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

www.readfiles.it

ReAdfiles

TRIMESTRALE DI AGGIORNAMENTO MEDICO
MARZO 2013 ANNO 14

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

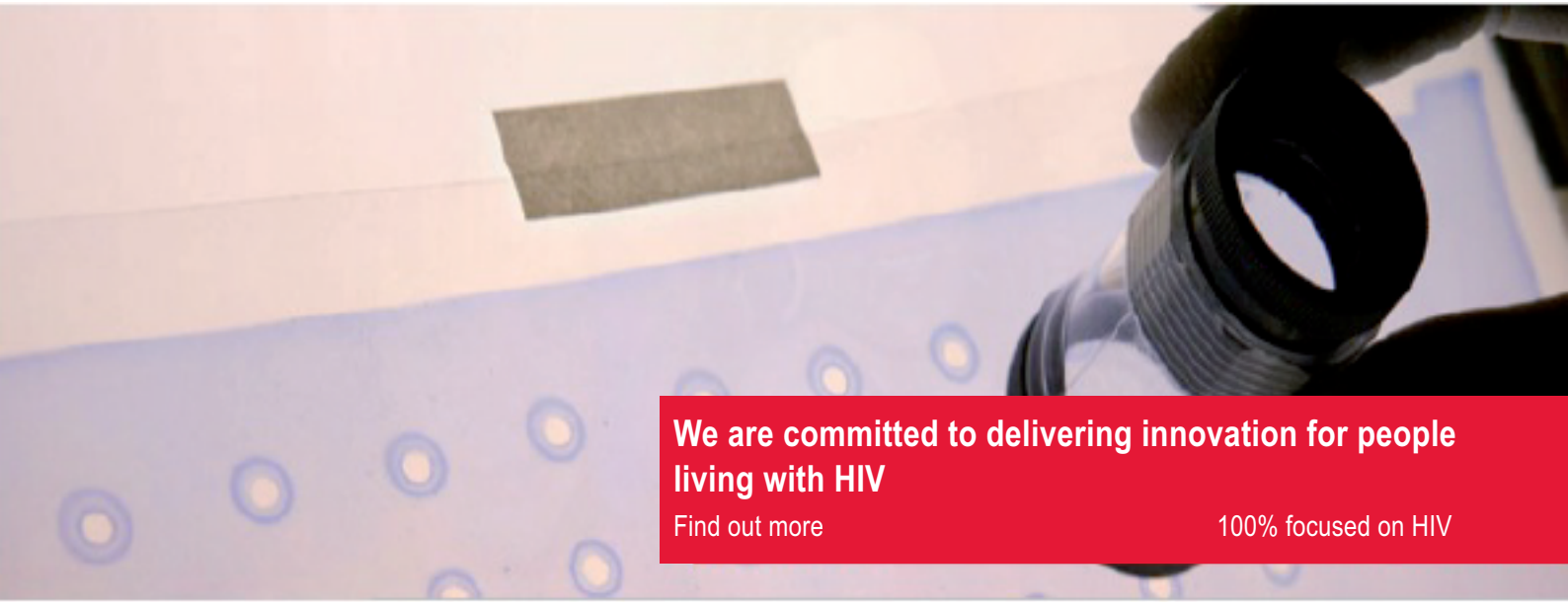
2012: i migliori articoli in HIV e Virus Epatitici

TOP TEN IN HIV/AIDS:
focus su nuovi farmaci e nuove strategie terapeutiche nel paziente HIV
pagina 9

TOP TEN IN VIRUS EPATITICI:
nuove prospettive nella diagnosi e gestione specialistica quotidiana di epatite B e C
pagina 30

HIV CURE AND ERADICATION: A FEASIBLE OPTION?
Primo workshop internazionale sulla cura e l'eradicazione di HIV
pagina 54

ONE HUNDRED PER CENT DEDICATED TO HIV MEDICINES AND RESEARCH, FOCUSED ON THE NEEDS OF THOSE AFFECTED BY HIV, AND COMMITED TO INNOVATION



ViiV Healthcare

Top Ten HIV

pag. 9

1. All-cause mortality in treated HIV-infected adults with CD4 ≥ 500/mm^3 compared with the general population: evidence from a large European observational cohort collaboration.
   Lewden C et al. ***Commento di A. De Luca***
2. Co-formulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine and tenofovir versus co-formulated efavirenz, emtricitabine and tenofovir for inital treatment of HIV-1 infection: a randomised, double-blind, phase 3 trial, analysis of results after 48 weeks.
   Sax PE et al.
   Co-formulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate versus ritonavir-boosted atazanavir plus co-formulated emtricitabine and tenofovir disproxil fumarate for inital treatment of HIV-1 infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial.
   DeJesus E et al. ***Commento di A. Castagna***
3. The MONET trial: week 144 analysis of the efficacy of darunavir/ritonavir (DRV/r) monotherapy versus DRV/r plus two nucleoside reverse transcriptase inhibitors, for patients with viral load < 50 HIV-1 RNA copies/ml at baseline.
   Arribas JR et al. ***Commento di A. Antinori***
4. Once daily dolutegravir (S/GSK1349572) in combination therapy in antiretroviral-naïve adults with HIV: planned interim 48 week results from SPRING-1, a dose ranging, randomized, phase 2b trial.
   van Lunzen J et al. ***Commento di S. Rusconi***
5. Impact of multi-targeted antiretroviral treatment on gut T cell depletion and HIV reservoir seeding during acute HIV infection.
   Ananworanich J et al. ***Commento di C. Balotta***
6. Stimulation of HIV-1-specific cytolytic T lymphocytes facilitates elimination of latent viral reservoir after virus reactivation.
   Shan L et al. ***Commento di L. Palmisano***
7. Ultrasensitive assessment of residual low-level HIV viremia in HAART-treated patients and risk of virological failure.
   Maggiolo F et al. ***Commento di S. Lo Caputo***
8. Body composition changes after switching from protease inhibitors to raltegravir: SPIRAL-LIP substudy.
   Curran A et al. ***Commento di M. Borderi***
9. Coagulation biomarkers predict disease progression in SIV-infected nonhuman primates.
   Pandrea I et al. ***Commento di G. Marchetti***
10. Antiretroviral prophylaxis for HIV prevention in heterosexual men and women.
    Baeten JM et al. ***Commento di C. Mussini***

Top Ten VIRUS EPATITICI

pag. 30

1. Measurement of spleen stiffness to evaluate portal hypertension and the presence of esophageal varices in patients with HCV-related cirrhosis.
   Colecchia A et al. ***Commento di A. Colecchia***
2. Close monitoring of hepatitis B surface antigen levels helps classify flares during peginterferon therapy and predicts treatment response.
   Sonneveld MJ et al. ***Commento di M. Rizzetto***
3. Presence of precore and core promoter mutants limits the probability of response to peginterferon in hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B.
   Sonneveld MJ et al. ***Commento di P. Lampertico***
4. Two distinct subtypes of hepatitis B virus-related acute liver failure are separable by quantitative serum immunoglobulin M anti-hepatitis B core antibody and hepatitis B virus DNA levels.
   Dao DY et al. ***Commento di M. Brunetto***
5. Clinical relevance of detectable but not quantifiable hepatitis C virus RNA during Boceprevir or Telaprevir treatment.
   Harrington PR et al. ***Commento di M. Levrero***
6. Genome-wide association study identifies variants associated with progression of liver fibrosis from HCV infection.
   Patin E et al. ***Commento di V. Di Marco***
7. IL28B alleles associated with poor hepatitis C virus (HCV) clearance protect against inflammation and fibrosis in patients infected with non-1 HCV genotypes.
   Bochud P-Y et al. ***Commento di R. Bruno***
8. Genome-wide survey of recurrent HBV integration in hepatocellular carcinoma.
   Sung WK et al. ***Commento di G. Raimondo***
9. Chronic hepatitis C virus infection increases mortality from hepatic and extrahepatic diseases: a community-based long-term prospective study.
   Lee M-H et al. ***Commento di G. Taliani***
10. Liver transplantation for HBV-related cirrhosis in Europe: an ELTR study on evolution and outcomes.
    Burra P et al. ***Commento di P. Burra***

Congress report

pag. 54

Highlights

pag. 56

www.readfiles.it

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

TRIMESTRALE DI AGGIORNAMENTO MEDICO
MARZO 2013 - ANNO 14

ISBN: 9788887052695

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;* 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: 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** 2013 - Tutti i diritti di riproduzione, traduzione
e adattamento parziale o totale, con qualunque mezzo, sono riservati.

2012: i migliori articoli in **HIV** e **Virus Epatitici**

A cura di ***Mauro Moroni*** *e* ***Mario Rizzetto***

Il primo fascicolo dell'anno di ReAd Files è ormai tradizionalmente dedicato alla raccolta sintetica e selezionata di quanto la Comunità scientifica internazionale ha prodotto nell'anno precedente, i lavori più significativi in tema di HIV e di infezioni da virus epatitici, destinati a rappresentare anche in futuro una pietra miliare nei vari aspetti delle singole infezioni.

Infezione da HIV

Nell'ambito della *patologia HIV-correlata*, le pubblicazioni scelte, tra la vasta produzione scientifica che ha visto la luce nel 2012, coprono aspetti rilevanti ed attuali.
Il lavoro di *Lewden et al* indaga il tema della mortalità per ogni causa non indipendente da HIV in soggetti trattati e con CD4 > 500 cellule/mmc. L'end point è rappresentato da un dato che può a ragione essere definito molto forte: tutte le cause di morte. Lo studio è reso possibile dall'esistenza di coorti osservazionali europee che confluiscono in un'ampia coorte collaborativa sovranazionale. È questa un'ulteriore conferma che gli studi di coorte sono oggi destinati ad assumere un ruolo sempre più rilevante.

La scelta della più opportuna terapia di esordio è considerata una tra le tappe più strategiche e di maggior peso per l'intero percorso terapeutico della persona HIV+. Da una iniziale scelta corretta deriva il buon rapporto del paziente con la terapia, la giusta "alleanza" con il medico, la rapida soppressione della replicazione virale, la tollerabilità dei farmaci.
Le coformulazioni rappresentano un'importante innovazione farmacologica in grado di migliorare l'adesione alla prescrizione e l'efficacia a lungo termine.
I lavori di *De Jesus et al* e di *Sax et al* descrivono i risultati di due studi controllati, in doppio cieco e di fase 3, con l'impiego di coformulazioni innovative in soggetti naive per farmaci antiretrovirali. La semplificazione della terapia ha rappresentato da sempre un obiettivo irrinunciabile. Il circuito scarsa adesione-emergenza di mutazioni correlate alla resistenza-fallimento virologico, trova uno dei rimedi nella semplificazione delle prescrizioni.

Anche lo studio MONET di *Arribas et al* indaga la possibilità di "semplificare" la terapia (fase di mantenimento) dopo aver ottenuto stabilmente la soppressione della replicazione virale con un regime a tre farmaci. Darunavir potenziato con ritonavir è stato utilizzato in monoterapia. L'obiettivo mira alla riduzione del numero di compresse, costi ed effetti avversi.
Il numero di pazienti arruolati è significativo ed il tempo di osservazione protratto a 144 settimane.
I risultati ottenuti valutati in termini di "non inferiorità" rispetto al braccio di controllo trattato con regimi HAART sono fondamentalmente favorevoli ma meritano l'ampia discussione riportata nella pubblicazione. Le conclusioni dello studio sono, quindi, importanti sia in quanto aprono favorevoli spazi per le strategie di semplificazione, sia in quanto confermano come il dato statistico, lungi dal rappresentare una sorta di dogma, è utile e indispensabile solo come base di partenza per rigorose analisi ed interpretazioni.

Van Lutzen et al riportano i dati dello studio SPRING-1, uno studio di fase 2b che prevede l'impiego di un antiretrovirale innovativo, dolutegravir, in monodose giornaliera. La monodose e le coformulazioni stanno alla base delle strategie di semplificazione.

L'eradicazione resta l'obiettivo primario della ricerca, oggi remoto ma non più considerato irraggiungibile. Gli ostacoli sono numerosi e apparentemente insuperabili, tra questi l'inviolabilità dei cosiddetti serbatoi e la conseguente viremia residua che li autoalimenta. Ai serbatoi sono dedicati i lavori di *Ananworanich et al* e di *Shan et al*.
Il primo riporta l'impatto di un trattamento indirizzato su più bersagli nel condizionare l'entità del serbatoio intestinale in corso di infezione acuta. Lo studio prende in considerazione una situazione clinica del tutto particolare e marginale e si limita a considerare un solo serbatoio, anche se di crescente interesse. Ha tuttavia il merito di dimostrare la possibilità di intervanto sulla dimensione della carica virale di un serbatoio. Il secondo articolo rappresenta un ulteriore contributo all'effettiva possibilità di facilitare l'eliminazione di cellule latentemente infette, stimolando sottopopolazioni linfocitarie citotossiche. Entrambi i lavori concorrono ad aprire prospettive di intervento per la riduzione dei serbatoi virali.

Optimizing treatment in HIV[1]

GILEAD

STR
Single-Tablet Regimens

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

L'end point virologico accettato come espressione di successo delle terapie ARV, ha subito nel tempo ampie modifiche a favore di un numero di copie virali per ml sempre più restrittive. Gli attuali valori di 50 o 37 copie/ml sono il risultato della potenza dei farmaci e si discostano drammaticamente dalle 500 o 250 copie/ml degli anni '90.
L'approfondimento del significato clinico della viremia residua rappresenta un legittimo impegno della ricerca, cui il lavoro di *Maggiolo et al* fornisce una prima significativa risposta. L'ottenimento di livelli di viremia residua < 3 copie/ml correla, infatti, in una casistica sufficientemente ampia, con una significativa riduzione dei fallimenti virologici.
I lavori di *Curran et al* e di *Pandrea et al* affrontano due aspetti relativi alla tossicità dei farmaci antiretrovirali e agli eventi avversi. La lipodistrofia rimane uno degli aspetti più negativamente avvertiti dalle persone con HIV. Con l'abbandono di alcune molecole, il problema è oggi meno acuto ma il protrarsi indefinito del trattamento ARV non può non riproporlo tra i possibili futuri effetti avversi.
Lo studio SPIRAL-LIP dimostra la possibilità di ridurre il rischio di lipodistrofia, personalizzando la terapia con l'utilizzo dell'inibitore delle integrasi sia come terzo farmaco che come backbone.
Anche la patologia cardiovascolare rimane un problema attuale, figurando tra le prime cause di morte non HIV-correlate. Mancano tuttora marcatori predittivi specifici e sensibili in grado di monitorare il rischio.
Lo studio di *Pandrea et al* descrive un modello animale infettato da SIV e documenta il ruolo predittivo di alcuni marcatori di coagulazione e marcatori di attivazione immune e traslocazione microbica. Si tratta di interazioni complesse che si ritiene oggi siano alla base del danno vascolare.

Baeten et al hanno firmato, infine, uno dei lavori scientifici che più ha suscitato interesse anche mediatico nel 2012. Gli autori dimostrano l'effetto protettivo di TDF e TDF/FTC nella prevenzione pre-esposizione della trasmissione dell'infezione tra maschi e femmine eterosessuali. Il dato scientifico è sicuramente rilevante e lascia intravedere ulteriori possibilità di contenimento dell'epidemia. L'applicazione pratica ha suscitato legittime perplessità circa la concreta fattibilità per le possibili conseguenze di un uso scorretto e per le ricadute sull'ecosistema virale nella sua totalità.
I dati riportati dimostrano comunque che TDF e TDF/FTC "proteggono" dall'infezione maschi e femmine eterosessuali e questo è un dato che non potrà essere ignorato.

Infezioni da virus epatitici

Nell'ambito delle infezioni da virus epatitici parte dei lavori sono stati scelti per il loro risvolto clinico nella diagnostica e gestione specialistica quotidiana dell'epatite B e C.

La misura dell'elasticità del fegato con il Fibroscan è ormai routine nella pratica epatologica. *Colecchia et al* estendono l'uso della metodica alla misura dell'elasticità splenica, suggerendo che l'aumento della rigidità della milza possa fornire un indice numerico del grado di ipertensione portale e dell'entità delle varici esofagee associate alla cirrosi da HCV.

Spesso durante la terapia con Peg-IFN le transaminasi si alzano; il dilemma è se ciò sia dovuto ad un'azione terapeutica dell'IFN che modula l'immunità o ad una riaccensione dell'infezione virale, che implica la non risposta alla terapia. Lo studio di *Sonneveld et al* suggerisce che il dosaggio quantitativo dell'HBsAg, insieme all'HBV DNA, è utile nel discriminare le "host-flares" prognosticamente favorevoli, dalle "virus flare" prognosticamente sfavorevoli.

Un altro studio di *Sonneveld et al* indica che la risposta al Peg-IFN nell'epatite HBeAg positiva dipende in parte dal tipo di popolazione virale prevalente. Quando è prevalsa all'origine la popolazione wild-type la sieroconversione ad anti-HBe è stata superiore rispetto ai pazienti in cui prevalevano popolazioni mutate nel pre-core e nel basal-core promoter. La valutazione della popolazione virale prevalente può fornire indicazioni prognostiche utili sull'efficacia del Peg-IFN nell'epatite cronica HBeAg positiva.
La distinzione tra epatite acuta B primaria ed esacerbazione di un'infezione cronica da HBV può essere difficile quando non è nota una precedente storia di HBV. *Dao et al* evidenziano che il titolo dell'anticorpo IgM anti-HBc è importante in quanto

nel loro studio i titoli sono stati mediamente molto più alti nelle vere forme acute che nelle riaccensioni epatiche in infezioni croniche. La titolazione dell'IgM anti HBc può, dunque, provvedere un valido discriminante diagnostico.

Un test "negativo" per HCV RNA nel siero può essere espresso sotto forma del limite di quantificazione del genoma virale (LLOQ= lower limit of plasma quantitativo) o sotto forma di limite di determinabilità dell'HCV RNA (LOD). Nel primo caso il virus è ancora determinabile nel siero ma sotto la soglia LLOQ, nel secondo caso il virus non è più rintracciabile. Lo studio di *Harrington et al* indica che nei pazienti in terapia con boceprevir e telaprevir, un test sotto il limite inferiore di determinazione ma ancora quantificabile (LLOQ) comporta risposta virologica inferiore rispetto ai pazienti con virus non determinabile (LOD). L'esatta definizione di un test HCV RNA "negativo" è indispensabile alla gestione del paziente con epatite cronica C in terapia.

Altri studi sono stati, invece, selezionati per la loro importanza in un nuovo approccio genetico alle epatopatie.
Il rischio dell'instaurarsi e della progressione della fibrosi in corso di infezione da HCV è variabile e ciò ha fatto ipotizzare una suscettibilità individuale su base genetica nel determinismo dell'evoluzione clinica dell'infezione. Il lavoro di *Patin et al* studia quest'aspetto ed in una ricerca di Genome Wide Association gli autori hanno identificato 7 geni associati con la progressione della fibrosi, costruendo uno score in grado di predire l'evoluzione alla cirrosi.

La determinazione dell'IL28B è divenuta popolare per evidenziare le probabilità di risposta alla terapia antivirale. Il lavoro di *Bochud et al* suggerisce che l'accertamento di questo polimorfismo è anche importante per predire un minor rischio di progressione alla fibrosi, soprattutto nei pazienti con genotipo HCV non 1.

Lo studio di *Sung et al* chiarisce inequivocabilmente come l'integrazione del DNA dell'HBV nel genoma dell'ospite accompagna e forse determina lo sviluppo di epatocarcinoma. Inaspettatamente il lavoro evidenzia anche che l'integrazione virale comporta l'attivazione di geni dell'ospite. L'analisi dei siti di integrazione potrebbe fornire importanti informazioni prognostiche sullo sviluppo dell'epatocarcinoma.

Gli ultimi due lavori presentano, infine, dati interessanti da studi di popolazione: nello studio di *Lee et al* si dimostra con modalità prospettica e popolazionistica allargata, che nei soggetti HCV positivi vi è un aumento di mortalità non solo per cause epatiche ma anche per cause extraepatiche quali neoplasie di varia natura e malattie cerebrali. L'associazione è proprio con il virus C; nei soggetti anti HCV positivi senza HCV RNA i tassi di mortalità sono sovrapponibili a quelli anti HCV negativi.
Lo studio di *Burra et al* dimostra l'eccellente risultato del trapianto epatico per l'epatite B in Europa. La ricorrenza dell'epatite B nel trapianto non è più un problema e sopravvivenza e qualità di vita dei pazienti sono oggi ottime.

Mortalità per ogni causa in adulti HIV-infetti con CD4 > 500/mmc in confronto alla popolazione generale: evidenza da una ampia coorte osservazionale collaborativa europea

All-cause mortality in treated HIV-infected adults with CD4 ≥ 500/mm³ compared with the general population: evidence from a large European observational cohort collaboration.
The Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe (COHERE) in EuroCoord, Lewden C, Bouteloup V, De Wit S, Sabin C, Mocroft A, Wasmuth JC, van Sighem A, Kirk O, Obel N, Panos G, Ghosn J, Dabis F, Mary-Krause M, Leport C, Perez-Hoyos S, Sobrino-Vegas P, Stephan C, Castagna A, Antinori A, d'Arminio Monforte A, Torti C, Mussini C, Isern V, Calmy A, Teira R, Egger M, Grarup J, Chêne G. *Int J Epidemiol. 2012; 41(2):433-45.*

EXTENDED ABSTRACT

Il lavoro, frutto della collaborazione multi-coorte europea COHERE, cui contribuiscono anche le principali coorti italiane, va ad esplorare il tasso di mortalità di pazienti adulti HIV in terapia rispetto a quello della popolazione generale di pari età. L'ampiezza del campione (oltre 80.000 pazienti) ha permesso di verificare l'impatto dei diversi livelli di CD4 raggiunti in gruppi di pazienti distinti in rapporto al genere, all'età, al gruppo di trasmissione ed allo stadio clinico.

L'efficacia della cART, ha infatti reso per la prima volta concepibile nelle persone con HIV il raggiungimento di una sopravvivenza simile a quella della popolazione senza infezione. Diversi studi avevano già suggerito questa possibilità ma mancava uno ampio studio europeo che ne definisse con maggiore precisione le circostanze. Soprattutto, era necessario esplorare il ruolo del raggiungimento di CD4 superiori alle 500 cellule/mmc, ritenuto un indice di normalità del sistema immunitario, in diversi sottogruppi di pazienti. Nella casistica globale, il tasso standardizzato di mortalità (SMR) è risultato superiore di 4,2 volte (IC 95% 3,5-5,2) rispetto a quello della popolazione generale di pari età e sesso. Questo tasso tuttavia si avvicinava a quello della popolazione generale nei pazienti con > 60 anni. Soprattutto, lo SMR di pazienti con conte dei CD4 attuali > 500, si avvicinava maggiormente all'unità, ossia la mortalità era simile a quella della popolazione generale (1,5; IC 95% 1,2-1,8), in particolare nella popolazione maschile che aveva superato tale soglia da > 3 anni (SMR 1,0; IC 95% 0,8-1,4). Un eccesso di mortalità persisteva nella popolazione appartenente ai tossicodipendenti per via endovenosa (TDEV) (SMR 13,1 IC 95% 10,5-16,5), anche con CD4 attuali > 500, benché tendesse a ridursi con il tempo passato sopra tale soglia. Di converso, la popolazione maschile appartenente agli altri gruppi di trasmissione, con CD4 attuali > 500, presentava un tasso di mortalità sovrapponibile a quello della popolazione generale, mentre nella popolazione femminile non TDEV, per ottenere un tasso di mortalità sovrapponibile a quello delle popolazione generale femminile bisognava ottenere dei CD4 > 500 per almeno 3 anni. Tuttavia, le donne con meno di 40 anni, non riuscivano mai a raggiungere tassi di mortalità sovrapponibili a quelli delle pari età senza HIV, anche con CD4 elevati. Infine, una storia di diagnosi di AIDS peggiorava i tassi di mortalità in tutti i gruppi di trasmissione ed a tutte le età, anche dopo aver raggiunto CD4 attuali > 500 ***(figura 1)***.

"Oggi negli HIV la sopravvivenza è simile alla popolazione senza HIV e legata a recupero immune, sesso e stato clinico"

Commento

Il dato di un eccesso di mortalità nel gruppo TDEV indica una maggiore fragilità, che può almeno in parte essere spiegata da un eccesso di alcune coinfezioni (HCV, alcune infezioni batteriche invasive), oltre che dall'aumentata mortalità e minore aderenza terapeutica dovute a determinati comportamenti, e sottolinea l'importanza della prevenzione dell'HIV in tale categoria.

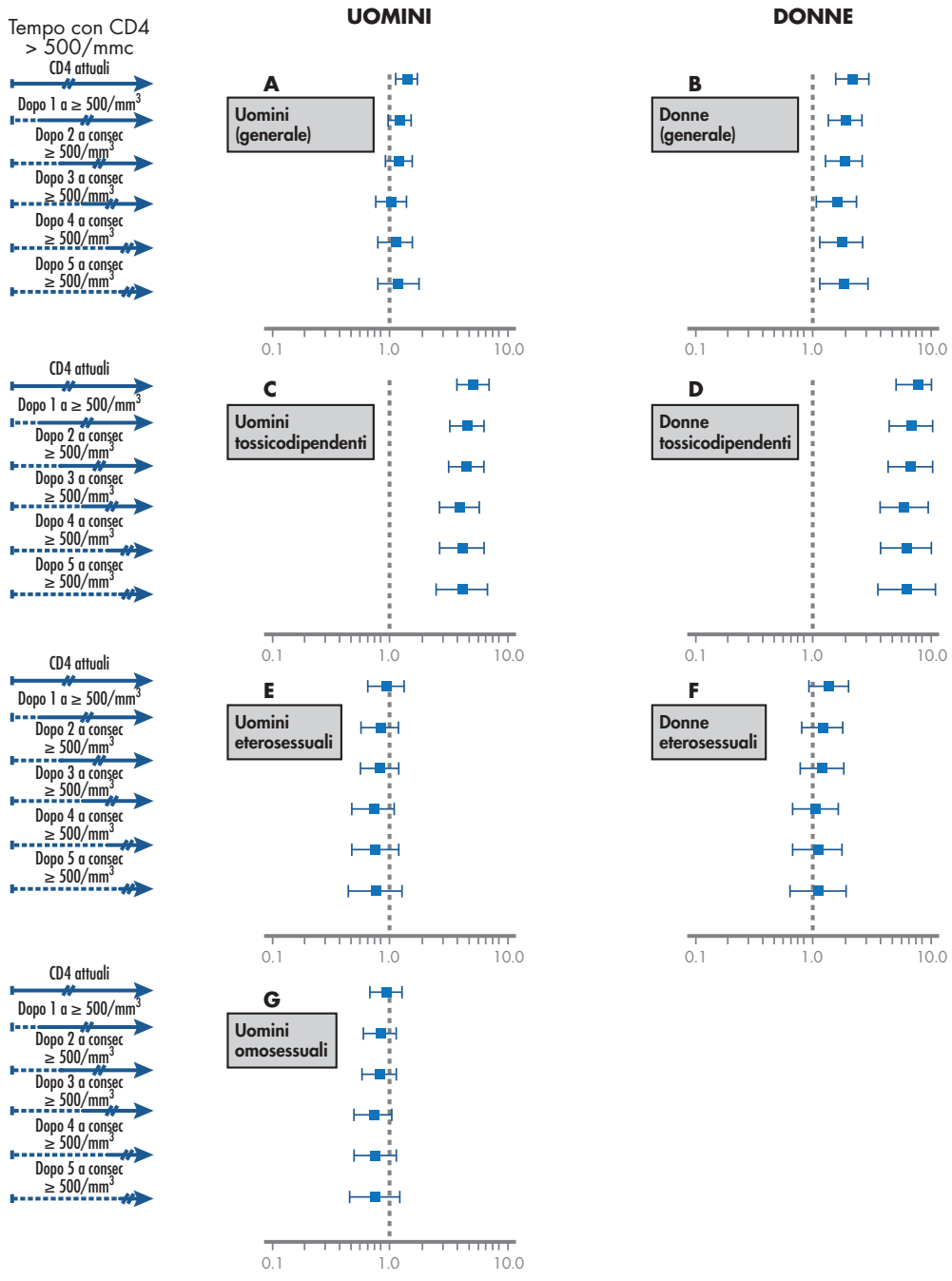
Anche l'eccesso di mortalità nelle diverse categorie di genere femminile è indicativo di una fragilità maggiore di questo gruppo per cause che necessitano di essere approfondite (maggiore rischio di determinate neoplasie? Frequenza di tabagismo? Precarietà delle condizioni socio-economiche?) e opportunamente affrontate. L'associazione dell'eccesso di mortalità con un pregresso evento AIDS è indicativa di una noxa solo parzialmente reversibile, anche nelle migliori delle condizioni possibili, e sottolinea ancora una volta la gravità della persistenza di casi AIDS-presenter e l'importanza di una diagnosi precoce (1). Questo studio dimostra come nei pazienti con infezione da HIV l'obiettivo di ridurre la mortalità ad un livello pari a quello della popolazione generale sia raggiungibile. L'ottenimento di CD4 > 500 cellule è condizione necessaria ma non sufficiente per tale scopo.

Altri elementi come la diagnosi di AIDS, il genere femminile ed il gruppo di trasmissione restano ostacoli significativi al raggiungimento di una mortalità sovrapponibile a quello della popolazione HIV negativa e possono rappresentare fattori di maggiore fragilità clinica o socio-economica da indagare. L'infezione da HIV si associa tuttavia ad invecchiamento precoce e danni d'organo maggiori (2-4).

Sarà necessario un follow up maggiore per capire se tali fattori possano nel lungo termine ridurre il beneficio della cART.

Andrea De Luca
Università Cattolica del S. Cuore, Roma,
AOU, Siena

Figura 1. **Tasso standardizzato di mortalità (SMR) secondo il sesso, l'età, il gruppo di trasmissione e la presenza di AIDS al basale in individui HIV dopo inizio della cART, dato globale e nei periodi con CD4 ≥ 500 mmc**



Riferimenti bibliografici:

1. d'Arminio Monforte A, Cozzi-Lepri A, Girardi E, et al; Icona Foundation Study Group. Late presenters in new HIV diagnoses from an Italian cohort of HIV-infected patients: prevalence and clinical outcome. *Antivir Ther. 2011; 16(7):1103-12.*
2. Leeansyah E, Cameron PU, Solomon A, et al. Inhibition of Telomerase Activity by Human Immunodeficiency Virus (HIV) Nucleos(t)ide Reverse Transcriptase Inhibitors: A Potential Factor Contributing to HIV-Associated Accelerated Aging. *J Infect Dis 2013; 207 (7):1157-65.*
3. Womack JA, Goulet JL, Gibert C, et al; for the Veterans Aging Cohort Study Project Team. Physiologic Frailty and Fragility Fracture in HIV Infected Male Veterans. *Clin Infect Dis. 2013 Feb 1.*
4. Smith RL, de Boer R, Brul S, et al. Premature and accelerated aging: HIV or HAART? *Front Genet. 2012; 3:328.*

[Mortalità per ogni causa in adulti HIV-infetti con CD4 > 500/mmc in confronto alla popolazione generale: evidenza da una ampia coorte osservazionale collaborativa europea. *Commento di A. De Luca*]

Elvitegravir, cobicistat, emtricitabina e tenofovir coformulati nella terapia iniziale dell'infezione da HIV: studi 0102 e 0103

Co-formulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine and tenofovir versus co-formulated efavirenz, emtricitabine and tenofovir for inital treatment of HIV-1 infection: a randomised, double-blind, phase 3 trial, analysis of results after 48 weeks.
Sax PE, DeJesus E, Mills A, Zolopa A, Cohen C, Woh DI, Gallant JE, Liu HC, Zhong L, Yale K, White K, Kearney BP, Szwarcberg J, Quirk E, Cheng AK, for the GS-US-236-0102 Study Team. *Lancet 2012; 379:2439-48.*

Co-formulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate versus ritonavir-boosted atazanavir plus co-formulated emtricitabine and tenofovir disproxil fumarate for inital treatment of HIV-1 infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial.
DeJesus E, Rockstroh JK, Henry K, Molina JM, Gathe J, Ramanathan S, Wei X, Yale K, Szwarcberg J, White K, Cheng AK, Kearney BP, for the GS 236-0103 Study Team. *Lancet 2012; 379:2429-38.*

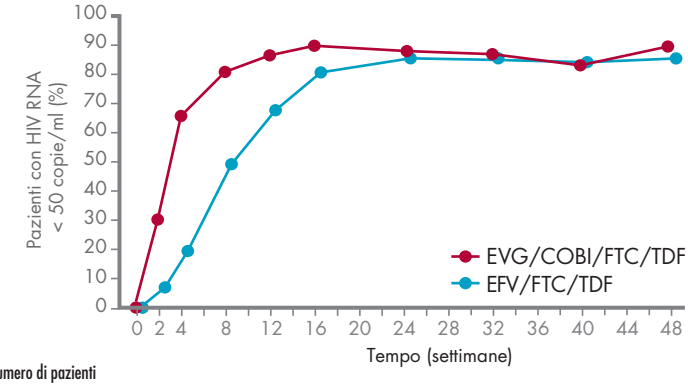
EXTENDED ABSTRACT

Il GS-US-236-0102 è un trial di fase terza, di non inferiorità, condotto in Nord America. Dei 917 pazienti screenati, con infezione da HIV-1, naive, e-GFR > 70 ml/min, HIV RNA > 5000 copie/ml e assenza di mutazioni per efavirenz, emtricitabina e tenofovir, 707 sono stati randomizzati a ricevere in un rapporto 1:1 elvitegravir/cobicistat/tenofovir/emtricitabina (EVG/COBI/FTC/TDF) o efavirenz/tenofovir/emtricitabina (EFV/FTC/TDF).
La randomizzazione è stata stratificata in base alla presenza o meno di HIV RNA > 100.000 copie/ml allo screening.
L'end-point primario in ITT è la proporzione di pazienti con HIV RNA < 50 copie/ml alla settimana 48 (FDA snapshot analysis).
E' un trial in doppio cieco, tutti i pazienti hanno assunto una compressa con cibo (farmaco attivo o placebo) e una compressa a digiuno (farmaco attivo o placebo), una volta al giorno.
L'utilizzo di EVG/COBI/FTC/TDF si è dimostrato non inferiore in termini di efficacia virologica a EFV/FTC/TDF: rispettivamente 87.6% e 84.1% dei pazienti hanno presentato valori di HIV RNA < 50 copie/ml alla settimana 48, senza apparenti differenze di risposta in relazione alla viremia basale.
Nel gruppo trattato con EVG/COBI/FTC/TDF si è osservato un recupero di CD4 piu elevato (239 vs 206 cellule/mmc; p= 0.009).
Rispettivamente in 14 e 17 pazienti è stato effettuato il test di resistenza al fallimento virologico: mutazioni associate a resistenza si sono osservate in 8 pazienti in entrambi i gruppi.

