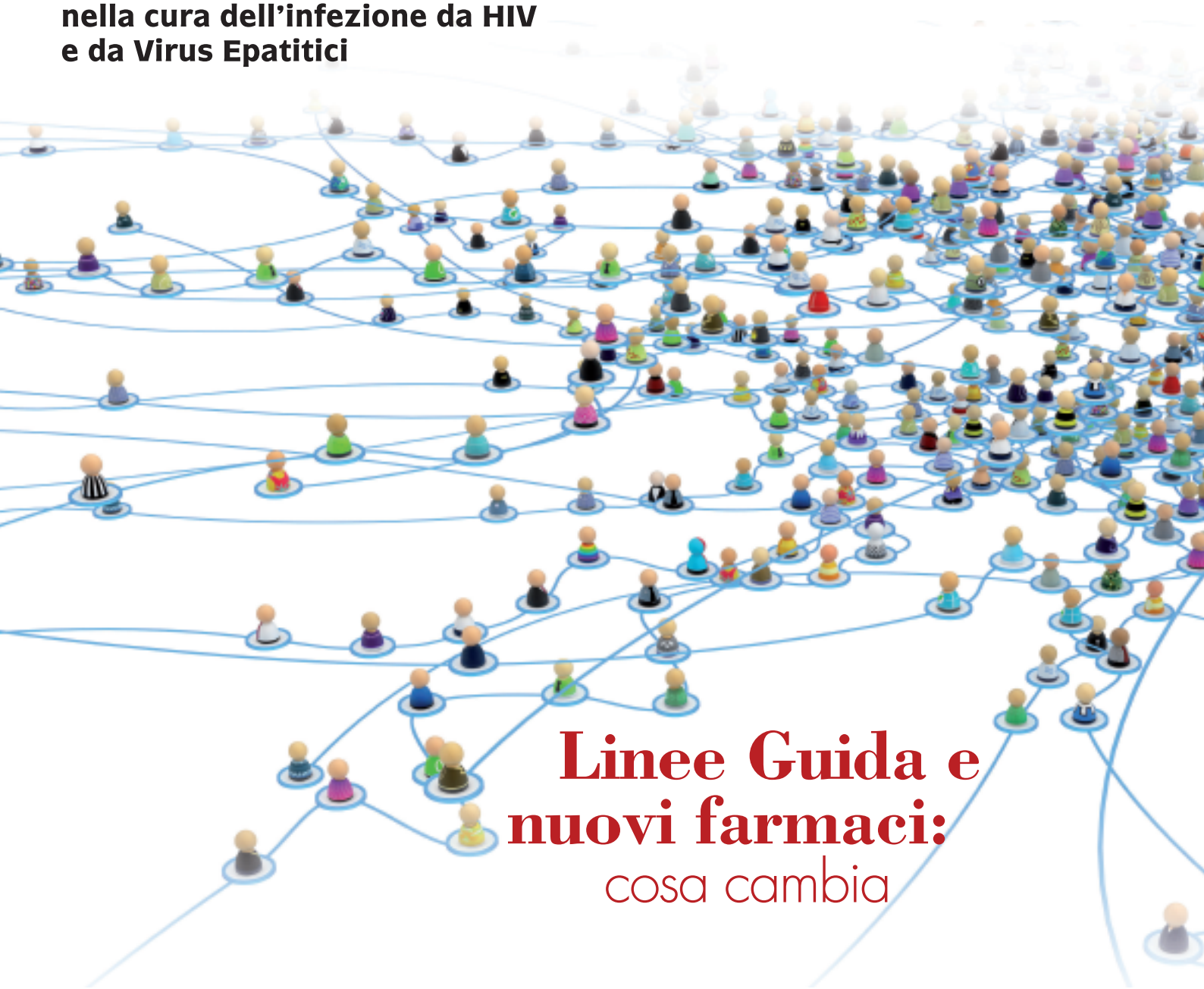
Pubblicazione registrata al Tribunale di Milano n.71 del 10 febbraio 2006 - Poste Italiane s.p.a. - Spedizione in Abbonamento Postale - D.L. 353/2003 (conv. In L. 27/02/2004 n.46) art. 1, comma 1, DCB Milano

www.readfiles.it

ReAdfiles

TRIMESTRALE DI AGGIORNAMENTO MEDICO
GIUGNO 2012 ANNO 13

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



Linee Guida e nuovi farmaci: cosa cambia

LINEE GUIDA ITALIANE HIV
Novità e commenti sull'Update 2011
pagina 4

EPATITE B e C: SCENARI in EVOLUZIONE
pagina 21

Le novità dal **45° Meeting Associazione Italiana per lo Studio del Fegato - AISF**
pagina 34

CROI 2012
Flash da Seattle in tema di prevenzione ed eradicazione del virus HIV
pagina 35

indice

Editoriale *pag. 3*

Linee Guida Italiane HIV *pag. 4*
Novità e commenti sull'Update 2011

Timing di inizio della terapia antiretrovirale nell'infezione cronica
Lucia Palmisano
Come iniziare. Il backbone nucleos(t)idico
Antonella Castagna
Come iniziare. Il terzo farmaco
Stefano Rusconi
Come continuare. Semplificazione schematica
Giustino Parruti
Come continuare. Semplificazione gestionale
Andrea De Luca
Malattia dell'osso e ruolo della vitamina D
Marco Borderi
Disturbi neurocognitivi
Paolo Bonfanti
Diagnostica virologica, gravidanza, tubercolosi
Luca Meroni

Epatite B e C: scenari in evoluzione *pag. 21*

Nuovi farmaci e nuove formulazioni nel trattamento dell'epatite C
Alessia Ciancio, Mario Rizzetto
Boceprevir e telaprevir: Linee Guida e raccomandazioni a confronto
Elisabetta Degasperi, Alessio Aghemo, Massimo Colombo
Aggiornamento EASL sulla gestione dell'epatite cronica da HBV
Vincenza Calvaruso, Antonio Craxì

Congress report *pag. 34*

45° Meeting Associazione Italiana per lo Studio del Fegato (AISF)
Roma, 23-24 febbraio 2012
Mauro Viganò

19th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections
Seattle, 5-8 marzo 2012
Stefano Rusconi

10th European Meeting on HIV & Hepatitis - Treatment Strategies & Antiviral Drug Resistance
Barcellona, 28-30 marzo 2012
Alessia Lai

Highlights *pag. 39*

LDR-Less Drug Regimens: nuove strategie di ottimizzazione della ART
A cura del Coordinamento Scientifico Gruppo di Lavoro LDR (Less Drug Regimens):
Massimo Andreoni, Andrea Antinori, Antonella d'Arminio Monforte, Giovanni Di Perri, Massimo Galli, Giuseppe Ippolito, Adriano Lazzarin, Simone Marcotullio, Carlo Federico Perno, Giuliano Rizzardini

www.readfiles.it

ReAd files

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

TRIMESTRALE DI AGGIORNAMENTO MEDICO
GIUGNO 2012 - ANNO 13

ISBN: 9788887052596

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 Comitato di Redazione: 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.

Linee Guida e nuovi farmaci: cosa cambia

Le Linee Guida sono oggi uno strumento di indirizzo e di aggiornamento diffuso e, abitualmente, apprezzato e trovano legittima collocazione in campi della patologia umana di interesse sociale per dimensioni, peso economico, ricadute sulla salute individuale e collettiva, ove permangono aspetti irrisolti, zone d'ombra, punti interrogativi; ove sussistano studi e ricerche affidabili e controllate in grado di fornire indicazioni od opzioni documentate.
La patologia HIV correlata assolve ai requisiti di cui sopra sin dall'inizio della terapia antiretrovirale. Da ciò l'esigenza di Linee Guida, avvertita in tutti i paesi del mondo occidentale industrializzato.
L'epidemia da HIV pone tuttavia problemi del tutto peculiari. Oggi, infatti, non vi è disciplina o settore della patologia umana ove gli aspetti clinici, terapeutici, epidemiologici, etici, sociali ed economici siano in così rapida e costante evoluzione. Le Linee Guida sono quindi destinate a vita breve e diventano rapidamente obsolete se non vengono sottoposte a costante periodico aggiornamento. In Italia, questa funzione è affidata ad un gruppo di lavoro permanente composto da membri del Ministero della Salute, Commissione Nazionale AIDS, Istituto Superiore di Sanità e Società Italiana di Malattie Infettive.
Il gruppo di lavoro ha recentemente licenziato un aggiornamento delle Linee Guida Nazionali ove compaiono alcune significative innovazioni. Il presente fascicolo di Read Files è dedicato alla segnalazione di queste novità, corredate da commenti da parte di esperti nazionali. Il Comitato di Redazione ha preliminarmente selezionato gli aggiornamenti più significativi. Alcuni riguardano gli interrogativi "storici", da sempre oggetto di approfondimenti e discussioni. Tra questi l'inesauribile quesito circa "quando iniziare" e "come iniziare" la terapia antiretrovirale e "come continuarla" dopo aver raggiunto l'obiettivo della soppressione virologica, analizzando le strategie di semplificazione schematica e gestionale. Altri update si caratterizzano per la particolare attualità, come l'analisi dei regimi "less drug", oggi proponibili con il miglioramento della farmacopea antiretrovirale.
Infine, sono stati approfonditi aspetti che, con l'incremento del numero di anni di trattamento farmacologico a carico delle persone HIV-positive, e della spettanza di vita, assumono crescente rilevanza; tra questi, le malattie dell'osso ed i disturbi neurocognitivi. L'aggiornamento delle Linee Guida ha pure preso in considerazione aspetti diagnostici che riguardano l'indicazione ed i limiti di alcune indagini.
Gli aggiornamenti delle Linee Guida sono un processo dinamico e permanente. Read Files intende farsene carico e presentare tempestivamente ai lettori una sintesi ragionata e selezionata degli aspetti più rilevanti.

Per quanto riguarda le epatiti, in questo numero di Read Files sono raccolti alcuni contributi che fanno il punto sulle novità in ambito terapeutico e farmacologico nell'epatite B e C. La prima terapia per l'epatite virale è stata l'interferone alfa (IFN), introdotto nella pratica clinica negli anni '70 per l'epatite B e negli anni '80 per l'epatite C, prima ancora della scoperta dell'HCV; si parlava allora di epatite nonA-nonB. Mentre l'IFN rimane panacea terapeutica ad effetto immunomodulante per tutte le epatiti virali, il progresso nella biologia molecolare dell'HBV e HCV ha portato allo sviluppo di farmaci diretti contro funzioni replicative dei due virus. Entecavir e tenofovir, antivirali di prima scelta per l'epatite B, pur incapaci di eradicare l'HBV, ne reprimono tuttavia la replicazione garantendo il controllo della malattia epatica nella quasi totalità dei portatori di HBsAg trattati. L'esperienza maturata ha portato alla conclusione, incredibile pochi anni fa, che la fibrosi e la cirrosi divengono reversibili con il controllo farmacologico a lungo termine. Dato corpo all'epatite C nel 1989 con la scoperta dell'HCV, l'IFN ha costituito e rimane tuttora il caposaldo della terapia di questa malattia. La risposta alla terapia è stata aumentata con l'aggiunta prima di ribavirina alla fine degli anni '90 e poi con lo sviluppo dell'interferone peghilato a lento rilascio all'inizio del 2000. La terapia tuttavia è rimasta in stallo negli ultimi dieci anni, pur con buoni risultati nell'infezione causata da HCV2 e da HCV3, ma con risultati insoddisfacenti nella malattia causata da HCV1. Fortunatamente, lo sviluppo di antivirali diretti ha ora prodotto i primi risultati anche nell'epatite C. Fra breve saranno disponibili telaprevir e boceprevir, inibitori dell'Ns-3 proteasi del virus che, dati in triplice associazione con Peg-interferone e ribavirina, portano a guarigione dell'epatite C in circa il 70% dei pazienti.
Lo scenario dell'epatite cronica virale è radicalmente cambiato ma il "business" non è completo. Gli obiettivi sono ambiziosi ed ormai a portata di mano. Vi è la speranza di eradicare l'HBV e terminare lo stato di portatore di HBsAg, combinando antivirali o associandoli all'IFN. Rimane prioritario l'obiettivo di ulteriori terapie contro l'epatite C, efficaci ma più docili e meno impegnative per il paziente, valide anche in coloro che non hanno risposto alla duplice terapia con IFN e ribavirina. Non è un miraggio ma una realtà che va consolidandosi giorno per giorno; sono ormai in avanzata sperimentazione terapie efficaci con soli antivirali somministrati per via orale, senza il temuto ed ormai vetusto interferone.

Mauro Moroni, Mario Rizzetto

Timing di inizio della terapia antiretrovirale nell'infezione cronica

Rilevanza dell'argomento

Il quesito "Quando iniziare?", riferito alla terapia antiretrovirale nei pazienti in fase cronica di malattia, resta uno dei più dibattuti nel campo della gestione clinica dell'infezione da HIV.

Dall'approccio aggressivo degli anni immediatamente successivi all'introduzione della HAART, le osservazioni sulla tossicità degli antiretrovirali e sulla necessità di una terapia "a vita" hanno portato ad un atteggiamento più conservativo negli anni seguenti.

Oggi si torna a raccomandare l'inizio precoce della terapia, come delineato nelle Linee Guida Italiane (LGI) e condiviso, con alcune differenze, dalle Linee Guida Internazionali.

Risvolti di pratica clinica

Una prima novità delle LGI è l'adozione di un criterio preciso per definire l'inizio della "fase cronica" della malattia da HIV dopo un anno dalla sieroconversione.

In secondo luogo, la soglia alla quale è sempre fortemente raccomandato l'inizio della HAART sale a 500 CD4/mmc.

La motivazione per questa scelta è che la terapia precoce rappresenta un vantaggio per il singolo individuo, ma allo stesso tempo (e questo è il concetto più nuovo) un beneficio per la comunità. Infatti aumentando il numero di soggetti trattati si riducono: il rischio di trasmissione da infetto a non infetto (1); il "community viral load"; il numero delle nuove diagnosi di sieropositività e l'incidenza stimata di HIV (2).

Diminuiscono anche i costi totali per paziente e migliora il rapporto costo/efficacia (3, 4).

Le raccomandazioni delle Linee Guida Italiane sono riassunte nella *tabella 1*.

Per quanto riguarda le condizioni concomitanti che rappresentano un'indicazione alla HAART indipendentemente dal numero dei CD4, è da sottolineare che la presenza di disturbi cognitivi, HAD (HIV-associated dementia) e MND (Mild Neurocognitive Disorder), rappresenta una raccomandazione forte; più debole in presenza di ANI (Asymptomatic Neurocognitive Impairment).

Il razionale è il progressivo aggravamento dei disturbi in assenza di terapia antiretrovirale.

Resta indiscusso l'inizio della terapia in presenza di AIDS o di tubercolosi attiva.

Per quanto riguarda quest'ultima, viene introdotto un "timing": si raccomanda di iniziare la HAART entro 2 settimane nei pazienti gravemente immunodepressi (CD4 < 50 cellule/mmc) ed entro i primi due mesi se i valori di CD4 sono più elevati.

Questo approccio rispecchia il problema - molto complesso - di trovare un equilibrio tra rischio di Sindrome da Immunoricostituzione (IRIS) e di tossicità da farmaci e rischio di progressione clinica e decesso (5).

Tabella 1. **L'inizio della terapia antiretrovirale nel paziente asintomatico**

Pazienti con conta CD4+ ≤ 500 cellule/mmc:
Sempre fortemente raccomandato
Pazienti con conta CD4+ > 500 cellule/mmc:
Fortemente raccomandato in presenza di:
Decremento di CD4+ > 100 cellule/mmc/anno
Carica virale > 100.000 copie/ml
Età del paziente > 50 anni
Epatite cronica da HCV
Moderatamente raccomandato in presenza di:
Solida motivazione da parte del paziente, anche in considerazione del rischio di trasmissione
Rischio cardiovascolare elevato

"Dopo un approccio più conservativo, le Linee Guida Italiane, in linea con quelle statunitensi, tornano a raccomandare l'inizio precoce della terapia antiretrovirale, innalzando il cut-off dei CD4 a 500 cellule/mmc e ponendo ad un anno dalla sieroconversione l'inizio della fase cronica dell'infezione"

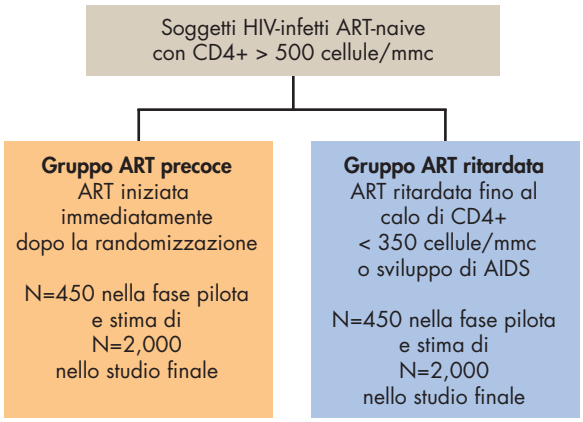
"Tra le indicazioni alla terapia indipendentemente dal numero dei CD4, la presenza di disturbi cognitivi (HIV-associated dementia e Mild Neurocognitive Disorder) diventa una raccomandazione forte"

Conclusioni e quesiti aperti

In conclusione, l'approccio delle Linee Guida Italiane appare più simile a quello adottato dalle Linee Guida 2012 del Department of Health and Human Services USA, che raccomandano la somministrazione della HAART a tutti i soggetti con HIV (6), che non a quello delle Linee Guida Inglesi, più conservative (7).

Restano alcuni quesiti aperti, in particolare il cut off di CD4 per l'inizio della HAART e la potenziale tossicità a lungo termine dei farmaci antiretrovirali.

Figura 1. **Disegno dello studio START (Strategic Timing of Antiretroviral Treatment)**



I risultati dello studio internazionale START (Strategic Timing of Antiretroviral Treatment), attesi per il 2015, forniranno alcune risposte importanti a queste domande *(figura 1)*.

Lucia Palmisano
Istituto Superiore di Sanità, Roma

Riferimenti bibliografici:

1. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med. 2011; 365:493-505.*
2. Montaner JS, Lima VD, Barrios R, et al. Association of highly active antiretroviral therapy coverage, population viral load, and yearly new HIV diagnoses in British Columbia, Canada: a population-based study. *Lancet. 2010: 532-9.*
3. Gallant JE, Hulbert E, Harley C. Cost savings associated with early antiretroviral therapy initiation. *6th IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, Rome, July 2011, Italy. Abs. MOPE204.*
4. Torti C, Gennaro M, Quiros-Roldan E, et al. Cost-effectiveness of initial HAART regimens *6th IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, Rome, July 2011, Italy. Abs. MOPE229.*
5. Török E and Farrar JJ. When to Start Antiretroviral Therapy in HIV-Associated Tuberculosis. *N Engl J Med 2011; 365:1538-1540.*
6. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1 infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services 1-239. *Disponibile all'indirizzo: http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/Adultan-dAdolescentGL.pdf*
7. British HIV Association (BHIVA). Guidelines for the treatment of HIV-1 infected adults with antiretroviral therapy 2012. *Disponibile all'indirizzo: http://www.bhiva.org/TreatmentGuidelinesConsultation.aspx.*

Come iniziare. Il backbone nucleos(t)idico

Rilevanza dell'argomento

Il backbone nucleos(t)idico rappresenta, ad oggi, una componente irrinunciabile della prima linea antiretrovirale e l'edizione aggiornata delle Linee Guida Italiane, sottolineando con cura le diverse caratteristiche dei backbone di prima scelta, in termini di efficacia virologica, immunologica, compattezza, convenienza e barriera genetica, favorisce sicuramente l'impostazione di una discussione più articolata con il paziente *(tabella 1)*.

Risvolti di pratica clinica

L'aggiornamento delle Linee Guida Italiane rafforza, a mio modo di vedere, il concetto che la scelta del backbone nucleos(t)idico debba essere effettuata *(tabella 1)* tenendo conto sia dei fattori legati al virus che dei fattori legati all'ospite. Condivido l'impostazione della tabella, nonché lo spazio e l'accuratezza dedicata alle note.

L'utilizzo dei due backbone non timidinici, TDF/FTC e ABC/3TC, viene proposto con pari forza di raccomandazione per la larga quota di pazienti con set-point viremico inferiore alle 100.000 copie/ml e altrettanto chiaramente viene ribadito che nelle situazioni in cui vi sia, invece, una viremia elevata l'associazione TDF/FTC, oggi largamente prescritta in associazione ad EFV o ad un PI/r, rappresenti l'opzione preferibile.

"I fattori legati al virus e all'ospite (come il rischio di malattia ossea o cardiovascolare) guidano la scelta del backbone"

Nella *tabella 2* vengono poi sottolineati alcuni fattori legati all'ospite che possono essere determinanti nel condizionare la scelta del backbone. Viene introdotto il concetto di utilizzare con "cautela" tenofovir nei pazienti con osteoporosi. Il numero di pazienti naive con osteoporosi franca è limitato e non sempre, almeno oggi, vi sono alternative concrete all'utilizzo di tenofovir ma la raccomandazione è importante perché depone a favore di una valutazione della BMD nei pazienti naive e di un monitoraggio più ravvicinato, laddove si decida di utilizzare tenofovir nei pazienti osteopenici.

La domanda, più volte posta a seguito di questo aggiornamento delle Linee Guida, è sicuramente quella sulla liceità della prescrizione di abacavir in pazienti con viremia <100.000 copie/ml e rischio cardiovascolare. Il tema viene affrontato in una nota alla tabella, nella quale viene sottolineata la discrepanza di evidenze sull'associazione tra abacavir ed aumentato rischio cardiovascolare.

