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
DICEMBRE 2012 ANNO 13

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

HIV e trapianto di fegato:
lo stato dell'arte

Percorsi ragionati
Trapianto di fegato, prospettive e problematiche aperte nei pazienti con HIV
pagina 7

Congress report: American Association for the **Study** of **Liver Diseases** di **Boston**
pagina 33

Highlight dall'**11th Congress of Drug Therapy in HIV Infection** di **Glasgow**
pagina 40

HIV in Europe
Malattie indice di HIV: nuove Linee Guida europee
pagina 43

Editoriali *pag. 3*

Il Centro Nazionale Trapianti ed il trapianto di fegato in Italia
Alessandro Nanni Costa

HIV e trapianto di fegato: lo stato dell'arte
Mario Rizzetto

Il trapianto di fegato nelle epatiti virali: il problema della reinfezione
Massimo Puoti, Giovanna Travi

Percorsi ragionati *pag. 7*

Il trapianto di fegato nelle persone con HIV: problemi infettivologici aperti
Giampiero Carosi

Il follow up post trapianto di fegato nelle persone con HIV
Giovanni Guaraldi, Roberto Montalti

La complessità della terapia post trapianto
Federico Pea

Prevenzione e terapia della reinfezione virale post trapianto: il successo nell'HBV, l'attesa nell'HCV
Alfredo Marzano

Il trapianto di fegato nelle persone con HIV: l'esperienza di Udine
Umberto Baccarani, Gian Luigi Adani, Andrea Risaliti

La persona con HIV di fronte al trapianto d'organo
Alessandra Cerioli

Aspetti farmacoeconomici e sostenibilità dei trapianti
Davide Croce

Congress report *pag. 33*

63rd Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases
Boston, 9-13 novembre 2012
Antonina Smedile

11th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection
Glasgow, 11-15 novembre 2012
Stefano Rusconi

Speciale HIV in Europe *pag. 43*

Malattie indice di HIV: nuove Linee Guida europee

Highlights *pag. 45*

Epatite B: terapia antivirale, epatocarcinoma e ruolo dei mutanti S
Alfredo Marzano

Duplice terapia con ATV/r + lamivudina: update dello studio ATLAS
Simona Di Giambenedetto

www.readfiles.it

ReAd files

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

TRIMESTRALE DI AGGIORNAMENTO MEDICO
DICEMBRE 2012 - ANNO 13

ISBN: 9788887052671

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
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.

Il Centro Nazionale Trapianti ed il trapianto di fegato in Italia

Il Centro Nazionale Trapianti (CNT) è un organo tecnico del Ministero della Salute istituito nel 1999 in seguito alla promulgazione della legge n. 91 del 1 aprile dello stesso anno e svolge una funzione di coordinamento, di indirizzo e di promozione in tema di prelievo e trapianto di organi, tessuti e cellule. Il CNT, infatti, coordina la gestione delle liste delle persone in attesa di trapianto e monitora l'intera attività di donazione, prelievo e trapianto svolta in Italia attraverso il Sistema Informativo Trapianti (SIT). Il SIT informatizza le attività della rete nazionale dei trapianti e garantisce la tracciabilità e la trasparenza dell'intero processo di "donazione-prelievo-trapianto". Inoltre il CNT indirizza l'attività della Rete Nazionale Trapianti definendo le linee guida e i protocolli per i Centri Regionali e Interregionali e verifica la qualità e i risultati dell'attività svolta da tutti i centri di trapianto.

Il CNT, non in ultimo, promuove l'informazione ai cittadini attraverso progetti di sensibilizzazione e collabora alla realizzazione delle campagne di comunicazione su donazione e trapianto di organi, tessuti e cellule, tra queste, la campagna nazionale promossa dal Ministero della Salute. L'azione coordinata e multidisciplinare del Centro ha avuto, dal momento della sua istituzione ad oggi, come diretta conseguenza un aumento dell'attività di donazione del 50% e l'attivazione di diversi programmi di trapianto alcuni dei quali tra i più avanzati, si pensi per esempio al protocollo per gli iperimmuni, le urgenze, ai programmi pediatrici o ai programmi di trapianto da vivente che riguardano rene, fegato, polmone, pancreas e intestino.

Il trapianto di fegato negli ultimi venti anni ha avuto un incremento significativo: nel 1992 in Italia si eseguivano 202 trapianti all'anno da donatore cadavere; nel 2012, al mese di ottobre, il Sistema Informativo Trapianti ha registrato 1.010 trapianti effettuati, di cui 81 con le tecnica dello split. Dal 2002 è attivo anche il programma pediatrico, grazie al quale sono stati effettuati 654 trapianti. Ad un anno dal trapianto la sopravvivenza dei pazienti è dell'86% e quella dell'organo dell'81,2%. Nel nostro paese, inoltre, dal 2001 ad oggi sono stati effettuati 268 trapianti da vivente, di cui il 6% in pazienti pediatrici. La sopravvivenza di questi pazienti ad un anno è dell'85.2% e quella dell'organo del 79.9%.

Questi dati indicano incontrovertibilmente non solo che nel nostro paese si esegue un numero significativo di trapianti di fegato sia da cadavere che da vivente, ma anche che la qualità di tali interventi è molto alta.

L'impegno profuso quotidianamente da tutta la rete e l'alta qualità dell'assistenza offerta sino ad oggi non può che continuare e, anzi, migliorare per giungere a colmare il divario, ancora esistente, tra l'offerta di organi e le richieste delle liste d'attesa.

Nel 2011, infatti, sono stati 2.272 i pazienti in lista d'attesa e 1.272 hanno ricevuto un trapianto; per questi pazienti il tempo medio di attesa in lista è di 2.1 anni, ma tra coloro che hanno ricevuto un trapianto nel 2011 il tempo medio di attesa è stato di sei mesi; la mortalità in lista è del 7.13%.

Questi dati dimostrano, da un lato, la necessità di continuare ad impegnarsi per garantire il trapianto come opzione terapeutica a tutti coloro che ne abbiano bisogno, dall'altro testimonia l'esistenza di un sistema solido, funzionante e di qualità, che è fondamentale per poter garantire il miglioramento a cui dobbiamo tendere.

Alessandro Nanni Costa
Direttore del Centro Nazionale Trapianti

HIV e trapianto di fegato: lo stato dell'arte

Il trapianto epatico è uno dei successi più importanti della medicina moderna e rappresenta il paradigma della rapida evoluzione di una nuova risorsa terapeutica quando rivoluziona l'approccio ad una malattia mortale come la cirrosi epatica.

All'inizio dell'era trapiantologica la recidiva quasi costante del virus dell'epatite C e dell'epatite B nell'innesto epatico, le metodiche chirurgiche in evoluzione, il numero limitato di donatori hanno imposto limitazioni nell'accesso al trapianto epatico, motivate certamente da ragioni mediche ma forse anche da qualche opportunismo sociale. Con il successo, i "cordoni della borsa" si sono allentati e la strada del trapianto si è aperta ai soggetti con infezione da HIV, primo anatema per il rischio di infezioni post trapianto. Poiché l'HIV è trasmesso con le stesse modalità dei virus epatitici maggiori, non meraviglia che il 30% dei soggetti HIV presenti coinfezione con HCV ed il 10% coinfezione con HBV; non solo, ma a fronte di queste alte prevalenze, il decorso verso la cirrosi virale è più rapido negli HIV che nei pazienti non infetti.

Il problema dell'epatite virale non si poneva quando la mortalità per AIDS era elevata nell'immediato ed il più tardivo rischio epatico non avrebbe avuto il tempo di materializzarsi. Ora, invece, le complicazioni della cirrosi virale sono divenute causa maggiore di mortalità nei soggetti HIV positivi; conseguentemente, l'opzione del trapianto è divenuta richiesta crescente in questa popolazione. Il successo della terapia ART rende i candidati HIV al trapianto epatico non più suscettibili alle disastrose complicazioni post trapianto; l'efficace controllo dell'infezione da HIV costituisce la condizione "sine qua non" per considerare l'opzione trapiantologia. Nei pazienti ben selezionati le esperienze, pur ancora limitate, indicano che la sopravvivenza non è diversa da quella nei trapiantati non HIV. Il controllo della reinfezione HBV è ormai assicurato, rimane il problema dell'HCV; nei trapiantati HIV in cui ricorre l'epatite C la sopravvivenza è inferiore rispetto ai trapiantati monoinfetti con HCV.

Questo numero di ReAd Files prende atto della realtà italiana dell'attività del trapianto epatico per epatopatie croniche virali nei pazienti HIV. Pur iniziali e limitati a pochi centri nazionali, i dati sono incoraggianti e confermano il successo del trapianto nel paziente HIV, l'ottimo controllo dell'HBV, la sfida dell'HCV che rimane il nemico da battere.

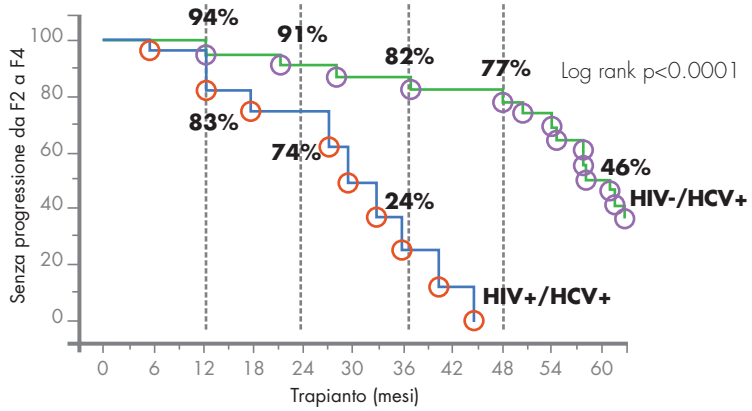
La disamina della Rivista non è solo scientifica ma fa fronte anche alle esigenze psicologiche e sociali dei pazienti e dei costi in questo particolare contesto clinico. La strada di una efficace terapia per i molti pazienti HIV con cirrosi virale è stata aperta, il percorso va ora completato con il coinvolgimento di tutti i centri trapiantologici italiani.

Mario Rizzetto

Il trapianto di fegato nelle epatiti virali: il problema della reinfezione

La principale indicazione al trapianto di fegato è la cirrosi epatica da virus epatotropi, prevalentemente HCV. La reinfezione del nuovo organo da parte del virus C, presente nel sangue, determina nel 25% dei casi cirrosi epatica entro 5-10 anni dal trapianto *(figura 1)*. In questi soggetti lo scompenso epatico si manifesta nel 40% dei casi entro 12 mesi dal trapianto (1). Ulteriore manifestazione clinica è l'epatite colestatica correlata con elevate viremie di HCV in assenza di ostruzione biliare, che porta ad insufficienza epatica e graft loss (2) *(figura 2)*. Per quanto riguarda i farmaci immunosoppressori, l'utilizzo di steroidi ad alte dosi e a lungo termine sembra essere associato alla reinfezione di HCV (2, 3), mentre non sembra esserci differenza tra tacrolimus e ciclosporina in termini di reinfezione virale, anche se tacrolimus sembra essere correlato con una più lunga sopravvivenza dell'organo e del paziente trapiantato per HCV (3). La terapia della reinfezione dal virus C nel trapiantato è attualmente ancora basata sul solo uso di interferone pegilato (Peg-IFN) e ribavirina (Rbv), ma è mal tollerata e le percentuali di risposta virologica sostenuta (SVR) sono inferiori rispetto ai non trapiantati, per esempio 25-30% per il genotipo 1 (4). Inoltre terapie più prolungate sembrano essere necessarie anche per i genotipi 2 e 3 e la terapia antivirale può favorire il rigetto sia acuto che cronico. Proprio per questo motivo si cerca di eradicare l'infezione da HCV pre trapianto, ma il trattamento con Peg-IFN e Rbv dei pazienti in lista, può ulteriormente scompensare il quadro epatico e determinare lo sviluppo di infezioni. Attualmente è in studio l'utilizzo di telaprevir, un inibitore della proteasi virale, in associazione per 12 settimane alla terapia standard per trattare la reinfezione di HCV. I risultati ad-interim, in 9 pazienti infetti con virus HCV genotipo 1, mostrano negativizzazione della viremia di HCV in 8 pazienti su 9 dopo 12 settimane, ma si segnala un'importante interazione con tacrolimus, oltre che i noti effetti collaterali associati a telaprevir, in particolare l'anemia (5).

Figura 1. **Progressione verso un punteggio di fibrosi ≥ F2, differenza tra pazienti HIV+/HCV+ e HIV-/HCV+**



Duclos-Vallè JC et al, Hepatology 2008

"La reinfezione da parte dei virus epatotropi determina il rapido deterioramento dell'organo trapiantato"

La reinfezione del fegato da virus B, in assenza di alcun antivirale, si verificherebbe nell'80% dei casi, ma l'utilizzo post trapianto di immunoglobuline specifiche anti HBV (HBIg) in associazione agli antivirali ha migliorato nettamente l'outcome dei trapianti di fegato, riducendo la frequenza di reinfezione a 7.9% a 3 anni (6). In particolare la reinfezione da HBV, con l'associazione di HBIg e lamivudina, è descritta tra lo 0 e l'11% (7). I costi elevati delle HBIg hanno spinto alcuni centri a esplorare la possibilità di proseguire unicamente con terapia antivirale. La frequenza di reinfezione al passaggio, dopo 12 mesi dal trapianto, dall'associazione di HBIg con un agente nucleosidico alla combinazione di un analogo nucleosidico e un analogo nucleotidico si è verificata in 2 pazienti su 61 (3.3%), frequenza simile alla terapia standard (8). Fondamentale prima del trapianto, è tentare di negativizzare i livelli di HBV, dato che elevati livelli di HBV pre trapianto determinano una maggior frequenza di reinfezioni dell'organo (8.5% in soggetti con viremia determinabile, 4% se viremia non determinabile, $p = 0.002$) (9).

Per quanto riguarda la terapia post trapianto, sono stati descritti livelli di resistenza alla lamivudina nel 45% dei soggetti entro il primo anno di trapianto; inoltre la combinazione di HBIg ed adefovir, con o senza lamivudina, è più efficace che la combinazione di HBIg e lamivudina ($p < 0.05$) (9). Nei soggetti HIV, la combinazione di tenofovir ed emtricitabina in

Tabella 1. **Percentuale stimata di pazienti con reinfezione ed epatite colestatica fibrosante dopo trapianto epatico (n= 181)**

Mesi	% di reinfezione (95% CI)	% di diagnosi di epatite colestatica fibrosante (95% CI)
3	19.89 (14.07 - 25.70)	6.52 (3.41 - 11.11)
6	36.46 (29.45 - 43.93)	10.87 (6.77 - 16.29)
9	40.88 (33.65 - 48.42)	10.87 (6.77 - 16.29)
12	45.30 (37.91 - 52.86)	11.41 (7.21 - 16.92)
36	50.83 (43.31 - 58.32)	11.96 (7.65 - 17.54)
60	50.83 (43.31 - 58.32)	11.96 (7.65 - 17.54)

Antonini TTI et al, Am J Transplant 2011

"Nella reinfezione da HBV la profilassi è efficace, mentre nell'HCV le opzioni terapeutiche sono tuttora limitate"

associazione a HBIg è risultata efficace per prevenire la reinfezione da HBV. Si segnala infine la possibilità di reinfezione per riattivazione di HBV anche dall'organo di donatori HBcAb+, con frequenze pari a 0-13% se il ricevente è HBcAb+ e a 33-87.5% nel ricevente HBcAb- in assenza di profilassi, per cui si raccomanda la profilassi anche in caso di utilizzo di organi di donatori HBcAb+ (10).

In conclusione la reinfezione dell'organo trapiantato da parte di virus epatotropi determina un deterioramento rapido dell'organo. La profilassi della reinfezione da virus B risulta essere efficace, mentre le opzioni terapeutiche per la reinfezione di HCV sono limitate sia in termini di efficacia che di tollerabilità farmacologica. Ancora aperti restano il problema della durata e dell'effettiva necessità dell'associazione delle HBIg alla terapia antivirale nella reinfezione da HBV e l'eventuale utilizzo dei nuovi inibitori in via di sviluppo per la reinfezione da HCV.

Massimo Puoti,
Giovanna Travi
Struttura Complessa di Malattie Infettive,
Azienda Ospedaliera Ospedale Niguarda Ca' Granda, Milano

Riferimenti bibliografici:

1. Berenguer M, Prieto M, Rayon JM, et al. Natural history of clinically compensated hepatitis C virus related graft cirrhosis after liver transplantation. *Hepatology 2000; 32:852-858.*
2. Ciesek S, Wedemeyer H. Immunosuppression, liver injury and post-transplant HCV recurrence. *Journal of Viral Hepatitis 2012; 19:1-8.*
3. Samonakis DN, Germani G, Burroughs Ak. Immunosuppression and HCV recurrence after liver transplantation. *Journal of Hepatology 2012; 56:973-983.*
4. Cescon M, Grazi GI, Cucchetti A, et al. Predictors of sustained virological response after antiviral treatment for hepatitis C recurrence following liver transplantation. *Liver Transpl 2009; 15:782-789.*
5. Werner CR, Egetemeyr DP, Lauer UM, et al. Short report: Telaprevir-based triple therapy in liver transplanted HCV patients: a 12 week pilot study providing safety and efficacy. *Liver Transpl 2012. Accepted article, doi:10.1002/lt.23542.*
6. Gaglio P, Singh S, Degertekin B, et al. Impact of the hepatitis B genotype on pre and post-liver transplantations outcomes. *Liver Transpl 2008; 14:1420-7.*
7. Buchanan C, Tran TT. Current status of liver transplantation for hepatitis B virus. *Clin Liver Dis 2012; 15:753-764.*
8. Saab S, Esai S, Tsaoi D, et al. Posttransplantation hepatitis B prophylaxis with combination oral nucleoside and nucleotide analog therapy. *Am J Transplant 2011; 11:511-7.*
9. Cholongitas E, Goulis J, Akriviadis E, et al. Hepatitis B Immunoglobulin and/or Nucleos(t)ide analogues for prophylaxis against hepatitis B virus recurrence after liver transplantation:a systematic review. *Liver Transpl 2001; 17:1176-1190.*
10. United Network for Organ Sharing. *Disponibile all'indirizzo: http://www.unos.org. Ultimo accesso 15 novembre 2012.*

Il trapianto di fegato nelle persone con HIV: problemi infettivologici aperti

L'introduzione della terapia antiretrovirale di combinazione (cART) ha drasticamente ridotto la morbidità e la mortalità correlata all'infezione da HIV/AIDS.
Per converso sono aumentate le cause di morte riconducibili a condizioni morbose diverse e, fra queste, la malattia epatica, specie correlata alla coinfezione HIV/HCV.
Pertanto, per le condizioni estreme di malattia epatica (End Stage Liver Disease, ESLD), è aumentata la necessità del ricorso al trapianto ortotopico di fegato (OLT). L'Italia si è dotata di un Programma Nazionale Trapianti di organi solidi nel paziente HIV+ (PNT-HIV) dal cui protocollo operativo sono estratti i criteri aggiuntivi di inclusione ed esclusione riportati nelle *tabelle 1* e *2* e i criteri infettivologici pre trapianto riportati in *tabella 3* (1).

I risultati

Ad oggi in tutte le casistiche internazionali, i risultati in termini di sopravvivenza, sia del paziente che dell'organo trapiantato, sono inferiori rispetto ai pazienti monoinfetti HCV, configurandosi così l'infezione da HIV come fattore predittivo indipendente di morte.
Più precisamente, il tasso di sopravvivenza, pressoché simile nel breve periodo (a 1 anno), si riduce in maniera significativa nel follow up post OLT a 3 e 5 anni.
La spiegazione più plausibile del peggior outcome è la recidiva dell'infezione da HCV nel post trapianto (2), che ha un decorso più aggressivo nei pazienti coinfetti, in termini di più frequente e precoce evoluzione cirrotica. Questo fenomeno, che si manifesta appunto nel medio-lungo termine, è causa di mortalità circa doppia rispetto ai pazienti HCV monoinfetti (3).
D'altra parte si evidenzia anche una più elevata incidenza di rigetto acuto biopticamente accertato nei pazienti coinfetti rispetto ai pazienti HCV monoinfetti.
Interrogandoci sui fattori predittivi di outcome, emergono come importante fattore virologico sfavorevole il genotipo 1 e, invece, favorevole la soppressione di HCV RNA nel pre e nel post trapianto, peraltro difficile da conseguire nel genotipo 1 con l'attuale standard of care (Peg-IFN/Rbv) Il ruolo di tali fattori, pur condiviso con i pazienti con monoinfezione HCV, è peraltro predominante nella popolazione di pazienti HIV+. Oltre alla ricorrenza dell'infezione da HCV, l'occorrenza di altre infezioni (batteriche, virali e fungine) è frequente causa di morbidità e di morte.

"E' importante portare al trapianto pazienti in buone condizioni, sulla base di fattori predittivi favorevoli di tipo virologico e clinico"

Tabella 1. **Criteri aggiuntivi di inclusione per il trapianto di organo solido (fegato) secondo il PNT-HIV**

La perdita di uno o più criteri di inclusione determina l'uscita temporanea dalla lista fino al recupero di validità di tutti i criteri di inclusione
1. Infezione da HIV documentata
2. Capacità di fornire/acquisire il Consenso informato
3. Pazienti mai trattati con terapia antiretrovirale con conta di linfociti CD4+ circolanti, stabilmente > 100 cellule/µl
4. Pazienti in terapia antiretrovirale, senza precedenti infezioni opportunistiche "AIDS defining" con conta dei linfociti CD4+ > 100 cellule/µl, stabile da almeno 6 mesi e HIV RNA non rilevabile al momento dell'inclusione in lista; è ammessa la presenza di attiva replicazione virale di HIV in pazienti con malattia epatica scompensata e, per tale motivo, intolleranti alla terapia antiretrovirale purchè presentino una documentata risposta alla terapia antiretrovirale nell'ultimo ciclo terapeutico
5. Pazienti con storia di una o più patologie opportunistiche "AIDS defining" devono avere conta dei linfociti CD4+ > 200 cellule/µl, stabile da almeno 6 mesi e HIV RNA non rilevabile, se in trattamento, o documentata risposta alla terapia antiretrovirale nell'ultimo ciclo terapeutico
6. Aderenza al trattamento antiretrovirale e alla profilassi delle infezioni opportunistiche, se indicata
7. I pazienti saranno monitorati, a cura del centro che ha in carico il paziente, per CD4+ e HIV RNA con cadenza trimestrale durante la permanenza in lista d'attesa

Linee Guida Italiane HIV/AIDS, Luglio 2012

Tabella 2. **Criteri aggiuntivi di esclusione per il trapianto di organo solido (fegato, rene, pancreas, cuore, polmone) secondo il relativo PNT-HIV**

1. Mancanza dei criteri immunologici e virologici di inclusione
2. Storia di patologie opportunistiche per le quali non esistono al momento attuale opzioni terapeutiche efficaci (Criptosporidiosi, Leucoencefalopatia Multifocale Progressiva, Infezioni da Mycobacterium abscessus, ecc.)
3. Diagnosi di Sarcoma di Kaposi viscerale
4. Storia di neoplasia (eccezion fatta per carcinoma baso-cellulare ed il carcinoma in situ della cervice con assenza di recidive documentata superiore ai 5 anni; la guarigione dalla patologia neoplastica dovrà essere certificata da uno specialista oncologo)

Linee Guida Italiane HIV/AIDS, Luglio 2012

Tabella 3. **Elenco degli esami clinici, strumentali e bioumorali di minima (fegato)**

Valutazione infettivologica pre trapianto dei candidati *Con riferimento alla situazione immunologica nei confronti dei patogeni di seguito elencati, sarebbe auspicabile disporre di dati raccolti nelle fasi precoci dell'infezione da HIV*
• Marker HBV* e HCV* (se HBsAg positivi determinazione HBV DNA sierico, genotipo, ricerca resistenze verso farmaci antivirali anti-HBV, HDV-Ab e HDV-Ag; se anti-HCV positivi determinazione HCV RNA quantitativo con genotipo). Se "naive" per HBV, utile vaccinazione specifica
• Sierologia toxoplasmosi *
• Sierologia virus erpetici: HCMV *, HSV, VZV, EBV*, HHV-6, HHV-8. Si raccomanda la determinazione della viremia con PCR, nei casi di sieropositività a HHV-6 e HHV-8
• Intradermoreazione secondo Mantoux e/o IGRA tests (Quantiferon-TB Gold Test; bT-SPOT TB)
• Sierologia per la Lue. Tutti i pazienti che presentano una positività delle indagini sierologiche per la Lue devono essere sottoposti a rachicentesi, se compatibile con le condizioni dell'assetto coagulativo, per la determinazione di FTA-ABS sul liquor
• Tampone nasale e ascellare o inguinale per ricerca Staphylococcus aureus meticillino-resistente (MRSA) *
• Esame coproparassitologico
• Coprocoltura # + tampone rettale per ricerca enterococchi vancomicino-resistenti o Gram-negativi MDR (KPC)
• Urinocoltura
• Ecotomografia addominale
• Ortopantomografia con bonifica di eventuali foci dentari
• Altri esami batteriologici solo su indicazione clinica
• Altre visite ed esami specialistici in funzione dei dati anamnestici e della visita clinica (visita oncologica, urologica, ginecologica ecc.)