"Primo studio di confronto tra regimi terapeutici basati su INI, NNRTI e PI/r"

37/348 pazienti hanno interrotto il trattamento nel gruppo EVG/COBI/FTC/TDF e 46/352 nel gruppo EFV/FTC/TDF.
Sostanzialmente simile il numero di interruzioni del trattamento per eventi avversi: 13/348 (5 per eventi avversi a carico del rene) nel gruppo EVG/COBI/FTC/TDF e 18/352 (principalmente per eventi avversi a carico del SNC) nel gruppo EFV/FTC/TDF. Diverso il profilo di tollerabilità: nausea e incremento della creatinina piu consistenti nel gruppo EVG/COBI/FTC/TDF, vertigini, sogni vividi, insonnia e rash più consistenti nel gruppo EFV/FTC/TDF.
Il GS-US-236-0103 è un trial di fase terza, di non inferiorità, condotto in Australia, Europa, Nord America e Thailandia. Dei 1017 pazienti screenati con infezione da HIV-1, naive, e-GFR > 70 ml/min, HIV RNA > 5000 copie/ml e assenza di mutazioni per atazanavir, emtricitabina e tenofovir, 715 sono stati randomizzati a ricevere in un rapporto 1:1 EVG/COBI/FTC/TDF o atazanavir/ritonavir/tenofovir/emtricitabina (ATV/r/FTC/TDF).

Figura 1. **Studio GS-0102. Proporzione di pazienti con HIV RNA < 50 copie/ml (ITT)**



Numero di pazienti										
EVG/COB/FTC/TDF	348	348	348	348	348	348	348	348	348	348
EFV/FTC/TDF	352	352	352	352	352	352	352	352	352	352

Sax P et al, Lancet 2012

La randomizzazione è stata stratificata in base alla presenza o meno di HIV RNA > 100.000 copie/ml allo screening. L'end-point primario in ITT è la proporzione di pazienti con HIV RNA < 50 copie/ml alla settimana 48 (FDA snapshot analysis).

E' un trial in doppio cieco, tutti i pazienti hanno assunto 4 compresse col cibo (rispettivamente farmaci attivi o placebo) una volta al giorno.

L'utilizzo di EVG/COBI/FTC/TDF si è dimostrato non inferiore in termini di efficacia virologica a ATV/r/FTC/TDF: rispettivamente 89.5% e 86.8% dei pazienti hanno presentato valori di HIV RNA < 50 copie/ml alla settimana 48, senza apparenti differenze di risposta in relazione alla viremia basale. Simile è stato anche il recupero di CD4 (207 vs 211 cellule/mmc).

Rispettivamente in 12 e 8 pazienti è stato effettuato il test di resistenza al fallimento virologico: mutazioni associate a resistenza si sono osservate in 5 pazienti nel gruppo EVG/COBI/FTC/TDF e in nessuno dei pazienti del gruppo ATV/r/FTC/TDF.

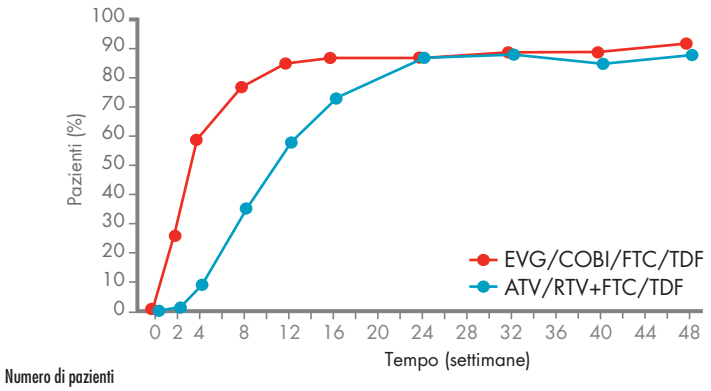
33/353 pazienti hanno interrotto il trattamento nel gruppo EVG/COBI/FTC/TDF e 40/355 nel gruppo ATV/r/FTC/TDF; simile il numero di discontinuazioni del trattamento per eventi avversi: 13 (nessuno per eventi avversi a carico del rene) nel gruppo EVG/COBI/FTC/TDF e 18 (nessuno per iperbilirubinemia) nel gruppo ATV/r/FTC/TDF.

Diverso il profilo di sicurezza: iperbilirubinemia, incremento di ALT e trigliceridi piu consistente nel gruppo ATV/r/FTC/TDF, incremento della creatinina piu consistente nel gruppo trattato con EVG/COBI/FTC/TDF.

Non statisticamente significativa la diminuzione della BMD a livello vertebrale (–2.63% vs –3.33%) e femorale (–3.06% vs –3.88) rispettivamente nel gruppo trattato con EVG/COBI/FTC/TDF e nel gruppo trattato con ATV/r/FTC/TDF.

"L'uso di EVG/COBI ottiene la riduzione precoce della viremia confermando l'effetto classe"

Figura 2. **Studio GS-0103. Proporzione di pazienti con HIV RNA < 50 copie/ml (ITT)**



Numero di pazienti										
EVG/COB/FTC/TDF	353	353	353	353	353	353	353	353	353	353
ATV/r + FTC/TDF	355	355	355	355	355	355	355	355	355	355

DeJesus E et al, Lancet 2012

Commento

Lo 0102 e lo 0103 sono due studi "gemelli" molto importanti. Innanzitutto perché per la prima volta, abbiamo, sia pur indirettamente e con tutte le limitazioni del caso, a confronto un regime basato su un inibitore dell'integrasi (EVG/COBI) sia con un regime basato su NNRTI (EFV) che con un regime basato su un inibitore della proteasi (ATV/r). Considerando che sponsor, disegno dello studio, metodologia applicata in termini di

Tabella 1. **Studio GS-102. Eventi avversi riportati in almeno il 10% dei pazienti**

	EVG/COBI/FTC/TDF (n= 348)	EFV/FTC/TDF (n= 352)
Diarrea	80 (23%)	66 (19%)
Nausea*	72 (21%)	48 (14%)
Astenia	40 (11%)	45 (13%)
Infezione tratto respiratorio superiore	48 (14%)	38 (11%)
Vertigini †	23 (7%)	86 (24%)
Emicrania	49 (14%)	34 (10%)
Sogni anormali †	53 (15%)	95 (27%)
Insonnia ‡	30 (9%)	49 (14%)
Depressione	33 (9%)	39 (11%)
Rash §	22 (6%)	43 (12%)

p>0,05 se non indicato diversamente; *p=0.016; †p=0.01; ‡p=0.031 §p=0.009

Sax P et al, Lancet 2012

[Elvitegravir, cobicistat, emtricitabina e tenofovir coformulati nella terapia iniziale dell'infezione da HIV: studi 0102 e 0103. *Commento di A. Castagna*]

"Gli studi confermano i dati su barriera genetica e rischio di fallimento con mutazioni delle opzioni di prima linea"

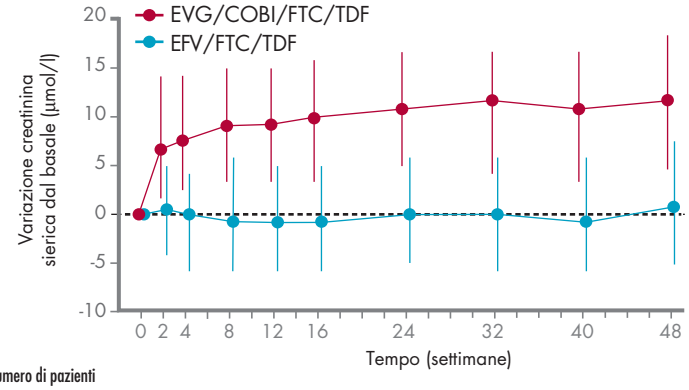
obiettivi, analisi statistica, inclusione e monitoraggio dei pazienti sono identici e che i dati si riferiscono nel complesso a oltre 1500 pazienti, i risultati di questi studi diventano conferme molto importanti.
La prima, forse la piu importante, è che possiamo disporre di opzioni terapeutiche di prima linea "once a day" diversificate ed efficaci e l'efficacia non sembra essere condizionata dai valori di viremia basale.
Si aggiungono poi a mio parere altre conferme rilevanti: con l'uso degli inibitori dell'integrasi, in questo caso di EVG/COBI, vi è una riduzione più precoce della viremia, si conferma un effetto "classe" le cui implicazioni in termini di patogenesi e di prognosi per il paziente meritano di essere studiate approfonditamente (figure 1 e 2).
Il recupero di CD4 di EVG/COBI è simile a quello osservato nei pazienti trattati con inibitori delle proteasi, in questo caso ATV/r, con le implicazioni che ne possono derivare per il trattamento dei pazienti con gradi piu profondi di immunodeficienza.
Anche le nostre conoscenze relative alla barriera genetica delle opzioni di prima linea e al loro rischio di fallimento con mutazioni trovano una conferma importante in questi due studi.
Il profilo di sicurezza di EVG/COBI/FTC/TDF risulta chiaro e diversificato rispetto alle opzioni attualmente esistenti (tabelle 1 e 2) e questo rappresenterà un elemento importante ai fini di una individualizzazione accurata dell'approccio terapeutico al paziente naive.
Gli studi 0102 e 0103 evidenziano anche alcuni aspetti delicati del profilo di sicurezza di EVG/COBI/FTC/TDF.
Dovremo attendere altri confronti nell'ambito di altri regimi per valutare nella sua globalità la sicurezza di cobicistat rispetto a ritonavir, rivelatosi almeno nello studio 0103 forse inferiore alle attese. Dovremo gestire in modo accurato, soprattutto in termini di diagnostica differenziale, la valutazione delle variazioni del filtrato glomerulare e i possibili, seppur modesti e infrequenti, incrementi dei valori di creatinina osservati con EVG/COBI/FTC/TDF (figura 3).
Con la commercializzazione di EVG/COBI/FTC/TDF sarà tuttavia possibile la conferma più importante, quella in pratica clinica, vale a dire la verifica probabilmente piu realistica di uno studio in doppio cieco dell'equilibrio tra efficacia, sicurezza e somministrazione "one pill, once a day" di un'associazione terapeutica innovativa.

Tabella 2. **Studio GS-103. Eventi avversi riportati in almeno il 10% dei pazienti**

	EVG/COBI/FTC/TDF (n= 353)	EVG/COBI/FTC/TDF (n= 355)	p
Diarrea	77 (22%)	97 (27%)	0.097
Nausea	70 (20%)	69 (19%)	0.92
Infezione tratto respiratorio superiore	54 (15%)	58 (16%)	0.76
Emicrania	53 (15%)	44 (12%)	0.33
Astenia	50 (14%)	45 (13%)	0.58
Ittero oculare	2 (1%)	51 (14%)	<0.001

DeJesus E et al, Lancet 2012

Figura 3. **Studio GS-102. Variazioni mediane dei valori di creatinina rispetto ai valori basali**



Numero di pazienti										
EVG/COB/FTC/TDF	348	341	345	341	337	335	328	323	320	320
EFV/FTC/TDF	352	340	340	336	327	323	317	313	309	307

Sax P et al, Lancet 2012

Antonella Castagna
Divisione di Malattie Infettive, Ospedale San Raffaele, Milano

Studio MONET: analisi a 144 settimane dell'efficacia della monoterapia con darunavir/ritonavir (DRV/r) versus DRV/r + 2 inibitori nucleosidici della transcrittasi inversa nei pazienti con carica virale < 50 HIV-1 RNA copie/ml al basale

The MONET trial: week 144 analysis of the efficacy of darunavir/ritonavir (DRV/r) monotherapy versus DRV/r plus two nucleoside reverse transcriptase inhibitors, for patients with viral load < 50 HIV-1 RNA copies/ml at baseline.
Arribas JR, Clumeck N, Nelson M, Hill A, van Delft Y and Moecklinghoff C. *HIV Medicine 2012; 13(7):398-405.*

EXTENDED ABSTRACT

Lo studio MONET è stato disegnato per valutare l'efficacia dello switch a una monoterapia con darunavir/ritonavir (DRV/r) in pazienti con viremia stabilmente soppressa < 50 copie/ml di HIV RNA rispetto alla prosecuzione del regime a tre farmaci.
Nell'analisi a 48 settimane lo studio aveva dimostrato la non-inferiorità dello switch a DRV/r nell'analisi primaria di efficacia (1).
Tuttavia, l'osservazione prolungata ha documentato un lieve incremento del rischio di rebound virologico a basso numero di copie nel braccio di pazienti che hanno ricevuto la monoterapia con DRV/r.
L'osservazione finale a 144 settimane è stata condotta sia per confermare le prove di efficacia in un'osservazione prolungata, sia per individuare i fattori al basale predittivi di successo virologico nei due bracci di trattamento.
Un totale di 256 pazienti è stato randomizzato a modificare la propria terapia in DRV/r, in monoterapia (n= 127) o in combinazione con 2NRTI (n= 129).
A 144 settimane di osservazione, la proporzione di pazienti con HIV RNA < 50 copie/ml, secondo un criterio intent-to-treat (ITT)-TLOVR (switch = fallimenti) è risultata del 69% per DRV/r monoterapia e del 75% per DRV/r + 2NRTI (differenza = –5.9%; intervallo di confidenza (CI) al 95% –16.9%, +5.1%], non raggiungendo, quindi, il pieno criterio di non-inferiorità (margine inferiore entro il –12%).
Tuttavia, applicando uno stretto criterio di intent-to-treat, che considera gli switch non come fallimenti, la percentuale dei pazienti che presentavano HIV RNA < 50 copie/ml è risultata pari al 84% per la monoterapia e al 83.5% per la triplice (differenza = +0.5%; 95% CI –8.7%, +9.7%), raggiungendo la dimostrazione di non-inferiorità.

"L'osservazione prolungata ha permesso di confrontare in modo preciso l'efficacia tra monoterapia e triplice terapia"

Commento

Lo studio MONET rappresenta una pietra miliare della strategia di monoterapia con PI/r nel paziente con soppressione virologica.
Il prolungamento dell'osservazione a 144 settimane ha consentito sia di precisare la comparabilità di efficacia tra monoterapia con DRV/r e triplice combinazione, sia di individuare i principali predittori di insuccesso della strategia di semplificazione a DRV/r.
*Il punto chiave dell'analisi dei dati è la differenza di efficacia in base al criterio di analisi (switch = fallimento o switch non = fallimento) (**tabella 1**).*
Nel primo criterio, la reinduzione dei pazienti con rebound a basso numero di copie virali attraverso la reintroduzione del backbone nucleosidico, è stata comunque considerata parte del fallimento virologico.
Nel secondo criterio, invece, la reinduzione non è stata considerata fallimento, andando semplicemente a valutare, in base a un criterio stringente di analisi ITT, la proporzione di viremie < 50 copie/ml al termine dello studio, indipendentemente dal fatto che il risultato finale fosse stato ottenuto o meno attraverso la reintroduzione

Tabella 1. **Analisi della soppressione virologica a 144 settimane, in base al gruppo di trattamento e al criterio di analisi**

Braccio di terapia	DRV/r	DRV/r + 2NRTI
Analisi switch = fallimenti, secondo protocollo	n= 122	n= 121
HIV RNA < 50 copie/ml, TLOVR	88 (72)	94 (78)
Aumento HIV RNA confermato	20 (16)	13 (11)
Interruzione, eventi avversi	10 (8)	3 (3)
Interruzioni, altre cause	4 (3)	11 (9)
Analisi switch = fallimenti, ITT HIV RNA < 50 copie/ml, TLOVR	88/127 (69)	97/129 (75)
Switch non considerati fallimenti, secondo protocollo HIV RNA < 50 copie/ml a 144 settimane	105/122 (86)	102/121 (89)
Switch non considerati fallimenti, ITT HIV RNA < 50 copie/ml a 144 settimane	106/127 (83)	106/129 (82)

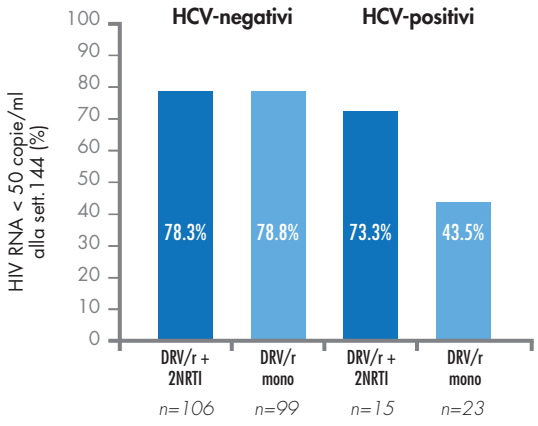
I valori sono espressi come n (%)
TLOVR= tempo alla perdita della risposta virologica

[Studio MONET: analisi a 144 settimane dell'efficacia della monoterapia con darunavir/ritonavir (DRV/r) versus DRV/r + 2 inibitori nucleosidici della transcrittasi inversa nei pazienti con carica virale < 50 HIV-1 RNA copie/ml al basale. *Commento di A. Antinori*]

"La coinfezione da HCV risulta il principale predittore di insuccesso virologico nei pazienti in monoterapia con DRV/r"

del backbone nucleosidico. Questo perché, in un'accezione clinica, la reinduzione ottenuta con la reintroduzione dei 2 NRTI può essere considerata parte integrante della strategia di monoterapia, che come tale è stata valutata in accordo a tale criterio di analisi. I pazienti che hanno presentato un rialzo della viremia secondo il criterio TLOVR erano 21 nel braccio DRV/r monoterapia, e 13 nel braccio triplice terapia. Dei 21 in monoterapia, 17 (81%) avevano una viremia < 50 copie al termine dello studio o all'ultima osservazione, e solo 4 avevano ancora viremie rilevabili a basso numero di copie (rispettivamente 50, 82, 69 e 112 copie/ml), senza uno sviluppo di resistenza nella proteasi.
L'osservazione secondo cui l'84% dei pazienti che hanno modificato il loro regime a una monoterapia con DRV/r risulta a distanza di 3 anni ancora in soppressione virologica, senza chiari fallimenti o produzione di resistenza ai farmaci in uso, ha rilevanti implicazioni cliniche, nella strategia di controllo a lungo termine della replicazione virale, in condizioni di semplificazione della terapia.
L'analisi multivariata dei predittori di fallimento ha documentato che la coinfezione da HCV è il principale predittore di insuccesso virologico nei pazienti in monoterapia con DRV/r.
*Nei coinfetti con HCV il rischio di rebound virologico secondo un criterio ITT-TLOVR è risultato di 2.7 volte superiore a quello dei pazienti in triplice terapia. Interessante il dato che nei soggetti non coinfetti, anche secondo il criterio ITT-TLOVR, il tasso di risposta virologica (HIV RNA < 50 copie/ml) a 144 settimane è risultato pari al 79% nel braccio monoterapia e al 78% nel braccio con triplice terapia (**figura 1**).*
In conclusione, l'analisi prolungata dello studio MONET conferma, con dati a lungo termine, il valore clinico di tale strategia, disegnandone un modo efficace vantaggi e limiti nell'applicazione clinica, e rappresentando la base di evidenza della raccomandazione nelle Linee Guida [2].

Figura 1. **HIV RNA < 50 copie/ml alla settimana 144, in base al tipo di trattamento e alla presenza di coinfezione da HCV. Analisi "per protocol", switch= fallimento**



Nell'analisi "per-protocol" sono stati esclusi 13 pazienti che presentavano una violazione maggiore di protocollo (pregresso fallimento virologico o difetto di randomizzazione)

Andrea Antinori
Dipartimento Malattie Infettive, INMI "Lazzaro Spallanzani" IRCCS, Roma

Riferimenti bibliografici:
1. Arribas JR, Horban A, Gerstoft J, et al. The MONET trial: darunavir/ritonavir with or without nucleoside analogues, for patients with HIV RNA below 50 copies/ml. *AIDS 2010; 24(2):223-230.*
2. Linee Guida Italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1, CNA-Ministero Salute. Luglio, 2012. *http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1793_allegato.pdf.*

Dolutegravir once daily in terapia di combinazione in pazienti adulti con HIV naive: risultati ad interim a 48 settimane di SPRING-1, studio randomizzato di fase 2b dose ranging

Once daily dolutegravir (S/GSK1349572) in combination therapy in antiretroviral-naïve adults with HIV: planned interim 48 week results from SPRING-1, a dose ranging, randomized, phase 2b trial.
van Lunzen J, Maggiolo F, Arribas JR, Rakhmanova A, Yeni P, Young B, Rockstroh JK, Almond S, Song I, Brothers C, Min S, et al.
Lancet Infect Dis 2012; 12:111-8.

EXTENDED ABSTRACT

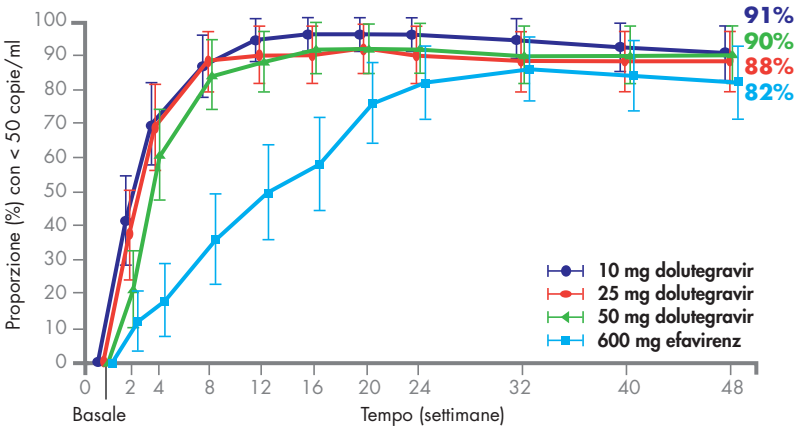
Dolutegravir (S/GSK1349572, DTG) è un nuovo inibitore dell'integrasi di HIV, correntemente nella fase di accesso allargato, studiato sia nel soggetto naive che drug-experienced. SPRING-1 è un trial di fase 2b nel paziente naive, condotto per individuare la dose di DTG da impiegare negli studi di fase III, once daily. DTG è stato studiato alle dosi di 10, 25 e 50 mg QD paragonate ad efavirenz (EFV) 600 mg QD.
La cecità è stata mantenuta per il dosaggio di DTG ma non per il farmaco assegnato, sia per lo sperimentatore che il paziente. L'analisi dell'efficacia (HIV RNA < 50 copie/ml) secondo la metodica ITT-TLOVR ha indicato per quanto riguarda l'end-point primario a 16 settimane, una risposta del 93% per tutte le dosi di DTG, con una lieve differenza tra i gruppi, e del 60% per EFV. I dati virologici alla settimana 48 evidenziano una risposta dall'88 al 91% per tutte le dosi di DTG e dell'82% per EFV (*figura 1*).
Non è emersa alcuna differenza virologica tra i 2 backbone nucleosidici/nucleotidici impiegati (TDF + FTC o ABC + 3TC). La mediana della conta di CD4 è aumentata maggiormente nei bracci trattati con DTG rispetto ad EFV, seppure non significativamente (231/mcgl vs 174/mcgl).
La *tabella 1* illustra le differenti percentuali di risposta virologica e le sospensioni del trattamento nei bracci di studio divise per motivi virologici e non-virologici: non si rilevano differenze significative. Gli sperimentatori non hanno giudicato nessun evento avverso serio correlato a DTG.
In particolare, tutti i dosaggi di DTG hanno causato piccoli incrementi medi nelle concentrazioni di creatinina dal baseline alle settimane 1-16.
Tali valori sono rimasti costanti e sono rientrati nella normalità alla settimana 48. Non sono emerse differenze per il backbone utilizzato.

"Il nuovo inibitore dell'integrasi ha un'attività molto rapida e caratteristiche farmacologiche favorevoli"

Commento

I composti appartenenti alla classe degli inibitori dell'integrasi possiedono caratteristiche peculiari nell'inibizione della replicazione di HIV. Anche nel trial SPRING-1 si conferma l'eccellente profilo di efficacia di DTG, particolarmente nel periodo corrispondente all'end-point primario. In questa prima fase del trattamento è importante raggiungere un rapido abbattimento dell'HIV RNA, al fine di evitare l'insorgenza delle resistenze genotipiche non solo nella regione dell'integrasi ma anche degli inibitori della trascrittasi inversa.
Nello studio si sono evidenziati 3 fallimenti virologici nei soggetti trattati con DTG e 1 nel braccio EFV, mentre non sono emerse mutazioni nella regione dell'integrasi, a confermare la solidità del composto anti-integrasi e una barriera genetica non bassa. Un ulteriore aspetto evidenziato dallo studio, e che merita un ulteriore approfondimento, riguarda l'incremento dei livelli di creatinina nel siero. Questi livelli raggiungono un plateau alla settimana 16 e rientrano ai livelli del basale alla settimana 48. Inoltre i partecipanti allo studio, afferenti ai gruppi DTG rispetto al gruppo EFV, presentano un incremento delle proteine urinarie all'esame delle urine. Tale incremento non è tempo - o dose-dipendente. Vale la pena specificare il meccanismo enzimatico che determina un incremento della creatinina

Figura 1. **Proporzione di partecipanti con carica virale inferiore a 50 copie/ml**



[Dolutegravir once daily in terapia di combinazione in pazienti adulti con HIV naïve: risultati ad interim a 48 settimane di SPRING-1, studio randomizzato di fase 2b dose ranging. *Commento di S. Rusconi*]

Tabella 1. **Sommario degli outcomes dello studio (sett. 16 e 48), globale e stratificazione basale**

	10 mg dolutegravir (N = 53)	25 mg dolutegravir (N = 51)	50 mg dolutegravir (N = 51)	600 mg efavirenz (N = 50)
N° globale responders sett. 16	**51** (96%)	**47** (92%)	**46** (90%)	**30** (60%)
N° globale responders sett. 48	**48** (91%)	**45** (88%)	**46** (90%)	**41** (82%)
Non-risposta (causa virologica) settimana 48				
Rebound o fallimento virologico sec. protocollo	**4** (8%)	**3** (6%)	**2** (4%)*	**3** (6%)
Mai soppresso sett. 48	**0**	**1** (2%)	**1** (2%)	**1** (2%)
Non-risposta (causa non-virologica) settimana 48				
Interruzione per eventi avversi	**0**	**1** (2%)	**0**	**4** (8%)
Deviazione dal protocollo o variazione ART non permessa	**1** (2%)	**2** (4%)	**1** (2%)	**0**
Perso al follow up o interruzione	**0**	**0**	**1** (2%)	**1** (2%)
Non-risposta (causa virologica) secondo carica virale basale				
Sottogruppi ≤ 100.000 copie/ml (n= 161)	**3**	**2**	**0**	**2**
Sottogruppi >100.000 copie/ml (n= 44)	**1**	**1**	**3***	**2**
Non-risposta (causa virologica) secondo il backbone NRTI				
Tenofovir + emtricitabina (n= 138)	**3**	**2**	**0**	**2**
Abacavir + lamivudina (n= 67)	**2**	**3**	**2***	**1**

*Dati espressi come n (%). * Compreso 1 partecipante che ha interrotto per linfoma di Burkitt's e aveva viremia rilevabile all'interruzione*

nei soggetti che ricevono DTG. Dolutegravir, al pari di cimetidina e trimetoprim, è un inibitore del trasportatore di membrana OCT2 (organic cation transporter 2). L'inibizione dell'OCT2 impedisce l'assorbimento della creatinina dal sangue alla cellula del tubulo prossimale renale; ciò fa si che i livelli di creatinina aumentino nel sangue, non rappresentando di per sé un deficit della funzione di filtrazione renale. L'effetto di DTG in una coorte di soggetti sani non influenza la GFR misurata con lo ioexolo, al contrario di quanto osservato per la GFR stimata (eGFR) dei soggetti arruolati nel trial SPRING-1.

"Si conferma il profilo del farmaco e la barriera genetica non bassa"

Una delle prime evidenze che viene cercata per un nuovo farmaco è la relazione tra esposizione (farmacologica) e risposta. Nel caso di DTG, le esposizioni al farmaco sono risultate superiori alla concentrazione inibitoria il 90% della replicazione virale (IC90) aggiustata per il legame proteico. Dolutegravir ha mostrato una bassa variabilità farmacocinetica e, dato che le risposte virologiche alla settimana 24 hanno superato il 90%, non è stato possibile evidenziare una relazione tra esposizione e risposta.
Nel paziente naive, DTG possiede un'attività antivirale molto rapida nelle prime settimane dopo l'inizio del trattamento, mostra caratteristiche farmacologiche/farmacodinamiche molto favorevoli e non ha una bassa barriera genetica per la selezione di resistenze nella regione dell'integrasi al fallimento virologico. Accanto a questi elementi è necessario sottolineare che stanno emergendo evidenze sull'assenza di un'azione nociva di DTG sulla filtrazione glomerulare in vivo.

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

Riferimenti bibliografici:
1. Min S, Song I, Borland J, et al. Pharmacokinetics and safety of S/GSK1349572, a next-generation HIV integrase inhibitor, in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother. 2010; 54:254-258.*
2. Kobayashi M, Yoshinaga T, Seki T, et al. In Vitro antiretroviral properties of S/GSK1349572, a next-generation HIV integrase inhibitor. *Antimicrob Agents Chemother. 2011; 55:813-821.*
3. Hightower KE, Wang R, Deanda F, et al. Dolutegravir (S/GSK1349572) exhibits significantly slower dissociation than raltegravir and elvitegravir from wild-type and integrase inhibitor-resistant HIV-1 integrase-DNA complexes. *Antimicrob Agents Chemother. 2011; 55:4552-4559.*
4. Urakami Y, Kimura N, Okuda M, Inui K. Creatinine transport by basolateral organic cation transporter hOCT2 in the human kidney. *Pharm Res. 2004; 21:976-981.*
5. Koteff J, Borland J, Chen S, et al. A phase 1 study to evaluate dolutegravir's effect on renal function via measurement of iohexol and para-aminohippurate clearance in healthy subjects. *Brit J Clin Pharmacol 2012, Aug 20. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2012.04440.x.*

Impatto della terapia antiretrovirale con target multipli sulla deplezione delle cellule T dell'intestino e sulla disseminazione dei reservoir durante l'infezione primaria da HIV

Impact of multi-targeted antiretroviral treatment on gut T cell depletion and HIV reservoir seeding during acute HIV infection.
Ananworanich J, Schuetz A, Vandergeeten C, Sereti I, de Souza M, Rerknimitr R, Dewar R, Marovich M, van Griensven F, Sekaly R, Pinyakorn S, Phanuphak N, Trichavaroj R, Rutvisuttinunt W, Chomchey N, Paris R, Peel S, Valcour V, Maldarelli F, Chomont N, Michael N, Phanuphak P, Kim JH, on behalf of the RV254/SEARCH 010 Study Group. *PLoS ONE 2012; 7(3): e33948.*

EXTENDED ABSTRACT

In questo studio, frutto di una collaborazione tra Tailandia e Stati Uniti, uno screening prospettico di 24,430 soggetti residenti a Bangkok mediante pooled real-time NAT (Nucleic Acid Testing) e test ELISA sequenziali, ha identificato 40 infezioni primarie da HIV.

Trenta soggetti con infezione estremamente precoce (stadi di Fiebig I-IV, ***tabella 1***) sono stati trattati con un regime di "mega"-HAART (tenofovir/emtricitabina/efavirenz/raltegravir/maraviroc) e 15 di questi hanno proseguito il trattamento fino a 24 settimane. Al fine di studiare gli eventi precoci dell'infezione sul compartimento T-cellulare associato alle mucose intestinali e l'impatto della terapia in questa fase, sono state eseguite biopsie del sigma al basale (24 pazienti su 30) e all'end-point di 24 settimane (13 pazienti su 15).

Per la caratterizzazione dei reservoir sono stati quantificati l'HIV RNA plasmatica e il DNA virale totale sui diversi sub-set di linfociti CD4+CCR5+ isolati dai PBMC e dai campioni mucosali.

La maggior parte dei soggetti era rappresentata da giovani MSM (età media 29 anni) con sindrome retrovirale acuta (87%), che albergavano un sottotipo CRF01_AE con tropismo CCR5. I linfociti CD4 e la carica virale all'arruolamento erano, rispettivamente, 406 cellule/mmc e 5.5 log10 copie/ml.

A livello periferico l'HIV DNA totale era maggiore nei soggetti in stadio Fiebig III rispetto a quelli in Fiebig I (550 vs. 8 copie/10^6 di PBMC, p= 0.01) mentre la percentuale di linfociti CD4+ CCR5+ mucosali diminuiva dal 59% al 19% (Fiebig I vs. III, p= 0.0008); tale deplezione colpiva principalmente il subset effector memory (EM: CD27– CD45RO+) e central memory (CM: CD27+ CD45RO+) ***(figura 1)***.

Dopo 24 settimane di megaHAART l'HIV RNA non era più rilevabile in 14/15 campioni di sangue periferico e in 13/13 di mucosa. I livelli di HIV DNA totale periferico al basale erano predittivi delle dimensioni del reservoir dopo il trattamento (p< 0.001) e si riducevano significativamente dopo il trattamento sia nel sangue, sia a livello intestinale. I linfociti CD4 + CCR5+ del GALT aumentavano dal 41% al 64% (settimana 0 vs 24, p>0.05), soprattutto in quei soggetti con maggior deplezione (con CD4 < 40%) pre-terapia (14% vs 71%, p= 0.02). Fatta eccezione del D-dimero, i livelli dei biomarker plasmatici di infiammazione (LPS, CD14s, PCR) non mostravano una riduzione significativa alla 24° settimana.