Lo scenario è ancora controverso e ulteriori dati si sono aggiunti in letteratura: secondo una metanalisi recente (1) i pazienti con infezione da HIV-1 hanno un aumento del rischio di malattie cardiovascolari del 61% rispetto alla popolazione generale e sembra confermarsi l'associazione con abacavir e LPV/r. Controversi sono anche i dati pro-

Tabella 1. **Confronti di efficacia virologica, immunologica, compattezze e barriera genetica tra i diversi regimi nel paziente naive per il backbone nucleos(t)idico (prime scelte e alternative)**

Rango	Efficacia virologica	Efficacia immunologica	Compattezza/convenienza (numero compresse e somministrazioni, coformulazione)	Esteso impiego clinico	Barriera genetica (minor frequenza di resistenza al fallimento)
1	TDF/FTC TDF+3TC	TDF/FTC TDF+3TC ABC/3TC	TDF/FTC ABC/3TC	TDF/FTC TDF+3TC ABC/3TC AZT/3TC	TDF/FTC**
2	ABC/3TC*	ddI+3TC AZT/3TC	TDF+3TC		ABC/3TC** TDF+3TC AZT/3TC
3	AZT/3TC		AZT/3TC		

** Se la viremia prima dell'inizio della terapia è < 100.000 copie/ml, rango 1; ** Minor rischio di selezionare mutazioni associate a resistenza al fallimento per FTC rispetto a 3TC, in particolare in soggetti con viremia pre-terapia > 100.000 copie/ml*

Tabella 2. **Backbone nucleos(t)idico. Prime scelte e alternative**

Scelte	Associazione Farmacologica [Forza/evidenza]	Commento
Prima scelta	**TDF/FTC* [AI]**	Superiore rispetto a ZDV/3TC; coformulato; QD
	TDF/3TC* [BI]	Solo non-inferiore a d4T/3TC, maggior rischio di resistenze al fallimento rispetto a TDF/FTC (ma non confronto diretto); non coformulato; QD
	ABC/3TC [AI]***	Non-inferiore a ZDV/3TC; non inferiore a TDF/FTC in presenza di carica virale < 100.000 copie/ml; inferiore a TDF/FTC in presenza di carica virale > 100.000 copie/ml se in combinazione con ATV/r o EFV, ma non con LPV/r; mancanza di dati nell'associazione con DRV/r e RAL; coformulato; QD
Alternativa	**AZT/3TC [BI]**	Efficacia inferiore; maggior tossicità; minore barriera genetica; mancanza di dati nell'associazione con DRV/r, ATV/r e RAL; coformulato; non QD
Accettabile	**ddI/3TC o FTC**** [CI]**	ddI/3TC/EFV non-inferiore rispetto a ZDV/3TC/EFV; maggiore tossicità del ddI, esposizione fortemente condizionata dal cibo; non coformulato; QD

** Tenofovir non dovrebbe essere utilizzato in pazienti con insufficienza renale e impiegato con cautela nei pazienti con osteoporosi.*
*** Abacavir può essere impiegato solo in pazienti HLA-B*5701 negativi (screening raccomandato [AI]) e la sorveglianza clinica di HSR deve essere mantenuta anche in tali soggetti; alcuni studi hanno dimostrato un aumentato rischio cardiovascolare, due metanalisi recenti di studi clinici randomizzati non hanno confermato tale dato; da non iniziare contemporaneamente a nevirapina per aumentato rischio di reazioni da ipersensibilità (HSR).*
**** La raccomandazione [AI] per ABC/3TC va considerata valida solo nei soggetti con HIV-RNA <100.000 copie/ml; in quelli con carica virale > 100.000 copie/ml il livello di raccomandazione va considerato [BI].*
***** Didanosina + FTC/3TC solo in associazione ad EFV; con ATV eccesso di fallimenti virologici precoci; tossicità di lungo termine mitocondriale (pancreatite, neuropatia periferica, acidosi lattica), epatica ed endoteliale (eccesso di infarto del miocardio, ipertensione portale non cirrotica); controindicata con la ribavirina.*

dotti in vitro sull'associazione tra abacavir e stress ossidativo dell'endotelio coronarico (2), marcatori biologici di disfunzione cardiovascolare (3, 4) reattività piastrinica (5, 6). Alla luce di questi dati, emerge quanto sia importante stimare il rischio cardiovascolare nel paziente naive ed effettuare una valutazione della vulnerabilità d'organo almeno nei pazienti ad alto rischio.
In attesa di evidenze definitive, penso sia inoltre ragionevole e condivisibile favorire, in pazienti con rischio cardiovascolare elevato, l'utilizzo di farmaci e/o classi non associati ad un aumento del rischio.

"Nei pazienti ad alto rischio sono centrali la valutazione d'organo e l'utilizzo di farmaci e/o classi non associati al maggior rischio cardiovascolare"

Antonella Castagna
Dipartimento di Malattie Infettive,
Istituto Scientifico San Raffaele,
Università Vita Salute, Milano

Riferimenti bibliografici:
1. Islam F, Wu J, Jansson J, Wilson D. Relative risk of cardiovascular disease among people living with HIV: a systematic review and meta-analysis. *HIV Med. 2012 Mar 14. doi:10.1111/j.1468-1293.2012.00996.x.*
2. Kim C, Gupta SK, Green L, et al. Abacavir, didanosine and tenofovir do not induce inflammatory, apoptotic or oxidative stress genes in coronary endothelial cells. *Antivir Ther. 2011; 16(8):1335-9. PubMed PMID:22155915.*
3. Patel P, Bush T, Overton T, et al. The SUN Study Investigators. Effect of abacavir on acute changes inbiomarkers associated with cardiovascular dysfunction. *Antivir Ther. 2011 Dec 16.doi: 10.3851/IMP2020. PMID:22301072.*
4. McComsey GA, Kitch D, Daar ES, et al. Inflammation markers after randomization to abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine with efavirenz or atazanavir/ritonavir: ACTG A5224, Ääs, A5202 substudy. *AIDS. 2012 Apr 26. PMID: 22546988.*
5. Baum PD, Sullam PM, Stoddart CA, et al. Abacavir increases platelet reactivity via competitive inhibition of soluble guanylyl cyclase. *AIDS. 2011 Nov 28; 25(18):2243-8.*
6. Satchell CS, O'Halloran JA, Cotter AG, et al. Increased platelet reactivity in HIV-1-infected patients receiving abacavir-containing antiretroviral therapy. *J Infect Dis. 2011 Oct 15; 204(8):1202-10.*

Come iniziare. Il terzo farmaco

Rilevanza dell'argomento

Nel capitolo "Come iniziare" è stato dato un ampio spazio al "terzo farmaco". Sono state elaborate una serie di tabelle atte ad illustrare le varie scelte e le rispettive motivazioni. Per ciascuna tabella sono state indicate la forza (A, B, C) e l'evidenza (I, II, III), dalla maggiore alla minore.

Risvolti di pratica clinica

Le prime scelte

La tabella 2a del documento *(tabella 1)* prende in considerazione le prime scelte. La valutazione AI è stata data ad efavirenz (EFV) e ad atazanavir (ATV) potenziato da ritonavir 100 mg (RTV). Il ranking BI è stato guadagnato da nevirapina (NVP), darunavir 800 mg (DRV)/RTV, lopinavir (LPV)/RTV 800/200 mg QD o 400/100 mg BID e raltegravir (RAL).
Le LGI aggiungono 2 caveat: il primo è sul futuro impiego di rilpivirina (RPV), il più recente NNRTI, che è stato approvato dopo l'ottenimento dei dati dai trial ECHO (1) e THRIVE (2), il primo con un backbone fisso composto da tenofovir (TDF) e emtricitabina (FTC) ed il secondo con un backbone variabile composto da 2 N(t)RTI. Queste sperimentazioni cliniche hanno mostrato una diversa risposta virologica (HIV RNA) per valori al baseline < o ≥ 100.000 copie/ml. Ciò ha giustificato il fatto che l'agenzia statunitense FDA nel maggio 2011 e l'Health Canada a luglio dello stesso anno abbiano autorizzato RPV per soggetti HIV-1+ 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 e sarà verosimilmente seguita da analogo provvedimento da parte dell'AIFA. Il farmaco RPV avrà probabilmente il suo impiego maggiore nella co-formulazione con TDF/FTC avendo il vantaggio della compattezza

"Introdotti due distinguo nelle prime scelte sull'impiego di rilpivirina in prima linea e sui farmaci a cui associare nevirapina XR"

Tabella 1. **Terzo Farmaco, prime scelte**

Scelte	Farmaco [Forza/evidenza]	Commento
Prima scelta	**EFV* (600 mg) [AI]**	Standard of care nella maggior parte degli studi clinici randomizzati nei quali ha costantemente dimostrato equivalenza o superiorità; disturbi neuropsichiatrici nelle prime 12 settimane di somministrazione; QD
	ATV/r (300/100 mg QD) [AI]	Elevata tollerabilità. Equivalenza rispetto ad EFV; non-inferiorità rispetto a LPV/r con minore tossicità gastrointestinale e dislipidemia. Mancanza di dati nell'associazione con ZDV/3TC; iperbilirubinemia; QD
	NVP (400 mg) [BI]**	Criterio non raggiunto di non-inferiorità rispetto ad EFV; non-inferiore a ATV/r (48 settimane) ma maggiore tossicità. Mancanza di dati nell'associazione con ABC/3TC. BID; una nuova formulazione di 1 cp 400 mg QD extended release (XR), dimostratasi non-inferiore rispetto ai 200 mg BID in associazione con TDF/FTC, è stata approvata dall'EMA
	DRV/r (800/100 mg QD) [BI]	Non-inferiorità dimostrata solo nei confronti di LPV/r (superiorità virologica a 192 settimane); mancano studi di confronto con EFV o ATV/r. Minore tossicità gastrointestinale e dislipidemia rispetto a LPV/r. Mancanza di dati nell'associazione con ABC/3TC e ZDV/3TC
	LPV/r* (800/200 mg QD o 400/100 BID) [BI]**	Inferiore ad EFV a 96 settimane. Standard of care nella maggior parte degli studi di confronto con altri IP; unico IP coformulato; maggior tossicità; 200 mg di RTV; maggiore dislipidemia e disturbi gastrointestinali nei confronti di DRV/r e ATV/r; maggior numero di compresse; BID (QD non inferiore a BID ma solo 48 settimane; QD inferiore a DRV/r QD)
	RAL (400 mg BID) [BI]	Limitato impiego nei pazienti naive; non inferiore rispetto ad EFV con minori eventi avversi e dislipidemia a 156 settimane; mancanza di dati nell'associazione con ABC/3TC e ZDV/3TC; BID

** EFV non deve essere utilizzato in donne nel primo trimestre di gravidanza, che pianificano una gravidanza o che possono andare incontro a gravidanza perché non utilizzano sistemi contraccettivi; ** NVP non deve essere utilizzato in donne con CD4+ > 250 cellule/mmc e in maschi con CD4+ > 400 cellule/mmc (maggior rischio di epatotossicità e/o rash cutaneo); nelle prime due settimane di terapia utilizzare la dose di induzione 200 mg/die. Alcuni studi pilota hanno segnalato un eccesso di fallimenti virologici precoci con farmacoresistenza con l'impiego di TDF+3TC+NVP QD: tale associazione va pertanto evitata, mentre l'associazione TDF/FTC+NVP sia QD che BID si è rivelata efficace in studi randomizzati.*
*Da usare con cautela nei pazienti con coinfezione da virus epatitici; *** LPV/r 400/100 BID è la terapia di prima scelta nelle donne in gravidanza*

Tabella 2. **Terzo Farmaco, scelte alternative e accettabili**

Scelte	Farmaco [Forza/evidenza]	Commento
Alternativa	**FPV/r* (700/100 mg BID) [BI]**	Non inferiore a LPV/r BID a 96 settimane con medesimo profilo di tossicità; BID, 200 mg di RTV e maggior numero di compresse; QD non autorizzato in Italia
Accettabile	**SQV/r (1000/100 mg BID) [CI]**	Non inferiore rispetto a LPV/r (minore ipertrigliceridemia), ma con solo 48 settimane di follow-up; maggiore tossicità cardiaca; 200 mg di RTV; maggior numero di compresse; BID
	ATV (400 mg QD) [CI]**	Studio di non inferiorità poco ampio, non conferma la non inferiorità rispetto a ATV/r a 96 settimane, maggiori fallimenti virologici, studiato solo in associazione con d4T + 3TC
	Maraviroc* [CI]**	Non inferiore rispetto ad EFV solo in un'analisi post-hoc; BID; studiato solo con AZT + 3TC

** FPV/r 1400/200 mg QD [BI] studio a 48 settimane di confronto con NFV, posologia non autorizzata in Italia; FPV/r 1400/100 mg QD [BI] studio di piccole dimensioni, posologia non autorizzata in Italia; ** ATV senza ritonavir non autorizzato in Italia; da non utilizzare comunque senza booster di ritonavir in caso di uso concomitante di tenofovir (tranne se livelli plasmatici verificabili mediante TDM) e/o efavirenz. Il pannello ha deciso di attendere nuovi dati prima di pronunciarsi definitivamente; *** Maraviroc non registrato in Italia per l'uso in prima linea. Nel naive ha dimostrato la non-inferiorità a 96 settimane nei confronti di efavirenz esclusivamente in una analisi post-hoc. Il farmaco è stato studiato esclusivamente in associazione con AZT+3TC al dosaggio di 300 mg BID. E' verosimile attendersi una buona efficacia anche con backbone non timidinici. Tuttavia, il gruppo di lavoro ha deciso di attendere nuovi dati prima di pronunciarsi definitivamente.*

dell'uso QD e della simmetria farmacologica. Quello che non convince fino in fondo sull'uso di RPV nel soggetto naive è di avere a disposizione un farmaco non "a tutto tondo", ma limitato ad una tipologia di soggetti con determinate caratteristiche e per lo più impiegato con 2 compagni di viaggio predefiniti. Vero è che nella vita (farmaceutica) tutto è accoppiabile, non di meno stupisce che un farmaco così potente come RPV nasca, per vari motivi, con un'indicazione così limitata. Per il momento le attese degli infettivologi italiani su RPV come farmaco perfetto per lo switch dovranno attendere. Sembra essere la storia comune degli NNRTI: EFV con il backbone TDF/FTC ed etravirina (ETR) quasi esclusivamente impiegata con DRV/RTV. Qui si inserisce il secondo caveat che le LGI pongono all'uso del terzo farmaco: NVP 400 mg extended release (XR) QD si è dimostrata non-inferiore a NVP 200 mg BID in associazione con TDF/FTC ed è stata approvata dall'EMA, ma non con altri farmaci antiretrovirali. E' l'inizio di un nuovo mono-impiego di una molecola con lunga esperienza nella sua somministrazione QD? Inoltre mancano studi, e chissà mai se ce ne saranno, con l'altra fixed-dose combination (FDC) rappresentata da lamivudina (3TC)/abacavir (ABC) ed anche qui si apre un altro data gap.

Le alternative

La tabella 2b *(tabella 2)* elenca farmaci alternativi (BI): fosamprenavir (FPV)/RTV, o accettabili (CI): saquinavir (SQV)/RTV, ATV 400 mg QD e maraviroc (MVC). Il farmaco MVC non ha un'esperienza di lungo corso nei soggetti naive, essendo stato largamente valutato solo nello studio Merit (3) ed essendosi dimostrato non-inferiore a EFV nell'analisi post-hoc, con una combinazione obsoleta come zidovudina (ZDV)/3TC. Altro discorso è per ATV unboosted: l'uso nei soggetti naive è veramente limitato e non raccomandabile per via del rischio di sviluppo di resistenze e per il costo nettamente più elevato rispetto ad ATV/RTV, mentre nei soggetti experienced è un farmaco che può avere un proprio spazio, come documentato da recenti osservazioni (4).

"Le Linee Guida forniscono al curante il dettaglio delle caratteristiche dei diversi farmaci su cui basare la scelta di una tailored therapy"

Confronto tra molecole

Successive tabelle (3, 4c, 4d) illustrano caratteristiche peculiari del terzo farmaco e confronti testa a testa per le tossicità e le alterazioni metaboliche. Sicuramente la tabella più interessante è la tabella 3 *(tabella 3)*: pur nella libertà che le LG consentono, questa tabella istruisce il medico infettivologo sulle caratteristiche peculiari dei diversi farmaci, fornendo un ranking delle molecole. Il golden standard è quello di "fare calzare come un vestito" la migliore combinazione terapeutica alla persona che abbiamo davanti e una tabella come questa fornisce un grande aiuto riassu-

Tabella 3. **Confronti di efficacia virologica, immunologica, compattezze e barriera genetica tra i diversi regimi nel paziente naive - terzo farmaco (prime scelte e alternative)**

Rango	Efficacia virologica	Efficacia immunologica	Compattezza/convenienza (numero compresse e somministrazioni, coformulazione)	Esteso impiego clinico	Barriera genetica (minor frequenza di resistenza al fallimento)
1	EFV ATV/r DRV/r RAL	ATV/r, LPV/r, DRV/r, FPV/r,	EFV, NVP-XR ***	EFV LPV/r ATV/r NVP	DRV/r ATV/r LPV/r FPV/r
2	LPV/r FPV/r NVP	EFV, NVP, RAL	ATV/r, DRV/r	FPV/r DRV/r	EFV NVP RAL
3			NVP, RAL, LPV/r	RAL	
4			FPV/r		

**** Nevirapina extended release, somministrata in QD in singola compressa*

Modificata da LGI 2011

mendo tutte le caratteristiche che andrebbero appunto valutate in questo "lavoro sartoriale".

Cosa bolle in pentola per quanto riguarda le nuove molecole antiretrovirali per il soggetto naive e che potrebbero essere inserite nella prossima versione delle LG? Se scorriamo il programma del CROI 2012, ne emergono 2, entrambe appartenenti alla classe degli INI: elvitegravir (EVG) (5) e dolutegravir (DTG) (6). EVG è sicuramente una molecola interessante: molto efficace, somministrabile QD, necessita di potenziamento con cobicistat, accorpabile con altri antiretrovirali nella formulazione QUAD, gravata da un'elevata resistenza crociata con RAL. DTG è anch'esso estremamente efficace, somministrabile QD, senza necessità di booster, non accorpabile al momento, ma con un profilo di resistenza che si differenzia sia da RAL che da EVG.

"Vengono illustrate le peculiarità del terzo farmaco, con i risultati dei confronti per tossicità e alterazioni metaboliche"

Esiste inoltre un altro elemento che potrebbe modificare la formulazione delle prossime LG: la riduzione del costo dei farmaci. Nel 2012 questo si è verificato in Italia per DRV 800 mg, LPV e RAL. Dobbiamo aspettarci prospettive diverse nell'uso degli antiretrovirali?

Stefano Rusconi
Dipartimento di Scienze Cliniche "Luigi Sacco",
Divisione Clinicizzata di Malattie Infettive,
Università degli Studi di Milano

Riferimenti bibliografici:

1. Molina J-M, Cahn P, Grinsztejn B, et al. Rilpivirine versus efavirenz with tenofovir and emtricitabine in treatment-naive adults infected with HIV-1 (ECHO): a phase 3 randomised double-blind active-controlled trial. *Lancet 2011; 378:238-246.*
2. Cohen CJ, Andrade-Villanueva J, Clotet B, et al. 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; 378:229-237.*
3. Cooper DA, Heera J, Goodrich J, et al. Maraviroc versus efavirenz, both in combination with zidovudine-lamivudine, for the treatment of antiretroviral-naive subjects with CCR5-tropic HIV-1 infection. *J Infect Dis 2010; 201:803-813.*
4. Pavie J, Porcher R, Torti C, et al. Efficacy and safety of a switch to unboosted atazanavir in combination with nucleoside analogues in HIV-1-infected patients with virological suppression under antiretroviral therapy. *J Antimicrob Chemother 2011; 66:2372-2378.*
5. Sax P, DeJesus E, Mills A, et al. Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir (Quad) Has Non-inferior Efficacy and Favorable Safety Compared to Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir in Treatment-naïve HIV-1+ Subjects. *CROI 2012, abs. 101.*
6. Stellbrink H-J, Reynes J, Lazzarin A, et al. Dolutegravir in Combination Therapy Exhibits Rapid and Sustained Antiviral Response in ARV-naïve Adults: 96-week Results from SPRING-1 (ING112276). *CROI 2012, abs. 102LB.*

Come continuare. Semplificazione schematica

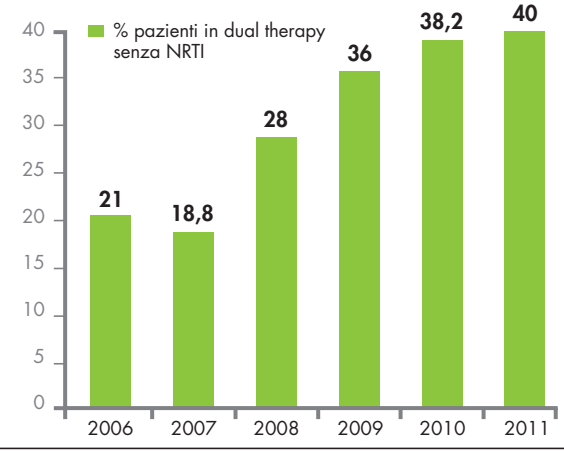
Rilevanza dell'argomento

Rispetto alle precedenti, la versione 2011 delle Linee Guida Italiane per il management dell'infezione da HIV presenta una nuova sezione dedicata alle strategie di prosecuzione dopo l'ottenimento della stabile soppressione virologica, primo imprescindibile obiettivo della cART. L'evoluzione recente della letteratura ha indotto alla considerazione della "Semplificazione Schematica", cioè alla valutazione di strategie di personalizzazione della HAART tramite la riduzione - in pazienti selezionati - del numero di antiretrovirali.
Una sezione che, nel contesto dei documenti omologhi, rappresenta un innovativo e coraggioso supporto alla pratica clinica sul campo.