* tali determinazioni vanno ripetute ogni 6 mesi nei pazienti sieronegativi
\# da ripetere al momento del trapianto

Linee Guida Italiane HIV/AIDS, Luglio 2012

"Nel post trapianto è centrale impostare una corretta profilassi delle infezioni opportunistiche, un monitoraggio bioptico e il trattamento del rigetto acuto"

Queste possono occorrere soprattutto nel primo mese dopo il trapianto, ma anche dopo il 3° e 6° mese, in percentuali superiori al 40%; si tratta di infezioni severe la cui frequenza è generalmente più elevata nei pazienti coinfetti HIV/HCV rispetto ai monoinfetti HCV e ciò vale in particolare per le infezioni da CMV e per la tubercolosi, che risulta anche 5 volte più frequente (4).

In un recente studio spagnolo (5) sono stati individuati come fattori predittivi indipendenti di outcome sfavorevole un MELD score >15, una storia di patologia indicativa di AIDS (Categoria C sec. CDC1997) prima del trapianto e l'adozione di regimi di immunosoppressione non basati su tacrolimus.
Anche i risultati di esperienze statunitensi (6, 7) confermano che la coinfezione con HIV, rispetto ai pazienti monoinfetti HCV, risulta il fattore più significativamente associato alla diminuita sopravvivenza del paziente e dell'organo trapiantato.
Nell'obiettivo di ottenere percentuali di sopravvivenza del paziente e dell'organo simili al paziente monoinfetto, e quindi di dimostrare l'accettabilità del trapianto di fegato nel paziente HIV+, è necessario agire su più fronti. Sul versante del ricevente è importante un riferimento precoce che consegni il paziente "in buone condizioni", essendo fattori predittivi sfavorevoli il basso BMI e la necessità di doppio trapianto fegato e rene (8). Sul versante del donatore, l'età avanzata e la sieropositività anti-HCV sono fattori sfavorevoli. Nella condotta post trapianto massima cura andrà posta alla profilassi delle infezioni opportuniste (in particolare di CMV) e alla sorveglianza bioptica e trattamento del rigetto acuto, che è fattore significativamente associato alla severità della malattia epatica.
Infine la disponibilità di nuovi antiretrovirali consentirà di evitare l'impiego di PI e di efavirenz e, quindi, di meglio gestire le interazioni con i farmaci immunosoppressori (9). Per converso, la disponibilità di nuovi antivirali diretti specificamente contro HCV e di regimi interferon-free consentiranno verosimilmente un trattamento efficace delle recidive post trapianto, anche se porranno ulteriori problemi di interazioni farmacologiche.

"Con i nuovi farmaci ad azione diretta anti HCV e con i regimi interferon-free, si apriranno nuove possibilità terapeutiche delle recidive post trapianto"

Giampiero Carosi
Professore di Malattie Infettive,
Università degli Studi di Brescia

Riferimenti bibliografici:
1. Linee Guida Italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1. Luglio 2012. *Disponibile all'indirizzo http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1793_allegato.pdf. Ultimo accesso in data 20 settembre 2012.*
2. Duclos-Vallée JC, Féray C, Sebagh M, et al. Survival and recurrence of hepatitis C after liver transplantation in patients coinfected with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus. *Hepatology 2008; 47:407-417.*
3. Miro JM, Montejo M, Castells L, et al. Outcome of HCV/HIV-coinfected liver transplant recipients: a prospective and multicenter cohort study. *Am J Transplant 2012; 12:1866-1875.*
4. Aguado JM, Torre-Cisneros J, Fortun J, et al. Tuberculosis in solid-organ transplant recipients: consensus statement of the group for the study of infection in transplant recipients (GESITRA) of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology. *Clin Infect Dis 2009; 48:1276-1284.*
5. Moreno A, Cervera C, Fortun J, et al. Epidemiology and oucome of infections in human immunodeficiency virus/hepatitis C virus-coinfected livel transplant recipients: a FIPSE/GESIDA prospective cohort study. *Liver Transpl. 2012; 18:70-82.*
6. Cooper C, Kanters S, Klein M, et al. Liver transplant outcomes in HIV-infected patients: a systematic review and meta-analysis with synthetic cohort. *AIDS 2011; 25(6):777-786.*
7. Terrault NA, Roland ME, Schiano T, et al. Outcome of liver transplant recipients with hepatitis C and human immunodeficiency virus coinfection. *Liver Transpl. 2012; 18:716-726.*
8. Roland ME, Barin B, Carlson L, et al. HIV-infected liver and kidney transplant recipients: 1 and 3 year outcomes. *Am J Transpl 2008; 8:355-365.*
9. Hogg R, Lima V, Sterne JA, et al. Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies. *Lancet 2008; 372:293-299.*

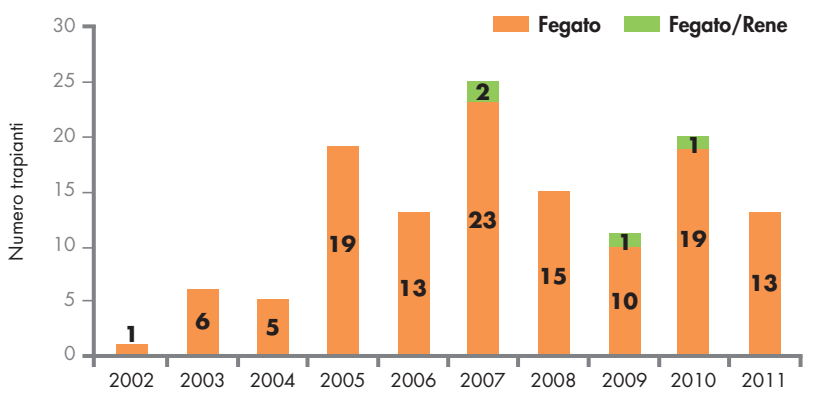
Il follow up post trapianto di fegato nelle persone con HIV

Esiste una specificità relativa al paziente con infezione da HIV nella gestione del follow up post trapianto di fegato (LT)?
Per rispondere a questa domanda viene presentata l'esperienza italiana raccolta dal Centro Nazionale Trapianti e, più in dettaglio, gli outcome trapiantologici dei pazienti con infezione da HIV seguiti dal Centro Trapianti dell'Azienda Policlinico di Modena.

Il "risveglio" dopo il trapianto di fegato

E' indubbio che l'esperienza trapiantologia rappresenti un momento di straordinaria forza emotiva, non solo per il paziente e i suoi famigliari ma anche per gli operatori sanitari. Pensiamo ai primi sguardi, alle prime strette di mano, quando il paziente è ancora intubato in terapia intensiva, e poi ai racconti dell'intervento, a quella specie di piccola euforia che prende tutti, quando il paziente torna in degenza ordinaria... sono emozioni che fanno del Centro trapianto un luogo unico, un'esperienza professionale e umana senza paragoni.
Il trapianto è, quindi, un evento che suggella "il contratto di cura" e la relazione medico-paziente diventa un legame quasi familiare in cui bisogna mettersi in gioco senza riserve.
In tutto questo l'HIV ha un ruolo particolare. Diversi pazienti raccontano il loro "risveglio" dopo il trapianto come un'esperienza di "seconda resurrezione".
Se la HAART aveva segnato la prima "resurrezione" in tanti di loro, sfidando la morte per AIDS, il trapianto di fegato lo è di nuovo, forse in maniera più eclatante e improvvisa. Non importa quanto sarà lunga la vita dopo il trapianto, è comunque una vita donata, una vita che vale la pena spendere giorno dopo giorno.
Il trapianto in HIV ha anche un ruolo di testimonianza sia all'interno delle famiglie che a livello sociale. Mi è capitato diverse volte di vedere genitori che comunicavano ai figli, o figli che comunicavano ai genitori, la propria sieropositività immediatamente dopo il trapianto, quasi a testimoniare che la "nuova vita" permetteva loro di abbandonare per sempre lo stigma della malattia da HIV.
Il trapianto in HIV è anche una testimonianza sociale di tipo etico. Ogni vita in pericolo "merita" un trapianto. Non importa se la malattia che ha portato all'insufficienza epatica terminale sia il frutto di un comportamento di rischio trasgressivo o di una trasfusione in un emofilico. Il paziente con HIV ha pari dignità e pari priorità trapiantologica del paziente HIV negativo.
Dopo oltre 10 anni dalle prime esperienze di LT nei pazienti con infezione da HIV nell'era HAART, possiamo affermare che non esistono giustificazioni mediche o etiche, che pongano impedimento alla messa in lista per trapianto di un soggetto affetto da infezione da HIV.
La questione non è pertanto "se" ma piuttosto "chi" beneficerà maggiormente di questa opzione terapeutica (1).

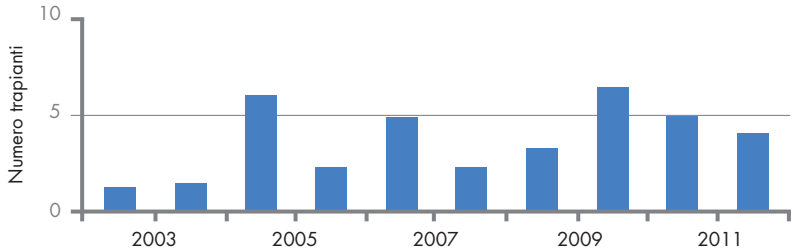
Figura 1. **Attività di trapianto di fegato nei pazienti con infezione da HIV in Italia. Anni 2002 - 2011** *(Dati aggiornati al 23 novembre 2011)*



Dati Centri Interregionali di Riferimento e Centri locali

"I risultati ottenuti spingono ad approfondire le possibilità aperte per questi pazienti dal percorso trapiantologico"

Figura 2. **Attività di trapianto di fegato nei pazienti con infezione da HIV presso il Centro Trapianti di Modena**



"Bisogna approfondire l'appropriatezza dei criteri HIV-specifici di inclusione in lista, migliorare il match donatore-ricevente e valutare terapie antivirali e immunosoppressive"

La sopravvivenza post trapianto dei pazienti con infezione da HIV

La *figura 1* riassume l'attività di trapianto di fegato in HIV eseguita in Italia dal 2002 al 2011 suddivisa per anno. Più in dettaglio la *figura 2* riporta l'attività trapiantologica della casistica del Centro Trapianto di Modena, che ha eseguito dal 6-2003 al 9-2012 in 35 pazienti HIV, 37 trapianti di fegato, di cui 3 trapianti combinati fegato-rene.
La *figura 3* riporta la sopravvivenza dei pazienti trapiantati di fegato con infezione da HIV presso il Centro di Modena. E' indubbio che la mortalità a 1 e 5 anni, essenzialmente appannaggio della casistica dei pazienti coinfetti HIV-HCV, sia peggiore rispetto a quella attesa nei soggetti monoinfetti HCV.
La reazione a tale dato, tuttavia, non deve essere quella di escludere questa popolazione dal percorso trapiantologico (oltretutto, questo significherebbe escludere gran parte dei soggetti con infezione da HIV) ma di continuare ad interrogarsi sull'appropriatezza dei criteri HIV-specifici di inclusione in lista sui diversi meccanismi per migliorare il match donatore-ricevente, e sulle possibili opzioni terapeutiche (terapia immunosoppressiva, anti-HIV, anti-HCV) da perseguire nella fase post trapianto.
Inoltre, i risultati non andranno paragonati a quelli attesi nella popolazione non infetta da HIV di pari sesso ed età, ma piuttosto a quelli ottenuti in casistiche di trapianti marginali, come ad esempio nella popolazione anziana (1).
Escludendo le cause di morte per recidiva di HCV, una analisi dettagliata dei fattori di rischio di mortalità eseguita presso il Centro Trapianti di Modena ha permesso di individuare due importanti predittori indipendenti di rischio di morte, rappresentati in particolare da una conta CD4 < 220 cellule/mmc (β= 2.257, 95% CE= 2.49; 36,61) e dal sesso femminile (β= 1.886, 95% CE= 1.72; 25,27).

"I dati di sopravvivenza vanno analizzati sulla base delle caratteristiche dei pazienti e dei meccanismi di attribuzione degli organi utilizzati"

Figura 3. **Analisi di sopravvivenza dei pazienti e dell'organo nell'esperienza trapiantologica di Modena**

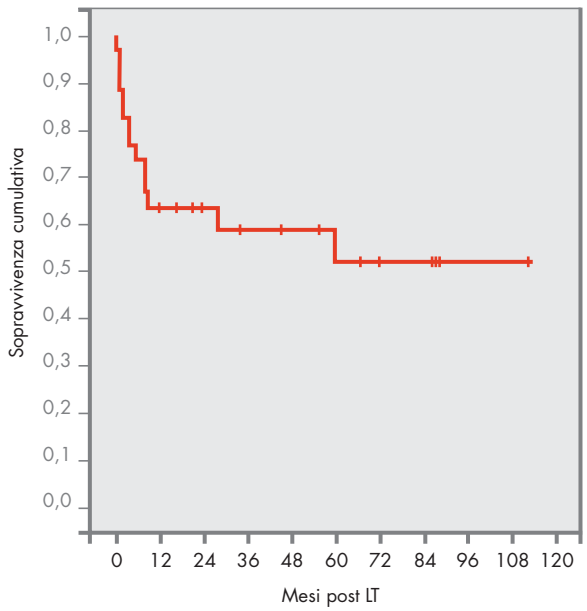


Tabella 1. **Caratteristiche cliniche dei pazienti con infezione da HIV sottoposti a trapianto di fegato presso il Centro di Modena**

Età	Anni	45 ± 5
Sesso	M	29 (82.5%)
Fegato-Rene	Si	3 (8.6%)
MELD		22.8 ± 8.7
BMI	Kg/m2	24.1 ± 3.4
Tempo in lista	gg	286 ± 397
HCC	Si	18 (51.4%)
CD4	N°/µl	294 ± 206
HCV-Ab	Pos	32 (91.4%)
HCV-RNA	Pos	26 (74.3%)
HCV-RNA quantitativo	UI/ml	750116 ± 932502
Genotipo HCV	1 3 4	13 (48.1%) 8 (29.6%) 6 (22.2%)
HBsAg	Pos	9 (25.7%)
HIV-RNA	Pos	4 (11.4%)
HAART	PI	25 (71.4%)
	No PI	7 (20%)
	No terapia	3 (8.6%)

Tabella 2. **Caratteristiche cliniche dei donatori e degli organi donati al Centro Trapianti di Modena**

Età	Anni	58.3 ± 17.7
Sesso	M	20 (57.1%)
Causa decesso	Emorragia Ictus/ipossia Trauma	20 (57.1%) 5 (14.3%) 10 (28.6%)
Steatosi macro	>10%	7 (20%)
Steatosi micro	>10%	10 (28.6%)
Steatosi totale	>10%	17 (48.6%)
HCV	Pos	3 (8.6%)
Degenza in ICU	gg	3.5 ± 2.9
Ipotensioni	Si	5 (14.3%)

In particolare la conta dei CD4 nei pazienti con coinfezione HIV-HCV rimaneva un predittore di mortalità non solo all'atto del trapianto ma anche durante il follow up. Tale dato deve essere confermato su casistiche più ampie al fine di poter considerare criteri più restrittivi sull'eleggibilità trapiantologica, almeno nei pazienti con coinfezione HIV-HCV.

Personalmente, ritengo che i dati di sopravvivenza globale vadano soprattutto analizzati alla luce delle caratteristiche cliniche del ricevente e del donatore, oltre che dei meccanismi di attribuzione degli organi all'interno dei singoli centri trapianti.

La *tabella 1* riassume le caratteristiche dei pazienti con infezione da HIV trapiantati presso il Centro di Modena e la *tabella 2* le caratteristiche dei donatori: si evidenzia come l'esperienza modenese riguardi principalmente pazienti con malattia epatica molto avanzata (MELD= 22.8 ± 8.7) e una lunga permanenza in lista di attesa (286 ± 397 giorni).

La letteratura recente sottolinea come un miglioramento dell'outcome trapiantologico possa derivare da un accurato match donatore-ricevente, offrendo un "donatore migliore" a un "ricevente peggiore" (2-3). Tale principio confligge tuttavia con il meccanismo di priorità trapiantologica essenzialmente basato sul MELD, che è stato scelto dai Centri Trapianti della Regione Emilia Romagna.

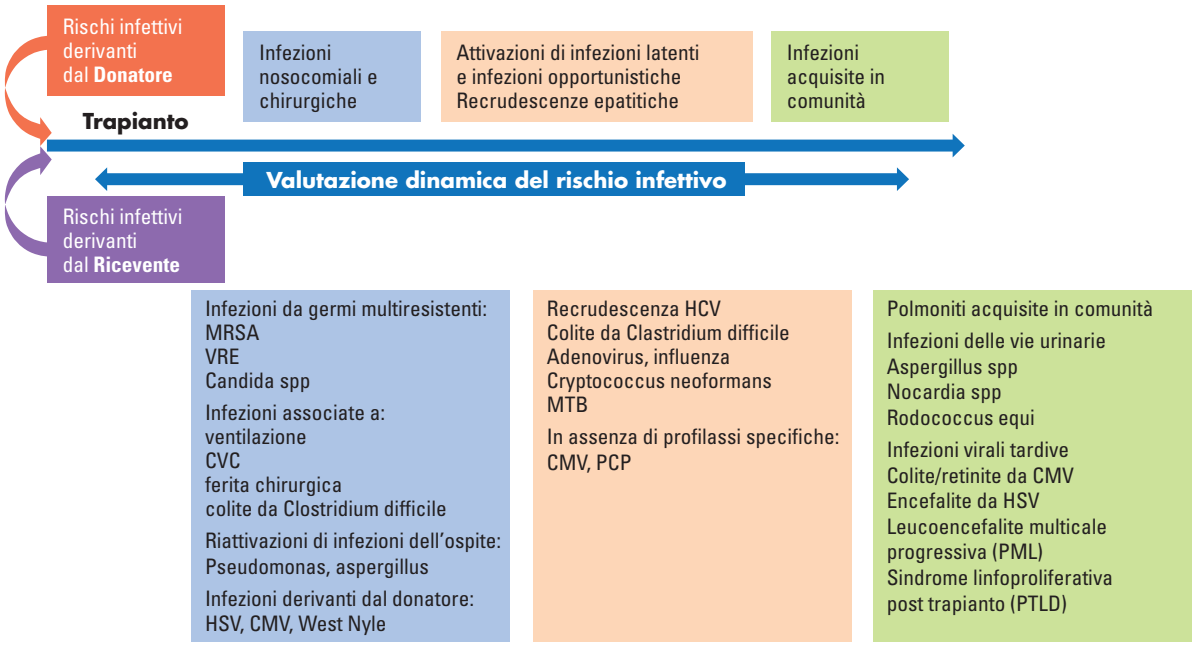
Le complicanze infettive post trapianto

L'incremento della sopravvivenza dei pazienti sottoposti a trapianto di organo solido che si continua a osservare dall'"uscita" progressiva della pratica trapiantologica dal contesto della medicina sperimentale, è dovuto a molteplici fattori, in particolare la disponibilità di nuovi farmaci immunosoppressori e a tecniche chirurgiche più avanzate, ma soprattutto a migliori tecniche diagnostiche (4).

L'identificazione di fattori di rischio precedenti al tra-

"L'analisi della casistica spinge a considerare le opportunità per migliorare l'outcome trapiantologico mediante un miglior match tra donatore e ricevente"

Figura 4. **Tempistica del rischio infettivo nel periodo post trapianto con indicazione degli agenti microbici più frequentemente riscontrati nel periodo post trapianto, rispettivamente entro un mese, tra uno e 6 mesi e oltre 6 mesi dopo il trapianto**



pianto, sia nel donatore che nel ricevente, permette un utilizzo ottimale delle strategie di prevenzione da attuare nel periodo post trapianto, essenzialmente basate su tre strategie di intervento: la vaccinoterapia, le chemioprofilassi e la terapia pre-emptive.

La *figura 4* indica i patogeni più frequentemente riscontrati nel periodo post trapianto, rispettivamente entro un mese, tra uno e 6 mesi e oltre 6 mesi dopo il trapianto. In questi tre periodi prevalgono rispettivamente le infezioni nosocomiali, le infezioni da riattivazione endogena (CMV in primis) e le infezioni acquisite in comunità. Questa distinzione in "periodi di rischio" può tuttavia essere alterata in base all'uso di regimi profilattici o dal "risultato netto del livello di immunodepressione".

Quest'ultimo concetto rappresenta una entità clinica dinamica, al momento valutata solo in maniera grossolana dal livello plasmatico e dalla durata della terapia immunosoppressiva, dalla conta leucocitaria.

In un futuro, si spera non troppo remoto, si potrà disporre di test immunologici specifici di risposta funzionale ai vari patogeni tramite tecniche "elisspot", attualmente disponibili per Micobacterium tuberculosis e ancora appannaggio della ricerca, almeno per quanto riguarda HHV8, EBV e Aspergillus spp (5-7).

"Il follow up trapiantologico adottato prevede una valutazione dinamica del rischio infettivo in periodi distinti"

Presso il Centro Trapianti di Modena si è scelto di adottare un follow up post trapiantologico piuttosto intenso, che prevede la valutazione clinica e laboratoristica tre volte alla settimana per le prime tre settimane, settimanale per i primi due mesi, bisettimanale per i primi 6 mesi sucessivamente bimensile fino al primo anno. Si è scelto un protocollo di chemioprofilassi con fluconazolo orale per il primo mese, con valgancyclovir per i primi 6 mesi e con cotrimossazolo per il primo anno.

Nell'esperienza modenese le complicanze infettivologiche

post trapianto hanno riguardato oltre la metà dei pazienti, nella maggior parte dei casi si trattava, però, di eventi associati a complicanze chirurgiche o al rigetto d'organo. Citiamo tuttavia anche un caso di una sepsi fulminante da adenovirus, che si è verificata 30 giorni dopo il trapianto, che ha portato all'exitus il paziente entro 48 ore dalla sua insorgenza.

Le comorbosità infettive post trapianto nei soggetti HIV-HCV coinfetti sono state raccolte in modo prospettivo su un campione di 84 pazienti sottoposti a LT dal 2002 al 2006 e seguiti fino al 2009 in 17 centri trapiantologici spagnoli. L'obiettivo era di descrivere la prevalenza, le caratteristiche cliniche, il tempo d'insorgenza, l'outcome e i fattori di rischio delle infezioni batteriche, virali e micotiche.

Complessivamente, 54 riceventi (64%) hanno sviluppato almeno una complicanza infettiva: 38 pazienti (45%) hanno presentato infezioni di natura batterica, 21 (25%) infezioni citomegaliche (malattia d'organo in 2 casi), 13 (15%) infezioni da virus herpes simplex e 16 (19%) infezioni micotiche (invasive in 7 casi). Nove pazienti (11%) hanno sviluppato 10 infezioni opportunistiche con una mortalità del 44%; 43 episodi infettivi su 119 (36%) si sono verificati nel primo mese dopo il trapianto, 53 (45%) entro i primi sei mesi. Trentasei pazienti (43%) sono deceduti e la causa del decesso è stata associata a infezioni severe in 7 casi (19%). Le infezioni gravi hanno aumentato la probabilità di morte di almeno 3 volte (HR= 2,9, 95% CI: 1,5-5,8).

I fattori di rischio indipendenti per le infezioni severe sono risultati essere un punteggio MELD pretrapianto >15 (HR= 3,5, 95% CI: 1,7 - 7,1), una pregressa diagnosi di AIDS pretrapianto (HR= 4,0, 95% CI: 1,9 - 8,6) e una terapia immunosoppressiva non contenente tacrolimus (HR= 2,5, 95% CI: 1,3 - 4,8) (8).

Le neoplasie post trapianto

L'epatocarcinoma (HCC) è un tumore in forte crescita nei soggetti con infezione da HIV e riconosce nel trapianto di fegato la sola opzione di trattamento radicale.

In questo contesto, in uno studio multicentrico osservazionale retrospettivo condotto dal Centro di Riferimento Oncologico (CRO) di Aviano, sono stati confrontati 104 pazienti con infezione da HIV e i 484 pazienti non infetti che presentavano un HCC classificato secondo i criteri del Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC). Le caratteristiche dei pazienti con e senza infezione da HIV e del tumore erano significativamente diverse per età, grado di performance ed eziologia della malattia epatica. A dispetto di una potenziale opzione curativa e di un miglior stadio BCLC alla diagnosi, la sopravvivenza è apparsa significativamente più breve nei soggetti con infezione da HIV (35 mesi, 95% CI: 22,6 - 47,3) rispetto ai controlli (59 mesi, 95% CI: 46,3 - 70,6), p= 0,048. I predittori indipendenti di sopravvivenza sono risultati essere lo stadio BCLC, la terapia anti-HCC potenzialmente efficace, la dimensione tumorale < 3 cm, la diagnosi di HCC avvenuta nel contesto di un programma di screening, la recidiva di HCC e la trombosi venosa portale. Restringendo l'analisi ai soli pazienti con infezione da HIV, tutti i fattori sopracitati sono stati confermati congiuntamente all'esposizione alla HAART (9).

Di Benedetto e collaboratori hanno pubblicato la prima serie di 7 pazienti con infezione da HIV, la cui indicazione trapiantologica è stata l'HCC insorto nel contesto di una cirrosi epatica.