Tabella 1. **Classificazione delle fasi dell'infezione acuta secondo Fiebig**

Stadio	HIV RNA	p24	ELISA	WB	Durata media cumulativa da infezione (giorni)
I	+	-	-	-	5
II	+	+	-	-	10.3
III	+	+	+	-	13.5
IV	+	+	+	Non determinata	19.1

Fiebig EW, AIDS 2003

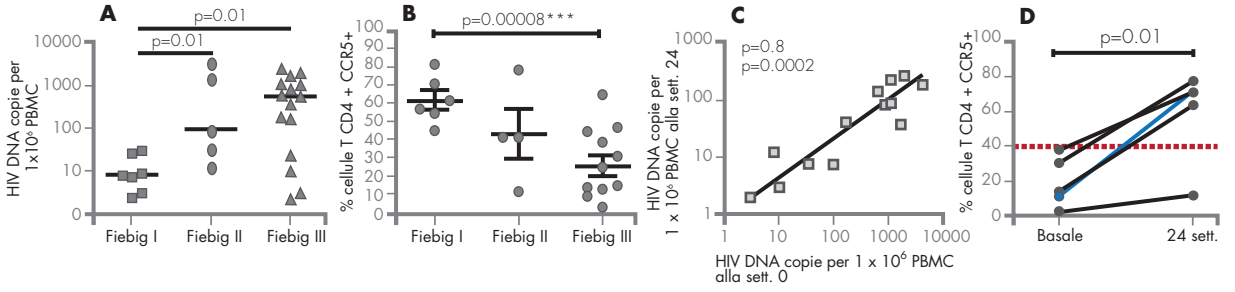
Commento

Questo importante studio aveva l'obiettivo di indagare a fondo gli eventi immunologici e virologici precoci dell'infezione da HIV e l'uso di una nuova strategia terapeutica per trattare i soggetti alla siero conversione. Era noto che durante le primissime fasi dell'infezione da HIV, avviene una perdita massiva dei linfociti CD4 associati al GALT che viene successivamente aggravata dall'abnorme permeabilità mucosale e dall'immunoattivazione cronica indotta dai prodotti batterici (1, 2). Questo studio ha mostrato i cambiamenti viro-immunologici del compartimento periferico ed intestinale in soggetti negli stadi precoci dell'infezione primaria, in alcuni casi ancor prima del picco viremico (il 90% dei soggetti era in Fiebig I-III), dimostrando come l'HIV DNA totale intestinale e la deplezione dei linfociti CD4 aumentino col progredire dell'infezione acuta, e che questi due parametri siano strettamente correlati. I livelli di DNA totale al tempo 0 sono risultati predittivi delle dimensioni del reservoir dopo sei mesi di un regime antiretrovirale "aggressivo" contenente 5 farmaci. I dati in letteratura suggeriscono come la precoce distruzione del GALT, il più esteso repertorio di CD4 nell'organismo, rappresenti un evento dal quale l'ospite non riesca a riprendersi nemmeno dopo anni di terapia iniziata in fase cronica (3). Diversamente, i linfociti CD4+ CM vengono preservati sia negli élite controller che negli ospiti naturali dell'infezione da SIV, suggerendo che mantenere questo compartimento

"HIV DNA totale intestinale e deplezione dei CD4 aumentano al progredire dell'infezione acuta"

[Impatto della terapia antiretrovirale con target multipli sulla deplezione delle cellule T dell'intestino e sulla disseminazione dei reservoir durante l'infezione primaria da HIV. *Commento di C. Balotta*]

Figura 1. **Aumento dei livelli HIV DNA totale nel sangue (A) e riduzione dei linfociti CD4+CCR5+ mucosali (B) durante gli stadi di Fiebig dell'infezione acuta. Correlazione tra i valori di HIV DNA totale pre-trattamento e alla settimana 24 (C). Ricostituzione dei CD4 CCR5+ del GALT dopo trattamento (subset dei soggetti con CD4 al baseline < 40%) (D).**



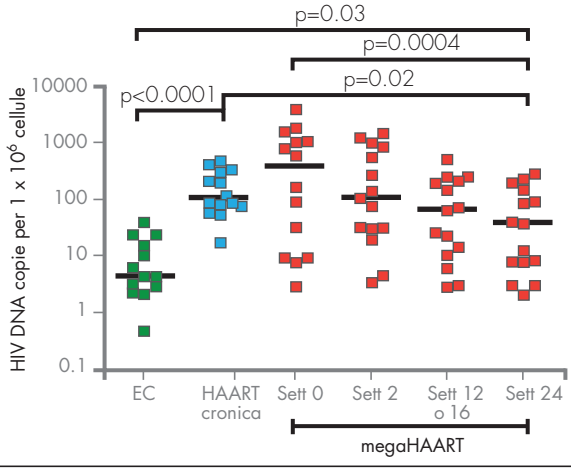
linfocitario e limitare l'integrazione di HIV, sia cruciale per raggiungere il controllo della replicazione di HIV in assenza di terapia (4, 5). In questo studio, la riduzione del DNA virale alla settimana 24 era superiore a quella raggiunta in soggetti cronicamente infetti dopo 5 anni di terapia standard. Inoltre, in un sottogruppo, le dimensioni del reservoir nei PBMC era paragonabile a quelle solitamente osservate negli élite controller (figura 2). I dati, mostrano, quindi, che i linfociti CD4 + CCR5 + del GALT (sia CM che EM), depleti durante l'infezione primaria, possano essere ricostituiti dall'introduzione della HAART durante gli stadi di Fiebig I-III. Questo studio, seppur limitato dall'esiguo numero dei campioni e dall'uso di alcune metodiche di difficile interpretazione (mancano infatti i dati relativi alle diverse forme di HIV DNA, ovvero DNA integrato e non), sostiene il trattamento precoce durante l'infezione primaria nel contenere la formazione dei reservoir e il profondo danno dell'immunità, fornendo informazioni per il disegno di ulteriori studi volti all'obiettivo di raggiungere una remissione dell'infezione da HIV in assenza di terapia (6).

Claudia Balotta

Dipartimento di Scienze Biomediche e Cliniche, Ospedale "L. Sacco", Università di Milano

"Il trattamento precoce durante infezione primaria contiene formazione dei reservoir e danno immune"

Figura 2. **Dimensione del reservoir di HIV DNA totale per 10^6 PBMC nei soggetti trattati durante l'infezione acuta (settimane 0-24) rispetto a soggetti con infezione cronica ed élite controller (EC)**



Riferimenti bibliografici:

1. Douek DC, Roederer M, Koup RA. Emerging concepts in the immunopathogenesis of AIDS. Annu Rev Med 2009; 60:471-484.
2. Mattapallil JJ, Douek DC, Hill B, et al. Massive infection and loss of memory CD4+ T cells in multiple tissues during acute SIV infection. *Nature 2005; 434:1093-1097.*
3. Ciccone EJ, Read SW, Mannon PJ, et al. Cycling of gut mucosal CD4+ T cells decreases after prolonged anti-retroviral therapy and is associated with plasma LPS levels. *Mucosal Immunol 2010; 3:172-181.*
4. Trono D, Van Lint C, Rouzioux C, et al. HIV persistence and the prospect of long-term drug-free remissions for HIV infected individuals. *Science 2010; 329:174-180.*
5. Richman DD, Margolis DM, Delaney, et al. The challenge of finding a cure for HIV infection. *Science 2009; 323:1304-1307.*
6. Walker BD, Hirsch M. Antiretroviral Therapy in Early HIV Infection. *N Engl J Med 2013; 368:279-281.*

La stimolazione dei linfociti T citolitici HIV-specifici facilita l'eliminazione dei reservoir virali latenti dopo riattivazione virale

Stimulation of HIV-1-specific cytolytic T lymphocytes facilitates elimination of latent viral reservoir after virus reactivation.
Shan L, Kai Deng K, Neeta S, Shroff NS, Durand CM, Rabi SA, Yang H-C, Zhang H, Margolick JB, Blanckson JN, Siliciano RF.
Immunity 2012; 36:491-501.

EXTENDED ABSTRACT

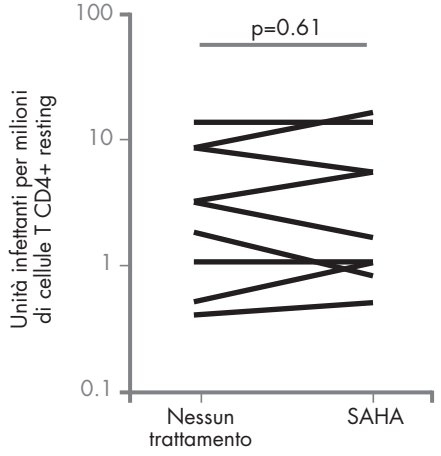
La persistenza dell'HIV in forma latente come provirus integrato nelle cellule T CD4 memory rappresenta l'ostacolo principale alla sua eradicazione. Il presupposto per ogni strategia di eradicazione è quindi la "slatentizzazione" del virus integrato, mediante impiego di molecole capaci di attivare selettivamente le cellule latentemente infette, senza indurre un'indesiderabile attivazione generalizzata del sistema immunitario.

C'è però un secondo step, essenziale per l'eliminazione del reservoir: la distruzione delle cellule infette, una volta attivate. Su questo ci sono meno informazioni.

Lo scopo dello studio è stato duplice: primo, verificare se dopo essere state attivate, le cellule sono sensibili agli effetti citopatici del virus e/o all'uccisione da parte dei linfociti T citotossici (CTL) del paziente. Secondo, provare un nuovo approccio sperimentale per l'eliminazione del reservoir.

Gli Autori hanno trattato i PBMC di 9 soggetti in terapia HAART con vorinostat (SAHA), farmaco impiegato per il trattamento dei linfomi cutanei e in grado di attivare le cellule latentemente infette. Questo trattamento non ha modificato le dimensioni del reservoir, misurate come frequenza delle cellule stesse (*figura 1*), in quanto non sono state uccise né dall'azione diretta del virus né dai CTL del paziente. I ricercatori hanno formulato allora l'ipotesi che l'attività dei CTL sia ridotta per assenza di stimolazione antigenica durante la HAART e, in un modello in vitro interamente autologo, hanno stimolato i CTL con peptidi virali del Gag. Questo trattamento ha ripristinato l'attività dei CTL, che sono stati in grado di uccidere i CD4 latentemente infetti (*figura 2*). Gli autori concludono ipotizzando lo sviluppo di studi clinici basati su questa strategia.

Figura 1. **Frequenza di cellule latentemente infette in assenza di trattamento e dopo 6 giorni di somministrazione in vitro di vorinostat (SAHA)**



I PBMC di pazienti in HAART sono stati isolati e messi in coltura in un mezzo con o senza SAHA 500 nM per 6 giorni. EFV, RAL e EFV sono stati aggiunti per prevenire ulteriori circoli di replicazione. Le cellule CD4+ resting sono poi state isolate dalle culture. La frequenza di cellule con HIV-1 in grado di replicare è stata poi misurata da un test cocolturale descritto in precedenza da Siliciano e Siliciano, 2005

Commento

Mentre gli studi sul vaccino (preventivo) per HIV procedono con grande lentezza, molti risultati sono stati prodotti nella ricerca di una cura "sterilizzante", in grado di eliminare dall'organismo tutti i reservoir virali.

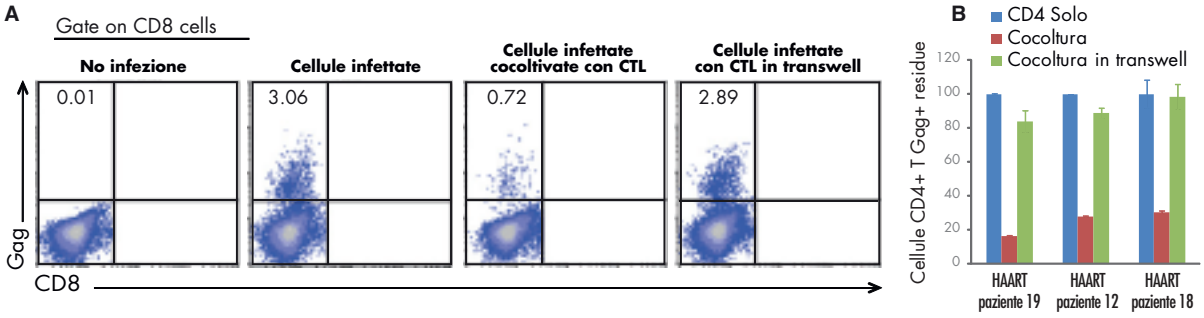
Lo studio dei meccanismi responsabili della persistenza dell'HIV ha da anni evidenziato l'importanza delle cellule latentemente infette, nelle quali il provirus è integrato nel genoma cellulare e le proteine virali non vengono trascritte. Queste cellule possono occasionalmente riattivarsi e produrre particelle virali infettanti, che rappresentano una possibile fonte di viremia residua. La HAART, come hanno dimostrato vari tentativi di intensificazione terapeutica, può bloccare nuovi cicli di replicazione virale, ma non ha effetto sul virus integrato.

La ricerca degli ultimi anni ha portato all'identificazione di varie molecole (interleukina 7, vorinostat, disulfiram, acido valproico, ecc.) che, con meccanismi diversi, possono attivare le cellule latentemente infette, ma i tentativi di trasporre i risultati sperimentali sul piano clinico sono stati deludenti: ad esempio, i risultati incoraggianti ottenuti in vivo con l'acido valproico non sono stati riprodotti in due studi successivi.

"Ai fini dell'eradicazione, non è sufficiente riattivare le forme latenti di HIV ma è necessario ripristinare l'attività dei linfociti citotossici"

[La stimolazione dei linfociti T citolitici HIV-specifici facilita l'eliminazione dei reservoir virali latenti dopo riattivazione virale. *Commento di L. Palmisano*]

Figura 2. **I CD8+ prestimolati da pazienti in HAART eliminano i CD4+ infettati con virus autologo**



Shan e altri ricercatori del gruppo di Siliciano hanno allora affrontato il problema con un'ottica diversa, ipotizzando che non sia sufficiente riattivare le forme latenti di HIV ma che sia necessario anche aiutare queste cellule a morire.

La prima parte di questi esperimenti era stata presentata al CROI 2012, dove Liang Shan (Abstract 153) riportò come il trattamento con vorinostat (o SAHA) dei PBMC di pazienti sotto HAART non produceva alcuna riduzione del reservoir di cellule latentemente infette, in quanto l'effetto citopatico del virus non le uccideva, probabilmente per una particolare resistenza di queste cellule all'HIV.

Quando furono studiate le cellule CD8 CTL degli stessi pazienti, esse risultarono incapaci grado di uccidere le cellule slatentizzate con vorinostat.

Nel presente articolo è riportato il seguito di questi esperimenti, e cioè la dimostrazione che i CTL esistono nei pazienti trattati con HAART ma hanno un'attività molto debole a causa della scarsissima quantità di antigeni virali presente; tuttavia essi possono recuperare le loro capacità citolitiche se stimolati con antigeni virali autologhi (peptidi del Gag).

"La stimolazione antigenica dei CTL permette il ripristino delle capacità citolitiche e quindi un efficente killing dei CD4 infetti"

Queste scoperte sono di grande importanza, in quanto riconciliano ipotesi e dati a volte contraddittori e, soprattutto, permetteranno di disegnare strategie nuove per una cura "sterilizzante" dell'infezione da HIV, basate sulla combinazione "vaccinazione + slatentizzazione". Pur essendo ottimisti, tuttavia, va sottolineato che siamo ancora in una fase totalmente sperimentale, e che solo una conferma clinica, con una riduzione del reservoir virale in vivo, potrà confermare che l'approccio è valido.

Lucia Palmisano
Istituto Superiore di Sanità, Roma

Riferimenti bibliografici:
1. Le Douce V, Janossy A, Hallay H, et al. Achieving a cure for HIV infection: do we have reasons to be optimistic? *J Antimicrob Chemother. 2012. 67:1063-74.*
2. Archin NM, Liberty AL, Kashuba AD, et al. Administration of vorinostat disrupts HIV-1 latency in patients on antiretroviral therapy. *Nature. 2012. 487:482-5.*
3. Archin NM, Eron JJ, Palmer S, et al. Valproic acid without intensified antiviral therapy has limited impact on persistent HIV infection of resting CD4+ T cells. *AIDS 2008. 22,1131-1135.*

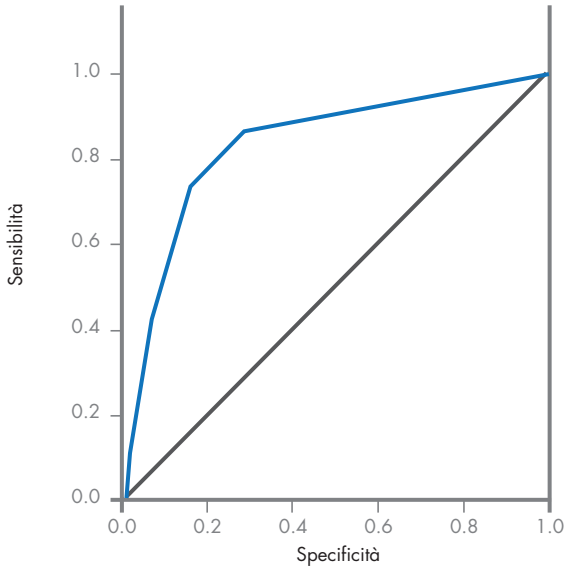
Test ultrasensibile per la viremia di HIV a basso livello nei pazienti trattati con HAART e rischio di fallimento virologico

Ultrasensitive assessment of residual low-level HIV viremia in HAART-treated patients and risk of virological failure.
Maggiolo F, Callegaro A, Cologni G, Bernardini C, Velenti D, Gregis G, Quinzan G, Soavi L, Iannotti N, Malfatto E, Leone S.
J Acquir Immune Defic Syndr. 2012; 60(5):473-82.

EXTENDED ABSTRACT

In numerosi pazienti in trattamento con farmaci antiretrovirali (cART) è possibile dosare bassi livelli plasmatici di HIV RNA (Low Level Viremia, LLV), tuttavia il significato clinico e la correlazione con un fallimento virologico non sono noti. Il lavoro ha cercato di dimostrare il valore predittivo di bassi valori di viremia nei confronti del fallimento virologico.
In uno studio prospettico sono stati arruolati 1214 pazienti (in 1181 è stato possibile effettuare tutte le analisi statistiche) seguiti in media per oltre 1 anno, nei quali è stato dosato il valore di HIV RNA attraverso una PCR real time ultrasensitive con un cut-off di 3 copie/ml. Il fallimento virologico è stato identificato con determinazione di valori di HIV RNA > 50 copie/ml. Al basale il 71,5% è risultato avere valori di viremia < 3 copie/ml (Below Limit Detection, BLD).
Il rischio di fallimento virologico nei 4 mesi successivi è stato dello 0,4% nei pazienti BLD rispetto al 3,2% dei pazienti LLV.
La *figura 1* mostra la curva ottenuta con l'analisi ROC che evidenzia una significativa correlazione tra determinazione di livelli di HIV RNA e rischio di fallimento virologico come mostrato da un'area sotto la curva di 0,764 (IC 95% da 0.68 a 0.84).

Figura 1. **Analisi ROC (Receiver Operating Curve)**



Sono stati, inoltre, esaminati numerosi fattori che possono aver inciso sul valore della viremia e sul rischio di fallimento. La viremia pre-HAART e la durata del periodo con HIV RNA < 3 copie/ml sono risultate associate ad un minor rischio di fallimento virologico *(figura 2)*.
Gli autori concludono che la determinazione di bassi livelli di viremia aumenta il rischio di fallimento virologico con conseguente insorgenza di resistenza ai farmaci antiretrovirali. I pazienti con queste caratteristiche, quindi, richiedono una più attenta valutazione di tutti quei fattori che posso essere responsabili della presenza di bassi livelli di viremia dosabile.

Commento

Numerosi studi negli ultimi anni hanno dimostrato una correlazione tra persistenza di replicazione virale ed evoluzione clinica dell'infezione da HIV. Più di recente, altri lavori hanno evidenziato una correlazione tra bassi valori di replicazione virale e peculiari risposte immunologiche, quali un aumento della IL-6 e della traslocazione microbica, che portano ad un persistente stato infiammatorio responsabile di numerose patologie.
Tuttavia nei diversi studi non vi è omogeneità nell'identificare il valore di HIV RNA non dosabile.
Attualmente le Linee Guida internazionali e nazionali indicano un valore di HIV RNA < 50 copie come obiettivo di una cART efficace ma non forniscono indicazioni sull'interpretazione di determinazioni di viremia con metodi ultrasensibili.
Nel lavoro di Maggiolo et al. non solo viene dimostrata una correlazione tra bassi livelli di viremia e rischio di fallimento virologico ma vengono esaminati tutti i fattori che possono influenzare la persistenza di viremia in corso di cART fornendo delle informazioni molto utili anche per la gestione pratica dei pazienti in terapia.
Inoltre, il lavoro si caratterizza anche per l'elevato numero di pazienti esaminati confermando i dati già evidenziati nell'altro lavoro di rilievo sullo stesso

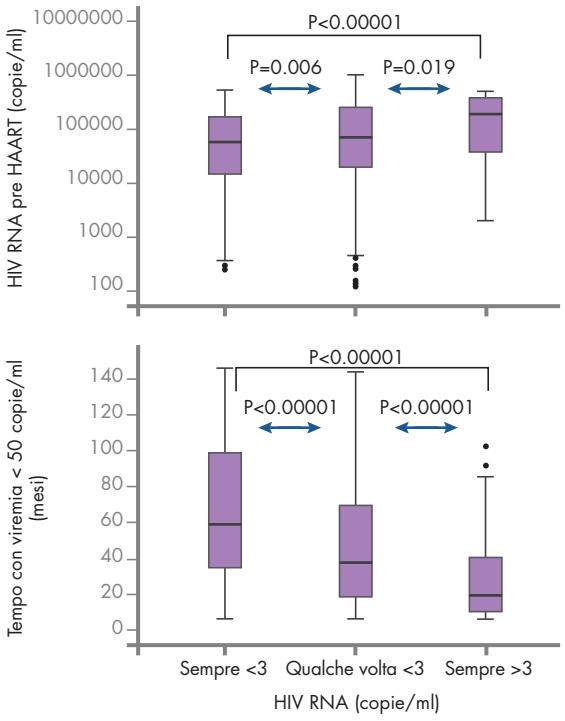
"Livelli di HIV RNA > 3 copie/ml sono altamente predittivi del fallimento virologico"

[Test ultrasensibile per la viremia di HIV a basso livello nei pazienti trattati con HAART e rischio di fallimento virologico. *Commento di S. Lo Caputo*]

"Esiste una correlazione fra entità della viremia residua e rischio di fallimento virologico"

argomento pubblicato sempre nel 2012 da Doyle e collaboratori (1).
Una casistica così numerosa, tuttavia, include pazienti con storie terapeutiche differenti sia per tipologia di farmaci utilizzati che per durata di soppressione virale; ciò potrebbe influenzare l'esatta identificazione di quei pazienti che hanno raggiunto un livello di "decay virale" tale da non permettere una continua replica virale.
Un altro aspetto di rilievo è l'ulteriore conferma che con bassi livelli di viremia è possibile l'insorgenza di resistenze, dato già evidenziato in numerosi lavori, ma che sottolinea l'importanza di una attenta valutazione dei bassi valori di viremia nei diversi pazienti e della necessità di esaminare con attenzione tutti i fattori che possono portare ad un fallimento virologico.
Tra questi fattori sicuramente il livello di aderenza gioca un ruolo di grande rilievo, è noto infatti che anche pazienti in trattamento stabile da molti anni possono avere delle oscillazioni nei loro livelli di aderenza e quindi influenzare la risposta virologica soprattutto con test ultrasensibili.
Sotto questo aspetto il dato che i pazienti in trattamento con regimi includenti NNRTI presentano un minor rischio di fallimento virologico potrebbe essere giustificato dalle caratteristiche che questi regimi presentano in termini farmacocinetici, di tollerabilità e "forgiveness".
Tuttavia anche in questo lavoro il tasso di fallimento virologico con insorgenza di resistenze nei pazienti con bassi dosaggi di viremia è basso e, quindi, saranno necessari ulteriori studi con metodiche virologiche ed immunologiche più complesse necessarie ad identificare precocemente i pazienti destinati ad un fallimento virologico ed attuare le misure più idonee (3).

Figura 2. **Relazione tra viremia pre-HAART, durata del tempo con HIV RNA < 3 copie/ml e probabilità di raggiungere una viremia undetectable**



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

Riferimenti bibliografici:
1. Doyle T, Smith C, Vitiello P, et al. Plasma HIV-1 RNA detection below 50 copies/ml and risk of virologic rebound in patients receiving highly active antiretroviral therapy. *Clin. Infect. Dis. 2012; 54:729-737.*
2. Prosperi MCF, Mackie N, Di Giambenedetto S, et al. Detection of drug resistance mutations at low plasma HIV-1RNA load in a European multicentre cohort study. *J. Antimicrob. Chemother. 2011; 66:1886-1896.*
3. Ostrowski SR, Katzenstein TL, Thim PT, et al. Low-level viremia and proviral DNA impede immune reconstruction in HIV-1-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy. *J. Infect Dis. 2005; 191:348-357.*

Variazione della composizione corporea dopo lo switch da inibitori della proteasi a raltegravir - SPIRAL-LIP substudy

Body composition changes after switching from protease inhibitors to raltegravir: SPIRAL-LIP substudy.
Curran A, Martinez E, Saumoy M, del Rio L, Crespo M, Larrousse M, Podzamczer D, Burgos J, Lonca M, Domingo P, Gatell JM and Ribera E. *AIDS 2012, 26:475-481.*

EXTENDED ABSTRACT

Le variazioni a carico della distribuzione del grasso corporeo e le alterazioni a carico della densità minerale ossea (BMD) sono importanti complicanze a lungo termine correlate all'utilizzo della terapia antiretrovirale altamente efficace (HAART). Molti studi pongono l'accento sulla responsabilità in questo fenomeno dei regimi contenenti un inibitore della proteasi boosterato da ritonavir (PI/r) mentre, viceversa, i primi dati a disposizione riguardanti l'impiego di raltegravir (RAL) ne indicano una relativa sicurezza d'impiego su questo versante, con minor tossicità a carico del metabolismo lipidico e osseo.

Curran et al. hanno randomizzato 1.186 pazienti con infezione da HIV, virologicamente soppressi con un regime contenente un PI/r, a continuare il proprio regime o a sostituire il PI/r con RAL, mantenendo inalterato il backbone, e hanno valutato le variazioni a carico della distribuzione del grasso corporeo e della BMD confrontando le immagini di tomografia assiale computerizzata (TAC) e densitometriche (DXA) del ba-

"Il regime con PI/r evidenzia un aumento di tessuto adiposo. Lo switch da PI/r a RAL determina un aumento di densità minerale ossea"

Tabella 1. **Variazione del grasso corporeo dopo 48 settimane**

	Valore basale, mediana (IQR)		Variazione dal basale alla settimana 48					
			PI/r		RAL		Differenza (IQR)	
	PI/r	RAL	Differenza	*P*	Differenza	*P*	PI/r vs. RAL	*P*
Scan TC								
TAT (cm2)	**280.3** (da 185.7 a 355.9)	**234.9** (da 189.1 a 405.5)	**21.4** (da –1.3 a 55.4)	**0.013**	**3.7** (da –42.2 a 36.0)	**0.983** 0.983	**10.9** (da –22.8 a 44.8)	**0.107**
SAT (cm2)	**161.5** (da 116.0 a 230.5)	**165.8** (da 109.4 a 283.0)	**5.1** (da –15.7 a 24.9)	**0.433**	**–3.2** (da –22.1 a 12.8)	**0.396** 0.396	**2.1** (da –18.0 a 18.5)	**0.256**
SAT (%)	**–**	**–**	**3.6** (da –7.2 a 15.4)	**–**	**–1.9** (da –11.2 a 10.1)	**–**	**–1.1** (da –4.1 a 1.9)	**0.496**
VAT (cm2)	**92.6** (da 64.8 a 144.4)	**91.7** (da 61.1 a 145.9)	**20.7** (da –2.4 a 45.6)	**0.002**	**10.9** (da –14.4 a 27.3)	**0.083** 0.083	**11.4** (da –9.5 a 38.2)	**0.333**
VAT (%)	**–**	**–**	**11.9** (da –2.8 a 39.2)	**–**	**12.8** (da –14.3 a 40.2)	**–**	**1.6** (da –1.4 a 4.5)	**0.936**
SAT/VAT	**2.0** (da 0.9 a 3.1)	**2.2** (da 1.4 a 3.5)	**–0.11** (da –0.32 a 0.15)	**0.272**	**–0.25** (da –0.78 a 0.30)	**0.060** 0.060	**–0.15** (da –0.66 a 0.15)	**0.273**
Scan DXA								
Grasso alle estremità (g)	**5973** (da 2534 a 7811)	**5579** (da 2624 a 9206)	**171** (da –360 a 687)	**0.189**	**32** (da –427 a 865)	**0.350**	**85** (da –383 a 795)	**0.791**
Grasso al tronco (g)	**9683** (da 6711 a 13192)	**9731** (da 6325 a 14423)	**382** (da –428 a 1357)	**0.077**	**–28** (da –1154 a 1798)	**0.321**	**323** (da –988 a 1768)	**0.729**
Grasso totale (g)	**16808** (da 11123 a 21872)	**16339** (da 9727 a 24144)	**307** (da –894 a 1982)	**0.061**	**–389** (da –1475 a 3195)	**0.388**	**293** (da –1304 a 2816)	**0.628**
Rapporto massa grassa	**1.3** (da 1.1 a 2.4)	**1.4** (da 1.1 a 2.4)	**–0.01** (da –0.07 a 0.12)	**0.457**	**–0.02** (da –0.17 a 0.07)	**0.482**	**–0.01** (da –0.11 a 0.10)	**0.264**
Rapporto arti/tronco	**0.6** (da 0.3 a 0.7)	**0.6** (da 0.4 a 0.8)	**–0.02** (da –0.05 a 0.04)	**0.369**	**0** (da –0.05 a 0.05)	**0.879**	**–0.01** (da –0.05 a 0.05)	**0.738**

I risultati sono espressi come mediana (range interquartile). Non si sono manifestate differenze significative nelle caratteristiche basali tra i gruppi di trattamento. TC: tomografia computerizzata, DXA: densitometria ossea, IQR: range interquartile (25°- 75° percentile); SAT: tessuto grasso sottocutaneo, TAT: tessuto grasso totale, VART: tessuto grasso viscerale.

[Variazione della composizione corporea dopo lo switch da inibitori della proteasi a raltegravir- SPIRAL-LIP substudy. *Commento di M. Borderi*]

Tabella 2. **Variazione della composizione corporea a 48 settimane**

Variabile	Valore basale, mediana (IQR) PI/r	RAL	Variazione dal basale alla settimana 48 PI/r Differenza	P	RAL Differenza	P	Differenza (IQR) PI/r vs. RAL	P
Scan DXA								
BMD totale (g/cm²)	**1.12** (da 1.07 a 1.18)	**1.13** (da 1.06 a 1.18)	**0** (da –0.02 a 0.02)	**0.379**	**0.01** (da 0 a 0.02)	**0.002**	**0.01** (da –0.01 a 0.02)	**0.079**
BMD collo femorale (g/cm²)	**0.93** (da 0.88 a 1.01)	**0.89** (da 0.81 a 0.99)	**–0.01** (da –0.04 a 0.02)	**0.085**	**0** (da –0.01 a 0.02)	**0.199**	**0.01** (da –0.02 a 0.02)	**0.032**
Punteggio T collo femorale, DS	**–0.73** (da –1.47 a –0.38)	**–1.17** (da –1.97 a –0.59)	**–0.10** (da –0.27 a 0.11)	**0.080**	**0.04** (da –0.05 a 0.21)	**0.078**	**0.01** (da –0.18 a 0.18)	**0.016**
BMD anca totale (g/cm²)	**0.95** (da 0.89 a 1.04)	**0.93** (da 0.83 a 1.00)	**0** (da –0.01 a 0.02)	**0.166**	**0.01** (da 0 a 0.03)	**0.015**	**0.01** (da –0.01 a 0.02)	**0.592**
Punteggio T anca totale, DS	**–0.69** (da –1.45 a –0.18)	**–1.07** (da –2.02 a –0.59)	**0.01** (da 0 a 0.02)	**0.112**	**0.12** (da –0.05 a 0.21)	**0.004**	**0.11** (da –0.05 a 0.20)	**0.336**
BMD, L1-L4 (g/cm²)	**1.11** (da 1.00 a 1.24)	**1.07** (da 0.96 a 1.17)	**0.02** (da –0.01 a 0.03)	**0.118**	**0** (da –0.02 a 0.04)	**0.202**	**0** (da –0.02 a 0.04)	**0.846**
Punteggio T, L1-L4, score DS	**–0.93** (da –1.70 a –0.01)	**–1.34** (da –2.30 a –0.50)	**0.10** (da –0.01 a 0.31)	**0.170**	**0.03** (da –0.13 a 0.32)	**0.058**	**0.09** (da –0.11 a 0.31)	**0.890**

sale con quelle della 48ª settimana. I pazienti del gruppo che ha mantenuto nel proprio regime il PI/r hanno mostrato un aumento statisticamente significativo a carico del tessuto adiposo viscerale (VAT) e totale (TAT) *(tabella 1)*, mentre lo switch da PI/r a RAL ha portato a un aumento statisticamente significativo della BMD a livello femorale e del T-score *(tabella 2)*.