Risvolti di pratica clinica

L'introduzione di questa innovativa sezione enuncia: "la semplificazione schematica, nota anche come LDR (Less Drugs Regimens), si rifà al concetto di induzione-mantenimento e trae spunto da altre aree terapeutiche (oncologia, antibioticoterapia) [...]."
Subito dopo essa esplicita un assioma denso di novità culturale: "In questa sezione sono descritte strategie di terapia anche al di fuori delle indicazioni che i singoli farmaci e/o le loro combinazioni hanno in scheda tecnica. Si è scelto di contemplarle per descrivere compiutamente lo scenario terapeutico attuale e potenziale [...]."
La ragione di questa svolta è enunciata: "la stragrande maggioranza dei pazienti che assumono con regolarità la cART

Figura 1. **Proporzione di pazienti trattati con terapia cART a 2 farmaci sul totale dei pazienti arruolati nella coorte CISAI [196 (30.9%) su 635 pazienti analizzati]. La proporzione dei pazienti in trattamento a 2 farmaci è aumentata nella coorte, arruolata in modo non selettivo nella pratica clinica di 20 centri Italiani di diagnosi e cura, dal 21% (8/37) del 2006 al 40% (10/25) del 2011**



"La nuova sezione approfondisce i potenziali benefici e rischi di schemi individualizzati di trattamento che prevedono, in casi selezionati, la riduzione del numero dei farmaci"

Tabella 1. **Riduzione del numero di farmaci antiretrovirali: semplificazione schematica. Vantaggi, svantaggi, forza di raccomandazione**

Tipo di switch	Scopi	Altri potenziali vantaggi	Potenziali svantaggi	Forza raccom. livello evidenza
Da 3 farmaci a LPV/r 400/100 BID	Per tossicità	Riduzione tossicità NRTI ed eventuali tossicità NNRTI pre-esistenti	Aumento compresse/ somministrazioni tranne se proveniente da 2NRTI + LPV/r; effetti gastroenterici/metabolici; rischio CV nel lungo termine; minore efficacia virologica; dubbia efficacia nei santuari; controindicato in HBsAg+	[BI]
Da 3 farmaci a DRV/r 800/100 QD	Per tossicità/ semplificazione da BID	Riduzione tossicità NRTI ed eventuali tossicità NNRTI pre-esistenti, semplificazione se proveniente da BID	Efficacia virologica non totalmente non-inferiore; dubbia efficacia nei santuari; controindicato in HBsAg+	[BI]

utilizza oramai farmaci e combinazioni per tempi, che vanno ben oltre i tradizionali limiti degli studi registrativi".
Un riconoscimento lungimirante al fatto che l'esercizio della capacità di estrapolazione ed interpolazione dei dati clinici desumibili dagli studi è una necessità imprescindibile per la validità e coerenza dei piani di cura per i pazienti HIV, e che la conoscenza e considerazione della letteratura scientifica debba congiungersi alla capacità di cura e raziocinio, fin oltre i vincoli di scheda tecnica. In questo ambito di apertura all'uso prudente, razionale, strutturato, ma innovativo delle evidenze disponibili, la sezione sanziona 2 importanti "punti di ancoraggio" dell'agire clinico.
Per i regimi a 2 farmaci, essa sottolinea le evidenze sulla non inferiorità di alcuni schemi quanto a durevole efficacia virologica (in particolare per IP/RAL e IP/MVC), restando però opportuno il sistematico monitoraggio dei trattati a verifica dell'effettiva riduzione della tossicità nel lungo termine (1- 4) *(figura 1)*.

"Le Linee Guida descrivono le strategie di semplificazione schematica al di fuori delle indicazioni, nuove alternative da contemplare nel paziente virosoppresso"

Le monoterapie con LPV e DRV *(tabella 1)* sono, invece, riconosciute come opzione potenzialmente valida per pazienti con buona aderenza, nadir di CD4 adeguato, assenza di pregressi fallimenti e di mutazioni di resistenza al basale. Resta anche per esse da valutare nel lungo termine l'effettiva efficacia in termini di riduzione della tossicità (5 -10).

Giustino Parruti
Unità Operativa di Malattie Infettive e Tropicali,
Azienda USL Pescara,
Presidio Ospedaliero di Pescara

Riferimenti bibliografici:
1. Andrade R, Villarreal-Williams E, Mall M, et al. A pilot study: lopinavir/ritonavir (LPV/r) plus lamivudine (3TC) as dual agents in antiretroviral (ARV) naïve HIV-infected subjects (the LOREDA study). *6th IAS Conference, Rome, July 2011, abs CDB354.*
2. Reynes J, Lawal A, Pulido F, et al. Examination of noninferiority, safety, and tolerability of lopinavir/ritonavir and raltegravir compared with lopinavir/ritonavir and tenofovir/emtricitabine in antiretroviral-naïve subjects: the PROGRESS study, 48-week results. *HIV Clin Trials. 2011; 12(5): 255-67.*
3. Nozza S, Galli L, Antinori A, et al. VEMAN Study Group. Maraviroc 150 mg QD plus lopinavir/ritonavir, a NRTIs-sparing regimen for naïve patients: preliminary 48-weeks results. *6th IAS Conference, Rome, July 2011, abs. CDB325.*
4. Arribas JR, Delgado R, Arranz A, et al. OK04 Study Group. Lopinavir-ritonavir monotherapy versus lopinavir-ritonavir and 2 nucleosides for maintenance therapy of HIV: 96-week analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr. 2009; 51(2):147-52.*
5. Cameron DW, da Silva BA, Arribas JR, et al. A 96-week comparison of lopinavir-ritonavir combination therapy followed by lopinavir-ritonavir monotherapy versus efavirenz combination therapy. *J Infect Dis. 2008; 198(2):234-40.*
6. Bierman WF, van Agtmael MA, Nijhuis M, et al. HIV monotherapy with ritonavir-boosted protease inhibitors: a systematic review. *AIDS. 2009; 23(3):279-91.*
7. Pulido F, Pérez-Valero I, Delgado R, et al. Risk factors for loss of virological suppression in patients receiving lopinavir/ritonavir monotherapy for maintenance of HIV suppression. *Antivir Ther. 2009; 14(2):195-201.*
8. Arribas J, Clumeck N, Nelson M, et al. The MONET trial: week 144 analysis of the efficacy of darunavir/ritonavir (DRV/r) monotherapy versus DRV/r plus two nucleoside reverse transcriptase inhibitors, for patients with viral load < 50 HIV-1 RNA copies/ml at baseline. *HIV Med. 2012; first published on line at doi 10.1111/j.1468-1293.2012.00989.*
9. Clumeck N, Rieger A, Banhegyi D, et al. 96 week results from the MONET trial: a randomized comparison of darunavir/ritonavir with versus without nucleoside analogues, for patients with HIV RNA < 50 copies/ml at baseline. *J Antimicrob Chemother. 2011; 66(8):1878-85.*
10. Valantin MA, Lambert-Niclot S, Flandre P, et al. MONOI ANRS 136 Study Group. Long-term efficacy of darunavir/ritonavir monotherapy in patients with HIV-1 viral suppression: week 96 results from the MONOI ANRS 136 study. *J Antimicrob Chemother. 2012; 67(3):691-5.*

Come continuare. Semplificazione gestionale

Rilevanza dell'argomento

Il testo delle nuove Linee Guida introduce una nuova terminologia riferita ad un sottogruppo delle semplificazioni della ART che possono essere effettuate nel paziente con soppressione virologica (1). Per semplificazione gestionale si intende "la riduzione del numero di dosi/somministrazioni e di compresse giornaliere, ma sempre ricorrendo ad uno schema di triplice terapia".

Essa comprende quindi tutte le strategie volte all'impiego di schemi più "compatti" che possono facilitare l'assunzione della ART, l'aderenza e la qualità della vita del paziente e comprendono i farmaci a monosomministrazione quotidiana, a singola compressa, "fixed dose combinations" (FDC), con la massima espressione nei "single tablet regimens" (STR) (2).

Risvolti di pratica clinica

Il capitolo dedicato alle semplificazioni terapeutiche in generale e questa sessione nello specifico consentono al medico del paziente con infezione da HIV maggiore libertà verso prescrizioni di terapie che, una volta ponderati i potenziali rischi individuali di trattamento, permettano una modulazione terapeutica tarata sulle esigenze del singolo paziente. La guida è importante perché ribadisce dei concetti e degli schematismi di base, nell'ambito dei quali è possibile ragionare, evitando così di incorrere in rischi di eccessive fantasie prescrittive.

"Indicazioni, implicazioni cliniche e limiti della strategia di triplice terapia che prevede riduzione del numero di dosi/somministrazioni e di compresse per facilitare l'assunzione long term della ART, l'aderenza e la qualità della vita del paziente"

Appare comunque evidente come la disponibilità di nuovi farmaci, vecchi farmaci in nuova veste e nuove combinazioni fisse consenta oggi l'adozione di diverse strategie di riduzione del numero di pillole e di dosi *(tabella 1)*.

La produzione di una crescente mole di dati relativi al loro impiego poi, ne consente un impiego esteso a situazioni sempre più numerose *(tabella 2)*.

Un possibile limite delle FDC e dei STR è che non si prestano a quelle individualizzazioni ancora più fini della ART, quali gli adeguamenti posologici guidati dal TDM, come nel caso di efavirenz, che possono riguardare una quota, benché minoritaria, di pazienti della pratica clinica (3).

Le strategie di semplificazione gestionale sono riferite a pazienti con viremia soppressa ma non viene esclusa a priori la possibilità di una loro adozione in pazienti con pregresso fallimento. In questo ambito vanno tuttavia attentamente considerati le tipologie di fallimento pregresso, i risultati dei relativi test di resistenza e la barriera genetica del nuovo regime. Il paradigma dell'insegnamento dello studio SWITCHMRCK, che ha dimostrato come la semplificazione da lopinavir/r a raltegravir portasse ad un eccesso di fallimenti, laddove praticata in pazienti con pregresse mutazioni di resistenza agli NRTI di backbone, va sempre tenuto presente, in particolare quando la semplificazione viene condotta verso un regime a minore barriera genetica o a cui il virus possa presentare una parziale resistenza *(tabella 2)*.

L'inclusione e la rilevanza data alla semplificazione gestionale nelle Linee Guida ne sottolinea

Tabella 1. **Farmaci candidati per strategie di "semplificazione gestionale"**

	NRTI	NNRTI	PI/r	InSTI	aCCR5
Monosomministrazione quotidiana	ABC, ddI, FTC, TDF, 3TC	EFV, NVP XR, RPV*	ATV/r, DRV/r** LPV/r***		(MVC)****
Singola compressa	FTC, TDF, 3TC	EFV, NVP XR, RPV*			(MVC)****
FDC	ABC/3TC, TDF/FTC, ZDV/3TC				
STR	TDF/FTC/EFV, TDF/FTC/RPV*				

** di prossima registrazione in Italia; ** solo in assenza di mutazioni di resistenza a DRV; *** solo nel naive; **** schema sperimentale, solo in associazione con PI/r*

Tabella 2. **Strategie di semplificazione gestionale**

Tipo di switch	Scopi	Altri potenziali vantaggi	Potenziali svantaggi	Forza raccom./ livello evidenza
Da singole molecole in uso a coformulazioni	Miglioramento aderenza e qualità della vita	Coformulazione	Nessuno	[AII]
Da NVP bid a NVP XR qd	Miglioramento aderenza e qualità della vita	Ridotto numero di compresse e somministrazioni	Nessuno	[AI]
Da PI/r a EFV	Per tossicità/semplificazione	Minore impatto gastrointestinale, coformulazione	Disturbi SNC, minore barriera genetica	[AI]
Da PI/r a NVP	Per tossicità/semplificazione	Minore impatto gastrointestinale e metabolico	Tossicità cutanea ed epatica nel breve termine, minore barriera genetica	[AI]
Da PI/r a raltegravir	Per tossicità/semplificazione	Minore impatto gastrointestinale e metabolico	Minore barriera genetica, non-inferiorità non raggiunta in uno studio, regime comunque BID, non consigliato se precedenti fallimenti a NRTI	[BI]
Da enfuvirtide a raltegravir	Per tossicità/semplificazione	Riduzione tossicità cutanea, notevole semplificazione e vantaggio sulla QoL		[AI]
Da DRV/r BID a QD	Semplificazione	Semplificazione e riduzione tossicità lipidica	Solo in caso di assenza di mutazioni di resistenza a DRV/r	[AI]

Modificata da LGI 2011

il ruolo clinico e l'importanza nella sostenibilità al lungo termine della ART.

La crescente disponibilità di FDC e STR (uno di prossima registrazione) (4) e l'impiego di future STR (5) e combinazioni costituiscono nuove sfide, che potrebbero consentire l'impiego dei regimi più semplici anche nei pazienti più complessi.

Andrea De Luca
UOC Malattie Infettive Universitarie,
Azienda Ospedaliera Universitaria Senese

Riferimenti bibliografici:

1. Linee Guida Italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1, *Ottobre 2011.*
2. Bangsberg DR, Ragland K, Monk A, et al. A single tablet regimen is associated with higher adherence and viral suppression than multiple tablet regimens in HIV+ homeless and marginally housed people. *AIDS. 2010 Nov 27; 24(18):2835-40.*
3. Fayet Mello A, Buclin T, Decosterd LA, et al. Successful efavirenz dose reduction guided by therapeutic drug monitoring. *Antivir Ther. 2011; 16(2):189-97.*
4. Cohen CJ, Molina JM, Cahn P, et al. Efficacy and Safety of Rilpivirine (TMC278) Versus Efavirenz at 48 Weeks in Treatment-Naive HIV-1-Infected Patients: Pooled Results From the Phase 3 Double-Blind Randomized ECHO and THRIVE Trials. *J Acquir Immune Defic Syndr. 2012 May 1; 60(1):33-42.*
5. Cohen C, Elion R, Ruane P, et al. Randomized, phase 2 evaluation of two single-tablet regimens elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate versus efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate for the initial treatment of HIV infection. *AIDS. 2011 Mar 27; 25(6):F7-12.*

[Come continuare. Semplificazione gestionale. *A. De Luca*]

Malattia dell'osso e ruolo della vitamina D

Rilevanza dell'argomento

La rilevanza del nuovo capitolo sull'ipovitaminosi D è data essenzialmente dalla portata epidemiologica del fenomeno, dalle ripercussioni cliniche che sono state documentate da più autori in quest'ultimo anno, e dalla peculiarità propria che questo deficit assume in una persona con infezione da HIV in trattamento con antiretrovirali.

Risvolti di pratica clinica

La scelta di inserire questo nuovo capitolo nelle LG deriva dall'acquisizione recente del dato epidemiologico relativo alla prevalenza dell'ipovitaminosi D nei pazienti con infezione da HIV, che arriva a superare l'80% nelle coorti osservazionali, e che obbliga pertanto l'infettivologo necessariamente a doversi attivare.

"Impatto epidemiologico, caratteristiche e gestione dell'ipovitaminosi D, nuovo importante capitolo dell'approccio clinico al paziente con HIV"

Poiché tale deficit è associato non solo ad un aumentato rischio di malattia ossea, ma anche di diabete mellito, di mortalità, di eventi AIDS-correlati, di aumento dello spessore intimo-medio carotideo, e di coronaropatia silente, la ricaduta in termini clinici è evidente e assoluta.

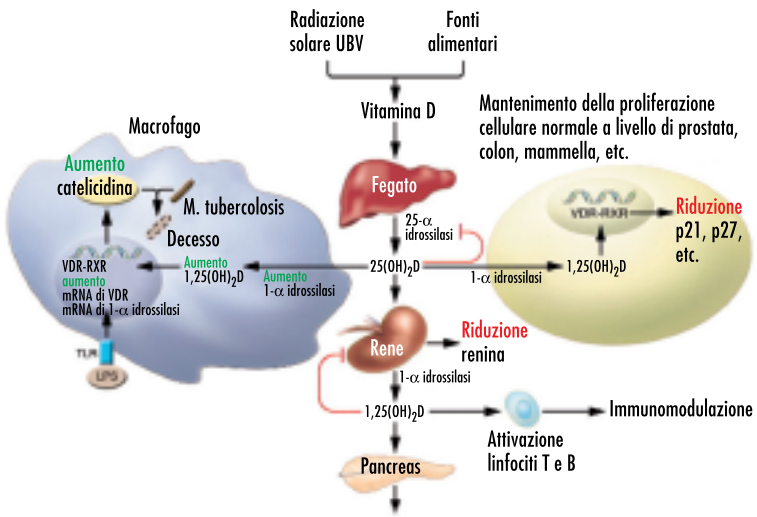
La prevenzione dell'ipovitaminosi D ed il suo trattamento *(tabella 1)* rivestono oggi un ruolo di primaria importanza nella comprensione e correzione delle tante correlazioni bidirezionali reciproche esistenti fra i diversi organi e apparati, e che vengono alterate dall'azione del virus stesso e dall'impiego necessario degli antiretrovirali. Il monitoraggio dei livelli plasmatici di 25(OH)D deve entrare come parte integrante nel percorso diagnostico volto alla prevenzione e al trattamento delle diverse comorbosità del paziente, e alla fondamentale individuazione, stima e valutazione individuale della sua vulnerabilità.

Il consiglio di riverificare i livelli plasmatici di 25(OH)D dopo sei mesi dalla supplementazione deriva dalla natura di citocromo P450 dell'1-α idrossilasi, la cui attività può essere potenzialmente inibita o indotta dall'utilizzo, rispettivamente, di PI/r o NNRTI nel regime terapeutico *(figura 1)*;

Tabella 1. **Prevenzione e gestione del paziente ad alto rischio per ipovitaminosi D in corso di infezione da HIV**

Prevenzione	Gestione
I fattori associati con bassi livelli di vitamina D sono il colore scuro della pelle, il basso introito di vitamina D con la dieta, la mancanza di esposizione al sole, il malassorbimento intestinale, l'obesità, l'insufficienza renale cronica e l'esposizione ad alcuni agenti antiretrovirali.	La supplementazione nutrizionale con colecalciferolo è indicata quando il livello plasmatico 25(OH)D è minore di 30 ng/ml (75 nmol/l).
Il ruolo della terapia antiretrovirale in toto o di alcuni specifici farmaci antiretrovirali non è completamente chiarito.	L'ipofosforemia può essere associata alla terapia con tenofovir. Questa perdita di fosforo causata da un danno del tubulo prossimale può essere indipendente dai bassi livelli di vitamina D.
I livelli plasmatici di vitamina D sono parte integrante del percorso diagnostico per osteomalacia/osteoporosi e nei pazienti con insufficienza renale cronica.	Una combinazione di bassi livelli di calcio e fosforo e di livelli ematici di fosfatasi alcalina moderatamente elevati può indicare una deficienza di vitamina D, più o meno associata ad osteomalacia.
Quando è presente insufficienza di vitamina D è utile un approfondimento diagnostico comprendente il dosaggio di paratormone (PTH), calcio, fosforo e fosfatasi alcalina.	Alcuni esperti suggeriscono la supplementazione nutrizionale a tutti i soggetti con infezione da HIV, senza necessità di eseguire la valutazione dei livelli plasmatici.
	Quando è presente deficienza di vitamina D è consigliato eseguire un carico iniziale poi una terapia di mantenimento. Quando è presente insufficienza di vitamina D è consigliato, in base al valore riscontrato, valutare se sia sufficiente unicamente eseguire una terapia di mantenimento. Nonostante siano stati proposti vari regimi terapeutici, la dose di carico può essere eseguita con due boli consecutivi di colecalciferolo per os da 300.000 UI e la dose di mantenimento con colecalciferolo per os pari a 7000 UI ogni sette giorni.
	In caso di basso introito di calcio con la dieta è indicata una supplementazione nutrizionale dello stesso.
	La supplementazione nutrizionale di vitamina D è stata associata ad una diminuzione dell'incidenza di diabete mellito.

Figura 1. **Funzioni extra-scheletriche della vitamina D**



Holick M.F.J. et al Clin. Invest. 2006;116:2062-2072

La vitamina D, prodotta a partire dalla fotoproduzione di previtamina D o da fonti alimentari, viene convertita a livello epatico a 25 (OH)D dalla vitamina 25-OHasi. La 25 (OH)D viene convertita a livello renale dall'1-alfa idrossilasi. La 1,25(OH)D non solo regola il metabolismo di calcio e fosforo, ma stimola il pancreas a produrre insulina e a ridurre la produzione renale di renina.
La 1,25(OH)D interagisce con il suo recettore nucleare in diversi tessuti e aiuta a mantenere la normale proliferazione e differenziazione cellulare.
La forma inattiva può essere convertita alla forma attiva in diverse cellule, tra cui colon, prostata e mammella, per la produzione autocrina della forma attiva, importante per la regolazione della crescita e maturazione cellulare, prevenendo il rischio di trasformazione maligna.
La 25 (OH)D viene anche metabolizzata nei macrofagi dalla 1-alfa idrossilasi a produrre 1,25(OH)D. L'espressione dei recettori della vitamina D e della 1-alfa idrossilasi è sovraregolata quando i recettori Toll-like 1/2 (TLR) vengono stimolati dai lipopolisaccaridi (LPS), aumentando l'espressione del recettore per la vitamina D e dell'alfa 1-idrossilasi. L'aumentata produzione di 1,25(OH)D stimola l'espressione nucleare di catelicidina (CD) nei macrofagi, peptide che causa la distruzione di agenti infettivi, come M. tubercolosis.

la supplementazione standard potrebbe, pertanto, non essere adeguata alla correzione dell'ipovitaminosi D.
Il ruolo della terapia antiretrovirale in toto, o di alcuni specifici farmaci antiretrovirali, nell'ipovitaminosi D non è al momento ancora chiarito, così come una questione aperta fondamentale resta essenzialmente quella relativa alla reversibilità delle alterazioni cliniche legate all'ipovitaminosi D dopo la sua correzione: al momento, non sono ancora stati generati dati definitivi su questi due importantissimi aspetti della problematica.

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

Riferimenti bibliografici:

1. Ross AC, Judd S, Kumari M, et al. Vitamin D is linked to carotid intima-media thickness and immune reconstitution in HIV-positive individuals. *Antiviral Therapy 2011; 16 (4):555-63.*
2. Vescini F, Cozzi-Lepri A, Borderi M, et al. Prevalence of hypovitaminosis D and factors associated with vitamin D deficiency and morbidity among HIV-infected patients enrolled in a large Italian cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr. 2011 Oct 1; 58(2):163-72.*
3. Lai H, Gerstenblith G, Fishman EK, et al. Vitamin D Deficiency is Associated with Silent Coronary Artery Disease in Cardiovascularly Asymptomatic African Americans with HIV Infection. *Clin Infect Dis. 2012 Mar 15.*
4. Estrella MM, Kirk GD, Mehta SH, et al. Vitamin D deficiency and persistent proteinuria among HIV-infected and uninfected injection drug users. *AIDS. 2012 Jan 28; 26(3):295-302.*
5. Shikuma CM, Seto T, Liang CY, et al. Vitamin D Levels and Markers of Arterial Dysfunction in HIV. *AIDS Res Hum Retroviruses. 2011 Nov 11.*
6. Hammond E, McKinnon E, Glendenning P, et al. Association between 25-OH vitamin D and insulin is independent of lipoatrophy in HIV. *Clin Endocrinol (Oxf). 2012 Feb; 76(2):201-6.*
7. Viard JP, Souberbielle JC, Kirk O, et al. Vitamin D and clinical disease progression in HIV infection: results from the EuroSIDA study. *AIDS. 2011 Jun 19; 25(10):1305-15.*

Disturbi neurocognitivi

Rilevanza dell'argomento

Con la trasformazione dell'infezione da HIV da malattia quasi inesorabilmente fatale in malattia cronica, i disturbi neurocognitivi costituiscono una delle complicanze più frequenti che accompagnano i malati HIV-positivi.
L'edizione del 2011 delle Linee Guida Italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1 ha profondamente rivisto questo tema rispetto all'edizione precedente, in particolare dando maggior rilievo all'inquadramento dei disturbi psichiatrici.