Tabella 3. **Effetti collaterali dei farmaci immunosoppressori**

Farmaco	Effetto collaterale
Prednisone	Ipertensione, dislipidemia Intolleranza glucidica Osteopenia/osteoporosi Ulcera peptica, disturbi psichiatrici
Ciclosporina	Ipertensione, insufficienza renale Neuropatia periferica, iperplasia gengivale Irsutismo, insulino-resistenza
Tacrolimus	Ipertensione, insufficienza renale Insulino-resistenza, neuropatia periferica
Micofenolatomofetile	Leucopenia, anemia Trombocitopenia, disturbi gastroenterici
Sirolimus	Leucopenia, trombocitopenia Trombosi dell'arteria epatica Diminuzione della cicatrizzazione tissutale

"In mancanza di protocolli standardizzati, il monitoraggio terapeutico della cART e degli immunosoppressori permette la scelta adeguata del regime"

Dopo un periodo medio di osservazione di 232 giorni (range 33-774) non si sono osservate recidive di HCC, neppure nel singolo paziente deceduto.
Gli autori hanno concluso che la procedura di LT rimane una opzione terapeutica da offrire nei soggetti con infezione da HIV che rientrano nelle indicazioni trapiantologiche specifiche (10). Un attento monitoraggio deve essere posto in particolare al rischio di sarcoma di Kaposi (KS) post trapianto. Nell'esperienza modenese si è verificato un caso di KS disseminato in un paziente che aveva sviluppato una infezione primaria da HHV8 in seguito al match D+/R- all'atto del trapianto (11).

La gestione della HAART post trapianto

La gestione della terapia immunosoppressiva in combinazione con la HAART rappresenta uno degli elementi di maggior complessità del LT nei soggetti con infezione da HIV.
In questo contesto, l'auspicato avvento delle nuove terapie anti-HCV, gravate da effetti collaterali importanti, renderà tale compito ancora più arduo. Alla base di questa difficile gestione, sono i complessi meccanismi di interazione farmacologica che impongono un monitoraggio terapeutico, non solo della terapia immunosoppressiva ma anche della terapia antiretrovirale e, in futuro, di quella anti-HCV (12).
A dispetto di queste difficoltà gestionali post-LT, colpisce il fatto che non esistano attualmente protocolli standardizzati di terapia immunosoppressiva né tanto meno di trial sulle strategie di terapia antiretrovirale nella fase successiva al trapianto. Sottolineiamo che le Linee Guida Italiane sono le uniche, a livello internazionale, a dedicare un capitolo specifico alla complessità clinica del paziente trapiantato (13).
Il Centro Trapianti modenese ha presentato i dati di un trial prospettico di monoterapia con rapamicina in 6 soggetti sottoposti a LT in corso di infezione da HIV. Rispetto ai controlli, questi pazienti hanno presentato un miglior controllo della replicazione di HIV e di HCV (sottolineando l'azione antivirale sinergica di questo farmaco) e l'assenza di recidive di HCC nei pazienti trapiantati per tale indicazione (sottolineando l'azione profilattica anti-angiogenetica).
A nostro parere occorrono studi specifici per individuare la terapia immunosoppressiva più idonea nel paziente con infezione da HIV (14).
Se appare scontato che tutti i pazienti con infezione da HIV dovrebbero eseguire la terapia antiretrovirale nel periodo post trapianto, rimane tuttavia controverso il momento migliore in cui iniziare il regime terapeutico. Un inizio precoce può, infatti, rappresentare una noxa di rischio sull'organo trapiantato che ha subito una recente fase di ischemia, ma soprattutto può determinare interazioni farmacologiche con la terapia immunosoppressiva talora difficilmente prevedibili in una fase in cui l'immunosoppressione non ha ancora raggiunto livelli plasmatici stabili, aggravando il rischio di rigetto acuto. Al contrario, un inizio ritardato può determinare un aggravamento dello stato infiammatorio sistemico, aumentando il rischio di complicanze non infettive HIV correlate, oltre che incrementare il rischio di insorgenza di resistenza di HIV.

"Nel lungo termine è importante attuare un approccio multidisciplinare e una scelta terapeutica basata sulle variabili cliniche più importanti"

Nell'esperienza modenese non si è mai osservata una ripresa della viremia di HIV nel periodo post trapianto, anche in pazienti che hanno ripreso la terapia antiretrovirale a un mese dal trapianto, in quanto l'effetto antiretrovirale dimostrato in vitro per tacrolimus ha verosimilmente effetti terapeutici in vivo. Al contrario, si è verificato un caso di infarto del miocardio a distanza di 7 giorni dal trapianto in un paziente senza alterazioni ateromasiche coronariche, forse da attribuire allo stato di infiammazione sistemica associata all'interruzione terapeutica.
Indipendentemente da quando si scelga di iniziare la terapia antiretrovirale nella fase post trapianto, occorre stimare la possibile interazione tra la stessa e la terapia immunosoppressiva. In questo contesto il monitoraggio terapeutico (TDM) sia degli antiretrovirali che degli immunosoppressori permette l'identificazione corretta del regime terapeutico. Una iniziale esperienza pubblicata dal nostro gruppo di ricerca ha stimato la necessità di ridurre il dosaggio dell'immunosoppressore di 7.5 volte quando questo veniva somministrato contemporaneamente a un inibitore della proteasi boosterato con ritonavir e di sole 2.5 volte se associato a un inibitore non boosterato (15). Nell'armamentario terapeutico attuale gli analoghi nucleosidici, raltegravir, maraviroc e enfuvirtide possono essere utilizzati senza modificare il dosaggio degli immunosoppressori associati.

La gestione a lungo termine del paziente

La gestione del profilo di salute del paziente trapiantato è simile a quella della popolazione generale, tuttavia alcune patologie necessitano di un monitoraggio più rigoroso in quanto sono maggiormente prevalenti. Tra queste ricordiamo il diabete mellito, l'ipertensione, la dislipidemia, le malattie cardiovascolari, le malattie renali, le neoplasie. Questa affermazione risuona particolarmente familiare agli specialisti infettivologi ormai abituati a denominare queste patologie HANA, ovvero HIV Associated Non AIDS condition, in quanto oggi parte integrante del quadro clinico della malattia da HIV. La *tabella 3* mostra la possibile associazione tra farmaci immunosoppressori e HANA. In questo contesto diventa quanto mai importante una gestione multidisciplinare del paziente con infezione da HIV sottoposto a trapianto d'organo solido e un accurata scelta della terapia antiretrovirale che tenga conto anche della variabili metaboliche.

In ultimo citiamo anche la possibile comparsa del fenomeno dell'osteonecrosi, un evento clinico che è stato associato alla malattia da HIV e riscontrata in 6 pazienti del periodo post trapianto nella casistica modenese (16).

In conformità a quanto sottolineato dalle Linee Guida Italiane, riteniamo, quindi, che tutti i pazienti con infezione da HIV e possibile malattia organo-specifica terminale dovrebbero essere regolarmente e opportunamente monitorizzati presso il proprio centro clinico per la presenza sia di indicazioni trapiantologiche consistenti sia dei requisiti di idoneità indispensabili per la procedura.

Giovanni Guaraldi[1],
Roberto Montalti[2],
[1]Clinica delle Malattie Infettive, [2]Chirurgia Trapianti,
Università degli Studi di Modena
e Reggio Emilia

Riferimenti bibliografici:

1. Roland ME, Barin B, Carlson L, et al. HIV-infected liver and kidney transplant recipients: 1- and 3-year outcomes. *Am J Transplant 2008; 8:355-65.*
2. Angelico M, Cillo U, Fagiuoli S, et al. Liver Match, a prospective observational cohort study on liver transplantation in Italy: study design and current practice of donor-recipient matching. *Dig Liver Dis. 2011; 43(2):155-64. Epub 2010 Dec 24.*
3. Avolio AW, Cillo U, Salizzoni M, et al. Balancing donor and recipient risk factors in liver transplantation: the value of D-MELD with particular reference to HCV recipients. *Am J Transplant. 2011; 11(12):2724-36.*
4. Kanj SS, Sharara AI, Clavien PA, Hamilton JD. Cytomegalovirus infection following liver transplantation: review of the literature. *Clin Infect Dis 1996; 22:537.*
5. Fishman JA. Infection in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med 2007; 357:2601.*
6. Rubin RH, Wolfson JS, Cosimi AB, Tolkoff-Rubin NE. Infection in the renal transplant recipient. *Am J Med 1981; 70:405.*
7. Fishman JA, Rubin RH. Infection in organ-transplant recipients [see comments]. *N Engl J Med 1998; 338:1741.*
8. Moreno A, Cervera C, Fortun J, et al. Epidemiology and outcome of infections in human immunodeficiency virus/hepatitis c virus-coinfected liver transplant recipients: A FIPSE/GESIDA Prospective Cohort Study. *Liver Transpl 2012; 18:70-81.*
9. Berretta M, Garlassi E, Cacopardo B, et al. Hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients: check early, treat hard. *Oncologist 2011; 16:1258-69.*
10. Di Benedetto F, De Ruvo N, Berretta M, et al. Hepatocellular carcinoma in HIV patients treated by liver transplantation. *Eur J Surg Oncol 2008; 34:422-7.*
11. Di Benedetto F, Di Sandro S, De Ruvo N, et al. *J Cancer Res Clin Oncol. 2008; 134(6):653-8.*
12. Guaraldi G, Cocchi S, Codeluppi M, et al. Role of therapeutic drug monitoring in a patient with human immunodeficiency virus infection and end-stage liver disease undergoing orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc 2005; 37:2609-10.*
13. Ministero della Salute. Centro Nazionale AIDS. Linee Guida Italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1. *2012. Disponibile all'indirizzo//www.salute.gov.it/imgs/ C_17_pubblicazioni_1301_allegato.pdf. Ultimo accesso 30 novembre 2012.*
14. Di Benedetto F, Di Sandro S, De Ruvo N, et al. First report on a series of HIV patients undergoing rapamycin monotherapy after liver transplantation. *Transplantation 2010; 89:733-8.*
15. Guaraldi G, Cocchi S, Motta A, et al. Differential dose adjustments of immunosuppressants after resuming boosted versus unboosted HIV-protease inhibitors postliver transplant. *American Journal of Transplantation 2009; 9:1-6.*
16. Cocchi S, Franceschini E, Meschiari M, et al. Aseptic osteonecrosis: a newly diagnosed complication in HIV-infected patients undergoing liver transplantation. *Transplantation 2012; 94:e20-1.*

La complessità della terapia post trapianto

Il paziente HIV sottoposto a trapianto di fegato oltre a ricevere la terapia antiretrovirale deve essere sottoposto nella fase post trapianto ad una terapia immunosoppressiva nell'intento di controllare il rischio di rigetto.
Tale situazione aumenta la complessità gestionale della terapia poiché tra farmaci antiretrovirali ed immunosoppressori possono insorgere significative interazioni farmacocinetiche, che richiedono particolare attenzione al fine di evitare da un lato, il rischio di fallimento terapeutico e, dall'altro, il rischio di tossicità. In linea generale, l'esposizione plasmatica ad un farmaco, in termini di area sotto la curva concentrazione plasmatica-tempo (AUC), è correlata in modo direttamente proporzionale alla dose ed in modo inversamente proporzionale alla sua clearance (AUC = dose/CL). Ne deriva, pertanto, che ogniqualvolta l'aggiunta di una terapia concomitante comporti una modifica significativa della clearance di quel farmaco, si potrà verificare un'interazione farmacocinetica clinicamente rilevante.
In conseguenza di ciò, al fine di mantenere lo stesso valore di AUC, sarà necessario modificare la dose del farmaco che è oggetto dell'interazione in modo proporzionale al cambiamento della sua clearance.

Meccanismi responsabili di interazioni farmacocinetiche in corso di politerapia

Il principale meccanismo causa di interazioni farmacocinetiche in corso di politerapia è legato ai processi di ossido-riduzione mediante i quali il sistema microsomiale epatico del citocromo P450 provvede a biotrasformare i farmaci. I substrati di tale sistema sono solitamente farmaci molto liposolubili e, tra i farmaci antiretrovirali, tali caratteristiche sono possedute dagli inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI), dagli inibitori delle proteasi (PI) e dall'inibitore dell'entrata maraviroc che sono soggetti a biotrasformazione da parte del citocromo P450 ad opera dell'isoforma CYP3A4 *(tabella 1)*.
Per contro, gli inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTI), l'inibitore della fusione enfuvirtide e l'inibitore dell'integrasi raltegravir possiedono un maggior grado di idrofilia e sono pertanto eliminati principalmente attraverso la via renale e/o per degradazione spontanea e/o per glicuroconiugazione.

"La biotrasformazione dei farmaci attraverso il sistema microsomiale epatico del citocromo P450 è responsabile della maggior parte delle interazioni in corso di terapia antiretrovirale"

Tabella 1. **Meccanismo di clearance dei farmaci antiretrovirali**

Farmaco	Meccanismo di biotrasformazione
NRTI	
Abacavir	Alcool deidrogenasi UDP-glucoroniltransferasi
Didanosina	Degradazione endogena
Emtricitabina	Non metabolizzata
Lamivudina	Monoossigenasi
Stavudina	Degradazione endogena
Tenofovir	Non metabolizzato
Zidovudina	UDP-glucoroniltransferasi
NNRTI	
Efavirenz	CYP3A4
Etravirina	CYP3A4
Nevirapina	CYP3A4
PI	
Amprenavir	CYP3A4
Atazanavir	CYP3A4
Darunavir	CYP3A4
Fosamprenavir	CYP3A4
Indinavir	CYP3A4
Lopinavir	CYP3A4
Nelfinavir	CYP3A4 – CYP2C19
Ritonavir	CYP3A4
Saquinavir	CYP3A4
Tipranavir	CYP3A4
Inibitori della fusione	
Enfuvirtide	Catabolismo aminoacidico
Inibitori dell'entrata	
Maraviroc	CYP3A4
Inibitori dell'integrasi	
Raltegravir	UDP-glucoroniltransferasi

Tabella 2. **Principali modulatori dell'attività del CYP3A4**

Inibitori enzimatici	Induttori enzimatici
Macrolidi (claritromicina, eritromicina)	Rifampicina
Triazoli (fluconazolo, itraconazolo, posaconazolo, voriconazolo)	Fenobarbital
Succo di pompelmo	Iperico (erba di San Giovanni)
Inibitori delle proteasi (PI)	Efavirenz, nevirapina

Dal punto di vista del potenziale di interazione, ciò significa che i pazienti HIV in trattamento con NNRTI, PI e/o maraviroc potranno subire importanti modificazioni del profilo di esposizione a tali farmaci ogniqualvolta a questa terapie antiretrovirali verranno aggiunti farmaci od altre sostanze che siano in grado di agire da inibitori o da induttori del CYP3A4 *(tabella 2)*.

Va inoltre sottolineato che i PI e gli NNRTI non soltanto sono substrati del CYP3A4, ma si comportano anche da modulatori della sua attività. In particolare, i PI agiscono da inibitori del CYP3A4, mentre gli NNRTI agiscono da induttori della sua attività. In linea generale, gli inibitori enzimatici del CYP3A4 (es. macrolidi quali la claritromicina, ma non l'azitromicina), inibendo il metabolismo di NNRTI, PI e/o maraviroc, aumenteranno l'esposizione a tali farmaci e conseguentemente il rischio di tossicità. Per contro, gli induttori enzimatici del CYP3A4, come ad esempio rifampicina, accelerando la biotrasformazione di NNRTI, PI e/o maraviroc, ridurranno l'esposizione a tali farmaci e conseguentemente il rischio di fallimento terapeutico e di selezione di resistenze virali. Gli effetti clinici che si osserveranno in tali occasioni saranno conseguenza della variazione di esposizione plasmatica ai farmaci antiretrovirali, come evidenziato in *figura 1*. Ne consegue che, al fine di prevenire il rischio di tossicità e/o dello sviluppo di resistenze, si renda necessario evitare la cosomministrazione o in alternativa procedere ad opportune modifiche posologiche. Nel caso del paziente HIV trapiantato di fegato, la complessità gestionale delle interazioni farmacocinetiche viene ad aumentare in conseguenza del fatto che i farmaci immunosoppressori ciclosporina, everolimus, sirolimus e tacrolimus sono a loro volta substrati del CYP3A4.

Il paziente a rischio di interazioni

Dal punto di vista del rischio di interazioni farmacocinetiche, nel paziente HIV trapiantato si potranno verificare due scenari: 1) alterazioni dell'esposizione plasmatica agli antiretrovirali a causa di terapie concomitanti che modulano l'attività del CYP3A4; 2) alterazioni dell'esposizione plasmatica agli immunosoppressori a causa della terapia antiretrovirale e/o di altre terapie concomitanti che modulano l'attività del CYP3A4.

Alterazioni dell'esposizione plasmatica agli antiretrovirali a causa di terapie concomitanti che modulano l'attività del CYP3A4: l'interazione farmacocinetica in corso di cotrattamento può in taluni casi essere così rilevante da rendere praticamente impossibile l'utilizzo simultaneo di due farmaci. La *tabella 3* riassume le raccomandazioni della Food and Drug Administration (FDA) per quanto concerne le associazioni da evitare nel paziente HIV in trattamento con antiretrovirali.

"L'inibizione o l'induzione del metabolismo dei farmaci ne determina l'aumento o la riduzione dell'esposizione, con maggior rischio di tossicità o di sviluppo di resistenze"

Figura 1. **Conseguenze cliniche derivanti dall'aggiunta alla terapia antiretrovirale di sostanze che agiscono da inibitori o da induttori enzimatici del CYP3A4 in assenza di modifiche della posologia degli antiretrovirali**

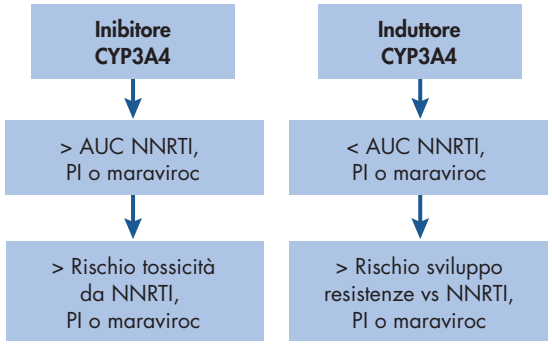


Tabella 3. **Farmaci che non dovrebbero essere cosomministrati con gli antiretrovirali secondo la Food and Drug Administration (FDA)**

Farmaco antiretrovirale		Controindicazione assoluta altri farmaci	Somministrazione non raccomandata con altri farmaci
NRTI			
	Abacavir	Nessuna	Nessuna
	Didanosina	Allopurinolo, ribavirina	Nessuna
	Emtricitabina	Nessuna	Nessuna
	Lamivudina	Nessuna	Nessuna
	Tenofovir	Nessuna	Nessuna
	Stavudina	Nessuna	Idrossiurea
	Zidovudina	Nessuna	Doxorubicina, ribavirina
NNRTI			
	Efavirenz	Cisapride, derivati dell'ergotamina, iperico (erba di San Giovanni), midazolam, pimozide, triazolam	Nessuna
	Etravirina	Nessuna	Carbamazepina, fenobarbital, fenitoina, rifabutina (se in associazione a darunavir/r, lopinavir/r, saquinavir/r); rifampicina, rifapentina, iperico (erba di San Giovanni)
	Nevirapina	Nessuna	Itraconazolo, ketoconazolo, riffampicina, iperico (erba di San Giovanni)
PI			
	Atazanavir ± ritonavir	Afluzosina, cisapride, derivati dell'ergotamina, irinotecan, lovastatina, midazolam, pimozide, rifampicina, sildenafil (se per ipertensione polmonare), simvastatina, iperico (erba di San Giovanni), triazolam	Bosentan, fluconazolo (> 200 mg/die), ketoconazolo (> 200 mg/die), salmeterolo
	Darunavir + ritonavir	Afluzosina, cisapride, derivati dell'ergotamina, lovastatina, midazolam, pimozide, rifampicina, sildenafil (se per ipertensione polmonare), simvastatina, iperico (erba di San Giovanni), triazolam	Fluconazolo (> 200 mg/die), ketoconazolo (> 200 mg/die), salmeterolo
	Fosamprenavir ± ritonavir	Afluzosina, cisapride, delavirdina, derivati dell'ergotamina, flecainide, lovastatina, midazolam, pimozide, propafenone, chinidina, rifampicina, sildenafil (se per ipertensione polmonare), simvastatina, iperico (erba di San Giovanni), triazolam	Salmeterolo
	Indinavir	Afluzosina, amiodarone, alprazolam, cisapride, derivati dell'ergotamina, midazolam, pimozide, rifampicina, sildenafil (se per ipertensione polmonare), triazolam	Lovastatina, rifampicina, rosuvastatina, salmeterolo, simvastatina, iperico (erba di San Giovanni)
	Lopinavir/ ritonavir	Afluzosina, cisapride, derivati dell'ergotamina, lovastatina, midazolam, pimozide, rifampicina, sildenafil (se per ipertensione polmonare), simvastatina, iperico (erba di San Giovanni), triazolam	Fluconazolo (> 200 mg/die), ketoconazolo (> 200 mg/die), salmeterolo
	Nelfinavir	Afluzosina, amiodarone, derivati dell'ergotamina, irinotecan, lovastatina, midazolam, pimozide, chinidina, sildenafil (se per ipertensione polmonare), triazolam	Lovastatina, inibitori di pompa protonica, rifampicina, salmeterolo, simvastatina, iperico (erba di San Giovanni)
	Saquinavir + ritonavir	Afluzosina, amiodarone, cisapride, derivati dell'ergotamina, flecainide, lovastatina, midazolam, pimozide, propafenone, chinidina, rifampicina, sildenafil (se per ipertensione polmonare), simvastatina, triazolam	Aglio in capsule, ketoconazolo (> 200 mg/die), salmeterolo, iperico (erba di San Giovanni)
	Tipranavir + ritonavir	Afluzosina, amiodarone, cisapride, derivati dell'ergotamina, flecainide, lovastatina, midazolam, pimozide, propafenone, chinidina, rifampicina, sildenafil (se per ipertensione polmonare), simvastatina, iperico (erba di San Giovanni), triazolam	Fluconazolo (> 200 mg/die), ketoconazolo (> 200 mg/die), salmeterolo
Inibitori dell'integrasi			
	Raltegravir	Nessuna	Nessuna
Inibitori dell'entrata			
	Maraviroc	Nessuna	Iperico (erba di San Giovanni)
Inibitori della fusione			
	Enmfuvirtide	Nessuna	Nessuna

Tabella 4. **Modifiche posologiche raccomandate dalla FDA per alcuni antiretrovirali a seguito di interazioni farmacocinetiche in corso di politerapia**

Dose standard antiretrovirale	Farmaco interagente	Dose di antiretrovirale modificata in corso di cotrattamento
(Atazanavir 300 mg + ritonavir 100 mg) OD	Efavirenz	(Atazanavir 400 mg + ritonavir 100 mg) OD
Efavirenz 600 mg OD	Voriconazolo (aumentare a 400 mg BID)	Efavirenz 300 mg
Fosamprenavir 1400 mg BID	Efavirenz	(Fosamprenavir 700 mg + ritonavir 100 mg) BID
Maraviroc 300 mg BID	Induttori CYP3A4 (es. efavirenz, etravirina, rifampicina, carbamazepina, fenobarbital, fenitoina)	Maraviroc 600 mg BID
Raltegravir 400 mg BID	Rifampicina	Raltegravir 800 mg BID
Didanosina 400 mg OD	Tenofovir	Didanosina 250 mg OD

Come si può notare, la maggior parte di tali raccomandazioni sono legate ad interazioni di carattere farmacocinetico e riguardano proprio quei farmaci che sono substrati e modulatori del cYP3A4, ovverosia NRTI, PI e maraviroc.
In altri casi, quando le interazioni farmacocinetiche sono meno rilevanti, appare possibile procedere ad una cosomministrazione, a patto che si proceda ad opportune modifiche posologiche.
Le principali modifiche posologiche degli antiretrovirali raccomandate dalla FDA in corso di cotrattamento sono riassunte nella ***tabella 4***.
Alterazioni dell'esposizione plasmatica agli immunosoppressori a causa della terapia antiretrovirale e/o di altre terapie concomitanti che modulano l'attività del CYP3A4: le principali modifiche di esposizione plasmatica di farmaci immunosoppressori nel paziente HIV trapiantato riguardano gli inibitori della calcineurina (ciclosporina e tacrolimus) e gli inibitori dell'mTor (everolimus e sirolimus) e si verificano durante il cotrattamento con NNRTI e PI, come riassunto nella ***tabella 5***.
In tale contesto, diviene di fondamentale importanza poter prevenire i rischi di tossicità da sovraesposizione agli immunosoppressori.