Commento

Questo lavoro è importante perché porta due nuove preziose informazioni pratiche molto utili al clinico per la gestione della tossicità della terapia a lungo termine. La prima riguarda l'effetto dei PI/r sulla distribuzione del tessuto adiposo nel tempo: pur non mostrando evidenti alterazioni di carattere lipodistrofico, dopo ben 32 mesi di terapia con regimi con PI/r, i pazienti che continuavano con il regime invariato mostravano un aumento statisticamente significativo a carico del VAT e del TAT dopo 48 settimane dal basale rispetto ai pazienti che sostituivano il PI/r con RAL, a dimostrazione che l'accumulo adiposo verosimilmente continua nel tempo in chi mantiene una terapia con PI/r. Va qui ricordato come l'aumento del VAT corrisponda a un pari aumento del rischio metabolico cardiovascolare.

La seconda informazione è a carico della BMD: lo studio, in soggetti naive ha dimostrato la migliore performance di RAL rispetto al backbone, associati entrambi a PI/r, e lo studio TROP ha confermato la medesima osservazione nello switch da backbone a RAL, mantenendo invariato il PI/r. Lo SPIRAL-LIP dimostra, per la prima volta, come un recupero della BMD si possa ottenere non solo intervenendo sul backbone, ma anche operando sul PI/r e mantenendo invariato il backbone. Questa informazione è estremamente utile, poiché consente ora al clinico di poter scegliere, in base alle singole e precipue caratteristiche di ogni singolo paziente, ove intervenire: se sul PI/r o sul backbone. Ciò permette di aprire oggi una nuova strada nella gestione del paziente con problematiche a carico della BMD: quella di considerare RAL come nuovo "backbone" di una HAART più rispettosa per il metabolismo scheletrico, e da associare a un PI/r o a un backbone tradizionale secondo la necessità di ogni singolo caso.

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

Riferimenti bibliografici:
1. Villarroya F, Domingo P, Giralt M, et al. Drug-induced lipotoxicity: lipodystrophy associated with HIV-1 infection and antiretroviral treatment. *Biochim Biophys Acta 2010; 1801:392-399.*
2. Minami R, Yamamoto M, Takahama S, et al. Comparison of the influence of four classes of HIV antiretrovirals on adipogenic differentiation: the minimal effect of raltegravir and atazanavir. *J Infect Chemother 2011; 17:183-188.*
3. Pèrez-Matute P, Pèrez-Martìnez L, Blanco JR. Neutral actions of raltegravir on adipogenesis, glucose metabolism and lipolysis in 3T3-L1 adipocytes. *Curr HIV Res 2011; 9:174-179.*
4. Reynes J, Trinh R, Pulido F, et al. Lopinavir/ritonavir combined with raltegravir or tenofovir/emtricitabine in antiretroviral-naive subjects: 96-week results of the PROGRESS study. *AIDS Res Hum Retroviruses. 2012 Aug 3.*
5. Bloch M, Tong W, Hoy J, et al. Improved low BMD and bone turnover markers with switch from tenofovir to raltegravir in virologically suppressed HIV-1+ adults at 48 weeks: the TROP study. *CROI 2012 - Paper #878.*

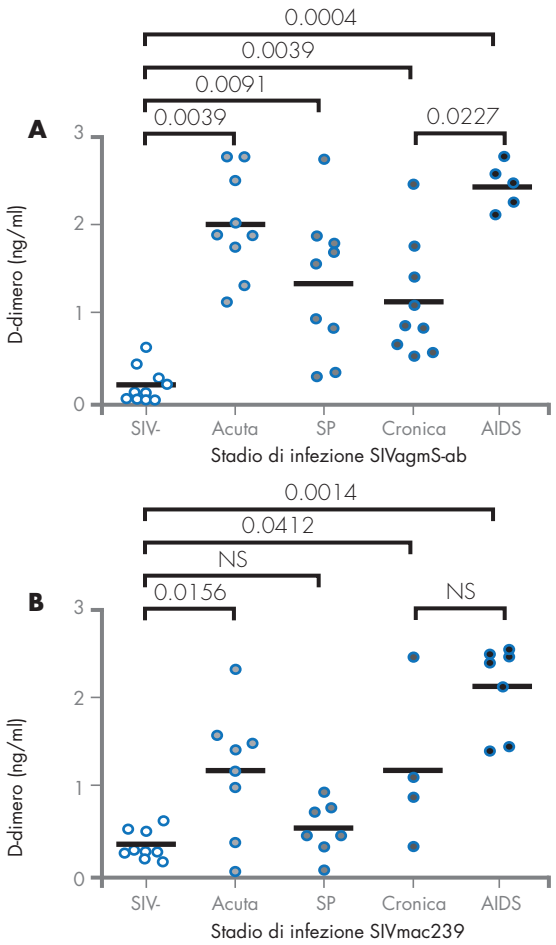
I biomarker di coagulazione predicono la progressione di malattia nei primati non umani SIV infetti

Coagulation biomarkers predict disease progression in SIV-infected nonhuman primates.
Pandrea I, Cornell E, Wilson C, Ribeiro RM, D Ma D, Kristoff J, Xu C, Haret-Richter GS, Trichel A, Apetrei C, Landay A, and Tracy R.
BLOOD 2012; 120:1357-1366.

EXTENDED ABSTRACT

In questo lavoro assai interessante, Pandrea et al. descrivono un modello di scimmia utile per lo studio della co-morbidità cardiovascolare in corso di infezione da HIV.
Gli autori comparano l'incidenza di lesioni aterosclerotiche ed i livelli di due marcatori di coagulazione – D-dimero (DD) e trombina antitrombina (TAT) – in scimmie affette da infezione da SIV progressiva ed in scimmie con infezione non progressiva.

Figura 1. **Livelli di D-dimero (DD) in corso di infezione da SIV in scimmie pigtail macaques infettati da SIVagm, PTM (A) rispetto a scimmie rhesus macaques infettate da SIVmac239, RM (B). SP= set point**



Adattata da Pandrea et al. Blood 2012

Una condizione di ipercoagulabilità e segni istologici di danno cardiovascolare vengono descritti unicamente nei macachi con infezione progressiva (pigtail macaques infettati da SIVagm, PTM); in questi animali inoltre, i livelli di DD *(figura 1)* sono associati allo sviluppo di AIDS ed alla mortalità: ciò li rende un modello ideale per lo studio della patologia cardiovascolare HIV correlata. Ancora, l'osservazione longitudinale dell'infezione da SIVagm in questi animali si associa all'incremento di DD subito dopo l'infezione, e correla con marcatori di attivazione immune/infiammazione e traslocazione microbica.
Infine la somministrazione sperimentale di endotossina (LPS) a scimmie infette, ma con infezione non progressiva determina un significativo incremento di DD, a dimostrazione che l'ipercoagulabiltà e la patologia cardiovascolare sono almeno in parte conseguenza dell'eccessiva attivazione immune e traslocazione microbica proprie dell'infezione da SIV.

Commento

La patologia cardiovascolare (CVD) costituisce oggi una delle principali co-morbidità non-infettive in corso di infezione da HIV, con un impatto drammatico sulla prognosi dell'infezione stessa (1). Sono tuttavia ancora in larga misura oscuri i meccanismi patogenetici responsabili del danno cardiovascolare HIV relato, rendendo cruciale l'identificazione di un modello animale, che permetta lo studio della patogenesi e dunque dei potenziali interventi terapeutici in corso di CVD.
L'analisi comparativa del danno CV e delle correlazioni con marcatori di coagulazione ed infiammazione in diverse scimmie con infezione progressiva e non progressiva da SIV ha permesso di identificare il danno vascolare solo nelle scimmie con infezione progressiva. Ciò rende la scimmia PTM infettata da SIV un ottimo modello per lo studio della patologia cardiovascolare nell'uomo, offrendo la potenzialità di mettere in essere studi longitudinali che chiariscano i meccanismi di patogenesi

"Il modello di scimmia PTM SIV+ mostra in tutta la storia dell'infezione alti livelli di marcatori di attivazione, infiammazione e attivazione macrofagica"

[I biomarker di coagulazione predicono la progressione di malattia nei primati non umani SIV infetti. *Commento di G.C. Marchetti*]

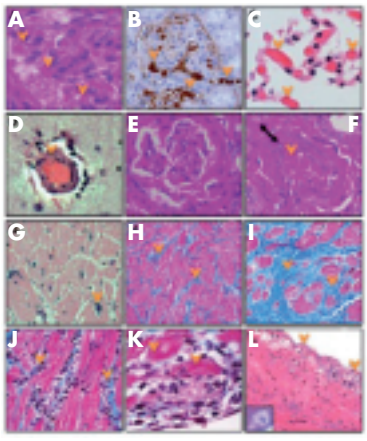
"Questo assetto si associa a progressione di malattia e decesso, con lesioni aterosclerotiche in vari organi"

della CVD nell'uomo. Le scimmie PTM SIV-infette mostrano sin dalle primissime fasi dell'infezione sperimentale e poi in tutta l'infezione cronica/AIDS conclamato un incremento dei livelli di marcatori di coagulazione, infiammazione ed attivazione macrofagica. Questo assetto di ipercoagulabilità ed infiammazione sistemica si associa in questi animali alla progressione dell'infezione, morte, e – in maniera assai interessante – allo sviluppo di lesioni aterosclerotiche istologicamente rilevabili a carico di diversi organi (figura 2). Questo dato sperimentale consente di trarre importanti considerazioni: i) le modificazioni dei marcatori di coagulazione si osservano nella scimmia SIV-infetta fin dalle primissime fasi dell'infezione in assenza di terapia antivirale e dei classici fattori di rischio cardiovascolare, suggerendo il ruolo patogenetico diretto dell'infezione; ii) l'osservazione che l'infezione da parte dello stesso virus determina CVD solo in scimmie PTM permette di imputare un ruolo specifico all'interazione tra ospite e lentivirus; iii) le scimmie PTM mostrano una pletora di lesioni vascolari a carico di diversi tessuti, suggerendo anche nell'uomo un esteso danno cardiovascolare, sottostimato dalla inaccessibilità ai diversi tessuti. Un dato molto innovativo è inoltre l'osservazione di una correlazione tra marcatori di coagulazione e marcatori di attivazione immune e traslocazione microbica, aumentata in corso di infezione da HIV (2).

In questo senso gli autori riescono anche a dimostrare che la somministrazione di LPS a scimmie AGM SIV-infette (che, a fronte di elevati livelli di replicazione virale, mostrano bassi livelli di traslocazione microbica) si associa ad un aumento significativo dei livelli plasmatici di DD, a suggello dell'ipotesi che la traslocazione microbica giochi un ruolo patogenetico nello stato di ipercoagulabilità proprio dell'infezione da SIV. L'utilizzo delle scimmie AGM per questo esperimento conferisce molta forza al dato: la somministrazione di LPS ad animali con preesistente danno della mucosa gastroenterica, traslocazione microbica ed ipercoagulazione avrebbe un significato prognostico molto inferiore.

Il lavoro è il primo a fornire una forte indicazione circa il ruolo patogenetico di attivazione immune e traslocazione microbica nella patogenesi di CVD in corso di infezione da SIV, fornendo nel contempo un ottimo modello animale per lo studio del danno cardiovascolare HIV-correlato.

Figura 2. **Diversi quadri di lesioni cardiovascolari in corso di infezione da SIV in scimmie *pigtail macaques* infettati da SIVagm, PTM**



Vengono mostrati quadri di microangiopatia trombotica a carico di diversi organi:
***A**, rene;*
***B**, immunoistochimica per fibrinogeno (marrone);*
***C**, polmone;*
***D**, encefalo;*
***E**, glomerulopatia;*
***F**, arteriti;*
***G**, ipertrofia cardiaca;*
***H**, fibrosi del cuore;*
***J**, miocardite;*
***K**, citolisi miocitaria;*
***L**, lesioni aterosclerotiche iniziali nell'aorta.*

Adattata da Pandrea et al. Blood 2012

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

Riferimenti bibliografici:
1. Currier JS, Taylor A, Boyd F, et al. Coronary heart disease in HIV-infected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr 2003, 33: 506-512.*
2. Brenchley JM, Price DA, Schacker TW, et al. Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV infection. *Nat Med 2006, 12:1365-1371.*

Profilassi antiretrovirale per la prevenzione di HIV in uomini e donne eterosessuali

Antiretroviral prophylaxis for HIV prevention in heterosexual men and women.
Baeten JM, Donnell D, Ndase P, Mugo NR, Campbell JD, Wangisi J, Tappero JW, Bukusi EA, Cohen CR, Katabira E, Ronald A, Tumwesigye E, Were E, Fife KH, Kiarie J, Farquhar C, John-Stewart G, Kakia A, Odoyo J, Mucunguzi A, Nakku-Joloba E, Twesigye R, Ngure K, Apaka C, Tamooh H, Gabona F, Mujugira A, Panteleeff D, Thomas KK, Kidoguchi L, Krows M, Revall J, Morrison S, Haugen H, Emmanuel-Ogier M, Ondrejcek L, Coombs RW, Frenkel L, Hendrix C, Bumpus NN, Bangsberg D, Haberer JE, Stevens WS, Lingappa JR, Celum C; Partners PrEP Study Team. *N Engl J Med 2012; 367-399-410.*

EXTENDED ABSTRACT

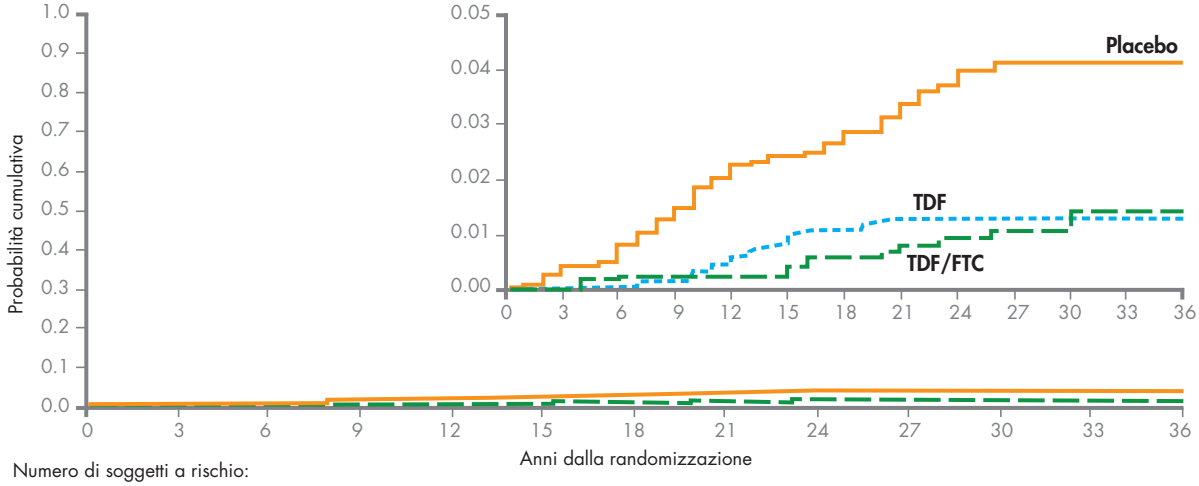
L'articolo si inserisce nel filone della profilassi pre-esposizione ed è stato sponsorizzato dalla Gates Foundation. In Uganda e Kenya sono state arruolate 4758 coppie eterosessuali discordanti per l'infezione da HIV (4747 seguite). Nel 62% il soggetto HIV positivo era il partner maschile e nessun soggetto infetto era in trattamento con antiretrovirali in quanto il valore dei CD4 (495 cellule/mmc) era troppo elevato per le locali linee guida. Il valore mediano della carica virale plasmatica era di 3.9 log10 copie/ml.
Le coppie, dopo aver ricevuto un counselling comprensivo sulle strategie di prevenzione dell'acquisizione dell'infezione da HIV, sono state randomizzate a 3 bracci di profilassi pre-esposizione con assunzione quotidiana di: tenofovir (TDF) 300 mg, TDF/emtricitabina (FTC) o placebo. Il follow up è stato di 36 mesi. L'end point primario era il numero di partner HIV negativi che diventavano positivi nel corso dello studio. Alla fine del follow up è stato diagnosticato un totale di 82 infezioni da HIV in partner precedentemente negativi: 17 nel gruppo TDF (incidenza dello 0.65 per 100 anni persona); 13 nel gruppo TDF/FTC (0.50 per 100 anni persona) e 52 nel braccio con placebo (1.99 per 100 anni persona) *(figura 1)*.
La riduzione del rischio di trasmissione era pertanto del 67% con TDF (IC 95% 44-81; P < 0.001) e del 75% con TDF FTC (IC 95% 55-87; P < 0.001), senza una differenza statisticamente significativa tra i due regimi di profilassi (P= 0.23).

Commento

Lo studio è importante in quanto fornisce dati su un numero molto cospicuo di coppie eterosessuali, mentre in precedenza avevamo avuto risultati provenienti da 3 studi, sempre randomizzati: l'iPREX sulla popolazione omosessuale (1), uno studio su coppie eterosessuali, ma meno numerose (2) e uno soltanto su donne (3). La differenza di questo studio rispetto ai precedenti riguarda anche l'utilizzo di un braccio contenente soltanto TDF, mentre tutti gli studi precedenti avevano utilizzato TDF FTC.

"La strategia di PreP con TDF o TDF/FTC è potenzialmente efficace nelle donne e negli uomini etero ed omosessuali"

Figura 1. **Curve di Kaplan-Meier dell'end-point primario, nell'analisi Intention-to-Treat modificata, a seconda del braccio di trattamento**



Numero di soggetti a rischio:

TDF	1572	1559	1547	1498	1350	1223	1062	902	735	510	287	108	15
TDF/FTC	1568	1557	1546	1493	1371	1248	1059	901	743	525	291	114	16
Placebo	1568	1557	1544	1487	1347	1224	1061	902	744	523	295	120	18

[Profilassi antiretrovirale per la prevenzione di HIV in uomini e donne eterosessuali. *Commento di C. Mussini*]

Lo studio ha evidenziato come la protezione da PreP sia stata paragonabile in uomini e donne, mentre lo studio FEMPreP (3) non aveva evidenziato, per il basso livello di aderenza, alcuna protezione.
Certamente un altro aspetto positivo è stato quello di aver seguito bene i pazienti ottenendo un elevato livello di aderenza, che è stato determinante per ottenere gli ottimi risultati dello studio.
Un aspetto negativo riguarda, invece, la falsa sensazione di sicurezza mostrata dai soggetti randomizzati, che hanno ben presto abbandonato le misure protettive classiche quali il profilattico, come evidenziato anche dal numero di gravidanze registrate.
Per quanto riguarda il rischio di trasmissione due fattori che hanno contribuito al basso livello di trasmissione anche nel braccio placebo erano una carica virale plasmatica non particolarmente elevata e il fatto che almeno la metà dei partner sieronegativi fossero circoncisi. La profilassi pre-esposizione con farmaci registrati per il trattamento pone due problemi: il rischio di acquisire un virus resistente al farmaco utilizzato e lo sviluppo di effetti collaterali.
Per quanto riguarda il rischio di acquisire resistenza, lo studio ci fornisce informazioni precise per quanto riguarda lo sviluppo di K65R o M184V e mostra come soltanto il 25% (2 di 8) dei soggetti che hanno avuto un'infezione acuta durante il follow up dello studio hanno sviluppato resistenze.
Per quanto riguarda gli effetti collaterali attribuiti a TDF a carico di rene e osso, lo studio ha potuto valutare soltanto la creatinina e pertanto è impossibile trarre qualunque conclusione.

"Restano aperte diverse problematiche come il rischio di acquisire virus resistenti e lo sviluppo di effetti collaterali"

Certamente i dati dello studio iPREX sulla diminuzione della densità ossea in soggetti in PreP con TDF-FTC pone qualche dubbio sulla sicurezza a lungo termine di tali regimi profilattici.
In conclusione, credo che questo studio evidenzi come la PreP con TDF o TDF/FTC possa essere efficace anche nelle donne oltre che negli uomini sia etero sia omosessuali. Inoltre, è importante sottolineare come a livello di prevenzione non vi fosse differenza tra TDF/FTC e TDF da solo, e questo potrebbe essere rilevante da un punto di vista della spesa.
Comunque, anche se vivessimo in un mondo ideale, senza problemi di budget, rimarrebbero ancora diversi dubbi riguardo la possibilità di mantenere l'aderenza necessaria per tutta la vita, la tollerabilità a lungo termine di questi regimi e soprattutto, il falso senso di tranquillità che modifica in senso più rischioso i comportamenti. Infine, le persone HIV positive non erano in trattamento, e credo che, sia nei paesi in via di sviluppo sia nel nostro paese, la profilassi migliore per i partner HIV negativi, come dimostrato dallo studio di Cohen et al., sia trattare e abbattere la carica virale plasmatica dei soggetti infetti (4).

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

Riferimenti bibliografici:
1. Grant RM, Lama JR, Anderson PL, et al. Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. *iPrEx Study Team. N Engl J Med 2010; 363:2587-99.*
2. Thigpen MC, Kebaabettswe PM, Paxton LA, et al. Antiretroviral preexposure prophylaxis for heterosexual HIV trasmission in Botswana. *N Engl J Med 2012; 367:423-34.*
3. Van Damme L, Corneli A, Ahmed K, et al. Preexposure prophylaxis for HIV infection among African women. *N Engl J Med 2012; 367:411-22.*
4. Cohen M, Chen YQ, McCauley M, et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med 2011; 365: 493-505.*

Misurazione dell'elasticità splenica per valutare l'ipertensione portale e la presenza di varici esofagee in pazienti con cirrosi epatica HCV relata

Measurement of spleen stiffness to evaluate portal hypertension and the presence of esophageal varices in patients with HCV-related cirrhosis.
Colecchia A, Montone L, Scaioli E, Bacchi-Reggiani ML, Colli A, Casazza G, Schiumerini R, Turco L, Di Biase AR, Mazzella G, Marzi L, Arena U, Pinzani M, and Festi D. *Gastroenterology 2012; 143:646-654.*

EXTENDED ABSTRACT

Nei pazienti con cirrosi epatica compensata la comparsa di ipertensione portale clinicamente significativa rappresenta un evento che modifica la storia naturale della malattia, peggiorandone la prognosi (1). La valutazione del grado di ipertensione portale avviene mediante una metodica invasiva, come la misurazione del gradiente pressorio delle vene epatiche (HVPG).

Lo studio valuta la relazione tra una metodica non invasiva come l'elastografia splenica valutata mediante Fibroscan ed il grado di ipertensione portale determinato attraverso l'HVPG, insieme con la possibilità di predire la presenza di varici esofagee. Sono stati considerati un totale di 141 pazienti consecutivi con cirrosi epatica HCV relata. Di questi solo 100 pazienti risultavano eleggibili per essere analizzati (53% con varici esofagee e 65% con ipertensione portale clinicamente significativa). Il protocollo prevedeva l'esecuzione in un periodo di non oltre 1 settimana di endoscopia digestiva superiore (EGDS), ecografia addominale, esami biochimici, Fibroscan del fegato (LS) e della milza (SS). La misurazione dell'elasticità del fegato e della milza avveniva con la medesima apparecchiatura sebbene con modalità differente. Infatti mentre la misurazione dell'elastografia del fegato veniva effettuata direttamente, quella della milza veniva eseguita sotto controllo ecografico in quanto la milza è più difficilmente studiabile con Fibroscan senza una valutazione preliminare ecografica. Inoltre lo studio ecografico preliminare serviva per misurare il diametro anteroposteriore della milza, che deve essere > 4 cm per ottenere misurazioni elastografiche corrette. Oltre alla valutazione elastografia venivano valutati altri due parametri non invasivi come lo score di Giannini (2) (rapporto tra conta piastrinica e diametro della milza) e l'LSPS (3) (valore Fibroscan fegato x diametro della milza diviso conta piastrinica) già utilizzati soprattutto per predire la presenza di varici. I risultati dello studio enfatizzavano la possibilità di utilizzare SS come metodo non invasivo per valutare il grado di ipertensione portale e presenza di varici esofagee. Infatti è stata documentata una ottima correlazione tra SS e grado di ipertensione portale valutato mediante HVPG (r2= 0.78) *(figura 1)*, inoltre SS era superiore agli altri parametri non invasivi nell'identificare la presenza/assenza di varici ed il grado di ipertensione portale. Veniva, quindi, formulato un modello lineare predittivo di HVPG, includendo sia LS che SS in una equazione predittiva, HVPG= -4.44+0.241 x LS+0.226 x SS (r2 0.85, p < 0.0001), in cui il valore di HVPG era accuratamente identificato.

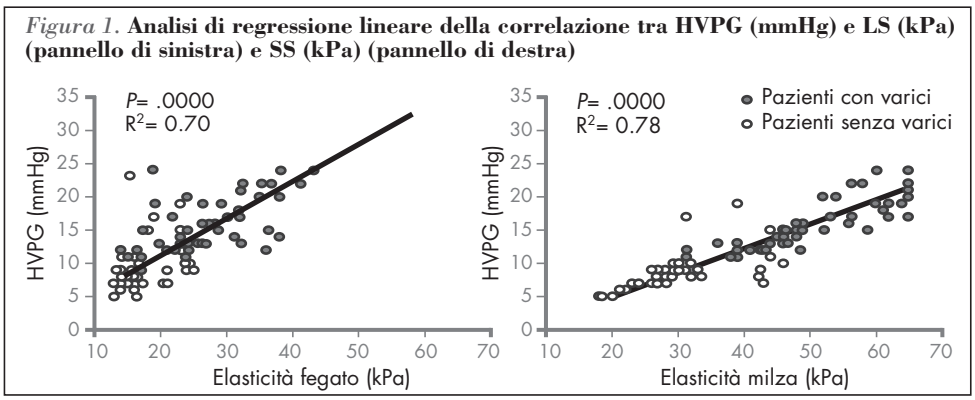
Veniva pertanto enfatizzata la necessità di associare LS con SS per ottenere una valutazione più completa dei parametri che sottendono l'ipertensione portale e le varici (componente intraepatica ed extraepatica). Tale concetto veniva ulteriormente suffragato dalla ottima performance dell'LSPS, che valuta Fibroscan fegato e rapporto milza/piastrine.

Commento

Il decorso clinico della cirrosi epatica compensata è influenzato dalla presenza e dal grado di ipertensione portale. Per questa ragione la determinazione della pressione portale rappresenta un valido strumento prognostico. L'HVPG è considerata il gold standard per la valutazione del grado di ipertensione portale, ma è una metodologia invasiva, costosa e presente solo in centri specializzati. Conseguentemente sono stati studiati diversi metodi non invasivi allo scopo di predire sia la presenza di varici esofagee sia il

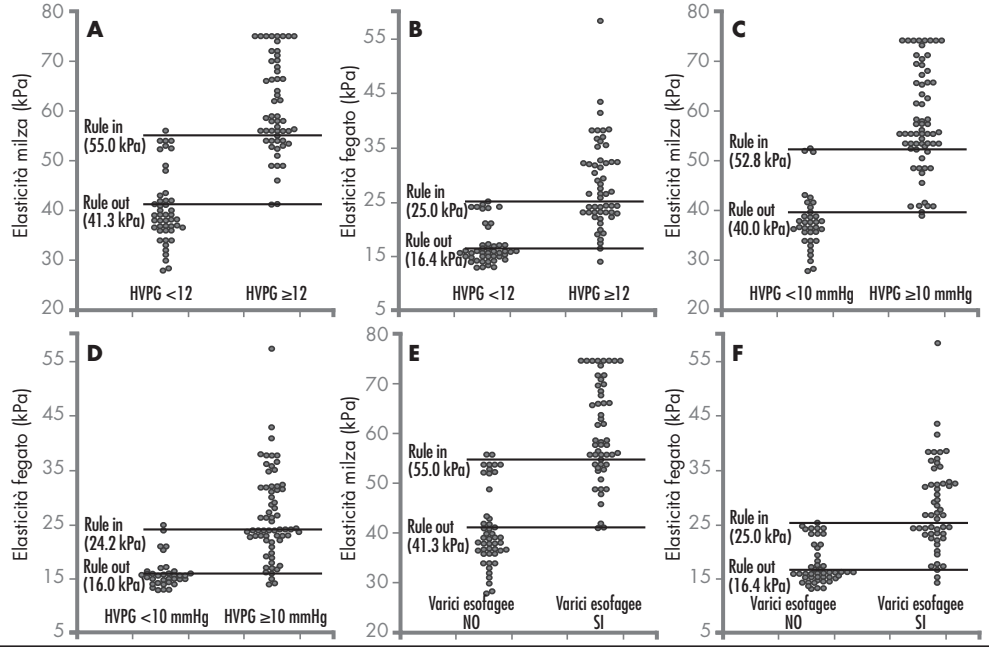
"La stiffness splenica valuta in modo accurato il grado di ipertensione portale e la presenza di varici esofagee"

Figura 1. **Analisi di regressione lineare della correlazione tra HVPG (mmHg) e LS (kPa) (pannello di sinistra) e SS (kPa) (pannello di destra)**



[Misurazione dell'elasticità splenica per valutare l'ipertensione portale e la presenza di varici esofagee in pazienti con cirrosi epatica HCV relata. *Commento di A. Colecchia*]

Figura 2. **Distribuzione dei valori di SS e LS in pazienti con HVPG <12 o >12 mmHg (A e B rispettivamente), HVPG <10 o >12 mmHg (C e D rispettivamente) e con o senza varici esofagee (E e F rispettivamente). Sono anche riportati i valori di rule in e rule out**



"L'uso della misurazione di elasticità epatica e splenica in una sola equazione aumenta la performance dei due test singoli"

grado di ipertensione portale, ma con risultati contraddittori (4). Tra questi, del tutto recentemente, è stato validato con successo il ruolo dell'elastografia epatica, risultando però meno accurata per gradi di ipertensione portale clinicamente significativa (HVPG > 10 mmHg) (5).

In questo studio viene "recuperato" un organo fondamentale nella patogenesi dell'ipertensione portale, come la milza, le cui dimensioni da sempre sono state messe in correlazione con la presenza di varici o con il grado di ipertensione portale sebbene con risultati non soddisfacenti.

Veniva dimostrato in pazienti con cirrosi epatica compensata che SS non solo era effettuabile, ma era anche altamente accurata; infatti, per la predittività delle varici esofagee utilizzando per la prima volta cut-off multilivello per rule in/rule out, SS aveva una specificità/sensibilità di 0.957/0.981 e per HVPG > 10 mmHg, sempre utilizzando cut-off multilivello per rule in/rule out, aveva una specificità/sensibilità di 0.971/0.985 (figura 2).

Un altro aspetto importante dello studio è stata la dimostrazione che utilizzando sia LS che SS in una unica equazione sviluppata per la determinazione del valore di HVPG, veniva incrementata la performance che si poteva ottenere utilizzando i due test singolarmente. Questa dimostrazione rilanciava la necessità di una valutazione di entrambi gli organi principali coinvolti nella patogenesi dell'ipertensione portale. Il merito principale di questo studio è, quindi, quello di aver rilanciato i test non invasivi per la predittività delle varici esofagee e soprattutto di aver formulato un modello lineare in cui il valore di HVPG può essere predetto con estrema accuratezza, permettendo quindi di poter monitorizzare i pazienti con cirrosi da uno stadio precoce ad uno più tardivo, incluso quello di formazione delle varici esofagee. Ulteriori studi trasversali e longitudinali saranno comunque necessari prima di poter sostituire definitivamente l'HVPG o di inserirlo al termine di un algoritmo che preveda dapprima test non invasivi e, quindi, l'HVPG solo in una minoranza di casi.

Antonio Colecchia
Servizio di Gastroenterologia, Policlinico S. Orsola, Università degli Studi di Bologna

Riferimenti bibliografici:
1. D'Amico G, Tsao GG, Magliaro P, et al. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review di 118 studies. *J Hepatology 2006; 44:217-233.*
2. Giannini E, Botta F, Borro P, et al. Platelet count/spleen diameter ratio: proposal and validation of a non-invasive parameter to predict the presence of oesophageal varices in patients with liver cirrhosis. *Gut 2003; 52:1200-1205.*
3. Kim BK, Han KH, Park JY, et al. A liver stiffness measurement-based, non-invasive prediction model for high-risk esophageal varices in B-viral liver cirrhosis. *Am J Gastroenterol 2010; 105:1382-1390.*
4. Thaubat D, Moreau R, Lebrec D. Non invasive assessment of portal hypertension in patients with cirrhosis. *Hepatology 2011; 53:683-694.*
5. Vizzutti F, Arena U, Romanelli RG, et al. Liver stiffness measurement predicts severe portal hypertension in patients with HCV-related cirrhosis. *Hepatology 2007; 45:1290-1297.*

Uno stretto monitoraggio dei livelli di HBsAg aiuta a classificare i flare durante terapia con Peg-IFN e predice la risposta al trattamento

Close monitoring of hepatitis B surface antigen levels helps classify flares during peginterferon therapy and predicts treatment response.
Sonneveld MJ, Zoutendijk R, Flink HJ, Zwang L, Hansen BE, Janssen HL. *Clin Infect Dis. 2013; 56:100-5.*

EXTENDED ABSTRACT

Recidive epatitiche spontanee con aumento significativo delle aminotransferasi (flare) sul sottofondo di una malattia stabile sono frequenti nelle forme HBeAg negative di epatite cronica da HBV.

Oltre che dall'aumento degli enzimi epatici, in questo contesto i "flare" sono caratterizzati dall'aumento dell'HBV DNA plasmatico a livelli varie volte superiori alla viremia basale; l'aumento della viremia è a carico di ceppi virali mutati nella regione del pre-core (PC) e del "basal core promoter" (BCP), predominanti nella popolazione virale che sostiene l'epatite cronica HBeAg-minus.

Flare spontanei sono rari nelle epatopatie HBeAg positive, sostenute da popolazioni virali mature (wild-type) ma riaccensioni degli enzimi epatici non sono infrequenti in terapia con interferone (IFN) o con l'attuale standard di cura, Peg-interferone.

Poiché l'effetto terapeutico dell'IFN è essenzialmente immunomodulante e si traduce nell'induzione di una vigorosa risposta immune mirata ad eliminare l'HBV, i "flare" durante la terapia possono assumere un significato prognostico favorevole in quanto precedono la sieroconversione ad anti-HBe.