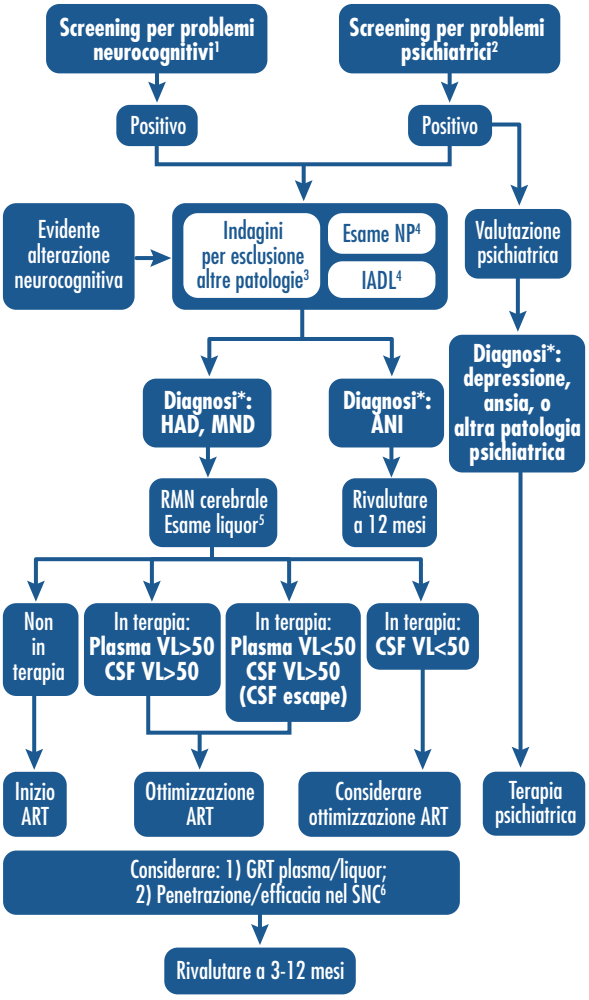
Risvolti di pratica clinica

I disturbi neurocognitivi che accompagnano i pazienti HIV-positivi sono spesso espressione di un danno prodotto dal virus stesso a livello del Sistema Nervoso Centrale. Tali manifestazioni vengono oggi definite HIV-associated neurocognitive disorders (HAND).
La nuova edizione delle Linee Guida Italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali ha molto ampliato la sezione dedicata a questo argomento introducendo alcune importanti novità:

- L'importanza di riconoscere il cosiddetto fenomeno del "CSF escape", la presenza cioè di una viremia rilevabile nel liquor in pazienti trattati che presentano viremia plasmatica soppressa. Tale condizione può talvolta spiegare un deterioramento cognitivo in soggetti che si trovano apparentemente in una situazione di buon controllo farmacologico della malattia.
- Il valore di un corretto inquadramento dei disturbi psichiatrici quali quadri psicotici, ansia e soprattutto depressione, molto diffusi nei pazienti HIV-positivi. Tali condizioni, a volte non facilmente riconoscibili da un

"Nel capitolo ampliato, il nuovo algoritmo di diagnosi, terapia e monitoraggio prevede fin dall'inizio lo screening per i disturbi psichiatrici, centrale per la diagnosi differenziale, mediante l'uso di questionari semplici da somministrare"

Figura 1. **Algoritmo per la diagnosi, terapia e monitoraggio dei disturbi neurocognitivi HIV-correlati (HAND)**



1. *Screening neurocognitivo: test delle 3 domande, IDHS e MMSE*
2. *Screening psichiatrico: anamnesi mirata; PHQ9; GAD*
3. *Indagini per altre patologie: anamnesi, esame obiettivo generale e neurologico, esami ematici, event. RMN e puntura lombare*
4. *Test neuropsicologici e questionario sull'autonomia nelle attività strumentali della vita quotidiana (IADL)*
5. *RMN e puntura lombare*
6. *Farmaci ad elevata penetrazione/efficacia: si consiglia di utilizzare i farmaci aventi un punteggio di 3 o 4 nel CPE score*

* *Nel caso risultassero negative per disturbi cognitivi o psichiatrici si raccomanda la rivalutazione a 6 -12 mesi*

punto di vista clinico, possono erroneamente condurre ad una diagnosi di disturbo neurocognitivo HIV- associato-HAND. Infatti l'ansia e la depressione sono spesso associate a sintomi cognitivi, con una ridotta capacità di attenzione, concentrazione e disturbi della memoria.

A questo proposito le Linee Guida suggeriscono di introdurre nella pratica clinica due semplici questionari: il "Patient Health Questionnaire Depression Scale o PHQ9" e il "Generalized Anxiety Disorder (GAD)" somministrabili anche da un medico non specialista.

- E' stato profondamente rivisto l'algoritmo per la diagnosi, terapia e monitoraggio dei disturbi neurocognitivi HIV-correlati *(figura 1)*.

Due le più importanti variazioni:

a) la nuova flow chart prevede ora ab initio uno screening per i problemi psichiatrici

b) vi è una migliore definizione dell'uso corretto della terapia antiretrovirale in relazioni alle diverse situazioni cliniche (paziente non in terapia, paziente soppresso, paziente con viral escape, ecc).

"Vengono fornite indicazioni sull'impostazione corretta della terapia antiretrovirale nei diversi setting clinici (pazienti non trattati, pazienti soppressi, pazienti soppressi ma con presenza di viremia rilevabile nel liquor-CSF escape)"

Paolo Bonfanti
Struttura Complessa di Malattie Infettive,
Azienda Ospedaliera della Provincia di Lecco

Riferimenti bibliografici:

1. Antinori A, Arendt G, Becker JT, et al. Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. *Neurology 2007; 69:1789-99.*
2. Robertson KR, Smurzynski M, Parsons TD, et al. The prevalence and incidence of neurocognitive impairment in the HAART era. *AIDS 2007; 21:1915-21.*
3. Bing EG, Longshore DF, leishman JA, et al. Psychiatric disorders and drug use among human immunodeficiency virus-infected adults in the United States. *Arch Gen Psychiatry 2001; 58:721-8.*
4. Himelhoch S, Moore RD, Treisman G, et al. Does the presence of a current psychiatric disorder in AIDS patients affect the initiation of antiretroviral treatment and duration of therapy? *J Acquir Immune Defic Syndr 2004; 37:1457-63.*
5. McClintock SM, Husain MM, Greer T, et al. Association between depression severity and neurocognitive function in major depressive disorder: a review and synthesis. *Neuropsychology. 2010; 24:9-34.*
6. Jaeger J, Berns S, Uzelac S, Davis-Conway S. Neurocognitive deficits and disability in major depressive disorder. *Psychiatry Res 2006; 145:39-48.*
7. Canestri A, Lescure FX, Jaureguiberry S, et al. Discordance between cerebral spinal fluid and plasma HIV replication in patients with neurological symptoms who are receiving suppressive antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis 2010; 50:773-8.*
8. Smurzynski M, Wu K, Letendre S, et al. Effects of central nervous system antiretroviral penetration on cognitive functioning in the ALLRT cohort. *AIDS 2011; 25:357-65.*
9. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB. The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. *J Gen Intern Med 2001; 16:606-13.*
10. Löwe B, Decker O, Müller S, et al. Validation and standardization of the Generalized Anxiety Disorder Screener (GAD-7) in the general population. *Med Care 2008; 46:266-74.*

Diagnostica virologica, gravidanza, tubercolosi

Diagnostica virologica

Rilevanza dell'argomento

Nell'ultima edizione delle Linee Guida Italiane (LGI), l'uso delle metodiche di real-time PCR per la quantificazione dell'HIV RNA plasmatico, viene fortemente raccomandato e da preferire alle metodiche classiche (RT-PCR, NASBA e bDNA) [AI vs BI della precedente edizione]. Le metodiche di real-time sono meglio standardizzabili e confrontabili tra loro rispetto alle tecniche classiche e offrono una migliore accuratezza diagnostica con i virus non-B e non-M. Le due metodiche commerciali disponibili (Roche Cobas TaqMan v2.0 e Abbot Real Time v2.0), pur correlando molto bene tra loro, forniscono risultati differenti anche di 0.5 log, viene pertanto consigliato l'uso della stessa metodica soprattutto nella definizione della viremia al T0 o nei cambi di terapia (1).

Risvolti di pratica clinica

In accordo con le LG continentali (EACS), rimane invariata la soglia al di sotto della quale viene decretato il successo terapeutico (50 copie/ml), nonostante la disponibilità di metodiche molecolari ultrasensibili in grado di quantificare anche una sola copia di HIV RNA. Recenti lavori dimostrano che la non rilevabilità di HIV RNA al di sotto delle 40 copie (undetectability) è predittiva della persistenza di tale condizione, ciononostante la rilevabilità al di sotto delle 50 copie non è predittiva di fallimento (2). E' quindi ancora oggetto di valutazione il significato clinico da attribuire alle metodiche ultrasensibili: laddove siano disponibili, in caso di viremia rilevabile, può risultare prudente porre una particolare attenzione ai regimi con bassa barriera genetica e ai pazienti con aderenza non ottimale. Prima dell'impiego di un antagonista di CCR5, viene raccomandata la determinazione del tropismo mediante test genotipico per la sua maggiore rapidità, semplicità di esecuzione ed economicità, a fronte di una sostanziale concordanza con il test fenotipico di riferimento (Enhanced Sensitivity Trofile Assay - ESTA) [AII vs BII della precedente edizione].
Rispetto ai saggi fenotipici per il tropismo, il limite delle metodiche basate sul sequenziamento della regione V3 è rappresentato dalla minore sensibilità nell'identificazione dei ceppi DM R5/X4. Tuttavia questo limite non sembra inficiare la capacità delle metodiche genotipiche di predire la risposta virologica al trattamento con farmaci di questa classe.
Ulteriore vantaggio delle metodiche basate sul sequenziamento del V3 è la possibilità di essere utilizzate con successo in presenza di viremie inferiori alle 1000 copie/ml, limite al di sotto del quale difficilmente i test fenotipici forniscono risultati utili.

"Fortemente raccomandate le metodiche di real-time PCR per la quantificazione della viremia plasmatica"

Gravidanza

Rilevanza dell'argomento

La TARV in gravidanza è raccomandata anche nelle donne con HIV RNA plasmatico basso o non rilevabile [AI]. Per le pazienti che hanno un'indicazione personale al trattamento, la terapia va iniziata non appena possibile [AI] e possibilmente sulla scorta del risultato di un test di resistenza [AIII]. Test di resistenza che diviene fondamentale in caso di fallimento virologico [AI]. Nella gravida che non abbia indicazione personale al trattamento, è più complesso stabilire il momento più opportuno per l'introduzione della terapia, che viene consigliata all'inizio del secondo trimestre [BIII] e raccomandata entro la 28° settimana [AI]. Condizioni che possono rafforzare la raccomandazione ad un inizio più precoce sono la presenza di viremia elevata o il rischio di parto prematuro. Sebbene manchino studi specifici, l'inizio del trattamento nel primo trimestre potrebbe avere un'efficacia aggiuntiva sulla piccola quota di trasmissioni che si verificano precocemente in utero.
A questo proposito va ricordato che circa l'80% delle trasmissioni verticali avviene nel periodo intrapartum e solo il 20% circa si verifica per trasmissione intrauterina. Di queste, pochissime avvengono nelle prime settimane di gestazione.
Uno studio non più recente condotto su 100 consecutive interruzioni di gravidanza spontanee o volontarie, dopo la 15° settimana di gestazione, ha documentato un'infezione del feto in soli due casi (3). Un altro studio non ha evidenziato differenze nel rischio di trasmissione verticale per viremie inferiori o superiori a 1000 copie/ml nel primo trimestre (4).

Risvolti di pratica clinica

Nelle LGI la combinazione indicata come prima scelta in gravidanza è rappresentata dall'associazione di zidovudina, lamivudina e lopinavir/rtv. Per quanto riguarda atazanavir, viene preso atto del crescente numero di dati che non sembrano gravare il farmaco di un rischio malformativo superiore a quello degli altri antiretrovirali. Nelle LG europee lopinavir, atazana-

vir e saquinavir/boosted vengono invece considerati pari alternative. Rimane la controindicazione all'uso di efavirenz nel primo trimestre [AIII], va tuttavia segnalato che sia recenti metanalisi, che i dati dei registri di sorveglianza, non indicano, come conseguenza dell'esposizione a efavirenz nelle prime settimane di gestazione, un rischio malformativo per il feto superiore a quello degli altri antiretrovirali.
Analogamente a quanto contenuto nelle LG EACS l'espletamento del parto cesareo è sempre raccomandato con viremie materne superiori a 50 copie/ml; atteggiamento più cautelativo rispetto alle LG DHHS nelle quali il parto cesareo programmato non viene indistintamente raccomandato per le gravide con HIV RNA < 1.000 copie/ml, ma subordinato a valutazione ostetrica e decisione materna.

Tubercolosi

Rilevanza dell'argomento

La forte raccomandazione all'inizio della TARV durante il trattamento antitubercolare (TAT) indipendentemente dalla conta dei CD4 [AI], era già stata sancita nella precedente edizione delle LG nazionali, soprattutto sulla scorta dei dati dello studio SAPIT. Tuttavia rimanevano ancora alcune incertezze circa l'esatto timing di inizio della TARV nei pazienti con TBC in atto. La conclusione di alcuni importanti studi randomizzati, tra cui il proseguimento dello studio SAPIT e l'ACTG 5221, ha permesso di fornire indicazioni più stringenti a questo riguardo.

Risvolti di pratica clinica

Se nella precedente edizione era moderatamente raccomandata [BIII] l'introduzione della TARV dopo due settimane dall'inizio della TAT genericamente in tutti i pazienti con CD4 < 350/mmc, nelle recente revisione delle LG, la forte raccomandazione all'inizio molto precoce della TARV (2 settimane dopo l'inizio di TAT) viene fornita solo per i pazienti con CD4 < 50/mmc [AI], perché solo in questa popolazione tale strategia si è associata ad una significativa riduzione dei decessi e degli eventi definenti AIDS (5, 6).
Nei pazienti con CD4 compresi tra 50 e 500/mmc, comunque persiste la forte indicazione all'introduzione precoce della TARV, ma in un periodo che può andare dalle due settimane ai due mesi [AI]. Tale distinzione non appare irrilevante se si pensa alla difficoltà pratica che sovente comporta l'introduzione simultanea di terapie complesse in termini di eventi avversi e tollerabilità e di conseguenza di aderenza ai trattamenti. Va ricordato che proprio nei pazienti nei quali si impone un inizio molto precoce della TARV (CD4 < 50/mmc) sono più comuni e più gravi gli eventi attribuibili alla sindrome da imunoricostituzione (IRIS), che in genere si verificano intorno alla seconda settimana dalla sua introduzione. In caso di IRIS non è indicata la sospensione della TARV [AII], mentre nelle presentazioni più gravi viene raccomandata la somministrazione di metilprednisolone [AI].

"Definito il timing di inizio della terapia antiretrovirale nei pazienti con malattia tubercolare in atto"

Luca Meroni
III° Divisione di Malattie Infettive e Tropicali,
Ospedale L. Sacco, Università degli Studi di Milano

Riferimenti bibliografici:
1. Church D, Gregson D, Lloyd T, et al. Comparison of the RealTime HIV-1, COBAS TaqMan 48 v1.0, Easy Q v1.2, and Versant v3.0 assays for determination of HIV-1 viral loads in a cohort of Canadian patients with diverse HIV subtype infections. *J Clin Microbiol 2011; 49:118-124.*
2. Widdrington J, Payne B, Medhi M, et al. The significance of very low-level viraemia detected by sensitive viral load assays in HIV infected patients on HAART. *J Infect Dis 2011; 62:87-92.*
3. Brossard Y, Aubin JT, Mandelbrot L, et al. Frequency of early in utero HIV-1 infection: a blind DNA polymerase chain reaction study on 100 fetal thymuses. *AIDS 1995; 9:359-366.*
4. Senise JF, Palacios R, Tanno ZN, et al. HIV-1 viremia during the first 28 weeks of pregnancy is not associated with mother-to-child transmission. Braz. *J Infect Dis 2006; 10:259-263.*
5. Havlir DV, Kendall MA, Ive P, et al. AIDS Clinical Trials Group Study A5221. Timing of antiretroviral therapy for HIV-1 infection and tuberculosis. *N Engl J Med 2011; 365:1482-1491.*
6. Abddool Karim S, Naidoo K, Grobler A, et al. Integration of antiretroviral therapy with tuberculosis treatment. *N Engl J Med 2011; 365:1492-1501.*

Nuovi farmaci e nuove formulazioni nel trattamento dell'epatite C

Introduzione

Dalla fine degli anni '90 la terapia dell'epatite cronica da virus dell'epatite C (HCV) è rimasta arenata sulla combinazione interferone alfa peghilato (P) con ribavirina (R) (1).
Malgrado i buoni risultati nell'infezione da HCV di genotipo 2 e 3 (HCV2 e HCV3) (eliminazione del virus nel 70-80% dei pazienti), la risposta nei pazienti con infezione da HCV di genotipo 1 (HCV1) rimane insoddisfacente, l'eliminazione del virus avendo luogo solo nel 40-50% circa dei trattati (1, 2).
Nell'ultimo decennio il progresso nella conoscenza della biologia e struttura molecolare dell'HCV ha portato allo sviluppo di nuovi farmaci che inibiscono funzioni specifiche del virus, i cosiddetti Direct-Acting Antiviral agents (DAA) (3).
Il genoma dell'HCV è costituito da 9600 basi che codificano per una poliproteina; questa viene processata da proteasi virali e cellulari, dando luogo almeno a 10 diverse proteine virali. Il complesso di funzioni enzimatiche che intervengono nella replicazione dell'HCV è contenuto nelle proteine non-strutturali (NS) Ns-3, Ns-4A, Ns-4B, Ns-5A e Ns-5B; quest'ultima contiene la polimerasi RNA-dipendente che replica il genoma ad RNA dell'HCV (4).
Ogni momento del ciclo vitale dell'HCV offre un potenziale bersaglio ai DAA ed una miriade di nuovi farmaci è in sviluppo non solo contro le proteasi e la polimerasi virale, ma anche contro il meccanismo d'entrata del virus nelle cellule oltre che a sostegno di interazioni antivirali specifiche del sistema immune (5, 6).
I primi DAA giunti all'uso clinico sono due inibitori della Ns-3 proteasi dell'HCV (Protease inhibitor = PI), boceprevir e telaprevir, molecole peptidomimetiche dell'enzima virale, di cui inibiscono l'attività, diminuendo la replicazione dell'HCV e favorendo la risposta antivirale dell'ospite. Trovano indicazione nell'infezione da HCV1, sono più attivi contro il genotipo 1b che il genotipo 1a.

Il retaggio della duplice terapia

L'obiettivo della terapia è la risposta virologica sostenuta (Sustained Virological Response = SVR), documentata dalla persistenza di un test HCV RNA negativo nel siero 6 mesi dopo la sospensione del trattamento; l'SVR è sinonimo di cura dell'epatite C e di eradicazione del virus (2).
L'esperienza maturata con la duplice terapia ha definito più intervalli di valutazione dell'andamento della viremia durante la terapia, utili sia per determinare le probabilità di raggiungere SVR che per calibrare la durata della cura. È necessario che la determinazione dell'HCV RNA sia fatta con metodiche sensibili, con una soglia di sensibilità di non più di 50 UI/ml del genoma virale. L'interim temporale di valutazione più importante è la Risposta Virologica Rapida (RVR) (7). Raggiunge RVR il paziente trattato in cui l'HCV RNA non è più determinabile 4 settimane dopo l'inizio della terapia. RVR ha un alto valore predittivo positivo; nei pazienti con infezione da HCV1 che, trattati con la duplice terapia raggiungono RVR, le probabilità di SVR superano l'80% con sole 24 settimane di P+R, invece delle 48 settimane canoniche per l'HCV1 (8).
Le probabilità di raggiungere RVR sono più alte se la carica virale pre-terapia è bassa (≤ 600.000 UI/ml). Nelle casistiche italiane circa il 25% dei pazienti con HCV1 trattati con duplice terapia, raggiungono l'RVR, dunque un quarto dei pazienti ha buona probabilità di cura se trattato solo con duplice per 24 settimane.

Tabella 1. **Risposta virologica sostenuta con triplice terapia**

	Telaprevir		Boceprevir	
	PR + TVR*	PR (controllo)	PR + BOC*	PR (controllo)
eRVR	58%	8%	44%	ND
EoT	87%	63%	76%	53%
Relapse	9%	28%	9%	22%
SVR	75%	44%	66%	38%

*RVR = risposta virologica rapida; eRVR = RVR estesa; HCV-RNA non determinabile alla 4ª ed alla 12ª settimana di terapia con telaprevir; EoT = risposta virologica alla fine della terapia; Relapse = recidiva di HCV RNA che si era negativizzato durante la terapia; ND = non disponibile; SVR = risposta virologica sostenuta; PR = Peg-IFN + ribavirina; * il dato è cumulativo, derivato dai vari studi registrativi*

"Nei soggetti naive genotipo 1 la triplice terapia Peg-interferone + ribavirina + telaprevir o boceprevir ottiene tassi di SVR maggiori rispetto alla duplice (SVR 67-75% vs 40-44%)"

Un secondo fattore che ha assunto un ruolo prognostico importante nella terapia con interferone peghilato + ribavirina è il polimorfismo del cromosoma 19 a monte del gene dell'IL28B (9-11). Nei pazienti caucasici con omozigosi del genotipo CC dell'IL28B e malattia epatica non avanzata senza fibrosi, l'SVR è di circa l'85%; nel genotipo CT è del 43% e nel genotipo TT del 36%; il 30% della popolazione caucasica presenta il genotipo CC.