"Nel caso di alterata esposizione agli antiretrovirali o agli immunosoppressori sono raccomandati una serie di aggiustamenti posologici"

Tabella 5. **Modifiche farmacocinetiche di esposizione agli immunosoppressori indotte dagli antiretrovirali**

	Effetto su			
Antiretrovirale	Glucocorticoidi	Inibitori della calcineurina	Antimetaboliti	Inibitori dell'mTor
NRTI	Non attese	Nessuna	Nessuna	Non attese
NNRTI	↓	↓	Nessuna	↓
PI	↑	↑↑↑	Nessuna	↑↑
Inibitori dell'integrasi	Non attese	Nessuna	Non attese	Nessuna
Antagonisti del CCR5	Non attese	Non attese	Non attese	Non attese
Inibitori della fusione	Non attese	Non attese	Non attese	Non attese

↓ moderata riduzione di esposizione; ↑↑ forte incremento di esposizione; ↑↑↑ fortissimo incremento di esposizione

Tabella 6. **Esempi di interazioni farmacocinetiche clinicamente rilevanti riportate in letteratura tra PI antiretrovirali ed immunosoppressori in pazienti HIV trapiantati**

Farmaci interagenti	Tipo di studio	Aggiustamento posologico dell'immunosoppressore
Lopinavir/r + tacrolimus	Case report (OLT)	a 0.5 - 1 mg/settimana
PI/r + tacrolimus	Case series (OLT)	a 1 - 3 mg/settimana
Lopinavir/r + ciclosporina	Case series (OLT)	al 5 - 20% della dose standard
PI/r + ciclosporina	Studio osservazionale (OLT)	a 25 mg ogni 33 ore
PI/r + ciclosporina o sirolimus	Studio pilota in aperto (OLT)	mediana della dose di 7,5 volte rispetto allo standard
PI/r + tacrolimus	Case series (OLT)	a 0,03 - 0,08 mg/die
Darunavir/r + tacrolimus	Case report (KT)	a 1 mg/settimana

A tale proposito va sottolineato che i farmaci antiretrovirali che causano il più considerevole incremento di esposizione agli immunosoppressori sono i PI e, pertanto, in caso di cotrattamento tra PI ed immunosoppressori, è indispensabile procedere ad un'immediata riduzione della dose dell'immunosoppressore, secondo modalità guidate dal monitoraggio delle concentrazioni plasmatiche.
L'effetto inibitorio sul CYP3A4 da parte dei PI è potente ed immediato. In conseguenza di ciò, ogniqualvolta viene iniziato un cotrattamento con PI ed immunosoppressori, l'aggiustamento posologico della dose dell'immunosoppressore deve essere intrapreso immediatamente.
Come si può evincere dagli esempi in *tabella 6*, le riduzioni posologiche degli immunosoppressori sono richieste in tali circostanze sono particolarmente ingenti.
Il riassestamento di una nuova condizione di stato stazionario dopo l'inizio di un cotrattamento PI + immunosoppressori è atteso dopo circa una settimana.
Per contro, gli NNRTI, inducendo l'attività del CYP3A4, provocheranno una riduzione dell'esposizione agli immunosoppressori. Pertanto, in caso di cotrattamento ci si aspetta che la dose di immunosoppressore debba essere aumentata.
Tuttavia, a differenza di quanto avviene per i PI, l'effetto da induzione degli NNRTI si verifica appieno dopo circa una settimana dall'inizio del cotrattamento ed è solitamento di minore entità.
Ciò significa che quando inizia un cotrattamento NNRTI + immunosoppressori l'effetto massimale di induzione si vedrà dopo circa una settimana e che l'incremento di dose degli immunosoppressori necessario ad evitare il rischio di fallimento terapeutico sarà di minore entità rispetto alla riduzione necessaria in caso di cotrattamento con i PI.

"In caso di interazioni, possono essere necessarie riduzioni anche importanti dei farmaci immunosoppressori, per prevenire il rischio di tossicità"

Esistono, invece, studi osservazionali e case report che hanno documentato l'assenza di interazioni farmacocinetiche tra immunosoppressori e raltegravir o enfuvirtide, a conferma di quanto atteso.
Va, infine, rilevato che nei pazienti HIV trapiantati è importante prestare attenzione anche alle abitudini voluttuarie ed alle autoprescrizioni, che possono essere ulteriormente causa di interazione.
In particolare, ai pazienti HIV trapiantati deve essere raccomandato di evitare l'assunzione di succo di pompelmo, poiché è particolarmente ricco di sostanze che inibiscono l'attività del CYP3A4 e, causando un aumento di esposizione, possono aumentare il rischio di tossicità sia degli immunosoppressori sia di NNRTI, PI e maraviroc.
Al contrario, va ricordato che l'iperico (erba di San Giovanni), un'erba medicinale dotata di blanda azione antidepressiva, viene talvolta assunta autonomamente dai pazienti. Infatti, essendo l'iperico un potente induttore del CYP3A4,

la sua assunzione da parte dei pazienti HIV trapiantati può essere causa di un aumentato rischio di rigetto e/o di selezione di resistenze virali a seguito della più rapida eliminazione sia degli immunosoppressori sia di NNRTI, PI e maraviroc.

La complessità gestionale della terapia nel paziente HIV trapiantato di fegato richiede particolare attenzione da parte del curante nel considerare le opportune modifiche posologiche quando nella fase post trapianto venga aggiunta alla terapia antiretrovirale quella immunosoppressiva e nel valutare il rapporto rischio/beneficio di ogni altra terapia concomitante che si renda eventualmente necessaria.

"Accanto ai farmaci, è importante considerare abitudini voluttuarie e autoprescrizioni, che possono determinare ulteriori interazioni, nel paziente HIV trapiantato di fegato"

Federico Pea
Istituto di Farmacologia Clinica,
Azienda Ospedaliero-Universitaria
Santa Maria della Misericordia, Udine

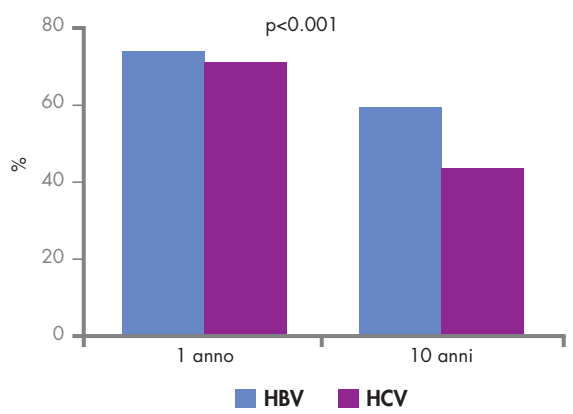
Riferimenti bibliografici:

1. Brown KC, Paul S, Kashuba AD. Drug interactions with new and investigational antiretrovirals. *Clin Pharmacokinet 2009; 48:211-41.*
2. Seden K, Back D, Khoo S. Antiretroviral drug interactions: often unrecognized, frequently unavoidable, sometimes unmanageable. *J Antimicrob Chemother 2009; 64:5-8.*
3. Soodalter J, Sousa M, Boffito M. Drug-drug interactions involving new antiretroviral drugs and drug classes. *Curr Opin Infect Dis 2009; 22:18-27.*
4. Pau AK, Boyd SD. Recognition and management of significant drug interactions in HIV patients: challenges in using available data to guide therapy. *Clin Pharmacol Ther 2010; 88:712-9.*
5. Pham PA, Flexner C. Emerging antiretroviral drug interactions. *J Antimicrob Chemother 2011; 66:235-9.*
6. Venkatesh KK, Swaminathan S, Andrews JR, et al. Tuberculosis and HIV co-infection: screening and treatment strategies. *Drugs 2011; 71:1133-52.*
7. van Maarseveen EM, Rogers CC, Trofe-Clark J, et al. Drug-Drug Interactions Between Antiretroviral and Immunosuppressive Agents in HIV-Infected Patients After Solid Organ Transplantation: A Review. *AIDS Patient Care STDS 2012; 26:568-81.*

Prevenzione e terapia della reinfezione virale post trapianto: il successo nell'HBV, l'attesa nell'HCV

La cirrosi relata ai virus epatitici B e C costituisce la principale indicazione al trapianto di fegato.
I dati più recenti provenienti dal registro europeo attribuiscono a forme virali più di 25.000 degli 88.229 trapianti eseguiti tra il 1988 ed il 2010. In concomitanza, nel ventennio di attività, i risultati a lungo termine del trapianto hanno subito progressi entusiasmanti nei pazienti con infezione da HBV e progressivamente più deludenti nei soggetti HCV.
A conferma, l'ampia casistica europea segnala valori complessivi di sopravvivenza a 1-10 anni dal trapianto in pazienti con malattia scompensata B dell'81-52% e del 77-48% nella malattia da virus C; le percentuali di sopravvivenza riferite al decennio 2001-2010 si sono mantenute stabili nei soggetti con malattia da HCV ed hanno manifestato un netto miglioramento nelle forme da HBV (88-79%) *(figura 1)*.
L'evidente discrepanza tra i risultati raggiunti nell'epatite B rispetto alla C sono conseguenti al progressivo arricchimento delle opzioni di profilassi e terapia nella prima ed alla scarsità di trattamenti efficaci e tollerabili in pazienti scompensati e/o immunodepressi nella seconda.
La recente introduzione di nuovi antivirali diretti nella terapia dell'epatite C giustifica, di conseguenza, una notevole attesa di risultati nella prevenzione della recidiva epatitica e/o nel trattamento della stessa post trapianto.

Figura 1. **Sopravvivenza post trapianto (24.961 pazienti, 1988 - 2010)**



Infezione da HBV

I risultati deludenti registrati agli albori dell'attività trapiantologia (recidiva epatitica praticamente ubiquitaria, con elevata mortalità e/o necessità di ritrapianto) sono stati progressivamente soppiantati negli anni '90 dall'introduzione delle immunoglobuline specifiche ad alte dosi (HBIg), molto efficaci nei pazienti spontaneamente non viremici pre-intervento.
Successivamente, nell'ultimo decennio, la combinazione delle immunoglobuline con gli antivirali divenuti progressivamente disponibili ha espanso i criteri di trapiantabilità ai soggetti viremici, con ottimi risultati.
La recidiva epatitica post trapianto si è ridotta da più dell'80%, in assenza di profilassi, a circa il 20% nei non viremici trattati con le HBIg, a percentuali inferiori al 5% nei soggetti trattati con la combinazione di HBIg e antivirali.
Inoltre, nei pochi pazienti non responsivi, gli antivirali permettono il completo controllo della recidiva epatitica.
Come corollario si sono ottimizzate le strategie di controllo della replicazione pre trapianto, con il raggiungimento di bassi livelli viremici prognosticamente favorevoli, e si è assistito alla progressiva riduzione dei dosaggi delle costose HBIg (1-3).
La strategia di profilassi con lamivudina come solo antivirale è, invece, risultata poco efficace, per la sua scarsa barriera genetica e la progressiva comparsa di mutanti, che non rispondono più alla terapia. L'avvento dei farmaci di III generazione (entecavir, tenofovir) ha migliorato i risultati di questa strategia.
La valutazione dell'efficacia dei soli antivirali senza HBIg è però gravato da aspetti formali (gli ottimi risultati ottenuti con la combinazione rende difficile la programmazione di studi esplorativi; il controllo della replicazione post trapianto con i soli antivirali, pur in assenza d'epatite, può associarsi alla ricomparsa dell'HBsAg, che invece rimane persistentemente negativo con la combinazione antivi-

"Ampio il divario di risultati ottenuti nelle due infezioni, con una stabilità nella sopravvivenza nei soggetti con HCV e un netto miglioramento nei pazienti con HBV"

rale/immunoprofilassi) o clinici (il rischio di recidiva epatitica post trapianto con i soli antivirali si mantiene nel tempo con la sola terapia antivirale, in relazione al possibile sviluppo di mutanti influenzati dalla condizione di immunosoppressione, a differenza della strategia di combinazione, con la quale è concentrato nei primi 1-2 anni) (4-5).

Infezione da HCV

Nell'epatopatia HCV-positiva, la recidiva epatitica post trapianto è costante e spesso aggressiva, in dipendenza da diversi aspetti peculiari, quali l'immunosoppressione farmacologica, le caratteristiche dell'organo, l'età del donatore e la presenza di notevoli comorbilità (rigetti, complicanze biliari, coinfezioni, sequele di conservazione dell'organo etc). Il risultato della combinazione di tali fattori è spesso "esplosivo" e porta a recidive talvolta molto precoci e aggressive, con rapida perdita dell'organo, notevole riduzione della sopravvivenza e scarsi risultati del ritrapianto.

Un tale scenario ha portato, oltre a sporadici e inefficaci tentativi di controllare la reinfezione con immunoglobuline (ritenute) protettive (HCIg), a diversi tentativi di trattamento della replicazione virale pre trapianto (con Peg-IFN e Rbv con l'obiettivo di prevenire la reinfezione) o post trapianto (con l'obiettivo di controllare la recidiva epatitica).

Purtroppo le caratteristiche dei due farmaci rendono difficile la tolleranza al trattamento, sia nel cirrotico scompensato candidato al trapianto, sia nel trapiantato immunodepresso.

I risultati sono stati, di conseguenza, deludenti con percentuali di risposta virologica nel pre trapianto del 7-30% nel genotipo 1 e 44-50% nel non-1 anche in pazienti ben selezionati (bassi livelli viremici, rapida risposta, buon compenso nel caso di indicazione al trapianto posta dalla presenza di epatocarcinoma, etc).

"Nei pazienti HCV trapiantati la recidiva post trapianto è precoce e aggressiva, con rapida perdita dell'organo, riduzione di sopravvivenza e risultati deludenti nel ritrapianto"

"Il controllo della recidiva epatica da HBV con gli antivirali ha permesso di ottimizzare le strategie di intervento e la combinazione con HBIg ha migliorato ulteriormente i risultati"

Tra i pazienti non-viremici al momento del trapianto circa il 20% si mantiene tale nel post trapianto, a conferma del controllo della reinfezione virale.

Invece, il trattamento della recidiva epatitica post trapianto ottiene una risposta virologica sostenuta solo in circa il 30% dei pazienti, a fronte di notevoli problemi di selezione, di controllo degli effetti collaterali, soprattutto l'anemia, che richiede il ricorso a trasfusioni e fattori di stimolo eritrocitario, quali l'eritropoietina e le granulochine, e di possibile attivazione dei meccanismi immunologici di rigetto (6-8).

La recente introduzione nella pratica clinica di due antivirali ad azione diretta contro l'HCV (telapravir e boceprevir) e l'attuale sperimentazione a vari livelli di circa 60 nuove molecole, ha chiaramente suscitato la speranza di una disponibilità di farmaci efficaci in tempi relativamente brevi.

Anche in questo caso la terapia antivirale può essere usata pre trapianto, con l'obiettivo di annullare la viremia e prevenire la reinfezione, e post trapianto, per il trattamento più o meno precoce della recidiva epatitica.

Purtroppo i primi due farmaci della serie, entrambi inibitori della proteasi NS3 dell'HCV, prevedono il trattamento in triplice terapia con Peg-IFN e Rbv, con problemi di tolleranza ancora superiori a quelli descritti per la duplice terapia. Inoltre l'uso post trapianto è gravato da potenziali rischi di tossicità, legati all'interazione con ciclosporina o tacrolimus, per l'effetto inibente sul citocromo P450 3A, che risulta in livelli elevati e tossici dei due farmaci.

La scarsa tolleranza e la difficoltà di trattamento nella pratica clinica sono stati confermati dall'esiguo numero di pazienti trapiantati finora trattati, con risultati del tutto

preliminari (9-10). Le maggiori attese sono rivolte alla futura disponibilità di farmaci utilizzabili in mono o duplice terapia con una migliore tolleranza, sia in fase pre- che nel post-operatorio per il controllo della recidiva epatitica.

In particolare l'aspettativa maggiore si concentra su molecole in avanzata fase di sviluppo, dotate di potente effetto antivirale diretto, utilizzabili senza IFN e Rbv per cicli di breve durata nel pre trapianto (ed eventualmente in fase anepatica o immediatamente peri-operatoria), al fine di annullare la viremia e prevenire la reinfezione, in analogia ai successi conseguiti nel controllo del virus B.

"Gli antivirali ad azione diretta anti-HCV in via di sviluppo potrebbero migliorare gli insoddisfacenti risultati ottenuti finora nel pre e post trapianto nei pazienti HCV"

Alfredo Marzano
Divisione di Gastroepatologia,
Ospedale San Giovanni Battista,
Università di Torino

Riferimenti bibliografici:

1. Marzano A. The prevention of viral recurrence in the long term. *Dig Liv Dis 2009: S195-197.*
2. Cholangitas E, Goulis J, Akriviadis E, et al. Hepatitis B immunoglobulin and/or nucleos(t)ide analogues for prophylaxis against hepatitis b virus recurrence after liver transplantation: a systematic review. *Liver Transpl 2011: 17(10):1176-90.*
3. Marzano A, Gaia S, Ghisetti V, et al. Viral load at the time of liver transplantation and risk of hepatitis B virus recurrence. *Liver Transpl 2005; 11:402-9.*
4. Fung J, Cheung C, Chan SC, et al. Entecavir monotherapy is effective in suppressing hepatitis B virus after liver transplantation. *Gastroenterology 2011; 141(4):1212-9.*
5. Perrillo R, Buti Ferret M, Durand F, et al. Safety and efficacy of entecavir in patients receiving liver transplant due to chronic hepatitis b. *J Hepatology 2012; 56:S212 (abs 535).*
6. Saxena V, Terrault N. Hepatitis C virus treatment and liver transplantation in the era of new antiviral therapies. *Curr Opin Organ Transplant 2012; 17:216-24.*
7. Roche B, Samuel D. Liver transplantation in delta virus infection. *Liver Int 2012; 32 (Suppl 1):120-8.*
8. Germani G, Tsochatzis E, Papasteourgou V, et al. HCV in liver transplantation. *Semin Immunopathol 2012; 34 (4); Jul 25.*
9. Hezode C, Dorival C, Zoulim F, et al. ANRS CO20 CUPIC study group. Safety of Telaprevir or Boceprevir in combination with Peginterferon alfa/Ribavirin, in cirrhotic non responders. First results of the French early access program (ANRS CO20-CUPIC). *J Hepatology 2012; 56:S7 (abs 8).*
10. Kwo P, Ghabril M, Lacerda M, et al. Use of telaprevir plus peg interferon/ribavirin for null responders post olt with advanced fibrosis/cholestatic hepatitis C. *J Hepatology 2012; 56:S86 (abs 202).*

Il trapianto di fegato nelle persone con HIV: l'esperienza di Udine

Una delle principali cause di mortalità (14.5%) nei soggetti HIV è rappresentata dalle complicanze delle malattie epatiche croniche in fase terminale (cirrosi ed epatocarcinoma), in quanto la prevalenza di coinfezione dei virus epatitici (HBV e HCV) è elevata, raggiungendo il 75% nei soggetti che hanno fatto uso di droghe per via parenterale (1-4).
In conseguenza di tutto ciò, il trapianto di fegato, storicamente considerato inapplicabile negli HIV, è stato rivalutato come unica terapia possibile per i pazienti sieropositivi affetti da insufficienza epatica terminale.

L'obiettivo di quest'articolo è analizzare la realtà attuale del trapianto di fegato in Italia da un punto di vista chirurgico, con particolare riferimento alle esperienze del Centro Trapianti di Udine.

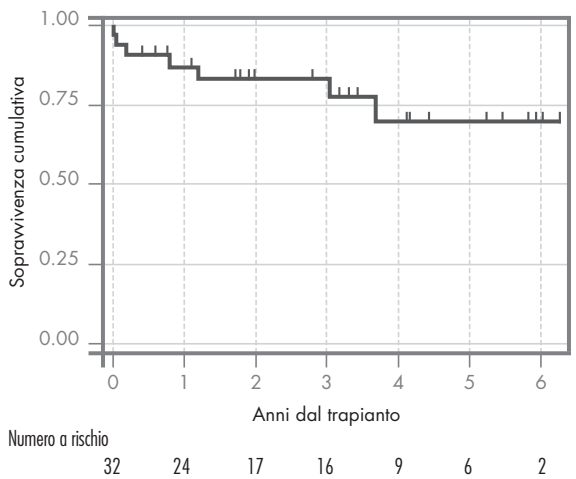
"Il successo della procedura è legato all'accurata selezione dei pazienti basata sui criteri HIV-relati"

Tabella 1. **Descrizione dei 32 pazienti HIV positivi sottoposti a trapianto di fegato: paragone tra HCV+ e HCV-**

		HCV negativi (n = 6)	HCV positivi (n = 26)	Totale (n = 32)	p
Età al trapianto	anni	50 (43.9-53)	44.6 (43-48.1)	44.8 (43.1-49.2)	0.12
Sesso	femmine	1 (16.7%)	6 (23.1%)	7 (21.9%)	0.99
Altra epatopatia	Infezione HBV	4 (66.7%)	3 (11.5%)	7 (21.9%)	0.01
	HCC	3 (50%)	9 (34.6%)	12 (37.5%)	0.65
Child-Pugh	A	3 (50%)	9 (34.6%)	12 (37.5%)	0.85
	B	1 (16.7%)	9 (34.6%)	10 (31.3%)	
	C	2 (33.3%)	8 (30.8%)	10 (31.3%)	
Durata HIV	anni	18 (15-22)	20 (14-22)	19.5 (14.5-22)	0.78
CD4 nadir pre-LTx	< 100	1 (16.7%)	3 (11.5%)	4 (12.5%)	0.99
Conta CD4 pre terapia	cellule/mmc	252 (220-413)	421 (340-445)	415 (233-431)	0.07
MELD score a terapia	punti	10 (10-27)	12 (10-17)	11.5 (10-17.5)	0.70
Tempo attesa in lista	giorni	24 (16-77)	80 (23-245)	67 (21.5-162.5)	0.13
Età donatore	anni	47.7 (28.2-61.2)	46.8 (33.1-57.6)	47 (32.6-58.3)	0.92
Donor-risk index	punti	1.5 (1.4-1.8)	1.4 (1-1.5)	1.4 (1.1-1.5)	0.26
Grading	NA	3 (3-5)			
Staging	NA	1 (0-2)			
Tempo ischemia fredda	minuti	496 (470-610)	448 (370-530)	486 (399-530)	0.33
Durata chirurgia	minuti	407.5 (375-440)	357.5 (325-450)	375 (330-450)	0.35
Degenza T.T.	giorni	4 (3-5)	4 (3-6)	4 (3-6)	0.82
Degenza ospedaliera totale	giorni	15 (13-19)	16 (12-21)	16 (12-21)	0.61
Immunosoppressione	ciclosporina	-	5 (19.2%)	5 (15.6%)	0.55
	tacrolimus	6 (100%)	21 (80.8%)	23 (84.4%)	
Outcome	morte	-	5 (19.2%)	5 (15.6%)	0.56
	perdita graft	-	1 (3.8%)	1 (3.1%)	0.99
	complcanze	2 (33.3%)	8 (30.8%)	12 (31.25%)	0.99
	rigetto acuto	0 (0%)	2 (7.7%)	2 (6.3%)	0.99

I dati sono espressi come numeri (%/variabili categoriche) e range mediano e interquartile (variabili continue)

Figura 1. **Sopravvivenza cumulativa dei 32 pazienti sottoposti a trapianto di fegato**



I risultati

L'immissione in lista d'attesa è stata subordinata ai criteri adottati dal protocollo italiano di trapianto di fegato nei soggetti HIV. Dal 2004 al 2011 sono stati sottoposti a trapianto di fegato presso il nostro Centro 32 pazienti con sieropositività per HIV *(tabella 1)*.

La popolazione analizzata era costituita da donne nel 21.9% dei casi, l'età mediana al trapianto era di 44.8 anni (IQR 43.1 - 49.2).

La conta dei linfociti CD4 pre trapianto era 307 cellule/mmc (IQR 165 - 420.5), con una durata di infezione da HIV di 19.5 anni (IQR 14.5 - 22). Lo score mediano di MELD al trapianto era di 11.5 (IQR 10 - 17.5).

La maggior parte dei pazienti (81.3%) presentava coinfezione HIV/HCV. Paragonando i coinfetti HIV/HCV con i pazienti HIV senza infezione da HCV, l'unica variabile che si avvicinava a una differenza statisticamente significativa era la conta dei CD4, lievemente minore nei soggetti con monoinfezione HIV *(tabella 1)*.

I pazienti sono stati seguiti per un follow up mediano di 2.89 anni (IQR 2.88 - 4.13, range 0 - 6.2), durante il quale si sono verificati 7 decessi (21.9%) su un follow up cumulativo di 86.7 anni.

Il tempo mediano alla morte del paziente era di 287 giorni (IQR 17 - 1107, range 0 - 1351). La sopravvivenza stimata era del 83.1% (95% CI 79.8 - 99.5%) a 3 anni e del 69.8% (95% CI 63.7 - 92.6%) a 5 anni per l'intera popolazione *(figura 1)*.

La sopravvivenza stimata a 3 e 5 anni era 78.6% (95% CI 55.4 - 90.6%) e 68.8% (95% CI 39.6 - 85.9%) negli HIV/HCV e 100% (95% CI) e 75% (95% CI 12.8 - 96.1%) nei monoinfetti HIV *(figura 2)*.

L'analisi univariata per il rischio di morte dimostrava come l'unica variabile associata a un aumento della sopravvivenza fosse una conta dei CD4 al nadir ≥ 100 cellule/mmc nel pre trapianto.

La viremia plasmatica HIV era non determinabile all'ultimo follow up per tutti i pazienti e la conta dei CD4 si è mantenuta in un range di 106-893 cellule/mmc durante il post trapianto.