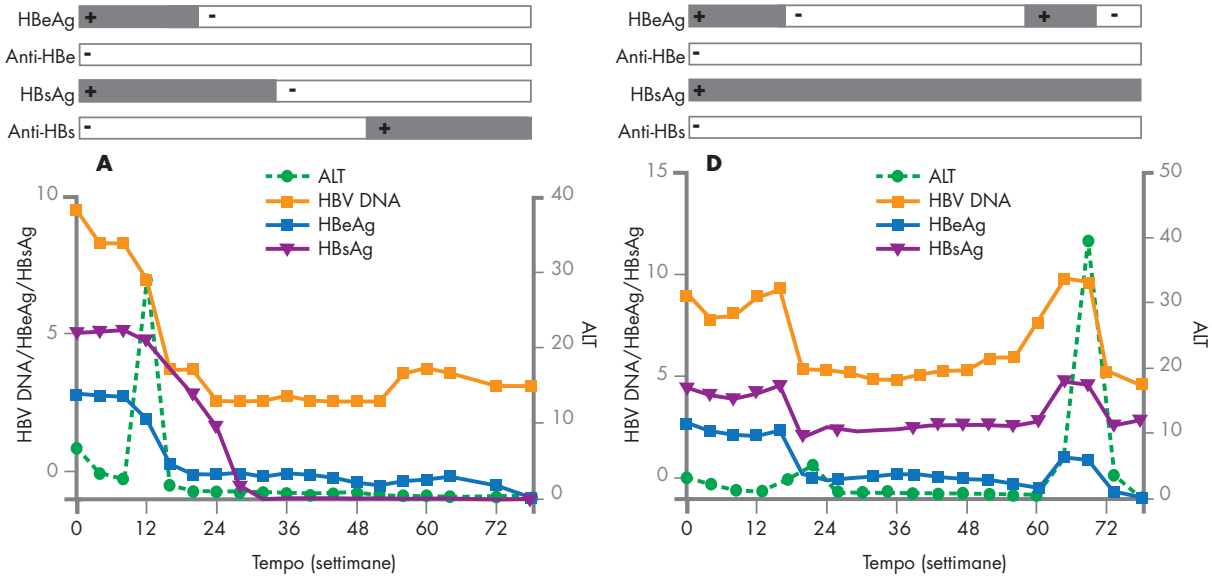
Sfortunatamente in terapia si possono anche sviluppare picchi epatitici dovuti a riattivazione virale, il cui significato è invece negativo; non traducono il beneficio della cura ma la sua inefficacia, che consente al virus di sfuggirvi e riattivarsi.

Il dilemma è importante in quanto il clinico deve decidere se la terapia va mantenuta o va sospesa. Il problema interpretativo è stato affrontato in questo lavoro.

Come in una prima disamina, commentata anch'essa in questo numero di ReAd Files *(Hepatology 2012; 56:67-75)*, da 214 pazienti HBeAg positivi trattati con Peg-IFN da solo o con lamivudina, gli Autori olandesi hanno estrapolato 50 casi che avevano sviluppato riaccensione

"Le host flare, prognosticamente favorevoli, si associano a riduzione di HBV DNA e perdita di HBeAg e HBsAg"

Figura 1. **Cinetica di ALT, HBV DNA, HBeAg e HBsAg in un paziente con host-flare (A) e in un paziente con virus-flare (D). HBV DNA in log copie/ml, HBeAg e HBsAg in log UI/ml, ALT in multipli del limite superiore di normalità**



[Uno stretto monitoraggio dei livelli di HBsAg aiuta a classificare i flare durante terapia con Peg-IFN e predice la risposta al trattamento. *Commento di M. Rizzetto*]

delle aminotransferasi in terapia o entro 6 mesi dalla fine della terapia.
Sulla base della cinetica dell'HBV DNA al momento del picco, hanno suddiviso i pazienti in 19 casi in cui l'HBV DNA plasmatico era ridotto per un "flare" verosimilmente indotto dal sistema immune dell'ospite (host-flare) *(figura 1A)*, in 17 casi in cui l'HBV DNA era risalito, la cura era inefficace ed il virus si era riattivato (virus-flare) *(figura 1D)* e 14 casi indeterminati.
Il decorso clinico ha confermato il beneficio delle "host-flare", seguite nel 58% dei pazienti da perdita dell'HBeAg e nel 42% da perdita dell'HBsAg ottenute nel 12% e nello 0% dei pazienti con flare virus-indotta.
Importanti informazioni pratiche sono emerse dalla disamina virologica.
L'analisi molecolare dell'HBV DNA aveva già evidenziato *(Hepatology 2012; 56:67-75)* la presenza pre-terapia di mutanti PC e BCP nel 94% dei soggetti con virus-flare contro il 42% dei pazienti con host-flare.
La novità di questo lavoro è stata l'utilità del dosaggio quantitativo dell'HBsAg.
L'analisi immediatamente dopo il picco ha evidenziato un significativo declino dell'HBsAg nei pazienti con host-flare (riduzione media di 3.24 log UI/ml sei mesi post-terapia) contro una riduzione di solo 0.25 log UI/ml nelle virus-flare.
In particolare, quando l'HBsAg è diminuito di più di 0.5 log UI/ml o più di 1 log UI/ml entro 4 settimane dal picco enzimatico, l'HBsAg è stato eliminato rispettivamente nel 64% e nel 75% dei casi *(tabella 1)*.

Commento

Insieme alla caratterizzazione virologica dei mutanti PC e BCP dell'HBV pre-terapia, il monitoraggio del titolo di HBsAg è un utile parametro virologico aggiuntivo per determinare la natura della riaccensione virale in terapia con Peg-IFN e per guidare il mantenimento o meno della terapia; il declino del titolo di HBsAg nei primi mesi dopo la terapia è utile ad identificare i pazienti che hanno alte probabilità di eliminare l'HBV.

Tabella 1. **Caratteristiche dei pazienti**

	Flare		
	Host (N = 19)	**Virus (N = 17)**	**Indeterminata (N = 14)**
Età media, anni	**42** (12.8)	**27** (9.8)	**34** (11.4)
Genotipo HBV			
A	**12** (63%)	**2** (12%)	**5** (36%)
B	**2** (11%)	**2** (12%)	**0** (0%)
C	**0** (0%)	**1** (6%)	**4** (29%)
D	**4** (21%)	**12** (71%)	**4** (29%)
Wild type	**11** (58%)	**1** (6%)	**7** (50%)
Non-wild type (BC-BCP)	**8** (42%)	**16** (94%)	**7** (50%)
Risposta			
Perdita HBeAg	**11** (58%)	**2** (12%)	**1** (7%)
Perdita HBsAg	**8** (42%)	**0** (0%)	**0** (0%)

"Il titolo di HBsAg è un utile parametro aggiuntivo per determinare la natura della riaccensione virale"

Vari studi hanno dimostrato che il livello sierico di HBsAg correla con l'attività trascrizionale del ccc-DNA virale intraepatico ed una sua diminuzione riflette diminuzione del ccc-DNA e induzione di risposta immune contro l'HBV.
Pur non commentato dagli Autori, va nondimeno rilevata la differente genetica virale; nel 71% delle virus-flare il genotipo virale era il D, il più prono a sviluppare mutanti PC e BC sotto pressione immune; nelle host-flare predominava il genotipo A e solo nel 21% era stato determinato il genotipo D. L'analisi genotipica dell'HBV ha dunque in se stessa utilità diagnostica e prognostica.

Mario Rizzetto
SCDU Gastroepatologia,
AOU San Giovanni Battista di Torino

La presenza di mutanti core e precore limita la probabilità di risposta a Peg-interferone nell'epatite cronica HBeAg positiva

Presence of precore and core promoter mutants limits the probability of response to peginterferon in hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B.
Sonneveld MJ, Rijckborst V, Zeuzem S, Heathcote EJ, Simon K, Senturk H, Pas SD, Hansen BE, Janssen HL. *Hepatology. 2012; 56(1):67-75.*

EXTENDED ABSTRACT

Scopo dello studio era valutare se la presenza di mutanti core e precore influenzasse la risposta virologica e sierologica in pazienti con epatite cronica HBeAg positiva trattati con Peg-IFN.

Sono stati studiati 214 pazienti trattati con Peg-IFN ± lamivudina (LAM) per 52 mesi e seguiti post terapia per 24 settimane. Erano soggetti giovani (età 34 anni), prevalentemente caucasici (73%), maschi (78%) con elevati livelli di ALT (4,3 x ULN), di HBV DNA (9,1 log copie/ml), e HBsAg (4,4 log UI/ml), infettati con il genotipo D nel 40% e con genotipo A nel 35% dei casi. La determinazione dei mutanti core e precore è stata eseguita nel siero basale mediante test Inno-Lipa.

Il 36% dei pazienti aveva solo popolazione wild-type al basale, il 26% solo mutanti precore, il 22% solo mutanti core e il 16% mutanti sia core che precore (in totale, 36% senza mutazioni e 64% con mutazioni).

La presenza di popolazione virale wild-type era associata a livelli basali più elevati di HBV DNA, HBeAg e HBsAg e al genotipo virale (69% genotipo A, 26% genotipo B, 24% genotipo C, 11% genotipo D).

I pazienti senza mutazioni hanno avuto migliori risposte alla terapia con Peg-IFN: più elevati tassi di HBeAg negatività e HBV DNA < 10.000 copie/ml (34% vs 11%, p < 0.0019), HBV DNA < 10.000 copie/ml (34% vs 12%, p < 0.001), HBV DNA < 400 copie/ml (20% vs 2%) e HBsAg negatività (18% vs 2%, p < 0.001) e una riduzione più rapida di HBsAg durante la terapia ***(figura 1)***.

All'analisi multivariata, l'assenza di mutanti al basale si è confermata una variabile indipendente sia di risposta virologica (OR 2,20, CI 1,05-6,42, p = 0.03) che di perdita di HBsAg (OR 5,58, CI 1,26-24,6, p = 0.01).

In conclusione, la determinazione di mutanti core e precore pre-terapia in pazienti HBeAg positivi aiuta a definire la probabilità a priori di una risposta terapeutica ad un anno di terapia con Peg-IFN.

"La determinazione della popolazione virale prevalente pre-terapia aiuta a definire la probabilità di risposta alla terapia con Peg-IFN"

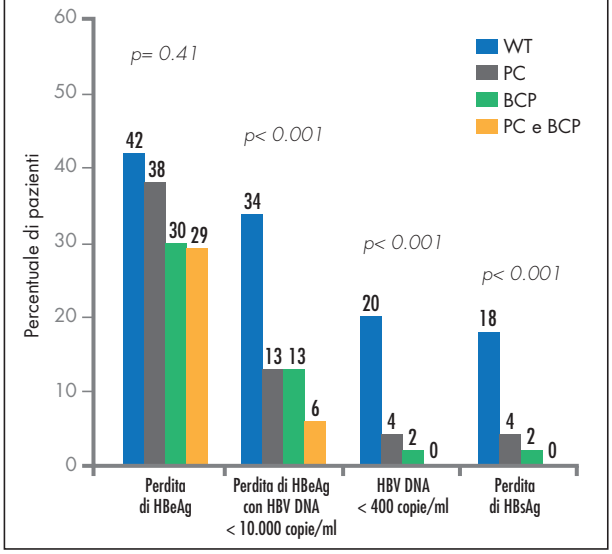
Commento

Il trattamento dei pazienti HBeAg positivi rappresenta ancora oggi una sfida terapeutica importante e questo lavoro si inserisce in un filone di ricerca clinica attuale, dedicato a migliorare il costo-efficacia della terapia con Peg-IFN in pazienti con epatite cronica B (1, 2). Il trattamento con Peg-IFN è una terapia costosa, sebbene utilizzata per solo un anno, ha una tollerabilità subottimale e induce una risposta a lungo termine solo in un sottogruppo di pazienti; l'endpoint della terapia con IFN in pazienti HBeAg positivi non è solo la sieroconversione ad anti-HBe ma è la sieroconversione ad anti-HBe combinata con il mantenimento di livelli di HBV DNA < 2000 UI/ml.

Per migliorare i tassi di risposta a questo farmaco possono essere utilizzate due strategie: selezionare meglio i pazienti prima di iniziare la terapia o identificare i pazienti che rispondono, o che non rispondono, durante la terapia.

Questo studio fornisce un nuovo strumento di selezione dei pazienti. E' importante per l'ampio numero dei pazienti arruolati e la tecnologia utilizzata per la definizione della popolazione virale dominante. Tuttavia è uno studio retro-

Figura 1. **Tassi di risposta virologica e sierologica alla settimana 78 (24 settimane post-terapia) suddivisi per profilo basale delle mutazioni nel gene core e precore di HBV (WT: wild-type; PC: mutanti precore; BCP: mutanti core)**



[La presenza di mutanti core e precore limita la probabilità di risposta a Peg-interferone nell'epatite cronica HBeAg positiva. *Commento di P. Lampertico*]

Figura 2. **Probabilità di risposta (HBeAg negativo e HBV DNA < 10.000 UI/ml alla settimana 78) in base alla presenza o assenza di mutanti della regione core e precore al basale, stratificato per genotipo A (A) o non A (B). I riquadri in grigio identificano i gruppi di pazienti che dovrebbero essere considerati per un ciclo di Peg-IFN, in quanto hanno una probabilità stimata di risposta a Peg-IFN superiore al 30%**

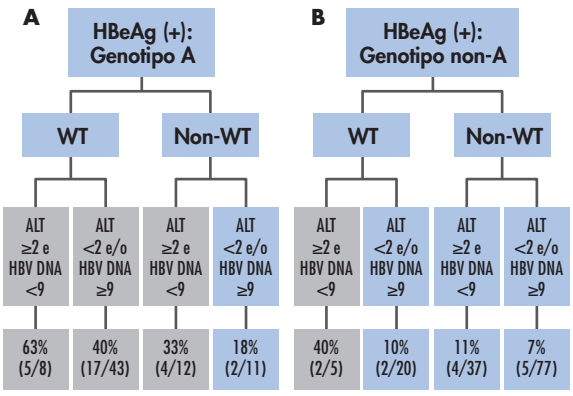
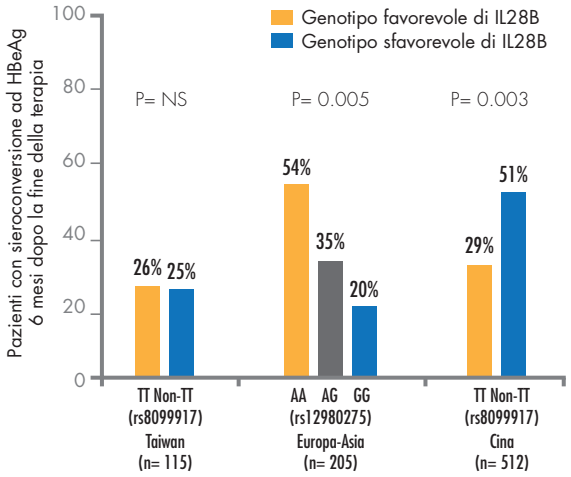


Figura 3. **Relazione tra polimorfismi di IL28B e risposta alla terapia con Peg-IFN in pazienti HBeAg positivi – Review della letteratura disponibile**



*spettivo, sono poco rappresentati i genotipi B e C, una parte dei pazienti è stata trattata con Peg-IFN + LAM e l'endpoint primario è stato valutato solo a 24 settimane e non a 48 settimane dopo la fine della terapia. Questo studio suggerisce che la valutazione qualitativa della popolazione virale prevalente, con riferimento alle mutazioni della regione core e precore del virus, due mutazioni soprattutto tipiche dei pazienti con epatite cronica HBeAg negativa, è rilevante anche nei pazienti HBeAg positivi. L'assenza di queste mutazioni rappresenta un predittore di risposta all'interferone e l'utilizzo di questa variabile, insieme alle altre variabili che predicono la risposta terapeutica quali genotipo, viremia e livelli di ALT, migliora la capacità predittiva (1). Tuttavia l'utilizzo pratico di questo algoritmo, anche combinando tutte le variabili, è limitato dai bassi valori predittivi positivi, che non vanno oltre al 50% circa, e da valori predittivi negativi di circa il 90% (**figura 2**). Per identificare con maggiore precisione i pazienti con elevata risposta all'IFN, o comunque migliorare il costo-efficacia di questo strategia, oltre al ruolo prognostico favorevole, in ordine decrescente, del genotipo A, B, C dell'HBV, è stato indagato il ruolo di polimorfismi di IL28B; esso tuttavia è dibattuto poiché i i risultati pubblicati di 3 studi in questo ambito appaiono controversi (**figura 3**). Altri studi hanno considerato i livelli di HBsAg durante la terapia con IFN, identificando valori predittivi negativi prossimi al 100% e definendo, dunque, le "stopping rules" utili alla sospensione tempestiva della terapia. La determinazione della popolazione virale prevalente prima della terapia può quindi rappresentare, insieme ai genotipi virali ed al dosaggio dell'HBsAg, un utile complemento prognostico per ottimizzare l'uso dell'IFN nell'epatite cronica B.*

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

Riferimenti bibliografici:
1. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B. *J Hepatol 2012; 57:167-185.*
2. Carosi G, Rizzetto M, Alberti A, et al. Treatment of chronic hepatitis B: update of the recommendations from the 2007 Italian Workshop. *Dig Liver Dis 2011; 43(4):259-65.*

I due diversi sottotipi di insufficienza epatica acuta HBV-correlata sono distinguibili mediante IgM anti-HBc e livelli di HBV DNA

Two distinct subtypes of hepatitis B virus-related acute liver failure are separable by quantitative serum immunoglobulin M anti-hepatitis B core antibody and hepatitis B virus DNA levels.
Dao DY, Hynan LS, Yuan HJ, Sanders C, Balko J, Attar N, Lok AS, Word RA, Lee WM; Acute Liver Failure Study Group. *Hepatology 2012; 55,3:676-684.*

EXTENDED ABSTRACT

Nell'articolo è presentato uno studio collaborativo dell'Acute Liver Failure (ALF) Group americano: gli autori hanno condotto una caratterizzazione virologica (dosaggio dei livelli sierici degli anticorpi anti antigene core di HBV [(IgM anti-HBc) e dell'HBV DNA] sui pazienti di una coorte con insufficienza epatica acuta HBV-correlata, identificati nell'ambito dei 1602 pazienti con ALF arruolati tra il gennaio 1998 e il dicembre 2009 in 23 centri americani. La ALF è stata definita come un danno acuto (durata inferiore a 6 mesi) del fegato sviluppatosi in assenza di cirrosi nota, accompagnato da encefalopatia e deficit della coagulazione. Dei 105 pazienti con infezione da HBV, gli autori hanno ritenuto che per 60 pazienti (47 con sieri disponibili) vi fossero sufficienti elementi clinici da far ritenere che l'ALF si fosse manifestata durante infezione primaria da HBV (AHBV-ALF) e in 27 (23 con sieri disponibili) durante infezione cronica (CHBV-ALF; 18 di questi pazienti erano immunocompromessi a causa di infezione da HIV o trattamenti immunosoppressivi).

Il profilo sierologico è risultato differente nei pazienti con AHBV rispetto a quelli con CHBV: nei primi, infatti, i livelli di IgM anti-HBc sono risultati essere significativamente più elevati (S/N 88.5,0-1.120 vs 1,3, 0-750, p< 0.001, *(figura 1)*, mentre i livelli di HBV DNA significativamente più bassi [3.9 (0-8.1) vs 5.2 (2.0-8.7) $\log_{10}$ UI/ml, p< 0.025].

In particolare, il 96% dei pazienti con AHBV-ALF erano IgM anti-HBc positivi, rispetto al 65% dei pazienti con CHBV-ALF: elevati livelli di IgM anti-HBc (S/N index ≥ 5 S/N) si sono dimostrati in grado di identificare correttamente il 96% degli AHBV, mentre il 70% dei CHBV-ALF presentava valori di index < 5 (con un'area sotto la curva ROC di 0.86).

Al basale 4 pazienti con AHBV-ALF sono risultati avere livelli di HBV DNA non dosabili (< 25 UI/ml), mentre 12 erano HBsAg negativi; per contro, tutti i soggetti con CHBV-ALF erano HBV DNA/HBsAg positivi. La sopravvivenza è stata significativamente superiore nei pazienti con AHBV-ALF rispetto a quelli con CHBV-ALF (sopravvivenza spontanea 33% vs 11%, p= 0.030; sopravvivenza globale 72% vs 44%, p= 0.015).

"In pazienti con insufficienza epatica acuta l'IgM anti-HBc ad alto titolo identifica i casi sviluppatisi dopo infezione primaria"

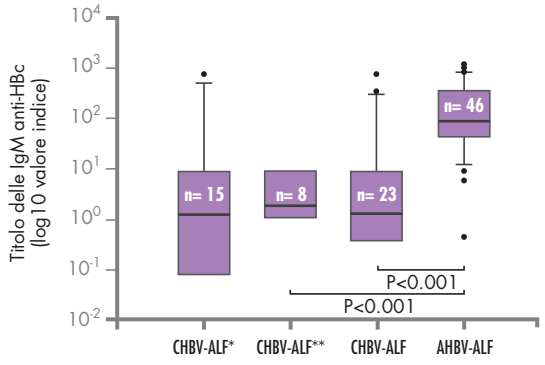
Gli autori concludono che il diverso profilo virologico (più alti livelli di IgM anti-HBc, più bassi livelli di HBV DNA nei pazienti con AHBV-ALF) e la differente prognosi suggeriscono che le due forme di ALF sono effettivamente due diverse entità cliniche, che potrebbero avere anche una specifica patogenesi.

Commento

L'articolo propone l'anticorpo anti-HBc di classe IgM come marcatore utile nella pratica clinica per identificare nell'ambito dei pazienti con insufficienza epatica acuta (ALF), coloro che la sviluppano dopo un'infezione primaria da HBV. Il lavoro, in accordo con la letteratura, conferma come l'anticorpo sia presente anche nella maggioranza dei soggetti con infezione cronica e severa riattivazione. In questi ultimi, tuttavia, i livelli sono mediamente più bassi e per tale ragione è stato possibile identificare una soglia in grado di differenziare i due sottogruppi di pazienti con una buona accuratezza diagnostica. Analogamente, negli anni '80 venne identificata la soglia di 600 Unità PEI per differenziare l'infezione acuta dalla cronica (1) e successivamente negli anni '90, dopo l'introduzione di metodiche con elevata sensibilità e specificità, fu possibile definire soglie utili ad identificare nell'ambito dei portatori cronici i soggetti senza danno HBV-indotto (2-4).

L'IgM anti-HBc è il primo anticorpo prodotto in corso di infe-

Figura 1. **Livelli di IgM anti-HBc nei diversi gruppi di pazienti con ALF**



CHBV-ALF: insufficienza epatica acuta durante infezione cronica
AHBV-ALF: insufficienza epatica acuta durante infezione primaria
* Immunosoppressi; ** Non immunosoppressi

[I due diversi sottotipi di insufficienza epatica acuta HBV-correlata sono distinguibili mediante IgM anti-HBc e livelli di HBV DNA. *Commento di M. Brunetto*]

"I due sottotipi di ALF discriminati dal titolo di IgM anti-HBc sono entità cliniche distinte e probabilmente con una patogenesi specifica"

zione primaria, la sua produzione recede in caso di controllo dell'infezione, mentre persiste, se pure a titoli significativamente più bassi, nel caso di cronicizzazione dell'infezione. In corso di infezione cronica oltre alla variazione quantitativa si osserva anche una variazione qualitativa in quanto l'anticorpo prodotto non è più pentamerico (19S), ma monomerico (7S). Quindi, se fossero disponibili le metodiche appropriate, un'accurata differenziazione tra infezione primaria e cronica si otterrebbe con la caratterizzazione qualitativa degli anticorpi circolanti e non tanto con la quantizzazione, che può essere inficiata dalla sovrapposizione di valori fra i diversi gruppi di pazienti (come dimostrato anche dal presente lavoro). In effetti, nelle diverse fasi dell'infezione e malattia da HBV si osserva non tanto un cambiamento dei meccanismi patogenetici alla base del danno epatico, ma un divenire della risposta immune, con un diverso coinvolgimento della risposta naturale e adattativa. In tal senso i bassi livelli di IgM anti-HBc osservati al momento dell'ammissione nei pazienti con CHBV-ALF potrebbero dipendere dalla cinetica dell'anticorpo nel soggetto con infezione cronica, nel corso della quale l'incremento dei livelli di IgM anti-HBc è tardivo rispetto all'evento citolitico. Infatti, le fluttuazioni di IgM anti-HBc, pur essendo correlate a quelle della viremia e delle transaminasi, sono, rispetto a queste, temporalmente sfasate e seguono di 2-6 settimane il picco delle transaminasi, che a sua volta è preceduto dall'incremento della viremia (4).

Proprio questa peculiare cinetica nel caso dell'AFL nel paziente con infezione cronica (CHBV) potrebbe contribuire alla sua differenziazione dal soggetto con AHBV-ALF.
Infine, per correttamente utilizzare nella pratica clinica la misura quantitativa di IgM anti-HBc occorre ricordare che questa è condizionata da diversi fattori dipendenti sia dal tipo di anticorpo prodotto dal paziente (che presenta una sua specifica affinità e avidità nei confronti dell'antigene utilizzato nel test) che dal tipo di metodica utilizzata.
L'allestimento del test (cattura dell'anticorpo diretta o indiretta, su pozzetto, sfera o microparticella in sospensione; il sistema di rivelazione della reazione antigene-anticorpo), il range dinamico, la sensibilità analitica e la soglia registrata come rilevante dal punto di vista clinico condizionano il risultato e devono essere tenuti presenti per una sua corretta interpretazione. Come già discusso, la soglia di positività utilizzata dalle metodiche commerciali è stata definita dalla Food and Drug Administration, per identificare gli elevati livelli presenti in corso di epatite acuta o durante riattivazioni in portatori cronici, nonostante le metodiche abbiano una sensibilità analitica in grado di determinare livelli molto più bassi di anticorpi. Per tale ragione per utilizzare nella gestione del portatore con infezione cronica le metodiche commerciali anche di elevata sensibilità (es: Core-M Abbott), è stato necessario ridefinire le soglie (0.2 e fascia grigia 0.1-0.2 IMX Index, [4]) in quanto quelle registrate (1.2 e 0.8-1.2 IMX Index) corrispondono ai valori riscontrati nell'epatite acuta (o in corso di riattivazione severa), mentre oltre il 70% dei portatori cronici con malattia ha valori compresi fra 0.2 e 0.8 di IMX Index [2].

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

Riferimenti bibliografici:
1. Gerlich WH, Uy A, Lambrecht F, Thomssen R. Cut-off levels of immunoglobulin M antibody against viral core antigen for differentiation of acute, chronic, and past hepatitis B virus infections. *J Clin Microbiol 1986: 288-293.*
2. Brunetto MR, Cerenzia MT, Oliveri F, et al. Monitoring the natural course and response to therapy of chronic hepatitis B with an automated semi-quantitative assay for IgM anti-HBc. *J Hepatol 1993: 19:431-36.*
3. Colloredo Mels C, Bellati G, Leandro G, et al. Fluctuations in viremia, aminotransferases and IgM antibody to hepatitis B core antigen in chronic hepatitis B patients with disease exacerbations. *Liver 1994: 14:175-181.*
4. Colloredo Mels C, Bellati G, Leandro G, et al. Quantitative analysis of IgM anti-HBc in chronic hepatitis B patients using a new "gray-zone" for the evaluation of "borderline" values. *J Hepatol 1996: 25:644-648.*

Significato clinico della viremia di HCV rilevabile ma non quantificabile nel corso della terapia con boceprevir o telaprevir

Clinical relevance of detectable but not quantifiable hepatitis C virus RNA during boceprevir or telaprevir treatment.
Harrington PR, Zeng W and Naeger LK. *Hepatology 2012; 55,1048-1057.*

EXTENDED ABSTRACT

Lo studio ha rianalizzato a posteriori i dati di alcuni studi clinici di triplice terapia con Peg-IFNα e ribavirina (PR) in combinazione con boceprevir (BOC) o telaprevir (TVR o T) per valutare la frequenza e la rilevanza clinica del riscontro di una viremia rilevabile (detectable), ma al di sotto del limite inferiore di quantificazione (BLOQ, below the limit of quantification) con i test diagnostici di PCR in tempo reale utilizzati negli studi clinici e nella pratica clinica corrente. Nei regimi terapeutici che includono BOC o TVR, la negativizzazione della viremia HCV alla settimana 4 di triplice terapia (W4 nel caso di TVR e W8 per BOC, che fa precedere l'inizio della terapia di combinazione da un periodo di lead-in (LI) di 4 settimane con PR) guida la scelta della durata globale del trattamento (la cosiddetta response-guided therapy o RGT).

Negli studi di fase 3 P05216/SPRINT2 (BOC in pazienti naive), C216/REALIZE (TVR in pazienti con pregresso fallimento terapeutico sia null responder che partial responder o relapser) e 108/ADVANCE (TVR in pazienti naive), una viremia rilevabile/BLOQ era presente nel 10-20% di tutte le determinazioni di HCV RNA durante il trattamento, con una frequenza maggiore intorno ai tempi della RGT (W8 con BOC e W4 con TVR).

Negli studi SPRINT2 e REALIZE i pazienti con viremia rilevabile/BLOQ alla W8 e W4, rispettivamente, mostravano un tasso di SVR inferiore del 20% rispetto ai pazienti con viremia non rilevabile agli stessi tempi di trattamento, e tale differenza aumentava se venivano presi in considerazione tempi successivi.

Nello studio P02516/SPRINT2 i pazienti con HCV RNA rilevabile/BLOQ alla W8 ricevevano tutti per protocollo un trattamento di 48 settimane ma, nonostante la maggiore durata della terapia, mostravano una SVR inferiore del 24% rispetto ai pazienti con viremia non rilevabile.

Nello studio C216/REALIZE i pazienti con un regime T12/PR48 e viremia rilevabile/BLOQ alla W4 avevano una riduzione del 22% del tasso di SVR rispetto ai pazienti con viremia non rilevabile. Nello stesso studio i pazienti con viremia non rilevabile alla W12 ma viremia rilevabile/BLOQ alla W4 avevavo un riduzione di SVR del 14% rispetto ai pazienti con viremia non rilevabile anche alla W4.

Nello studio 108/ADVANCE l'analisi mostra un trend simile, ma le differenze in termini di SVR erano più modeste, verosimilmente per il numero troppo elevato di casi con viremia rilevabile/BLOQ.

Gli studi di fase 3 con BOC e TVR non permettevano, però, di valutare in modo diretto l'impatto di una terapia abbreviata nei pazienti con viremia rilevabile/BLOQ alle W8 o W4 in quanto, per protocollo, l'accorciamento della terapia in questi studi era possibile solo in caso di viremia non rilevabile. L'analisi degli studi di fase 2 P03523/SPRINT1 (boceprevir) e telaprevir (104/PROVE1 e 104EU/PROVE2) ha confermato come i pazienti con viremia rilevabile/BLOQ traggono beneficio da un trattamento prolungato con una SVR 75% (W44) vs 38% (W 24) nello studio SPRINT1 e 57% (W36) vs 40% (W12) negli studi PROVE1 e PROVE2.

In conclusione nei regimi di triplice terapia che includono BOC o TVR i pazienti con viremia rilevabile/BLOQ hanno una minore risposta virologica se comparati con i pazienti con viremia non rilevabile e l'eligibilità a trattamenti di durata ridotta dovrebbe essere riservata a quei pazienti che raggiungono rapidamente (W4 per TVR e W8 per BOC) una viremia non rilevabile.