Cosa rimane della duplice (Peg-IFN+ribavirina)

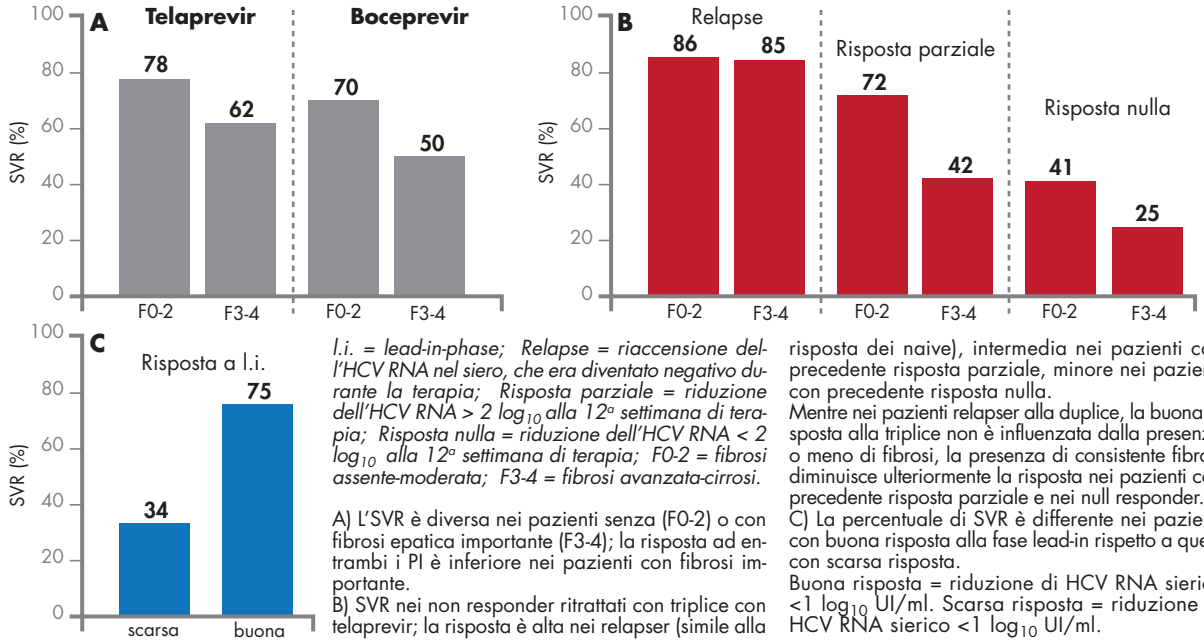
- *La RVR ed il polimorfismo dell'IL28B sono utili per predire la risposta nei pazienti con epatite cronica C sostenuta dall'HCV1*
- *Terapia per 6 mesi nei pazienti con epatite cronica da HCV1 e bassa carica viremica (≤ 600.000 UI/ml) che raggiungono l'RVR; l'SVR è ≥ 80%*
- *Terapia per 6 mesi dell'epatite cronica da HCV2; l'SVR è dell'80%*
- *Terapia per 6-12 mesi dell'epatite cronica da HCV3; l'SVR è del 65-80%.*

La triplice terapia

La triplice terapia (P+R con telaprevir o boceprevir) aumenta consistentemente la SVR nei confronti della duplice (12-15). Nei pazienti naive, l'SVR cumulativa (determinata dai risultati dei vari studi registrativi) è del 75% per la triplice con telaprevir contro il 44% nei controlli trattati con la duplice, e del 66% per la triplice con boceprevir, contro il 38% nei controlli. La ***tabella 1*** riporta le percentuali di SVR, di recidive e risposte parziali durante terapia. L'SVR è minore nei pazienti non responder alla duplice, ma sempre significativamente più alta che nei controlli ritrattati con la sola duplice; in questo contesto la tipologia della non risposta alla precedente duplice è importante nel determinare la percentuale di SVR al ritrattamento con triplice; l'SVR è più alta nei relapser, più bassa nei null responder, intermedia nei partial responder ***(figura 1)***.

"L'SVR al ritrattamento con triplice terapia è legata al tipo di risposta alla precedente duplice terapia"

Figura 1. **Triplice terapia: risposta virologica sostenuta in funzione della fibrosi (A), della precedente risposta alla duplice (B), della risposta alla fase lead-in (C)**



l.i. = lead-in-phase; Relapse = riaccensione dell'HCV RNA nel siero, che era diventato negativo durante la terapia; Risposta parziale = riduzione dell'HCV RNA > 2 log_{10} alla 12ª settimana di terapia; Risposta nulla = riduzione dell'HCV RNA < 2 log_{10} alla 12ª settimana di terapia; F0-2 = fibrosi assente-moderata; F3-4 = fibrosi avanzata-cirrosi.

A) L'SVR è diversa nei pazienti senza (F0-2) o con fibrosi epatica importante (F3-4); la risposta ad entrambi i PI è inferiore nei pazienti con fibrosi importante.
B) SVR nei non responder ritrattati con triplice con telaprevir; la risposta è alta nei relapser (simile alla risposta dei naive), intermedia nei pazienti con precedente risposta parziale, minore nei pazienti con precedente risposta nulla.
Mentre nei pazienti relapser alla duplice, la buona risposta alla triplice non è influenzata dalla presenza o meno di fibrosi, la presenza di consistente fibrosi diminuisce ulteriormente la risposta nei pazienti con precedente risposta parziale e nei null responder.
C) La percentuale di SVR è differente nei pazienti con buona risposta alla fase lead-in rispetto a quelli con scarsa risposta.
Buona risposta = riduzione di HCV RNA sierico <1 log_{10} UI/ml. Scarsa risposta = riduzione di HCV RNA sierico <1 log_{10} UI/ml.

La resistenza

Sia telaprevir che boceprevir provocano profonda caduta della viremia in 24-48 ore; tuttavia in monoterapia entrambi inducono rapidamente, già entro la prima settimana, l'emergenza di mutanti dell'HCV resistenti al farmaco, per cui la viremia rapidamente risale (16).

Mentre la terapia combinata P+R non suscita resistenza virale, quest'ultima rappresenta un problema nella gestione delle nuove terapie; l'emergenza di resistenza ai PI abolisce non solo l'effetto terapeutico dei farmaci della stessa classe, ma potrebbe risultare in resistenza crociata ad altri farmaci antivirali impedendone l'uso futuro.

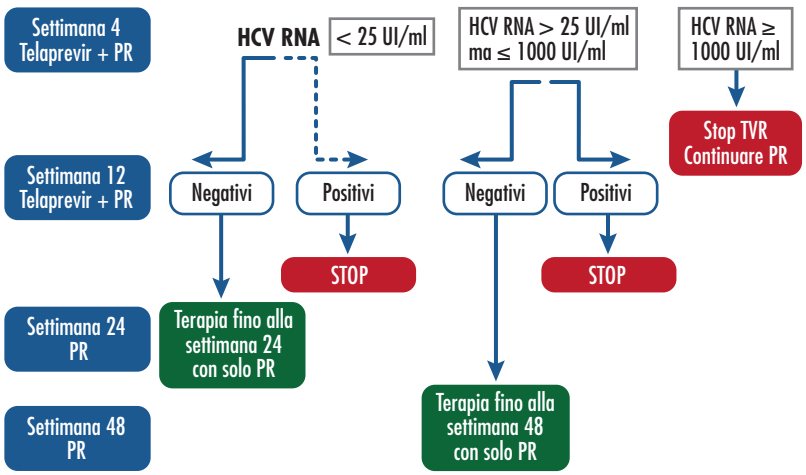
Fortunatamente la contemporanea somministrazione di P+R previene l'insorgenza di resistenza indotta dalla monoterapia per cui sia telaprevir che boceprevir vanno dati in triplice associazione con P+R.

Poiché la risposta ai PI in monoterapia è virtualmente universale come universale è l'emergenza di resistenza, il risultato finale della terapia dipende in buona parte dalla "responsiveness" alla combinazione P+R (17, 18), cioè dall'attività intrinseca di tale terapia. Sarà quest'ultima che determinerà se la risposta al DAA verrà mantenuta fino all'eliminazione del virus o se invece vi sarà recidiva virale; è interessante rilevare che anche in questo contesto è necessaria la presenza della ribavirina, altrimenti non v'è "responsiveness".

Il problema delle resistenze ha costretto ad un salto di qualità nella gestione del paziente con epatite C, portando all'elaborazione di complessi e rigidi protocolli di terapia, dove è imperativa la vigilanza puntuale della viremia da HCV (*figure 2* e *3*).

Se la risposta alla triplice è inefficiente ed il virus rimane determinabile, ancor più se risale dopo un iniziale declino, il rischio di resistenza diviene imminente ed impone l'immediata sospensione del PI: dunque il medico curante deve ricevere tempestivamente il referto del test per HCV RNA nei momenti di valutazione stabiliti durante la triplice, per poter procedere secondo protocollo o interrompere la terapia.

Figura 2. **Telaprevir: terapia guidata dalla risposta nei pazienti HCV1 naive**



"Nei naive che eliminano precocemente l'HCV RNA dal sangue si può ridurre la terapia a 24 (telaprevir) o 28 settimane (boceprevir)"

I capisaldi della terapia

Somministrazione della terapia

Telaprevir e boceprevir possono essere associati sia a Peg-IFN alfa 2a che a Peg-IFN alfa 2b.

Il profilo farmacologico di telaprevir e di boceprevir è subottimale e ne richiede l'assunzione frequente. Entrambi vengono dati per via orale tre volte al giorno, telaprevir alla dose di 750 mg ogni 8 ore, boceprevir alla dose di 800 mg ogni 8 ore.

La personalizzazione

Gli studi registrativi hanno capitalizzato il concetto di RVR stabilendo tempi di RVR propri, diversi nella terapia con telaprevir e boceprevir (*tabella 1*, *figure 2* e *3*).

Gli studi hanno dimostrato che:

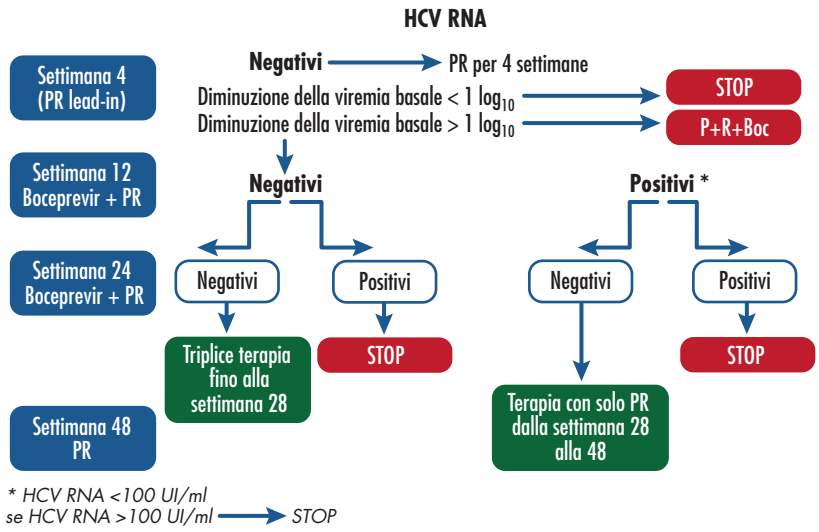
- la terapia può essere ridotta alla metà (6 mesi) nei pazienti naive che raggiungono RVR, con ottime probabilità di risposta
- i pazienti naive che mantengono all'RVR valori di viremia

sotto la soglia dei valori di sospensione precoce della terapia (diversi fra telaprevir e boceprevir) possono essere trattati fino al successivo interim temporale prefissato; se la viremia persiste vanno allora esclusi dalla terapia, se l'HCV non è più determinabile vanno trattati con terapia prolungata a 48 settimane.

Gli studi hanno anche stabilito che:

- nei pazienti con fibrosi avanzata o cirrosi, la risposta è più limitata rispetto ai naive *(figura 1)* ed il trattamento deve essere comunque prolungato per 48 settimane
- nei pazienti che non hanno risposto alla duplice, l'efficacia della triplice dipende dal tipo di non risposta precedente, cioè della responsiveness a IFN e ribavirina (18, 19); gli studi di ritrattamento (14, 15) hanno dimostrato che la risposta alla triplice è ottima nei relapse (riaccensione dell'HCV RNA alla sospensione della duplice che aveva negativizzato la viremia), intermedia nei partial responder (riduzione di più di 2 $\log_{10}$ dell'HCV RNA alla 12ª settimana di duplice), limitata nei null responder (riduzione di meno di 2 $\log_{10}$ dell'HCV RNA alla 12ª settimana di duplice) *(figura 1)*. In ogni caso la terapia va prolungata per 48 settimane e nel caso di boceprevir richiede un protocollo dedicato
- le risposte sono ulteriormente ridotte nei pazienti ritrattati che non hanno precentemente risposto e presentano fibrosi consistente *(figura 1)*.

Figura 3. **Boceprevir: terapia guidata dalla risposta nei pazienti HCV1 naive**



Ruolo prognostico di IL28B

Nei pazienti naive il significato prognostico dell'IL28 (snp 12979860) nella triplice terapia è lo stesso che nella duplice ma il peso è minore (20).

Nei pazienti trattati con boceprevir le percentuali di risposta sono state 80% nei CC, 71% nei CT e 59% nei TT, in quelli trattati con telaprevir sono state pari a 90% nei CC, 71% nei CT e 73% nei TT. Il vantaggio terapeutico relativo della triplice rispetto alla duplice è superiore nei pazienti CT e TT piuttosto che nei CC.

"Nei pazienti non responders o relapser alla precedente terapia standard, la triplice dà risultati migliori (SVR nei non responders 40-50% e nei relapser 60-70%) rispetto al ritrattamento con solo PR"

La fase lead-in

Negli studi condotti con boceprevir è stata introdotta la lead-in-phase (l.i.), cioè il pretrattamento dei pazienti con duplice per 4 settimane; questa strategia è stata originariamente concepita per tentare di ridurre la viremia prima della triplice terapia. Sebbene pretrattare o meno con duplice terapia per 4 settimane sia irrilevante sul risultato finale della triplice terapia, la fase lead-in si è rivelata nondimeno un concetto generale importante nella gestione del paziente, in quanto permette di definire a priori le responsiveness alla duplice, come fattore condizionante la risposta alla triplice, consentendo di:

- determinare le probabilità di SVR. Ciò è più importante nei ritrattati, dove la percentuale di risposta è relativa, che nei naive, dove la percentuale di risposta è comunque buona. Esemplificativa la differente risposta con la triplice con boceprevir nei pazienti ritrattati con scarsa risposta a

Tabella 2. **Interazioni farmacologiche**

Farmaci da non somministrare	
Antibiotici	Rifampicina
Antidepressivi, ansiolitici	Midazolam, Triazolam, Pimozide
Antidolorifici	Ergotamina, Diidroergotamina
Antagonisti dell'adrenorecettore alfa-1	Alfuzosine
Ipolipemizzanti	Atorvastatina, Lovastatina, Simvastatina
Farmaci con potenziale interazione	
Antipertensivi, antiaritmici	Amlopidina, Felopidina, Nicardipina, Nifedipina, Verapamil, Amiodarone, Lidocaina, Digossina, Propafenone, Chinidina
Antibiotici	Claritromicina, Eritromicina, Rifabutina, Telitromicina
Antidepressivi, ansiolitici	Carbamazepina, Fenobarbital, Fenitoina, Escitalopram, Trazadone, Alprazolam, Midazolam, Zolpidem
Antidolorifici	Buprenorfina, Metadone
Antigottosi	Colchicina
Anticoagulanti	Warfarin
Antimicotici	Itraconazolo, Ketoconazolo, Posaconazolo, Voriconazolo
Broncodilatatori	Salmeterolo
Contraccettivi	Etinilestradiolo, Noretisterone, Drospirenone
Corticosteroidi	Desametasone, Budesonide, Fluticasone (spray)
Immunosoppressori	Ciclosporina, Sirolimus, Tacrolimus

Si possono controllare eventuali interazioni con DAA sul sito Internet: www.hep-druginteractions.org

l.i. (declino dell'HCV RNA < 1 $\log_{10}$ alla 4ª settimana di l.i.) e buona risposta a l.i. (declino dell'HCV RNA > 1 $\log_{10}$ alla 4ª settimana di l.i.) *(figura 1)*; nei primi l'SVR è stata del 33-34%, nei secondi del 73-79%

- estrapolare i pazienti che raggiungono RVR, cioè quelli in cui non è più misurabile l'HCV RNA nel siero alla fine della l.i. Questi pazienti possono essere trattati con la sola duplice per 6 mesi in quanto le probabilità di risposta sono le stesse che con la triplice terapia.

Effetti collaterali/interazioni farmacologiche

Sfortunatamente la triplice terapia aumenta gli effetti avversi dovuti ai farmaci. Gli effetti indesiderati più comuni con boceprevir sono anemia (49%), nausea e disgeusia (40%). Nel 12% circa dei pazienti degli studi registrativi la terapia è stata sospesa a causa degli effetti collaterali.
Gli effetti collaterali più comuni con telaprevir sono prurito, rash cutaneo (52%, di cui il 5% in forma severa), nausea e anemia (27%); nel 10% dei casi hanno causato la sospensione della terapia.

"Vanno considerate le possibili interazioni pericolose dei farmaci in uso con gli antivirali"

Telaprevir e boceprevir sono entrambi metabolizzati a livello epatico dal CYP3A, pertanto non devono essere somministrati contemporaneamente a farmaci dipendenti dal CYP3A nel loro metabolismo. La somministrazione concomitante di PI insieme a farmaci che inducono o inibiscono il CYP3A può causare aumento o diminuzione significativa delle concentrazioni plasmatiche del farmaco antivirale *(tabella 2)*. Viceversa, la somministrazione di PI può determinare un aumento dell'esposizione a medicinali che sono substrato del CYP3A, aumentandone o prolungandone l'effetto terapeutico o potenziandone le reazioni avverse.

Alessia Ciancio, Mario Rizzetto
AOU San Giovanni Battista di Torino
SCDU Gastroepatologia

Riferimenti bibliografici:

1. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med. 2002; 347:975-82.*
2. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology. 2009; 49:1335-74.*
3. Lange CM, Sarrazin C, Zeuzem S, et al. Specifically targeted antiviral therapy for hepatitis C - a new era in therapy. *Aliment Pharmacol Ther 2010; 32:14-28.*
4. Pawlotsky JM, Chevaliez S, McHutchison JG, et al. The hepatitis C virus life cycle as a target for new antiviral therapies. *Gastroenterology. 2007; 132:1979-98.*
5. Ahn J, Flamm SL. Hepatitis C therapy: other players in the game. *Clin Liver Dis. 2011; 15:641-56.*
6. Ciesek S, von Hahn T, Manns MP, et al. Second-wave protease inhibitors: choosing an heir. *Clin Liver Dis. 2011; 15:597-609.*
7. Martinot-Peignoux M, Maylin S, Moucari R, et al. Virological response at 4 weeks to predict outcome of hepatitis C treatment with pegylated interferon and ribavirin. *Antivir Ther. 2009; 14:501-11.*
8. Fried MW, Hadziyannis SJ, Shiffman ML, Messinger D, Zeuzem S. Rapid virological response is the most important predictor of sustained virological response across genotypes in patients with chronic hepatitis C virus infection. *J Hepatol. 2011; 55:69-75.*
9. Thomas DL, Thio CL, Martin MP, Qi Y, Ge D, O'Huigin C, Kidd J, Kidd K, Khakoo SI, Alexander G, Goedert JJ, Kirk GD, Donfield SM, Rosen HR, Tobler LH, Busch MP, McHutchison JG, Goldstein DB, Carrington M. Genetic variation in IL28B and spontaneous clearance of hepatitis C virus. *Nature. 2009; 461:798-801.*
10. Ge D, Fellay J, Thompson AJ, Simon JS, Shianna KV, Urban TJ, Heinzen EL, Qiu P, Bertelsen AH, Muir AJ, Sulkowski M, McHutchison JG, Goldstein DB. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature. 2009; 461:399-401.*
11. Thompson AJ, Muir AJ, Sulkowski MS, Ge D, Fellay J, Shianna KV, Urban T, Afdhal NH, Jacobson IM, Esteban R, Poordad F, Lawitz EJ, McCone J, Shiffman ML, Galler GW, Lee WM, Reindollar R, King JW, Kwo PY, Ghalib RH, Freilich B, Nyberg LM, Zeuzem S, Poynard T, Vock DM, Pieper KS, Patel K, Tillmann HL, Noviello S, Koury K, Pedicone LD, Brass CA, Albrecht JK, Goldstein DB, McHutchison JG. Interleukin-28B polymorphism improves viral kinetics and is the strongest pretreatment predictor of sustained virologic response in genotype 1 hepatitis C virus. *Gastroenterology. 2010; 139:120-9.e18.*
12. 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. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med. 2011; 364:2405-16.*
13. 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. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med. 2011; 364:1195-206.*
14. 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. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med. 2011; 364:2417-28.*
15. 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. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med. 2011; 364:1207-17.*
16. Sarrazin C, Zeuzem S. Resistance to direct antiviral agents in patients with hepatitis C virus infection. *Gastroenterology. 2010; 138:447-62.*
17. Gaudieri S, Rauch A, Pfafferott K, Barnes E, Cheng W, McCaughan G, Shackel N, Jeffrey GP, Mollison L, Baker R, Furrer H, Günthard HF, Freitas E, Humphreys I, Klenerman P, Mallal S, James I, Roberts S, Nolan D, Lucas M. Hepatitis C virus drug resistance and immune-driven adaptations: relevance to new antiviral therapy. *Hepatology. 2009; 49:1069-82.*
18. Schiff E, Poordad F, Jacobson I, et al. Boceprevir combination therapy in null responders: response dependent on interferon responsiveness. *J Hepatol 2008; 48 (Suppl 2):46.*
19. Liu J, Jadhav PR, Amur S, Fleischer R, Hammerstrom T, Lewis L, Naeger L, O'Rear J, Pacanowski M, Robertson S, Seo S, Soon G, Birnkrant D. Response Guided Telaprevir Therapy in Prior Relapsers? The Role of Bridging Data from Treatment-Naïve and Experienced Subjects. *Hepatology 2012, DOI:10.1002/hep.25764 (epub ahead of print).*
20. Mangia A, Thompson AJ, Santoro R, Piazzolla V, Copetti M, Minerva N, Petruzzellis D, Mottola L, Bacca D, McHutchison JG. Limited use of interleukin 28B in the setting of response-guided treatment with detailed of treatment virologic monitoring. *Hepatology 2011; 54:772-80.*

Boceprevir e telaprevir: Linee Guida e raccomandazioni a confronto

Diverse Società Scientifiche nazionali hanno prodotto Linee Guida e raccomandazioni per la cura dell'epatite C che si aggiungono a quelle delle Società nord americana (AASLD) ed europea (EASL). Queste includono l'Associazione Italiana per lo Studio del Fegato (AISF), l'Association Francaise pour l'Etude du Foie (AFEF), Swedish Consensus Guidelines 2011, Expert Opinion on Boceprevir and Telaprevir-based Triple Therapies of Chronic Hepatitis C (Germania), UK Consensus Guidelines for the use of protease inhibitors in genotype 1 chronic hepatitis C infected patients e Document de Posicionament-Tractament Triple de l'Hepatitis Crònica C, Genotip 1 della Societat Catalana de Digestologia (1- 7) *(tabelle 1* e *2)*.