La terapia immunosoppressiva è stata gestita assieme alla terapia antiretrovirale con frequenti controllo della TDM (Therapeutic Drug Monitoring) di entrambi le classi di farmaci; il numero mediano di controlli farmacocinetici è stato di 25 (IQR 23 - 25, range 17 - 26) nel primo mese, 11 (IQR 10 - 12, range 7 - 15) dal mese 2 al 6, e di 4 (IQR 3 - 5, range 2 - 6) dopo il sesto mese.

"La sopravvivenza stimata a 3 e 5 anni era dell'83.1% e del 69.8%, nell'intera popolazione"

Conclusioni

La sopravvivenza dopo trapianto di fegato in pazienti HIV è differente negli studi in letteratura, variando tra il 53.6% e il 73.3% con i risultati inferiori relativi ai pazienti coinfetti HIV/HCV (5-7).

Nonostante ciò, da un punto di vista teorico i pazienti HIV non dovrebbero avere una sopravvivenza inferiore rispetto ai riceventi non HIV se: *a)* sono stati accuratamente selezionati in termini di prognosi HIV; *b)* mantengono nel post trapianto un ottimo stato viroimmunologico e sono liberi da mortalità HIV-correlata.

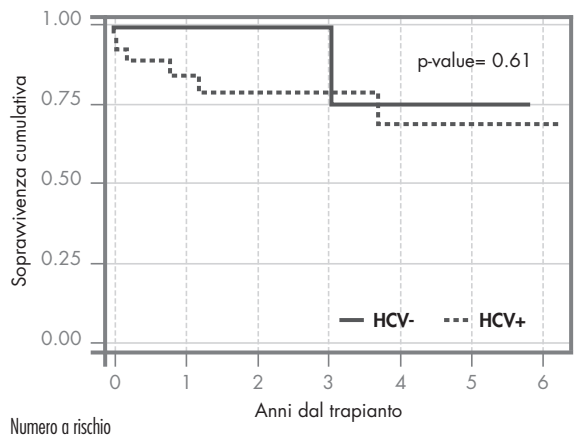
I risultati della nostra esperienza confermano questa ipotesi, con una sopravvivenza stimata a 3 e 5 anni dell'83.1% e 69.8%, risultati che sono paragonabili a quelli osservati in riceventi non HIV.

"La stima della sopravvivenza dei pazienti HIV, per la maggior parte coinfetti con HCV, era sovrapponibile a quella di riceventi non HIV"

I pazienti della nostra casistica erano tutti in ottime condizioni viroimmunologiche pre trapianto, con viremia costantemente soppressa.
Allo stato attuale delle conoscenze, la "chiave" per il successo del trapianto di fegato nei pazienti HIV è probabilmente rappresentata da un'accurata selezione dei pazienti, che dovrebbe essere in primo luogo basata sui criteri HIV-relati, mantenendo invece inalterati gli altri criteri per trapianto di fegato già in uso nei soggetti non HIV.

Umberto Baccarani,
Gian Luigi Adani,
Andrea Risaliti
Clinica Chirurgica-Centro Trapianti di Fegato,
Azienda Ospedaliero-Universitaria,
S.M. della Misericordia, Udine

Figura 2. **Sopravvivenza per status HCV**



Numero a rischio							
HCV negativo	6	6	5	4	2	2	0
HCV positivo	26	18	12	11	7	4	2

Riferimenti bibliografici:
1. Weber R, Sabin CA, Friis-Moller N, et al. Liver-related deaths in persons infected with the human immunodeficiency virus: the D:A:D study. *Arch Intern Med 2006; 166(15):1632-1641.*
2. Puoti M, Spinetti A, Ghezzi A, et al. Mortality for liver disease in patients with HIV infection: a cohort study. *J Acquir Immune Defic Syndr 2000; 24(3):211-217.*
3. Soriano V, Garcia-Samaniego J, Rodriguez-Rosado R, et al. Hepatitis C and HIV infection: biological, clinical, and therapeutic implications. *J Hepatol 1999; 31 Suppl 1:119-123.*
4. Bica I, McGovern B, Dhar R, et al. Increasing mortality due to end-stage liver disease in patients with human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis 2001; 32(3):492-497.*
5. Pineda JA, Romero-Gomez M, Diaz-Garcia F, et al. HIV coinfection shortens the survival of patients with hepatitis C virus-related decompensated cirrhosis. *Hepatology 2005; 41(4):779-789.*
6. Fishman JA. Transplantation for patients infected with human immunodeficiency virus: no longer experimental but not yet routine. *J Infect Dis 2003; 188(10):1405-1411.*
7 Ragni MV, Eghtesad B, Schlesinger KW, et al. Pretransplant survival is shorter in HIV-positive than HIV-negative subjects with end-stage liver disease. *Liver Transpl 2005; 11:1425-1430.*

La persona con HIV di fronte al trapianto d'organo

Dal 2002 a oggi sono circa 170 le persone con HIV che hanno ricevuto un trapianto di organo. Per chi come me ha attraversato gli anni Ottanta e Novanta, questo è un traguardo importante e una prova concreta del cambio di paradigma avvenuto nell'AIDS.
Oggi le nostre aspettative di vita ci permettono di accedere al trapianto con pari dignità e diritti delle persone non affette da HIV. Alcune delle équipe chirurgiche dei Centri Trapianti operano persone con HIV, superando la discriminazione sanitaria generata dalla paura di infettarsi, discriminazione che, al di fuori dei reparti di Malattie Infettive, è ancora presente nelle strutture sanitarie.
Grazie al Centro Nazionale Trapianti, dal 2009 il trapianto in HIV è entrato nella pratica assistenziale del nostro Paese, rendendolo di fatto un diritto alla salute acquisito. Molta strada però deve ancora essere fatta per rendere questa pratica una reale opzione terapeutica, standardizzata e accessibile per tutte quelle persone HIV positive eleggibili a ricevere un trapianto d'organo.
Uno dei passi necessari è sicuramente quello di informare e formare, e di promuovere tra gli infettivologi locali questa opzione terapeutica, senza però sottovalutare la complessità di questo intervento, la gestione pre e post trapianto e gli aspetti psicosociali che comporta. Puntando sulla presa in carico del paziente, promuovendo un percorso congiunto di alleanza terapeutica che l'infettivologia locale, la persona candidata al trapianto e l'équipe del Centro Trapianti devono necessariamente costruire.

Una storia paradigmatica

Molte delle testimonianze che le persone ci hanno raccontato in questi anni sono storie di grandi difficoltà, di scelte e migrazioni solitarie tra ospedali che faticosamente comunicano tra loro. Ne riportiamo di seguito, una delle più significative.

"Molta è la strada da percorrere per rendere il trapianto d'organo una reale opzione terapeutica, standardizzabile e accessibile a tutti i sieropositivi"

"Ho 48 anni, sono sieropositivo dal 1991, sono seguito da un centro di Malattie Infettive inserito in un importante ospedale del Nord Italia. A gennaio 2009 iniziai ad accusare forti dolori addominali e una certa astenia. Mi fecero una serie di esami e venne posta la diagnosi di cirrosi criptogenica non scompensata, ma a distanza di un paio di mesi ripresi a stare molto male e passai dallo stato di cirrosi compensata a quello drammatico di scompensata.
Iniziai a fare ricerche su Internet per capirci meglio, arrivai alla conclusione che l'unica strada da percorrere per cercare di salvarmi era rimasto il trapianto di fegato. Nonostante le mie ripetute richieste, non ho avuto alcun supporto, né psicologico né medico-informativo, dalle strutture preposte alle quali mi sono rivolto e dove sono in cura. Mi sono sentito completamente solo, la dottoressa che per anni mi ha seguito alla fine mi propose di contattare un Centro Trapianti del Nord Italia preparato per pazienti con HIV (le informazioni erano molto scarse e prive di precisi riferimenti).
Anticipando tutti, non avendo precise informazioni o riferimenti, dopo una ricerca su Internet ho scoperto che anche in un altro Centro Trapianti era possibile sottoporre il mio caso, presso il quale nel giro di poche settimane fissai una prima visita. Risultato: ero idoneo al trapianto, firmai ogni documento che mi sottoposero, era la mia unica speranza…
…Con l'inserimento in lista di attesa, poi, sono iniziati sempre più frequentemente i miei viaggi fuori regione, come un pendolare, con ogni tempo o condizione di traffico e costi economici. Ho la fortuna di avere una famiglia e alcuni buoni amici che mi hanno supportato in diversi modi nell'affrontare la mia difficile situazione.
Mi sono spesso chiesto: se al mio posto ci fosse stata una persona sola e in gravi condizioni economiche, come avrebbe sostenuto un costo di trasporto in un'altra regione? Quali l'aiuto effettivo, come l'accompagnamento alla struttura del centro dove sei seguito, ad un'altra regione e il supporto umano che ogni individuo in stato di profonda necessità ha il diritto di avere? Esiste la possibilità di creare un collegamento "reale" tra i centri di Malattie infettive e i Centri Trapianti, per facilitare i pazienti ed evitare di farsi carico dell'iter burocratico, per ripetere esami di screening diagnostici, etc?"

La situazione attuale

Oggi solo 7 Regioni hanno almeno un Centro Trapianti per il fegato, e solo 6 per il rene, rivolti a persone con HIV. Questi piccoli numeri rendono difficile il reale accesso al trapianto sancito con l'accordo Stato - Regioni del 2009, specie se la persona in stato di necessità non può sostenere le spese economiche della migrazione.
L'auspicio è che in un futuro prossimo sempre più Regioni garantiscano almeno un centro trapianti per persone con HIV, per poter evitare viaggi lunghi e spese importanti a questi pazienti.
Ma nel frattempo è necessario che strutture sanitarie, associazioni di volontariato, istituzioni nazionali, associazioni regionali e interregionali trovino soluzioni che possano facilitare e garantire l'accesso, e che, se necessario, siano rivisti alcuni criteri di gestione delle liste di attesa, che non tengono conto di alcune problematiche specifiche dei trapianti in HIV.
Quando una persona con HIV si trova di fronte al trapianto, si aspetta di avere accesso a tutte le informazioni possibili per attuare una scelta consapevole, di non essere lasciata sola a fare delle scelte e soprattutto che un livello essenziale di assistenza sia realmente una opzione percorribile e un diritto, anche per chi non possiede risorse economiche, come peraltro sancito dalla Costituzione italiana.
L'esiguità del numero di persone con HIV inserite nelle liste di attesa dei trapianti d'organo, a fronte di una presunta tendenza al fallimento d'organo, ci fa supporre che ancora non sia così….

"E' importante che sempre più Regioni garantiscano un centro trapianti per le persone HIV e che siano rivisti alcuni criteri, considerando le problematiche specifiche in questi pazienti"

Alessandra Cerioli
Presidente LILA Onlus

Aspetti farmacoeconomici e sostenibilità dei trapianti

Il trapianto di fegato è una terapia salva-vita, il fegato non ha infatti sostituti artificiali e questa è una delle maggiori problematiche della malattia epatica allo stadio terminale. A meno che un trapianto venga eseguito il paziente morirà (1), ed oggi i tassi di successi dell'operazione sono elevati. Nel caso di malattia epatica virale il tasso di successo del trapianto (cioè la possibilità di tornare ad una vita normale o quasi normale dopo un anno dal trapianto) diminuisce molto se il paziente proviene da epatite C rispetto alle altre eziologie virali (2, 3). I tassi di ospedalizzazione sono maggiori nelle epatiti C che in quelle di tipo B.
Nell'ambito del trapianto del fegato occorre tenere conto del forte costo dello stesso, tra i maggiori tra le tecnologie mediche disponibili (1), e nel contesto specifico italiano sono identificabili i seguenti fattori vincolanti:

- la disponibilità di organi ovvero lo squilibrio tra la domanda, cioè fabbisogno di organi e le donazioni;
- i costi di un programma di trapianto di fegato;
- il numero di centri autorizzati.

Valutazioni economiche del trapianto

Se il trapianto restava l'unica terapia salvavita, quindi costo-efficace per definizione (1), oggi esistono alternative di trattamento. Nel passato gli studi di valutazione economica si sono concentrati sulla allocazione degli organi disponibili nello stadio più opportuno di malattia tra coorti di pazienti in attesa. Alcuni studi (4-10) evidenziano come il trapianto di fegato sia una procedura conveniente, anche se la quantità di risorse economiche da investire da parte delle istituzioni e dei pazienti è estremamente alta e dipende sia dai fattori correlati al paziente – come ad esempio l'età, la gravità della malattia e la presenza di comorbidità – sia organizzativi.
Il dibattito attuale è incentrato su due elementi: l'allocazione dell'organo (o innesto) e la selezione dei riceventi (11). La miglior allocazione (1) è basata su priorità di scelta tra lista regionale, MELD (Model for End-Stage Liver Disease) locale, MELD regionale, lista nazionale, MELD nazionale e così via.

"Le spese ospedaliere per trapianto di fegato presentano un'ampia variabilità, l'impatto maggiore è legato alle comorbidità"

Non da ultimo, è da sottolineare l'importanza della correlazione tra fattore "stato di gravità clinica del paziente al momento del trapianto" e costi. In particolare, Alberg et al. (6) hanno dimostrato che il costo del paziente trapiantato aumenta in relazione al suo stato di gravità clinica al momento del trapianto; questo stato viene valutato con il punteggio MELD, che varia da 6 a 40, più il punteggio MELD è alto, più i costi pre e post trapianto aumentano. A sostegno di ciò, una precedente analisi nel contesto inglese (12) su 402 pazienti indica un aumento nell'utilizzo delle risorse come conseguenza di un'aumentata gravità della patologia.
In Italia e nel mondo i dati di costo in ambito trapiantologico sono purtroppo disomogenei nella raccolta e scarsi nelle indagini. I dati di costo derivanti da un'analisi economica (13) condotta presso l'Unità di Trapiantologia Epatica dell'Ospedale Cisanello di Pisa, su 4 anni di attività (1/1997-12/2000), mostrano che il costo di un paziente trapiantato e vivente variava tra i 107 mila e i 118 mila euro, di cui il costo del trapianto puro oscillava tra i 76 mila e gli 84 mila euro a seconda dell'anno considerato.
Viene specificato che i costi specializzabili incidevano per l'80% sul costo complessivo del trapianto, quelli generali dell'Unità di Trapiantologia Epatica per il 10%, mentre i costi generali dell'Ospedale per il 10%.
Un'interessante evidenza è l'analisi di Kraus et al (14) condotta in un sistema sanitario basato su DRG, che ha rilevato che le spese ospedaliere per trapianto di fegato presentano una grande variazione, oscillando da 18.000 euro a 189.000 euro per singolo caso e non sono distribuite uniformemente. I costi del personale hanno inciso maggiormente (42,9% in media) mentre i farmaci e le medicazioni hanno rappresentato in media il 24,9%. Da considerare poi che le comorbidità principalmente mediche sono di pertinenza per un consumo di risorse straordinarie.
Alla luce di ciò, si conclude evidenziando che dovrebbe essere garantito un numero minimo di trapianti a livello delle singole istituzioni al fine di migliorare le possibilità di controbilanciare finanziariamente i più alti costi dei singoli casi sotto rimborso basato su DRG, poiché i piccoli programmi sono suscettibili di aumento dei rischi di distorsione finanziaria.
In Italia, attualmente, la tariffa nazionale Diagnosis Related Group (DRG) per trapianto di fegato è pari a 82.567,40 euro, il cui valore soglia in giorni è pari a 62.
Il sistema di classificazione del paziente ricoverato basato su

"Si dovrebbe garantire un numero minimo di trapianti per poter controbilanciare i maggiori costi dei casi singoli rimborsati mediante DRG"

DRG determina la complessità dell'assistenza prestata e l'entità delle risorse consumate. In Svizzera il rimborso è pari a 147.000 CHF. Per ottenere il costo totale del trapianto si sommano tre diverse attività: *1)* l'osservazione e prelievo (pagato ad esempio euro 2.626,39 per ciascun organo espiantato nella Provincia di Bolzano); *2)* il trasporto; *3)* il trapianto.
Van der List et al (15) hanno segnalato ampie variazioni di costo nell'attività trapiantologica di fegato. Lo scopo di questo studio era valutare le differenze di costo del trapianto di fegato e di follow up clinico tra Stati Uniti e altri paesi dell'Organization for Economic Cooperation and Development (OECD). Il costo medio stimato di un trapianto di fegato negli Stati Uniti era pari a USD 163.438 (US$ 145.277-181.598) rispetto a USD 103.548 (USD 85.514-121.582) per gli altri paesi dell'OECD.
Questa differenza di costo potrebbe essere spiegata in funzione delle caratteristiche del paziente, caratteristiche della patologia, qualità del servizio sanitario e della metodologia. Le differenze di costo nel trapianto di fegato tra Stati Uniti e gli altri paesi possono essere spiegate in gran parte dalle differenti caratteristiche dei sistemi sanitari.
Axelrod et al (1) indica in 122.862 USD (deviazione standard USD 96.669) il costo medio di 15.813 trapianti eseguiti in un network USA tra il 2002 ed il 2008.

Davide Croce
CREMS, Università C. Cattaneo, Castellanza

Riferimenti bibliografici:

1. Axelrod DA, Gheorghianb A, Schnitzlerb N, et al. The Economic Implications of Broader Sharing of Liver Allografts. *American Journal of Transplantation 2011; 11:798-807.*
2. Saab S, Hunt DR, Stone MA, et al. Timing of Hepatitis C Antiviral Therapy in Patients with Advanced Liver Disease: A Decision Analysis Model. *Liver Transplantation 2010; 16:748-759.*
3. Gidding HF, Dore GJ, Amin J, Law MG. Trends in all cause and viral liver disease-related hospitalizations in people with hepatitis B or C: a population-based linkage study. *BMC Public Health 2011, 11:52.*
4. Lentine KL, Schnitzler MA. The economic impact of addressing the organ shortage with clinically high-risk allografts. *Mo Med 2011; 108:275-9.*
5. Rando K, Niemann CU, Taura P, Klinck J. Optimizing cost-effectiveness in perioperative care for liver transplantation: A model for low-to-medium income countries. *Liver Transpl. 2011; Aug 11. doi:10.1002/lt.22405.*
6. Aberg F, Mäklin S, Räsänen P, et al. Cost of a quality adjusted life year in liver transplantation: The influence of indication and MELD score. *Liver Transpl 2011; doi:10.1002/lt.22388.*
7. Dutkowski P, Oberkofler CE, Béchir M, et al. The model for end-stage liver disease allocation system for liver transplantation saves lives, but increases morbidity and cost: a prospective outcome analysis. *Liver Transpl 2011; 17:674-84.*
8. Kraus TW, Mieth M, Schneider T, et al. Cost distribution of orthotopic liver transplantation: single-center analysis under DRG-based reimbursement. *Transplantation 2005; 80 (Suppl 1):S97-100.*
9. Burroughs AK, Sabin CA, Rolles K, et al. European Liver Transplant Association. 3-month and 12-month mortality after first liver transplant in adults in Europe: predictive models for outcome. *Lancet 2006; 367:225-32.*
10. Ozhathil DK, Li Y, Smith JK, et al. Effect of centre volume and high donor risk index on liver allograft survival. *HPB 2011; 13:447-53.*
11. Sung RS, Abt PL, Desai DM, et al. The right organ for the right recipient: the Ninth Annual American Society of Transplant Surgeons' State-of-the-Art Winter Symposium. *Clin Transplant 2011; doi:10.1111/j.1399-0012.2011.01513.x.*
12. Foxton MR, Al-Freah MA, Portal AJ, et al. Increased model for end-stage liver disease score at the time of liver transplant results in prolonged hospitalization and overall intensive care unit costs. *Liver Transpl 2010; 16:668-77.*
13. Filipponi F, Pisati R, Cavicchini G, et al. Cost and outcome analysis and cost determinants of liver transplantation in a European National Health Service hospital. *Transplantation 2003; 75:1731-6.*
14. Kraus TW, Mieth M, Schneider T, et al. Cost distribution of orthotopic liver transplantation: single-center analysis under DRG-based reimbursement. *Transplantation 2005; 80(Suppl 1):S97-100.*
15. Van der Hilst CS, Ijtsma AJ, Slooff MJ, Tenvergert EM. Cost of liver transplantation: a systematic review and meta-analysis comparing the United States with other OECD countries. *Med Care Res Rev. 2009 Feb; 66(1):3-22. Epub 2008 Nov 3.*

American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)

Boston, 9-13 novembre 2012

Molte comunicazioni orali, poster e abstract dell'ultima ora, così come workshop e meeting, sono stati dedicati alla rapida e stimolante evoluzione della terapia dell'epatite cronica da virus dell'epatite C (HCV). Le novità più rilevanti sono emerse dagli schemi terapeutici IFN-free e Rbv-free con associazione tra inibitori di II generazione della proteasi virale NS3/4 e inibitori della polimerasi NS5A o NS5B. Rbv non sembra più indispensabile nelle associazioni multiple dei nuovi regimi in quanto superata dalla potenza di soppressione virologica raggiunta con gli antivirali di ultima generazione. Obiettivo dei numerosi schemi con i nuovi potenti DAA di II generazione è la riduzione della durata della terapia fino a 12 settimane anche per il genotipo 1. Continua ad essere analizzato il ruolo di IL-28 B come predittore di risposta soprattutto per i genotipi non-CC. Il genotipo 1a rimane svantaggiato rispetto al genotipo 1b, anche se nuovi schemi personalizzati sembrano migliorarne la risposta.

Ottimizzazione dei regimi terapeutici con boceprevir/telaprevir

OPTIMIZE trial: Non-inferiority of twice-daily telaprevir versus administration every 8 hours in treatment-naïve, genotype 1 HCV infected patients *(Buti M et al, Abstract LB-8).*

Lo studio ha valutato l'efficacia di telaprevir assunto ogni 12 ore invece che ogni 8 ore in pazienti naive con genotipo G1 sottoposti a terapia triplice. Lo studio randomizzato, open-label, di fase III, è stato ideato come studio di non inferiorità. Nei due bracci di randomizzazione sono stati inclusi 740 pazienti (371 trattati con telaprevir ogni 8 ore per os + Peg-IFN/Rbv vs 369 trattati con telaprevir ogni 12 ore per os + Peg-IFN/Rbv).

Le caratteristiche demografiche dei pazienti erano confrontabili; 72% di F0-F2, 28% di F3-F4, 85% con HCV RNA > 800.000 UI/ml, 29% IL-28B CC, 56% CT, 15% TT.

La triplice è stata condotta per 12 settimane, seguita dalla terapia di combinazione (Peg-IFN + Rbv) fino alla 24ª settimana con stop della terapia in coloro che raggiungevano una risposta virologica rapida (RVR); coloro che non presentavano una RVR continuavano la duplice fino alla 48 settimana.

I risultati di efficacia sono stati simili tra i 2 gruppi con una SVR alla 12ª settimana post terapia del 73% e del 74%; il tasso di recidiva è stato del 7-8%, il tasso di breakthrough virologico e non risposta in accordo con le stopping rule è stato del 10%. L'analisi dell'IL-28 B ha documentato elevati valori di risposta per il genotipo favorevole CC (87-82%) ma anche per i genotipi non-CC (68-67%).

Gli effetti collaterali principali, eritema cutaneo (52%), anemia (45%) e prurito (45%), sono stati simili nei due regimi.

Conclusioni: conferma del raddoppio della risposta sostenuta virologica nei pazienti difficili da trattare HCV-G1 con la triplice rispetto alla duplice (Peg-IFN/Rbv). Il regime terapeutico con telaprevir assunto ogni 12 ore migliora l'aderenza alla terapia, riducendo il numero di compresse.

> ***"Dimostrata la non inferiorità di telaprevir assunto ogni 12 ore vs ogni 8 ore con un impatto positivo sull'aderenza alla terapia"***

Timing and magnitude of ribavirin dose reduction (RBV DR) do not impact sustained virologic response (SVR) rates with boceprevir (BOC) + Peg-interferon alfa-2b/ribavirin (P/RBV) in the Anemia Management Study in chronic HCV genotype 1 patients *(Poordad F et al, Abstract 154).*

Studio di subanalisi multinazionale, open-label con randomizzazione di 500 pazienti che avevano sviluppato anemia (Hb < 10.0 g/dl) in corso di triplice, a due strategie di gestione ematologica: riduzione della Rbv di 200-400 mg/die (N = 249) o aggiunta di eritropoietina (EPO) 40.000 UI/settimana (N = 251). Nei pazienti che hanno ridotto la Rbv precocemente alla 4ª settimana, anche con viremia ancora misurabile, il tasso di SVR è variato tra il 67% ed il 83%, dimostrando come la riduzione progressiva del dosaggio di Rbv non abbia influenzato la risposta.

Conclusioni: il mantenimento della risposta virologica sostenuta nei pazienti che per la comparsa di anemia hanno

dovuto ridurre precocemente e gradualmente il dosaggio di Rbv, fornisce ulteriori dati a supporto dell'efficacia di questa semplice strategia rispetto all'utilizzo di EPO, non ultimo il risparmio economico che deriva dal non utilizzo di fattori di crescita ematologici.