"I pazienti con HCV RNA rilevabile/ BLOQ hanno una ridotta risposta virologica rispetto ai pazienti con viremia non rilevabile agli stessi tempi di trattamento"

Commento

Nei pazienti trattati con PR il miglior predittore di SVR è rappresentato dalla risposta virologica rapida o RVR, definita, secondo le linee guida dell'EASL, come la negatività dell'HCV RNA alla 4ª settimana di trattamento, utilizzando un test sensibile per la valutazione della viremia HCV con limite inferiore di sensibilità di 50 UI/ml (1). Numerosi studi hanno dimostrato che i pazienti con RVR possono ridurre a 24 settimane il trattamento con PR senza compromettere il tasso di SVR, e hanno introdotto il concetto della modulazione della durata del trattamento in ragione della risposta virologica precoce

[Significato clinico della viremia di HCV rilevabile ma non quantificabile nel corso della terapia con boceprecvir o telaprevir. *Commento di M. Levrero*]

Tabella 1. **Definizioni, performance e significato dei risultati dei diversi test commerciali per la determinazione dell'HCV RNA**

Definizioni	
LLOQ	lower limit of quantification la più piccola quantità di HCV RNA che cade nel range lineare di quantificazione del test
BLOQ	below limit of quantification
LOD	limit of detection la più piccola quantità di HCV RNA che risulta positiva in almeno il 95% dei campioni
U	unquantifiable o non quantificabile
TD	target detected o RNA rilevato < LLOQ
TND	target not detected o RNA non rilevato

Test	**LLOQ**	**LOD**
Siemens Versant bDNA® assay *	615 UI/ml	615 UI/ml
Siemens Versant kPCR HCV RNA 1.0 assay	15 UI/ml	15 UI/ml
Roche COBAS® Amplicor®	50 UI/ml	50 UI/ml
Roche COBAS® Ampliprep/COBAS® Taqman® assay	43 UI/ml	15 UI/ml
Roche COBAS® High Pure System/Taqman® HCV Test 2.0	25 UI/ml	10 UI/ml
Roche COBAS®Ampliprep/COBAS® Taqman® HCV Test v2.0 [EU]	25 UI/ml	9.3-10 UI/ml
Abbott Real-Time® HCV	12 UI/ml	10 UI/ml
Quiagen Artus®	67 UI/ml	34 UI/ml

** Il test Siemens Versant bDNATM, a causa della sua minore sensibilità, non dovrebbe essere utilizzato per prendere decisioni di RGT*

Risultato			
HCV RNA quantitativo - RGT		RGT in base ai risultati W4TND e W12TND (TVR) o LI4WW8 (BOC)**	Outcome clinico nel follow up (w12 e w24)
≥ LLOQ	HCV RNA > LLOQ espresso in UI/ml	Terapia standard	Relapse (se TND a EOT)
TD, < LLOQ	HCV RNA rilevato ma < LLOQ	Terapia standard	SVR
TND	HCV RNA non rilevato	Terapia breve	SVR

*** Per una gestione ottimale della RGT solo i pazienti che raggiungono una W4UTND e W12UTND (TVR) e LI4WW8UTND (Boc) devono essere considerati eleggibili per un trattamento di durata ridotta*

(response guided therapy o RGT) (2).
L'introduzione della triplice terapia con PR e un inibitore della proteasi di prima generazione (BOC o TVR) ha portato ad un sostanziale miglioramento della risposta terapeutica nei pazienti con HCV genotipo 1 unitamente alla possibilità, utilizzando la RGT, di ridurre la durata della terapia da 48 settimane a 24/36 settimane senza compromettere la risposta (3).
Tuttavia, la relativa complessità di valutazione di una RGT basata su soglie diverse per i due farmaci e nelle diverse tipologie di paziente (naive vs experienced) si presta a errori di interpretazione e, potenzialmente, a una risposta terapeutica minore della migliore risposta attesa per ciascuna categoria di pazienti. Infatti, l'analisi a posteriori degli studi di fase 2 e 3 con BOC e TVR effettuata da Harrington et al., ha messo in discussione l'accuratezza di una RGT basata sulle definizioni

"L'eligibilità a trattamenti di durata ridotta dovrebbe essere riservata a quei pazienti che raggiungono rapidamente (W4 per TVR e W8 per BOC) una viremia non rilevabile"

"Per superare le differenze di limite inferiore di quantificazione (LLOQ) tra diversi kit e piattaforme, si è proposto di sostituire non rilevabile (undetectable) con non rilevato (TND)"

correnti, in quanto una percentuale significativa di pazienti aveva un RNA virale rilevabile/BLOQ (28% alla W4 tra i pazienti TVR e il 17% alla W8 tra i pazienti BOC) e mostrava un outcome terapeutico inferiore del 5-20% rispetto ai pazienti con HCV RNA non rilevabile durante tutto il corso del trattamento. Sulla base di questi dati, per ottenere il miglior risultato possibile con i DAA di prima generazione, solo i pazienti con viremia non rilevabile alle W4/W12 per TVR e alla W8 per il BOC dovrebbero essere presi in considerazione per una riduzione della durata di terapia. Una viremia rilevabile alla fine del trattamento predice in modo pressoché costante un relapse.

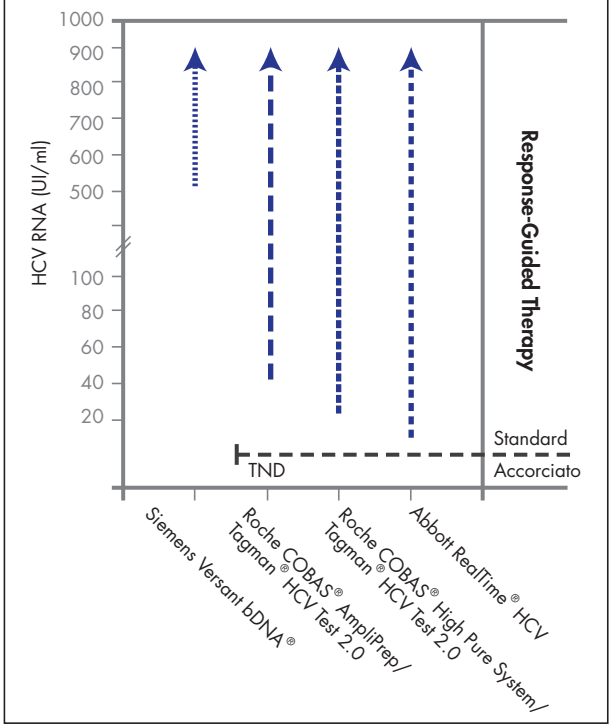
*Va sottolineato come gli studi di fase 3 con TVR e BOC hanno utilizzato il test Roche COBAS TaqMan HCV 2.0 assay (**tabella 1** e **figura 1**) con un LLOQ di 25 UI/ml e una LLOD (lower limit of detection) di 9.3-10 UI/ml, che fornisce 3 possibili risultati: a) quantificabile con un valore numerico relativo alle UI/ml misurate che è > di 25 UI/ml; b) rilevabile ma inferiore al limite di quantificazione e descritto come < 25 UI/ml o rilevabile < 25 UI/ml; c) non rilevabile riportato come HCV RNA non rilevato o anche target not detected.*

Lo studio di Harrington et al. mostra come un HCV RNA rilevabile/BLOQ è indicativo di una ridotta risposta virologica rispetto ai pazienti con viremia non rilevabile agli stessi tempi di trattamento.

E' importante anche ricordare che, nei trial che prevedevano una RGT, la scelta di accorciare la terapia veniva presa sulla base di una viremia non rilevabile alla W4 (TVR) e W8 (BOC).

La corretta e ottimale gestione della RGT nella pratica clinica è resa in qualche modo più complicata dal fatto che i diversi kit e le diverse piattaforme disponibili sul mercato per la determinazione dell'HCV RNA mentre quantificano in modo consistente e lineare viremie fino

Figura 1. **TND (target not detected) del test**



*a 10^7 UI/ml, differiscono per il loro limite inferiore di quantificazione (LLOQ) (**tabella 1** e **figura 1**) (4).*

Inoltre il test Siemens e la piattaforma Roche forniscono anche un limit of detection (LOD), che è inferiore a LLOQ.

E ancora, le linee guida AASLD fanno riferimento, per definire una viremia non rilevabile, ad un valore <10-15 UI (5), che di fatto corrisponde al LOD piuttosto che ai LLOQ diversi tra loro dei test utilizzati nella pratica clinica. Il tutto potrebbe essere risolto adottando come unico valore di riferimento il LOD dei diversi test ma ciò pone un problema diverso.

LOD è definito cone quel valore di viremia che dà un segnale positivo nel 95% dei campioni e dunque nel 5% dei casi un campione positivo può statisticamente risultare negativo (6). Per tale motivo è stato proposto di sostituire il termine non rilevabile (undetectable) con il termine RNA non rilevato (target not detected o TND), a testimoniare la non rilevabilità dell'RNA virale

[Significato clinico della viremia di HCV rilevabile ma non quantificabile nel corso della terapia con boceprecvir o telaprevir. *Commento di M. Levrero*]

"E' auspicabile poter giungere ad una maggiore omogeneità di performance tra i test, allineando i valori del limite inferiore di quantificazione (LLOQ) con il limite di rilevazione (LOD)"

in quel campione e in quel dato test (7).
*Secondo la nuova nomenclatura proposta (**tabella 1**) una viremia rilevabile/BLOQ alla W4 e alla W8 dovrebbe essere descritta W4UTD e LI4WW8UTD e un HCV RNA non rilevabile agli stessi tempi come W4UTND/LI4WW8- UTND (7).*
Queste considerazioni sono state fatte proprie dall'FDA e dall'AASLD e hanno portato ad una revisione del label di BOC e TVR. D'altro canto il LLOD rappresenta un valore più riproducibile e comparabile tra i diversi test commeciali ma l'uso del valore di LLOQ come cut-off per le decisione sulla durata della terapia porterebbe, almeno per le terapie con BOC e TVR, secondo i dati riportati, ad una potenziale diminuzione della risposta terapeutica.
Questo lavoro lascia comunque aperte una serie di questioni per il futuro, come il significato predittivo negativo di una viremia TD [rilevabile]: BLOQ resterà anche con altri regimi terapeutici con più farmaci DAA (in associazione o meno con Peg-IFNα) e farmaci dotati di una più favorevole barriera allo sviluppo di resistenze? O nel caso, la RGT verrà anticipata (come già succede in alcuni studi)?
Può il LLOQ essere usato per orientare la RGT se si usa il test Abbott (nel quale LLOQ e LOD di fatto si sovrappongono), come suggerito da uno studio presentato all'EASL 2012 (8)?
E' evidente come sarebbe di grande utilità una maggiore omogeneità di performance tra i diversi test e un sostanziale allineamento dei valori di LLOQ e di LOD per tutti i test commerciali. In assenza di ciò, il clinico deve comunque essere a conoscenza delle implicazioni relative all'uso dei diversi test e della nuova terminologia proposta.

Massimo Levrero
Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Cliniche, Sapienza Università di Roma - Policlinico Umberto I

Riferimenti bibliografici:
1. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol 2011, 55,245-64.*
2. Buti M, Esteban R. 1990-2010: two decades of interferon-based therapy. *Clin Liver Dis 2011, 15,473-82.*
3. Jacobson I, Pawlotsky J, Afdhal N, et al. A practical guide for the use of boceprevir and telaprevir for the treatment of hepatitis C. *J Viral Hepat 2012, Suppl 2, 1-26.*
4. Lontok E, Mani N, Harrington PR, Miller V. Closing in on the Target: Sustained Virologic Response in Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection Response-Guided Therapy. *Clin Infect Dis. 2013 Feb 12. [Epub ahead of print]*
5. Ghany M, Nelson D, Strader D, et al. An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology 2011, 54,1433-44.*
6. Laperche S, Bouchardeau F, Andre-Garnier E, et al. Interpretation of real-time PCR results for hepatitis C virus RNA when viral load is below quantification limits. *J Clin Microbiol 2011, 49,1113-5.*
7. Wedemeyer H JD, Godofsky E, Mani N, et al., on behalf of the Definitions/Nomenclature Working Group of the HCV Drug Development Advisory Group. Recommendations for standardized nomenclature and definitions of viral response in trials of HCV investigational agents. *Hepatology 2012, 56,2398-403.*
8. Fevery B SS, Lenz O, Cloherty G, et al. Comparison of two quantitative HCV RNA assays in samples from patients treated with a protease inhibitor-based therapy: implications for response guided therapy. *Journal of Hepatology 2012, 56, Suppl2, S26.*

Uno studio di genome-wide association identifica le varianti associate alla progressione della fibrosi epatica nell'infezione da HCV

Genome-wide association study identifies variants associated with progression of liver fibrosis from HCV infection.
Patin E, Kutalik Z, Guergnon J, Bibert S, Nalpas B, Jouanguy E, Munteanu M, Bousquet L, Argiro L, Halfon P, Boland A, Müllhaupt B, Semela D, Dufour JF, Heim MH, Moradpour D, Cerny A, Malinverni R, Hirsch H, Martinetti G, Suppiah V, Stewart G, Booth DR, George J, Casanova JL, Bréchot C, Rice CM, Talal AH, Jacobson IM, Bourlière M, Theodorou I, Poynard T, Negro F, Pol S, Bochud PY, Abel L; Swiss Hepatitis C Cohort Study Group; International Hepatitis C Genetics Consortium; French ANRS HC EP 26 Genoscan Study Group. *Gastroenterology. 2012; 143:1244-52.*

EXTENDED ABSTRACT

Gli autori riportano i risultati di uno studio di Genome-Wide Association (GWA) che aveva lo scopo di identificare i fattori genetici associati alla progressione della fibrosi epatica nei pazienti con infezione cronica da HCV.

Gli autori hanno analizzato 780.650 Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs) su una coorte di 1.161 pazienti di origine europea sottoposti a biopsia epatica e ne hanno identificato 96 con una significatività statistica che sono stati analizzati su un'altra coorte di 962 pazienti.

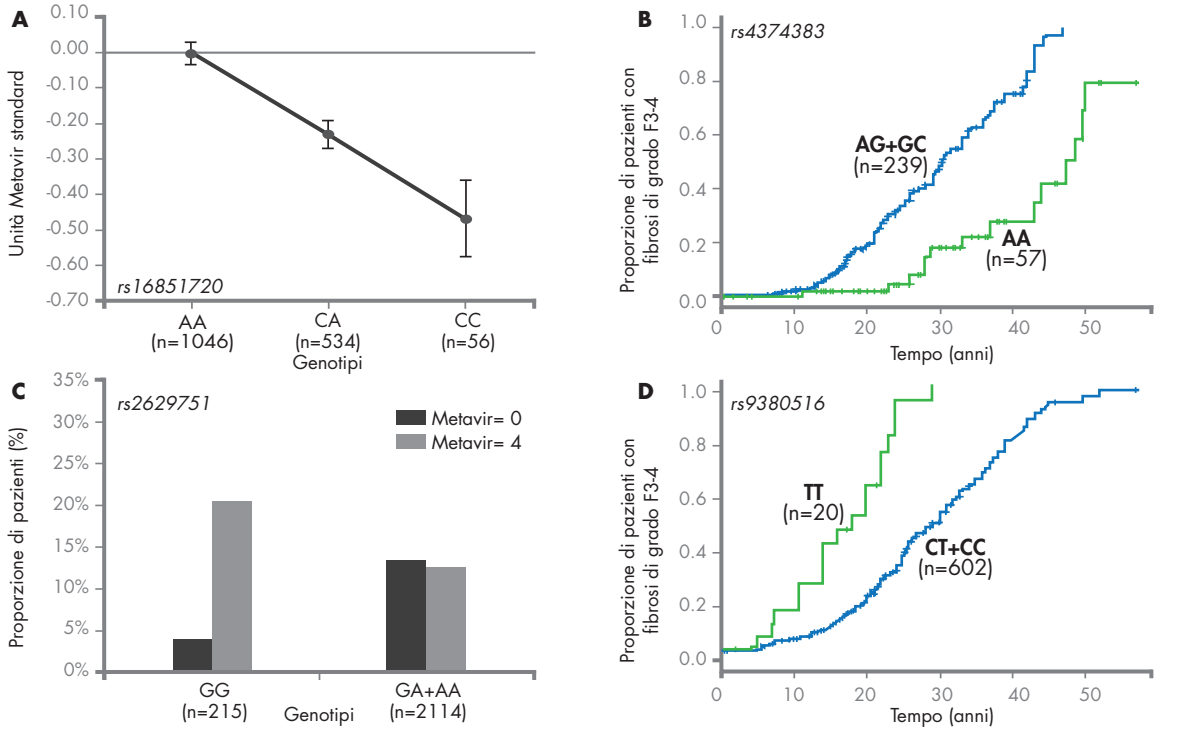
I 7 SNPs ritenuti più interessanti sono stati validati su una coorte indipendente di 219 pazienti australiani.

Lo SNP rs16851720, nell'intera coorte e lo SNP rs4374383, nei pazienti che avevano ricevuto emotrasfusioni, sono risultati associati alla progressione della fibrosi epatica.

Lo SNP rs16851720 è localizzato nel gene RNF7, che codifica una proteina antiossidante che protegge contro l'apoptosi, mentre lo SNP rs4374383 è correlato al gene

"Diversi loci, correlati ai geni regolatori dell'apoptosi, sono associati alla progressione di fibrosi epatica"

Figura 1. **(A) Correlazione tra gli alleli dello SNPS rs16851720 e lo stadio della fibrosi. (B) Correlazione tra gli alleli dello SNP rs4374383 (collocato dentro MERTK) e lo sviluppo nel sottogruppo di pazienti con epatite post-trasfusionale. (C) Correlazione tra genotipo rs2629751 (collocato dentro GLT8D2) e METAVIR score F1 e F4 nei pazienti con epatite cronica da HCV. (D) Correlazione tra genotipi dello SNP rs9380516 (collocate vicino TULP1) e lo sviluppo di fibrosi nel tempo nei pazienti maschi**



[Uno studio di genome-wide association identifica le varianti associate alla progressione della fibrosi epatica nell'infezione da HCV. *Commento di A. Di Marco*]

MERTK nel cromosoma 2, che codifica alcune proteine coinvolte nella fagocitosi delle cellule apoptotiche da parte dei macrofagi.
L'allele recessivo minore AA dello SNP rs4374383, indipendentemente dal genotipo virale, risultava associato con una meno frequente e più lenta progressione verso fibrosi F3-F4. Dei rimanenti SNPs analizzati, solo lo SNP rs2629751 e lo SNP rs9380516 del gene TULP1 erano associati con la fibrosi F3-F4 in tutte le coorti analizzate *(figura 1)*.
Gli autori concludono che lo studio di GWA identificava diversi loci associati allo sviluppo della fibrosi epatica nei pazienti con epatite cronica da HCV e che questi loci sono correlati ai geni che regolano l'apoptosi.

Commento

La variabilità della progressione della fibrosi epatica nei pazienti con infezione cronica da HCV non può essere spiegata solo con i fattori specifici del virus o con i co-fattori ambientali.
Gli studi di GWA hanno identificato dei geni che almeno statisticamente sono associati con un maggiore rischio di sviluppare una fibrosi grave o la cirrosi, e potrebbero essere utilizzati nella pratica clinica per stratificare il rischio di progressione della fibrosi epatica.
Su questo argomento sono stati studiati diversi approcci. Huang et al. (1) con uno studio di GWA hanno identificato 7 geni associati con la progressione della fibrosi e hanno costruito uno score (cirrhosis risk score - CRS) che si è dimostrato in grado di predire la progressione della fibrosi con un valore predittivo positivo dell'82% e un valore predittivo negativo del 72%.
Lo score è stato validato in una coorte italiana di pazienti con epatite cronica da HCV sottoposti a 2 biopsie con un intervallo medio di 60 mesi e i risultati sono stati confermati (2).
Più recentemente, Valenti et al. hanno trovato che il genotipo GG dello SNP rs 738409 del gene PNPLA3 era associato con una più alta prevalenza di steatosi ed era un predittore di fibrosi in una coorte di pazienti Italiani con epatite cronica da HCV (3).
E' importante individuare i meccanismi che possono mediare l'effetto dei geni sulla progressione della fibrosi. Tra i 7 SNPs selezionati da Patin et al. sono di particolare importanza lo SNP RNFT7, che sembra avere un'azione antiossidante e di prevenzione dei processi di apoptosi e lo SNP MERTK che, invece, è coinvolto nei meccanismi infiammatori e di clearance delle cellule apoptotiche da parte dei macrofagi.
L'analisi dei polimorfismi genetici che si associano alla progressione della fibrosi epatica in corso di infezione cronica da HCV, insieme ai polimorfismi del locus IL28B, che si associano ad una migliore risposta alla terapia antivirale, possono aiutare a predire meglio la prognosi e scegliere la terapia più appropriata.

"L'analisi dei polimorfismi associati a progressione di fibrosi epatica potrebbe migliorare la prognosi del paziente con infezione da HCV"

Vito Di Marco
Unità di Gastroenterologia ed Epatologia, Dipartimento Biomedico di Medicina Interna e Specialistica, Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico P. Giaccone, Palermo

Riferimenti bibliografici:
1. Huang H, Shiffman ML, Friedman S, et al. A 7 gene signature identifies the risk of developing cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology. 2007; 46:297-306.*
2. Marcolongo M, Young B, Dal Pero F, et al. A seven-gene signature (cirrhosis risk score) predicts liver fibrosis progression in patients with initially mild chronic hepatitis C. *Hepatology. 2009; 50:1038-44.*
3. Valenti L, Rumi M, Galmozzi E, et al. Patatin-like phospholipase domain-containing 3 I148M polymorphism, steatosis, and liver damage in chronic hepatitis C. *Hepatology. 2011; 53:791-9.*

Alleli di IL28B associati a ridotta clearance del virus HCV proteggono nei confronti di infiammazione e fibrosi nei pazienti con HCV non genotipo 1

IL28B alleles associated with poor hepatitis C virus (HCV) clearance protect against inflammation and fibrosis in patients infected with non-1 HCV genotypes.
Bochud P-Y, Bibert S, Kutalik Z, Patin E, Guergnon J, Nalpas B, Goossens N, Kuske L, Müllhaupt B, Gerlach T, Heim MH, Moradpour D, Cerny A, Malinverni R, Regenass S, Dollenmaier G, Hirsch H, Martinetti G, Gorgiewski M, Bourlière M, Poynard T, Theodorou I, Abel L, Pol S, Dufour JF, Negro F; Swiss Hepatitis C Cohort Study Group; ANRS HC EP 26 Genoscan Study Group. *Hepatology 2012; 55:384-394.*

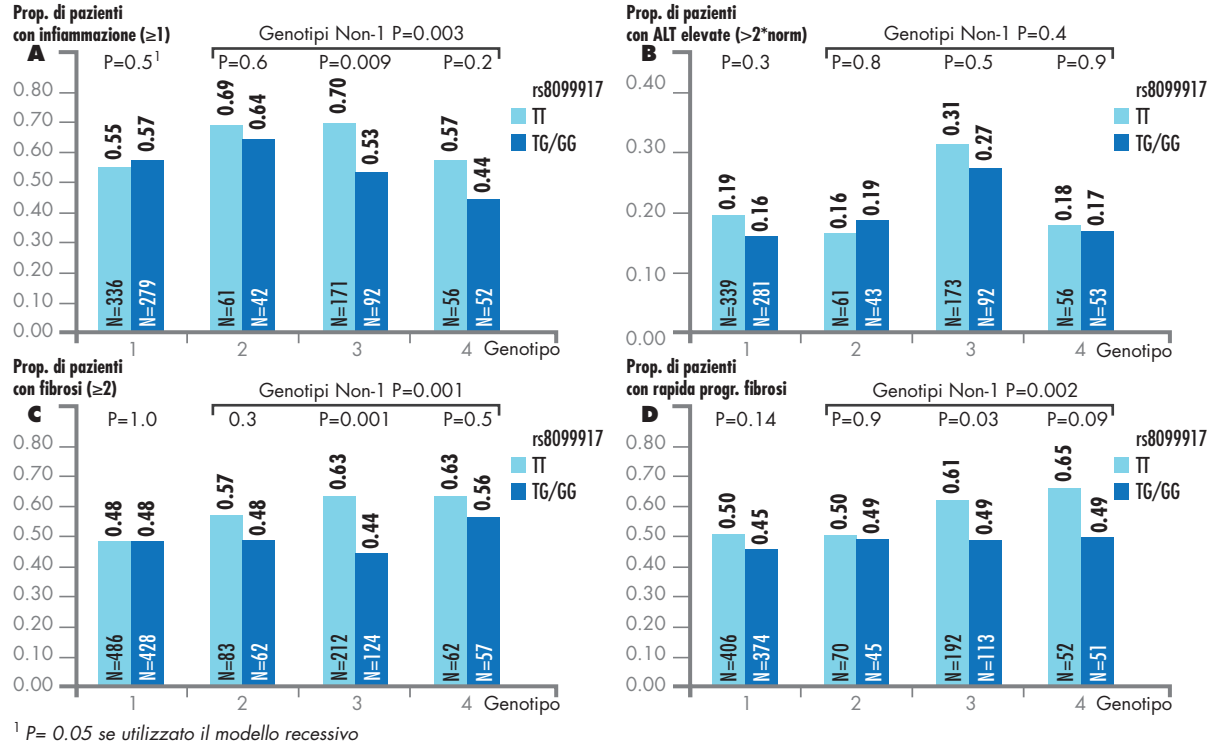
EXTENDED ABSTRACT

Polimorfismi genetici vicini al gene dell'IL28B sono associati ad una clearance spontanea (1-2) dell'HCV e ad una maggiore risposta al trattamento (2-5). Ambedue i fenomeni richiedono una appropriata attivazione del sistema immune dell'ospite (6-8). Si pensa che l'infiammazione intraepatica sia lo specchio di tale attivazione, anche se la sua relazione con i polimorfismi IL28B deve ancora essere pienamente valutata. Lo studio ha analizzato l'associazione tra i polimorfismi IL28B e l'esito dell'esame istologico di 2335 pazienti caucasici infetti da HCV. Prima di ogni trattamento antivirale sono stati analizzati i fenotipi IL28B, l'attività necroinfiammatoria, la fibrosi, il tasso di progressione della fibrosi, e l'insorgenza del carcinoma epatocellulare. L'allele G dell'IL28B (rs8099917), seppur raro e precedentemente correlato al rischio di fallimento al trattamento, è stato associato ad una minore attività necroinfiammatoria, ad una minore fibrosi con un trend di più basso tasso di progressione verso la fibrosi. Stratificando i pazienti in base al genotipo di HCV, le associazioni più significative sono state osservate in pazienti con genotipo non 1, in cui la probabilità di avere necroinfiammazione o progressione rapida della fibrosi per pazienti con genotipi IL28B TG o GG verso TT era 0,48 (intervallo di confidenza 95% 0,30-0,78) e 0,56 (0,35-0,92), rispettivamente. I polimorfismi IL28B non sono risultati predittivi per lo sviluppo di carcinoma epatocellulare *(figura 1)*.
In conclusione, i polimorfismi dell'IL28B associati a scarsa risposta alla terapia con interferone sono anche associati ad uno sviluppo più lento della fibrosi, specialmente nei pazienti con infezioni da genotipo non 1.

Commento

Lo studio ha analizzato 2 coorti (quella francese e quella svizzera), che mostravano che i polimorfismi dell'IL28B

Figura 1. **Associazione di rs8099917 con necroinfiammazione (A), livelli di ALT (B), stadio di fibrosi (C), e tasso di progressione della fibrosi (D) nei genotipi di HCV**



[1] *P= 0.05 se utilizzato il modello recessivo*

[Alleli di IL28B associati a ridotta clearance del virus HCV proteggono nei confronti di infiammazione e fibrosi nei pazienti con HCV non genotipo 1. *Commento di R. Bruno*]

(rs8099917 G e rs12979860T) erano associati ad una scarsa risposta virologica alla terapia, ma erano protettivi nei confronti dell'attività necroinfiammatoria epatica e la progressione della fibrosi, soprattutto in pazienti con genotipi HCV diversi dal genotipo1. E' stata analizzata l'associazione tra IL28B, necroinfiammazione epatica e stadio della fibrosi, progressione della fibrosi (FRP) e ALT nei 4 genotipi più frequenti. E' stata dimostrata l'esistenza di una chiara associazione tra gli alleli considerati, il basso stadio di fibrosi e ed una ridotta FPR in pazienti con genotipo non 1, ma non per il genotipo 1, a differenza dello studio IDEAL (9). La presenza dei medesimi alleli è associata alla diminuzione dell'attività necroinfiammatoria tra i pazienti con genotipo diverso dal genotipo 1. I livelli elevati di ALT tendono ad essere meno frequenti nei pazienti portatori degli alleli minori di IL28B. Lo studio IDEAL mostrava una significativa associazione tra questi alleli e il basso livello di ALT nei pazienti con genotipo 1, e attività necroinfiammatoria e/o elevati livelli di ALT spesso associati con una buona risposta al trattamento. L'attività necroinfiammatoria non è da tutti considerata come un fattore predittivo per la risposta virologica. Infatti, nello studio, né la necroinfiammazione né i livelli di ALT sono predittori dell'SVR. Ciò suggerisce una potenziale eterogeneità degli infiltrati infiammatori ed evidenzia il bisogno di più dettagliate analisi immunofenotipiche usando marker specifici per i maggiori subset cellulari (CD8, CD4, NK, Treg). Pertanto il differente profilo delle subpopolazioni immu-

"Polimorfismi di IL28B, associati a scarsa risposta a IFN, possono predire lo sviluppo più lento della fibrosi, soprattutto nei pazienti con genotipo non 1"

nitarie potrebbe essere un migliore predittore della risposta. I dati mostrano che gli alleli minori dell'IL28B (rs8099917 G e rs12979860T) possono essere, allo stesso tempo sia non favorevoli per l'ospite, riducendo la possibilità dell'eradicazione del virus, che favorevoli, riducendo il livello dell'infiammazione epatica e il tasso della progressione della fibrosi epatica in caso di persistenza virale. Nello studio non viene mostrata un'associazione tra i polimorfismi di IL28B e la presenza di HCC in pazienti HCV; il numero dei pazienti con HCC, soprattutto quelli con genotipo 1 era insufficiente.
In conclusione, lo studio mostra come IL28B giochi un ruolo importante nell'influenzare l'attività dell'infiltrato infiammatorio intraepatico, rendendo IL28B un fattore prognostico per la progressione della malattia epatica.

Raffaele Bruno
Divisione Malattie Infettive e Tropicali,
IRCCS Ospedale S. Matteo, Università degli Studi di Pavia

Riferimenti bibliografici:
1. Thomas DL, Thio CL, Martin MP, et al. Genetic variation in IL28B and spontaneous clearance of hepatitis C virus. *Nature 2009; 461:798-801.*
2. Rauch A, Kutalik Z, Descombes P, et al. Genetic variation in IL28B is associated with chronic hepatitis C and treatment failure: a genome-wide association study. *Gastroenterology 2010; 138:1338-1345, 1345 e1331-1337.*
3. Ge D, Fellay J, Thompson AJ, et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature 2009; 461:399-401.*
4. Suppiah V, Moldovan M, Ahlenstiel G, et al. IL28B is associated with response to chronic hepatitis C interferon-alpha and ribavirin therapy. *Nat Genet 2009; 41:1100-1104.*
5. Tanaka Y, Nishida N, Sugiyama M, et al. Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Nat Genet 2009; 41:1105-1109.*
6. Ank N, West H, Bartholdy C, et al. Lambda interferon (IFN-lambda), a type III IFN, is induced by viruses and IFNs and displays potent antiviral activity against select virus infections in vivo. *J Virol 2006; 80:4501-4509.*
7. Morrow MP, Pankhong P, Laddy DJ, et al. Comparative ability of IL-12 and IL-28B to regulate Treg populations and enhance adaptive cellular immunity. *Blood 2009; 113:5868-5877.*
8. Morrow MP, Yan J, Pankhong P, et al. IL-28B/IFN-lambda 3 drives granzyme B loading and significantly increases CTL killing activity in macaques. *Mol Ther 2010; 18:1714-1723.*
9. McHutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML, et al.; IDEAL Study Group. Peginterferon alpha-2b or alpha-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. *N Engl J Med 2009; 361:580-93.*

Integrazione del DNA di HBV nel genoma dell'ospite e sviluppo di HCC

Genome-wide survey of recurrent HBV integration in hepatocellular carcinoma.
Sung WK, Zheng H, Li S, Chen R, Liu X, Li Y, Lee NP, Lee WH, Ariyaratne PN, Tennakoon C, Mulawadi FH, Wong KF, Liu AM, Poon RT, Fan ST, Chan KL, Gong Z, Hu Y, Lin Z, Wang G, Zhang Q, Barber TD, Chou WC, Aggarwal A, Hao K, Zhou W, Zhang C, Hardwick J, Buser C, Xu J, Kan Z, Dai H, Mao M, Reinhard C, Wang J, Luk JM. *Nature Genetics 2012; 44: 765-770.*

EXTENDED ABSTRACT

Questo è il primo studio in cui l'analisi di associazione genome wide è stata applicata per valutare l'integrazione di porzioni del genoma del virus dell'epatite B (HBV) nel DNA degli epatociti di tessuti tumorali ed omologhi non-tumorali di una ampia serie di pazienti con epatocarcinoma (HCC) HBV-correlato.

L'evento "integrazione" è risultato significativamente più frequente nei tessuti tumorali rispetto ai non-tumorali *(figura 1)*.

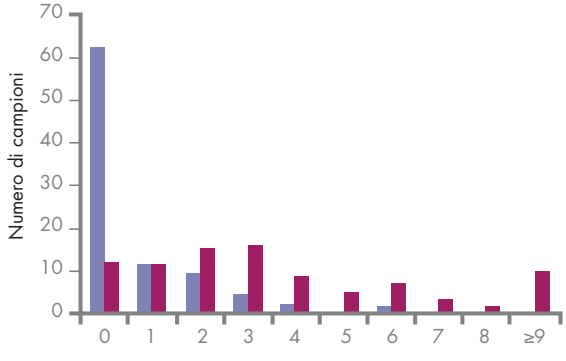
La porzione di genoma virale più spesso coinvolta nel processo di integrazione comprende il gene X e parte del gene precore-core e, quindi, include anche zone che regolano l'attività virale (enhancer e promoter) e che possono, quindi, condizionare l'espressione dei geni dell'ospite limitrofi al sito di integrazione.

Benché l'integrazione appaia avvenire per lo più random nel genoma delle cellule epatiche tumorali (in quanto interessa varie regioni genomiche site in cromosomi diversi), lo studio mostra che può ricorrere con una relativa maggiore frequenza nell'ambito di 3 geni (TERT, MLL4, CCNE1) che sono coinvolti nei meccanismi del ciclo cellulare e la cui attività trascrizionale è incrementata in maniera altamente significativa in confronto sia agli omologhi tessuti non-tumorali che a tessuti di epatocarcinoma in cui non si è rilevata la presenza di integrazione virale.

Un altro dato di grande importanza è la dimostrazione che i pazienti con HCC che presentano un maggior numero di siti di integrazione intratumorale sono quelli con età significativamente più giovane e più breve sopravvivenza *(figura 2)*.

"L'analisi genome wide ha dimostrato in modo inequivocabile l'associazione tra integrazione del DNA virale e sviluppo di epatocarcinoma HBV-correlato"

Figura 1. **Distribuzione del numero di siti di integrazione per campioni di tessuti tumorali (■) e non-tumorali (■)**



Commento

Oltre a dare un contributo straordinariamente importante alla comprensione dei meccanismi biomolecolari che stanno alla base della oncogenicità del virus dell'epatitie B (HBV), questo studio fornisce anche informazioni con rilevanti (ed inaspettati) risvolti clinici.

La possibilità che il DNA dell'HBV si integri nel genoma dell'ospite è evenienza nota dai primi anni '80 e sin da allora identificata come meccanismo importante nei fenomeni di epatocarcinogenesi connessi all'infezione da HBV (1, 2).

Per lungo tempo, tuttavia, sono mancati studi estensivi in questo ambito anche perché le tecniche utilizzate, benché dotate di alta specificità (vedi Alu-PCR), presentano dei limiti di sensibilità (3-5).

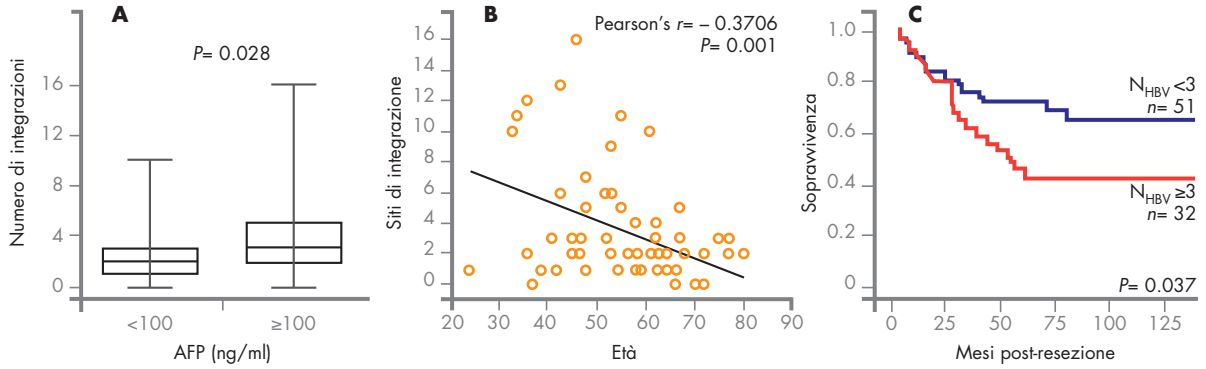
Lo studio di Sung et al., è il risultato della applicazione della tecnica di analisi genome wide (altamente sensibile oltre che specifica) al DNA estratto da tessuto epatico – tumorale e non tumorale – di una considerevole casistica di pazienti con epatocarcinoma HBV correlato.

Questo lavoro ha dimostrato in maniera inequivocabile che l'integrazione del DNA virale accompagna (e, verosimilmente, favorisce o addirittura determina) lo sviluppo del cancro.

Inoltre, i risultati ottenuti dimostrano che l'effetto pro-oncogeno dell'integrazione virale non si esplica solo con l'instabilità cromosomica che tale fenomeno comporta, ma anche attraverso l'anomala attivazione di geni dell'ospite coinvolti nel ciclo cellulare e provocata da regioni regolatrici del genoma virale comprese nel DNA integrato.

[Integrazione del DNA di HBV nel genoma dell'ospite e sviluppo di HCC. *Commento di G. Raimondo*]

Figura 2. **Correlazioni cliniche relative all'integrazione di HBV in pazienti con epatocarcinoma**



*(**A**) numero di siti di integrazione di HBV e livelli di alfa-fetoproteina;*
*(**B**) numero di siti di integrazione ed età dei pazienti;*
*(**C**) curve di sopravvivenza Kaplan-Meier per individui con alto (>3) o basso numero (<3) di siti di integrazione*

"L'integrazione del DNA virale è un biomarcatore che possiede un importante valore prognostico nel campo dell'epatocarcinoma"

Come prima accennato, inoltre, questo lavoro ha sorprendentemente prodotto anche dati rilevanti sul piano clinico.
Infatti, le analisi statistiche hanno dimostrato una significativa associazione fra la presenza di multipli siti di integrazione e l'età più giovane dei pazienti, i livelli più elevati di alfa-fetoproteina e, soprattutto, una minore sopravvivenza dopo la resezione del tumore (figura 2). Sulla base di questi risultati, ci troviamo, quindi, di fronte alla individuazione di un biomarcatore che possiede un importante valore prognostico nel campo dell'epatocarcinoma.

Giovanni Raimondo
Dipartimento di Medicina Interna,
Università degli Studi di Messina

Riferimenti bibliografici:
1. Brechot C, Pourcel C, Louise A, et al. Presence of integrated hepatitis B virus DNA sequences in cellular DNA of human hepatocellular carcinoma. *Nature, 1980; 286:533-535.*
2. Shafritz DA, Shouval D, Sherman HJ, et al. *N. Engl, J Med. 1981; 305:215-223.*
3. Bonilla Guerrero R. and Roberts L.R. (2005) The role of hepatitis B virus integrations in the pathogenesis of human hepatocellular carcinoma. *J Hepatol. 2005; 42:760-777.*
4. Brechot C, Gozuack D, Murakami Y, et al. Molecular bases for the development of hepatitis B virus (HBV)-related hepatocellular carcinoma (HCC). *Semin. Cancer Biol, 2000; 10:211-231.*
5. Pollicino T, Saitta C, Raimondo G. Hepatocellular carcinoma: the point of view of the hepatitis B virus. *Carcinogenesis. 2011; 32:1122-1132.*

L'infezione cronica da virus HCV aumenta la mortalità per patologie epatiche ed extraepatiche: uno studio prospettico a lungo termine community-based

Chronic hepatitis C virus infection increases mortality from hepatic and extrahepatic diseases: a community-based long-term prospective study.
Lee MH, Yang HI, Lu SN, Jen CL, You SL, Wang LY, Wang CH, Chen WJ, Chen C-J, and the R.E.V.E.A.L. - HCV Study Group. *The Journal of Infectious Diseases 2012; 206:469-77.*

EXTENDED ABSTRACT

L'evoluzione della malattia epatica ed il tempo di progressione sono variabili in corso di infezione da virus C dell'epatite (HCV), e ciò rende difficile stimarne l'impatto sul rischio di mortalità. Inoltre l'infezione può coinvolgere organi e apparati extraepatici, quindi, la mortalità può dipendere anche da cause non correlate alla malattia di fegato ma ugualmente legate all'infezione da HCV.

Uno studio recente ha affrontato questo aspetto avvalendosi dei dati provenienti da una coorte di 23.820 soggetti denominata REVEAL (Risk Evaluation of Viral Load Elevation and Associated Liver Cancer). La coorte REVEAL è nata nel 1991 - con l'arruolamento di soggetti provenienti da 7 diverse città di Taiwan - con l'obiettivo di studiare l'impatto dei virus epatitici HBV e HCV sul rischio di sviluppo di cancro del fegato e morte.

Nello studio in oggetto, dopo aver escluso tutti i soggetti HBV e/o HIV positivi, è stata valutata la mortalità per cause epatiche ed extraepatiche sulla base dei marcatori di infezione da HCV - anticorpi anti-HCV e HCV RNA - al momento dell'arruolamento nello studio. Dei 23.820 soggetti arruolati inizialmente nella coorte REVEAL, 19.636 sono risultati HBsAg e HIV negativi e, dunque, inclusi nella valutazione dello studio e seguiti prospetticamente fino alla fine del 2008, per un follow up di circa 17 anni. I dati numerici, in breve, sono i seguenti: 1.095 anti-HCV positivi e 18.541 negativi.

La mortalità è stata di 753.4/100.000 anni-persona.

Complessivamente la presenza di marcatori di infezione da HCV è risultata significativamente associata ad un aumentato rischio di mortalità sia per cause legate alla malattia di fegato, che per cause non epatiche, tra cui malattie cardiovascolari, renali e neoplasie *(tabelle 1* e *2)*.

In particolare, l'Hazard Ratio (HR) corretta per età e sesso, e valutata con analisi multivariata, indica che ai soggetti HCV positivi va ascritto un rischio significativamente maggiore di morire nel periodo di tempo esaminato.

Tuttavia il risultato più interessante è che i soggetti anti-HCV positivi senza evidenza di replica attiva di HCV (HCV RNA negativi) al momento dell'arruolamento nella coorte hanno un rischio di mortalità sostanzialmente inviariato rispetto ai controlli senza infezione *(figura 1)*.

Infatti, è stato possibile eseguire una sottoanalisi su 975 soggetti anti-HCV positivi per i quali era disponibile anche la determinazione dell'HCV RNA, che è risultato non dimostrabile in 98 soggetti (30.6% sotto della soglia di 25

"I marcatori di infezione da HCV si associano ad aumentato rischio di mortalità anche per cause non epatiche (cardiopatia, nefropatia, tumori)"

Tabella 1. **Tasso di mortalità/100.000 anni-persona e Hazard Ratio aggiustate, relative alle specifiche cause di morte in soggetti con o senza anticorpi anti-HCV valutati al momento dell'arruolamento nello studio prospettico di follow up**

Cause di morte	Anti-HCV- N= 18.541		Anti-HCV+ N= 1.095		Hazard Ratio aggiustato per età-sesso (IC 95%)	Hazard Ratio aggiustato per multivariata (IC 95%)
	N. morti	Tasso mortalità	N. morti	Tasso mortalità		
Tutte le cause	2132	708.8	262	1543.9	1.87 (1.64-2.12)	1.89 (1.66-2.15)
Malattia epatica	112	37.2	83	489.1	11.83 (8.88-15.76)	12.48 (9.34-16.66)
HCC	50	16.6	65	383	20.56 (14.17-29.84)	21.63 (14.83-31.54)
Cirrosi	58	19.3	18	106.1	5.06 (2.97-8.63)	5.38 (3.15-9.19)
Altre malattie di fegato	4	1.3	0	0	-	-
Malattie extra-epatiche	2020	671.6	179	1054.8	1.34 (1.15-1.56)	1.35 (1.15-1.37)
Neoplasie	637	211.8	55	324.1	1.31 (1.0-1.73)	1.32 (1.0-1.74)
Malattie circolatorie	477	158.6	46	271.1	1.42 (1.05-1.93)	1.50 (1.10-2.03)
Malattie renali	69	22.9	12	70.7	2.61 (1.41-4.83)	2.77 (1.49-5.15)

[L'infezione cronica da virus HCV aumenta la mortalità per patologie epatiche ed extraepatiche: uno studio prospettico a lungo termine community-based. *Commento di G. Taliani*]

"I soggetti anti-HCV positivi ma HCV RNA negativi hanno un rischio di mortalità invariato rispetto ai controlli non infetti"

UI/ml) e invece dosabile in 677 soggetti (69.4%).
La sottoanalisi ha dimostrato che l'eccesso di mortalità è ascrivibile ai soli pazienti HCV RNA positivi, mentre gli anti-HCV positivi, HCV RNA negativi presentano tassi di mortalità del tutto sovrapponibili a quelli dei soggetti anti-HCV negativi di controllo. In particolare, nessun decesso per malattia di fegato è stato registrato tra i soggetti anti-HCV positivi ma HCV RNA negativi. La mortalità per epatocarcinoma o malattia epatica è risultata rispettivamente dello 0.3% nei controlli anti-HCV-negativi, dell'1.6% nei soggetti anti-HCV positivi aviremici e del 10.4% nei viremici ($p < 0.001$).
Complessivamente, nessuno dei soggetti HCV RNA negativi è morto per neoplasia dell'esofago, della prostata o della tiroide *(tabella 3)*, che sono invece risultate una causa di morte significativamente più frequente nei soggetti RNA positivi rispetto i controlli. Anche la mortalità per malattie renali e cerebrovascolari è risultata superiore, e ciò sottolinea l'associazione tra HCV e danno aterotrombotico (1).
Il fatto che i pazienti anti-HCV positivi viremici siano soggetti con un rischio di mortalità superiore a quello dei controlli e dei soggetti non viremici HCV positivi, sottolinea da una parte che è l'infezione attiva a determinare il danno progressivo,

Tabella 2. **Tasso di mortalità/l00.000 anni-persona e Hazard Ratio aggiustate, relative alle neoplasie di origine extraepatica in soggetti con o senza anticorpi anti-HCV valutati al momento dell'arruolamento nello studio prospettico di follow up**

Sede della neoplasia	Multivariate Adjusted Hazard Ratio (IC 95%)
Esofago	4.08 (1.38-12.08)
Prostata	4.19 (1.18-14.94)
Tiroide	8.22 (1.36-49.66)

per determinare il quale non è sufficiente la sola pregressa esposizione al virus, dall'altra ribadisce che il trattamento antivirale potrebbe avere un effetto protettivo nei confronti di un end-point fortissimo quale la mortalità, qualunque sia la causa che la determina, nei pazienti con infezione attiva da HCV.
In generale, questo studio si inserisce nel contesto di un quadro epidemiologico indicante che la mortalità per malattia cronica da HCV va superando negli ultimi anni quella da HIV e sottolinea l'importanza del contenimento del rischio di morte HCV correlato, che si avvia a divenire un problema significativo di salute pubblica.

Commento

In letteratura esistono alcuni studi retrospettivi di coorte o caso/controllo che hanno valutato i tassi e le cause di mortalità in soggetti con infezione cronica e malattia da HCV (2-4).
I risultati ottenuti sono a volte divergenti, tuttavia se ne

Figura 1. **Mortalità cumulativa dovuta a tutte le cause (A), alla malattia di fegato (B) e alla malattia extraepatica (C) suddivise in base alla presenza del solo anticorpo anti-HCV o alla presenza dell'anti-HCV e dell'HCV RNA, rispetto ai soggetti anti-HCV negativi. Il dato sierologico si riferisce al momento dell'arruolamento nello studio**

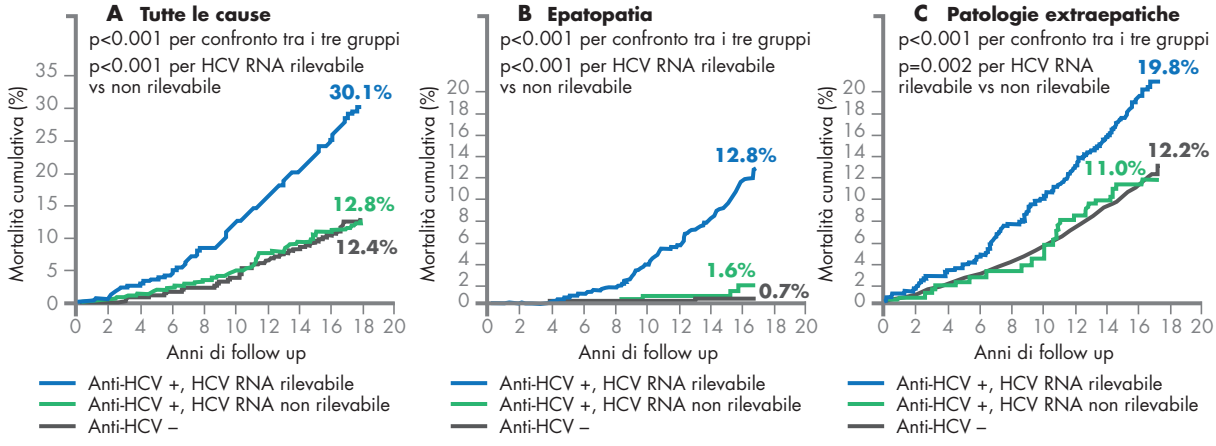


Tabella 3. **Multivariate-Adjusted Hazard Ratio di morte per cause di morte significativamente associate ad infezione attiva da HCV in soggetti anti-HCV positivi con viremia dimostrabile al momento dell'arruolamento nello studio di follow up, rispetto a soggetti anti-HCV positivi non viremici e soggetti anti-HCV negativi**

Cause di morte	Anti-HCV-	Anti-HCV+ HCV RNA -	Anti-HCV+ HCV RNA +	P value
Tutte le cause	1	0.97 (0.70-1.35)	2.20 (1.90-2.55)	<0.0001
Malattia epatica	1	2.19 (0.81-5.97)	16.36 (12.09-22.13)	<0.0001
HCC	1	4.70 (1.68-13.11)	28.02 (18.96-41.41)	<0.0001
Cirrosi	1		7.37 (4.22-12.87)	<0.0001
Malattie extra-epatiche	1	0.90 (0.64-1.28)	1.47 (1.23-1.77)	0.0002
Malattie circolatorie	1	1.16 (0.62-2.17)	1.53 (1.05-2.23)	0.026
Malattie renali	1	1.66 (0.40-6.81)	2.98 (1.43-6.22)	0.0032
Cancro esofageo	1		5.86 (1.98-17.359	0.0014
Cancro della prostata	1		5.83 (1.64-20.77)	0.0065

"La terapia antivirale potrebbe svolgere un importante ruolo protettivo sul rischio di mortalità per cause epatiche ed extraepatiche nei pazienti con infezione da HCV"

deduce che la progressione della malattia da HCV fino alla cirrosi e all'epatocarcinoma può essere lenta, soprattutto nei soggetti più giovani; la mortalità è maggiore nei soggetti di età più avanzata e può dipendere anche dalla coesistente patologia di organi e apparati al di fuori del fegato. Si è dunque consolidata l'ipotesi che la malattia da HCV, mediante l'induzione di uno stato proinfiammatorio che coinvolge l'apparato vascolare e l'induzione di una condizione simile a quella osservata nella sindrome metabolica, sia una importante causa di danno aterosclerotico e d'organo con incremento della mortalità per causa extraepatica (5).

In generale, è noto da studi precedenti che l'infezione da HCV si associa ad un incremento del rischio di sviluppare cirrosi e carcinoma del fegato e, come prevedibile, queste condizioni si associano ad un incremento della mortalità. Questo dato è stato recentemente rafforzato dalla nozione che nel periodo dal 1995 al 2004, negli Stati Uniti, la mortalità associata alla malattia da HCV è aumentata dall'1.09 al 2.4/100.000 anni-persona (6). Dunque una stima accurata del rischio riveste un ruolo di importanza strutturale nel processo di stima delle risorse necessarie a fronteggiare il cambiamento epidemiologico che si prospetta negli anni a venire.

Lo studio si pone, dunque, in un ambito di ricerca che soddisfa un bisogno ben preciso e ha alcuni pregi che lo rendono unico. Infatti, la modalità prospettica e popolazionistica allargata con cui è stata costituita la coorte, minimizza i possibili bias di selezione, inoltre è stata stimata per la prima volta e in modo organico la mortalità associata a cause non direttamente epatiche, comprese alcune neoplasie.

Gloria Taliani
Dipartimento Malattie Infettive e Tropicali, Università di Roma La Sapienza

Riferimenti bibliografici:
1. Lee MH, Yang HI, Wang CH, et al. Hepatitis C virus infection and increased risk of cerebrovascular disease. *Stroke 2010; 41: 2894-900.*
2. Guiltinan AM, Kaidarova Z, Buster B, et al. Increased all-cause, liver and cardiac mortality among hepatitis C virus seropositive blood donors. *Am J Epidemiol 2008; 167:743-50.*
3. Wiese M, Grungreiff K, Guthoff W, Lafrenz M, Oesen U, Porst H. Outcome in a hepatitis C (genotype Ib) single source outbreak in Germany - a 25 year multicenter study. *J Hepatol 2005; 43:590-8.*
4. Harris HE, Ramsey ME, Andrews NJ. Survival of a national cohort of hepatitis C virus infected patients, 16 years after exposure. *Epidemiol Infect 2006; 134:472-7.*
5. Vassalle C, Masini S, Bianchi F, Zucebelli GC. Evidence for association between hepatitis C virus seropositivity and coronary artery disease. *Heart 2004; 90:565-6.*
6. Wise M, Bialek S, Finelli L, Bell BP, Sorvillo F. Changing trends in hepatitis C-related mortality in the United States, 1995-2004. *Hepatology 2008; 47:1128-35.*

[L'infezione cronica da virus HCV aumenta la mortalità per patologie epatiche ed extraepatiche: uno studio prospettico a lungo termine community-based. *Commento di G. Taliani*]

Trapianto di fegato per cirrosi HBV-correlata in Europa: studio ELTR su evoluzione e risultati

Liver transplantation for HBV-related cirrhosis in Europe: an ELTR study on evolution and outcomes.
Burra P, Germani G, Adam R, Karam V, Marzano A, Lampertico P, Salizzoni M, Filipponi F, Jurg Klempnauer JL, Castaing D, Kilic M, De Carlis L, Neuhaus P, Yilmaz S, Paul A, Pinna AD, Burroughs AK, Russo FP. *J Hepatol [Epub 2012 Oct 23].*

EXTENDED ABSTRACT

In questo lavoro sono stati analizzati i dati raccolti dal database dell'European Liver Transplant Registry (ELTR), con la possibilità di valutare, quindi, l'evoluzione di 20 anni di attività di trapianto di fegato per epatopatia HBV in Europa.

Dal 1988 l'ELTR ha raccolto i dati di 5912 pazienti sottoposti a trapianto di fegato per epatopatia HBV-correlata. Tali pazienti sono stati suddivisi in base all'indicazione principale al trapianto: cirrosi scompensata (HBVdec, n = 4623) o epatocarcinoma (HBV/HCC, n = 1289) e sono stati confrontati con i pazienti sottoposti a trapianto di fegato per coinfezione HBV/HDV, HBV/HCV, HBV/HDV/HCV (n = 16.664) e per cirrosi HCV (n = 2452).

Negli ultimi 5 anni si è assistito ad un incremento significativo dei pazienti sottoposti a trapianto di fegato per HBV/HCC, che sono aumentati dal 15.8% di pazienti trapiantati nel periodo 1988-1995 al 29.6% nel periodo 2006-2010 ($p < 0.001$).

Nel gruppo HBVdec la sopravvivenza di organo e paziente a 1, 3, 5 e 10 anni dal trapianto è risultata dell'80%, 74%, 71%, 64% e dell'83%, 78%, 75%, 68% rispettivamente, significativamente superiore rispetto ai pazienti trapiantati per HBV/HCC (organo e paziente: 81%, 70%, 65%, 58% e 84%, 73%, 68%, 61% rispettivamente; $p= 0.026$ e $p= 0.001$).

Nel periodo 2006-2010 si è osservato un incremento del tasso di sopravvivenza rispetto al periodo 1988-1995, sia nei pazienti HBVdec che HBV/HCC. In pazienti HBV/HCC con HBV DNA negativo al momento del trapianto la sopravvivenza è risultata maggiore rispetto ai pazienti con HBV DNA positivo.

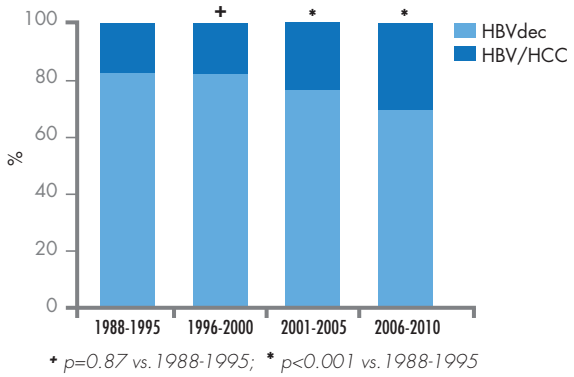
Tuttavia, quando la stessa analisi è stata svolta in pazienti HBVdec, non è stata rilevata alcuna differenza. La recidiva virale come causa di morte o perdita dell'organo è attualmente inferiore all'1% per HBVdec e al 3% per HBV/HCC, sensibilmente inferiore a quanto registrato nel passato.

"Dal più ampio database esistente, emerge il progressivo allargamento dei criteri per trapianto ai soggetti con epatocarcinoma"

Commento

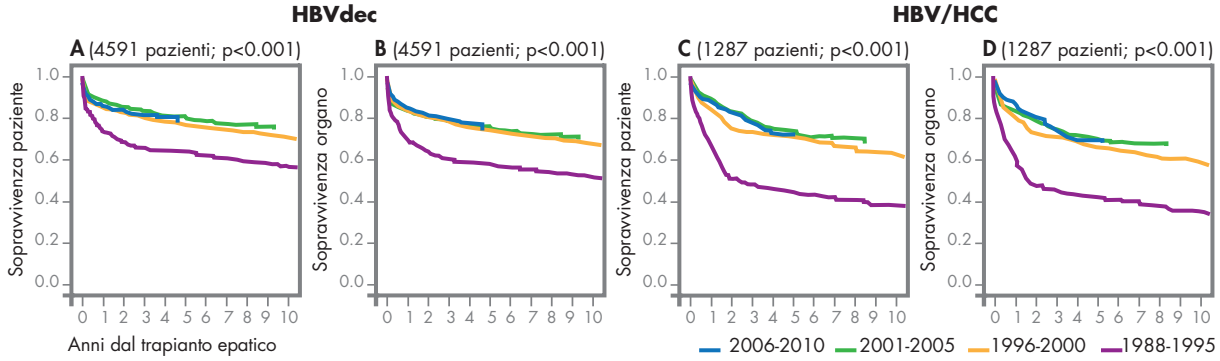
Il lavoro, mediante analisi del database di ELTR, rappresenta lo studio che analizza il più ampio numero di pazienti sottoposti a trapianto per epatopatia HBV-correlata riportato in letteratura. Tra i dati più rilevanti che emergono dall'analisi, risulta come la percentuale di coloro che sono stati trapiantati per cirrosi scompensata (HBVdec) sia diminuita confrontando il periodo 1988-1995 con il 2006-2010, in dettaglio sono passati dall'84.2% al 70.4% dei pazienti sottoposti a trapianto per epatopatia HBV-correlata. Al contrario i pazienti trapiantati per epatocarcinoma (HBV/HCC) sono quasi raddoppiati nell'ultimo ventennio (figura 1). Dati simili sono stati riportati in America, Australia e Nuova Zelanda (1-3), conseguenza verosimilmente del progressivo allargamento dei criteri per trapianto di fegato nei pazienti con epatocarcinoma. Altro dato rilevante riguarda il progressivo aumento del tasso di sopravvivenza di organo e paziente sia in coloro che sono stati sottoposti a trapianto per malattia epatica HBVdec che nei pazienti con epatocarcinoma (figura 2), a fronte di un costante aumento dell'età dei donatori e dei riceventi, entrambi noti fattori di rischio per ridotta sopravvivenza post-trapianto, come evidenziato dallo studio. L'introduzione di farmaci antivirali con elevata efficacia per il controllo della progressione dell'infezione da HBV, insieme alla profilassi post trapianto con farmaci antivirali associati o meno all'uso di immunoglobuline, hanno certamente modificato lo spettro della malattia HBV-correlata, riducendo il

Figura 1. **Evoluzione del trapianto di fegato per epatopatia HBV correlata in Europa suddivisa in base all'indicazione al trapianto (cirrosi scompensata ed epatocarcinoma)**



\+ $p=0.87$ vs. 1988-1995; * $p<0.001$ vs. 1988-1995

Figura 2. **Evoluzione della sopravvivenza di paziente e organo dopo trapianto di fegato per epatopatia HBV-correlata in Europa**



tasso di scompenso della malattia epatica e la necessità di trapianto di fegato. Inoltre i farmaci antivirali, in associazione o meno con le immunoglobuline, non solo hanno ridotto il rischio di recidiva virale dopo trapianto, attualmente inferiore al 10% (4), ma anche la perdita di organo e paziente. Dallo studio è emerso, inoltre, che in pazienti HBVdec con HBV DNA positivo al momento del trapianto la sopravvivenza è del tutto sovrapponibile a quella rilevata in pazienti HBVdec con HBV DNA negativo. Tale risultato, seppur in contrasto con quanto precedentemente riportato in letteratura, (4-6), è certamente l'effetto del controllo antivirale dei nuovi farmaci che sono più efficaci e inducono minore resistenza nella fase di profilassi post trapianto, favorendo pertanto un controllo anche nei casi giunti al trapianto con una viremia positiva.

Questo dato apre quindi la discussione sui criteri di selezione dei candidati al trapianto HBsAg+ con persistenza di viremia nella fase di valutazione. Tuttavia è importante sottolineare come il dato non si confermi nei pazienti trapiantati per HBV/HCC. In questi casi, infatti, la sopravvivenza risulta superiore nei pazienti giunti al trapianto con HBV DNA negativo rispetto a coloro che presentavano HBV DNA positivo. La nota associazione tra ricorrenza di HBV e recidiva di HCC (7) impone di considerare questa categoria di pazienti a maggior rischio di recidiva HBV dopo trapianto. Pertanto è auspicabile che giungano al trapianto con viremia non dosabile o comunque con bassa viremia.

> ***"Evidente il miglioramento del tasso di sopravvivenza di organo e paziente"***

Patrizia Burra
S.S.D Trapianto Multiviscerale
Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Oncologiche e Gastroenterologiche, Università di Padova

Riferimenti bibliografici:
1. *http://www.anzltr.org/statistics.htlm*
2. Camci C, Gurakar A, Rose J, et al. Liver transplantation for hepatitis B in the United States. *Transplant Proc 2005; 37:4350-4353.*
3. Kim WR, Poterucha JJ, Kremers WK, Ishitani MB, et al. Outcome of liver transplantation for hepatitis B in the United States. *Liver Transpl 2004; 10:968-974.*
4. 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; 11:402-409.*
5. Samuel D, Muller R, Alexander G, et al. Liver transplantation in European patients with the hepatitis B surface antigen. *N Engl J Med 1993; 329:1842-1847.*
6. Perrillo RP, Wright T, Rakela J, et al. A multicenter United States-Canadian trial to assess lamivudine monotherapy before and after liver transplantation for chronic hepatitis B. *Hepatology 2001; 33:424-432.*
7. Faria LC, Gigou M, Roque-Afonso AM, et al. Hepatocellular carcinoma is associated with an increased risk of hepatitis B virus recurrence after liver transplantation. *Gastroenterology 2008; 134:1890-1899.*

[Trapianto di fegato per cirrosi HBV-correlata in Europa: studio ELTR su evoluzione e risultati. *Commento di P. Burra*]

abbvie

L'INNOVAZIONE GUIDA LA NOSTRA SCIENZA. LA VITA DELLE PERSONE GUIDA IL NOSTRO IMPEGNO.

Per rispondere alla domanda di salute nel mondo, AbbVie unisce lo spirito di un'impresa biotecnologica alla solidità di un'azienda farmaceutica di successo.
Il risultato è una azienda biofarmaceutica che coniuga scienza, passione e competenza per migliorare la salute e la cura delle persone, con modalità innovative. Incidere significativamente sulla vita delle persone è, per noi, più di una promessa. È il nostro obiettivo.

abbvie.it

HIV cure and eradication: a feasible option?

Milano, 24-25 gennaio 2013

Al primo workshop internazionale su cura ed eradicazione di HIV è stato sottolineato come HIV sia l'unico virus a RNA a stabilire infezione latente, soprattutto nelle cellule linfocitarie di memoria. Anche se questo evento è raro, e la frequenza di cellule latentemente infettate è estremamente bassa, rappresenta, con la viremia residua, la barriera principale all'eradicazione del virus e quindi al raggiungimento di cura in presenza di HAART.

J. Martinez Picado ha mostrato come il fenomeno della latenza sia complesso e regolato a più livelli e da diversi fattori molecolari e cellulari, soprattutto a livello trascrizionale, con modifiche conformazionali della cromatina e possibili fenomeni epigenetici di silenziamento a livello del promotore di HIV, o per limitato accesso di fattori trascrizionali cellulari e/o virali, o per interferenza nella trascrizione di altri promotori cellulari vicini, o per l'azione di microRNA cellulari interferenti RNA virali e/o cellulari importanti per la replicazione di HIV.

Conoscendo tali meccanismi, sono state sviluppate diverse strategie alternative per ridurre la latenza, attivando l'espressione genica di HIV nelle cellule infettate durante la terapia HAART, mediante l'uso di farmaci chemioterapici, come modificatori della cromatina, attivatori di fattori di trascrizione, o di farmaci immunoterapici come citochine o immunomodulatori, o terapia genica o cellulare.

Sempre nel corso di questa relazione, come in molte altre relazioni, è stata sottolineata la necessità di nuovi marker virologici di rilevanza clinica capaci di misurare la quantità dei diversi reservoir cellulari e tessutali.

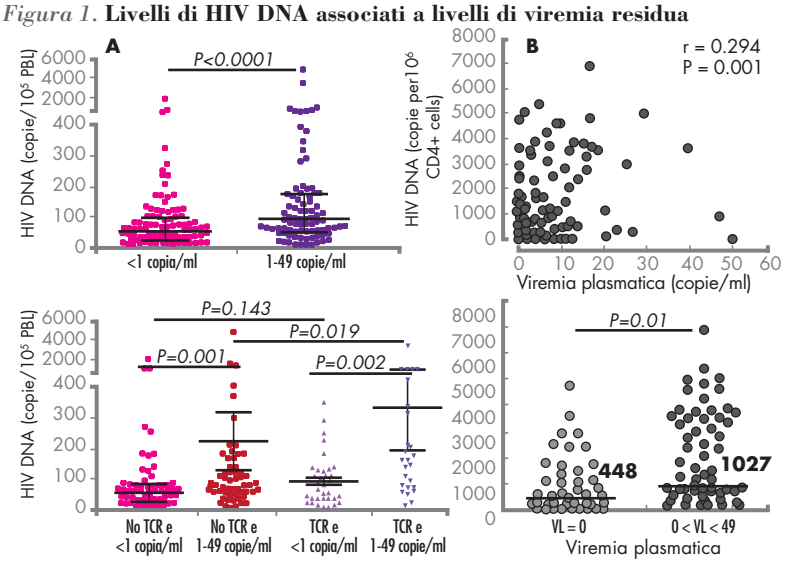
P. Cinque e **G. Marchetti** hanno parlato, rispettivamente, del sistema nervoso centrale (per la presenza di macrofagi infettati) e dell'intestino (per l'elevata presenza di linfociti memory CCR5+) come importanti reservoir tissutali di HIV.

V. Svicher in tema di viremia residua ha ricordato come in alcuni pazienti la replicazione virale (anche se bassa) possa occorrere e che questo fenomeno è spesso dovuto a una diminuita aderenza, trasmissione del virus cellula-cellula e/o replicazione in alcuni tessuti: nonostante valori di HIV RNA < 50 copie/ml nel plasma il virus può replicare in alcuni tessuti linfatici e nell'intestino, e non tutti i farmaci antivirali raggiungono concentrazioni terapeutiche nei diversi tessuti analizzati (1, 2); un recente lavoro suggerisce il rapporto di HIV DNA totale/HIV DNA integrato come potenziale marker di reservoir e replicazione in corso (3).

Anche se ci sono diversi modi di quantificare la latenza, oggi il metodo più usato è quello della quantificazione di HIV DNA totale oppure quello dei 2 LTR (indice di attiva replicazione).