Selezione dei pazienti

La Società Scientifica Europea e quella Americana concordano nel definire la triplice terapia, costituita da PegIFN (P) con ribavirina (R) in associazione a telaprevir o boceprevir (Protease inhibitors = PI), come trattamento ottimale per i pazienti con infezione cronica da HCV-1, mai trattati in precedenza o con precedente fallimento terapeutico alla duplice terapia con PR. Tuttavia per ragioni di costo/efficacia, è sentita l'opportunità di mantenere la priorità della duplice terapia per i pazienti con fattori predittivi favorevoli di risposta, come fibrosi epatica lieve, bassa carica virale, Body Mass Index (BMI) normale, e, soprattutto, genotipo CC dell'IL28B. Questi fattori, quando cumulativamente presenti nello stesso paziente, predicono tassi di risposta viralogica sostenuta (SVR) sia a PR che alla triplice, quest'ultima tuttavia con il vantaggio di una cura abbreviata. Per questo motivo l'AASLD e le Linee Guida tedesche non raccomandano la duplice terapia per i pazienti IL28B CC ma demandano la decisione fra duplice e triplice ad una discussione informata, che tenga conto del parere del paziente; le Linee Guida italiane e spagnole invece definiscono i pazienti IL28B CC con fibrosi lieve/moderata (F< 2-3) candidabili alla terapia duplice con PR. Un compromesso è proposto dalle Linee Guida svedesi, inglesi

"Dal confronto tra i diversi documenti emerge l'eterogeneità nei criteri di selezione dei pazienti candidati al trattamento"

Tabella 1. **Confronto tra le Linee Guida**

Aree di discrepanza	Italia	Spagna	Francia	Svezia
Trattamento pazienti IL28B CC + Fibrosi lieve (F<2-3)	PegIFN + Rbv	PegIFN + Rbv	+ Bassa carica virale + BMI nella norma Lead-in di 4 settimane con PegIFN + Rbv, Aggiungere PI se non RVR	Lead-in di 4 settimane con PegIFN + Rbv, Aggiungere PI se non RVR
Regole di interruzione - TVR - BOC	 HCV RNA > 100 UI/ml alla S4 Scheda tecnica	 Scheda tecnica Scheda tecnica	 Scheda tecnica Scheda tecnica	 Scheda tecnica Scheda tecnica
Gestione dell'anemia	Epo Riduzione Rbv Emotrasfusioni	Riduzione Rbv Epo Emotrasfusioni	- HCV RNA pos: Epo - HCV RNA neg: riduzione Rbv Emotrasfusioni	Ridurre Rbv Epo Emotrasfusioni
Gestione del rash	Consulto dermatologico per lesioni di grado ≥ 2	Non dettagliato	Consulto dermatologico per lesioni di grado ≥ 2	Non dettagliato
Monitoraggio virologico	Almeno mensile; ulteriori determinazioni se clinicamente utili S8 TVR S6 BOC	Scheda tecnica	Almeno mensile; ulteriori determinazioni se clinicamente utili - S2 dopo inizio PI	TVR: S4, 8, 12, 24 BOC: S4, 8, 12, 16, 24
Sensibilità limite del test per HCV RNA	LOD < 25 UI/ml	Non dettagliato	LOD < 25 UI/ml	LOD < 10-15 UI/ml

Tabella 2. **Confronto tra le Linee Guida**

Aree di discrepanza	Gran Bretagna	Germania	AASLD
Trattamento pazienti IL28B CC + Fibrosi lieve (F < 2-3) + Bassa carica virale + BMI nella norma	Lead-in di 4 settimane con PegIFN + Rbv, Aggiungere PI se non RVR	Approccio individualizzato	Approccio individualizzato
Regole di interruzione - TVR - BOC	 Scheda tecnica Scheda tecnica	 Scheda tecnica Scheda tecnica	 Scheda tecnica Scheda tecnica
Gestione dell'anemia	Riduzione Rbv Epo Emotrasfusioni	Riduzione Rbv Emotrasfusioni	Riduzione Rbv Emotrasfusioni
Gestione del rash	Consulto dermatologico per lesioni di grado ≥ 3	Consulto dermatologico per lesioni di grado ≥ 3	Non dettagliato
Monitoraggio virologico	Scheda tecnica	Almeno mensile fino a HCV RNA neg; ulteriori determinazioni se clinicamente utili	Scheda tecnica
Sensibilità limite del test per HCV RNA	LOD < 15 UI/ml	LOD < 10-15 UI/ml	LOD < 10-15 UI/ml

e francesi, che suggeriscono per i pazienti con predittori favorevoli di risposta terapeutica una fase "lead-in" con PR (terapia con PR per 4 settimane), cui viene aggiunto il PI, in caso di mancata risposta virologica completa alla quarta settimana, cioè di "rapid viral response" (RVR).
Vi è, poi, correlazione inversa tra tassi di SVR e grado di fibrosi epatica: la stadiazione della malattia mediante biopsia o metodi non invasivi (Fibroscan in Italia) diventa indispensabile nella gestione della triplice terapia.
Tutti riconoscono la priorità di trattare con triplice terapia i pazienti con fibrosi avanzata, ma questi pazienti non possono beneficiare di trattamenti abbreviati e, indipendentemente dalla risposta virologica ottenuta in corso di terapia, raggiungono minori tassi di guarigione a fronte di ridotta tollerabilità e maggiori spese per trattare l'anemia.
Allo stesso tempo, a fronte del notevole costo della cura, l'indicazione al trattamento di pazienti senza fibrosi o con fibrosi lieve (F0-F1), mai trattati o con precedente fallimento terapeutico, è dubbia in termini di costo-beneficio perché non tutti questi pazienti evolveranno in cirrosi o moriranno di complicanze HCV correlate.
Per questo, Società Scientifiche come AISF, AFEF e Società Catalana, suggeriscono un approccio individualizzato al trattamento.
Sorprendentemente, nessun documento affronta il problema dei limiti imposti dall'età del paziente, probabilmente perché negli studi registrativi mancano dati in pazienti sopra i 65 anni.

La fase di lead-in

Nonostante la fase di lead-in con PR sia registrata solo per il regime con boceprevir, essa è da molti raccomandata anche nel regime con telaprevir, con l'intento di selezionare pazienti mai trattati, interferone sensibili, per la sola duplice terapia e per minimizzare il rischio di resistenza ai PI nei pazienti con precedente fallimento terapeutico destinati al trattamento triplice.
La fase di lead-in nei pazienti mai trattati è suggerita

"Tutte le Società Scientifiche raccomandano di uniformarsi alle indicazioni delle schede tecniche dei farmaci"

dalle raccomandazioni tedesche, spagnole e inglesi, visto che il raggiungimento di una RVR in pazienti con malattia lieve e bassa carica virale garantisce l'80% di SVR con sola duplice terapia PR. La Società Scientifica spagnola si spinge oltre conferendo alla fase di lead-in anche il valore predittivo per non continuare il trattamento se il paziente non riduce di almeno 1 Log l'HCV RNA sierico alla quarta settimana di terapia.
Nel paziente con precedente fallimento terapeutico, invece, l'uso della fase di lead-in mira a caratterizzare il profilo dei pazienti provenienti da altri centri, sprovvisti di informazioni relative al tipo di risposta alla duplice terapia precedente, perché permette di riconoscere nel paziente una precedente storia di recidiva parziale o risposta nulla definita come < 1 Log_{10} di declino della viremia basale al termine della fase di lead-in.
Questi ultimi pazienti, infatti, a differenza dei primi, hanno poche (35%) probabilità di rispondere a triplice terapia ed elevata tendenza ad incorrere in resistenza virale. Se poi il paziente null responder è anche cirrotico, la risposta è ancora inferiore. Le Società Scientifiche europee scoraggiano il trattamento con triplice dei cirrotici null responder a precedente trattamento, perché hanno solo il 15% di probabilità di SVR.

Monitoraggio e gestione degli eventi avversi

Anemia

Non potendo ridurre il dosaggio dei PI, pena l'insorgenza certa di resistenza virale, l'anemia è gestita mediante riduzione del dosaggio di ribavirina attuata in maniera progressiva di 200 mg, oppure con l'utilizzo dei fattori di crescita come Epo ed eventuale ricorso ad emotrasfusioni.
La gestione dell'anemia con Epo è stata valutata unicamente negli studi con boceprevir, gli studi con telaprevir non consentivano l'uso di fattori di crescita.
I fattori di crescita permettono da un lato di migliorare la qualità di vita del paziente in corso di trattamento, limitando l'eccessiva e precoce riduzione del dosaggio di R, fattore di rischio di fallimento terapeutico causato dall'anemia.
Il calo di Hb è più frequente nelle prime due settimane di trattamento, mentre sta ancora maturando la risposta virologica del paziente alla triplice terapia.

"La fase di lead-in ha l'obiettivo di selezionare alla duplice pazienti naive, IFN-sensibili e di diminuire il rischio di resistenza ai PI nei pazienti candidati alla triplice"

Di conseguenza, le Linee Guida italiane e francesi suggeriscono di mantenere il più possibile inalterato il dosaggio di R almeno fino al raggiungimento della negatività virologica; raggiunto questo obiettivo, R può essere ridotta con maggiore sicurezza. Tuttavia questa strategia non collima con le norme di prescrivibilità dell'Epo nei singoli Paesi.
In Francia è richiesto solo un valore di Hb < 10 g/dl; AIFA in Italia prevede la riduzione dei valori di Hb < 10 g/dl o > 2 g/dl durante un periodo di quattro settimane di trattamento, sempre in presenza di risposta virologica.
La gestione dell'Epo è lungi dall'essere ottimizzata, visto che il farmaco impiega 4 settimane per sviluppare la sua attività terapeutica, mentre l'anemia da PI spesso compare dopo solo 2 settimane di trattamento. Per ovviare al rischio di precoce anemizzazione del paziente le Linee Guida svedesi suggeriscono di somministrare Epo 2 settimane prima del trattamento con triplice nei pazienti con fattori predittivi sfavorevoli per anemia come dializzati e trapiantati.

Rash cutaneo e prurito eczematoso

La gestione del rash cutaneo è un problema maggiore per i pazienti trattati con telaprevir. Le strategie differiscono solo lievemente nelle varie Linee Guida poiché, pur essendo ampiamente riconosciuta la necessità di un supporto dermatologico, sussistono discrepanze riguardo il grado di severità delle lesioni dermatologiche che fa scattare la richiesta di consultazione dermatologica: grado ≥ 2 secondo le Linee Guida francesi e italiane verso grado ≥ 3 secondo quelle tedesche.
Il consenso è universale per quanto riguarda il trattamento topico delle lesioni più lievi, e l'interruzione/sospensione del PI, accompagnato o no da interruzione di R nei pazienti con lesioni cutanee moderate o severe.

Regole di interruzione anticipata e monitoraggio virologico in corso di trattamento

Le regole di interruzione del trattamento utilizzate negli studi di fase 3 con telaprevir e boceprevir erano state definite a priori secondo rigidi criteri virologici, il cui fine era evitare l'insorgenza di resistenze virali. Il trattamento con telaprevir veniva interrotto nei pazienti mai trattati che presentavano HCV RNA superiore a 1000 UI/ml alla quarta settimana (superiore a 100 UI/ml nei pazienti con precedente fallimento terapeutico) oppure con declino della viremia < 2 Log_{10} alla settimana 12 di terapia. Per boceprevir, invece, i criteri di interruzione del trattamento prevedevano HCV RNA rilevabile alla settimana 24 per pazienti mai trattati o alla settimana 12 per quelli con precedente fallimento terapeutico. Questi criteri sono stati successivamente modificati dall'EMA e FDA dopo esame retrospettivo degli studi registrativi, portando alla stesura definitiva della scheda tecnica dei due farmaci concordata con le Agenzie Regolatorie *(tabella 2)*.

Seppur consce delle discrepanze tra schede tecniche e studi registrativi per entrambi i PI, le Società Scientifiche Europee hanno scelto di attenersi alle risoluzioni di FDA ed EMA. Fa eccezione AISF, che raccomanda il cut-off di 100 UI/ml alla settimana 4 per la sospensione anticipata del trattamento con telaprevir. Poiché i test sensibili per HCV RNA impiegati negli studi registrativi di boceprevir (sensibilità limite di 9.3 UI/ml) e telaprevir (10-15 UI/ml), non sono disponibili in tutti i centri clinici, rimane ancora da stabilire quale sia il significato clinico dei livelli di viremia rilevabili ma non quantificabili (LLOD) ai fini dell'algoritmo decisionale per interruzione anticipata e terapia abbreviata guidata dalla risposta virologica. Tutte le Società Scientifiche riconoscono la necessità di disporre di un test per quantificare HCV RNA con un limite inferiore di rilevazione di almeno 15 UI/ml e viene univocamente ribadita la necessità di disporre di un laboratorio in grado di fornire i risultati di HCV RNA in tempi rapidi, con una latenza massima di 5 giorni lavorativi/1 settimana, al fine di prevenire lo sviluppo di resistenze causato dal mantenimento in terapia di pazienti con risposta virologica insoddisfacente.

Dai documenti delle principali Società Scientifiche Europee emerge la necessità di uno stretto monitoraggio dell'HCV RNA sierico soprattutto nelle fasi iniziali del trattamento, con controlli almeno mensili fino alla negativizzazione di HCV RNA. In particolare, le Linee Guida francesi consigliano una determinazione addizionale di HCV RNA alla seconda settimana rispetto a quelle di solito utilizzate, allo scopo di identificare blip precoci o rebound virologici.

L'AISF, invece, raccomanda una determinazione addizionale all'ottava settimana di triplice terapia con telaprevir e alla sesta settimana (2 settimane dopo la fase di lead-in) con boceprevir, per misurare il declino della carica virale e guidare le successive decisioni (alla dodicesima settimana) in merito alla prosecuzione del trattamento e all'eventuale applicazione di regimi terapeutici abbreviati.

Conclusioni

L'elaborazione di raccomandazioni e Linee Guida risponde alla esigenza di uniformare la gestione del trattamento con PI sul territorio nazionale, per ottimizzare l'efficacia dei regimi terapeutici, limitare l'insorgenza di resistenze virali e minimizzare l'insorgenza di complicanze. Dal confronto delle Linee Guida e delle raccomandazioni delle principali Società Scientifiche, risalta una certa eterogeneità nei criteri di selezione dei candi-

Tabella 2. **Regole di interruzione per i PI**

Regole di interruzione per boceprevir (tutti i pazienti)	Regole di interruzione per telaprevir (tutti i pazienti)
HCV RNA > 100 UI/ml alla settimana 12	HCV RNA > 1000 UI/ml alla settimana 4 e 12
HCV RNA rilevabile alla settimana 24	HCV RNA rilevabile alla settimana 24

"Le regole per l'interruzione anticipata di cura considerano i risultati degli studi registrativi e vanno ancora confermate nella pratica clinica"

dati al trattamento. È uniformemente accettato il beneficio della triplice terapia nei pazienti con fibrosi moderata/severa, ed in particolare nei cirrotici, ma diversi paesi propongono algoritmi gestionali alternativi focalizzati sui pazienti ancora suscettibili di trattamento con sola duplice terapia. In considerazione dell'elevato numero di pazienti che recidivano alla duplice ed al costo del loro ritrattamento con triplice, non è ancora chiaro se questi algoritmi permettano davvero di ridurre i costi legati all'utilizzo dei PI, che ad oggi rappresenta uno dei limiti di applicazione su larga scala della triplice terapia.
Tutte le Società Scientifiche raccomandano di uniformarsi alle raccomandazioni delle schede tecniche dei farmaci. Giova ricordare che l'identificazione e la conseguente applicazione delle regole per interruzione di cura anticipata rappresenta l'estensione nella pratica clinica generale di dati ottenuti con analisi retrospettive di studi registrativi, ancora in cerca di conferma prospettica nella pratica. L'esperienza sul campo permetterà di valutare la reale efficacia dei regimi con telapravir e boceprevir, visto i pochi dati di efficacia e sicurezza in alcune popolazioni come i cirrotici e gli obesi, frequenti nella pratica clinica ma sottorappresentati negli studi registrativi di fase 3. In particolare, non vi sono dati sufficienti per pazienti di età superiore a 65 anni, mentre sono stati esclusi dagli studi registrativi pazienti con comorbidità come diabete, ipertensione arteriosa ed abuso di alcol, che pongono fra l'altro anche problemi gestionali legati al rischi di interazione tra PI e trattamenti farmacologici specifici.

"Emergono diversità anche nella gestione dell'anemia con EPO-riduzione del dosaggio di ribavirina e del rash cutaneo; riconosciuta la necessità di monitorare strettamente la terapia; da definire l'approccio ai pazienti > 65 anni, con comorbidità e abuso alcolico"

Elisabetta Degasperi
Alessio Aghemo
Massimo Colombo
Divisione di Gastroenterologia 1, Fondazione IRCCS
Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico
e Università degli Studi di Milano

Riferimenti bibliografici:
1. Ghany MG, Nelson DR, Strader DB, et al. An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Disease. *Hepatology 2011; 54:1433-1444.*
2. Parere dell'Associazione Italiana per lo Studio del Fegato (AISF) sull'uso della triplice terapia (Peg-IFN + Ribavirina + inibitore della proteasi di prima generazione) per il trattamento dei pazienti con epatite cronica da HCV genotipo 1. *Disponibile all'indirizzo web: http://www.webaisf.org/media/14647/position-paper-definitivo-26-01-12.pdf. Ultimo accesso 8 maggio 2012.*
3. Prise de position de l'Association Française pour l'Etude du Foie (AFEF) sur les trithérapies (Peg-IFN + ribavirine + inhibiteur de protéase) dans la prise en charge des malades atteints d'hépatite chronique C. *Disponibile all'indirizzo web: http://www.afef.asso.fr/rc/org/afef/htm/Article/2011/htm-20110414-094626 465/src/htm_fullText/fr/reco%20afef%20V2%2030%2011%2011.pdf. Ultimo accesso 8 maggio 2012.*
4. Lagging M, Duberg AS, Wejstal R, et al. Treatment of hepatitis C virus infection for adults and children: updated Swedish consensus recommendations. *Scand J Infect Dis. 2012 Apr 16. [Epub ahead of print]*
5. Sarrazin C, Berg T, Cornberg M, et al. Expertenempfehlungen zur Triple-Therapie der HCV Infektion mit Boceprevir und Telaprevir. *Z Gastroenterol 2011; 49:1-16.*
6. Ramachandran P, Fraser A, Agarwal K, et al. UK Consensus Guidelines for the use of protease inhibitors in genotype 1 chronic hepatitis C infected patients. *Aliment Pharmacol Ther. 2012; 35:647-62.*
7. Bruguera M, Esteban R, Forns X, et al. Sociedad Catalana de Digestivologia-Document de Posicionament-tractament triple de la hepatitis cronica C genotip 1. *Disponibile all'indirizzo web: http://www.scdigestologia.org/docs/docs_posicionament/posicionament_tractament_hepatitis_C.pdf. Ultimo accesso 8 maggio 2012.*

Aggiornamento EASL sulla gestione dell'epatite cronica da HBV

Le nuove Linee Guida sull'HBV messe a punto dall'European Association for the Study of the Liver - EASL (1) forniscono un importante aggiornamento sul management di una infezione che ancora oggi coinvolge circa 350-400 milioni di persone al mondo ed è responsabile di 0.5-1 milioni di morti per anno.
Questo articolo sintetizza le nuove raccomandazioni EASL sulla diagnosi, la stadiazione ed il trattamento dell'epatite cronica da HBV.

Diagnosi e stadiazione dell'epatite cronica da HBV

Il pannello di esami che viene indicato ai soggetti affetti da infezione cronica da HBV prevede:

- marcatori biochimici (AST e ALT, GGT, fosfatasi alcalina, bilirubina, albumina e elettroforesi proteica, emocromo e tempo di protrombina
- ecografia epatica
- HBV DNA qualitativo e quantitativo espresso in UI/l ed effettuato tramite PCR
- marcatori virologici per la ricerca di eventuali coinfezioni (HDV, HCV e HIV)
- valutazione diagnostica di eventuali comorbidità come il danno epatico da alcool, la steatosi o la steatoepatite
- una biopsia epatica per determinare il grado di necroinfiammazione e fibrosi (non necessaria in caso di diagnosi clinica di cirrosi epatica).

Indicazioni al trattamento e opzioni terapeutiche nell'epatite cronica B

L'indicazione al trattamento si pone per i pazienti con HBV DNA > 2000 UI/ml, ipertransaminasemia e presenza di necroinfiammazione moderato/severa e/o presenza di fibrosi moderata all'esame istologico.
Nei pazienti con elevati livelli di HBV DNA e danno istologico severo il trattemento viene indicato anche in presenza di transaminasi normali.