Telaprevir in combination with Peg-interferon alfa-2a/ribavirin in HCV/HIV co-infected patients: SVR24 final study results *(Sulkowski M et al, Abstract 54).*
Lo studio 110 prevede due schemi: *1)* che ha incluso 13 pazienti coinfetti stabili con CD4 > 500/mmc, HIV RNA < 10.000 copie/ml, senza terapia antiretrovirale; *2)* che ha incluso 47 pazienti coinfetti in terapia stabilizzata con EFV e ATV/r + TDF + FTC o 3TC.
I pazienti sono stati trattati per 12 settimane con triplice (telaprevir), seguita da duplice per 48 settimane. Il gruppo di controllo di 22 pazienti per entrambi i bracci è stato trattato con Peg-IFN + Rbv + placebo per 12 settimane seguito da 12 di duplice (Peg-IFN + Rbv).
La SVR è stata valutata a 12 e 24 settimane di follow up. La SVR alla 24ª settimana nel gruppo trattato con triplice è del 74% vs 45% nella duplice. La risposta è stata elevata in tutti i sottogruppi trattati con telaprevir.
Conclusioni: lo studio conferma che l'efficacia della triplice con telaprevir in pazienti con HCV-G1 coinfetti con HIV è simile a quella dei soggetti senza coinfezione. La terapia antiretrovirale non influenza la risposta virologica. E' necessario porre attenzione alle interazioni farmacologiche tra i diversi farmaci antivirali per HIV e HCV, che in questa specifica categoria di pazienti dovrebbero giovarsi di test farmacologici per prevenire tossicità e diminuzione dell'efficacia della terapia. Tuttavia questo timore è stato ridimensionato, in quanto nello studio riportato non si sono registrate interferenze farmacologiche tra telaprevir e farmaci antiretrovirali.

"Confermata l'efficacia della triplice con gli antivirali ad azione diretta di prima generazione nei coinfetti HIV e nei pazienti con fibrosi grave o cirrosi compensata"

Treatment of hepatitis C genotype 1 patients with severe fibrosis or compensated cirrhosis: The International Telaprevir Early Access Program *(Colombo M et al, Abstract LB-15).*
Lo studio internazionale HEP3002 ha finora riportato i dati di risposta virologica alla settimana 4 (RVR) ed alla settimana 12 (EVR) in una numerosa coorte di pazienti con fibrosi severa (Metavir F3 o Ishak 3-4) o cirrosi (Metavir F4 o Ishak 5-6), con piastrine > 90.000/mmc.
La risposta virologica globale alla settimana 12 è stata del 79%, l'HCV RNA è diventato non determinabile nell'83% dei pazienti (< 25 UI/ml). Ottimi risultati, come atteso, nei soggetti naive e relapser (85%), promettenti anche nelle categorie più svantaggiate come i partial responder (77%), null responder (68%) e con breakthrough virologico (86%).
Gli effetti collaterali sono stati significativi in considerazione della fibrosi avanzata; il 59% ha sviluppato anemia di grado 1-4 (Hb < 11 g/dl o decremento > 2.5 g/dl rispetto al basale), il 31% anemia severa (Hb < 9 gr/dl o decremento > 4.5 g/dl rispetto al basale), il 28% (171 pazienti) ha ridotto il dosaggio di Rbv, il 24% è stato trattato con EPO e il 5% ha ricevuto trasfusioni di sangue. Alla 16ª settimana, il 42% dei pazienti ha sviluppato eritema cutaneo di grado 1-3, il 4% eritema severo di grado 3, 1 paziente ha avuto dermatite grave (Sindrome Stevens-Johnson), tutti episodi risolti. Trenta pazienti (5%) hanno interrotto la terapia per l'eritema, il 3% ha sospeso per anemia, l'85% ha avuto eventi avversi seri. Due cirrotici sono deceduti per insufficienza epatica, uno per colite ischemica con multi organ failure (MOF).

Safety and efficacy of telaprevir or boceprevir in combination with Peg-interferon alfa/ribavirin, in 455 cirrhotic non responders. Week 16 analysis of the French early access program (ANRS CO20-CUPIC) in real-life setting *(Hezode C et al, Abstract 51).*
Gli effetti collaterali della triplice sono stati analizzati in dettaglio nell'abstract, che rappresenta una riedizione dei risultati del CUPIC (Early access program; ANRS CO20-CUPIC) francese con particolare attenzione agli effetti collaterali in una popolazione di 674 pazienti HCV-G1 cirrotici compensati (Child A; MELD < 15), con ipertensione portale. L'indagine è ancora in corso ed i risultati di efficacia sono stati riportati in un sottogruppo di 455 pazienti che hanno raggiunto la 16ª settimana (BOC: 65%; TVR: 80%).
Nello studio l'uso dei fattori di crescita ematologici è stato del 62% per EPO, del 44% per GCS-F, il 28% dei pazienti sono stati avviati al trapianto di fegato. Otto cirrotici sono deceduti (6 TVR, 2 BOC); 31/50 pazienti hanno sospeso la terapia per effetti collaterali seri che hanno richiesto l'ospedalizzazione in 11 pazienti; per infezioni (4), anemia (2), piastrinopenia (2), disturbi neuropsichiatrici (2), eritema cutaneo (1) encefalopatia post sistemica (1).
Conclusioni: questo studio di triplice "sul campo" in pazienti con fibrosi avanzata/cirrosi ha rinfrancato e risollevato le sorti della terapia con telaprevir e boceprevir, superando l'impatto negativo emerso dal precedente primo studio condotto sul campo in Francia, denominato CUPIC e presentato all'EASL di Barcellona ad aprile 2012. Nello studio francese, a fronte di una buona efficacia

[American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) - Boston, 9-13 novembre 2012. *A. Smedile*]

antivirale (16 settimane di terapia triplice con BOC ottengono una risposta virologica del 65% e con TVR dell'80%), erano emersi effetti collaterali importanti che avevano allarmato la comunità epatologica. Anche da questo studio in corso giungono dati promettenti in termini di efficacia virologica; al contempo è ribadita la necessità di porre precauzione nell'accertare e gestire le complicanze che possono non raramente insorgere durante la triplice terapia quando si trattano pazienti più anziani, con fibrosi avanzata, pertanto diversi dai pazienti inclusi nei trial registrativi, dove la maggior parte dei soggetti sono non cirrotici.

Nuovi schemi terapeutici nei pazienti G1/naive

An interferon-free, ribavirin-free 12-week regimen of daclatasvir (DCV), asunaprevir (ASV), and BMS-791325 yielded SVR4 of 94% in treatment-naive patients with genotype (GT) 1 chronic hepatitis C virus (HCV) infection *(Everson GT et al, Abstract LB-3).*

Sono stati associati daclatasvir, (inibitore del complesso NS5A, potente inibitore, pangenotipico), asunaprevir (inibitore della proteasi NS3, attivo verso i genotipi 1 e 4) e BMS-791325 (inibitore selettivo non nucleosidico della NS5B polimerasi, attivo verso entrambi i sottotipi 1a ed 1b dell'HCV). In precedenti protocolli l'associazione della terapia duplice (daclatasvir + asunaprevir) in pazienti null responder G1 aveva evidenziato una SVR a 24 settimane del 64%. Il protocollo terapeutico prevede 2 parti per valutare durata e dosaggio del farmaco BMS-791325.

Nello schema 1, 16 pazienti con epatite cronica attiva non cirrotici sono stati randomizzati alla terapia della durata di 12 verso 24 settimane con BMS-791325 75 mg BID; lo schema 2 (n =16) prevedeva un'analoga durata con dosaggio doppio (150 mg).

"Obiettivo degli schemi IFN-free con i nuovi DAA è la riduzione della durata della terapia a 12 settimane anche nei pazienti con genotipo 1"

Le caratteristiche demografiche dei pazienti inclusi erano genotipo 1b prevalente (75%), IL-28 B CT/TT 63/13%; F0/F1 50%; F2/F3 44%.

I risultati sono stati eccellenti, con rapida soppressione virologica sia nel regime di 12 settimane che di 24 settimane; a 4 settimane la risposta virologica è stata del 100%, a 12 settimane del 94%, a fine terapia del 94-100%; nel post terapia l'SVR a 4 settimane è stata del 94%.

Il regime terapeutico è stato ben tollerato. Si è registrato un evento serio (colica renale) non correlato alla terapia. Non ci sono state interruzioni, la cefalea (grado 3) è stata risolta, non erano presenti alterazioni patologiche dei parametri di laboratorio (elevazione della bilirubina o delle ALT di grado 3/4).

Conclusioni: i risultati confermano l'efficacia di questa triplice con 3 DAA di seconda generazione nell'HCV G-1 naive, anche con durata breve di 12 settimane di terapia.

High rate of sustained virologic response with the all-oral combination of daclatasvir (NS5A inhibitor) plus sofosbuvir (nucleotide NS5B inhibitor), with or without ribavirin, in treatment-naive patients chronically infected with HCV genotype 1, 2, or 3 *(Sulkowski M et al, Abstract LB-2).*

Viene riproposto daclatasvir, DCV (primo inibitore del complesso NS5A) in combinazione con sofosbuvir, SOF (analogo nucleosidico inibitore della polimerasi NS5B). Entrambi hanno dimostrato una potente attività antivirale in vitro diretta verso un ampio spettro genotipico, con singola dose giornaliera ed ottima efficacia. Poiché in un precedente studio DCV + SOF hanno indotto una risposta SVR alla 12 settimana post terapia in più del 93% dei pazienti con G1, G2 e G3, lo studio valuta in pazienti G1, G2 e G3, naive non-cirrotici questo nuovo regime terapeutico.

Lo schema ha previsto: *1)* SOF somministrato per 1 settimana, quindi SOF + DCV fino alla 24ª settimana; *2)* duplice SOF + DCV per 24 settimane; *3)* SOF + DCV + Rbv; *4)* SOF + DCV per 12 settimane; *5)* SOF + DCV + Rbv per 12 settimane; *6)* SOF per 1 settimana, quindi SOF + DCV fino alla 24ª settimana, *7)* SOF + DCV per 24 settimane; *8)* SOF + DCV + Rbv per 24 settimane.

I risultati di questo complesso schema terapeutico possono essere sintetizzati in una ottima risposta in tutti i regimi terapeutici: SVR12 100-94%, SVR24 100-93% (ancora incompleta).

Nei pazienti con G2/3 la duplice (SOF + DCV per 24 settimane) ha raggiunto il 100% di risposta RVR; la risposta si è mantenuta in tutti i pazienti fino a 24 settimane post terapia. Non sono stati documentati casi di recidiva. SOF e DCV sono stati molto ben tollerati, l'anemia è stata riscontrata solo nei bracci con Rbv; astenia, cefalea e nausea i principali effetti collaterali.

Conclusioni: la terapia duplice con SOF + DCV nel soggetto naive con genotipo favorevole G2 e G3 ha ottenuto tassi di risposta virologica post terapia paragonabili nei due schemi terapeutici di durata breve (12 settimane) o standard di 24 settimane. Nei pazienti con genotipo 1b, 24 settimane sembrano più sicure. L'esclusione della Rbv ha permesso di registrare una migliore tolleranza per la mancanza dell'anemia come effetto collaterale.

Alisporivir plus ribavirin achieves high rates of sustained HCV clearance (SVR24) as interferon (IFN)-free or IFN-add-on regimen in treatment-naive patients with HCV GT2 or GT3: final results from VITAL-1 study *(Pawlotsky JM et al, Abstract 233).*

Interferon (IFN)-free alisporivir (DEB025) treatment in the VITAL-1 study has a more beneficial overall safety profile vs IFN-containing treatment *(Griffel LH et al, Abstract 792).*

Alisporivir (ALV) è un inibitore della ciclofillina con attività pangenotipica ed alta barriera genetica per lo sviluppo di resistenze. Lo studio VITAL-1 ha valutato l'efficacia della SVR 24 con regimi comprendenti ALV, regimi senza (IFN-free) o con aggiunta di IFN (add-on in corso di terapia), nei genotipi favorevoli G2-G3, naive.

Il regime ha previsto 340 pazienti randomizzati in 5 sottogruppi: *1)* ALV 1000 mg al giorno in monoterapia; *2)* ALV 600 mg al giorno + Rbv; *3)* ALV 800 mg al giorno + Rbv; *4)* ALV 600 mg al giorno + Peg-IFN; *5)* ALV 600 mg al giorno + Rbv: *6)* Peg-IFN/Rbv. I risultati di SVR24 nel braccio ALV + Rbv (IFN-free) sono stati del 92%, più alti rispetto al braccio con ALV da solo (72%) o con Peg-IFN/Rbv (70%). Il tasso di recidiva a 3 o 6 mesi è stato basso (6-11%) con ALV + Rbv rispetto ad ALV monoterapia o Peg-IFN/Rbv (25%). Il tasso di breakthrough è stato del 3% nei pazienti trattati con regimi includenti ALV. In seguito alla segnalazione di 3 casi di pancreatite acuta che hanno indotto la Food and Drug Administration a sospendere temporaneamente gli studi con ALV, nella subanalisi dello studio VITAL-1 (Abstract 792) sono stati analizzati gli effetti collaterali degli schemi con ALV verso Peg-IFN + Rbv. Negli schemi IFN-free con ALV è stato registrato un lieve incremento dei trigliceridi, più accentuato nei soggetti che hanno aggiunto l'IFN e più accentuato nella duplice ALV + IFN rispetto a Peg-IFN/Rbv. Non ci sono state segnalazioni di nuovi casi di pancreatite durante lo studio.

Conclusioni: ALV è un farmaco diverso rispetto alle nuove classi di DAA; si propone come valida alternativa per la mancanza di resistenze virali. ALV in monoterapia o meglio in duplice (ALV + Rbv) raggiunge livelli di risposta virologica competitivi con altre terapie duplici con DAA di seconda generazione. Gli studi confermano la sicurezza del farmaco se la sua somministrazione è accompagnata da un attento monitoraggio dei livelli di trigliceridi.

"Alisprovir, inibitore della ciclofillina con attività pangenotipica, è un'interessante alternativa alle nuove classi di DAA per la mancanza di resistenze virali"

High efficacy of sofosbuvir in combination with low or full dose ribavirin for 24 weeks in difficult to treat HCV infected genotype 1 patients: interim analysis from the SPARE trial *(Osinusi A et al, Abstract LB-4).*

La terapia duplice (senza Peg-IFN) con sofosbuvir (GS-7977, SOF), analogo nucleotidico, inibitore della HCV polimerasi, associato a Rbv per 24 settimane ha ottenuto un'elevata efficacia in pazienti difficili da trattare. La SVR4 è stata del 77% con una dose adeguata di Rbv e del 56% con una dose ridotta di Rbv. La duplice SOF + Rbv è stata ben tollerata. Sono state valutate l'efficacia, la sicurezza e la tollerabilità di SOF a dose piena e di Rbv a dose ridotta in pazienti naive con HCV-G1. Il disegno dello studio comprendeva 2 parti.

10 pazienti con fibrosi F0-F2 sono stati trattati con SOF a dosaggio di 400 mg + Rbv 1000-1200 mg/die per 24 settimane; 50 pazienti con qualunque grado di fibrosi sono stati randomizzati in 2 sottogruppi, uno trattato con SOF e adeguato dosaggio di Rbv (1000-1200 mg/die), l'altro trattato con SOF e dosaggio ridotto di Rbv (600 mg/die) per 24 settimane. Le caratteristiche demografiche dei pazienti erano sfavorevoli (afro-americani 90%; BMI 28-30, HCV G-1a 60-80%; IL-28B CT/TT 67-84%, fibrosi avanzata 24-28%). La SVR dopo 12 settimane è stata del 90-72% per entrambi gli schemi con SOF + Rbv a dose piena; l'efficacia era significativamente ridotta (56%) nello schema con Rbv a basso dosaggio. Tra gli effetti collaterali importanti, si segnala anemia nei pazienti con dose piena di Rbv. Buona la tollerabilità di SOF in generale, tuttavia con incremento della biliribina indiretta. La risposta virologica è avvenuta precocemente nei primi 2 giorni e indipendentemente dalla dose di Rbv. Nei pazienti sottoposti a biopsia prima e dopo la terapia è stato osservato un netto miglioramento dell'infiammazione epatica sia nei regimi con basso che adeguato dosaggio di ribavirina.

Conclusioni: la duplice SOF + Rbv con dosaggio adeguato di Rbv nel paziente HCV-G1 con multipli predittori sfavorevoli, è un valido regime sia per l'efficacia che per la rapidità della risposta virologica.

"Conferme dell'efficacia e rapidità della risposta con la duplice IFN-free sofosvubir + ribavirina a dosaggio adeguato nei pazienti HCV con genotipo 1"

[American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) - Boston, 9-13 novembre 2012. *A. Smedile*]

Nuovi schemi terapeutici nei pazienti experienced: PR e Null Responder

A 12-week interferon-free treatment regimen with ABT-450/r, ABT-267, ABT-333 and ribavirin achieves SVR12 rates (observed data) of 99% in treatment-naïve patients and 93% in prior null responders with HCV genotype1 infection *(Kowdley KV et al, Abstract LB-1).*

Il regime terapeutico con 4 farmaci orali (ABT-450, inibitore della NS3/4A; ABT-267, inibitore della NS5A, ABT-333, inibitore non nucleosidico della polimerasi NS5B; Rbv) è stato al centro dello studio AVIATOR, diviso in 2 parti. La prima parte per i soggetti naive (n = 428), la seconda parte per i null reponder (N = 113) trattati secondo lo schema riportato nella *tabella 1*.

Il genotipo 1 era presente nel 70% dei pazienti. I risultati di risposta alla SVR12 post terapia negli schemi con 3 DAA + Rbv sono stati i più efficaci (93-97%) in entrambi i gruppi di pazienti naive e null responder. La risposta è stata ottimale nel genotipo 1b (100%), buona anche per sottotipo 1a (89%), specialmente nello schema con 3 DAA + Rbv. I dati di efficacia sono stati eccellenti per IL-28B CC, buoni anche per gli aplotipi non-CC. I farmaci sono stati ben tollerati, non si sono verificati effetti collaterali seri, non si sono verificati breakthrough virologici o recidive durante il follow up. Il dato di laboratorio anormale principale è stata una iperbilirubinemia indiretta transitoria correlata al farmaco ABT-450.

Tabella 1. **Risultati dello studio AVIATOR**

HCV-G1 Naive (n = 428)	Durata in settimane	Risposta (% SVR12 e CC vs non-CC)
1- ABT450/r + ABT267 + ABT333 + Rbv (QUAD)	8	96-85
2- ABT450/r + ABT333 + Rbv	12	86-85
3- ABT450/r + ABT267 + Rbv	12	100-86
4- ABT450/r + ABT267 + ABT333	12	87-88
5- ABT450/r + ABT267 + ABT333 + Rbv (QUAD)	12	100-97
6- ABT450/r + ABT267 + ABT333 + Rbv (QUAD)	24	ND
HCV-G1 Null Responder (n = 133)		
1- ABT450/r + ABT267 + Rbv	12	100-89
2- ABT450/r + ABT267 + ABT333 + Rbv (QUAD)	12	100-93

"Lo schema con 3 nuovi DAA + ribavirina ottiene ottime risposte virologiche preliminari nei pazienti con genotipo 1 naive e null responder"

Up to 100% SVR4 rates with ritonavir-boosted danoprevir (DNVr), mericitabine (MCB) and ribavirin (R) ± Peg-interferon alfa-2a (40KD) (P) in HCV genotype 1-infected partial and null responders: results from the MATTERHORN study *(Feld JJ et al, Abstract 81).*

La terapia quadruplice con danoprevir (inibitore di II generazione della proteasi NS3/A) boosted con ritonavir in combinazione con mericitabina (profarmaco di un analogo della citidina della HCV polmerasi) e Rbv, in studi precedenti aveva dimostrato una SVR12 del 96-100% nei pazienti G-1b partial/null responder e del 73-75% nei pazienti G-1a.

Lo schema terapeutico dello studio MATTHERORN ha valutato l'efficacia e la sicurezza della quadruplice con o senza Peg-IFN in una coorte di partial/null responder, studio multicentrico, randomizzato, open-label, di fase II. Lo studio consta di due parti con schemi terapeutici separati per i partial e null responder.

I risultati principali della terapia hanno documentato una risposta virologica SVR alla 12ª settimana post terapia più alta nella terapia quadruplice (86-84%) rispetto ai sottogruppi trattati con schemi con Peg-IFN-free (39-55%) sia nei partial responder che nei null responder. La risposta è stata migliore per il sottotipo 1b vs 1a. Nei genotipi 1a con una risposta parziale l'aggiunta di mericitabina è stata associata ad una più alta efficacia, pari a SVR del 45% con minore tasso di recidiva. Tutti i regimi terapeutici sono stati ben tollerati. La recidiva e il breakthrough virologico sono stati associati alla comparsa di resistenza nei confronti di danoprevir ma non di mericitabina *(tabella 2)*.

Sustained virologic response in chronic HCV genotype (GT) 1-infected null responders with combination of daclatasvir (DCV; NS5A inhibitor) and asunaprevir (ASV; NS3 inhibitor) with or without Peg-interferon alfa-2a/ribavirin *(PEG/RBV)* *(Lok AS et al, Abstract 79).*

Sulla base degli ottimi risultati di SVR 24 (90-95%) ottenuti con la quadruplice daclatasvir DCV/asunaprevir ASV, con o senza Peg-IFN/Rbv in pazienti G-1 null responder, in questo studio randomizzato, open-label, di fase II vengono confrontate l'efficacia e la sicurezza della duplice con DCV/ASV vs triplice con aggiunta di Rbv vs quadruplice in una coorte più numerosa di pazienti con HCV G-1 null responder.

Tabella 2. **Risultati dello studio MATTERHORN**

HCV-G1 Partial Responder (n = 151)	Durata in settimane	% SVR12
1- Peg-IFN-free + danoprevir/r + mericitabina + Rbv	24	39
2- Peg-IFN + Rbv + danoprevir/r	24	56
3- Peg-IFN + Rbv + danoprevir/r + mericitabina (QUAD)	24	86
HCV-G1 Null Responder (n = 228)		
1- Peg-IFN-free danoprevir/r + mericitabina + RBV	24	55
2- Peg-IFN + Rbv + danoprevir/r + mericitabina (QUAD)	24	84
3- Peg-IFN + Rbv + danoprevir/r + mericitabina (QUAD), segue Peg-IFN + Rbv	24 24	ND

"La terapia quadruplice con 2 DAA + Peg-IFN/Rbv è una valida strategia nei soggetti difficili, experienced (partial o null responder) e con fibrosi o cirrosi"

Lo studio ha anche valutato due diversi dosaggi di ASV 200 mg BID o QD per 24 settimane. Lo schema terapeutico complesso ha previsto la randomizzazione di N =101 pazienti null responder in accordo ai regimi di seguito riportati nella *tabella 3*.

I risultati di risposta sostenuta a 12 settimane post terapia sono stati buoni. Disponibili anche i dati di SVR a 24 settimane post terapia per la quadruplice, che raggiungono il 90 e 95%, non sono ancora disponibili i risultati di SVR a 24 settimane per la duplice. Durante lo studio non si sono verificati breakthrough virologici nello schema con la quadruplice. La terapia è stata ben tollerata. Gli effetti collaterali più frequenti con la duplice sono stati la cefalea, la diarrea e l'astenia, nella quadruplice anche l'insonnia. Basso il tasso di valori di laboratorio alterati, con la quadruplice si manifestano citopenia e basso tasso di anemia; 3 pazienti hanno avuto un rialzo di AST/ALT, che si è poi risolto.

Conclusioni: la terapia quadruplice con 2 DAA + Peg-IFN/Rbv negli studi denominati AVIATOR e MATTERHORN rappresenta una valida strategia nei soggetti difficili experienced (partial e null responder) con SVR post terapia sorprendente, in considerazione della presenza in questi pazienti di multipli predittori negativi di risposta. Tuttavia la complessità degli schemi terapeutici è di non facile gestione clinica, anche in considerazione del numero di compresse da assumere per singolo farmaco. Sono favoriti gli schemi QD rispetto a quelli BID e TID (meno compresse) per promuovere l'aderenza alla terapia, che rimane il cardine fondamentale nei trattamenti con regimi complessi.

Efficacy and safety of the interferon (IFN)-free combination of BI 201335 (faldaprevir) + BI 207127 ± ribavirin (RBV) in treatment-naïve patients with HCV genotype (GT) 1 infection and compensated liver cirrhosis: Results from the SOUND-C2 study *(Soriano V et al, Abstract 82).*

Gli incoraggianti risultati ottenuti in vitro con faldaprevir (BI2011335, inibitore di seconda generazione della proteasi NS3/4A in singola dose per os) associato a BI207127 (inibitore non nucleosidico della NS5B polimerasi) somministrato BID o TID e a Rbv, per la loro potente efficacia antivirale hanno indotto a valutare l'efficacia di un regime terapeutico Peg-IFN-free con terapia comprendente faldaprevir + BI1207127 con o senza Rbv per un periodo fino a 40 settimane in pazienti con HCV G-1.

Nello studio 362 pazienti, in accordo al sottotipo 1a vs 1b; e CC vs non CC, sono stati randomizzati a ricevere: triplice terapia per 16 settimane; triplice per 28 settimane; triplice per 40 settimane; duplice (no Rbv) per 28 settimane.