Sia **C. Katlama** che **N. Gianotti**, hanno evidenziato come ci sia una correlazione diretta tra la quantità di HIV DNA a livello cellulare e la viremia plasmatica *(figura 1)*. Sempre **C. Katlama** ha stressato il concetto di individualizzazione della terapia e che conoscere i livelli di HIV DNA prima della terapia possa es-

Figura 1. **Livelli di HIV DNA associati a livelli di viremia residua**



A: *Risultati ottenuti da 194 pazienti HAART-trattati (durata media di terapia: 15 anni) con valore mediano di CD4 531/mmc, con tutti i pazienti HIV RNA < 50 copie/ml e HIV RNA us <1 copie/ml in 55% dei pazienti. Il 32% dei pazienti aveva avuto in precedenza resistenza alle tre classi di farmaci (TCR). Gianotti N et al. 2013.*

B: *Risultati ottenuti da 127 pazienti ART-trattati (durata media: 6.5 anni) con valore mediano di CD4 580/mmc e HIV RNA 2.6 copie/ml, con tutti i pazienti HIV RNA <50 copie/ml e HIV RNA us <1 copie/ml in 37% dei pazienti. Katlama C, modificata da Chun TW et al. J Infect Dis. 2011 Jul; 204(1):135-8.*

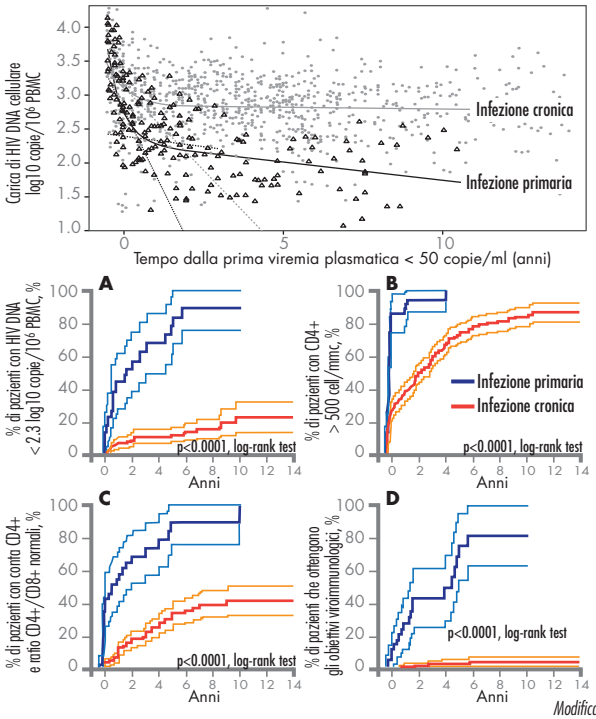
> ***"Focus su reservoir, viremia residua e metodi di quantificazione della latenza virale"***

"Dagli studi di intensificazione ai modelli animali di eradicazione"

sere un fattore importante nella predizione del successo virologico: un valore di HIV DNA più basso prima dell'inizio di trattamento con monoterapia con LPV/r (studio Monark) o DRV/r (Monoi ANRS 136) è predittivo di mantenimento di HIV RNA < 50 copie/ml a 48 settimane (Monark) e 96 settimane (Monoi).

Sul piano clinico, sebbene informazioni patogenetiche importanti possano derivare da studi su Elite Controllers, Long Term Non Progressors ed individui esposti non infetti, come illustrato da **A. Cossarizza** e **M. Biasin**, i modelli animali, presentati da **G. Silvestri**, sono potenzialmente una risorsa per studiare latenza e riattivazione virale. Rimane il caveat della traslabilità degli esperimenti dai primati all'uomo e del dilemma etico di eseguire questi esperimenti su animali.
Gli studi presentati da **C. Katlama**, come i trial Primo-SHM e SPARTAC, hanno mostrato che l'introduzione della HAART nelle prime fasi dell'infezione riduce le dimensioni dei reservoir, con un beneficio clinico per i pazienti *(figura 2)*.
Tuttavia, nella maggioranza dei casi la HAART viene introdotta durante la fase cronica dell'infezione, fase duarnte la quale sono diverse le possibili strategie praticabili per eradicare HIV: HAART aggressiva, uso di farmaci purging, inizio anticipato della terapia, aumento dell'immunità anti-HIV, modificazione della genetica dell'ospite (4).

Figura 2. **Benefici conseguenti all'introduzione della terapia antiretrovirale nelle primissime fasi dell'infezione da HIV (6)**



Il primo grafico in alto rappresenta un modello bi-esponenziale della riduzione di HIV DNA stratificato per il tempo di inizio della HAART. I pallini rappresentano pazienti che hanno iniziato la terapia in fase cronica (CHI) ed i triangolini quelli che hanno iniziato durante l'infezione primaria (PHI). Le analisi Kaplan-Meier stimano la probabilità di raggiungere un basso livello di HIV DNA, una conta T normale o entrambi gli obiettivi, stratificati per tempo di inizio della terapia.

*(**A**) HIV DNA < 2.3 log 10 copie/10⁶ PBMC;*
*(**B**) CD4 > 500/mmc;*
*(**C**) conta normale assoluta/relativa di CD4 e CD4/CD8 ratio;*
*(**D**) entrambi gli obiettivi viro-immunologici nel tempo.*

Modificata da Hocqueloux L et al. JAC 2013

S. Deeks ha sottolineato che i meccanismi di persistenza di HIV (silenziamento cromatinico, proliferazione omeostatica, risposta anti-HIV inadeguata e replicazione virale a basso titolo) siano tutti potenziali bersagli terapeutici.
Alcuni studi sull'intensificazione con raltegravir, presentati anche da **CF. Perno**, sembrano mostrare un'effettiva riduzione dei reservoir virali. Promettente sembra essere l'impiego di anticorpi monoclonali contro PD1, regolatore negativo dell'attivazione T cellulare (5); da approfondire è, invece, il ruolo di agenti che interferiscono con il rimodellamento cromatinico (inibitori delle iston-deacetilasi) e di IL7 in combinazione alla HAART.
Una sfida interessante è quella di **M. Lederman**, che ha proposto un modello di eradicazione dell'infezione, basato sulla prevenzione di nuove trasmissioni attraverso l'immunizzazione, ossia l'induzione generalizzata di anticorpi neutralizzanti contro HIV.

Francesca Ceccherini-Silberstein
Università di Roma Tor Vergata
Giulia Marchetti
Università degli Studi di Milano

Riferimenti bibliografici:
1. Fletcher C. Pharmacologic Analysis of Lymphatic Reservoirs of HIV Infection. Ffth International Conference on HIV Persistence During Therapy. *2011 December 6-9, 2011; St. Maarten, West Indies.*
2. Cohen J. Tissue Says Blood Is Misleading, Confusing HIV Cure Efforts Science. *2011; 23 December: 1614.*
3. Mexas AM, Graf EH, Pace MJ, et al. Concurrent measures of total and integrated HIV DNA monitor reservoirs and ongoing replication in eradication trials. *AIDS. 2012 Nov 28; 26(18):2295-306.*
4. Chun TW, Fauci AS. HIV reservoirs: pathogenesis and obstacles to viral eradication and cure. *AIDS. 2012 Jun 19; 26(10):1261-8.*
5. Macatangay BJ, Rinaldo CR. PD-1 blockade: A promising immunotherapy for HIV? *Cellscience. 2009 Apr 27; 5(4):61-65.*

Il nuovo STR rilpivirina/TDF/FTC di scena all'HIV11 di Glasgow

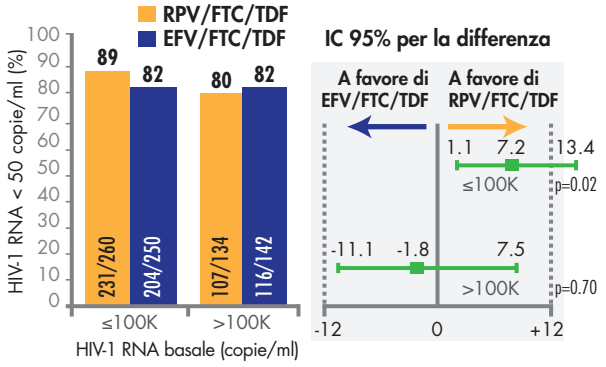
Dall'International Congress on Drug Therapy in HIV Infection di Glasgow sono diverse le novità farmacologiche nel campo dell'ottimizzazione della HAART, per mantenere nel lungo termine le percentuali di risposta virologica ottenute e ridurre i fallimenti grazie alla disponibilità di nuovi farmaci e di nuove combinazioni. In questo scenario, nuove formulazioni compatte e nuovi Single Tablet Regimen (STR), come rilpivirina/tenofovir/emtricitabina, recentemente approvato, sono possibilità concrete per raggiungere questi risultati.

Lo studio STaR

StaR è uno studio multicentrico randomizzato nel quale 786 pazienti con infezione da HIV-1, naive, sono stati randomizzati a ricevere in un rapporto 1:1 efavirenz/tenofovir/emtricitabina (EFV/TDF/FTC) o rilpivirina/tenofovir/emtricitabina (RPV/TDF/FTC) (1).
StaR è il primo grande trial che paragona due Single Tablet Regimen in aperto: ogni paziente ha assunto 1 sola compressa al giorno e con informazioni sulle modalità di assunzione specifiche per il regime a cui è stato assegnato; siamo, quindi, in uno scenario abbastanza lontano dall'impostazione degli studi ECHO e THRIVE (2) e più vicino alla vita reale. Entrambi i bracci di studio hanno ottenuto tassi di efficacia virologica molto elevati a 48 settimane *(figura 1)* e in base alla stratificazione predefinita del valore di viremia al basale, il regime RPV/TDF/FTC è statisticamente superiore in termini di efficacia al regime EFV/TDF/FTC nei pazienti con HIV RNA ≤ 100.000 copie/ml.
Più incerta la risposta virologica del regime RPV/TDF/FTC nei pazienti con HIV RNA > 100.000 copie/ml.
Lo studio non ha la potenza per valutare la risposta virologica nei pazienti con viremia elevata usando questa variabile in continuo, ma alla luce del segnale derivante dai dati di ECHO e THRIVE, sono state presentate delle analisi post-hoc secondo le quali solo i pazienti con viremia > 500.000 copie/ml sembrerebbero avere tassi di risposta virologica inferiore se trattati con rilpivirina anziché con efavirenz.
Oltre a ciò, la presenza di mutazioni associate a resistenza al fallimento virologico con rilpivirina sarebbe inoltre particolarmente evidente in quest'ultima categoria di pazienti. In considerazione dell'importanza cruciale dell'efficacia

"Nello studio STaR, primo confronto di due Single Tablet Regimen in aperto, rilpivirina/TDF/FTC mostra un'efficacia superiore a EFV/TDF/FTC nei pazienti con HIV RNA ≤ 100.000 copie/ml, con un miglior profilo di safety"

Figura 1. **Studio STaR: efficacia virologica a 48 settimane (FDA Snapshot analysis) secondo la stratificazione dell'HIV RNA basale per 100.000 copie/ml**



RPV/FTC/TDF confrontato con EFV/FTC/TDF
Superiore nei soggetti con HIV-1 RNA basale ≤100,000 copie/ml
Non inferiore nei soggetti con HIV-1 RNA basale >100,000 copie/ml

Cohen C et al, J Int AIDS Soc. 2012

Tabella 1. **Studio STaR: eventi avversi causa di discontinuazione dello studio a 48 settimane**

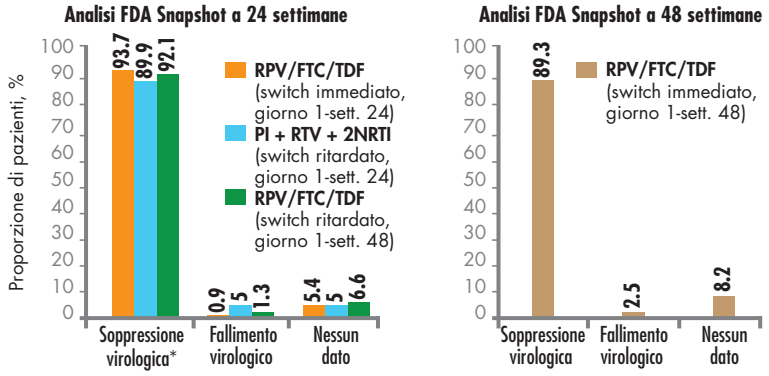
	RPV/FTC/TDF (n= 394)	EFV/FTC/TDF (n= 392)
Interruzioni dovute ad eventi avversi (EA), n (%)	**10 (2.5%)**	**34 (8.7%)** P<0.001
Eventi Sistema Nervoso Centrale		
Vertigini	0	5 (1.3%)
Sogni anormali o incubi	0	6 (1.5%)
Insonnia	1 (0.3%)	3 (0.8%)
Disturbi di tipo psichiatrico		
Depressione, ansia o umore depresso	0	9 (2.3%)
Ideazione suicidaria	0	2 (0.5%)
Disturbi GI, generali, dermatologici		
Diarrea	0	2 (0.5%)
Fatigue	0	2 (0.5%)
Piressia	0	2 (0.5%)
Eruzione cutanea di tipo tossico	0	2 (0.5%)

Cohen C et al, J Int AIDS Soc. 2012

[Il nuovo STR rilpivirina/TDF/FTC di scena all'HIV11 di Glasgow. *Antonella Castagna*]

virologica nella scelta della terapia di prima linea, sembra più saggio, almeno per il momento, interpretare queste analisi con cautela e attenersi strettamente, in pratica clinica, alle indicazioni presenti in scheda tecnica.
Le incertezze in termini di risposta virologica sono ampiamente ripagate dal profilo di sicurezza di RPV/TDF/FTC. Pur tenendo conto che si tratta di uno studio in aperto, con le implicazioni che ne derivano sull'attribuzione dell'evento avverso al farmaco in sperimentazione, le differenze sono chiare *(tabella 1)*: l'interruzione per eventi avversi si è verificata nel 2.5% dei pazienti trattati con RPV/TDF/FTC e nell'8.5% dei pazienti trattati con EFV/TDF/FTC (p < 0.001).

Figura 2. **Studio SPIRIT: efficacia virologica a 24 e 48 settimane (analisi FDA Snapshot) popolazione ITT**



*HIV-1 RNA < 50 copie /ml

Fisher M, et al. J Int AIDS Soc. 2012

"Nello studio SPIRIT lo switch a rilpivirina/TDF/FTC mantiene la soppressione virologica e migliora il profilo lipidico in pazienti virosoppressi selezionati"

Lo studio SPIRIT

SPIRIT è uno studio multicentrico, randomizzato di 48 settimane, disegnato per valutare lo switch immediato o differito a RPV/TDF/FTC a partire da un regime contenente PI/r + 2NRTI (3). 476 pazienti con infezione da HIV-1, in terapia con un PI/r, in maggioranza ATV/r (37%), LPV/r (33%) o DRV/r (20%), in associazione a 2NRTI e in soppressione virologica da almeno 6 mesi, sono stati randomizzati a ricevere in un rapporto 2:1 la singola compressa once a day di RPV/TDF/FTC o a continuare il PI/r del regime precedente in associazione con TDF/FTC; dalla 24° settimana anche i pazienti nel braccio di controllo hanno ricevuto la compressa singola di RPV/TDF/FTC.
Nella *figura 2* sono riportati i dati di efficacia virologica a 24 settimane (endpoint primario) e a 48 settimane: circa il 90% dei pazienti in RPV/TDF/FTC ha mantenuto una viremia < 50 copie/ml con un tasso di fallimento virologico puro del 2.5%. L'efficacia virologica si è mantenuta anche nei pazienti (17/18) con la mutazione K103N al basale e lo switch a RPV/TDF/FTC si è associato, inoltre, a una favorevole variazione del profilo lipidico, chiaramente correlata alla rimozione del PI/r. Dovremo attendere la pubblicazione definitiva per avere maggiori dati sul profilo di sicurezza a 48 settimane, non presentati a Glasgow, ma le implicazioni cliniche dello studio sono a mio avviso chiare: con una corretta selezione del candidato, possiamo oggi proporre al paziente in PI/r in soppressione virologica, una "nuova" opzione terapeutica nell'ambito delle strategie di semplificazione, efficace, semplice nell'assunzione e ben tollerata. Da assumere col cibo.

Antonella Castagna
Dipartimento di Malattie Infettive e Tropicali, Università Vita-Salute San Raffaele, Università degli Studi di Milano

Riferimenti bibliografici:
1. Cohen C, Wohl D, Arribas J, et al. STAR Study: single tablet regimen emtricitabine/rilpivirine/tenofovir DF is non-inferior to efavirenz/emtricitabine/tenofovir DF in ART-naïve adults. *J Int AIDS Soc. 2012 Nov 11; 15(6):18221.*
2. Cohen CJ, Molina JM, Cassetti I, et al., on behalf of the ECHO, THRIVE study groups. Week 96 efficacy and safety of rilpivirine in treatment-naïve, HIV-1 patients in two Phase III randomised trials. *AIDS 2012 Dec 3. [Epub ahead of print].*
3. Fisher M, Palella F, Tebas P, et al. SPIRIT: switching to emtricitabine/rilpivirine/tenofovir DF single-tablet regimen from boosted protease inhibitor maintains HIV suppression at week 48. *J Int AIDS Soc. 2012 Nov 11; 15(6):18275.*

Analisi costo-efficacia delle terapie antiretrovirali di prima e seconda linea

Dalla metà degli anni '90 la HAART ha ridotto il tasso di progressione della malattia da HIV, l'incidenza di infezioni opprtunistiche e la mortalità.

Nel contesto odierno di risorse, emerge la centralità delle considerazioni farmacoeconomiche: è stato determinato il rapporto di costo-efficacia incrementale (incremental cost-effectiveness ratio, ICER) per anno di vita guadagnato (quality-adjusted life-year, QALYs) di regimi terapeutici nel trattamento di prima linea e di seconda linea dei pazienti HIV (1).

E' stato sviluppato un modello markoviano, attraverso cicli della durata di 1 anno ciascuno, che simula, a partire dalla somministrazione della prima linea di trattamento, la qualità di vita dei pazienti e i costi di un paziente HIV in un periodo lungo dieci anni, in funzione della terapia antiretrovirale somministrata (2, 4).

Il paziente, una volta entrato nel modello e dopo avere ricevuto uno dei regimi antiretrovirali, può "muoversi" attraverso otto stati di salute, definiti dalla conta delle cellule CD4 combinate ai livelli di viremia e uno di morte; in caso di fallimento della prima linea di trattamento, è stato ipotizzato che i pazienti siano trattati nella linea successiva, come da Linee Guida Italiane (1).

Valutando le risposte immunologiche per ciascuno dei regimi terapeutici oggetto d'indagine, come indicato dalle Linee Guida Italiane e riportando le diverse fonti bibliografiche di riferimento, il costo annuo del paziente è risultato legato al costo del regime terapeutico (prima e seconda linea) e, solo in caso di evento avverso, viene associato un costo addizionale determinato da ricoveri ed altri farmaci.

I risultati

Il paziente trattato con TDF/FTC + RAL presenta una qualità di vita migliore con un numero di QALYs (0,835 QALY/anno) maggiore rispetto ad altri regimi terapeutici.

Seguono TDF/FTC + ATV/r (0,809 QALY/anno) e TDF/FTC + EFV (0,808 QALY/anno).

Il costo medio di trattamento del regime TDF/FTC + EFV risulta essere di €7104 seguito da TDF/FTC + DRV/r con €7662, TDF/FTC + ATV/r con €7664 e TDF/FTC + RAL con €8411.

Rapportando i costi e i QALYs rispetto alla strategia "nessun trattamento", il regime TDF/FTC + EFV è risultato come la scelta terapeutica più costo-efficace (€37.357), seguita da TDF/FTC + RAL (€39.543) *(tabella 1)*.

L'analisi di dominanza

Sulla base di questi risultati è stato possibile impostare in *figura 1* e *tabella 2* l'analisi in termini di dominanza estesa vs. la strategia meno efficace. Il regime TDF/FTC + EFV viene preferito a TDF/FTC + DRV/r in quanto quest'ultimo è risultato più costoso e meno efficace del "non trattamento" rispetto a TDF/FTC + EFV.

Il regime TDF/FTC + EFV rispetto al regime TDF/FTC + ATV/r presenta un leggero incremento di efficacia (+ 0,001 QALYs) ma ad un costo incrementale elevato (+ €560) con un ICER da TDF/FTC + EFV (€559.650) decisamente elevato e fuori dai parametri ufficialmente riconosciuti (3); per questa ragione al regime TDF/FTC + ATV/r viene preferito il regime TDF/FTC + RAL che presenta un ICER rispetto a TDF/FTC + EFV di €49.116.

Il risultato a favore di TDF/FTC + RAL rispetto ad altri lavori pubblicati

"Dallo studio emerge il risultato di aumento della qualità della vita a favore di TDF/FTC + RAL, legato a migliore efficacia e riduzione di eventi avversi"

Tabella 1. **Risultati dell'analisi espressi in termini di costo per QALYs vs non trattati (ICER). Orizzonte temporale 10 anni**

	Costo	QALYs	Costo/QALYs	ΔCosto	ΔQALYs	ΔCosto/ΔQALYs
Trattamento	Costo medio per paziente	QALYs per paziente	Costo medio per QALYs	Delta costi	Delta QALYs	ICER QALYs
Non trattati	2753	0,692	3.979			
TDF/FTC + EFV	7104	0,808	8.788	4.351	0,116	37.357
TDF/FTC + DRV/r	7662	0,795	9.638	4.908	0,103	47.656
TDF/FTC + ATV/r	7664	0,809	9.478	4.911	0,117	42.103
TDF/FTC + RAL	8411	0,835	10.073	5.658	0,143	39.543

"Il modello sviluppato di allocazione delle risorse è uno strumento importante per decisori politici e operatori sanitari"

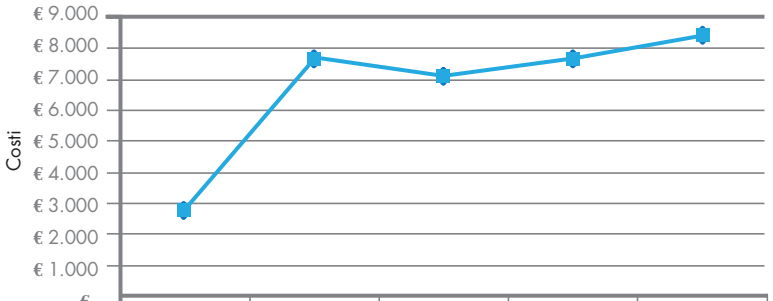
(2) è da ricercare nella migliore efficacia e riduzione di eventi avversi riportate in letteratura, che determina un incremento della qualità di vita dei pazienti con HIV (5).

Questo importante risultato deve però essere valutato considerando il fatto che il regime TDF/FTC + RAL determina, nel breve periodo, un incremento di costo per paziente dovuto al maggiore costo di acquisto del farmaco.

L'allocazione di risorse in ambito sanitario dovrebbe tener conto del rapporto incrementale costo-efficacia dei diversi regimi terapeutici in relazione all'adeguata gestione individuale del singolo paziente al fine di ottimizzare l'efficienza terapeutica.

Per concludere, è opportuno notare che il modello sviluppato rappresenta un prezioso strumento per i decisori politici e gli operatori sanitari ad effettuare proiezioni dei costi a breve e lungo termine e, quindi, valutare il loro impatto sui bilanci disponibili.

Figura 1. **Risultati: analisi costo per QALYs (trattamenti ordinati per QALYs)**



	Non trattati	TDF/FTC + DRV/r	TDF/FTC + EFV	TDF/FTC + ATV/r	TDF/FTC + RAL
QALYs	0,692	0,795	0,808	0,809	0,835
Costo	€ 2.753	€ 7.662	€ 7.104	€ 7.664	€ 8.411

Tabella 2. **Risultati dell'analisi di costo per QALYs (ICER) in termini di dominanza estesa vs. strategia precedente meno efficace**

	Non trattati (A)	TDF/FTC +DRV/r (B)	TDF/FTC +EFV (C)	TDF/FTC +ATV/r (D)	TDF/FTC +RAL (E)
Costo trattamento (€)	2753	~~7662~~	7104	7664	8411
QALYs	0,692	~~0,795~~	0,808	0,809	0,835
		(B) - (A)	(C) - (A)	(D) - (C)	(E) - (C)
ΔCosto (€)	2.753	~~4.908~~	4.351	~~560~~	1.307
ΔQALYs	0,692	~~0,103~~	0,116	~~0,001~~	0,027
ΔCosto/ΔQALYs (€)	3.978	~~47.656~~	37.357	~~559.650~~	49.116

Mauro Caruggi[1], Giorgio L. Colombo[2], Chiara Ottolini[3]

[1]Azienda Ospedaliera di Busto Arsizio, Varese; [2]Università degli Studi di Pavia, Dip. di Scienze del Farmaco, Pavia; [3]Azienda Ospedaliera "Sant'Antonio Abate" di Gallarate, Varese

Riferimenti bibliografici:

1. Commissione Nazionale per la lotta contro l'AIDS, Linee Guida Italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1. *Ministero della Salute, luglio 2012.*
2. Colombo GL, Colangeli V, Biagio A, et al. Cost-effectiveness analysis of initial HIV treatment under Italian guidelines. *ClinicoEconomics and Outcomes Research 2011: 3 197-205.*
3. Associazione Italiana di Economia Sanitaria (AIES). Proposta di linee guida per la valutazione economica degli interventi sanitari. *PharmacoEconomics - Italian Research Articles. 2009; 11:83-93.*
4. Simpson KN, Strassburger A, Jones WJ, et al. Comparison of Markov model and discrete-event simulation techniques for HIV. *Pharmacoeconomics. 2009; 27(2):159-65.*
5. Simpson KN, Dietz B, Baran RW, et al. Economic modeling of the combined effects of HIV-disease, cholesterol and lipoatrophy based on ACTG 5142 trial data. *Cost Eff Resour Alloc. 2011 May 8; 9:5.doi:10.1186/1478-7547-9-5.*

Nasce AbbVie: da una solida tradizione, nuove soluzioni per il paziente

"L'innovazione guida la nostra scienza. La vita delle persone guida il nostro impegno".

Il 2 gennaio 2013 è nata AbbVie, nuova azienda di ricerca biofarmaceutica globale.

Unendo la passione per la ricerca biotecnologica all'esperienza di un leader farmaceutico consolidato, AbbVie si pone l'obiettivo di sviluppare nuove soluzioni per patologie di grande impatto sulla vita delle persone.

La nuova azienda è stata presentata nel primo Virology Forum di Roma, occasione in cui AbbVie ha ribadito l'impegno ad essere partner in Virologia, in particolare con la nuova pipeline HCV, di epatologi, infettivologi, pazienti e istituzioni, con un approccio multistakeholder.

L'azienda

In apertura dell'AbbVie Virology Forum **Fabrizio Greco**, General Manager AbbVie Italia, l'ha definita come "una giovane donna, con 125 anni di esperienza", "appassionata, di grande impatto", che "unisce esperienza, stabilità finanziaria e risorse per commercializzare efficacemente terapie avanzate con la cultura e lo spirito innovativo per raggiungere gli obiettivi scientifici d'eccellenza".

AbbVie nasce da solide basi: 21.000 dipendenti nel mondo, un listino di farmaci distribuiti in 170 paesi, 7 centri di ricerca e 11 stabilimenti di produzione, e un'ampia pipeline di nuovi prodotti in sviluppo, che comprende più di 20 composti in Fase II e di Fase III, oltre a centinaia di brevetti per nuove scoperte in una serie di aree terapeutiche.

"Per un'Azienda focalizzata sull'innovazione in Italia, dove i nuovi farmaci incontrano innumerevoli ostacoli prima di essere disponibili e dove i pazienti hanno accesso ridotto alle nuove terapie rispetto ad altri paesi europei, è oggi necessario evolvere il proprio ruolo partendo dalla prospettiva del paziente: studiare ogni fase della malattia, sviluppare il farmaco e capire come produrlo, comprendere in maniera completa l'esperienza del paziente, analizzare le dinamiche del Sistema Sanitario, individuare le modalità per rendere disponibili i farmaci, creare programmi di supporto per pazienti e personale sanitario".

"AbbVie è una nuova azienda di ricerca biofarmaceutica globale, creata per un mondo nuovo, che nasce da 125 anni di solida tradizione"

Italia in primo piano in questo processo, ha spiegato **Daniela Ottini**, direttore dello Stabilimento AbbVie di Campoverde (LT), primo sito produttivo al mondo e sito produttivo globale degli antiretrovirali, considerato il simbolo dell'eccellenza produttiva di AbbVie, presentandone la produzione farmaceutica e chimica, la mentalità innovativa, la qualità dei processi, l'attenzione al rispetto del paziente, delle persone e dell'ambiente.

L'impegno e l'innovazione nella lotta contro le malattie virali, ambito in cui sono molti i progetti che hanno visto Abbott, e vedranno AbbVie, impegnata come partner di riferimento, sono emersi dalle parole di **Jean van Wyk**, e di **Mariem Charafeddine**, entrambi Associate Medical Director.

In campo HIV, emerge lo sviluppo di farmaci come ritonavir e lopinavir: lopinavir/r è l'unico PI/r coformulato, oggi utilizzato in 500.000 pazienti in 170 paesi nel mondo e al centro di strategie terapeutiche innovative che seguono l'evoluzione della storia naturale dell'infezione (ad esempio, le due nuove coformulazioni in sviluppo LPV/r/zidovudina/lamivudina e LPV/r/lamivudina).

Sguardi puntati soprattutto sulla nuova pipeline in HCV, prima nuova area terapeutica che sarà lanciata da AbbVie e che comprende diversi nuovi antivirali ad azione diretta, come l'inibitore della proteasi ABT-333 e l'inibitore di NS5A ABT-072, già nelle ultime fasi di sviluppo clinico e i nuovi inibitori della proteasi ABT-450/r e inibitore di NS5A ABT-267.

I protagonisti: i pazienti

Oltre che per presentare l'impegno della nuova azienda, l'Abbvie Virology Forum è stato l'occasione per incontrare i protagonisti: le voci dell'associazionismo e volontariato, come quelle di **Ivan Gardini**, **Rosaria Iardino** e **Filippo von Schloesser**, hanno ribadito l'importanza dell'impegno, innovazione e continuità in infettivologia, commentando molto positivamente i progetti di collaborazione intrapresi, ma anche formulando alcune richieste importanti, come aprire i trial clinici ai pazienti che più ne hanno bisogno, ampliare l'uso degli expanded access program e dei programmi di uso compassionevole, ridurre i criteri di esclusione dagli studi, seguire una politica dei prezzi compatibile con l'epidemiologia italiana e la crisi economica.

I protagonisti: la comunità scientifica

Dalla parte delle istituzioni, **Adriano Lazzarin** presidente del Congresso SIMIT 2013 di Milano, ha dato il benvenuto alla nuova azienda, impegnata come da tradizione nel supporto al Congresso nazionale, mentre diversi protagonisti dell'educazione scientifica hanno sottolineato l'importanza della collaborazione multidisciplinare in un campo come le malattie infettive, in particolare per alcune problematiche emergenti e rilevanti in HIV come il management delle donne sieropositive (**Antonella d'Arminio Monforte** con il progetto Women for Positive Action), l'impatto delle comorbidità neuropsichiatriche (**Andrea Antinori** con il progetto Mind-Exchange) e la valutazione e gestione della malattia renale ed ossea nei pazienti con HIV (**Marco Borderi** con Osteo-Renal Exchange).

"Ribadito l'impegno come partner in virologia, in particolare con la nuova pipeline HCV, di epatologi, infettivologi, pazienti e istituzioni, con un approccio multistakeholder"

La lunga collaborazione scientifica con Readfiles attraverso la rivista, il sito web www.readfiles.it e i nuovi progetti in corso è stata al centro dell'intervento di **Mauro Moroni**, mentre **Tiziana Quirino** e **Paolo Bonfanti** hanno ripercorso i progetti di collaborazione con il Gruppo CISAI, come lo studio di farmacovigilanza SCOLTA (Surveillance COhort Long-term Toxicity of Antiretrovirals), i dati raccolti dalla coorte lopinavir e le iniziative di formazione come i Worshop nazionali.

Sempre nell'ambito delle collaborazioni in campo formativo, il primo impegno di AbbVie è stato il Residential Course On Clinical Pharmacology of Antiretrovirals diretto da **Giovanni Di Perri**, e nell'agenda del 2013 spicca il prossimo Convegno ICAR, che vedrà AbbVie tra gli sponsor.

Il momento conclusivo del Forum, introdotto da **Massimo Galli** e incentrato sul nuovo modello multidisciplinare di approccio all'infezione da HIV, ha visto le testimonianze di altri membri della comunità scientifica italiana: **Carlo Federico Perno** sul ruolo e i risultati della più importante coorte italiana

di pazienti HIV naive, ICONA, e sui dati relativi alla monoterapia con LPV/r in real life in Italia; **Adriano Lazzarin** sullo studio 2PM, primo confronto diretto di due strategie di monoterapia con PI/r verso la terapia standard in pazienti virosoppressi, **Massimo Andreoni** sulla divulgazione delle Linee Guida mediante l'HIV Patients Journey, "nuovo strumento di valutazione che vuole mappare il percorso del paziente seguendo la sua prospettiva dalla diagnosi al controllo di malattia, al fine di migliorare la qualità delle cure e l'uso delle risorse."

I contributi dei due farmacoeconomisti **Davide Croce** e **Matteo Ruggeri** hanno voluto porre, infine, l'attenzione sui progetti di impact assessment (come il Dossier Monoterapia CREMS) e di Health Technology in HIV (come il progetto Value Proposition), oggi elementi centrali per garantire l'accesso ai trattamenti e la migliore gestione delle risorse a disposizione.

EVIPLERA®

emtricitabina 200mg/rilpivirina 25mg/
tenofovir disoproxil 245mg compresse

SINGLE TABLET REGIMEN

NUOVO

Depositato presso AIFA in data 28/02/2013

GILEAD

EVIPLERA®
emtricitabina 200mg/rilpivirina 25mg/
tenofovir disoproxil 245mg compresse

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