Terapia con interferone/Peg-interferone

La terapia con Peg-interferone della durata di 48 settimane viene raccomandata nei pazienti HBeAg positivi con l'obiettivo della sieroconversione ad anti-HBe. Lo stesso trattamento può essere proposto ai pazienti HBeAg negativi con l'obiettivo di una risposta virologica sostenuta che non può essere raggiunta con gli analoghi.
Il trattamento con Peg-interferone è controindicato nei pa-

"Il nuovo documento modifica le indicazioni per la biopsia, l'approccio terapeutico ai pazienti HBeAg negativi, le stopping rules per Peg-IFN"

Tabella 1. **Risposta virologica in accordo al trattamento antivirale nei pazienti con epatite cronica HBeAg-positiva e HBeAg-negativa**

	Peg-IFN alfa 2a	Lamivudina	Telbivudina	Entecavir	Adefovir	Tenofovir
Epatite cronica HBeAg +						
Sieroconversione anti-HBe (%)	32	16-18	22	21	12-18	21
HBV DNA < 60-80 UI/ml (%)	14	36-44	60	67	13-21	76
Normalizzazione ALT* (%)	41	41-72	77	68	48-54	68
Perdita dell'HBsAg (%)	3	0-1	0.5	2	0	3
Epatite cronica HBeAg –						
HBV DNA < 60-80 UI/ml (%)	19	72-73	88	90	51-63	93
Normalizzazione ALT* (%)	59	71-79	74	78	72-77	76
Perdita dell'HBsAg (%)	4	0	0	0	0	0

**La definizione di normalizzazione delle ALT variava tra studi differenti (esempio: riduzione delle ALT ≤ 1.25 volte l'ULN negli studi con entecavir o ≤ 1.3 volte l'ULN negli studi con telbivudina). Pazienti HBeAg positivi: risultati a 6 mesi dopo 12 mesi (48 o 52 settimane) di terapia con Peg-IFN e a 12 mesi (48 o 52 settimane) di terapia con analoghi. Pazienti HBeAg negativi: risultati a 6 mesi dopo 12 mesi (48 settimane) di Peg-IFN e a 12 mesi (48 o 52 settimane) di terapia con analoghi.*

Modificato da EASL Clinical Practice Guidelines, Journal of Hepatology 2012

zienti con cirrosi scompensata, patologia autoimmune o in pazienti con depressione severa o psicosi e nelle donne in gravidanza.
La risposta virologica definita come riduzione dell'HBV DNA a livelli inferiori di 2000 UI/ml, viene valutata al 6° mese, alla fine della terapia ed a 6 e 12 mesi dopo la fine del trattamento. In caso di persistenza di HBV DNA < 2000 UI/ml per almeno 12 mesi dopo il trattamento, la risposta virologica viene definita sostenuta.
In *tabella 1* vengono riportati i risultati a lungo termine con Peg-interferone ottenuti nei diversi trial.

Terapia con analoghi nucleosidici e nucleotidici

L'indicazione al trattamento a lungo termine con analoghi viene posta nei pazienti HBeAg positivi che non hanno ottenuto la sieroconversione anti-HBe e nei pazienti HBeAg negativi. Inoltre, tutti i pazienti con cirrosi da HBV vanno trattati con analoghi indipendentemente dalla positività di HBeAg.
Entecavir e tenofovir sono i farmaci a più elevata efficacia e con un ottimo profilo di resistenza, pertanto dovrebbero essere usati in prima linea come monoterapia, ottenendo una remissione virologica nella stragrande maggioranza dei pazienti. Le Linee Guida non forniscono raccomandazioni sulla combinazione di analoghi nei pazienti naive al trattamento con analoghi nucleosidici o nucleotidici di cui non è stato dimostrato alcun vantaggio.
In *tabella 1* vengono riportati i risultati ottenuti nei trial con la terapia antivirale effettuata con i diversi analoghi.

Pattern di risposta agli analoghi

Analogamente alla terapia con interferone la risposta virologica agli analoghi viene definita in caso di HBV DNA negativo in PCR valutato ogni 3-6 mesi.
Si definisce risposta virologica parziale una riduzione di HBV DNA più di 1 $\log_{10}$ UI/ml con HBV DNA ancora rilevabile dopo 6 mesi di terapia.

"Variano anche le raccomandazioni nei pazienti con risposta parziale agli analoghi, per la gestione della farmacoresistenza e per il monitoraggio dell'HBV DNA; vengono fornite indicazioni anche per vari sottogruppi di pazienti difficili"

L'assenza di risposta viene diagnosticata in caso di riduzione dei valori di HBV DNA inferiori ad 1 $\log_{10}$ UI/ml al 3° mese di terapia.
Un'altra importante definizione fornita dalle Linee Guida è quella di breakthrough virologico che rappresenta l'incremento dei valori di HBV DNA più di 1 $\log_{10}$ UI/ml rispetto al valore più basso raggiunto durante la terapia. Può essere seguito dal breakthrough biochimico, con incremento delle ALT. Le cause principali del breakthrough virologico alla terapia con analoghi sono rappresentante dalla scarsa aderenza alla terapia e/o alla selezione di mutanti resistenti.

Conclusioni

Le Linee Guida EASL rappresentano un importante strumento per i clinici e i ricercatori che si occupano di epatite B, fornendo informazioni esaustive anche sul management dei pazienti con epatite acuta da HBV, dei pazienti HBsAg positivi che devono essere sottoposti a terapie immunosoppressive, di casi difficili come bambini e donne in gravidanza e dei pazienti con coinfezione HDV, HCV o HIV.

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

Riferimenti bibliografici:
1 European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *Journal of Hepatology 2012, http://dx.doi.org/j.j.hep.2012.02.010.*

45° Meeting Associazione Italiana per lo Studio del Fegato (AISF)

Roma, 23-24 febbraio 2012

"Focus su fattori predittivi di outcome, polimorfismi dell'IL28B, mutazioni associate a resistenza agli analoghi, impiego del Fibroscan"

Diversi lavori hanno valutato il ruolo del polimorfismo genetico di IL28B quale predittore di outcome nei pazienti con epatopatia cronica da virus C e B. **B. Testoni** (abs. 10) ha dimostrato in 68 pazienti naive con epatite cronica C di genotipo 1 trattati con interferone peghilato (Peg-IFN) e ribavirina (Rbv) che alcuni ISGs (interferon stimulated genes) sono maggiormente espressi a livello epatico nei pazienti con risposta virologica sostenuta (SVR) e che i tassi di SVR sono significativamente più elevati nei soggetti con genotipo CC di IL28B rispetto ai CT o TT (70% vs 25% vs 28%). **S. Bruno** (abs. 30) ha riportato che il polimorfismo IL28B non ha alcun impatto sulla progressione di malattia - intesa come sviluppo di scompenso epatico, comparsa di epatocarcinoma o morte - di 85 pazienti con cirrosi compensata e senza SVR seguiti prospetticamente per una mediana di 15 anni. Uno studio del gruppo del professor **Massimo Colombo** (**E. Degasperi**, abs. 31) ha valutato i tassi di SVR dopo trattamento con Peg-IFN e Rbv in 109 pazienti con genotipo 1 e polimorfismo CC dell'IL28B. Nell'intera coorte dei pazienti i tassi di SVR sono indipendenti dalla RVR (76% RVR+ vs 61% RVR-, p=0.1), mentre nei pazienti cirrotici la SVR è significativamente più elevata nei soggetti con RVR (77% RVR+ vs 35% RVR-, p=0.03), identificando in questi pazienti la cirrosi quale unico predittore basale di fallimento terapeutico. **B. Cherubini** (abs. 11) ha retrospettivamente valutato il profilo IL28B di 497 pazienti con epatite cronica B seguiti consecutivamente dal 1998 c/o la divisone di Epatologia dell'Ospedale di Pisa. La prevalenza del genotipo CC non varia in base al sesso (51%); all'HBeAg (59%) o alla fase di malattia (44% nei "carrier inattivi" e 52% nei pazienti con epatite cronica attiva); inoltre i livelli basali di HBV DNA e di HBsAg sono sovrapponibili tra i diversi profili di IL28B e la frequenza di clearance dell'HBsAg, sia spontanea che indotta dal trattamento con IFN±analoghi, non è significativamente influenzata dal profilo di IL28B. **N. Coppola** e coll (abs. 12) hanno retrospettivamente valutato in 80 pazienti alla prima osservazione clinica per epatite acuta B sintomatica la presenza della mutazione rtM204V/I sia con il sequenziamento diretto che con tecnica PCR altamente sensibile. Il sequenziamento diretto non ha evidenziato alcuna mutazione associata alla resistenza agli analoghi, mentre con la tecnica PCR la mutazione M204V/I è stata identificata in 11 (14%) casi. Questi ultimi, più frequentemente rispetto ai pazienti senza mutazione, avevano un'epatite acuta severa (37% vs 9%, $p < 0.05$).

M. Masarone e coll (abs. 14) hanno retrospettivamente identificato un rischio del 5% di riattivazione di un'infezione occulta da HBV in 186 pazienti anti-HBc positivi e HBsAg negativi sottoposti a chemioterapia per linfoma maligno negli anni dal 2000 al 2011. Tutti i 10 soggetti con riattivazione di HBV sono stati trattati con lamivudina, ottenendo una rapida risposta virologica e nessun paziente è deceduto a causa della riattivazione.

G.M. Prati (abs. 21) ha valutato l'accuratezza del Fibroscan nell'identificare la fibrosi epatica residua dopo SVR in 38 pazienti con evidenza di cirrosi alla biopsia pre-trattamento. Il controllo istologico nel follow-up ha dimostrato la persistenza di cirrosi in 15 (39%) pazienti ed un miglioramento istologico nei restanti 23 casi. I valori di stiffness mediani non erano significativamente diversi tra i pazienti con o senza regressione della cirrosi (9,2 vs 12.4 KPa p=0.3), a significare che il Fibroscan ha una bassa accuratezza nell'identificare i pazienti con cirrosi dopo trattamento antivirale efficace.

S. Piano (abs. 23) ha dimostrato che la misurazione di ethil glucuronide urinario (uEtG) è un marcatore sensibile, specifico ed accurato del consumo alcolico tanto da consigliarne l'impiego routinario nei pazienti candidati o sottoposti a trapianto epatico.

Lo studio osservazionale multicentrico coordinato dal professor **Mario Rizzetto**, su 2604 soggetti trattati con Peg-IFN + Rbv (**F. Rosina**, abs. 35), ha confermato i ben noti fattori predittivi basali di SVR, ovvero la giovane età, il sesso femminile, il basso BMI, l'assenza di cirrosi, il genotipo 2 e 3 e la bassa carica virale basale. Tuttavia, il dato più eclatante emerso dallo studio è rappresentato dai tassi di SVR, significativamente ridotti rispetto ai trial registrativi, soprattutto nei pazienti facili da trattare.

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

19th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections

Seattle, 5-8 marzo 2012

L'edizione del CROI di quest'anno si può paragonare all'inverso del processo di ottenimento di una bevanda alcolica ad alta gradazione come la grappa: si tiene la testa e la coda del processo ed il resto si scarta. Nel caso del CROI 2012 è stata data la massima importanza alla prevenzione dell'infezione da HIV.
All'estremo opposto, l'eradicazione ha coagulato il maggiore interesse. Ciò che sta nel mezzo, terapia - aderenza - effetti collaterali, solo per citare alcuni esempi, è stato riportato con una scarsa enfasi.

Prevenzione

Sono state presentate 3 esperienze, iPrEx (P. Anderson et al, abs. 31LB), Partners (J. Baeten et al, abs. 29; D. Donnell et al, abs. 30) *(figura 1)* e FEM-PrEP (L. Van Damme et al, abs. 32LB), condotte sia in Africa che nella parte del mondo a più alte risorse.
L'aderenza alla profilassi, in questo caso con TDF/FTC, e quindi i livelli intracellulari di farmaco, sembrano essere la chiave per la protezione.
Nello studio iPrEx, le persone non infettate avevano, nel 45% dei casi, livelli rilevabili di farmaco, mentre questa percentuale scendeva al 10% nelle persone infettate, considerando gli ultimi 3 mesi prima della data della presunta infezione.
Negli studi Partners (Kenya-Uganda) e FEM-PrEP (Sud Africa - Kenya - Tanzania) l'aderenza alla PrEP fa la differenza. Nello studio Partners (TDF vs TDF + FTC vs placebo in coppie sierodiscordanti) l'aderenza era molto alta e una possibile spiegazione può essere l'alta motivazione indotta dalla conoscenza del rischio noto, dato dal partner HIV+. Si sono verificati 82 eventi secondo l'analisi ITT nei diversi bracci: 17 TDF, 13 TDF + FTC e 52 placebo, con una protezione significativa del 67% TDF e 75% TDF + FTC.
Lo studio FEM-PrEP (FHI-360) è stato interrotto ad aprile 2011 per mancata efficacia nelle donne sieronegative che avevano assunto TDF + FTC vs placebo. Il numero di eventi è stato simile nei 2 gruppi (33 vs 35) e il numero di soggetti con livelli plasmatici di TDF > 10 ng/ml era identico tra i casi e i controlli sia all'ultimo test HIV-negativo, che al primo riscontro di PCR HIVpositiva.
2 caveats: drug sharing ed esposizione a partners multipli (effetto post-randomizzazione).
E' sempre estremamente valida l'efficacia della circoncisione nel distretto Rakai (Uganda) e nella regione Orange Farm (Sud Africa) nel ridurre l'incidenza di HIV (R. Gray et al, abs. 36) e la prevalenza di HSV-2 (B. Auvert et al, abs. 37).

Eradicazione

La principale barriera alla cura sterilizzante è costituita dalla presenza di cellule T latentemente infette. Molti studi, attualmente, si concentrano sull'uso degli inibitori dell'istone deacetilasi (HDACi) come strumento per rompere la latenza, e quindi con l'obiettivo di diminuire la dimensione del reservoir virale.
N. Archin (abs. 157LB) del gruppo di David Margolis, University of North Carolina Chapel Hill, ha presentato uno studio su 6 pazienti sull'effetto di una singola dose di vorinostat, farmaco inibitore dell'istone deacetilasi, autorizzato per il trattamento del lin-

"Dimostrato nello studio iPrEx che l'aderenza allo schema farmacologico è il fattore chiave del successo della profilassi della trasmissione di HIV"

Tabella 1. **Riduzione del rischio di contrarre HIV per livelli rilevabili di tenofovir**

	Casi (TDF=17, FTC/TDF=12)				Coorte (N= 198)	
	Visite prima della sieroconversione		Visite alla sieroconversione		Tutte le visite	
Braccio TDF	35/63	56%	6/17	31%	363/437	83%
Braccio TDF/FTC	20/36	56%	3/12	25%	375/465	81%

Riduzione del rischio relativo associato all'ottenimento di livelli rilevabili di farmaco

Braccio TDF: 86% (IC 95%: 57%, 95%) p < 0.001

Braccio TDF/FTC: 90% (IC 95%: 56%, 98%) p = 0.002

Donnel D et al, # 30

foma cutaneo, sulla capacità di indurre replicazione virale nelle cellule T resting latentemente infette, dimostrando un netto incremento di virus nelle cellule T resting (fino a 5 volte), ma senza evidenza di replicazione nel plasma e, quindi, fornendo il proof-of-concept che sia possibile rompere la latenza di HIV in vivo nelle cellule T resting *(figura 1)*.

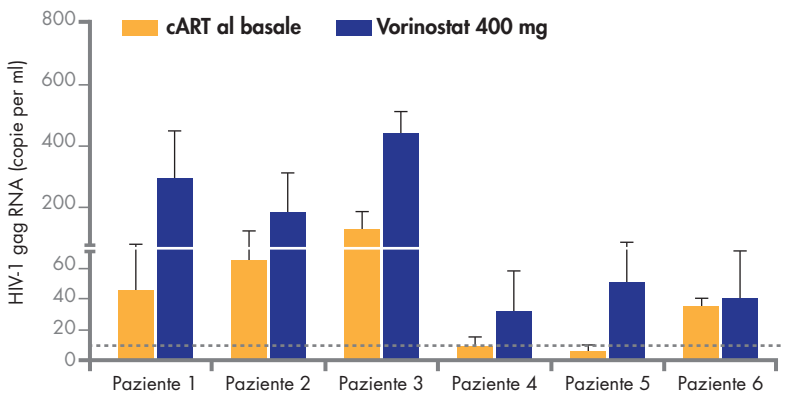
L. Shan (abs. 153), del gruppo di Bob Siliciano, ha messo in luce come la rottura della latenza (ottenuta con vorinostat) non sia sufficiente a portare all'eradicazione, perché le cellule riattivate non vengono poi eliminate e uccise dai linfociti T citotossici: occorre pertanto tenerne conto nello sviluppo di future strategie e trial clinici. L'uso di disulfiram per due settimane è stato ben tollerato, ma non ha portato a una riduzione della dimensione del reservoir virale.

Al contrario, si è osservato un modesto incremento di viremia due ore dopo la somministrazione (A. Spivak et al, abs. 369).

E' stato presentato un aggiornamento sui CD4 CCR5-deleti con nucleasi zinc finger SB728-902 (C. June et al, abs. 155), confermando i dati di sicurezza e di aumento di CD4 in pazienti immunological non responder. E' stata messa in luce una correlazione tra l'incremento di CD4 e il livello di attecchimento delle cellule ingegnerizzate. Un paziente eterozigote per delezione delta32 ha ottenuto la negativizzazione della carica virale e, in generale, c'è stata una diminuzione del DNA provirale.

Infine, è stato evidenziato che l'inizio precoce della terapia antiretrovirale durante la fase acuta dell'infezione riduce la dimensione del reservoir, determinato come HIV DNA totale, integrato e 2-LTR (M. Buzon et al, abs. 151).

Figura 1. **Espansione di HIV RNA in cellule CD4 resting dopo una singola dose di vorinostat 400 mg**



Archin N et al, # 157LB

"L'utilizzo degli inibitori dell'istone deacetilasi (HDACi) permette di rompere la latenza di HIV in vivo nelle cellule T resting"

Stefano Rusconi
Dipartimento di Scienze Cliniche "Luigi Sacco", Divisione Clinicizzata di Malattie Infettive, Università degli Studi di Milano

[19th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infection - Seattle, 5-8 marzo 2012. *S. Rusconi*]

10th European Meeting on HIV & Hepatitis

Treatment Strategies & Antiviral Drug Resistance

Barcellona, 28-30 marzo 2012

Il 10th European Meeting on HIV & Hepatitis si è aperto con una lettura magistrale sulla prevenzione dell'infezione da HIV-1. Attualmente nessun antiretrovirale ad uso topico o orale è stato validato con questo scopo, nonostante studi come il CAPRISA 004 (1) e l'iPrEx (2) abbiano mostrato promettenti risultati. Uno studio (B. Nichols et al, abs. O_01) condotto in Zambia sulla PrEP (pre-exposure prophylaxis) con tenofovir ed emtricitabina su una popolazione sessualmente attiva, stratificata in base al numero di partner sessuali per anno, ha mostrato un'efficacia del 20-30%, a seconda dell'aderenza, con un ridotto rapporto costo-effetto quando applicata alla popolazione target.

Dati sul tropismo

Diversi interventi hanno focalizzato l'attenzione sui farmaci antagonisti del CCR5 e sul tropismo. In accordo con le Linee Guida europee il saggio genotipico dell'utilizzo del corecettore viene condotto sulla regione V3 della gp120. Il test viene effettuato in triplicato sull'RNA o sul DNA associato alle cellule (per viremie al di sotto dei limiti di rilevamento) e/o in singolo se si utilizzano sia RNA che DNA, con un incremento da 10 al 20% del false positive rate (FPR) nell'interpretazione di Geno2Pheno (G2P).

Il lavoro presentato da A. De Luca et al (abs. O_17) ha valutato la concordanza del test condotto sul RNA/DNA prima dell'inizio della HAART con il solo DNA al raggiungimento della soppressione virologica, studiando inoltre l'influenza della soppressione sul cambiamento del tropismo e l'utilizzo nel test genotipico in singolo o triplicato.

I risultati hanno mostrato una totale concordanza pre-HAART e una buona concordanza al raggiungimento della soppressione virologica, nonostante il test condotto sul DNA mostri una sensibilità maggiore nel rilevamento di cambi di tropismo.

Il test in singolo (G2P con 10% FPR) ha mostrato la stessa capacità del test in triplicato nell'identificazione del tropismo non-R5. Per l'identificazione del tropismo e delle specie minoritarie l'approccio più innovativo e sensibile rimane il sequenziamento mediante pyrosequencing. Data tuttavia la complessità della metodica e i costi elevati, uno studio (A. Thielen et al, abs. O_21) ha riportato i dati relativi al nuovo strumento MiSeq Personal Sequencer (Illumina). I risultati, sulle sequenze del gene pol ed env di tre pazienti in triplicato, hanno evidenziato una ottima correlazione con il 454 (Roche), indicando così una alternativa di facile utilizzo e basso costo per il sequenziamento massivo.

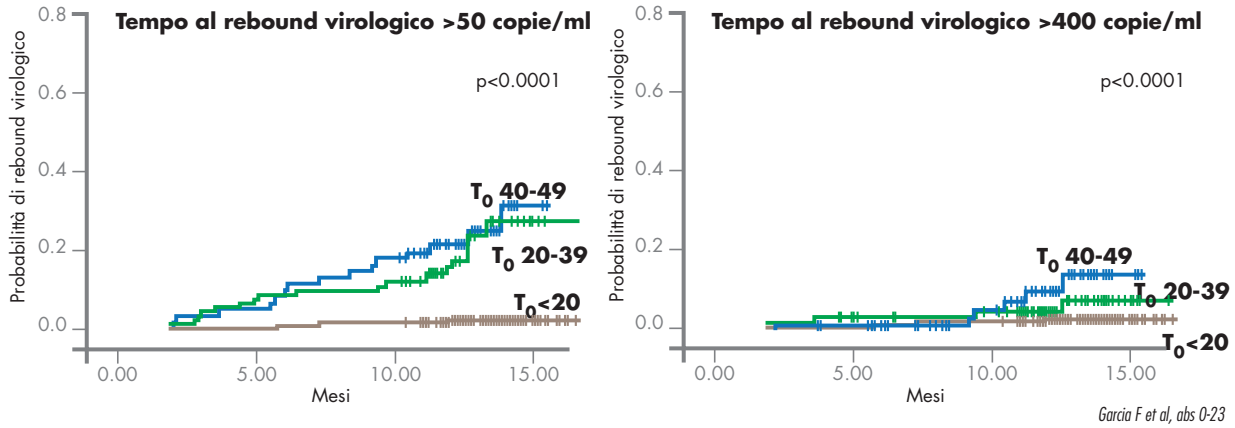
Test diagnostici e interpretazione dei dati

L'efficacia dei nuovi regimi HAART nel controllo della replicazione virale permette di raggiungere e mantenere la soppressione virale con conseguente riduzione della trasmissibilità.

Un recente lavoro (3) ha tuttavia indi-

"La viremia si conferma come un predittore indipendente di rebound"

Figura 1. **Tempo al rebound virologico**



Garcia F et al, abs 0-23

Tabella 1. **Mutazioni identificate delle regioni di HCV**

NS3 proteasi:	Q80K	(40%, HCV-1a)
	D168Q	(99% HCV-3)
NS5B polimerasi:	I482L	(100% HCV-2, 3 & 4)
	V494A	(100% HCV-2)
	V499A	(> 95% HCV-1a, 2, 3 & 4)
NS5A:	Q30R	(50% HCV-4)
	Q30S	(8% HCV-4)
	L31M	(> 80% HCV-2 & 4)

Plaza Z, abs 0-12

cato che pazienti con viremia tra 40-49 copie/ml e < 40 copie/ml hanno una maggiore probabilità di rebound (> 50 - 400 copie/ml) indipendentemente da altri determinanti. Le Linee Guida utilizzano un cut-off di 200 copie/ml per discriminare tra successi e fallimenti.

Lo studio di F. Garcia et al (abs. O_23) ha utilizzato il Roche Taqman HIV Viral load Assay (limite di detezione 20 copie/ml) per studiare la correlazione tra viremia < 50 copie/ml e rebound virologico su una casistica di 290 soggetti.

Dopo un anno di follow-up, i pazienti con viremia tra 20-40 e 40-50 copie/ml mostravano un rischio più elevato di rebound virologico di coloro con viremia < 20 copie/ml *(figura 1)*.

La viremia < 50 copie/ml in analisi multivariata si conferma quindi come predittore indipendente di rebound.

Nuovi farmaci anti-HCV

Nonostante l'efficacia dei nuovi regimi per HCV, anche in relazione all'approvazione dei PI boceprevir e telaprevir, un problema emergente è la resistenza, spesso associata a mutazioni legate alla presenza di polimorfismi naturali geno/sottotipo specifici. Per valutare l'impatto di tali polimorfismi nelle regioni NS5, NS3A e NS3B sono state analizzate 5790 sequenze del Los Alamos HCV database (Plaza Z. et al, abs. O_12) di diversi genotipi. Specifiche mutazioni correlavano con alcuni geno/sottotipi *(tabella 1)*, validando l'utilizzo del test di resistenza al baseline per la scelta del regime in funzione del genotipo. Nell'Europa dell'Ovest il genotipo 1 di HCV è il più comune, ma i sottotipi 1a e 1b mostrano risposte differenti ai nuovi regimi; il lavoro di M. Prosperi et al (abs. O_14) ha studiato la naturale variabilità di NS3 in relazione al trattamento valutando inoltre,

"Specifiche mutazioni nelle regioni NS5, NS3A e NS3B correlano con geno-sottotipi di HCV"

la presenza di hot spot di entropia in un casistica di pazienti di una coorte Italiana (n=109) e in sequenze tratte dal database Los Alamos (n=1539).

Il genotipo 1b ha mostrato una maggiore entropia genetica probabilmente a causa del minor livello di adattabilità all'ospite umano. Diversamente il genotipo 1a ha mostrato una maggiore prevalenza delle mutazioni 80K, 155K e 55A, suggerendo la necessità del test genotipo prima dell'inizio di una terapia con PI.

D. Struck et al (abs. O_15) hanno presentato il tool COMET, già attivo per HIV, COntext-based Modeling for Expeditous Typing (4) per la determinazione del genotipo. Grazie all'introduzione dei valori di bootstrap come supporto dell'analisi filogenetica, all'adattamento del threshold per le sequenze ricombinanti, alla sua rapidità e accuratezza, COMET è un ottimo strumento per la predizione del sottotipo di HCV, anche comparato con Oxford HCV Automated Subtyping Tool (Version 2.0).

Alessia Lai
Laboratorio Malattie Infettive, A.O.L. Sacco, Milano

Riferimenti bibliografici:
1. Abdool Karim Q, Abdool Karim SS, Frohlich JA, et al. Effectiveness and safety of tenofovir gel, an antiretroviral microbicide, for the prevention of HIV infection in women. *Science. 2010 Sep 3; 329(5996):1168-74. Epub 2010 Jul 19.*
2. 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, 2587-2599.*
3. Doyle T, Smith C, Vitiello P, et al. Plasma HIV-1 RNA detection below 50 copies/ml and risk of virologic rebound in patients receiving highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis. 2012 Mar 1; 54(5):724-32. Epub 2012 Jan 11.*
4. http://comet.retrovirology.lu/

LDR-Less Drug Regimens: nuove strategie di ottimizzazione della ART

A cura del Coordinamento Scientifico Gruppo di Lavoro LDR (Less Drug Regimens):
Massimo Andreoni**, **Andrea Antinori**, **Antonella d'Arminio Monforte**, **Giovanni Di Perri**, **Massimo Galli**, **Giuseppe Ippolito**, **Adriano Lazzarin**, **Simone Marcotullio**, **Carlo Federico Perno**, **Giuliano Rizzardini

La cronicizzazione dell'infezione da HIV, le prospettive di mantenere la terapia nel lungo termine e la recente disponibilità di nuove molecole caratterizzate da convenience e safety differenti hanno permesso oggi di mettere a punto percorsi terapeutici personalizzati in HIV. La continuazione long term della terapia antiretrovirale, basata sulla triplice terapia comprendente farmaci NUC, può infatti determinare lo sviluppo di tossicità o di comorbosità e, in alcuni casi, la riduzione dell'aderenza.
Il paziente può andare incontro, quindi, a fallimento terapeutico, con rapido sviluppo di mutanti resistenti, rebound virologico, ripresa della progressione di malattia e aumento dei costi di gestione. In quest'ottica, un approccio di semplificazione basato sull'utilizzo di meno farmaci potrebbe essere in grado di prevenire il fallimento della terapia ottenendo il risparmio di tossicità e, per alcuni regimi, migliorando la convenience. E', quindi, importante riuscire a identificare il paziente candidabile alla semplificazione e le modalità/tempistiche per attuare una strategia a ridotto numero di farmaci, così da assicurare il mantenimento del successo terapeutico nel lungo termine.
Le Linee Guida Italiane 2011 sull'uso dei farmaci antiretrovirali per la prima volta hanno introdotto una nuova terminologia, il concetto di LDR-Less Drugs Regimen, cioè un regime di terapia che utilizzi meno dei tre farmaci considerati standard, aprendo quindi a percorsi terapeutici di semplificazione personalizzati, in grado di assicurare il mantenimento dell'efficacia viro-immunologica.
Questa strategia terapeutica si rifà al concetto di induzione/mantenimento *(figura 1)*, nello specifico uno schema iniziale standard a tre farmaci per ottenere la soppressione virologica, seguito da un regime LDR. Gli obiettivi della strategia sono il controllo della replicazione virale e la gestione delle comorbidità associate, la prevenzione delle tossicità a lungo termine, il mantenimento delle opzioni terapeutiche successive e, in alcuni casi, la riduzione del numero di pillole da assumere, il miglioramento della compliance e della qualità della vita *(tabella 1)*.
La riduzione del costo della terapia permette, inoltre, di liberare risorse da investire per poter estendere la terapia in una fase più precoce ad un maggior numero di pazienti. La strategia LDR è una semplificazione schematica che, insieme alla semplificazione gestionale, rientra tra gli schemi di semplificazione per l'ottimizzazione della cART.
Tra le strategie LDR sono menzionate nelle Linee Guida le Duplici Terapie (Dual Drugs Regimen-DDR) e le Mono Terapie (Single Drug Regimen-SDR) PI/r based, che di fatto rappresentano quelle con maggiori dati e risultati (per

"La strategia di ottimizzazione basata sull'utilizzo di meno farmaci potrebbe garantire il risparmio di tossicità e l'aumento della compliance, assicurando il mantenimento dell'efficacia viroimmunologica"

Figura 1. **Strategia a lungo termine per ottimizzare le risorse e ottenere un miglior outcome clinico**

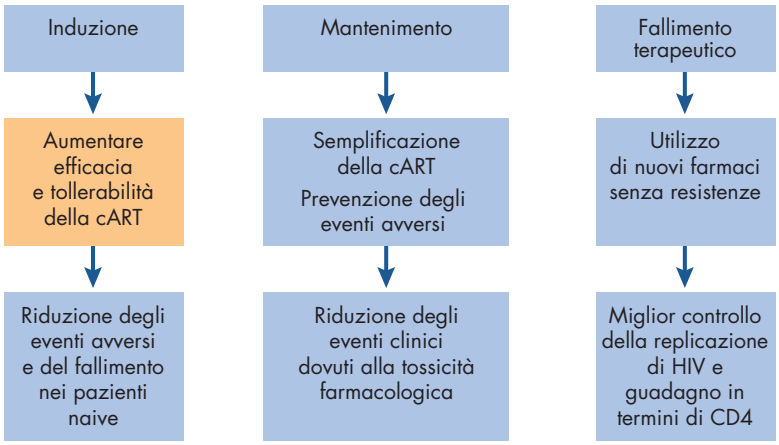


Tabella 1. **Ragioni che possono comportare la scelta di schemi individualizzati di trattamento**

Documentata tossicità	Necessità di cura di altre infezioni (TB, HBV, HCV, etc)
Presenza di effetti collaterali	Pianificazione di gravidanza
Prevenzione di tossicità a lungo termine (pre-emptive switch)	Richiesta del paziente
Terapia in atto che possa aggravare comorbosità presenti	Regime in atto non più raccomandato
Interazioni con altri farmaci	

Tratto da Linee Guida Italiane AIDS, 2011

la SDR il livello di evidenza è BI).
Le strategie di ottimizzazione terapeutica costituiscono un'opzione per i pazienti stabili, con viremia soppressa, ma non viene esclusa la possibilità di utilizzarle nei pazienti naive e nei pazienti con pregresso fallimento.

Il Multidisciplinary Expert Panel Italian Workshop

Gli schemi LDR, in particolare quelli basati sugli inibitori della proteasi boosted, sono protagonisti del Multidisciplinary Expert Panel Italian Workshop "Less Drug Regimens PI/based", svoltosi a Roma nel marzo 2012.
Il Progetto, italiano al 100%, riunisce 108 esperti tra infettivologi ed altri specialisti (neuropsicologi, farmacisti ospedalieri, farmacoeconomisti) insieme a rappresentanti di pazienti e di istituzioni, con l'obiettivo di delineare l'applicazione nella pratica clinica di questa nuova strategia nei 3 scenari di trattamento attuali (pazienti naive, stabili e salvage), approfondendo una serie di quesiti-guida su argomenti centrali nella gestione del paziente con HIV.
Gli esperti, suddivisi in gruppi di studio, per rispondere ai quesiti-guida sono partiti dall'analisi della letteratura in tema di strategie LDR, approfondendo le possibilità offerte da questa nuova strategia terapeutica ed evidenziandone i punti di forza e le problematiche, in una serie di considerazioni preliminari formulate come statement.

"Il Workshop ha approfondito la gestione di LDR in termini strategici, virologici, di riduzione delle comorbidità e di risvolti comunicazionali e farmacoeconomici-regolatori"

Multidisciplinary Italian Expert Panel on LDR

Comitato Scientifico di Coordinamento

Massimo Andreoni
Andrea Antinori
Antonella d'Arminio Monforte
Giovanni Di Perri
Massimo Galli
Giuseppe Ippolito
Adriano Lazzarin
Simone Marcotullio
Carlo Federico Perno
Giuliano Rizzardini

- Adriana Ammassari
- Gioacchino Angarano
- Guido Antonelli
- Orlando Armignacco
- Stefania Artioli
- Pietro Balestra
- Dario Bartolozzi
- Davide Bernasconi De Luca
- Teresa Bini
- Nicola Boffa
- Paolo Bonfanti
- Stefano Bonora
- Marco Borderi
- Callisto Bravi
- Luca Butini
- Leonardo Calza
- Andrea Calcagno
- Sinibaldo Carosella
- Antonella Castagna
- Anna Maria Cattelan
- Roberto Cauda
- Francesca Ceccherini-Silberstein
- Benedetto Maurizio Celesia
- Giovanni Cenderello
- Antonio Chirianni
- Eugenio Ciacco
- Maria Rosa Ciardi
- Giacoma Cinnirella
- Paola Cinque
- Silvia Costarelli
- Andrea De Luca
- Antonio Di Biagio
- Maurizio D'Abbraccio
- Gabriella d'Ettorre
- Michele De Gennaro
- Silvia De Struppi
- Francesco Di Lorenzo
- Guerino Fares
- Laurenzia Ferraris
- Pietro Filippini
- Emanuela Foglia
- Antonina Franco
- Flavia Franconi
- Cristina Gervasoni
- Andrea Giacometti
- Nicola Gianotti
- Andrea Gori
- Paolo Antonio Grossi
- Giovanni Guaraldi
- Elena Jacoboni
- Nicoletta Ladisa
- Alessandra Latini
- Raffaella Libertone
- Sergio Lo Caputo
- Kety Luzi
- Paolo Maggi
- Carmelo Mangano
- Claudio Maria Mastroianni
- Valentina Mazzotta
- Francesco Mazzotta
- Alessandra Mecozzi
- Massimo Medaglia
- Francesco Saverio Mennini
- Mauro Moroni
- Silvia Murachelli
- Rita Murri
- Paola Nasta
- Silvia Nozza
- Giancarlo Orofino
- Sandrine Ottou
- Sandro Panese
- Saverio Giuseppe Parisi
- Giustino Parruti
- Luigi Pompa
- Tullio Salvatore Prestileo
- Massimo Puoti
- Tiziana Quirino
- Alessandra Ricciardi
- Diego Ripamonti
- Matteo Ruggeri
- Stefano Rusconi
- Evangelista Sagnelli
- Alessandra Salotti
- Vincenzo Sangiovanni
- Maria Santoro
- Renzo Scaggiante
- Paola Scanavacca
- Paolo Schincariol
- Laura Sighinolfi
- Marcello Tavio
- Valerio Tozzi
- Filippo Urso
- Stefano Vella
- Chrysoula Vlassi
- Vincenzo Vullo
- Mauro Zaccarelli
- Maurizio Zazzi
- Patrizia Zucchi

[LDR-Less Drug Regimens: nuove strategie di ottimizzazione della ART. *M. Andreoni, A. Antinori, A. d'Arminio Monforte, G. Di Perri, M. Galli, G. Ippolito, A. Lazzarin, S. Marcotullio, C.F. Perno, G. Rizzardini*]

Le aree di intervento

Il Progetto analizza in modo dettagliato i diversi setting di intervento in cui poter applicare i nuovi regimi LDR. In particolare, nel setting del paziente naive il Progetto vuole sottolineare le opportunità di garantire il successo terapeutico nel lungo termine e il risparmio di tossicità, ottenere una buona sostenibilità in tutti i pazienti e mantenere aperte le opzioni future, grazie all'alta barriera genetica garantita dall'utilizzo dei PI/r.

Nel paziente stabile, virosoppresso, le duplici terapie e le monoterapie basate sui PI/r ad oggi rappresentano le alternative più promettenti e con maggiori dati disponibili, con la finalità di ridurre il carico farmacologico e risparmiare tossicità nel lungo termine.

Nel paziente in salvataggio, in condizioni di soppressione virologica, i regimi NRTI-sparing non comportano riduzioni del successo terapeutico, spesso infatti vengono mantenuti triplici regimi che sono in realtà delle LDR funzionali, infatti i due nucleosidici sono solo spesso parzialmente attivi.

Le aree di intervento identificate sono virologia, strategie terapeutiche, comorbidità, CNS e disturbi psichiatrici, comunicazione medico-paziente e, infine, farmacoeconomia e aspetti regolatori.

L'analisi valuta le implicazioni dell'introduzione di questa nuova strategia in termini strategici, virologici, di compatibilità farmacologica, di riduzione delle comorbidità, di impatto a livello neurocognitivo, di implicazioni in termini comunicazionali tra medico e paziente e, infine, farmacoeconomici-regolatori.

Anche in tema di comunicazione medico-paziente il nuovo approccio LDR trova un ambito applicativo importante: è importante il coinvolgimento del paziente nelle decisioni terapeutiche e nel caso il curante intraveda un vantaggio legato all'introduzione di questa strategia, va favorita la partecipazione del paziente candidato a studi o programmi in questo setting.

I documenti elaborati, che presentano i criteri generali di utilizzo delle nuove strategie di Less Drug Regimens e gli statement elaborati in ogni area di intervento, sono stati condivisi dai gruppi di lavoro e presentati, nel corso del Workshop nazionale, ad una platea più ampia, che li ha discussi e votati.

Riferimenti bibliografici:

1. Andrade R, Villarreal-Williamns E, Mall M, et al. A pilot study: lopinavir/ritonavir (LPV/r) plus lamivudine (3TC) as dual agents in antiretroviral (ARV) naive HIV-infected subjects (the LOREDA study). *IAS Conference, Rome July 2011, abs. CDB354.*
2. European AIDS Clinical Society Guidelines, *Version 6.0 October 2011.*
3. Linee Guida Italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1- Ottobre 2011.
4. Kozal M, Lupo S, DeJesus E, et al. The SPARTAN study: a pilot study to assess the safety and efficacy of an investigational NRTI- and RTV-sparing regimen of atazanavir (ATV) experimental dose of 300 mg BID plus raltegravir (RAL) 400 mg BID (ATV + RAL) in treatment-naive HIV-infected subjects. *18th Int AIDS Conference, Vienna, abs. THLBB204, 2010.*
5. Malawe-Soto R, Lawal A, Reynes J, et al. Lopinavi/r (LPV/r) combined with Raltegravir (RAL) or Tenofovir/Emtricitabine (TDF/FTC) in Antiretroviral-Naive Subjects: 96-week efficacy results of the PROGRESS Study. *XV Congreso Panamenicano De Infectologia, Punta del Este, Uruguay, April 2011, abs. SO3-17.*
6. Mills A, Mildvan D, Podzamczer D, et al. Safety and immunovirological activity of once daily maraviroc (MVC) in combination with ritonavir-boosted atazanavir (ATV/r) compared to emtricitabine 200 mg/tenofovir 300 mg QD (TDF/FTC) + ATV/r in treatment-naive patients infected with CCR5-tropic HIV-1 (Study A4001078): A week 24 planned interim analysis. *18th Int AIDS Conference, Vienna, abs. THLBB203, 2010.*
7. Perez-Valero I, Arribas JR. Protease inhibitor monotherapy. *Curr Opin Infect Dis. 2011 Feb; 24(1):7-11.*
8. Pulido F, Arribas J, OK04 Study Group. No effect of HCV infection on virological response 96 weeks after simplification to lopinavir/ritonavir (LPV/r) monotherapy (MT) in the OK04 trial. *IAS Conference, Rome July 2011, abs. MOPE217.*
9. Qaquish R, Trinh R, Tian M, et al. Bone mineral density (BMD) analysis in antiretroviral-naive subjects taking lopinavir/ritonavir (LPV/r) combined with raltegravir (RAL) or tenofovir/emtricitabine (TDF/FTC) *IAS Conference, Rome, July 2011, abs. TULPE021.*
10. Nozza S, Galli M, Antinori A, et al, for the VEMAN Study Group. Maraviroc 150 mg QD plus lopinavir/ritonavir, a NRTIs-sparing regimen for naïve patients: preliminary 48-weel results. *IAS Conference, Rome, July 2011, abs. CDB325.*
11. Taiwo B, Zheng S, Gallien S, et al. Results from a single arm study of darunavir/ritonavir plus Raltegravir in Treatment-Naïve HIV-1 Infected Patients - ACTG 5262. *18th CROI 2011, #551.*
12. Valantin M-A, Duvivier C, Lambert-Niclot S, et al. Long-term Efficacy of DVR/r Monotherapy in Patients with HIV-1 Viral Suppression in the MONOI-ANRS 136 Study: Results at 96 Weeks. *18th CROI 2011, #534.*

Workshop CN

HIV cure and eradication: a feasible option?

Chairmen: A. d'Arminio Monforte (Milan, I), A. Lazzarin (Milan, I), C.F. Perno (Rome, I)

Milan, Italy Palazzo delle Stelline **January 24-25, 2013**

Call for Abstract **December 1, 2012**
Electronic abstract form on the workshop web site
www.eradication2013.com

Scientific Coordinators

Antonella d'Arminio Monforte
San Paolo Hospital, University of Milan, Italy
Adriano Lazzarin
University Vita-Salute, San Raffaele, Milan, Italy
Carlo Federico Perno
University of Tor Vergata, Rome, Italy

Presidents

Andrea Antinori
National Institute for Infectious Diseases Lazzaro Spallanzani, Rome, Italy
Massimo Galli
Luigi Sacco Hospital, University of Milan, Italy
Giuliano Rizzardini
Luigi Sacco Hospital, University of Milan, Italy

Honorary Presidents

Enrico Garaci
President, Istituto Superiore di Sanità, Rome, Italy
Mauro Moroni
Vice-President National Commission to Fight HIV, Rome, Italy

Scientific Secretariat

Giulia Marchetti
San Paolo Hospital, University of Milan, Italy
Silvia Nozza
University Vita-Salute, San Raffaele, Milan, Italy
Valentina Svicher
University of Tor Vergata, Rome, Italy

Scientific Committee

Massimo Andreoni
University of Tor Vergata, Rome, Italy
Gioacchino Angarano
University of Bari, Italy
Guido Antonelli
La Sapienza University - Policlinico Umberto I, Rome Italy - President SIVIM (Italian Society of Medical Virology)
Massimo Clementi
University Vita-Salute, San Raffaele, Milan, Italy
Mario Clerici
University of Milan, Italy
Andrea Cossarizza
University of Modena and Reggio Emilia, Modena, Italy
Giovanni Di Perri
Department of Infectious Diseases, University of Turin, Italy
Barbara Ensoli
National AIDS Center, Istituto Superiore di Sanità, Rome, Italy
Giuseppe Ippolito
National Institute for Infectious Diseases Lazzaro Spallanzani, Rome, Italy
Stefano Vella
Istituto Superiore di Sanità, Rome, Italy

Main Topics

- Virus interactions with the host: persistency, latency, eradication
- Mechanisms of HIV viral persistence/latency within cells and sanctuary sites, including CNS, gut, genital tract and others
- Immunological pathways to control HIV reservoirs, including non-human primate models
- Host characteristics of HIV latency, including exposed-non-infected individuals, elite controllers, and long-term non-progressors
- Approaches to purge HIV reservoirs, including in vitro studies, clinical trials, and vaccine strategies
- Multidisciplinary strategies to direct efforts toward functional cure or eradication purpose in HIV positive patients
- Novel strategies to eradicate other chronic viral infections (HCV, HBV, ...)

CME Provider and Organizing Secretariat
Effetti srl
Via Gallarate, 106 - 20151 Milan, Italy
Phone +39 02 3343281 - Fax +39 02 33496370
Mail: eradication2013@effetti.it

Workshop Venue
Palazzo delle Stelline
C.so Magenta, 61
20123 Milan, Italy
www.stelline.it

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

Abbott Virology

Boehringer Ingelheim

Bristol-Myers Squibb Company

GILEAD

MSD