L'efficacia è stata massima con la combinazione faldaprevir + BI207127 BID; i sottogruppi trattati con BI207127 TID

"La complessità della quadruplice terapia va affrontata favorendo schemi di somministrazioni più semplici per promuovere l'aderenza del paziente"

Tabella 3. **Risultati della duplice daclatasvir + asunaprevir**

HCV-G1 Null Responder (n = 101)	Durata in settimane	% SVR12
1- Daclatasvir QD* + asunaprevir BID°	24	78
2- Daclatasvir QD + asunaprevir QD*	24	65
3- Daclatasvir QD + asunaprevir BID + Peg-IFN + Rbv (QUAD)	24	95
4- Daclatasvir QD + asunaprevir QD + Peg-IFN + Rbv (QUAD)	24	95
5- Daclatasvir QD + asunaprevir BID + Peg-IFN + Rbv (QUAD)	24	ND

* Daclatasvir (DCV) 60 mg QD; °Asunaprevir (ASV) 200 mg BID o 200 mg QD; Peg-IFN alfa-2a 180 mcg/settimana; Rbv 1000 -1200 mg/die

[American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) - Boston, 9-13 novembre 2012. *A. Smedile*]

hanno evidenziato un tasso di SVR 12 simile (52 e 59%), indipendente dalla durata della terapia. Il sottogruppo Rbv-free ha registrato il più basso tasso di SVR12, appena il 39%.
Il tasso di SVR12 è stato più elevato nel genotipo 1b e nei pazienti con IL-28B favorevole (genotipo CC). Ha risposto meno il genotipo 1a rispetto al genotipo 1b. Il tasso di recidiva è stato dello 0% in entrambi i genotipi trattati con BI 207127 BID. Tra i più comuni effetti collaterali, eventi gastrointestinali (nausea, diarrea, vomito) e rash cutanei.
Effetti collaterali causa di interruzione della terapia sono stati anemia, neutropenia, disidratazione, diarrea, mucositi. L'iperbilirubinemia indiretta è stato il principale dato di laboratorio anomalo correlato a BI201335 per il suo ruolo sull'enzima UGT1A1.
Nella subanalisi dei soggetti con cirrosi compensata la SVR a 12 settimane è del 43% - 50% per il genotipo 1a e del 57% - 80% per il genotipo 1b.
Conclusioni: la terapia triplice con faldaprevir + BI207127 BID + Rbv si propone come alternativa nei pazienti difficili con epatite cronica HCV-G1, cirrotici e nel sottotipo 1a (più svantaggiato) rispetto al sottotipo 1b.

"A parità di efficacia antivirale, dimostrato il miglior profilo di safety ematologica di interferone lambda rispetto a Peg-IFN"

L'interferone lambda ha attività antivirale simile all'interferone alfa ma si lega all'epatocita via un recettore unico e diverso poco rappresentato al di fuori del fegato. Il vantaggio è la significativa riduzione degli effetti collaterali ematologici. L'interferone lambda viene confrontato con Peg-IFN alfa-2a per valutarne l'efficacia nell'epatite cronica C HCV-G1 *(Muir AJ et al, Abstract 214)* e in combinazione con Rbv e daclatasvir o asunaprevir *(Vierling JM et al, Abstract LB-9)*.
I dati del protocollo D-LITE mostrano una risposta SVR a 4 settimane del 100%, anche se nello studio sono stati inclusi 66 - 75% di genotipi favorevoli CC dell'IL-28B. Daclatasvir associato all'IFN lambda è stato meglio tollerato.

Conclusioni

La terapia dell'epatite cronica da virus dell'epatite C continua ad essere oggetto di studio e ricerca, con una pipeline di farmaci in incessante immissione e dismissione (per effetti tossici ed inefficacia).
La terapia con boceprevir/telaprevir ha superato le fasi sperimentali ed è stata approvata per l'epatite cronica HCV-G1 dopo un decennio di ricerca.
Le ricerche in corso dimostrano come il futuro appaia promettente, con nuovi schemi terapeutici con multipli DAA IFN-free e Rbv-free.
L'obiettivo ambizioso di eradicare l'infezione da virus C alla fine del 2015-2020 non sembra più irraggiungibile. Tuttavia il costo dei farmaci e le diverse politiche sanitarie nei paesi europei e del Nord America continueranno ad influenzare l'implementazione e la disponibilità delle terapie innovative nella pratica clinica. L'approvazione della triplice con boceprevir/telaprevir sta già determinando disparità nell'accesso alla terapia in pazienti di aree geografiche diverse.

Antonina Smedile
Struttura Complessa Gastro-Epatologia, D.U. Azienda Ospedaliero-Universitaria Molinette S. Giovanni Battista, Torino

11th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection

Glasgow, 11-15 novembre 2012

L'undicesima edizione del congresso di terapia anti-HIV ha presentato alcune comunicazioni interessanti riguardanti la farmacologia clinica, l'intervento in Paesi a risorse limitate, la resistenza ed il contributo italiano della coorte ICONA.

Farmacologia clinica

B. Mora-Peris e colleghi hanno presentato uno studio sul profilo farmacocinetico di maraviroc (MVC) con darunavir/ritonavir (DRV/r) in presenza o in assenza di nucleosidici/nucleotidici *(Abstract P67)*.

Lo studio è stato completato in 11 pazienti, tutti in controllo della replicazione virale < 50 copie/ml. Al giorno 1 dello studio, MVC 150 mg veniva aggiunto alla terapia in corso: tenofovir (TDF)/emtricitabina (FTC) + DRV/r 800/100 mg. Veniva eseguita una determinazione pK al giorno 10 ed al giorno 11 venivano rimossi TDF/FTC; in seguito, al giorno 20, veniva eseguita una pK intensiva. I risultati hanno evidenziato una minore esposizione a MVC e DRV/r in assenza di TDF/FTC. In 3 soggetti le concentrazioni di MVC sono risultate inferiori a quelle desiderate: C_{AVE} < 75 ng/nl e Ctrough < 25 ng/nl.

Caveat: perché MVC è stato usato al dosaggio di 150 mg e non di 300 mg QD? Il mantenimento di un dosaggio congruo è particolarmente importante per i composti a barriera genetica non elevata: una ridotta esposizione al farmaco può esporre ad un maggior rischio di fallimento terapeutico ed allo sviluppo di resistenze.

La farmacocinetica di atazanavir (ATV) 300 mg potenziato da ritonavir 100 mg è stata studiata durante la gravidanza, mediante un campionamento al primo (T1) - secondo (T2) - terzo (T3) trimestre e post-partum (PP) (L. Else et al., *Abstract P65*). L'OBR conteneva primariamente TDF. Non si sono verificate trasmissioni dell'infezione da HIV e nessun "viral breakthrough" nelle donne, che sono rimaste in terapia PP nel 76%. I risultati hanno evidenziato nel T2/T3 una concentrazione totale di ATV più bassa del 36-41% rispetto al T1/PP.

Le concentrazioni di ATV sono cadute al di sotto del target del 10° percentile nel 32% T2, 37% T3 e 14% PP.

Caveat: considerata l'assenza di "rebound" virale, possiamo tollerare dosi francamente basse di ATV? Se ciò non fosse, è opportuno aumentare la dose di ATV a 400 mg QD?

Gli investigatori Gilead hanno presentato i dati sull'impatto del cibo sulle concentrazioni di TDF/FTC/rilpivirina (RPV) (Ramanathan S et al., *Abstract P68*). L'interesse dei clinici che impiegheranno questa combinazione è concentrato particolarmente sul comportamento di RPV.

I dati hanno indicato che l'esposizione a RPV è più alta con il cibo e che l'effetto del cibo è meno evidente con un "single tablet regimen" (STR) versus RPV come componente singolo.

Paragonata alla condizioni di digiuno, l'AUC_{INF} di RPV è stata più alta del 9% e del 16% con un pasto leggero o con un pasto standard, con differenza minima tra queste due ultime condizioni.

> ***"Molte le comunicazioni di farmacologia clinica degli antiretrovirali"***

Intervento in Paesi a risorse limitate

A. Violari *(Abstract O224)* ha presentato i risultati del follow up a 6 anni del trial CHER, condotto in pazienti pediatrici in Sud Africa. L'end point primario era il fallimento della prima linea ART. Il successo virologico (< 400 copie/ml) era più evidente (87%) nei bimbi che iniziavano la terapia più tardivamente ma la continuavano nel tempo. Non emergevano differenze significative nel tempo al fallimento virologico (VF). La resistenza genotipica è stata misurata su 31 campioni al VF: 2 bimbi con resistenza ai PI, 6 con resistenza agli NNRTI (mai ricevuti), 10 con M184V e 1 con L74V. Il 52% (16/31) presentava mutazioni e il 48% non le presentava.

Caveat: questione di aderenza? Può essere: lungo 6 anni le condizioni sociali possono portare ad una diminuita percezione sull'importanza dell'assunzione terapeutica.

C. Orrell ha illustrato i risultati sull'evoluzione della resistenza in pazienti pediatrici con VF (1° e 2° linea) e sottotipo C, seguiti dal 2003 al 2010 *(Abstract O225)*. In 1° linea la mutazioni emergenti erano: 184V (> 60%), TAMs (19%), NNRTI circa 65% (codoni 101-103-106), PI: 74S 12.5% e polimorfismi. In 2° linea emergevano invece: > TAMs (62%), < 184V, NNRTI circa 54%, PI: 10V/F, 54L, 82V. L'assenza di mutazioni era nel 19% dei VF in 1° linea e nel 21% in 2° linea.

Caveat: il virus wild-type mostra un vantaggio replicativo sul virus mutato; lo sciroppo di LPV/r (2° linea) ha un gusto pessimo e questo potrebbe ridurre l'aderenza.

[11th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection. Glasgow 11-15 novembre 2012. *S. Rusconi*]

Resistenze alla terapia antiretrovirale

E' stata illustrata l'attività antivirale di dolutegravir (DTG) in soggetti con VF in corso di un trattamento con un inibitore dell'integrasi (VIKING-3) (G Nichols et al., *Abstract O232*).
Il 63% dei soggetti nel trial ha ottenuto il successo virologico (FDA snapshot). Le mutazioni (pathway Q148) al baseline hanno influenzato la risposta virologica alla settimana 24: no Q148 79%, Q148 + 1 mutazione secondaria 45%, Q148 + ≥ 2 mutazioni secondarie 11%. L'attività dell'OBR non ha impattato sulla risposta terapeutica.
M. Wainberg *(Abstract O233)* ha mostrato la selezione in vitro di 2 mutazioni secondarie per DTG: R236K e H51Y. Queste mutazioni possono conferire resistenza a DTG (R236K + H51Y > R236K), ma contemporaneamente ridurre la fitness virale e spiegare la difficoltà di insorgenza della resistenza a DTG osservata nei trial.

Contributi della coorte ICONA

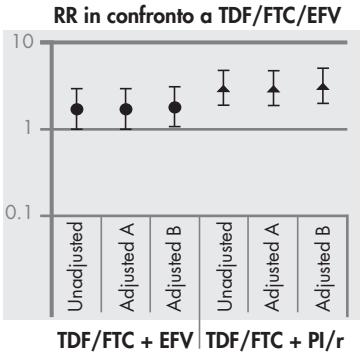
A. Cozzi-Lepri *(Abstract O313)* ha presentato i dati sulla "durability" di regimi terapeutici contenenti TDF/FTC. Tra le diverse analisi presentate (VF > 50 cp/ml, sospensione terapeutica, VF > 200 cp/ml o stop terapia), l'ultima ha indicato: TDF/FTC/EFV 67.5, TDF/FTC + EFV 115.4, TDF/FTC + PI/r 198.5 di tasso/1000 PYFU *(figura 1)*.
La "durability" di TDF/FTC/EFV è stata paragonabile a quella di TDF/FTC + EFV e potenzialmente più lunga di quella di TDF/FTC + PI/r.
M. Lichtner *(Abstract O415)* ha mostrato come la coinfezione con CMV (IgG CMV+) è correlata ad un maggior rischio di eventi non AIDS/morte.

Figura 1. **Rebound virale > 200 copie/ml o stop terapia**

Combinazione	VR/stop	Tasso/1000 PYFU
TDF/FTC/EFV	20	67.5
TDF/FTC + EFV	40	115.4
TDF/FTC + PI/r	193	198.5
Totale	**253**	**156.7**

Switch in TDF/FTC + PI/r
ATZ 15%, DRV 6%, EFV 10%, RAL 10%

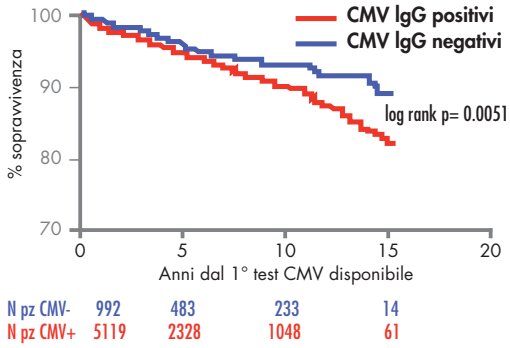
A: età, sesso, nazionalità, modo di transmissione, HCV Ab+, AIDS pregresso, naive a cART, conta CD4 e HIV RNA in terapia.
B: Fattori lista A + conta CD4 al VL ≤ 50, tempo a soppressione, anno di calendario a VL ≤ 50 copie/ml e numero di farmaci falliti.



A. Cozzi-Lepri et al, HIV Drug Therapy, Glasgow 2012

"Presentati i dati della coorte ICONA su durability della HAART, impatto diagnostico del CMV, modifiche della HAART dopo un evento AIDS"

Figura 2. **Analisi KM per eventi non AIDS/decessi**



La stima a 10 anni era 7.4% (95% CI 5-9.7) per CMV- e 10.3% (95% CI 9.0-11.6) per CMV+

M. Lichtner et al, HIV Drug Thertapy, Glasgow 2012

I fattori predittivi degli eventi sono stati: età maggiore, genere femminile e diagnosi di AIDS (IgG-pos vs IgG-neg, p = 0.0051) *(figura 2)*.
A. Cingolani *(Abstract O422)* ha indicato i cambiamenti temporali dell'inizio della terapia antiretrovirale dopo un evento definente l'AIDS (ADE).
E' stato evidenziato un trend significativo dell'inizio della TARV dopo un ADE nei soggetti arruolati > 2009, ancora superiore nei soggetti con un ADE senza terapia specifica. Dopo avere corretto l'analisi per molteplici fattori, l'immunocompromissione severa (CD4 < 100 cellule/mmc) rimane il fattore maggiormente predittivo di un inizio precoce della TARV.

Stefano Rusconi
Divisione Clinicizzata Malattie Infettive, Dipartimento Scienze Biomediche e Cliniche "L. Sacco", Università degli Studi, Milano

Optimizing treatment in HIV[1]

1. Linee Guida Italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1; Luglio 2012
http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1301_allegato.pdf

Malattie indice di HIV: nuove Linee Guida europee

Dei 2.3 milioni di europei con HIV, uno su tre non conosce il proprio stato sierologico e questo fa sì che nei paesi dell'Europa occidentale (dove sono disponibili le terapie più efficaci) il 45-50% dei pazienti venga diagnosticato quando già in una situazione immunologica complessa (late presentation, con CD4 < 350 cellule/mmc).
Una diagnosi tardiva si associa con l'aumento della mortalità e morbidità per HIV, con una risposta inferiore alle terapie e con l'aumento del tesso di trasmissione dell'infezione. In questo senso, la diagnosi precoce rappresenta uno strumento di salute pubblica prioritario.
A questa sfida il Progetto "HIV in Europe-Working Together for Optimal Testing and Earlier Care", nato nel 1997 per migliorare diagnosi e cura precoce dell'HIV nei paesi europei e coordinato dal Copenhagen HIV Programme, ha risposto con la pubblicazione delle prime Linee Guida sulle malattie indice di HIV: "HIV Indicator Conditions: Guidance for Implementing HIV Testing in adults in Healh Care Settings" (disponibili in pdf sul sito www.hiveurope.org).
Le Linee Guida si rivolgono ai medici e in generale alle persone che lavorano o frequentano i centri specialistici in cui il test per HIV non è parte integrante della routine clinica, in modo da spingerle a proporlo al paziente in presenza di numerose malattie. Nel documento vengono riportate le strategie per implementare il ricorso al test HIV sulla base delle malattie indice.

Figura 1. **Malattie AIDS-definenti nelle persone HIV (sec. Classificazione CDC e WHO) in cui è raccomandato fortemente il test per HIV**

Neoplasie
- Cancro della cervice
- Linfoma Non-Hodgkin
- Sarcoma di Kaposi

Infezioni batteriche
- Mycobacterium tuberculosis, polmonare o extrapolmonare
- Mycobacterium avium complex (MAC) o Mycobacterium kansasii, disseminato o extrapolmonare
- Mycobacterium, altre specie o specie non identificate, disseminate o extrapolmonari
- Polmonite, ricorrente (2 o più episodi in 12 mesi)
- Setticemia da Salmonella, ricorrente

Infezioni virali
- Retinite da Cytomegalovirus
- Cytomegalovirus, altra infezione (tranne fegato, milza, ghiandole)
- Herpes simplex, ulcere > 1 mese/bronchite/polmonite
- Leucoencefalopatia multifocale progressiva

Infezioni parassitiche
- Toxoplasmosi cerebrale
- Criptosporidiosi, diarrea, > 1 mese
- Isosporiasi, > 1 mese
- Leishmaniosi disseminata atipica
- Riattivazione della tripanosomiasi americana (meningoencefalite o miocardite)

Infezioni fungine
- Polmonite da Pnemocystis jirovecii
- Candidiasi, orofaringea
- Candidiasi, bronchiale/tracheale/polmonare
- Criptococcosi, extra-polmonare
- Istoplasmosi, disseminata/extra-polmonare
- Coccidiodomicosi, disseminata/extra-polmonare
- Penicilliosi, disseminata

"Questo approccio innovativo al test, spiegano la professoressa **Antonella d'Arminio Monforte**, (tra i coordinatori del progetto), e le dottoresse **Teresa Bini** e **Laura Comi**, potrebbe rappresentare un elemento importante per una migliore strategia di test a livello nazionale.
Target sono, infatti, i medici e gli operatori sanitari che lavorano all'interno di specialità e di setting rilevanti, la metodologia utilizzata è quella sviluppata dallo studio HIDES (HIV Indicator Diseases Across Europe Study), il cui obiettivo è incoraggiare i medici a testare più pazienti sulla base del sospetto della presenza di HIV: se la presenza di HIV è superiore all'1/1000 nei soggetti che presentano queste malattie, esse diventano indice di HIV in quanto l'incidenza è superiore rispetto alla popolazione generale".

"Pubblicate le raccomandazioni per l'esecuzione o l'offerta del test in presenza di patologie indicative di HIV"

Obiettivi delle Linee Guida sono:
- incoraggiare l'inserimento del test per HIV sulla base di malattie indice all'interno delle singole realtà nazionali, considerando la prevalenza di HIV, i programmi per l'implementazione del test e le condizioni sanitarie locali.
- Raccomandare l'utilizzo di strumenti pratici e di approcci educazionali e di aggiornamento dei medici per superare le barriere esistenti e implementare il ricorso al test.

"Il documento indica le strategie per implementare il ricorso al test HIV sulla base delle malattie indice"

Le malattie indice di HIV vengono divise in tre categorie:

- malattie che sono AIDS-definenti nelle persone con HIV *(tabella 1)*
- malattie associate con una prevalenza di HIV non diagnosticato > 0.1% *(tabelle 2* e *3)*
- malattie in cui la mancata identificazione di HIV può avere implicazioni significative per la gestione clinica della persona con HIV.

Il Progetto HIV in Europe ha il merito di avere coinvolto, accanto agli infettivologi, tutti gli altri specialisti che oggi possono raccomandare il test per HIV, sensibilizzandoli ad un risconoscimento precoce delle patologie indice e anche spianando loro la strada da eventuali ostacoli alla richiesta del test: è stato, infatti, dimostrato che il test eseguito di routine per malattie presenti in popolazioni con una prevalenza di HIV superiore allo 0.1% è costo-efficace e ha la potenzialità di migliorare la diagnosi e, quindi, di offrire alle persone con HIV un'opportunità importante per un rapido accesso alle cure.

Raccomandazioni

- A qualsiasi persona (anche in mancanza di diagnosi di HIV) che si presenta alle cure mediche con una malattia indice di AIDS, va raccomandato fortemente il test.

- A qualsiasi persona che si presenta alle cure con una malattia con una prevalenza di HIV superiore allo 0.1%, va raccomandato fortemente il test.

- Nelle malattie indice per le quali la prevalenza di HIV potrebbe superare lo 0.1%, ma in mancanza di evidenze definitive, la raccomandazione è di offrire il test.

- Nelle malattie per le quali la mancata identificazione di HIV può avere un risvolto negativo sull'outcome, il test va offerto per evitare l'ulteriore scadimento delle condizioni immunitarie e per migliorare la risposta alla terapia.

Figura 2. **Malattie associate ad una prevalenza di HIV non diagnosticata ≥ 0.1, in cui è raccomandato fortemente il test per HIV**

- Infezioni a trasmissione sessuale
- Linfoma maligno
- Cancro anale/displasia
- Displasia della cervice
- Herpes zoster
- Epatite B o C (acuta o cronica)
- Malattia simile-mononucleosi
- Leucocitopenia non spiegabile/trombocitopenia di durata > 4 settimane
- Dermatite seborroica/esantema
- Malattia da pneumococco disseminata
- Febbre non spiegabile
- Candidemia
- Leishmaniosi viscerale
- Gravidanza (conseguenze per il feto)

Figura 3. **Altre malattie considerate associate ad una prevalenza di HIV non diagnosticato ≥ 0.1, in cui va offerto il test per HIV**

- Tumore polmonare primario
- Meningite linfocitica
- Leucoplachia orale a cellule capellute
- Psoriasi grave o atipica
- Sindrome di Guillain-Barré
- Mononeurite
- Demenza subcorticale
- Malattia simil sclerosi multipla
- Neuropatia periferica
- Perdita di peso inspiegata
- Linfoadenopatia inspiegata
- Candidiasi orale inspiegata
- Diarrea cronica inspiegata
- Deficit renale inspiegato
- Epatite A
- Polmonite acquisita in comunità
- Candidiasi

Figura 4. **Malattie in cui la mancata identificazione di HIV può avere gravi conseguenze per la gestione clinica della persona in cui va offerto il test per HIV**

- Condizioni che richiedono un'immunoterapia aggressiva:
  - Tumore
  - Trapianto
- Malattia autoimmune trattata con immunoterapia
- Lesioni cerebrali occupanti spazio
- Porpora trombocitopenica idiopatica/trombotica

Epatite B: terapia antivirale, epatocarcinoma e ruolo dei mutanti S

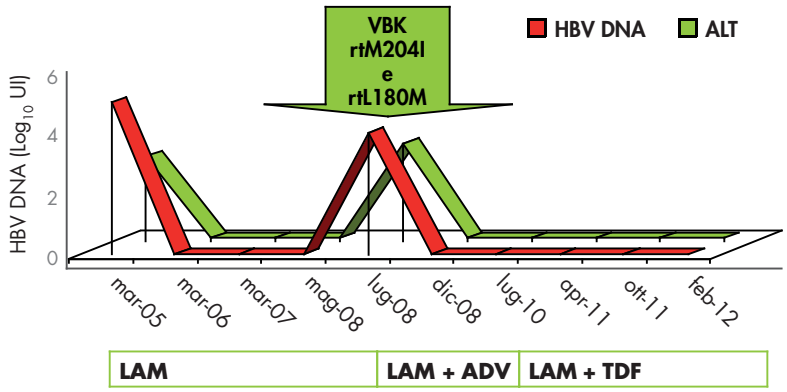
Nell'ultimo decennio la terapia dell'epatite cronica B ha registrato notevoli progressi legati all'avvento di farmaci efficaci nel bloccare la replicazione virale. La nuova strategia si è sviluppata in varie fasi:

- *la prima*, legata a farmaci a barriera genetica bassa o intermedia (lamivudina, adefovir, telbivudina), con conseguente sviluppo di mutazioni in corso di trattamento ed il frequente ricorso a terapie di combinazione necessarie al controllo delle stesse *(modello lamivudina-combo)*;
- *una seconda*, più recente, correlata a farmaci ad alta barriera genetica (entecavir e tenofovir), molto efficaci nel paziente naive e capaci di mantenere una risposta virologica molto prolungata in corso di monoterapia *(modello mono)*.

Entrambi i modelli di terapia antivirale hanno, quindi, modificato notevolmente la storia naturale della malattia da virus B, controllandone l'evoluzione (spesso con notevoli remissioni del quadro istologico) e, in particolare, lo sviluppo di eventi clinici significativi.

L'impatto sullo scompenso clinico si è quindi tramutato in una riduzione di trapianti epatici per epatite B (1), specie per malattia scompensata, con un relativo aumento delle indicazioni per epatocarcinoma (HCC). Inoltre, in caso di neoplasia, l'ottimo compenso clinico legato al trattamento ha portato alcuni gruppi trapiantologici a preferire i trattamenti loco-regionali piuttosto che l'intervento. Molteplici evidenze segnalano, però, aspetti peculiari della carcinogenesi in corso di epatite B, legati al virus e, potenzialmente, alle terapie antivirali (specie nel modello combo, mentre i dati sul modello mono rimangono ancora limitati) (2).

Figura 1. **Risposta alla terapia antivirale**



Caso clinico

Nel novembre 2011 un paziente sardo di 55 anni, portatore di HBV, in buone condizioni generali ed in completo compenso clinico, veniva valutato presso la nostra struttura per una lesione focale epatica di 3 cm nel lobo destro del fegato. La storia familiare evidenziava un fratello portatore del virus B, trattato con successo con interferone negli anni '90. Il paziente aveva ricevuto una diagnosi di epatite cronica anti-HBe positiva all'inizio degli anni '80, con successivi cicli di interferone negli anni '90, risultati inefficaci.

Dal 2005 era stato trattato con lamivudina, manifestando una prima risposta virologica ed una conseguente ripresa virologica dovuta ai noti mutanti legati al farmaco (M204I, L180M) nel 2008.

> ***"Pur disponendo di terapie antivirali efficaci, nei pazienti cirrotici si mantiene il rischio di epatocarcinoma indipendentemente da risposta o resistenza ai farmaci"***

La successiva aggiunta di adefovir nel 2008 (sostituito da tenofovir nel 2010) a lamivudina, portava ad un nuovo controllo della malattia (modello combo) *(figura 1)*.

Il monitoraggio ecografico risultava silente, in presenza d'iniziale ipertensione portale e piccole varici esofagee sino all'aprile 2011.

Nel novembre veniva evidenziata la lesione di 3 cm, con caratteristiche radiologiche intermedie tra l'epato- ed il colangiocarcinoma *(figura 2)*.

Figura 2. **Aspetto radiologico (RMN) della lesione neoplastica (11/2011)**

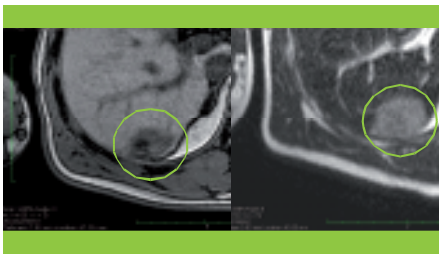
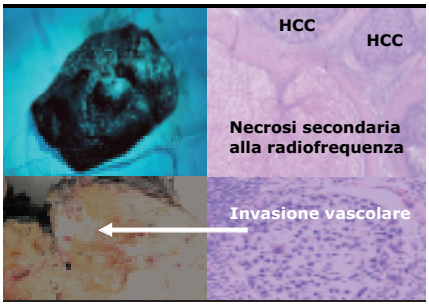
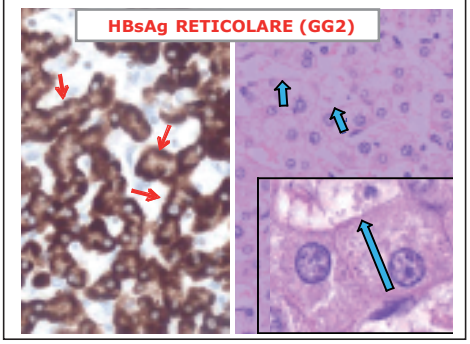


Figura 3. **Revisione chirurgica (03/2012): aspetto macroscopico e microscopico della neoplasia**



"L'accumulo dell'HBsAg mutato determina un pattern istologico e immunoistochimico GG2 e la presenza di mutanti pre-S2 ad effetto oncogenetico"

Figura 4. **Immunoistochimica HBsAg**



Una prima biopsia, eseguita in concomitanza della termoablazione eseguita nel dicembre 2011, risultava negativa.
Il forte sospetto di neoplasia portava a proporre uno stretto monitoraggio e l'esecuzione di una resezione epatica nel marzo 2012, a seguito di evidenza di una rapida evoluzione della neoplasia, con infiltrazione vascolare.
L'esame istologico confermava un epatocarcinoma a cellule chiare, cellule a vetro smerigliato (GG) e infiltrazione vascolare *(figure 3-4)*.
L'immunoistochimica sul parenchima extra-lesionale rilevava la positività per l'antigene core ed in particolare un notevole accumulo di antigene S, con aspetto reticolare nelle cellule GG, correlabile al pattern descritto come GG2 legato alla presenza di mutanti della regione pre-S2 (Wong).
In concomitanza i titoli sierici di HBsAg risultavano bassi (489 UI/ml), la viremia sierica non determinabile e l'alfa-fetoproteina presentava valori 6 volte la norma (42 UI).
Il paziente superava l'intervento ma risultava non candidabile al trapianto per estensione della neoplasia e proseguiva, pertanto, il monitoraggio clinico.

Commento

Il caso riportato dimostra la non infrequente, e per certi versi inaspettata, insorgenza di un epatocarcinoma molto aggressivo in un paziente trattato da tempo e con successo con antivirali.
Questa evenienza è stata ripetutamente segnalata, specie nel modello combo.
In particolare un'analisi sistematica della letteratura (2) ha rilevato:

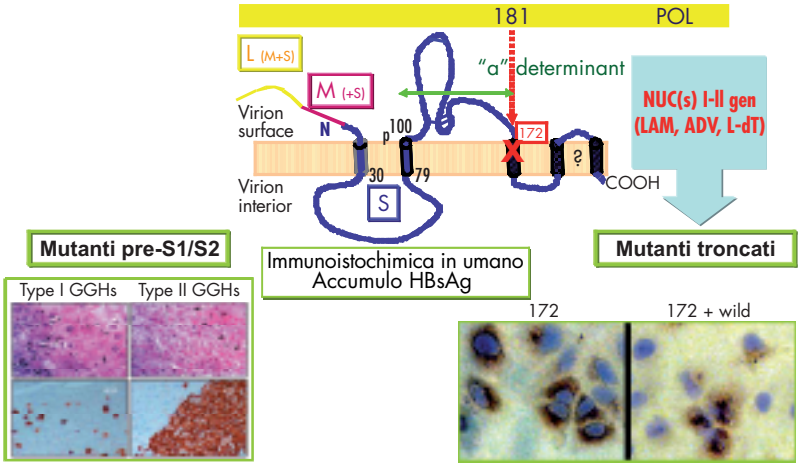
- la concentrazione del rischio di HCC nei pazienti cirrotici, rispetto ai soggetti con epatite cronica, indipendentemente dalla risposta virologica e/o dalla resistenza all'antivirale;
- il mantenimento di un rischio di epatocarcinoma nel paziente cirrotico responsivo alla terapia di prima linea (modello mono, prevalentemente con farmaci di prima fase);
- l'incremento del rischio oncologico nei soggetti cirrotici resistenti alla prima linea di trattamento, indipendentemente dalla risposta virologica alla terapia di salvataggio.

L'attenzione si è quindi concentrata sul potenziale ruolo oncogenetico dei diversi mutanti della regione S, spontanei e/o influenzati dalla terapia antivirale. Il virus B risulta coinvolto nello sviluppo di HCC attraverso diversi meccanismi (3).
Tra questi un ruolo molto importante è attribuito ai mutanti della regione S, il cui effetto oncogenetico sarebbe legato all'accumulo intra-epatocitario dell'antigene mutato dovuto alla

"I mutanti pre-S1/S2 potrebbero essere influenzati da farmaci inducenti la mutazione 181 quando usati in strategia sequenziale"

sua mancata secrezione.
Lo stress ossidativo correlato all'accumulo a livello del sistema reticolo endoteliale si assocerebbe al quadro istologico ed immunoistochimico di GG2 ed ai mutanti pre-S2 (4).
Un analogo meccanismo sarebbe stato, inoltre, dimostrato anche per i mutanti "troncati" legati alla mutazione 172 dell'estremo C terminale della proteina S, influenzata da mutazioni presenti nella regione polimerasi in posizione 181 (5-6).
Entrambe le categorie di mutanti (pre-S1/S2 e troncati) si associano significativamente alla neoplasia, sia nel modello animale che umano (7-8).
Si prospettano, quindi, diversi meccanismi capaci di influenzare i mutanti della regione S, con produzione e accumulo intra-epatocitario dell'antigene.
Queste varianti risultano riferibili:
• all'estremo N-terminale (produzione di small, medium o large HBsAg, legati a mutanti pre-S1 e pre-S2, associati ai noti aspetti istologici ed immunoistochimici GG1 e GG2).
Questi mutanti risultano spontanei, legati ai livelli viremici ed al normale ciclo replicativo e mutageno del virus;
• all'estremo C-terminale (antigeni troncati, come conseguenza dello stop-codon in posizione 172 della regione S, influenzato da mutazioni in posizione 181 della polimerasi). Questi mutanti possono essere influenzati dalla terapia antivirale ed in particolare da farmaci capaci di indurre la specifica mutazione in 181 (anche solo in forma di quasispecie, non determinabile con le tecniche genotipiche commerciali ed in presenza di minimi blip viremici), specie se usati in strategia sequenziale (modello combo) (lamivudina, adefovir, tenofovir, telbivudina) *(figura 5)*.

Figura 5. **Mutanti della regione S, immunoistochimica e carcinogenesi**



Wang, Cancer Sci 2006 — Warner-Locarnini, Hepatol 2008

"Per modificare lo sviluppo di epatocarcinoma nei cirrotici responsivi alla terapia vanno approfondite e indagate diverse strategie, tra cui la strategia mono con gli antivirali più potenti, utilizzati fin dall'inizio nei naive"

Discussione

Il caso descritto e le evidenze riportate dalla vasta letteratura sul ruolo oncogenetico del virus B stimolano la ricerca di strategie capaci di influenzare lo sviluppo di HCC, specie nei pazienti cirrotici responsivi alla terapia antivirale.
Tra queste, oltre al monitoraggio ecografico:
• la valutazione di un diverso impatto della strategia mono, con i farmaci più potenti, utilizzati dall'inizio nei pazienti naive.
I dati oggi disponibili risultano ancora frammentari, ma la prevenzione della cascata di mutazioni primarie o

compensatorie ed in particolare la mancata selezione di mutanti in posizione 181 potrebbe modulare il ruolo dei mutanti "troncati".
In tal senso non esistono segnalazioni di mutanti in questa posizione con entecavir nel paziente naive, mentre il ruolo di tenofovir su queste varianti rimane dibattuto e limitato ai pazienti resistenti ad adefovir in prima linea (8);

- il possibile utilizzo in termini prognostici sullo sviluppo di neoplasia della biopsia epatica al basale (aspetto GG1 e GG2, immunoistochimica e mutanti spontanei) e durante il monitoraggio (analoghi aspetti e mutanti "troncati"), anche in soggetti del tutto responsivi, con possibili influenze sulla tempistica di monitoraggio e sulla terapia;
- il possibile ruolo del titolo di HBsAg circolante e dell'alfa-fetoproteina nel paziente responsivo alla terapia antivirale, come indicatori precoci di evoluzione neoplastica;
- infine, i risultati di un approccio terapeutico aggressivo che porti al completo controllo della neoplasia, della cirrosi e delle varianti virali legate all'infezione cronica da virus B.

Il controllo dei diversi aspetti non è raggiungibile con la sola terapia loco-regionale.
Di conseguenza, in caso di epatocarcinoma in portatori di HBV, anche se responsivi alla terapia ed in buone condizioni cliniche, il trapianto epatico andrebbe considerato, specie in presenza di una storia clinica, di dati virologici e/o di aspetti istologici correlabili alla presenza dei mutanti S, nel tentativo di controllare la rapida evoluzione della neoplasia e la non infrequente uscita dai criteri di trapiantabilità (multifocalità ed infiltrazione vascolare).

"E' importante valutare il ruolo prognostico di pattern GG1 e GG2, immunoistochimica e mutanti spontanei, così come di HBsAg circolante e alfa-fetoproteina nei responsivi, oltre che l'approccio trapiantologico per il controllo di neoplasia, cirrosi e varianti virali correlate all'infezione cronica da HBV"

Alfredo Marzano
Divisione di Gastroepatologia,
Ospedale San Giovanni Battista,
Università di Torino

Riferimenti bibliografici:

1. Kim WR, Terrault NA, Pedersen RA, et al. Trends in waiting list registration for liver transplantation for viral hepatitis in the United States. *Gastroenterology 2009; 137:1680-6.*
2. Papatheodoridis GV, Lampertico P, Manolakopoulos S, et al. Incidence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients receiving nucleos(t)ide therapy: a systematic review. *J Hepatol. 2010; 53(2):348-56.*
3. Brechot C, Kremsdorf D, Soussan P, et al. Hepatitis B virus (HBV)-related hepatocellular carcinoma (HCC): molecular mechanisms and novel paradigms. *Pathol Biol. 2010; 58(4):278-87.*
4. Wang HC, Huang W, Lai MD, et al. Hepatitis B virus pre-S mutants, endoplasmic reticulum stress and hepatocarcinogenesis Cancer Sci. *2006; 97(8):683-8.*
5. Warner N, Locarnini S. The antiviral drug selected hepatitis B virus rtA181T/sW172* mutant has a dominant negative secretion defect and alters the typical profile of viral rebound. *Hepatology. 2008; 48(1):88-98.*
6. Chen CH, Hung CH, Lee CM, et al. Pre-S deletion and complex mutations of hepatitis B virus related to advanced liver disease in HBeAg-negative patients. Gastroenterology. *2007; 133(5):1466-74.*
7. Yeh CT, Chen T, Hsu CW, et al. Emergence of the rtA181T/sW172* mutant increased the risk of hepatoma occurrence in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B. *BMC Cancer. 2011; 11:398.*
8. van Bömmel F, de Man RA, Wedemeyer H, et al. Long-term efficacy of tenofovir monotherapy for hepatitis B virus-monoinfected patients after failure of nucleoside/nucleotide analogues. *Hepatology. 2010; 51(1):73-80.*

Duplice terapia con ATV/r + lamivudina: update dello studio ATLAS

Oggi i recenti progressi della HAART permettono di ottenere in oltre l'80% dei pazienti un controllo duraturo della replicazione virale, con riduzione della mortalità e della morbidità: poiché l'eradicazione di HIV è impossibile da ottenere, la terapia deve essere continuata a tempo indefinito, con il possibile sviluppo di problematiche di tossicità d'organo e aumento dei costi sanitari: tra le strategie di ottimizzazione della terapia antiretrovirale raccomandate delle recenti Linee Guida Italiane (1), la riduzione del numero dei farmaci antiretrovirali appare un'opzione razionale in alcune condizioni, come la documentata tossicità, la presenza di effetti collaterali, la prevenzione della tossicità a lungo termine, eccetera). Tra queste strategie, la duplice terapia basata sui PI/r + lamivudina, è promettente nel raggiungimento e nel mantenimento della soppressione virologica e potrebbe, quindi, essere considerata in un contesto di semplificazione schematica, nei pazienti stabilmente virosoppressi da almeno 6 mesi, HbsAg negativi, senza precedenti fallimenti terapeutici a PI e 3TC o FTC (1).

Lo studio ATLAS (ATazanavir and LAmivudine Simplification study) è uno studio pilota di semplificazione della terapia antiretrovirale, condotto presso l'Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma in 40 pazienti, che ha cercato di rispondere all'esigenza clinica di ridurre la tossicità dei farmaci antiretrovirali [in particolare gli inibitori nucleosidici e nucleotidici della trascrittasi inversa (NRTI)] nel lungo termine, mantenendo alti livelli di efficacia.

Nello studio, i pazienti dovevano essere in trattamento con uno schema contenente ATV/r da almeno 3 mesi, avere la viremia non rilevabile (<50 copie/ml) in almeno 2 misurazioni consecutive separate tra loro da almeno 3 mesi, CD4 > 200 cellule/mmc da almeno 6 mesi, senza precedenti fallimenti a trattamenti contenenti 3TC o PI/r o assenza di mutazioni a 3TC o ATV in caso di fallimento a schemi contenenti altri antiretrovirali, non assumere inibitori di pompa protonica, non essere in gravidanza né pianificarla e, infine, non essere coinfetti con il virus HBV (2, 3).

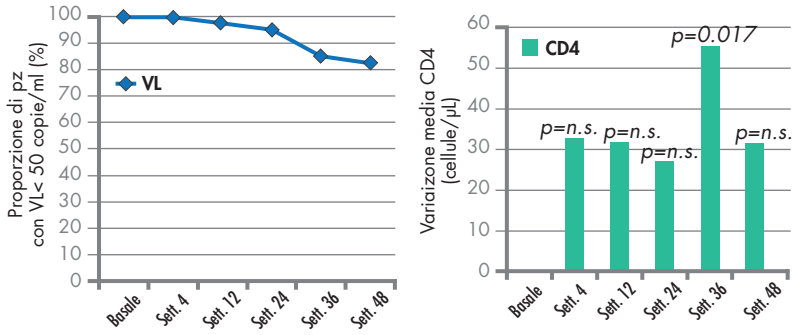
Il protocollo prevedeva la semplificazione a 3TC 300 mg al giorno + ATV/r 300/100 mg al giorno e visite di controllo a 4, 12, 24, 36 e 48 settimane dalla visita basale. Alla visita basale e alla settimana 48 erano previste, oltre alla routine, valutazione neuropsicologica, DEXA, misurazione dello spessore medio dell'intima carotidea, valutazione ecografica dello spessore del tessuto adiposo sottocutaneo a livello del volto e degli arti superiore ed inferiore e questionari per la valutazione di aderenza, sintomi e qualità della vita. Nel caso fossero riscontrati 5 fallimenti virologici (VF, 2 viremie consecutive > 50 copie/ml o una >1000 copie/ml) su 40 pazienti (12.5%, il 2.5% in più rispetto al tasso di fallimento atteso con il gold standard, che è del 10% circa) era prevista l'interruzione dello studio.

I risultati

Alla fine delle 48 settimane era stato osservato un solo VF (alla settimana 48) in una paziente non aderente, con concentrazione plasmatica di ATV non rilevabile ed assenza di mutazioni di resistenza. Altri 3 pazienti sono usciti precocemente dallo studio, una per gravidanza (settimana 4), una dece-

"La semplificazione alla dual therapy in pazienti virosoppressi mantiene i risultati viroimmunologici"

Figura 1. **Andamento dei parametri viroimmunologici nello studio ATLAS (follow up a 48 settimane) (ITT)**

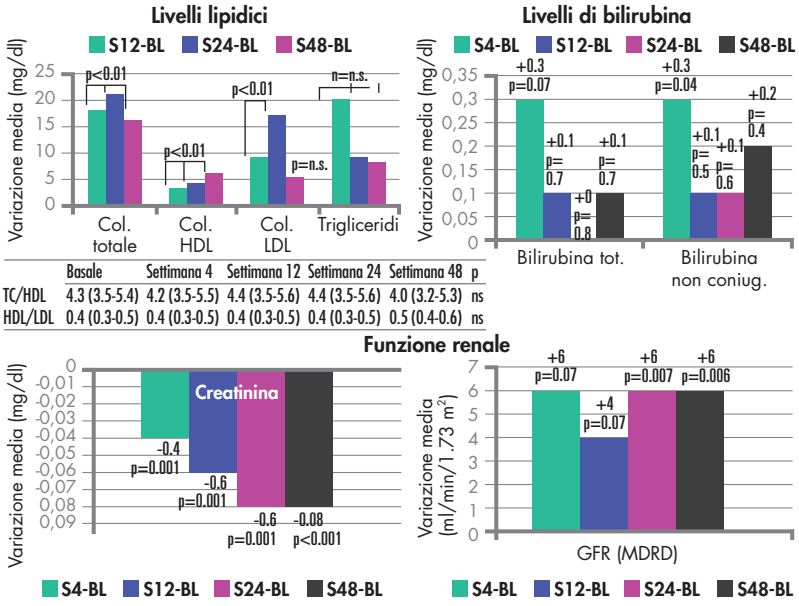


	Basale	Sett. 4	Sett. 12	Sett. 24	Sett. 36	Sett. 48
N VL disponibile	40	40	39	38	37	37
N VL<50 c/ml	40	40	39	38	34	34

De Luca A et al, ICAR 2011, CO 44

"L'analisi del profilo di sicurezza dimostra la fattibilità della nuova strategia di semplificazione schematica"

Figura 2. **Modifiche nei livelli di lipidi e bilirubina e nella funzionalità renale nello studio ATLAS (follow up a 48 settimane)**



	Basale	Settimana 4	Settimana 12	Settimana 24	Settimana 48	p
TC/HDL	4.3 (3.5-5.4)	4.2 (3.5-5.5)	4.4 (3.5-5.6)	4.4 (3.5-5.6)	4.0 (3.2-5.3)	ns
HDL/LDL	0.4 (0.3-0.5)	0.4 (0.3-0.5)	0.4 (0.3-0.5)	0.4 (0.3-0.5)	0.5 (0.4-0.6)	ns

duta per emorragia cerebrale e successivo infarto del miocardio (settimana 24, paziente di 62 anni ad alto rischio cardiovascolare, ipertesa e con pregresso trauma cranico da aggressione con esiti malacici, evento non ritenuto associato al trattamento) ed un paziente con livelli inadeguati di ATV/r (settimana 24, viremia persistentemente non rilevabile pur non avendo modificato il trattamento anche dopo l'uscita dallo studio). Non sono state osservate variazioni di rilievo dei CD4 nelle 48 settimane *(figura 1)*. Si sono, inoltre, verificati altri 5 eventi avversi seri: una crisi ipertensiva e 4 coliche renali (2 tra la settimana 4 e la 12, 1 tra la 24 e la 36 ed 1 poco dopo la 36) (4).

Alla fine delle 48 settimane sono stati osservati significativi incrementi del colesterolo totale (CT), ma non del rapporto CT/HDL o HDL/LDL (5), una significativa riduzione della creatinina ed un significativo incremento della filtrazione glomerulare (MDRD).

La bilirubina non aumentava significativamente alla settimana 48 *(figura 2)*. Non sono stati osservati cambiamenti significativi nelle concentrazioni plasmatiche di ATV né nell'aderenza autoriportata, mentre sono stati riscontrati miglioramenti significativi nei punteggi relativi alla salute fisica e mentale generale.

Alla valutazione neuropsicologica non sono state osservate variazioni significative della scala della depressione o della performance, ad eccezione di miglioramenti nei compiti che valutavano l'attenzione e le funzioni esecutive (Trail B: p = 0.002; Stroop test time: p = 0.007; backward spatial span: p = < 0.001). Anche il numero totale delle prove patologiche era significativamente ridotto (p = 0.004).

Questo studio ha dimostrato la fattibilità della strategia di semplificazione proposta, che attualmente è in corso di valutazione in un trial clinico multicentrico controllato randomizzato.

Simona Di Giambenedetto
Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Riferimenti bibliografici:

1. Linee Guida Italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1 Luglio 2012. *Disponibile all'indirizzo http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1793_allegato.pdf.*
2. De Luca A, Bracciale L, Doino M, et al. Safety and efficacy of treatment simplification to atazanavir/ritonavir plus lamivudine in patients on two NRTIs plus atazanavir/ritonavir with optimal virologic control: 24 weeks results from a pilot study (atazanavir and lamivudine simplification study, ATLAS). *XVIII IAC, Vienna 2010, THLBB207.*
3. De Luca A, Doino M, Fabbiani M, et al. Treatment simplification to Atazanavir/ritonavir plus Lamivudine qd in patients on two NRTIs plus Atazanavir/ritonavir with optimal virologic control: 48 weeks safety and efficacy results from a pilot study (Atazanavir and Lamivudine Simplification Study, ATLAS). *III ICAR 2011, Firenze, 2011, CO 44.*
4. Fabbiani M, Bracciale L, Doino M, et al. Tenofovir discontinuation could predispose to urolithiasis in atazanavir-treated patients. *J Infect. 2011 Apr; 62(4):319-21.*
5. Fabbiani M, Bracciale L, Doino M, et al. Lipid-lowering effect of tenofovir in HIV-infected patients. *JAC. 2011 Mar; 66(3):682-3.*

Con l'adesione del Presidente della Repubblica

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**

Congress web site
www.eradication2013.com

Scientific Coordinators

Antonella d'Arminio Monforte
University of Milan, San Paolo Hospital, 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, Consiglio Superiore di Sanità, Rome, Italy

Mauro Moroni
Vice-President National Commission to Fight HIV, Rome, Italy

Scientific Secretariat

Giulia Marchetti
University of Milan, San Paolo Hospital, Italy

Silvia Nozza
University Vita-Salute, San Raffaele, Milan, Italy

Valentina Svicher
University of Tor Vergata, Rome, Italy

Scientific Committee

Massimo Andreoni (Rome, I)
Gioacchino Angarano (Bari, I)
Guido Antonelli (Rome, I)
Massimo Clementi (Milan, I)
Mario Clerici (Milan, I)
Andrea Cossarizza (Modena, I)
Giovanni Di Perri (Turin, I)
Barbara Ensoli (Rome, I)
Giuseppe Ippolito (Rome, I)
Stefano Vella (Rome, I)

Endorsements

Ministero della Salute
Istituto Superiore di Sanità
Agenzia Italiana del Farmaco
Università degli Studi, Milan
Università Vita-Salute San Raffaele, Milan
Università degli Studi Tor Vergata, Rome
National Institute for Infectious Diseases "Lazzaro Spallanzani", Rome
Azienda Ospedaliera San Paolo, Polo Universitario, Milan
Provincia di Milano
Fondazione **AVIRALIA**
Fondazione **ICONA**
SIV, Società Italiana di Virologia
SIVIM, Società Italiana di Virologia Medica
ANLAIDS, Associazione Nazionale per la lotta contro l'AIDS
ARCIGAY
Associazione **NADIR**
LILA, Lega Italiana per la Lotta contro l'AIDS
NPS Italia, Network Persone Sieropositive

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: