Pubblicazione registrata al Tribunale di Milano n. 71 del 10 febbraio 2006. Poste Italiane Spa - Spedizione in Abbonamento Postale - 70% - LO/MI

www.readfiles.it

ReAdfiles

TRIMESTRALE DI AGGIORNAMENTO MEDICO
MARZO 2015 ANNO 16

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

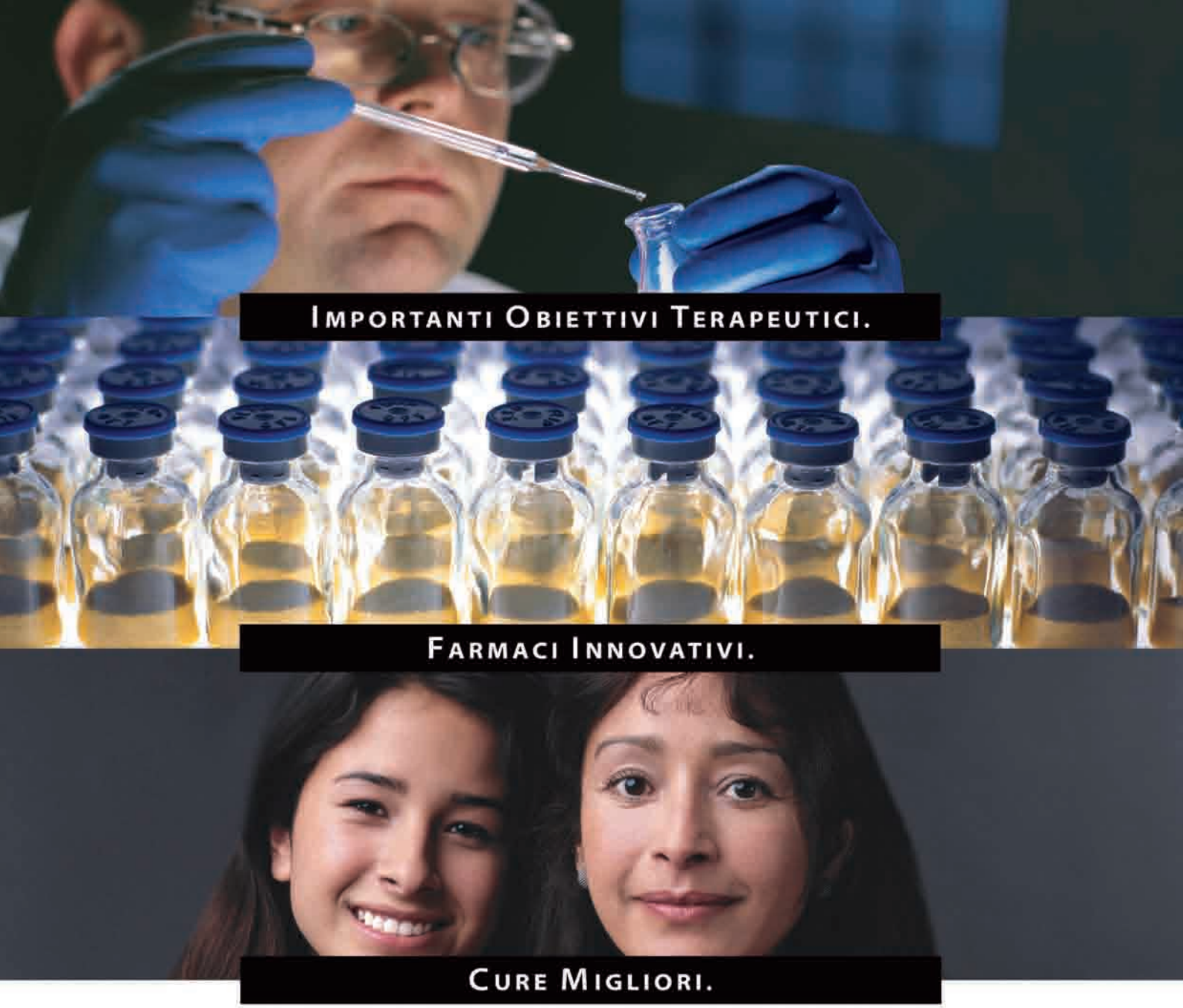
Il meglio della ricerca 2014 in HIV ed epatiti

EDITORIALE
Le nuove terapie e la futura gestione del paziente con infezione da HCV
pagina 7

COORTE ICONA
ICONA al CROI 2015, il valore di HepaICONA
pagina 32

NUOVI STUDI CLINICI NELL'INFEZIONE DA HIV
Studio NEAT 001/ANRS143
pagina 38

CONGRESS REPORT
Workshop on Innovation in HIV and Viral Hepatitis
pagina 43



Combattiamo patologie gravi.
In Gilead applichiamo il meglio della scienza biofarmaceutica per creare medicinali innovativi che portino nuove speranze nella lotta contro l'HIV/AIDS, patologie del fegato e gravi patologie cardiovascolari e respiratorie.

Superando gli attuali standard terapeutici.
Stiamo sviluppando nuovi farmaci di maggiore efficacia, migliore profilo di resistenza, migliore indice di sicurezza e con schemi di dosaggio più semplici. Grazie ad ogni progresso nelle terapie, cerchiamo di migliorare significativamente la cura del paziente e la vita umana.

GILEAD
Advancing Therapeutics.
Improving Lives.

© 2009 Gilead Sciences, Inc.

Deg. AIFA in data 08.03.10

Editoriale *pag. 5*

Il meglio della ricerca 2014 in HIV ed epatiti
Mauro Moroni, Mario Rizzetto

Le nuove terapie e la futura gestione del paziente con infezione da HCV
Mario Rizzetto

Top Five HIV *pag. 8*

1. Immunologic strategies for HIV-1 remission and eradication.
   Barouch DH and Deeks SG. *Commento di S. Rusconi*
2. Soluble markers of inflammation and coagulation but not T-cell activation predict non-AIDS-defining morbid events during suppressive antiretroviral treatment.
   Tenorio AR, et al. *Commento di G. Marchetti, S. Cannizzo*
3. HIV-1 DNA decay dinamics in blood during more than a decade of suppressive antiretroviral therapy.
   Besson GJ, et al. *Commento di A. Castagna*
4. Specific HIV integration sites are linked to clonal expansion and persistence of infected cells.
   Maldarelli F, et al. *Commento di C. Balotta*
5. The early spread and epidemic ignition of HIV-1 in human populations.
   Faria NR, et al. *Commento di V. Svicher*

Top Five VIRUS EPATITICI *pag. 20*

1. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection.
   Gower E, et al. *Commento di G. Cariti*
2. Specific and nonhepatotoxic degradation of nuclear hepatitis B virus cccDNA.
   Lucifora J, et al. *Commento di T. Pollicino*
3. Simultaneous detection of hepatitis C virus and interferon stimulated gene expression in infected human liver.
   Wieland S, et al. *Commento di M. Pirisi*
4. Reduction of MicroRNA 122 expression in IFNL3 CT/TT carriers and during progression of fibrosis in Patients with Chronic Hepatitis C.
   Estrabaud E, et al. *Commento di G.P. Caviglia*
5. Persistent hepatitis D virus mono-infection in humanized mice is efficiently converted by hepatitis B virus to a productive co-infection.
   Giersch K, et al. *Commento di M. Rizzetto*

ICAR 7° Congresso Nazionale Italian Conference on AIDS Retroviruses. Roma, 17-19 maggio 2015 *pag. 30*

Coorte ICONA **Update CROI 2015 - Il valore di HepaICONA** *pagg. 32-34*

Vaccinazioni *pag. 35*

La vaccinazione anti HPV
Giovanna Orlando

Nuovi studi clinici nell'infezione da HIV *pag. 38*

Studio NEAT 001/ANRS143
Commento di Luca Meroni

Nuove terapie per l'epatite cronica C *pag. 40*

Terapia dell'HCV: update della letteratura post AASLD 2014
Alessia Ciancio, Mario Rizzetto

Congress report *pag. 43*

Innovation in HIV and Viral Hepatitis - Milano, 26-27 gennaio 2015
Francesca Ceccherini-Silberstein, Giulia Marchetti, Roberto Rossotti

Highlights *pag. 47*

Studio ATLAS: update a 48 settimane
Simona Di Giambenedetto

Sostenibilità della terapia antiretrovirale
Massimo Medaglia, Giuliano Rizzardini

www.readfiles.it

ReAdfiles

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

TRIMESTRALE DI AGGIORNAMENTO MEDICO
MARZO 2015 - ANNO 16

ISBN: 9788899343002

Pubblicazione registrata al Tribunale di Milano n. 71 del 10 febbraio 2006.
Poste Italiane Spa - Spedizione in Abbonamento Postale - 70% - LO/MI

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;* P. Maggi, *Bari;*
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: A. Castagna, L. Meroni, 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** 2015 - Tutti i diritti di riproduzione, traduzione
e adattamento parziale o totale, con qualunque mezzo, sono riservati.

Il **meglio** della ricerca **2014** in **HIV** ed **epatiti**

I criteri di scelta dei "top five" della ricerca sull'infezione da HIV, pubblicati nel 2014, richiedono una precisazione preliminare.
Va premesso che il Comitato di Redazione di ReAd Files ha deliberato di escludere tra i "candidati" ai top 5, i trial clinici e comunque i confronti tra farmaci.
La decisione, già operativa nella sezione "epatiti virali" non nasce da una "sottovalutazione pregiudiziale" del valore scientifico dei trial, lavori fondamentali, che stanno alla base delle Linee guida edite in tutto il mondo e che stanno alla base delle opzioni terapeutiche quotidiane.
La scelta è emersa dall'esigenza di garantire la diffusione dei risultati dei trials clinici, nel modo più immediato, dedicando loro una nuova rubrica ospitata su ReAd Files. In un apposito spazio editoriale sarà, infatti, presentato su ogni numero un riassunto esteso di uno studio clinico (in questo primo numero è lo studio NEAT001), ed un commento critico sui risultati raggiunti.
I lavori scelti dal CdR, coordinato da *F. Maggiolo*, per il primo numero 2015, vertono su argomenti differenti ed estremamente specialistici. E' questo un "segno" di come oggi la Ricerca di valore sia obbligata ad operare su temi impegnativi e con metodiche sofisticate. Peraltro, sono queste le sole premesse che possono condurre nel prossimo futuro ad ulteriori e sostanziali passi in avanti in un campo che ha già prodotto, in non più di 20 anni, risultati insperati.
Il lavoro di *Baruch* e *Deeks,* commentato da *S. Rusconi*, è il più "propositivo". Le annedotiche, descrizioni iniziate con la storia del "paziente di Berlino" e successivamente di Boston, del Missisipi e di altre città, veri e propri "spontanei" esperimenti "in vivo", non potevano non sollecitare la curiosità scientifica dei migliori ricercatori, spostando la ricerca applicata dai farmaci antiretrovirali al potenziamento del sistema immunitario.
La mortalità cosidetta "non HIV-defining" ma sicuramente "HIV-correlata" è la variabile che ancora oggi sostiene il delta di mortalità a sfavore delle persone con HIV. L'identificazione di marcatori predittivi rappresenterebbe un presidio clinico di enorme valenza del follow-up cronico.
Il lavoro di *Tentorio et al.,* commentato da *G. Marchetti*, rappresenta un importante contributo, proponendo, nel quadro più generale dell'immuno-attivazione, parametri più specifici.
L'eradicazione dell'infezione passa attraverso l'eliminazione del DNA provirale dai "serbatoi". La terapia ARV, infatti, da sola "non ce la fa".
E' questo il messaggio che emerge dal lavoro di *Besson et al.,* commentato da *A. Castagna*. Dopo la rapida riduzione del DNA provirale a seguito dei primi 4 anni di terapia, l'eliminazione, nell'arco di 10 anni, non si raggiunge.
E' una "dimostrazione" di quanto già i Ricercatori più avveduti ritenevano e che giustifica impegno e investimenti terapeutici complementari alla terapia ARV.
A *C. Balotta* è stato affidato il commento del lavoro a firma di *Maldarelli et al.* Il lavoro è complesso e "inquietante", indaga e documenta l'ampio spettro dei siti del genoma umano a disposizione di HIV per integrarsi. Ci dice anche che alcuni siti si caratterizzano per funzioni estremamente rilevanti. Questi dati sono ben lungi da rappresentare solo acquisizioni speculative ma, se confermati potrebbero orientare per un esordio delle terapie ARV ancor più precoce e ad un ulteriore spazio per le molecole inibitori dell'integrasi.
Mentre si guarda avanti e si ipotizza l'eredicazione e lo studio di ipotesi terapeutiche nuove, la Ricerca non trascura di guardare indietro ed all'origine dell'epidemia. Di grande interesse è lo studio di *Faria et al.,* commentato da *V. Svicher*. E' un'ottima dimostrazione delle potenzialità degli studi filogenetici, oggi in gradi di porre una parola definitiva su dove HIV si sia differenziato e come si sia diffuso nel Mondo intero.
Infine, le più vive congratulazioni ai Prof. G. Marchetti e S. Rusconi, neopromossi Professori Associati presso l'Università di Milano e che ReAd Files è onorato di avere nel CdR.

Nelle infezioni epatiche, nel 2014 l'attenzione si è rivolta soprattutto ai progressi nella terapia dell'epatite C, aspetto puntualmente seguito da ReAd Files in una rubrica dedicata e nell'aggiornamento dai Congressi. La scelta di lavori rilevanti nell'epatite virale pubblicati lo scorso anno si è dunque indirizzata alla ricerca di base, con una parentesi sull'epidemiologia; quest'ultima aperta su uno studio, condotto da *Gower et al,* che ha dimostrato come la prevalenza globale dell'infezione da HCV sia inferiore a quanto finora ipotizzato da molti studi parziali e metodologicamente imprecisi *(commento di G. Cariti)*.

Gli studi di base selezionati sono importanti in quanto propongono future possibilità terapeutiche dimostrando:

- che l'ostacolo posto dal cccDNA intraepatico all'eradicazione dell'HBV può essere superato dall'induzione di deaminasi nucleari attraverso l'attivazione di recettori della beta-linfotossina *(Lucifora J et al, commento di T. Pollicino)*
- che i geni stimolanti l'Interferone non sono bloccati dall'infezione da HCV ma sono energicamente espressi nelle cellule infette col virus, suscitando l'ipotesi che il blocco dell'IFN abbia luogo a livello della traslazione delle proteine codificate dai geni IFN stimolanti *(Wieland S et al, commento di M. Pirisi)*
- che il miR-122 riveste un ruolo importante nei meccanismi molecolari che attivano la risposta immunitaria innata all'HCV e può rappresentare un possibile bersaglio nella terapia della sua infezione *(Estrabaud E et al, commento di G.P. Caviglia)*
- che nel modello sperimentale del topo è verificato l'inusitato meccanismo di attivazione di HDV latente attraverso la sovrainfezione di HBV sospettato nel trapianto di fegato, quindi la necessità di protezione ininterrotta del paziente trapiantato contro l'HBV *(Giersch K et al, commento di M. Rizzetto)*.

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

Le **nuove terapie** e la **futura gestione** del **paziente** con infezione da HCV

Con la recente introduzione di simeprevir (23/03/2015) e l'associazione di questo farmaco a sofosbuvir, è divenuta finalmente disponibile anche in Italia una terapia IFN-free molto efficace contro l'epatite causata dal virus dell'epatite C (HCV). La prossima disponibilità di daclatasvir, della triplice terapia ombitasvir-paritaprevir-ritonavir e dasabuvir, la verosimile introduzione entro l'anno di sofosbuvir + ledipasvir miglioreranno e completeranno l'arsenale terapeutico, riportando il nostro paese in linea con il progresso già in atto nei paesi transalpini e negli USA. A fronte di un ritrovato ottimismo, è opportuno chiedersi come l'avvento delle nuove terapie cambierà la gestione dell'epatite cronica C.

Per l'efficacia e l'ottima tollerabilità dei nuovi farmaci, in grado di sradicare il virus senza la sofferenza ed i limiti delle precedenti terapie a base di IFN, è verosimile l'affiorare di un sommerso di infezioni da HCV con minima epatite o senza malattia. Si pone, invero, il problema di scovare questi individui con programmi di screening di popolazione per HCV. Programmi di screening sono stati operativi in passato solo per gruppi a rischio e di poco successo a fronte della limitata offerta terapeutica. Essi diventano tuttavia irrinunciabili a fronte di una terapia efficace in oltre il 90% dei casi che promette di abbattere consistentemente l'HCV in una generazione. Esempio è la raccomandazione americana del 2013 di sottoporre a screening per anti-HCV tutti i nati nel periodo 1945-1965, i cosiddetti "baby boomer", cioè le coorti, ora anziane, più colpite in passato dall'endemia dell'HCV. La raccomandazione vale ancor più nel nostro paese, considerato che oltre l'80% dei casi di epatopatia cronica C ha un'età superiore ai 60 anni. Aumenterà ovviamente la richiesta del test per l'anti-HCV; sono già disponibili test rapidi per la determinazione dell'anticorpo, d'uso con immediata risposta nell'ambulatorio del medico di base. L'impatto di uno screening per data di nascita, come quello proposto negli Stati Uniti, appare formidabile. Si stima che tale screening identificherà 487.000 nuovi casi di infezione da HCV nei prossimi 10 anni, evitando 121.000 morti.

Cambierà certamente l'atteggiamento diagnostico ed il monitoraggio. Alcuni rituali scompariranno o diminuiranno di molto. Sofisticati sistemi di staging perdono senso di fronte all'universalità "clinica" della cura; sarà solo rilevante accertare che vi sia o meno cirrosi in quanto essa può comportare terapie più lunghe. La caratteristica più importante del test di staging sarà il suo valore negativo per la cirrosi e test semplici ed economici quali l'APRI (rapporto AST/Piastrine) o strumentali come il Fibroscan, saranno sufficienti nella gran maggioranza dei casi. Perdono di interesse i fattori predittivi. La disponibilità di una terapia pangenotipica (prevista per il 2016), e l'ottima risposta indipendentemente dalla genetica dell'IL28B, dalla sindrome metabolica, dall'età, dall'obesità, dalla razza, rendono inutili disquisizioni preliminari sulla genetica del virus e dell'ospite e sulla situazione clinica/demografica di quest'ultimo.
Si ridimensiona, se non si annulla lo spauracchio delle resistenze; quelle suscitate finora non sembrano avere rilevanza in successive terapie e non vi è raccomandazione a ricercarle se non nell'esigua minoranza di non responder. L'aggravio delle interazioni farmacologiche è minimo con i farmaci di ultima generazione e richiede attenzione solo nei pazienti trattati con rilevanti comorbidità.
Divengono superflui anche i tradizionali ed ossessivi controlli virologici periodici durante la terapia; in quasi tutti i pazienti trattati l'HCV-RNA diventa negativo entro 4 settimane dall'inizio della terapia.

È dunque verosimile che l'avvento delle nuove terapie orali con una o due pillole per l'HCV, di elevata efficacia, semplici da gestire, ben tollerate, di relativamente breve durata, senza rilevanti interazioni farmacologiche con altri farmaci, unitamente all'aumento della richiesta di attenzione medica, coinvolgerà in modo consistente l'assistenza primaria e i medici generalisti nella gestione della maggior parte dei soggetti con infezione da HCV senza la necessità dell'attenzione di un epatologo o infettivologo dedicato. L'attenzione dello specialista rimarrà nondimeno necessaria per i pazienti difficili, con malattia avanzata o non-responsivi a precedenti terapie, nell'ottica di provvedere al paziente la migliore terapia individualizzata.

Mario Rizzetto

Strategie di tipo immunologico per ottenere remissione ed eradicazione di HIV-1

Immunologic strategies for HIV-1 remission and eradication.
Barouch DH and Deeks SG. *Science 2014, 345:169-174.*

EXTENDED ABSTRACT

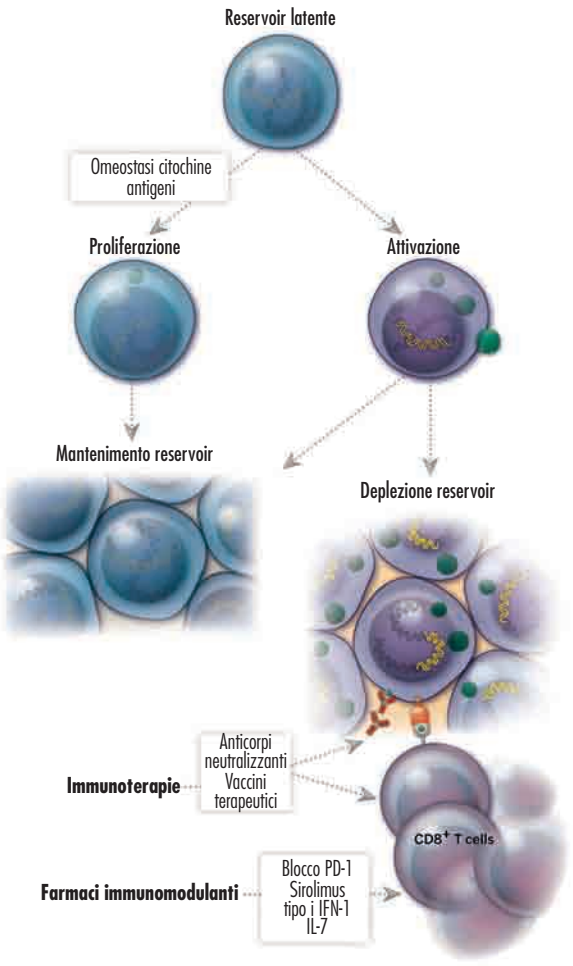
La terapia antiretrovirale (TARV) è in grado di sopprimere la replicazione di HIV-1 nei soggetti che hanno la possibilità e la costanza di assumere correttamente i farmaci antiretrovirali. Ciò che la TARV non è in grado di ottenere è la cura dell'infezione da HIV-1, ma solo il raggiungimento della stabilizzazione dell'infezione.
HIV-1 persiste durante la TARV all'interno delle cellule latentemente infettate, come i linfociti CD4 memory e altri reservoir. Il sistema immune, impiegando le sue funzioni pleiotropiche, è in grado di plasmare il reservoir virale - dove per plasmare si intende modulare l'attivazione, la proliferazione e l'infiammazione.
Anche i farmaci antiretrovirali possono modificare il profilo infiammatorio. Ne è un esempio l'intensificazione di una TARV di successo immuno-virologico con un inibitore dell'integrasi. L'aggiunta di questo farmaco induce la riduzione dei marcatori della replicazione di HIV-1 a basso livello (LLV) e dell'infiammazione, indicando che la replicazione di HIV-1 persiste durante la TARV e che rappresenta uno stimolo infiammatorio (1).
Anche il trapianto di cellule staminali ematopoietiche si è dimostrato capace di curare l'infezione da HIV-1 nell'unico caso riportato *(the Berlin patient)*, dimostrando che questa strategia è possibile ma estremamente difficile. Altri interventi potenziali per eradicare HIV-1 sono rappresentati da: vaccini terapeutici, anticorpi neutralizzanti, molecole che bloccano meccanismi di morte cellulare (ad esempio PD-1 e LAG-3) e altri composti immunomodulanti, quali sirolimus, IFN tipo 1 e IL-7.
La ricerca di base riguardante tutti questi approcci si dovrà tradurre in trial clinici, che evidenzino i benefici emersi negli studi pre-clinici.

Commento

HIV-1 rappresenta una sfida all'intraprendenza scientifica per svariate ragioni sia di carattere virologico che di carattere clinico-terapeutico. Il fatto poi che HIV-1 non si comporti - come un virus erpetico - semplicemente con un'integrazione genomica ma anche con un insulto infiammatorio protratto, giustifica che l'intervento terapeutico si muova su molteplici fronti, anche tentando di costruire un fronte immunologico artificiale. E' noto che i linfociti CD4 non sono l'unico bersaglio di HIV-1 (accanto a linfociti CD8, linfociti B, macrofagi, cellule dendritiche, cellule della microglia, le cellule cromaffini della parete intestinale, cellule endoteliali etc.) ma sono le cellule in cui si concentra il reservoir virale, già nelle fasi dell'infezione acuta (2). Una volta che il reservoir virale si è instaurato, allora è praticamente impossibile sgretolarlo da parte della TARV. Ogni regola ha la sua eccezione e anche l'eradicazione di HIV-1 ne ha una: "the Berlin patient". Cosa ha di eccezionale questo caso che, per esempio, i pazienti di Boston non hanno? Il paziente di Berlino, dopo avere sviluppato una leucemia mieloide acuta, ha ricevuto un trapianto di cellule staminali allogeniche, HLA-matched, da parte di un donatore portatore di una delezione omozigote di CCR5. I pazienti seguiti a Boston sono invece, pur ricevendo una procedura analoga, trapiantati con cellule provenienti da un donatore eterozigote par la delezione di CCR5.
La differenza tra i 2 "esperimenti" si è osservata al momento in cui è stata tolta la TARV, che nel caso dei pazienti di Boston ha determinato la ricomparsa della replicazione virale (3). Ciò dimostra che non è tanto preponderante l'impatto di HIV-1 (predator), quanto invece l'assetto della cellula trapiantata (prey).
Un ulteriore aspetto che merita attenzione è la terapia precoce dei nati da madre sieropositiva. E' difficile immaginare una maggiore precocità dell'intervento terapeutico rispetto a 30 ore dalla nascita (come nel caso della Mississippi baby), quindi valutando i risultati non eradicativi appare difficile una strategia fondata solo sulla TARV.
Alcuni anni fa erano stati effettuati tentativi analoghi, in cui il virus non era evidenziabile né a livello periferico né a livello tissutale, con il medesimo risultato (4).

"Nell'infezione da HIV il reservoir virale è controllato in parte dal sistema immune: tra gli interventi potenzialmente eradicativi i farmaci ARV, il trapianto di cellule staminali emopoietiche, i vaccini terapeutici"

Figura 1. **Strategie di immunoterapia**



Barouch DH, Deeks SG. Science 2014

"Gli approcci basati sui meccanismi di evasione o rinforzo del sistema immune guideranno le future strategie di eradicazione"

Anche recentemente, con composti senz'altro più moderni, HIV-1 va incontro a rebound una volta rimossa la TARV (5).
Come uscire, quindi, da questa impasse che sta catalizzando, negli Stati Uniti, la maggior parte dei fondi dedicati alla ricerca su HIV/AIDS? Un passo definitivo sembra essere rappresentato dal blocco degli snodi immunologici, cioè dei passaggi in cui si decide se una cellula deve essere destinata a essere eliminata.
Le cellule caratterizzate da alcuni di questi marcatori (come PD-1 e LAG-3) possono espandere il reservoir di HIV-1 e dato che sono per così dire invisibili al sistema immune, allora è proprio difficile snidarle (figura 1).
Rimane un punto cruciale, la selezione dei pazienti, basata non su un criterio epidemiologico-clinico o terapeutico, ma sull'identificazione del profilo immunologico di ciascuno, come nel caso della possibilità di produrre anticorpi neutralizzanti da parte dei linfociti B. Quindi si apre una nuova frontiera della medicina personalizzata basata non sul target da colpire, ma sui meccanismi di evasione o di rinforzo del proprio sistema immune.

Stefano Rusconi
Divisione Clinicizzata di Malattie Infettive,
DIBIC Luigi Sacco, UNIMI

Riferimenti bibliografici:
1. Buzon MJ, Massanella M, Llibre JM, et al. HIV-1 replication and immune dynamics are affected by raltegravir intensification of HAART-suppressed subjects. *Nat Med 2010; 16:460-465.*
2. Chun TW, Engel D, Berrey MM, et al. Early establishment of a pool of latently infected, resting CD4(+) T cells during primary HIV-1 infection. *Proc Natl Acad Sci USA 1998; 95:8869-8873.*
3. Henrich TJ, Hanhauser E, Marty FM, et al. Antiretroviral-free HIV-1 remission and viral rebound after allogeneic stem cell transplantation: report of 2 cases. *Ann Intern Med 2014; 161:319-327.*
4. Viganò A, Trabattoni D, Schneider L, et al. Failure to eradicate HIV despite fully successful HAART initiated in the first days of life. *J Pediatr 2006; 148:389-391.*
5. Giacomet V, Trabattoni D, Zanchetta N, et al. No cure of HIV infection in a child despite early treatment and apparent viral clearance. *Lancet 2014; 384:1320.*

Marker solubili di infiammazione e coagulazione ma non di attivazione delle cellule T predicono gli eventi non AIDS-defining nel corso di terapia ARV soppressiva

Soluble markers of inflammation and coagulation but not T-cell activation predict non-AIDS-defining morbid events during suppressive antiretroviral treatment. Tenorio AR, Zheng Y, Bosch RJ, Krishnan S, Rodriguez B, Hunt PW, Plants J, Seth A, Wilson CC, Deeks SG, Lederman MM, Landay AL. *J Infect Dis. 2014 Oct 15; 210(8):1248-59. doi: 10.1093/infdis/jiu254. Epub 2014 May 1.*

EXTENDED ABSTRACT

Tenorio et al. valutano il ruolo dei marcatori solubili di infiammazione e coagulazione come predittori di eventi non AIDS-definenti in uno studio retrospettivo di pazienti con HIV in terapia antiretrovirale virologicamente efficace.

In questo studio caso-controllo, gli autori hanno esaminato 143 pazienti HIV+ con eventi non AIDS-definenti (infarto, tumori, infezioni batteriche o morte) e 315 pazienti HIV+ senza eventi clinici appaiati per età, sesso, CD4+ pre-terapia, tipo di regime terapeutico (controlli) *(tabella 1)*.

Elevati livelli di IL-6, s-TNFR-I, s-TNFR-II, s-CD14 e D-dimero prima della terapia antiretrovirale, ad 1 anno dall'inizio della terapia virologicamente soppressiva e prima dell'evento clinico sono risultati significativamente ed indipendentemente associati alla comparsa di eventi non AIDS-definenti *(tabella 2)*.

I marcatori di attivazione T cellulare, definiti come CD4+/CD8 + CD38 + DR+ non sembrano, invece, predire la comparsa di tali complicanze.

Marcatori pro-infiammatori circolanti sembrano predire la mortalità e la morbosità non-AIDS-correlata anche in corso di terapia virologicamente soppressiva.

Commento

A fronte di un miglioramento della sopravvivenza globale conseguente all'introduzione della terapia antiretrovirale di combinazione (cART), i pazienti HIV+ in trattamento presentano un'aumentata probabilità di incorrere in eventi clinici non-AIDS-definenti. Nella storia naturale dell'infezione da HIV, elevati livelli di infiammazione ed attivazione immunitaria si associano alla progressione clinica della malattia, in maniera indipendente alla conta dei CD4+ ed alla viremia HIV plasmatica. Sebbene diversi studi abbiano chiarito la persistenza di un milieu immunitario infiammato ed iperattivato anche in presenza di completo controllo viremico di HIV operato dalla cART, il lavoro di Tenorio et al. ne definisce per la prima volta il ruolo come predittore di progressione clinica indipendente.

"E' necessario indagare in maniera più approfondita approcci terapeutici che abbiano come bersaglio i marcatori pro-infiammatori più importanti"

Tabella 1. **Caratteristiche demografiche di casi e controlli**

Caratteristiche	Casi (n= 143)	Controlli (n= 315)	Totale
Età			
Mediana (IQR))	**46** (40-53)	**44** (39-50)	**45** (39-51)
Regimi cART			
A384: (AZT + 3TC vs d4T + ddI) + (EFV vs NFV vs NFV + EFV)	**26** (18)	**77** (24)	**103** (22)
A388: (AZT + 3TC vs d4T + 3TC) + (IDV vs NFV vs IDV + NFV)	**16** (11)	**15** (5)	**31** (7)
A5014: NVP + [LPV/r vs (ABC + 3TC + d4 T)]	**3** (2)	**8** (3)	**11** (2)
A5095: AZT/3TC + (ABC vs EFV vs ABC + EFV)	**45** (31)	**84** (27)	**129** (28)
A5142: (EFV + AZT/d4T + 3TC) vs (LPV/r + AZT/d4 T + 3TC) vs (EFV + LPV/r)	**21** (15)	**67** (21)	**88** (19)
A5202: (ABC/3TC vs TFV/FTC) + (ATV/r vs EFV)	**32** (22)	**64** (20)	**96** (21)
Conta CD4+, cellule/mmc			
Mediana (IQR)	**208** (87-338)	**221** (70-331)	**215** (76-334)
Carica virale HIV-1 RNA, log10 copie/ml			
Mediana (IQR)	**4.8** (4.4-5.3)	**4.8** (4.4-5.4)	**4.8** (4.4-5.4)
Epatite B o C cronica	**37** (27)	**34** (11)	**71** (16)
Uso di droghe	**20** (13)	**30** (10)	**50** (11)
Diabete	**11** (8)	**15** (5)	**26** (6)
Ipertensione arteriosa	**47** (33)	**58** (18)	**105** (23)
Uso di antipertensivi	**32** (22)	**42** (13)	**64** (16)
Fumatori	**108** (75)	**172** (55)	**280** (61)
Familiarità per infarto del miocardio	**30** (21)	**47** (15)	**77** (17)

Abbreviazioni: cART, combination antiretroviral therapy; ABC, abacavir; ATZ/r, ritonavir-boosted atazanavir; AZT, zidovudina; d4T, stavudina; ddI, didanosina; EFV, efavirenz; FTC, emtricitabina; HIV-1, virus dell'immunodeficienza umana di tipo 1; IDV, indinavir; IQR, range interquartile; LPV/r, ritonavir-boosted lopinavir; MI, infarto del miocardio; NFV, nelfinavir; NVP, nevirapina; TFV, tenofovir; 3TC, lamivudina.

Modificata da Tenorio AR et al. JID 2014

[Marker solubili di infiammazione e coagulazione ma non di attivazione delle cellule T predicono gli eventi non AIDS-defining nel corso di terapia ARV soppressiva. *Commento di G. Marchetti*]

Tabella 2. **Livelli dei biomarcatori pre-ART, ad 1 anno dall'inizio della terapia e prima della comparsa di un evento non AIDS-definente**

Marcatori pre-ART	OR	P	Marcatori 1 anno dopo inizio ART	OR	P	Marcatori pre-evento	OR	P
IL-6	1.65 (1.24-2.19)	<0.01	IL-6	1.82 (1.35-2.45)	<.001	IL-6	2.42 (1.76-3.33)	<.001
IP-10	1.16 (0.85-1.58)	.362	IP-10	1.20 (0.92-1.56)	.182	IP-10	1.36 (1.05-1.75)	.019
s-TNFRI	1.78 (1.26-2.52)	.001	s-TNFRI	1.68 (1.25-2.24)	<.001	s-TNFRI	2.12 (1.54-2.92)	<.001
s-TNFRII	1.88 (1.32-2.68)	<.001	s-TNFRII	1.63 (1.21-2.20)	.001	s-TNFRII	1.98 (1.46-2.67)	<.001
CD14 solubile	2.00 (1.39-2.88)	<.001	CD14 solubile	1.33 (0.98-1.81)	.069	CD14 solubile	1.73 (1.25-2.40)	<.001
D-dimero	1.40 (1.08-1.83)	.012	D-dimero	1.52 (1.15-2.02)	.004	D-dimero	2.50 (1.77-3.53)	<.001
PD-1 su $CD4^+$	1.58 (1.07-2.33)	.022	PD-1 su $CD4^+$	1.26 (0.90-1.76)	.180	PD-1 su $CD4^+$	1.09 (0.77-1.56)	.621
$CD28^-CD57^+$ su $CD4^+$	1.10 (0.92-1.31)	.315	$CD28^-CD57^+$ su $CD4^+$	1.01 (0.87-1.16)	.940	$CD28^-CD57^+$ su $CD4^+$	0.97 (0.82-1.16)	.770
$HLA\text{-}DR^+CD38^+$ su $CD4^+$	1.11 (0.88-1.39)	.386	$HLA\text{-}DR^+CD38^+$ su $CD4^+$	0.87 (0.69-1.11)	.265	$HLA\text{-}DR^+CD38^+$ su $CD4^+$	0.82 (0.64-1.07)	.140
PD-1 su $CD8^+$	1.20 (0.81-1.76)	.364	PD-1 su $CD8^+$	0.26 (0.96-1.67)	.10	PD-1 su $CD8^+$	1.05 (0.74-1.49)	.792
$CD28^-CD57^+$ su $CD8^+$	0.66 (0.45-0.98)	.037	$CD28^-CD57^+$ su $CD8^+$	0.26 (0.61-1.20)	.361	$CD28^-CD57^+$ su $CD8^+$	0.89 (0.58-1.34)	.566
$HLA\text{-}DR^+CD38^+$ su $CD8^+$	1.10 (0.80-1.52)	.553	$HLA\text{-}DR^+CD38^+$ su $CD8^+$	0.97 (0.79-1.20)	.805	$HLA\text{-}DR^+CD38^+$ su $CD8^+$	0.95 (0.77-1.18)	.661

OR: Odds ratios sviluppo di eventi non AIDS definenti. Analisi statistiche corrette per: log10 della carica HIV-RNA (marcatori pre-ART), conta dei CD4+ T-cell (marcatori 1 anno dopo inizio ART e marcatori pre-evento). Abbreviazioni: IL-6, interleuchina 6; IP-10, proteina interferone γ-inducibile; s-TNFR, recettore solubile del fattore di necrosi tumorale.

Modificata da Tenorio AR, et al. JID 2014

Si tratta, dunque, di un contributo scientifico importante, con significative ricadute tanto in termini patogenetici che clinici. Lo studio suggerisce, infatti, la necessità di indagare in maniera più approfondita approcci terapeutici che abbiano come bersaglio tali marcatori infiammatori al fine di meglio definirne il ruolo nella patogenesi della morbosità/mortalità non-AIDS correlata.

Questo potrebbe inoltre meglio chiarire lo spazio che tali marcatori hanno nella gestione clinica dei pazienti HIV+ in trattamento antiretrovirale. In particolare, proprio in considerazione del persistente alto rischio di progressione clinica in corso di cART, i risultati di questa ricerca sembrano suggerire quali bio-marcatori nel sangue periferico potrebbero essere utilizzati nella pratica clinica al fine di identificare pazienti ad aumentato rischio clinico.

La possibilità di sfruttare marcatori surrogati di rischio clinico in aggiunta a conta di CD4+ ed HIV-RNA potrebbe portare ad un notevole vantaggio clinico, preservando lo stato di salute dei pazienti HIV+ in trattamento antiretrovirale e migliorandone sensibilmente l'aspettativa di vita.

Giulia Marchetti, Stefania Cannizzo
Dipartimento di Scienze della Salute,
Clinica di Malattie Infettive e Tropicali,
Università degli Studi di Milano

Riferimenti bibliografici:

1. Bedimo RJ, McGinnis KA, Dunlap M. Incidence of non-AIDS-defining malignancies in HIV-infected versus noninfected patients in the HAART era: impact of immunosuppression. *J Acquir Immune Defic Syndr 2009; 52:203-8.*
2. French MA, King MS, Tschampa JM. Serum immune activation markers are persistently increased in patients with HIV infection after 6 years of antiretroviral therapy despite suppression of viral replication and reconstitution of CD4+ T cells. *J Infect Dis 2009; 200:1212.*
3. Hunt PW, Sinclair E, Rodriguez B. Gut epithelial barrier dysfunction and innate immune activation predict mortality intreated HIV infection. *J Infect Dis. 2014 Oct 15; 210(8):1228-38.*
4. Sandler NG, Wand H, Roque A, et al. Plasma levels of soluble CD14 independently predict mortality in HIV infection. *J Infect Dis 2011; 203:780-90.*
5. Kaplan RC, Sinclair E, Landay AL, et al. T cell activation and senescence predict subclinical carotid artery disease in HIV-infected women. *J Infect Dis 2011; 203:452-63.*

Dinamica di decay di HIV-1 DNA nel plasma nel corso di oltre 10 anni di terapia antiretrovirale soppressiva

HIV-1 DNA decay dinamics in blood during more than a decade of suppressive antiretroviral therapy.
Besson GJ, Lalama CM, Bosch RJ, Gandhi RT, Bedison MA, Aga E, Riddler SA, McMahon DK, Hong F, Mellors JW. *Clinical Infectious Diseases 2014; 59 (9):1312-21.*

EXTENDED ABSTRACT

Lo studio ha valutato retrospettivamente campioni di PBMC appartenenti a 30 pazienti, arruolati nella coorte ALLRT, che hanno mantenuto una carica virale negativa per oltre 7-10 anni dall'inizio della terapia antiretrovirale. All'inizio della terapia antiretrovirale i pazienti avevano una mediana (IQR) di 193 (111-360) CD4+/mmc e una viremia plasmatica pari a 4.7 (4.3- 5.4) HIV-RNA log10 copie/ml; al termine del follow-up i pazienti hanno raggiunto 770 (556-924) cellule CD4+/mmc.

I livelli di HIV-1 DNA totale all'inizio della terapia antiretrovirale erano pari a 7.319 (1.920-16.469) copie/10^6 CD4+. La riduzione di HIV-1 DNA totale è stata molto rapida nel primo anno, con uno "slope" mediano di -0.86 log 10 copie/10^6 CD4+/anno, misurabile nei successivi 3 anni (-0.11 log 10 copie/10^6 CD4+/anno) per poi mantenere un "plateau" negli anni successivi: -0.02 log 10 copie/10^6 CD4+/anno tra 4 e 7 anni, -0.0006 log 10 copie/10^6 CD4+/anno oltre i 7 anni di terapia *(figura 1)*.

Tutti i pazienti dopo 10 anni di terapia antiretrovirale efficace hanno HIV-1 DNA misurabile: 439 copie/10^6 CD4+ con un range variabile da 7 a 2074 copie/10^6 CD4+.

Un decay similare è stato osservato anche nella valutazione del DNA episomale (2-LTR circles) *(figura 2)*. I livelli di HIV-DNA pre-terapia sono positivamente associati con i livelli di viremia pre-ART e con i livelli di HIV-DNA dopo 4, 7, 10 anni di terapia.

I livelli di HIV-1 DNA e analogamente il "decay" dello stesso non sono invece risultati associati nè alla percentuale di linfociti CD8+ durante i primi 4 anni, né alla viremia residua plasmatica misurata in 18 pazienti.

"Evidenziata la persistenza indefinita di una fase di plateau nel reservoir periferico, senza correlazione con cellule CD8+ attivate né con viremia plasmatica residua"

Commento

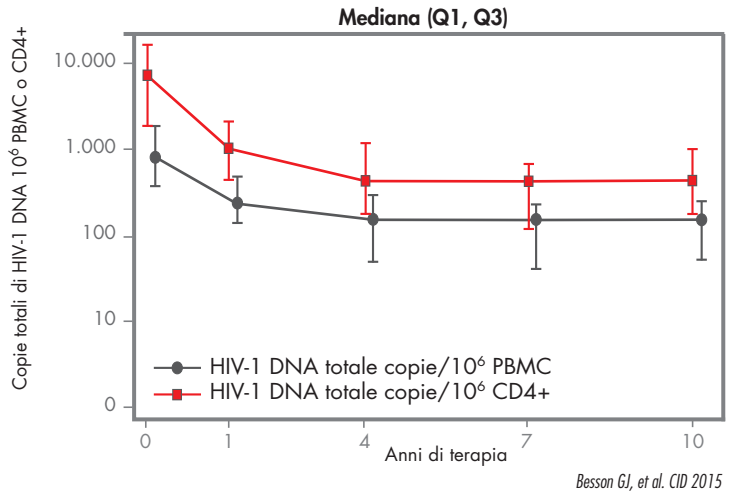
L'interesse per lo studio nasce a mio avviso dalla necessità speculativa e clinica di comprendere appieno, nello scenario terapeutico attuale, il significato, le dinamiche nonché il valore aggiunto della misurazione dei livelli di HIV-DNA nel reservoir periferico.

Seppur di piccole dimensioni, è lo studio con il follow-up più lungo ad oggi disponibile e sottolinea come i livelli di HIV-DNA totale si siano mantenuti stabili dopo il 4° anno di terapia antiretrovirale e non sia stato possibile documentarne nel tempo un'ulteriore, significativa, riduzione.

Tre meccanismi (1) possono concorrere a spiegare la persistenza indefinita di questa fase "di plateau": in primo luogo, non è possibile escludere completamente che alcune cellule CD4+ infette possano sopravvivere a lungo nel tempo, in secondo luogo è possibile che la stabilità del DNA provirale sia mantenuta da cicli completi, subentranti di replicazione virale, la terza ipotesi è che la stabilità del DNA provirale sia mantenuta grazie a un equilibrio dinamico tra proliferazione, espansione clonale e morte cellulare di cellule contenenti DNA.

Molti studi sono oggi in corso per capire quale sia il contributo relativo dei singoli fattori in gioco.

Figura 1. **Livelli di HIV-1 DNA/10^6 CD4+ e HIV-1 DNA/10^6 PBMC durante il follow-up**

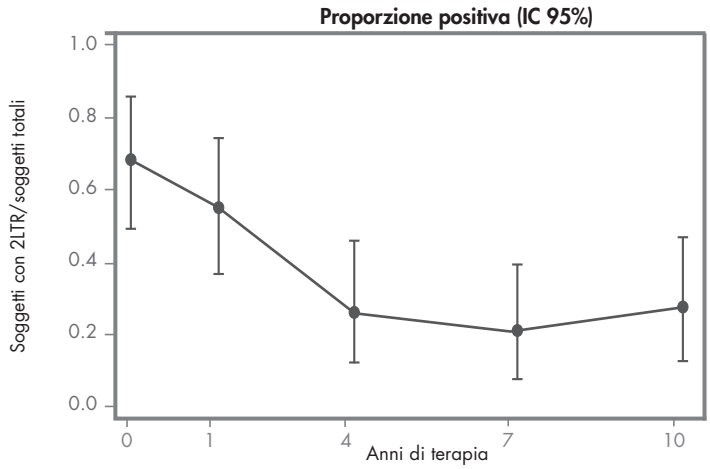


Besson GJ, et al. CID 2015

[Dinamica di decay di HIV-1 DNA nel plasma nel corso di oltre 10 anni di terapia antiretrovirale soppressiva. *Commento di A. Castagna*]

"Obiettivo è identificare e validare un biomarker che distingua queste cellule nel reservoir periferico"

Figura 2. **Proporzione di pazienti con DNA episomale (2-LTR circles) rilevabile durante il follow-up**



Besson GJ, et al. CID 2015

Analogamente ad altre osservazioni "cross-sectional" (2), lo studio sottolinea inoltre come non sembri esservi correlazione tra stabilità del reservoir provirale periferico e attivazione delle cellule CD8+, a suggerire che l'immunoattivazione non sembra correlata alla persistenza di HIV-1 DNA; va, però, sottolineato che nello studio sono stati analizzati solo 4-5 campioni per paziente, che non è stata studiata l'attivazione delle cellule CD4+ e che non vi sono dati relativi alla correlazione tra immunoattivazione e persistenza di HIV-DNA nei siti tessutali. Non sembra esservi, inoltre, associazione tra persistenza di HIV-1 DNA e viremia plasmatica residua. Il dato, seppur limitato a 18 pazienti, sembrerebbe supportare ulteriormente l'ipotesi che la maggior parte di questo HIV-1 DNA sia difettivo, incapace di dare origine a virioni infettivi e che solo una piccola frazione delle cellule latentemente infette, contenente copie intatte del genoma virale, possa essere indotta a produrre nuovi virioni (3, 4). Identificare e validare un biomarker robusto che consenta di distinguere queste cellule dalle altre presenti nel reservoir periferico, costituirebbe pertanto un grande passo avanti per tutti gli studi di eradicazione.

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

Riferimenti bibliografici:
1. Koelsch KK, Liu L, Haubrich R, et al. Dynamics of total, linear, nonintegrated, and integrated HIV-1 DNA in vivo and in vitro. *J Infect DIS 2008; 197:411-9.*
2. Poizot-Martin I, Faucher O, Obry-Rouguet V, et al. Lack of correlation between the size of HIV proviral DNA reservoir and the level of immune activation in HIV-infected patients with a sustained undetectable HIV viral load for 10 years. *J Clin Virol 2013; 57:351-5.*
3. Buzon MJ, Codoner FM, Frost SD, et al. Deep molecular characterization of HIV-1 dynamics under suppressive HAART. *PloS Pathog 2011; 7:e1002314.*
4. Eriksson S, Graf EH, Dahl V, et al. Comparative analysis of measures of viral reservoirs in HIV-eradication studies. *PLoS Pathog 2006; 2:e68.*

Specifici siti di integrazione di HIV sono associati all'espansione e alla persistenza delle cellule infettate

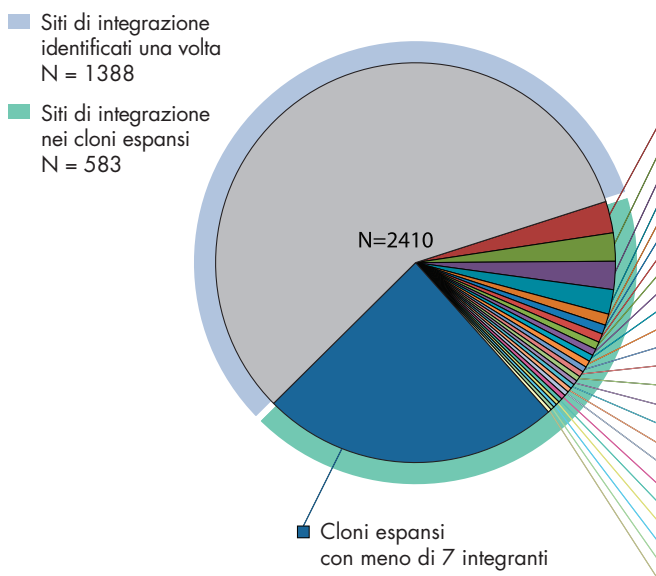
Specific HIV integration sites are linked to clonal expansion and persistence of infected cells.
Maldarelli F, Wu X, Su L, Simonetti FR, Shao W, Hill S, Spindler J, Ferris AL, Mellors JW, Kearney MF, Coffin JM, Hughes SH. *Science. 2014; 345:179-83.*

EXTENDED ABSTRACT

La persistenza di cellule infette negli individui in terapia antiretrovirale rappresenta uno dei maggiori ostacoli alla cura dell'infezione da HIV.
L'analisi delle popolazioni di HIV in vivo ha mostrato l'emergenza di varianti genetiche identiche dopo anni di terapia soppressiva.
HIV integra il proprio DNA nel genoma umano in diversi siti che in questo studio sono stati utilizzati per identificare e tracciare cloni di cellule infette.
Sono stati identificati, tramite next generation sequencing, 2.410 siti di integrazione in cellule mononucleate da sangue periferico in 5 individui HIV-infetti in terapia antiretrovirale di combinazione.
All'incirca il 40% delle integrazioni erano in cellule espanse in modo clonale.
In un paziente, circa il 50% dei siti di integrazione era costituito da un singolo clone. Alcuni cloni persistono nel tempo, osservati in campioni raccolti fino ad 11 anni di distanza.
Sono state osservate molteplici integrazioni indipendenti in 985 geni e 200 di queste integrazioni erano in cellule in espansione *(figura 1)*.
Il 70% di questi geni che mostravano espansione clonale è coinvolto nella regolazione della crescita cellulare, come i geni MKL2 e BACH2.
In questi due geni, associati all'emergenza di alcuni tumori e coinvolti nella regolazione dei linfociti T (BACH2), i provirus nei siti di integrazione mostrano tutti lo stesso orien-

"HIV si integra in numerose regioni trascrizionalmente attive e situate in geni coinvolti nel controllo del ciclo cellulare: la proliferazione delle cellule latentemente infette è un fattore-chiave di mantenimento dei reservoir"

Figura 1. **Distribuzione dei siti di integrazione nei 5 pazienti.**
In evidenza sono riportati i siti di integrazione nei geni, quando noti, dei cloni espansi



Cloni altamente espansi

Geni	Paziente	Integranti	Totale integranti nel paziente	%
HORMAD2	3	62	317	19.6
Ambiguous	1	55	1762	3.1
Intergenic-1	1	55	1762	3.1
MKL2a	1	48	1762	2.7
MKL2b	1	22	1762	1.2
HNRNPM	4	18	215	8.4
ATP6V1G3	1	17	1762	1.0
Intergenic-2	1	15	1762	0.9
TNFSF13B	1	13	1762	0.7
Intergenic-3	1	13	1762	0.7
UBE2D2	4	13	215	6.0
DDX6	1	11	1762	0.6
MKL2c	1	11	1762	0.6
FSIP1	1	10	1762	0.6
KIAA0319L	1	9	1762	0.5
MKL2d	1	9	1762	0.5
MKL2e	1	9	1762	0.5
Intergenic-4	1	9	1762	0.5
PABPC1L	1	9	1762	0.5
RBM15B	1	8	1762	0.5
CEPT1	1	7	1762	0.4
CKAP5	3	7	317	2.2
STAT5B	1	7	1762	0.4
PKP4	1	7	1762	0.4

Sono stati ottenuti 2.410 siti di integrazione, il disegno mostra in quali pazienti albergavano ognuno dei cloni espansi, quante volte i siti integrati sono stati isolati e la frazione di cellule infette rappresentata dai cloni in espansione.

Maldarelli F et al. Science 2014

[Specifici siti di integrazione di HIV sono associati all'espansione e alla persistenza delle cellule infettate. *Commento di C. Balotta*]

tamento, concorde con l'orientamento della trascrizione del gene in cui si trovano, suggerendo l'esistenza di un vantaggio selettivo post-integrazione per la cellula infetta.
I risultati di questo studio mostrano come il sito di integrazione possa avere un ruolo nell'espansione e nella persistenza delle cellule HIV-infette.

Commento

Questo lavoro, insieme ad uno analogo pubblicato sullo stesso numero della rivista (1), offre nuove conoscenze relative alla persistenza di HIV-1 suggerendo che la proliferazione delle cellule latentemente infettate sia un fattore chiave di mantenimento dei reservoir virali. Il virus integrato è presente soprattutto nelle cellule T CD4-resting e mostra un minimo, se non nullo, decadimento i cui meccanismi non sono pienamente compresi (2).
Sia la replicazione continua a basso titolo, sia i blip virali durante l'ART, sia la proliferazione omeostatica delle cellule T transitional memory sono stati indicati come le fonti di rifornimento del pool di cellule latentemente infettate (3).
Tuttavia, il reservoir si stabilisce prima della terapia, la sua diversità genetica non aumenta in ART e persiste principalmente nelle cellule T central memory, di conseguenza, queste possibilità non spiegano interamente i meccanismi della persistenza (4).
Il lavoro di Maldarelli et al., studiando pazienti trattati con successo da oltre 10 anni e analizzando la distribuzione dei siti di integrazione nel genoma umano, ha dimostrato che HIV si integra in numerose regioni trascrizionalmente attive ma situate preferenzialmente in geni cellulari coinvolti nel controllo del ciclo cellulare o associati alla progressione tumorale, suggerendo che l'integrazione in questi geni promuova la persistenza o l'espansione delle cellule infettate. In particolare, il fattore trascrizionale BACH2, che controlla senescenza delle cellule T CD4 e l'omeostasi delle citochine è stato identificato come sito frequente di integrazione (5).
Anche se questo lavoro è un fondamentale passo in avanti nelle comprensione dei meccanismi di persistenza, e mette in guardia rispetto all'uso di vettori antiretrovirali nella terapia genica, numerosi problemi rimangono aperti e sono oggetto di studi in corso.
Ad oggi mancano evidenze dirette che l'integrazione in siti specifici promuova la proliferazione cellulare e eventualmente neoplasie.
Inoltre non è ancora provato che provirus integrati nei cloni espansi siano competenti per la replicazione e che ruolo abbia la stimolazione antigenica nella loro proliferazione.

"L'integrazione in geni (come BACH2) associati ad alcuni tumori e alla regolazione dei linfociti T promuoverebbe la persistenza o l'espansione delle cellule infettate"

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

Riferimenti bibliografici:
1. Wagner TA, McLaughlin S, Garg K. HIV latency. Proliferation of cells with HIV integrated into cancer genes contributes to persistent infection. *Science. 2014; 345:570-3.*
2. Siliciano JD, Kajdas J, Finzi D. Long-term follow-up studies confirm the stability of the latent reservoir for HIV-1 in resting CD4+ T cells. *Nat Med. 2003; 9:727-8.*
3. Chomont N, El-Far M, Ancuta P. HIV reservoir size and persistence are driven by T cell survival and homeostatic proliferation. *Nat Med. 2009; 15:893-900.*
4. Archin NM, Sung JM, Garrido C, Soriano-Sarabia N, Margolis DM. Eradicating HIV-1 infection: seeking to clear a persistent pathogen. *Nat Rev Microbiol. 2014; 12:750-64.*
5. Kuwahara M, Suzuki J, Tofukuji S. The Menin-Bach2 axis is critical for regulating CD4 T-cell senescence and cytokine homeostasis. *Nat Commun. 2014; 5:3555.*

Diffusione precoce e inizio dell'epidemia di HIV-1 nell'uomo

The early spread and epidemic ignition of HIV-1 in human populations.
Faria NR, Rambaut A, Suchard MA, Baele G, Bedford T, Ward MJ, Tatem AJ, Sousa JD, Arinaminpathy N, Pépin J, Posada D, Peeters M, Pybus OG, Lemey P. *Science 2014; 346:56-61.*

EXTENDED ABSTRACT

Attraverso eleganti modelli filogenetici, lo studio di Faria e collaboratori traccia le origini dell'epidemia di HIV nella popolazione umana (1).

Lo studio mostra come HIV (principalmente i ceppi appartenenti al gruppo M) si sia diffuso nell'uomo intorno al 1920 in Africa Centrale.

In particolare, la città di Kinshasa nella Repubblica Democratica del Congo ha rappresentato l'epicentro da cui si è propagata l'epidemia *(figura 1)*.

Inizialmente, la trasmissione inter-umana dell'infezione ha proceduto con un tasso di crescita lento che ha subito una notevole accelerazione intorno agli anni '60 *(figura 2)*. Gli autori spiegano questo dato attraverso un aumento della prostituzione e l'introduzione di pratiche mediche che hanno favorito una trasmissione iatrogena del virus.

A differenza del gruppo M, l'epidemia del gruppo O di HIV si è mantenuta più circoscritta e ciò è probabilmente da imputare a resistenza naturale dell'ospite all'infezione da parte di questo ceppo.

Commento

Questo affascinante studio descrive per la prima volta le origini dell'epidemia di HIV nell'uomo, riscostruendo in maniera puntuale la disseminazione dell'infezione nel corso del secolo scorso.

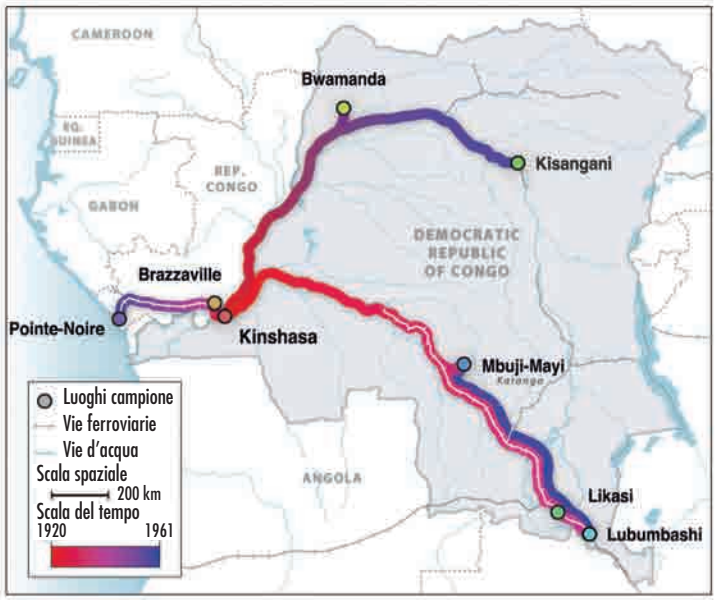
I modelli filogenetici utilizzati sono eleganti e si differenziano dagli studi precedenti in quanto considerano come fonte di variabilità genetica virale non solo la generazione casuale di mutazioni da parte della trascrittasi inversa di HIV, ma anche eventi di ricombinazione che si possono verificare durante il processo di retro-trascrizione (2, 3).

Lo studio mostra come l'applicazione di modelli filogenetici possa rappresentare un valido strumento per svelare le dinamiche di trasmissione dell'infezione fin dai suoi esordi.

Oltre a ricostruire le origini delle infezioni, studiare attraverso modelli filogenetici le dinamiche di trasmissione delle infezioni virali può fornire informazioni utili anche dal punto di vista di Sanità Pubblica, in quanto può consentire di impostare programmi di prevenzione

"Descritte per la prima volta le origini dell'epidemia nell'uomo, mediante modelli filogenetici originali in grado di svelare le dinamiche di trasmissione dell'infezione fin dai suoi esordi"

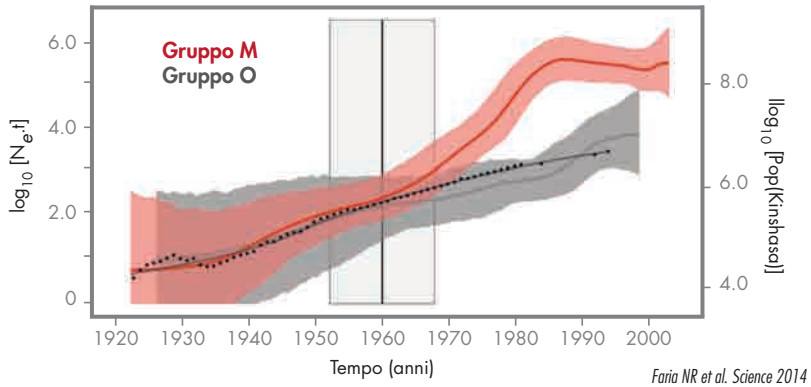
Figura 1. **L'infezione di HIV sostenuta dal gruppo M si è disseminata in Africa Centrale, partendo da Kinshasa come epicentro dell'infezione**



I cerchi rappresentano i luoghi campione e sono colorati secondo il tempo stimato di introduzione del gruppo M da Kinshasa. I gradienti di colori rappresentano la scala del tempo dei movimenti spaziali del virus.

Faria NR et al. Science 2014

Figura 2. **Andamento di crescita nel tempo dell'infezione sostenuta dai ceppi appartenenti al gruppo M (in rosso) e al gruppo O (in grigio). La barra verticale è posizionata sull'anno in cui il gruppo M di HIV ha avuto una transizione da un tasso di crescita lenta a una crescita rapida**



Faria NR et al. Science 2014

"I nuovi modelli filogenetici considerano come fonte di variabilità genetica virale anche gli eventi di ricombinazione durante il processo di retrotrascrizione"

della disseminazione dell'infezione stessa.
I modelli filogenetici possono quindi rappresentare un valido strumento epidemiologico trovando un campo di applicazione non solo in HIV ma anche in altre infezioni virali caratterizzate da un rapido tasso di replicazione, quale quella sostenuta dal virus dell'epatite C, e data la recente epidemia, anche per il virus Ebola.

Valentina Svicher
Università degli Studi di Roma "Tor Vergata"

Riferimenti bibliografici:
1. Faria NR, Rambaut A, Suchard MA, et al. The early spread and epidemic ignition of HIV-1 in human populations. *Science 2014; 346:56-61.*
2. Robertson DL, Sharp PN, McCutchan FE, Hahn BH. Recombination in HIV-1. *Nature 195; 374:124-126.*
3. Schierup MH, Hein J. Consequences of recombination on traditional phylogenetic analysis. *Genetics 2000; 156:879-891.*

TIVICAY + KIVEXA
EFFICACIA STATISTICAMENTE SUPERIORE
VS ATRIPLA nei pazienti naïve [1-3]

TIVICAY
EFFICACIA STATISTICAMENTE SUPERIORE
VS PREZISTA/r nei pazienti naïve [4,5]
VS ISENTRESS nei pazienti experienced [7]

TIVICAY ha dimostrato di avere un profilo di sicurezza favorevole ed è ben tollerato per il trattamento dell'infezione da HIV-1 [6]

Bibliografia:
1. Walmsley S et al. N Engl J Med. 2013;369(19):1807-1818. **2.** Walmsley S et al. Abstract presented at: 21st Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; March 3-6, 2014; Boston, Massachusetts, USA. Poster 543. **3.** Pappa K et al. Abstract presented at: 54th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; September 5-9, 2014; Washington, DC, USA. **4.** Clotet B et al. Lancet. 2014;383:2222-2231. **5.** Molina J-M et al. J Int AIDS Soc. 2014;17(suppl 3):19490. **6.** Susana W Keeshin & Judith Feinberg Expert Opin. Drug Saf. (2015) 14(1):141-147 **7.** Cahn P, Pozniak Al, Mingrone H et al. Lancet. 2013; 382 (9893): 700-708

ViiV
Healthcare
Depositato in AIFA in data 17/3/2015 ZINC: ITA/DLG/0028/15

Epidemiologia e distribuzione globale dei genotipi di infezione da HCV

Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection.
Gower E, Estes C, Blach S, Razavi-Shearer K, Razavi H. *J Hepatol. 2014 Nov; 61(1 Suppl):S45-57. doi: 10.1016/j.jhep.2014.07.027. Epub 2014 Jul 30.*

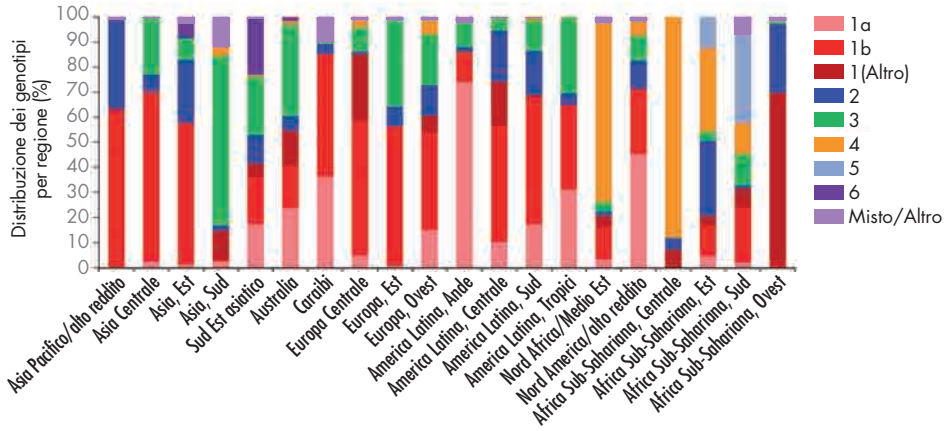
EXTENDED ABSTRACT

Il trattamento dell'epatite cronica C ha avuto un impulso cruciale negli ultimi anni per lo sviluppo di nuove e definitive strategie terapeutiche in rapida evoluzione (1).
Tuttavia l'impatto globale in termini di prevalenza, distribuzione dei genotipi e valutazione dei pazienti viremici è tuttora definito in modo impreciso, proprio nel momento in cui queste informazioni risultano indispensabili e cruciali per le nuove strategie terapeutiche probabilmente in grado di eradicare l'infezione (2).
In questo studio per ottenere tali informazioni è stata condotta in letteratura una vasta ricerca degli studi in cui erano riportati i dati di prevalenza anti-HCV, di distribuzione dei genotipi e del numero relativo dei soggetti viremici. I risultati ottenuti che molto spesso si basavano su stime locali, sono stati utilizzati per estrapolare risultati regionali o addirittura globali.
I dati di prevalenza di anti-HCV sono stati riportati da 87 Paesi mentre la percentuale di soggetti viremici era disponibile solo per 54. Questi ultimi erano stimati essere circa 80 milioni in tutto il mondo.
I risultati della distribuzione genotipica erano disponibili per 98 Paesi (*figura 1*).
Globalmente il genotipo 1 è risultato essere il più comune (46%) seguito dal 3 (22%), dal 2 (13%) e dal 4 (13%) (3).
In conclusione il numero totale di infezioni da HCV è stato complessivamente più basso di quanto precedentemente stimato in altri studi (*figura 2*).
Sono quindi necessarie ulteriori ricerche di sorveglianza per stabilire più accuratamente il reale impatto dell'infezione da HCV.

Commento

Si tratta di una estesissima metanalisi di valutazione dell'epidemiologia globale di HCV, particolarmente interessante nel momento in cui si sono affacciati o stanno per arrivare sulla scena terapeutica farmaci in grado di eradicare l'infezione. In questo senso alcuni aspetti sono da considerare.
Scorrendo le tabelle e figure dell'articolo non si può non notare come alcuni Paesi, primo tra tutti l'Egitto, abbiano una enorme prevalenza dell'infezione, che può arrivare a quasi il 30-40% in alcuni gruppi di età. Ma l'altro aspetto legato alla prevalenza e messo in luce dal lavoro è la distribuzione dei genotipi e delle percentuali di soggetti "viremici" che costituiranno parametri fondamentali per le scelte terapeutiche.
Lo studio di Gower et al. ci fornisce, quindi, un panorama aggiornato del problema HCV proprio nel momento in cui l'eradicazione dell'infezione sembra prossima.
Il lavoro, però, mette anche in risalto quelli che a volte appaiono i limiti degli studi epidemiologici: l'estrapolazione di risultati provenienti da casistiche locali e/o limitate e la loro estensione in termini nazionali o addirittura globali.

Figura 1. **Distribuzione globale dei genotipi di HCV**

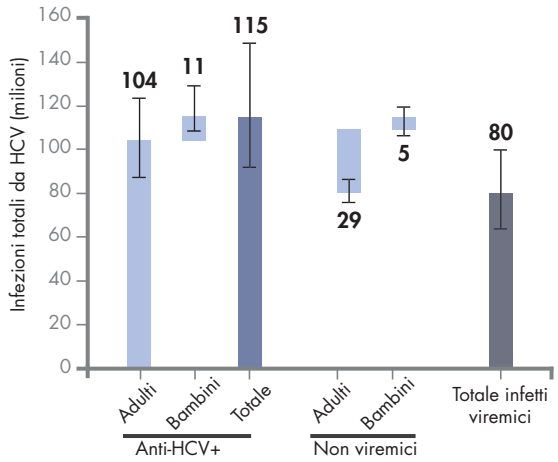


"Il numero totale di infezioni da HCV, rilevato in 98 paesi, è inferiore a quanto stimato in altri studi"

"Si tratta di uno dei pochi lavori epidemiologici che fornisce il dato percentuale dei soggetti viremici rispetto al dato complessivo di prevalenza"

Se questo ha un impatto trascurabile per piccole realtà regionali diventa, invece, cruciale quando l'estrapolazione viene fatta per Paesi molto popolosi.
Gli autori stessi nella discussione fanno notare come per esempio i dati che in precedenti lavori portavano ad una prevalenza in India del 3.4% provenivano in realtà da uno studio condotto esclusivamente nel Punjab, che rappresenta solo il 3% della popolazione indiana.
Dati più recenti considerati da Gower et al. mostrano in realtà una prevalenza dello 0.84%.
Non ultimo, proprio nei dati che riguardano l'Italia salta subito in evidenza quello della distribuzione dei genotipi dove il 2c risulterebbe quasi 4 volte più frequente del 3, che sarebbe a sua volta superato persino dal genotipo 4.
Si tratta evidentemente di numeri che non coincidono con la realtà clinica del nostro Paese e che trovano spiegazione esclusivamente nel fatto che i dati citati da Gower et al. fanno riferimento ad un unico lavoro italiano condotto su 3.500 sieri provenienti in massima parte da soggetti del Sud Italia, di età superiore a 45 anni.
Si tratta, comunque, di un interessante lavoro che chiarisce, sia pure con i limiti dell'estrapolazione, che il numero totale dei pazienti infetti da HCV (115 milioni, 1.6% di prevalenza) è globalmente più basso di quanto finora stimato da altre precedenti ricerche e soprattutto è uno dei pochi lavori epidemiologici che fornisce il dato percentuale dei soggetti viremici rispetto al dato complessivo di prevalenza.

Figura 2. **Numero globale dei soggetti anti-HCV positivi e numero dei soggetti viremici**



Giuseppe Cariti
Clinica Universitaria Malattie Infettive, Ospedale Amedeo di Savoia, Torino

Riferimenti bibliografici:
1. Wedemeyr H, Duberg AS, Buti M, et al. Strategies to manage hepatitis C virus (HCV) disease burden. *J Viral Hepat 2014; 21:60-89.*
2. Mohd Hanafiah K, Groeger J, Flaxam AD, et al. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology 2013; 57:1333-1342.*
3. Gower E, Estes C, Black S, et al. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *J Hepatol 2014; 61:S45-S57.*

Degradazione specifica e non epatotossica del cccDNA nucleare del virus dell'epatite B

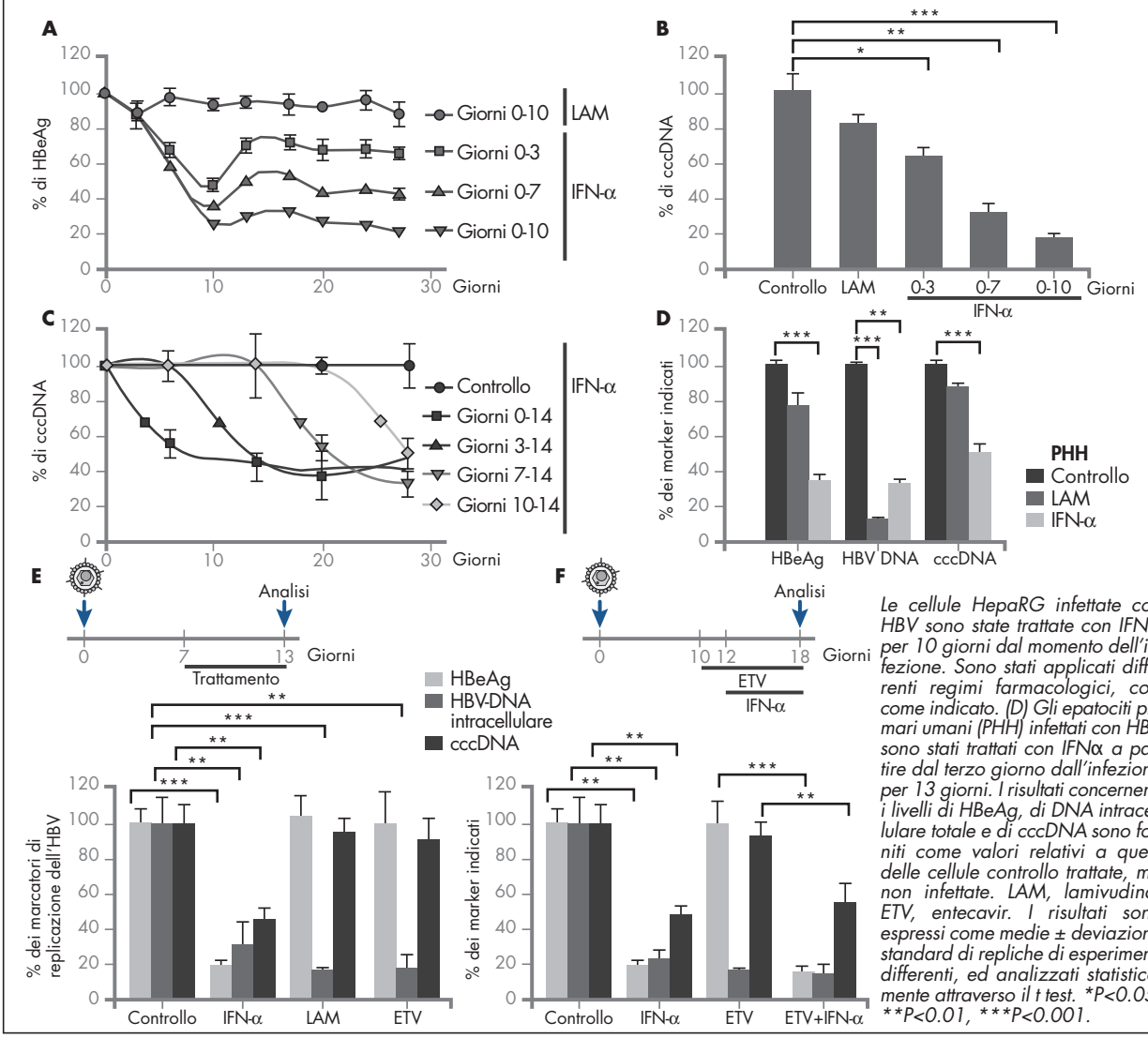
Specific and nonhepatotoxic degradation of nuclear hepatitis B virus cccDNA.
Lucifora J, Xia Y, Reisinger F, Zhang K, Stadler D, Cheng X, Sprinzl MF, Koppensteiner H, Makowska Z, Volz T, Remouchamps C, Chou WM, Thasler WE, Hüser N, Durantel D, Liang TJ, Münk C, Heim MH, Browning JL, Dejardin E, Dandri M, Schindler M, Heikenwalder M, Protzer U. *2014 March; 343:2121-28.*

EXTENDED ABSTRACT

Gli analoghi nucleos(t)idici (NUCs) utilizzati nella terapia dell'epatite cronica B sono assai efficaci nel sopprimere la replicazione dell'HBV, ma non nell'eliminare l'HBsAg dal siero né nell'eradicare il virus che persiste negli epatociti infettati in una forma molecolare molto stabile, il covalently closed circular DNA (cccDNA) (1). Di contro, il trattamento con IFNα consente - sebbene in una minoranza di pazienti - l'eliminazione dell'HBsAg, ma il suo utilizzo è limitato dai tanti effetti collaterali (2).

Lo studio di Lucifora et al. su epatociti infettati con HBV dimostra che il trattamento con IFNα o con attivatori del recettore della linfotossina-β (LTβR) inducono, rispettivamente, le deaminasi APOBEC3A e 3B che, interagendo con il cccDNA, a mezzo della proteina virale core, ne determinano la deaminazione e la degradazione *(figure 1* e *2)*.

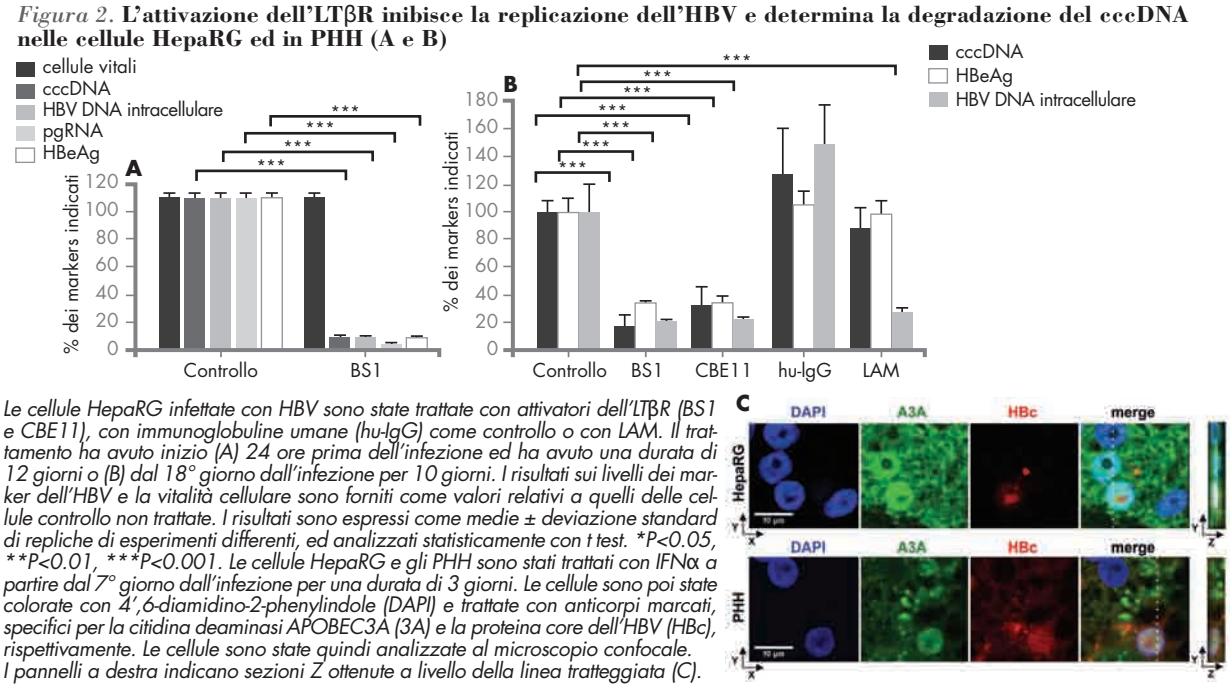
Figura 1. **Degradazione del cccDNA in cellule HepaRG ed in epatociti primari umani trattati con IFNα (A, B, C, e F)**



*Le cellule HepaRG infettate con HBV sono state trattate con IFNα per 10 giorni dal momento dell'infezione. Sono stati applicati differenti regimi farmacologici, così come indicato. (D) Gli epatociti primari umani (PHH) infettati con HBV sono stati trattati con IFNα a partire dal terzo giorno dall'infezione per 13 giorni. I risultati concernenti i livelli di HBeAg, di DNA intracellulare totale e di cccDNA sono forniti come valori relativi a quelli delle cellule controllo trattate, ma non infettate. LAM, lamivudina; ETV, entecavir. I risultati sono espressi come medie ± deviazione standard di repliche di esperimenti differenti, ed analizzati statisticamente attraverso il t test. *P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001.*

[Degradazione specifica e non epatotossica del cccDNA nucleare del virus dell'epatite B. *Commento di T. Pollicino*]

Figura 2. **L'attivazione dell'LTβR inibisce la replicazione dell'HBV e determina la degradazione del cccDNA nelle cellule HepaRG ed in PHH (A e B)**



*Le cellule HepaRG infettate con HBV sono state trattate con attivatori dell'LTβR (BS1 e CBE11), con immunoglobuline umane (hu-IgG) come controllo o con LAM. Il trattamento ha avuto inizio (A) 24 ore prima dell'infezione ed ha avuto una durata di 12 giorni o (B) dal 18° giorno dall'infezione per 10 giorni. I risultati sui livelli dei marker dell'HBV e la vitalità cellulare sono forniti come valori relativi a quelli delle cellule controllo non trattate. I risultati sono espressi come medie ± deviazione standard di repliche di esperimenti differenti, ed analizzati statisticamente con t test. *P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001. Le cellule HepaRG e gli PHH sono stati trattati con IFNα a partire dal 7° giorno dall'infezione per una durata di 3 giorni. Le cellule sono poi state colorate con 4',6-diamidino-2-phenylindole (DAPI) e trattate con anticorpi marcati, specifici per la citidina deaminasi APOBEC3A (3A) e la proteina core dell'HBV (HBc), rispettivamente. Le cellule sono state quindi analizzate al microscopio confocale. I pannelli a destra indicano sezioni Z ottenute a livello della linea tratteggiata (C).*

"Citochine e loro agonisti recettoriali inducono l'espressione delle citidina-deaminasi nucleari e potrebbero essere utilizzati insieme ai NUC per la cura dell'epatite B"

Commento

Il prerequisito indispensabile ai fini dell'eradicazione dell'infezione da HBV è l'eliminazione del cccDNA dagli epatociti infettati. Il cccDNA è una molecola assai stabile che funge da stampo per la produzione degli RNA e quindi delle proteine virali (1). L'attuale terapia con NUC, pur inducendo una completa e persistente soppressione dell'attività replicativa dell'HBV, non consente l'eliminazione del cccDNA, ed il trattamento con IFNα permette l'eradicazione dell'infezione in una bassissima percentuale di pazienti (2). Pertanto, lo sviluppo di nuove terapie efficaci nella clearance del cccDNA è certamente da auspicare. L'articolo, riporta dati estremamente incoraggianti in tal senso.

Utilizzando molteplici e sofisticati approcci sperimentali, lo studio dimostra che alte dosi di IFNα (citochina utilizzata da decenni nel trattamento dell'epatite B) causano la deaminazione selettiva e la degradazione del cccDNA senza indurre citolisi, e che simili effetti si hanno attivando l'LTβR. Lo studio dimostra, inoltre, che le alterazioni della struttura del cccDNA indotte dall'IFNα o dall'attivazione dell'LTβR sono mediate dalle citidina-deaminasi APOBEC3A e 3B che, interagendo con la proteina core dell'HBV, vengono ad essere reclutate sulla molecola di cccDNA. Importanti studi degli anni '90, effettuati in animali da esperimento, già indicavano che citochine quali l'IFNγ ed il TNFα potessero indurre la clearance del cccDNA senza causare citolisi (3, 4), invalidando così l'assunto che l'infezione da HBV potesse essere eradicata solo a seguito degli effetti citossici della risposta immunitaria cellulo-mediata.

Lo studio fornisce l'importante conferma che l'eliminazione dell'HBV cccDNA possa essere raggiunta senza che vi sia danno citotossico. La degradazione del cccDNA APOBEC-mediata può rappresentare un importante passo in avanti verso possibili terapie che di per sé o in combinazione con i NUC, dovrebbero consentire di giungere all'eradicazione dell'infezione da HBV.

Teresa Pollicino

Unità di Epatologia Clinica e Biomolecolare, Dipartimento di Pediatria, Ginecologia, Microbiologia, e Scienze Biomediche, AOU Policlinico Universitario "G. Martino", Messina

Riferimenti bibliografici:

1. Zoulim F. New insight on hepatitis B virus persistence from the study of intrahepatic viral cccDNA. *J Hepatol. 2005; 42:302-8.*
2. Zoulim F, Locarnini S. Hepatitis B virus resistance to nucleos(t)ide analogues. *Gastroenterology 2009; 137:1593-608 e1-2.*
3. Guidotti LG1, Rochford R, Chung J, et al. Viral clearance without destruction of infected cells during acute HBV infection. *Science 1999; 284, 825-829.*
4. Wieland SF, Spangenberg HC, Thimme R, et al. Expansion and contraction of the hepatitis B virus transcriptional template in infected chimpanzees. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2004; 101, 2129-2134.*

Riscontro simultaneo di virus dell'epatite C e di espressione dei geni stimolati dall'interferone in fegati umani infetti

Simultaneous detection of hepatitis C virus and interferon stimulated gene expression in infected human liver.
Wieland S, Makowska Z, Campana B, Calabrese D, Dill TD, Chung J, Chisari FV, Heim MH. *Hepatology 2014; 59:2121-2130.*

EXTENDED ABSTRACT

Wieland et al. hanno studiato le biopsie epatiche di 18 pazienti con epatite cronica C, verificando simultaneamente tramite ibridizzazione in situ (ISH) l'espressione tessutale di HCV RNA e mRNA di geni interferon-stimolati (ISG).
I segnali da ISH sono stati quantificati con risoluzione a livello di singola cellula.
La proporzione di epatociti infetti è risultata variare tra 1 e 54% e avere correlazione con la carica virale, ma non con il genotipo o l'espressione di ISG.
L'esistenza di cluster di cellule infettate suggerisce che la diffusione da cellula-a-cellula sia il modo predominante con il quale il virus si diffonde nel fegato.
L'esistenza di un'attivazione del sistema interferone nelle cellule infettate e in quelle vicine sembrerebbe dimostrare che è proprio dagli epatociti infettati che nasce lo stimolo per l'espressione di ISG.
Gli autori concludono che, nell'epatite cronica C, HCV non interferisce in modo efficiente con l'induzione, il signaling o la trascrizione di ISG mRNA.

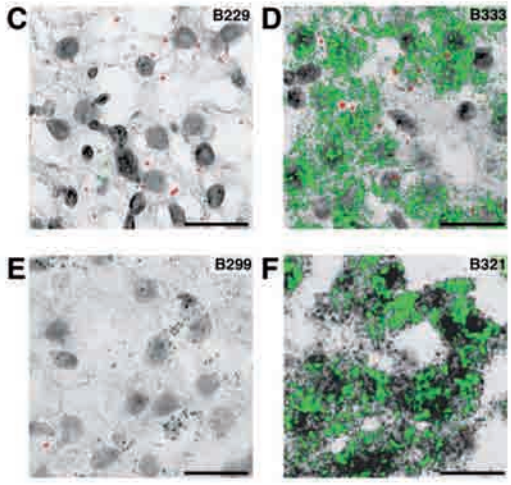
Commento

Negli anni '80, si riteneva che i pazienti con epatite virale cronica avessero un deficit di interferone endogeno, e di conseguenza fossero permissivi nei confronti del virus (1). Il loro trattamento con interferone assumeva così la valenza di una terapia di rimpiazzo. Molti anni dopo, si è realizzato che questa semplicistica visione, quanto meno per quanto attiene all'epatite C, non è corretta.

"Circa la metà dei pazienti con epatite cronica C dimostra di avere nel fegato un sistema interferone endogeno fortemente attivato, in cui i geni stimolati dall'interferone (ISG) sono sovraespressi in modo continuo"

Circa la metà dei pazienti con epatite cronica C dimostra infatti di avere nel fegato un sistema interferone endogeno fortemente attivato, nel quale i geni stimolati dall'interferone (ISG) sono sovraespressi in modo continuativo; questi pazienti rispondono poco o nulla all'interferone esogeno (2-3).
In ipotesi, il sistema potrebbe essere in loro fortemente attivato là dove serve poco, cioè in epatociti non infetti, ma bloccato in quelli infetti.
Con un innovativo sistema di ibridizzazione in situ basato su sonde paziente-specifiche Wieland et al. hanno verificato questa ipotesi, rilevando simultaneamente al microscopio nelle singole cellule la presenza di HCV RNA e ISG mRNA (4).

Figura 1. **L'estensione dell'induzione di geni stimolati dall'interferone (ISG) nei pazienti con HCV non correla con la carica virale plasmatica o con la percentuale di cellule infette**



Modificato da Wieland S, et al. Hepatology 2014

C-F: esempi di colorazione ISH two-color per HCV-RNA (rosso) e IFI27 mRNA (in verde) in pazienti con C) bassi livelli di espressione di IFI27 (0.084 relativo a gliceraldeide-3-fosfato deidrogenasi, GAPDH) e alti livelli di carica virale (831.762 UI/ml); D) alti livelli di espessione di IFI27 (1.8 relativo a GAPDH) e alta carica virale (2.818.383 UI/ml); E) bassi livelli di espressione di IFI27 (0.28 relativo a GAPDH) e bassa carica virale (46.773 UI/ml); F) alti livelli di espressione di IFI27 (2.3 relativo a GAPDH) e bassa carica virale (87.096 UI/ml).
I numeri delle biopsie sono indicati nell'angolo in alto a destra. Scala= 25 microm.

"L'articolo conferma che il sistema interferone è attivato negli epatociti infetti, aprendo quindi alla possibilità della sua rimodulazione farmacologica"

I risultati sono stati sorprendenti: nelle cellule sede di attiva replicazione virale, che appaiono raggruppate, gli ISG sono in realtà tutt'altro che bloccati.
Inoltre, esiste una notevole variabilità nel numero di epatociti infettati, che si riflette riproducibilmente nel numero di virioni circolanti.
In sostanza HCV, diffondendosi prevalentemente con modalità da cellula-a-cellula, con o senza una fase extracellulare del proprio ciclo vitale, non solo non blocca l'induzione di interferone ma al contrario stimola il montarsi di una risposta, almeno in termini di traduzione in mRNA del DNA dei geni interferon-stimolati. A questo punto, è possibile che in vivo il blocco operato da HCV avvenga a livello di traslazione delle proteine codificate dagli ISG mRNA, uno scenario che potenzialmente apre a possibilità di rimodulazione farmacologica di uno strumento di difesa "naturale" dall'infezione HCV: il sistema interferone.

Mario Pirisi
Dipartimento di Medicina Traslazionale, Medicina Interna, Università del Piemonte Orientale, Novara

Riferimenti bibliografici:
1. Levin S, Hahn T. Interferon deficiency syndrome. *Clin Exp Immunol. 1985; 60(2):267-73.*
2. Sarasin-Filipowicz M, Oakeley EJ, Duong FH, et al. Interferon signaling and treatment outcome in chronic hepatitis C. *Proc Natl Acad Sci USA. 2008; 13;105(19):7034-9.*
3. Honda M, Sakai A, Yamashita T, et al. Hepatic ISG expression is associated with genetic variation in interleukin 28B and the outcome of IFN therapy for chronic hepatitis C. *Gastroenterology. 2010; 139(2):499-509.*
4. Wieland S, Makowska Z, Campana B, et al. Simultaneous detection of hepatitis C virus and interferon stimulated gene expression in infected human liver. *Hepatology 2014; 59:2121-2130.*

Riduzione dell'espressione di microRNA 122 nei portatori CT/CC IFNL3 e durante la progressione della fibrosi in pazienti con epatite cronica C

Reduction of microRNA 122 expression in IFNL3 CT/TT carriers and during progression of fibrosis in patients with chronic hepatitis C.
Estrabaud E, Lapalus M, Broet P, Appourchaux K, De Muynck S, Lada O, Martinot-Peignox M, Bieche I, Valla D, Bedossa P, Marcellin P, Vidaud M, Asselah T. *Journal of Virology. 2014; 88(11):6394-402.*

EXTENDED ABSTRACT

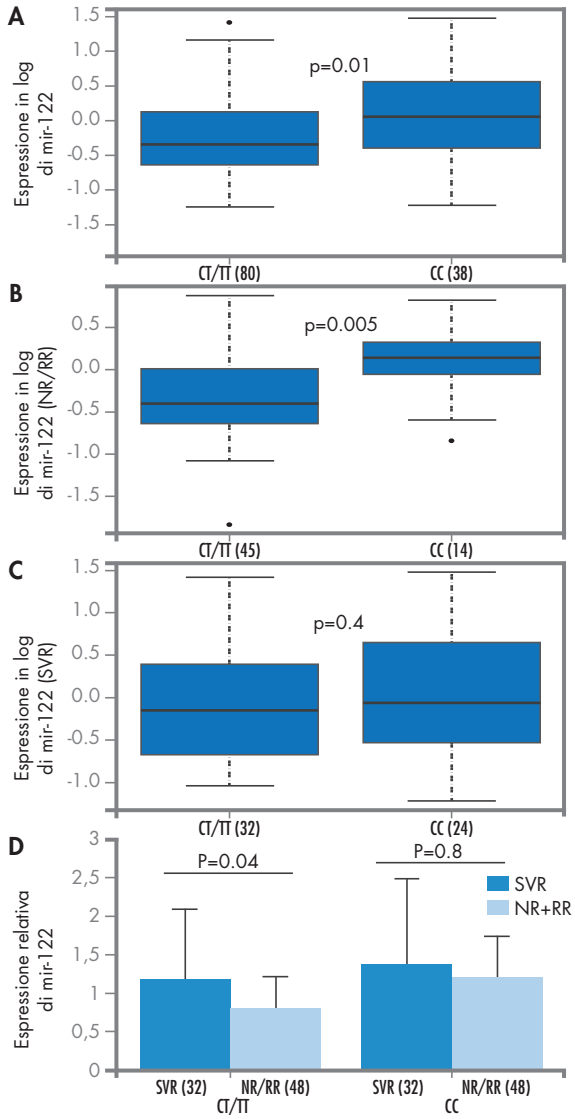
Il microRNA mir-122 è vigorosamente espresso negli epatociti e costituisce il 70% dei microRNA epatici, regola la crescita epatocitaria, è coinvolto nella trasformazione neoplastica, agendo da oncosoppressore, e nella regolazione del metabolismo lipidico (1). Inoltre, miR-122 è in grado di legarsi al genoma di HCV e stimolarne la replicazione.
Nello studio, è stata valutata la relazione tra i livelli di espressione di miR-122, il polimorfismo rs12979860 del gene IFNL3, lo stadio di fibrosi epatica e la risposta a trattamento antivirale con interferone pegilato (Peg-IFN) e ribavirina (RBV) in 133 pazienti con epatite cronica C.
Gli autori riportano livelli intraepatici di miR-122 più elevati nei pazienti responsivi a trattamento con Peg-IFN + RBV rispetto ai pazienti non responsivi (NR) (p=0.016). Inoltre, sono stati rilevati valori aumentati di miR-122 nei pazienti con il genotipo IFNL3 CC favorevole alla risposta a terapia antivirale rispetto a quelli con genotipo sfavorevole CT/TT (p=0.01) *(figura 1)*.
Infine, miR-122 risulta ipoespresso nei pazienti con stadi più avanzati di fibrosi epatica (F3-F4) rispetto a pazienti con fibrosi lieve o moderata (F1-F2) (p=0.01) *(figura 2)*. Nessuna associazione è stata invece osservata tra i livelli circolanti di miR-122 con quelli intraepatici (p=0.21).

Commento

Studi in vitro hanno dimostrato che il miR-122 favorisce la replicazione virale di HCV stabilizzandone il genoma. Tuttavia, in vivo i livelli intraepatici di miR-122 sono inversamente correlati con i livelli di viremia basale.
In aggiunta, pazienti che hanno raggiunto una risposta virale sostenuta con la terapia con IFN + RBV hanno evidenziato livelli basali aumentati di miR-122 rispetto ai pazienti NR (2).
Estrabaud e colleghi riportano sia un'associazione di miR-122 con la risposta alla terapia sia con il genotipo IFNL3 CC. Tuttavia, all'analisi multivariata livelli aumentati di miR-122 risultano associati al genotipo IFNL3 indipendentemente dalla risposta a terapia con Peg-IFN + RBV. L'associazione iniziale tra i livelli di espressione di

"Livelli aumentati di miR-122 risultano associati al genotipo IFNL3 indipendentemente dalla risposta a terapia con Peg-IFN + RBV"

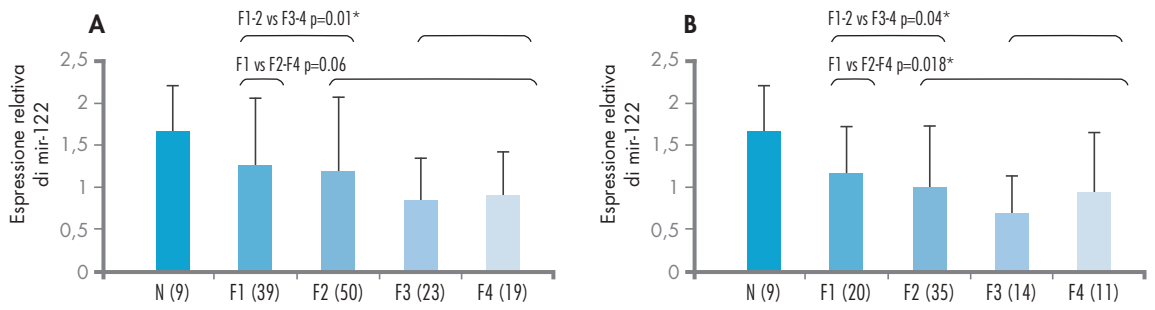
Figura 1. **Associazione del genotipo IFNL3 CC con i livelli epatici di miR-122 e risposta a trattamento antivirale. Livelli di espressione di miR-122 nell'intera popolazione (A), nei pazienti NR e RR (B) e nei pazienti SVR (C). Livelli di espressione di miR-122 nei pazienti SVR e NR/RR, stratificati in funzione del genotipo IFNL3 (D)**



NR= non responder; RR= relapser; SVR= sustained viral response

[Riduzione dell'espressione di microRNA 122 nei portatori CT/CC IFNL3 e durante la progressione della fibrosi in pazienti con epatite cronica C. *Commento di G.P. Caviglia*]

Figura 2. **Modificazione dei livelli di espressione intraepatica di miR-122 in relazione ai differenti stadi di fibrosi epatica nei pazienti con epatite cronica C. Livelli di espressione di miR-122 nell'intera popolazione (A) e nei soli pazienti infettati con HCV genotipo 1 (B)**



**Il numero sopra le barre è il valore P per ogni associazione*

"Per il suo ruolo centrale nella fisiopatologia epatica, miR-122 potrebbe rappresentare un valido bersaglio molecolare per la terapia antifibrotica"

miR-122 e la risposta alla terapia antivirale deriverebbe quindi della presenza di una più forte associazione tra miR-122 e il polimorfismo del gene IFNL3.
Questo aspetto suggerisce che miR-122 possa rivestire un ruolo importante nei meccanismi molecolari che stanno alla base dell'attivazione della risposta immunitaria innata e che tale ruolo prevalga sulla stimolazione della replicazione virale.
Inoltre, la correlazione inversa tra i livelli intraepatici di miR-122 e lo stadio di fibrosi, suggerisce un possibile coinvolgimento di tale microRNA anche nel processo di fibrogenesi.
Dato il ruolo centrale nella fisiopatologia epatica, miR-122 rappresenta un interessante bersaglio terapeutico. Se da un lato l'introduzione dei nuovi potenti farmaci IFN-free ad azione antivirale diretta (DAA) ridimensiona fortemente l'interesse verso terapie antivirali alternative che si basano sul sequestro di miR-122 per l'inibizione della replicazione virale, l'utilizzo di un mimic-122 (corrispettivo sintetico di miR-122) con l'obiettivo di ripristinarne il pool epatico potrebbe rappresentare un valido approccio antifibrogenico.
Inoltre, considerando l'attività oncosoppressiva di miR-122, tale mimic potrebbe essere utilizzato in pazienti cirrotici ad elevato rischio di sviluppo di epatocarcinoma.

Gian Paolo Caviglia
Laboratorio di Fisiopatologia Epatica
e Digestiva, Dipartimento di Scienze Mediche,
Università degli Studi di Torino

Riferimenti bibliografici:
1. Girard M, Jaquemin E, Munnich A, et al. miR-122, a paradigm for the role of microRNA in the liver. *J Hepatol 2008; 48:648-656.*
2. Sarasin-Filipowicz M, Krol J, Markiewicz I, et al. Decreased levels of microRNA miR-122 in individuals with hepatitis C responding poorly to interferon therapy. *Nat Med 2009; 15:31-33.*

La monoinfezione del virus dell'epatite D in topi umanizzati è efficacemente convertita in coinfezione produttiva dal virus dell'epatite B

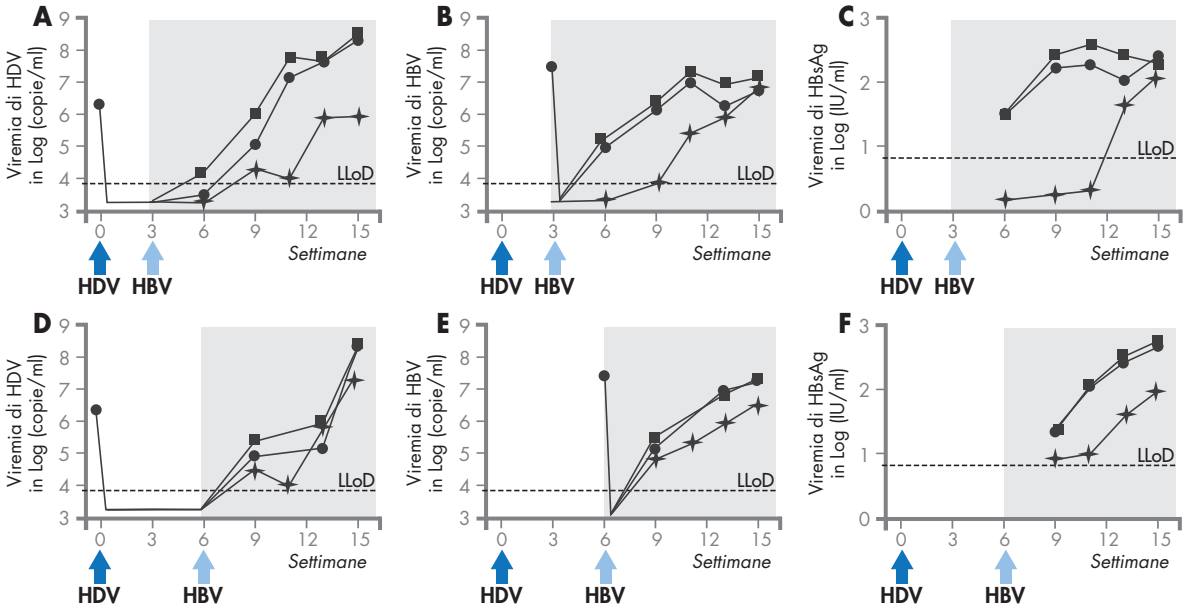
Persistent hepatitis D virus mono-infection in humanized mice is efficiently converted by hepatitis B virus to a productive co-infection.
Giersch K, Helbig M, Volz T, Allweiss L, Mancke LV, Lohse AW, Polywka S, Pollok JM, Petersen J, Taylor J, Dandri M, Lütgehetmann M. *J Hepatol. 2014; 60:538-44.*

EXTENDED ABSTRACT

Gli autori hanno infettato topi umanizzati con particelle di virus dell'epatite D (HDV), in assenza di virus dell'epatite B (HBV), inducendo monoinfezione da HDV. Per determinare se la monoinfezione latente da HDV potesse essere attivata dall'HBV, hanno successivamente sovrainfettato i topi con questo virus dopo 3 e dopo 6 settimane dall'inoculo dell'HDV.
Gli eventi virali sono stati determinati nel sangue con sensibili metodiche in PCR e nel fegato in immunoistochimica.
L'immunoistochimica per marcatori virali ha dimostrato l'espressione dell'antigene HD (HD-Ag) in tutti e 6 i topi monoinfettati, seppur solo nell'1.5% delle cellule epatiche.
L'espressione dell'antigene è rimasta stabile nel periodo di monoinfezione e non si è accompagnata a danno epatico.
La sovrainfezione con HBV ($1x10^8$ copie di HBV-DNA), sia dopo 3 che dopo 6 settimane ha prontamente indotto la rapida comparsa dell'HDV-RNA nel plasma a titoli di 10^8 copie/ml accompagnata da HBV-DNA a titoli di $10^6/10^7$ copie/ml *(figura 1)*.
L'immunoistochimica ha evidenziato estensione dell'infezione intraepatica (espressione dell'HD-Ag) ad oltre il 50% degli epatociti. Le particelle HDV prelevate dal sangue dei topi sovrainfettato erano infettive, come dimostrato dalla trasmissione seriale dell'infezione HDV in topi chimerici naive.
I dati di questo studio dimostrano che l'HDV può persistere sotto forma di monoinfezione latente senza l'HBV per almeno sei settimane prima di essere riscattato ad infe-

"La sovrainfezione con HBV sulla precedente monoinfezione da HDV conduce prontamente alla maturazione dell'HDV in forma infettiva e patogena"

Figura 1. **Riattivazione di HDV con sovrainfezione di HBV**



I carichi sierologici di (A, D) HDV-RNA e (B, E) HBV-DNA sono stati misurati con PCR real-time quantitativo. Lo sviluppo di viremia HBV e HDV in tutti i topi (n = 6) ha dimostrato che HDV poteva essere riscattato da HBV a 3 settimane (A, B) o a 6 settimane (D, E) dalla inoculazione con virioni HDV da colture cellulari. In sintonia con i titoli di HBV-DNA, i livelli di HBsAg sono aumentati in tutti i topi dopo la sovrainfezione con HBV.

Giersch K et al. J Hepatol. 2014

[La monoinfezione del virus dell'epatite D in topi umanizzati è efficacemente convertita in coinfezione produttiva dal virus dell'epatite B. *Commento di M. Rizzetto*]

zione conclamata dalla sovrainfezione con l'HBV, e che la sua riattivazione dopo sovrainfezione HBV si esprime con la sintesi e l'esportazione di HDV infettivo.

Commento

L'HDV è definito come un virus difettivo che abbisogna di un effetto biologico complementare provvisto dall'HBV per infettare gli epatociti umani ed indurre malattia. Tuttavia l'aiuto biologico obbligatorio (funzione "helper") dell'HBV consiste solo nel provvedergli il capside di HBsAg. L'HDV ne necessita per attaccarsi alla membrana epatocitaria e per assemblarsi nel virione infettivo, ma una volta entrato nell'epatocita non ha più bisogno del virus "helper" e viene sintetizzato autonomamente dalle RNA polimerasi del fegato ingannate dal suo RNA come fosse uno stampo genetico a DNA (1).

Dunque una volta entrato nella cellula, l'RNA dell'HDV può teoricamente continuare ad essere replicato senza risultare per sé patogeno; in altre parole può mantenersi in forma latente ed essere eventualmente risuscitato ad infezione produttiva e patogena da successiva infezione con l'HBV.

Nel contesto del trapianto epatico l'HDV è persistito in presenza di minima replicazione dell'HBV (2, 3) e l'espressione intraepatica dell'HD-Ag senza l'HBV ha preceduto di settimane la riattivazione patogena del virus suscitata da reinfezione HBV tardiva (3, 4).

In uno studio l'HDAg intraepatico è stato osservato fino a 19 mesi dopo il trapianto senza evidenza di replicazione dell'HBV (4).

Nel modello sperimentale del woodchuck è stato dimostrato che l'HDV può sopravvivere in monoinfezione per almeno un mese (5). Lo studio di Giersch et al ha validato l'ipotesi del modello della sovrainfezione HBV su precedente monoinfezione da HDV, dimostrando che essa conduce prontamente alla maturazione dell'HDV in forma infettiva e patogena.

Questa evidenza sperimentale provvede una spiegazione all'inusitato riscontro della sovrainfezione HBV su HDV, emerso nel trapianto epatico e contrario nel suo meccanismo al modello "classico" della sovrainfezione HDV su HBV che sostiene l'epatite cronica D ordinaria. La capacità dell'HDV di sopravvivere in minima quantità ma convertire rapidamente ad infezione produttiva in caso di sovrainfezione da HBV spiega la necessità di mantenere la profilassi con immunoglobuline (HBIg) nei pazienti HDV trapiantati.

"La capacità di HDV di sopravvivere in minima quantità ma convertire rapidamente ad infezione produttiva in caso di sovrainfezione da HBV spiega la necessità di mantenere la profilassi con immunoglobuline (HBIg) nei pazienti HDV trapiantati"

Mario Rizzetto
SCDU Gastroenterologia, AO Città della Salute e della Scienza di Torino

Riferimenti bibliografici:

1. Rizzetto M. Hepatitis D: thirty years after. *J Hepatol. 2009; 50:1043-50.*
2. Ottobrelli A, Marzano A, Smedile A, et al. Patterns of hepatitis delta virus reinfection and disease in liver transplantation. *Gastroenterology. 1991;101:1649-55.*
3. Samuel D, Zignego AL, Reynes M, et al. Long-term clinical and virological outcome after liver transplantation for cirrhosis caused by chronic delta hepatitis. *Hepatology. 1995; 21:333-9.*
4. Mederacke I, Filmann N, Yurdaydin C, et al. Rapid early HDV RNA decline in the peripheral blood but prolonged intrahepatic hepatitis delta antigen persistence after liver transplantation. *J Hepatol. 2012; 56:115-22.*
5. Netter HJ, Gerin JL, Tennant BC, Taylor JM. Apparent helper-independent infection of woodchucks by hepatitis delta virus and subsequent rescue with woodchuck hepatitis virus. *J Virol. 1994; 68:5344-50.*

17-19 maggio 2015
RICCIONE
PALAZZO DEI CONGRESSI

SETTIMO CONGRESSO NAZIONALE

Italian **C**onference on **A**IDS and **R**etroviruses

ICAR

La 7ª Conferenza ICAR 2015 pone all'attenzione della comunità scientifica la necessità di individuare percorsi di diagnosi e cura dell'infezione da HIV che si basino sulle interazioni tra ricerca di base, ricerca diagnostico-clinica ed esigenze delle persone sieropositive.

Gli eccellenti risultati fino ad oggi ottenuti con i farmaci antiretrovirali e le competenze acquisite nella gestione e personalizzazione del percorso assistenziale inducono a ricercare nuove strategie di cura, unitamente a target di intervento innovativi. In tale ottica, vengono proposti temi di medicina traslazionale, per favorire il confronto e la condivisione di conoscenze tra clinica e ricerca di base, in particolare in campo virologico ed immunologico.

Una nuova sfida terapeutica e assistenziale è rappresentata dalle recenti opportunità di cura per le epatiti virali: l'esperienza acquisita nell'ambito HIV può essere di supporto nella gestione dei pazienti sia monoinfetti che coinfetti.

Altre importanti tematiche sono la medicina di genere, declinata non solo al femminile, e la resistenza naturale all'infezione da HIV e/o alla sua progressione come chiave di lettura della patogenesi della infezione e come strumento per la comprensione di nuove strategie di eradicazione.

La Community delle Associazioni di pazienti sarà partecipe di questo percorso. Verrà sviluppato il tema della prevenzione, analizzando sia gli aspetti farmacologici che comportamentali.

La struttura portante di **ICAR 2015** è data dai contributi dei giovani ricercatori, con l'obiettivo di favorire la condivisione internazionale di progetti di ricerca. Un supporto all'impegno dei giovani nella ricerca è dato dall'ICAR-CROI Award, che viene conferito anche quest'anno, e dai premi messi a disposizione dalle Società Scientifiche.

Promosso da

SIMIT
Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali

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

Con il patrocinio di:
Comune di Riccione
Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia

In collaborazione con:
AIMI, Associazione Infermieri Malattie Infettive
AISF, Associazione Italiana Studio Fegato
ASA, Associazione Solidarietà AIDS
ASPE, Associazione Studio Patologie Epatiche
AVIRALIA, Fondazione Aviralia Onlus
EpaC, Educazione, Prevenzione, Ricerca sull'Epatite C
MIT, Movimento Identità Transessuale
PLUS, Persone LGBT Sieropositive
SIMET, Società Italiana di Medicina Tropicale

Chairs
Cristina Mussini, Modena
Laura Sighinolfi, Ferrara
Andrea Cossarizza, Modena

Scientific Secretariat
Vanni Borghi, Modena
Anna Maria Cattelan, Padova
Francesca Ceccherini-Silberstein, Roma
Mario Clerici, Milano
Andrea De Maria, Genova
Antonio Di Biagio, Genova
Margherita Errico, Milano
Carlo Ferrari, Parma
Andrea Gori, Monza
Giovanni Guaraldi, Modena
Sergio Lo Caputo, Firenze
Franco Maggiolo, Bergamo
Giulia Marchetti, Milano
Silvia Nozza, Milano
Gabriella Verucchi, Bologna

INFORMAZIONI UTILI www.icar2015.com

Sede Congressuale
Palazzo dei Congressi Viale Virgilio, 17 - 47838 Riccione

Date del Congresso e dei Corsi
I lavori congressuali avranno inizio domenica 17 maggio e si concluderanno martedì 19 maggio alle ore 17.15.
- CORSI DI AGGIORNAMENTO: 17/05 dalle ore 14.30 alle 17.00
- OPENING SESSION: 17/05 dalle ore 17.00 alle ore 19.45.

Accreditamento ECM
Tutte le informazioni sul sito www.icar2015.com

Segreteria Organizzativa
effetti srl Via Gallarate 106, 20151 Milano (I) Tel. +39 02.3343281
Fax +39 02.33496370 Email: icar2015@effetti.it Sito web: www.icar2015.com

SERVIZI PER I PARTECIPANTI

Poster for you: gli autori dei poster selezionati potranno richiedere alla Segreteria Organizzativa la stampa del proprio poster, da ritirare direttamente in sede congressuale, nel formato richiesto (70x100 cm).
USB Pendrive ICAR: contiene gli abstract selezionati come comunicazioni orali o poster. La pendrive sarà distribuita in sede congressuale.
CD Poster ICAR: contiene tutti i poster presentati nell'ambito del Congresso.
Web-Repository: una sezione dedicata, all'interno del sito ufficiale ICAR 2015, dove poter consultare tutta la documentazione scientifica del Congresso (comunicazioni, poster, presentazioni), ricercare per parola-chiave (topic, autore) ed effettuare il download.

PROGRAMME AT A GLANCE

DOMENICA 17 MAGGIO 2015

10:30 - 13:00	Apertura segreteria e registrazione			
14:30 - 17:00	Incontro Scuole **RaccontART HIV**	Corso di aggiornamento **La virologia e l'immunologia incontrano la clinica: i parametri virologici e immunologici di frontiera oggi**	Corso di aggiornamento **Il rischio di infezione da HIV e altri patogeni a trasmissione ematica per il personale sanitario**	Corso di aggiornamento **Dalla ricerca traslazionale: Brain Wave in HIV. Diagnosi mirata e precoce al paziente con disturbi neurocognitivi**
17:00 - 19:45	**Opening Session** 17.00 - 17.30 **Introducing ICAR 2015 - Authorities' welcome addresses** 17.30 - 17.50 **RaccontART HIV contest Award** 17.50 - 19.20 **Opening Lectures** ***Nuclear architecture and the determinants for HIV latency*** - *Mauro Giacca, Trieste* ***A global approach: what can we learn from HIV in the HCV epidemics?*** - *Isabelle Meyer-Andrieux, Geneva CH* ***Italian research on HIV/AIDS: from the past to the future*** - *Antonella d'Arminio Monforte, Milano* 19.20 - 19.45 **ICAR-CROI Awards 2015 for young Italian HIV investigators**			
19:45 - 22:30	**ICAR 2015 Welcome Reception**			

LUNEDI' 18 MAGGIO 2015

08:30 - 10:00	**3 Keynote Lectures** ***Changing scenario in antiretroviral therapy*** - *Massimo Andreoni, Roma* ***Antiviral defence by natural killer cells during chronic infection*** - *Alessandro Moretta, Genova* ***Recent advances in understanding mechanisms of HBV entry and replication*** - *Maura Dandri, Hamburg D*			
10:00 - 11:00	Symposium ICAR-SIVIM-SIV **Advanced diagnostic virology**	Symposium **Doctor I feel old! Integration of clinical and patient related outcomes in the description of ageing as a health condition**	Oral Communications **Immunology: molecular and cellular aspects of viral infections**	Oral Communications **Community based studies**
11:30 - 12:30	Symposium **Beyond the standard of care: HIV**	Oral Communications **Social and behavioural science**	Oral Communications **Clinical and epidemiological aspects**	Oral Communications **Resistance to HIV infection and to disease progression**
12:30 - 13:15	Satellite Symposium **Patient needs and third agent choice: Dolutegravir, the innovative answer**			
13:20 - 14:05	Expert Meeting **Antiviral treatment for hepatitis C: the new challenge**	Expert Meeting **HIV and comorbidities: a total patient care approach for a long term success**		
14:10 - 14:55		Expert Meeting **One Fibrosis Stage, One Therapy**	Poster Discussion	Poster Discussion
15:00 - 16:30	Round Table **PrEP: is it the right time to act?**			
16:30 - 17:15	Symposium **Viruses and cancers in HIV setting**	Oral Communications **Clinical HIV**	Oral Communications **Translational sciences**	Symposium **New challenges in reproduction**
17:15 - 17:45				
17:45 - 18:30	Oral Communications **Basic and clinical Virology**	Symposium **New Therapeutic Scenarios in patients with HIV-HCV coinfection**		
19:30 - 20:30	**ICAR RUN** in collaborazione con la Community			

MARTEDI' 19 MAGGIO 2015

08:30 - 10:00	**3 Keynote Lectures** ***Ready to cure a broad spectrum of HCV patients: from the clinical trials to the field practice*** - *Gloria Taliani, Roma* ***Light and shadow in HIV therapeutic switch: criteria of virological evaluation and pharmacological options*** - *Carlo Federico Perno, Roma* ***From bench to bedside: what we have learnt from CCR5*** - *Lucia Lopalco, Milano*			
10:00 - 11:00	Symposium ICAR-AISF-SIMIT **Beyond the standard of care: Hepatitis**	Oral Communications **Antiretroviral trials and observational studies**	Symposium WIN **The adolescent perspective in HIV infection**	Oral Communications **Pharmacology, pharmacogenomics and drug interactions**
11:00 - 12:30	Oral Communications **HIV: Moving to the future**	Oral Communications **Clinical Hepatitis**	Oral Communications **HIV transmission and primary/acute infection**	Oral Communications **Social vulnerability**
12:30 - 13:15	Expert Meeting **Tenofovir: yesterday, today and tomorrow**			
13:20 - 14:05	Expert Meeting **HCV between past and future: moving towards the cure**	Expert Meeting **Today reliability for patients of tomorrow**		
14:10 - 16:00	Oral Communications **Coinfections with hepatitis viruses**	Oral Communications **Complication of HIV infection and antiretroviral therapy**	Oral Communications **Pathogenesis and immunopathogenesis**	
16:00 - 17:15	**Highlights of the main topics from ICAR 2015, ICAR 2015 Awards and Closing remarks**			

effetti

Update CROI 2015

Viremia copy years and its impact on risk of clinical progression according to shape

La viremia copy-years misura l'impatto cumulativo di HIV mediante l'area sotto la curva della viremia (AUVLC) del paziente ed è in grado di predire la mortalità indipendentemente dalla carica virale e dal numero corrente di CD4 nei pazienti trattati. Per una data AUVLC, la diversa forma della curva (per esempio il rettangolo con altezza una viremia di 10.000 copie/ml e con base 1 anno di follow-up piuttosto che il rettangolo con altezza una viremia di 1.000 copie/ml mantenuta per 10 anni) potrebbero conferire indicazioni diverse sulla prognosi. L'analisi, presentata da **Alessandro Cozzi-Lepri**, di Londra *(Abstract #562)*, è stata condotta su 5.512 soggetti arruolati in ICONA (MSM 36%, 84% italiani, età media 37 anni, che in media avevano iniziato la terapia nel 2010, il 55% con PI/r; alla fine del follow-up la mediana (range interquartile-IQR) della AUVLC era pari a 5.27 (2.69-11.19 log10 copie/ml).

La AUVLC è stata calcolata utilizzando tutte le viremie disponibili per paziente e imputando il valore più recente qualora il valore la misura fosse mancante ad una data specifica. I partecipanti sono stati classificati secondo la percentuale ottenuta dividendo l'AUVLC per l'area del rettangolo massimo (con base la durata totale del follow-up e con altezza il picco di viremia mai raggiunto per ciascun paziente): in altre parole, la percentuale del 100% identifica pazienti con una traiettoria di viremia stabile con un valore vicino al valore del picco massimo osservato, mentre percentuali inferiori identificano persone con andamemti altalenanti di viremia con cali e picchi nel tempo. Seguendo questa logica, sono stati identificati 4 gruppi a seconda delle percentuali di tale rapporto fra le aeree: A 0-35%, B 36- 40%, C 41-55% e D 56+%. In totale, sono stati osservati 175 eventi AIDS, 187 eventi gravi non AIDS e 69 decessi. L'associazione tra AUVLC e rischio di eventi gravi non AIDS o decesso dipendeva dalla forma dell'AUVLC: in particolare, nelle persone con più traiettorie stabili di viremia rispetto a quelli che mostravano picchi e ai cali, la AUVLC era un predittore molto piu' significativo del rischio (con aumento del 10% per ogni log in più di AUVLC) (*tabella 1*).

Tabella 1. **HR associato alla VCY stratificata secondo la forma della AUVLC**

VCY (per ogni aumento di log10 copie/ml)	Unadjusted	Adjusted*	p#
	HR di eventi gravi non AIDS/decessi (IC 95%)		.013
Forma A[1]	0.74 (0.58, 0.93)	0.75 (0.60, 0.94)	
Forma B[2]	0.92 (0.83, 1.02)	0.91 (0.82, 1.01)	
Forma C[3]	0.92 (0.83, 1.03)	0.91 (0.81, 1.02)	
Forma D[4]	1.12 (1.06, 1.19)	1.10 (1.04, 1.16)	
	HR di eventi AIDS /decessi (IC 95%)		<0.001
Forma A[1]	0.79 (0.61, 1.02)	0.77 (0.60, 0.98)	
Forma B[2]	0.95 (0.82, 1.09)	0.94 (0.82, 1.09)	
Forma C[3]	0.96 (0.86, 1.07)	0.92 (0.81, 1.04)	
Forma D[4]	1.20 (1.14, 1.27)	1.20 (1.13, 1.27)	

*Aggiustato per età, modalità di trasmissione, nazionalità, anno di inizio ART e andamento CD4
#Interazione tipo 3; [1]AUC 0-35% del rettangolo massimo (cali e picchi viremici); [2]AUC 36-40%; [3] AUC 41-55%; [4]AUC 56-100% (traiettorie di viremie stabili)

Cozzi-Lepri A, et al. CROI 2015

La differenza in predittività di AUVLC tra i vari gruppi era ancora più evidente per l'altra variabile risposta eventi AIDS o decesso. La forma dell'AUVLC è un fattore da considerare se si usa AUVLC per identificare pazienti trattati a più altro rischio di progressione clinica o morte. E' importante notare che tale marcatore è altamente predittivo di progressione clinica anche in pazienti con stabile e bassa, ma rilevabile, viremia. Di conseguenza, i risultati confermano l'importanza di mettere a punto strategie efficaci per riuscire a sopprimere la carica virale anche nei pazienti con risposte stabili nel caso siano subottimali.

Progression of liver disease in HIV/HCV coinfected people according to gender: role of age as potential different exposure to estrogens

Lo studio, presentato da **Antonella Cingolani**, di Roma *(#636)*, ha valutato l'impatto dell'età come marcatore di differente esposizione agli estrogeni sul danno epatico in donne coinfette HIV/HCV. L'analisi ha esaminato 2.833 persone con almeno un test HCVAb+, 739 erano donne, di età media di 36 anni, con diagnosi di HIV da 6 anni, mediana di CD4 pari a 410/mmc.

Il 15.4% ha evidenziato fibrosi al basale: 18% donne vs 27% uomini ($p \leq 0.001$). Non viene quindi confermato il ruolo protettivo del genere femminile sulla fibrosi. Anche i trend di aumento del FIB-4 prima e dopo i 50 anni erano simili tra uomini e donne, differentemente da quanto si osserva nella popolazione generale.

Il valore di HepaICONA

*HepaICONA, spiega la professoressa **Antonella d'Arminio Monforte**, è una coorte "nested" di Icona, che si avvale dell'esperienza ventennale condotta in HIV. HepaICONA può oggi fornire un quadro epidemiologico attendibile delle caratteristiche della popolazione di coinfetti HIV/HCV e viremici ad oggi e può offrire informazioni utilissime per l'ottimizzazione delle strategie terapeutiche nella gestione clinica della coinfezione HIV-HCV.*

HepaICONA si configura come il più ampio studio mai condotto in Italia nell'ambito della coinfezione HIV-HCV, con l'obiettivo di fornire alla comunità scientifica ed alle Istituzioni quelle informazioni indispensabili per rispondere alle istanze di ottimizzazione delle strategie terapeutiche e di gestione clinica della coinfezione HIV-HCV.

Attualmente, in HepaICONA confluiscono 1.730 pazienti, tra quelli arruolati nella coorte ICONA naive ai DAA e pazienti coinfetti HIV/HCV e con HCV-RNA positività, seguiti dai centri non inseriti in ICONA perché experienced, ma naive ai DAA: in tal modo verrà ampliata la coorte di pazienti HIV/HCV coinfetti di icona e nei prossimi anni potremo avere una coorte sufficientemente numerosa da permettere studi clinici, di outcome dei diversi regimi DAA e di patogenesi nella coinfezione HIV/HCV.

Analogamente a quanto già avviene per la Coorte ICONA, anche lo Studio HepaICONA potrà rappresentare un valido strumento di sanità pubblica per monitorare i bisogni, per valutare l'andamento clinico, diagnostico e terapeutico, per pianificare e validare gli interventi".

Una fotografia aggiornata delle coinfezioni da HBV e HCV in Italia, una valutazione reale della disponibilità dei nuovi farmaci antivirali, una raccolta di dati dalla pratica clinica al di fuori dei trial registrativi, su efficacia, tossicità e impatto dei nuovi DAA sui regimi di terapia antiretrovirale nei diversi setting clinici. I dati più recenti della coorte HepaICONA, aggiornati a dicembre 2014, commenta il professor **Massimo Puoti**, mostrano una elevata prevalenza di coinfezioni da HBV e HCV in Italia: il 29% circa dei soggetti (N= 3.338) sono HCVAb+, il 7% HBsAg+ (N= 738) e il 3.5% dei pazienti testati risultano essere HCVAb+/HBsAg+.

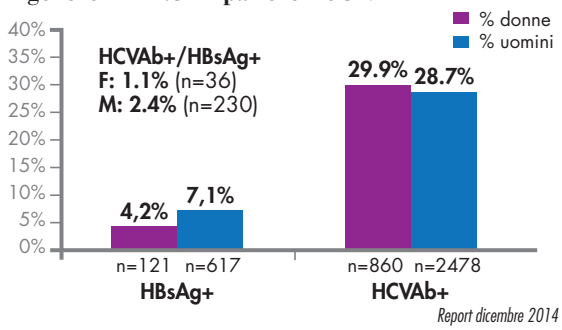
Dal report ICONA di dicembre 2014 emerge la positività per HCVAb nel 29.9% delle donne e nel 28.7% degli uomini, mentre sono HBsAg+ il 4.4% delle donne e il 7.1% degli uomini (*figura 1*).

Tra i pazienti con HIV suddivisi per gruppi di rischio, i tossicodipendenti sono il gruppo più colpito sia dalla coinfezione con HCV (92.3%) che con HBV (8.4%).

L'età media al primo test positivo per HCV o HbsAg è 35 anni per le donne e

"Il 30% dei pazienti della coorte ICONA sono coinfetti con HCV, il 4.5% con HBV"

Figura 1. **Positività per HBsAg e HCVAb secondo il genere in 11.511 pazienti ICONA**



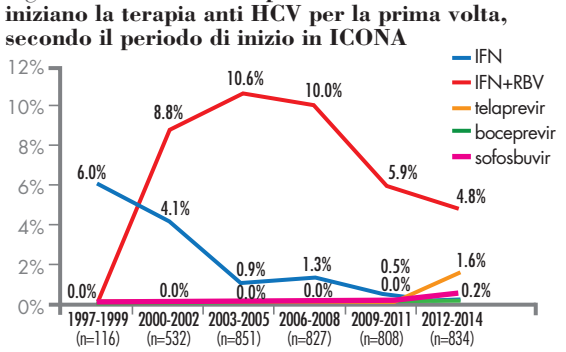
Report dicembre 2014

sCD163 increase in HIV/CMV coinfected subjects

Nella coorte ICONA, è stato dimostrato che l'infezione da CMV è un fattore indipendente di rischio per eventi non AIDS/morte. Lo studio ha valutato i livelli di sCD163, un markers di attivazione monocitica macrofagica in soggetti HIV/CMV+ e HIV/CMV- in ART soppressiva. Lo studio, presentato da **Serena Vita**, di Roma *(#P-C7, TD-C)*, ha arruolato 69 soggetti, 46 monoinfetti HIV e 23 HIV/CMV coinfetti con caratteristiche simili per sesso, età e CD4 nadir. Nei CMV+ il valore mediano di sCD163 era superiore vs i CMV-.

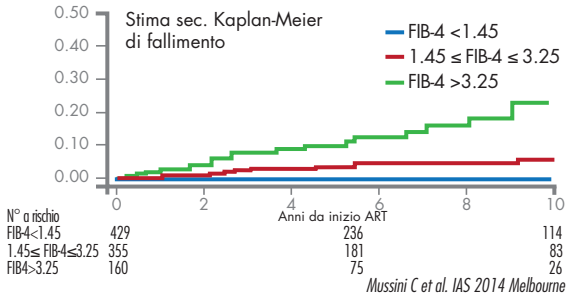
Nei coinfetti, è stata evidenziata una significativa correlazione tra livello di IgG anti-CMV e sCD163. La maggior attivazione mieloide nei pazienti coinfetti HIV/CMV potrebbe spiegare l'aumentato rischio di eventi non AIDS, in particolare gli eventi di natura cardiovascolare osservati nella coorte ICONA.

Figura 2. **Percentuali di pazienti HCV-RNA+ che iniziano la terapia anti HCV per la prima volta, secondo il periodo di inizio in ICONA**



Report dicembre 2014

Figura 3. **Percentuale cumulativa di soggetti con un evento epatico maggiore o decesso epato-correlato dopo inizio della cART secondo FIB-4 basale (IR 5.9 (IQR 4.3-8.3) per 1.000 anni-paziente)**



Mussini C et al. IAS 2014 Melbourne

"HepaICONA valuta disponibilità e utilizzo dei nuovi DAA nei pazienti HIV/HCV, e approfondisce numerosi argomenti, come la prognosi a lungo termine"

38 per gli uomini. La prevalenza di HCV-RNA positività nei 1.342 pazienti HCVAb+ testati per HCV-RNA è dell'86% (N= 1.149). Tra gli HCV-RNA+, la modalità di trasmissione prevalente di HIV si conferma la tossicodipendenza, seguita dai contatti eterosessuali.

Tra i 1.123 pazienti HCVAb+ sottoposti a test genotipico, il 48% evidenzia genotipo 1, il 36% genotipo 3, l'11% genotipo 4. In 622 pazienti arruolati nella coorte HepaICONA; il 54% ha genotipo 1, il 25% genotipo 3 e il 16% genotipo 4.

Nei 1.382 pazienti della coorte *HepaICONA* e ICONA testati per HCV-RNA, la carica virale era compresa tra 0 e 500 K nel 36% dei pazienti, compresa tra 500 K e 1M nel 17% e superiore a 1 M nel 47% dei casi.

Guardando alle terapie, a dicembre 2014 aveva iniziato un trattamento anti-HCV con IFN + RBV il 29% dei pazienti HCV-RNA+, con i nuovi farmaci l'1%, mentre il 70% non veniva trattato. Il dettaglio delle diverse terapie assunte è illustrato nella *figura 2*.

In ICONA la proporzione di pazienti HCV-RNA positivi che ottengono la cura di HCV è dell'80%.

Riguardo alla gravità della malattia epatica, il più recente valore di FIB-4 nei 3.199 pazienti HCVAb+ arruolati in ICONA, naive o falliti, era ≥1.45 nel 52.8% dei casi, compreso tra 1.45 e 3.25 nel 27% e > 3.25 nel 19%, mentre nei 612 pazienti HCV-RNA+ le rispettive percentuali erano pari a 35.5%, 41% e 24%.

Una conferma del forte impatto delle epatopatie croniche nei pazienti con HIV emerge dal dato sulle cause di morte osservate nella coorte, pari al 18.6%, simile ad altre coorti europee, come quella svizzera.

I risultati

Numerosi i risultati ottenuti sui virus epatitici e il danno epatico in HIV: tra i più recenti, il dato epidemiologico sull'incidenza di coinfezione da HCV nella coorte (pari a 1.2 per 100 anni-persona di follow-up) *(Puoti M et al, CROI 2013)*, l'identificazione dei fattori associati ad un minor rischio di coinfezione da HCV *(Cingolani A et al, JAIDS 2014)* e la dimostrazione della forte associazione tra FIB-4 e rischio di eventi epatici gravi *(Mussini C et al, AIDS 2014)* *(figura 3)*.

Da sottolineare la proposta di un nuovo modello patogenetico secondo cui alti livelli di TNF alfa si associano ad un aumentato rischio di ipertransaminasemia (≥ 200 UI/L) e di FIB-4 > 1.45, mentre alti livelli di sCD14 si associano in modo indipendente ad un ridotto rischio di aumento di FIB-4 > 1.45 *(Marchetti G et al, BMC Infectious Diseases 2014)*. Tra gli altri recenti lavori, l'analisi della struttura del genoma di HBV per approfondire la variabilità genetica *(Cento V et al, J gen Virol 2013)*, la forte prevalenza di epatite B occulta nei pazienti coinfetti HIV/HCV *(Morsica G et al, Infection 2009)* e l'aumento del rischio di sviluppo di infezioni batteriche e fungine HIV-correlate nei pazienti coinfetti HCV/HIV e cirrotici *(d'Arminio Monforte A et al, CID 2009)*.

La vaccinazione anti HPV

Prosegue il viaggio di ReAd Files tra le pratiche vaccinali per i pazienti con infezione da HIV: questo numero è dedicato al vaccino anti Human Papilloma Virus, in grado di evocare buone risposte anticorpali anche nei soggetti di età avanzata.

La commercializzazione del vaccino bivalente (**2vHPV** - diretto contro HPV-16,18) **e quadrivalente** (**4vHPV** - diretto contro HPV-6,11,16,18) ha modificato in modo sostanziale le strategie di prevenzione delle patologie invasive anogenitali e delle condilomatosi genitali HPV correlate, consentendo di passare da una prevenzione prevalentemente secondaria (diagnosi precoce mediante esame citologico o HPV test) ad una prevenzione combinata primaria e secondaria.

Entrambi i vaccini sono costituiti da subunità virali che esprimono la proteina strutturale capsidica L1 di HPV e sono approvati per la vaccinazione di donne (9-25 anni) o donne e uomini (9-26 anni). Gli studi registrativi di 2vHPV indicano un'efficacia del 100% (95% CI 85.5-100) nella prevenzione di lesioni cervicali di alto grado da genotipi vaccinali (CIN3+) nelle donne HPV-naive e del 45.7% (95% CI 22.9-62.2) su tutta la popolazione arruolata. Per il 4vHPV l'efficacia protettiva verso lesioni CIN3+ è del 96.8% (95% CI 88.1-99.6) nelle donne naive per i genotipi vaccinali e, nell'analisi ITT, del 45.1 (95% CI 29.8-57.3) (1).

Il 2vHPV si è dimostrato efficace anche verso le infezioni persistenti da HPV oncogeni anali nelle giovani donne (2) ed il 4vHPV si è mostrato efficace nella prevenzione delle patologie invasive anali nel maschio e nella prevenzione delle condilomatosi genitali (3).

Sebbene la popolazione con HIV, femminile e maschile, presenti un maggior rischio di infezioni persistenti da genotipi ad alta oncogenicità, di patologie invasive e di maggiore incidenza di condilomatosi genitali (4), i dati sulla vaccinazione nella popolazione con HIV sono piuttosto limitati.

Le **Linee Guida IDSA 2013** sulle vaccinazioni per l'ospite immunocompromesso indicano la vaccinazione anti HPV con 4vHPV in persone con HIV di

"Nelle donne con HIV più frequenti le infezioni da HPV multiple e da genotipi oncogeni"

Figura 1. **Prevalenza di infezione da HPV per classi di età nelle donne con infezione da HIV (DHIV) e nella popolazione generale di controllo (D1326 e DASS) - studio VALHIDATE**

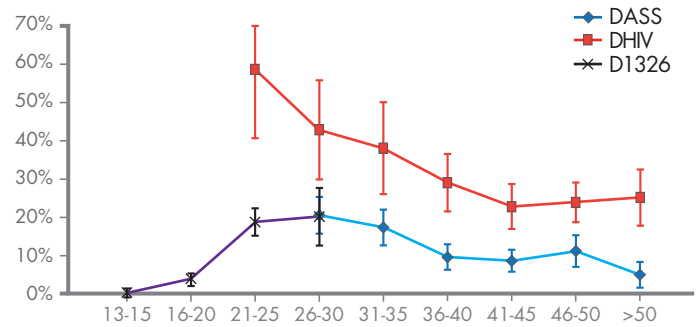
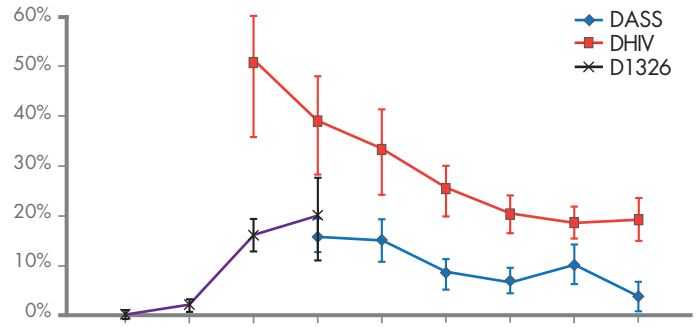


Figura 2. **Prevalenza di infezioni da genotipi oncogeni (HR-HPV) per classi di età nelle donne con infezione da HIV (DHIV) e nella popolazione generale di controllo (D1326 e DASS) - studio VALHIDATE**



età 11- 26 anni con forte raccomandazione ma basso livello di evidenza (5). L'esatto **meccanismo con cui i vaccini anti HPV** inducano protezione non è definito ma i tassi di anticorpi neutralizzanti vengono utilizzati come marker surrogato di protezione (6). Dati su sicurezza ed immunogenicità della vaccinazione con 4vHPV sono riportati da *Levin et al.* (7) in uno studio su 126 bambini con HIV di età compresa fra 7 e 12 anni e da *Giacomet et al.* (8) su 47 adolescenti (età 13-27 anni), con tassi di sieroconversione del 96% e 85% rispettivamente; lo studio *ACTG5240* mostra che 4vHPV è sicuro ed immunogenico in donne HIV+ di età compresa fra 13 e 45 anni con tassi di sieroconversione per i 4 genotipi vaccinali superiore al 70% (9); *Wilkin et al.* (10) in uno studio su 109 maschi adulti (età 22-61 anni) riporta tassi di sieroconversione per i 4 tipi vaccinali del 95-100%.

Denny et al. (11) riporta una sieroconversione dopo somministrazione di vaccino bivalente adiuvato con AS04 in 120 donne con HIV comparabile a quella osservata in donne immunocompetenti di controllo con titoli anticorpali superiori a quelli osservabili dopo infezione naturale anche a 12 mesi dalla seconda dose di vaccino; *Toft et al.* (12) osserva, in uno studio randomizzato doppio cieco, che il 2vHPV è più immunogenico del 4vHPV nelle donne ma non negli uomini, anche se non è attualmente possibile traslare tali dati in una eventuale differente efficacia o durata della protezione contro il ca cervicale.

In effetti **non sono disponibili**, ad oggi, **dati sull'efficacia clinica nel prevenire patologie invasive di alto grado e sulla durata effettiva dell'immunità conferita dalla vaccinazione in soggetti con HIV**, ma i dati disponibili sembrano indicare che **la vaccinazione anti HPV sia sicura e immunogenica**, e, nonostante i titoli anticorpali siano inferiori rispetto alla popolazione generale, nettamente superiori a quelli evocati dalla infezione naturale (11, 13).

Alcuni aspetti potrebbero, tuttavia, limitare l'efficacia attesa della estensione della vaccinazione anti HPV ai soggetti con HIV. I vaccini attualmente commercializzati sono indicati fino ad una età di 45 anni ma i tassi anticorpali rilevati dopo 3 dosi di vaccino sono più elevati quando la vaccinazione venga effettuata in età precoce (9-14 anni) rispetto a quelli ottenuti per vaccinazioni più tardive (16-26 anni), età ben al di sotto della età mediana di diagnosi di infezione da HIV in Italia (39 anni per i maschi e 36 anni per le femmine) (14).

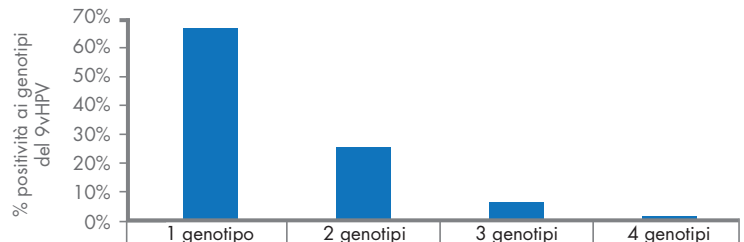
Nei pazienti con infezione da HIV la prevalenza di infezione da HPV oncogeni (HR-HPV) e da genotipi vaccinali, così come la prevalenza di infezioni multiple è significativamente più elevata rispetto alla popolazione generale per tutte le classi di età.

Dati del progetto VALHIDATE (15) mostrano che le donne con HIV presentano infezioni multiple nel 48.18 ± 6.60% dei casi vs il 33.74 ± 7.26% della popolazione di controllo; la prevalenza di infezioni da HPV, di infezioni da HR-HPV e di infezioni da HPV vaccinali sono significativamente superiori rispetto a quelle riscontrate nella popolazione di controllo per ogni classe di età considerata *(figure 1* e *2)*.

Mooij et al (16) riporta una siero-prevalenza per anticorpi anti HPV 16-18 in MSM HIV+ del 62.7% e 42.5% e la siero-prevalenza per genotipi multipli di HPV del 71.1%.

A dicembre 2014 la FDA (17) ha approvato il **vaccino ricombinante anti-HPV nonavalente - 9vHPV** (diretto contro i genotipi ad alto rischio oncogeno HPV 16,18,31,33,45,52 e 58 e contro i genotipi a basso rischio oncogeno HPV 6,11). L'ampia copertura verso i principali genotipi onco-

Figura 3. **Percentuali di positività per i genotipi di HPV inclusi nel vaccino 9vHPV nelle donne con infezione da HIV arruolate nello studio VALHIDATE**



	1 genotipo	2 genotipi	3 genotipi	4 genotipi
pos per HPV	66,67%	25,40%	6,35%	1,59%

"L'ampia copertura del vaccino 9vHPV nei confronti dei principali genotipi oncogeni aumenta al 90% la prevenzione di patologie invasive"

geni aumenta le potenzialità di prevenzione delle patologie invasive cervicali, vaginali, vulvari ed anali dal 70% dei precedenti vaccini al 90% circa.

Il 9vHPV è approvato per la popolazione femminile 9-26 anni e per la popolazione maschile 9-15 anni ma potrebbe costituire una valida opportunità di prevenzione anche in età successive e in soggetti con HIV, HPV-nave per 1 o più genotipi inclusi nel vaccino. Dati non pubblicati del progetto VALHIDATE mostrano che il 14.35% delle donne con HIV reclutate in Lombardia presentano una infezione da genotipi virali contenuti nel 9vHPV ma in oltre il 90% dei casi l'infezione era sostenuta da 1 o 2 dei genotipi vaccinali con ampio margine, quindi, per una protezione contro gli altri genotipi inclusi nel vaccino *(figura 3)*.

In conclusione, nei soggetti con HIV, la vaccinazione anti HPV evoca una buona risposta anticorpale anche in classi di età avanzate ma mancano, a tutt'oggi, studi sulla durata nel tempo e studi di efficacia clinica sulla prevenzione di patologie invasive HPV correlate. L'introduzione di vaccini multivalenti potrebbe aprire nuove opportunità nella prevenzione delle patologie oncologiche da HPV nei soggetti con infezione da HIV.

Giovanna Orlando
US-MTS, Malattie Infettive,
Dipartimento di Malattie Infettive,
Ospedale L. Sacco, Milano

Riferimenti bibliografici:

1. Schiller JT, Castellsagué X, Garland SM. A Review of Clinical Trials of Human Papillomavirus Prophylactic Vaccines. *Vaccine 30S (2012) F123-F138.*
2. Kreimer AR, Gonzalez P, Katki HA, et al. Efficacy of a bivalent HPV 16/18 vaccine against anal HPV 16/18 infection among young women: a nested analysis within the Costa Rica vaccine trial. *Lancet Oncol 2011; 12:862-70. doi:10.1016/S1470-2045(11)70213.*
3. Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone S, et al. Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV infection and disease in males. *N Engl J Med 2011; 364:401-11. doi:10.1056/NEJMoa0909537.*
4. Denny LA, Franceschi S, de Sanjose S, et al. Human papillomavirus, human immunodeficiency virus and immunosuppression. *Vaccine 2012; 30(Suppl): F168-74. doi:10.1016/j.vaccine.2012.06.045.*
5. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et al. 2013 IDSA Clinical Practice Guideline for Vaccination of the Immunocompromised Host. *Clinical Infectious Diseases 2014; 58(3):e44-100.*
6. Einstein MH, Baron M, Levin MJ, et al. Comparative immunogenicity and safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 vaccine and HPV-6/11/16/18 vaccine: follow-up from months 12-24 in a phase III randomized study of healthy women aged 18-45 years. *Hum-Vaccin 2011; 7:1343-58.*
7. Levin MJ, Moscicki AB, Song LY, et al. Safety and immunogenicity of a quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) vaccine in HIV-infected children 7 to 12 years old. *J Acquir Immune Defic Syndr 2010: 197-204.*
8. Giacomet V, Penagini F, Trabattoni D, et al. Safety and immunogenicity of a quadrivalent human papillomavirusvaccine in HIV-infected and HIV-negative adolescentsand young adults. *Vaccine 32 (2014) 5657-5661.*
9. Kojic EM, Kang M, Cespedes ES, et al. Immunogenicity and safety of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in HIV-1-infected women. *Clin Infect Dis 2014; 59:127-35.*
10. Wilkin T, Lee JY, Lensing SY, et al. Safety and immunogenicity of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in HIV-1-infected men. *J Infect Dis 2010; 202:1246-53.*
11. Denny L, Hendricks B, Gordon C, et al. Safety and immunogenicity of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in HIV-positive women in South Africa: A partially-blindrandomised placebo-controlled study. *Vaccine 31 (2013) 5745-5753.*
12. Toft L, Storgaard M, Müller M, et al. Comparison of the Immunogenicity and Reactogenicity of Cervarix and Gardasil Human Papillomavirus Vaccines in HIV-Infected Adults: A Randomized, Double-Blind Clinical Trial. *The Journal of Infectious Diseases 2014; 209:1165-73.*
13. Toft L, Tolstrup M, Storgaard M, et al. Vaccination against oncogenic human papillomavirus infection in HIV-infected populations: review of current status and future perspectives. *Sexual Health, 2014, 11, 511-523.*
14. Camoni L, Boros S, Regine V, et al. Aggiornamento delle nuove diagnosi di infezione da HIV e dei casi di AIDS in Italia al 31 dicembre 2013. *Volume 27 - Numero 9. http://www.iss.it/binary/ccoa/cont/Dicembre_2014_rev.pdf*
15. Orlando G, Tanzi E, Chatenoud L, et al. Rationale and design of a multicenter prospective cohort study for the eVALuation and monitoring of HPV infections and relATEd cervical diseases in high-risk women (VALHIDATE study). *BMC Cancer 2012, 12:204.*
16. Mooij SH, van der Klis FRM, van der Sande MAB, et al. Seroepidemiology of High-Risk HPV in HIV-Negative and HIV-Infected MSM: The H2M Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev; 22(10) October 2013.*
17. Kirby T. FDA approves new upgraded Gardasil 9. *The Lancet Oncology 2014; 16(2):e56.*

Con il primo numero del 2015, prende il via una nuova rubrica, dedicata alla presentazione dei risultati dei più significativi studi clinici condotti in campo HIV, con il commento sul risvolto nella pratica clinica infettivologica.

nell'infezione da HIV

Studio NEAT 001/ANRS143

Confronto tra regime NRTI-sparing DRV/r + RAL vs regime standard DRV/r + TDF/FTC in una prima linea terapeutica

Raffi F, Babiker AG, Richert L, Molina JM, George EC, Antinori A, Arribas JR, Grarup J, Hudson F, Schwimmer C, Saillard J, Wallet C, Jansson PO, Allavena C, Van Leeuwen R, Delfraissy JF, Vella S, Chêne G, Pozniak A. **Ritonavir-boosted darunavir combined with raltegravir or tenofovir-emtricitabine in antiretroviral-naive adults infected with HIV-1: 96 weeks results from the NEAT001/ANRS143 randomised non-inferiority trial.** *Lancet 2014; 384(9958):1942-1951.*

Obiettivi

Lo studio NEAT 001/ANRS143 è uno studio multicentrico europeo, randomizzato, aperto, di confronto tra una combinazione di darunavir/ritonavir (800/100 OD) con raltegravir (400 BID) - NRTI-sparing regimen - oppure con tenofovir/emtricitabina (245-200 FDC) - standard regimen - in una prima linea di terapia antiretrovirale nel paziente adulto con infezione da HIV-1.

Metodi

La randomizzazione 1:1 ha previsto 401 pazienti nel braccio NRTI-sparing e 404 nel braccio standard regimen. L'end-point primario era la non inferiorità sulla base di un outcome composito virologico e clinico definito da una qualunque delle seguenti condizioni (VF): riduzione di HIV-RNA <1Log cp/ml alla 18° settimana; HIV-RNA > 400 copie/ml alla 24° settimana; HIV-RNA > 50 copie/ml alla 32° settimana; ogni evento clinico grave correlabile all'infezione da HIV; decesso per qualunque causa.

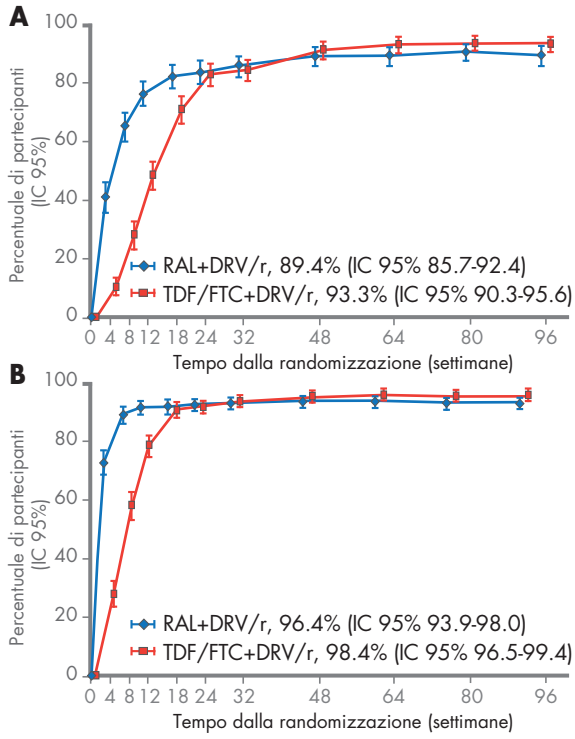
Risultati

Alla 96° settimana l'efficacia del regime NRTI-sparing (VF 19%) è risultata non inferiore a quella dello standard regimen (VF 15%) (Figura 1).
Nei pazienti con CD4+ < 200 cellule/mmc al basale il fallimento virologico è risultato significativamente più elevato con l'uso del regime NRTI-sparing (43.2% vs 20.9%).

Commento

Per la numerosità del campione e il disegno sperimentale, questo è il primo studio che dimostri con questo tipo di evidenza l'equivalente efficacia virologica di un regime PI-based contenente o meno un back-bone NRTI, nel paziente

Figura 1. **Risposta virologica secondo gruppo di trattamento. I dati sono in percentuali (IC 95%), sulla base dei dati di carica virale disponibili. A pazienti con HIV-1 RNA < 50 copie/ml, B pazienti con HIV-1 RNA < 200 copie/ml**



Raffi F et al. Lancet 2014

"A 96 settimene l'efficacia del regime NRTI-sparing risulta non inferiore allo standard regimen"

[Studio NEAT 001/ANRS143. *A cura di* ***Luca Meroni***]

Tabella 1. **Stime Kaplan-Meier delle proporzioni di pazienti che raggiungono l'end point primario alla settimana 96**

	CD4 basali < 200 cell/ml e HIV-RNA < 100.000 copie/ml (n= 46)		CD4 basali ≥ 200 cell/ml e HIV-RNA < 100.000 copie/ml (n= 484)		CD4 basali < 200 cell/ml e HIV-RNA ≥ 100.000 copie/ml (n= 77)		CD4 basali ≥ 200 cell/ml e HIV-RNA ≥ 100.000 copie/ml (n= 198)	
	RAL+DRV/r	TDF/FTC+DRV/r	RAL+DRV/r	TDF/FTC+DRV/r	RAL+DRV/r	TDF/FTC+DRV/r	RAL+DRV/r	TDF/FTC+DRV/
Numero che raggiunge l'end point	3/23	3/23	19/232	21/252	23/37	12/40	32/109	25/89
Proporzione che raggiunge l'end point primario	9·4%	9·0%	7·1%	7·1%	60·1%	29·9%	26·5%	28·4%
Differenza (IC 95%)	0·4% (-13·7 – 14·6)*	..	0% (-3·9 – 3·9)	..	30·3% (13·8 – 46·8)	..	-1·9% (-13·9 – 10·0)	..

RAL= raltegravir; DRV/r= darunavir boosterato con ritonavir; TDF-FTC= tenofovir-emtricitabina.
*Differenza aggiustata a causa di numeri molto piccoli in questo gruppo.

Raffi F et al. Lancet 2014

naive. In questi termini va sicuramente considerata come una nuova opzione che si aggiunge al rassicurante bagaglio delle consolidate strategie di prima linea.

Vi sono però delle considerazioni, correttamente stimolate dagli autori, che non possono non essere fatte. La prima è relativa alla minore efficacia del regime NRTI-sparing nel paziente che si presenti con basse conte di CD4 (evenienza non trascurabile stante il numero di late-presenter). Uno studio pilota non controllato, con identico regime NRTI-sparing (ACTG A5262) (1), aveva segnalato una rilevante incidenza di fallimenti virologici nei pazienti con viremie superiori a 10^5 cp/ml.

Il presente trial conferma che la combinazione di bassi CD4 e viremie elevate (non della sola viremia elevata) si associa in modo significativo ad una maggiore incidenza di fallimento virologico (Tabella 1). Il dato, di per sé non scontato, oltre che a una valenza relativa all'epidemiologia attuale, è interessante dal punto di vista patogenetico. La minore efficacia del regime NRTI-sparing sembra in qualche modo riconducibile più alla tipologia del pool di cellule infettate (la condizione di partenza è tipicamente quella del paziente con infezione avanzata) che non solo al quantitativo viremico.

A questo proposito potrebbe essere interessante un confronto tra il decay viremico in questi pazienti (123 in questo trial: non pochi) e quelli con CD4 > 200 cellule/mmc. Forse vale anche la pena sottolineare come negli altri due studi (SPARTAN e PROGRESS) (2, 3) nei quali un regime PI + RAL è stato confrontato ad un regime convenzionale PI + 2 NRTI, l'associazione tra bassi CD4 e minore efficacia del regime NRTI-sparing, anche se forse non analizzata nello specifico, comunque non sia emersa. Entrambi gli studi però, dove pure la percentuale di pazienti con CD4 < 200 cellule/mmc al baseline era maggiore che in questo trial (15.3% NEAT001; 26.2% PROGRESS; 26.5% SPARTAN), prevedevano l'uso di un PI somministrato due volte al giorno (LPV/r nello studio PROGRESS e l'insolita posologia di ATV/unboosted 300 mg BID nello studio SPARTAN).

L'altro aspetto che non può non essere considerato è quello relativo all'elevata frequenza di nuove mutazioni per raltegravir in caso di fallimento del regime NRTI-sparing con viremie elevate al baseline. Il dato, pur contenuto nei numeri, è emerso chiaramente anche negli studi analoghi con un regime PI + RAL (ACTG A5262, RADAR, SPARTAN, PROGRESS). La comparsa di mutazioni, che di per sé non precludono l'ipotesi di una terapia sequenziale all'interno della classe, per il momento rappresenta comunque un importante caveat nel paziente con viremie elevate.

Conclusioni

La dimostrazione di efficacia di un regime NRTI-sparing nel paziente naive, va sicuramente considerata in modo positivo, soprattutto alla luce delle mutate caratteristiche epidemiologiche della popolazione con infezione da HIV, che sempre più vede rappresentate fasce di pazienti con poli-patologie e spesso difficoltà subentranti all'uso degli antiretrovirali legate a tossicità e interazioni farmacologiche. Tuttavia per il momento i dati a disposizione non consentono di archiviare i consolidati regimi con backbone nucleosidico.

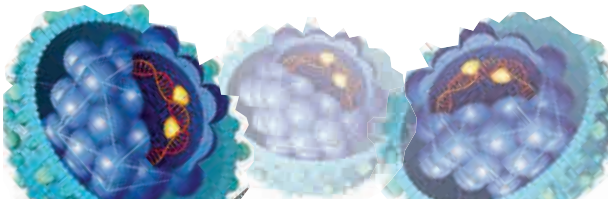
Luca Meroni
Clinica Malattie Infettive, Azienda Ospedaliera Universitaria Luigi Sacco, Milano

Riferimenti bibliografici:

1. Taiwo B, Zheng L, Galliben S, et al. Efficacy of a nucleoside-sparing regimen of darunavir/ritonavir plus raltegravir in treatment-naïve HIV-1 infected patients (ACTG A5262). *AIDS 2011; 25:2113-2122.*
2. Kozal MJ, Lupo S, DeJesus E, et al. A nucleoside- and ritonavir-sparing regimen containing atazanavir plus raltegravir in antiretroviral treatment-naïve HIV-infected patients: SPARTAN study results. *HIV Clin Trials 2012; 13:119-130.*
3. Reyner J, Trinh R, Pulido F, et al. Lopinavir/ritonavir combined with raltegravir or tenofovir/emtricitabine in antiretroviral-naive subjects: 96 weeks results of the PROGRESS study. *AIDS Res Hum Retrovir 2013; 29:256-265.*

Dopo il più recente meeting dell'AASLD sono stati pubblicati alcuni articoli rilevanti sulla terapia dell'epatite cronica C, dei quali vi presentiamo i risultati principili insieme ad un breve commento sulla loro rilevanza nella pratica clinica.

Nuove terapie per l'EPATITE CRONICA C



Terapia dell'HCV: update della letteratura post AASLD 2014

A cura di ***Alessia Ciancio, Mario Rizzetto*** *SCDU Gastroenterologia, AO Città della Salute e della Scienza di Torino*

An interferon-free antiviral regimen for HCV after liver transplantation.

Kwo PY, Mantry PS, Coakley E, Te HS, Vargas HE, Brown R Jr, Gordon F, Levitsky J, Terrault NA, Burton JR Jr, Xie W, Setze C, Badri P, Pilot-Matias T, Vilchez RA, Forns X. N Engl J Med. 2014; 371:2375-82.

Gli autori hanno considerato 34 pazienti trapiantati di fegato da almeno un anno (in media da 3.3 anni) per epatopatia terminale da HCV genotipo 1 (1a nell'85%) con recidivata virale post-trapianto e con fibrosi assente o minima. I pazienti erano trattati con tacrolimus o ciclosporina; il 71% erano stati trattati con terapie a base di interferone prima del trapianto.
Ai pazienti è stata somministrata per 24 settimane una dose giornaliera di ombitasvir-paritaprevir (25 mg), di paritaprevir (150 mg) e ritonavir (100 mg) insieme a due dosi giornaliere di 250 mg di dasabuvir con o senza ribavirina, a discrezione del curante. I pazienti sono stati seguiti per almeno 48 settimane dopo la terapia. Durante la terapia antivirale la posologia della ciclosporina è stata ridotta ad un quinto del dosaggio originale, tacrolimus a 0.5 mg alla settimana o 0.2 mg ogni 3 giorni. I risultati sono riportati nella Tabella 1.
Trentatre dei 34 pazienti (97%) hanno ottenuto una risposta virale sostenuta. In un paziente l'infezione da HCV è recidivata dopo il trattamento antivirale.
Gli effetti collaterali sono stati lievi o moderati; e più comuni erano l'astenia, la cefalea e la tosse. Rialzi della bilirubina indiretta sono stati osservati in due pazienti, legati all'inibizione da parte dell'anti-proteasi del trasportatore proteico di anioni organici 1B1. Nella maggioranza dei pazienti la dose di RBV è stata di 600-800 mg; nel 15% dei pazienti vi è stato bisogno di eritropoietina.
Questo studio dimostra l'efficacia della combinazione ombitasvir-paritaprevir/r e dasabuvir + RBV nelle recidive di HCV, e si proporrebbe dunque come una valida risorsa terapeutica da sfruttare nei trapiantati con recidiva HCV post-OLT. Va tuttavia notato:
• che i pazienti di questo studio erano i più facili da trattare perché la fibrosi epatica post recidiva HCV era inesistente o solo minima tre anni in media dopo il trapianto. L'efficacia nei pazienti difficili con forme aggressive di infezione ricorrente, come l'epatite fibrosante colestatica, rimane da stabilire.
• che i dati si applicano soprattutto ai pazienti con HCV di genotipo 1a, maggioritari negli USA ma minoritari in Italia nell'ambito del genotipo 1.
• che per le importanti interferenze farmacologiche l'uso di questa combinazione richiede particolare attenzione nell'aggiustamento delle dosi di immunosoppressori, limitati nello studio a ciclosporina e tacrolimus.

Tabella 1. **Risposta (HCV-RNA < 25 UI/ml) in 34 pazienti durante e dopo la terapia**

Pazienti in risposta (%; IC 95%) - (N° 34 pazienti totali)		
Durante la terapia:	- a 4 settimane	34 (90-100)
	- a 24 settimane	34 (90-100)
Dopo la terapia:	- a 4 settimane	33 (85-100)
	- a 24 settimane	33 (85-100)
Relapse		1 (0-15)

Kwo PY, et al. N Engl J Med 2014

> *"Ombitasvir-paritaprevir/r e dasabuvir + RBV efficace nelle recidive nei trapiantati"*

Sofosbuvir with peginterferon-ribavirin for 12 weeks in previously treated patients with hepatitis C genotype 2 or 3 and cirrhosis.

Lawitz E, Poordad F, Brainard DM, Hyland RH, An D, Dvory-Sobol H, Symonds WT, McHutchison JG, Membreno FE. Hepatology. 2015; 61:769-75.

L'efficacia della combinazione di sofosbuvir (SOF) con Peg-IFN è stata esaminata in pazienti HCV2 o HCV3 non respon-

der a precedente terapia con Peg-IFN e RBV; si trattava di una popolazione per cui la terapia è ancora subottimale. Il 50% era cirrotico. Sono stati arruolati un totale di 47 pazienti, di cui 44 hanno completato il ciclo terapeutico. Lo studio è stato condotto in aperto, non randomizzato. 23 pazienti avevano l'HCV2, 24 l'HCV3; 26 pazienti erano cirrotici.

La terapia è stata data per 12 settimane. I risultati sono riportati nella Tabella 2.

Tre pazienti hanno dovuto sospendere la terapia per anemia causata da Peg-IFN e RBV ed uno per l'insorgenza di dolori. Vi sono state reazioni severe in quattro pazienti: colecistite, sepsi, anemia, scompenso della cirrosi, emorragia da varici esofagee. Sono stati osservati importanti cali dell'emoglobina, delle piastrine e dei neutrofili, legati a Peg-IFN ed a RBV.

Nei pazienti con HCV2 o HCV3 che non hanno risposto a precedente terapia con Peg-IFN e RBV, la somministrazione della triplice terapia con SOF + PR per 12 settimane è efficace indipendentemente dallo stato cirrotico o meno del paziente. Non sono state identificate resistenze significative negli unici due pazienti HCV3 che hanno recidivato dopo la terapia; in uno è stata identificata la mutazione L159F, irrilevante tuttavia nel conferire resistenza a SOF. Malgrado l'elevata efficacia, la terapia comporta l'uso di Peg-IFN e di RBV, con il problema della loro tossicità nei pazienti con cirrosi.

Tabella 2. **Risposta virale sostenuta a 12 settimane**

	Genotipo 2 - n= 23	Genotipo 3 - n= 24
Totale	22/23 (96%)	20/24 (83%)
Non-cirrosi	9/9 (100%)	10/12 (83%)
Cirrosi	13/14 (93%)	10/12 (83%)

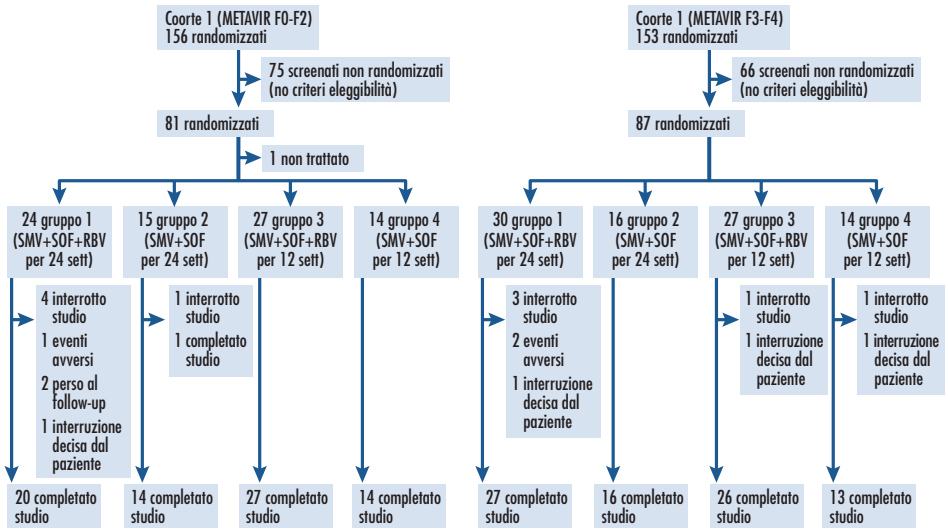
Lawitz E, et al. Hepatology. 2015

"SOF + PR per 12 settimane efficace in tutti i pazienti HCV2 o 3 non responder a PR, indipendentemente dallo stato cirrotico"

Simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naive patients: the COSMOS randomised study.

Lawitz E, Sulkowski MS, Ghalib R, Rodriguez-Torres M, Younossi ZM, Corregidor A, DeJesus E, Pearlman B, Rabinovitz M, Gitlin N, Lim JK, Pockros PJ, Scott JD, Fevery B, Lambrecht T, Ouwerkerk-Mahadevan S, Callewaert K, Symonds WT, Picchio G, Lindsay KL, Beumont M, Jacobson IM. Lancet, 2014; 384:1756-65.

Figura 1. **Profilo dello studio**



Lawitz E, et al. Lancet 2014

Gli autori hanno arruolato nello studio 167 pazienti HCV1 naive alla terapia o non-responder a PR. A tutti i pazienti è stato

"Nello studio COSMOS pazienti suddivisi per durata di terapia e aggiunta o meno di RBV"

"SMV + SOF per 12 settimane è efficace nei pazienti HCV1a e 1b, anche con cirrosi e non responder a PR"

somministrato simeprevir (SMV) 150 mg e SOF 400 mg al giorno. I pazienti sono stati suddivisi in due coorti, una di non responder con score Metavir F0-F1 (coorte 1) e l'altra di non-responder e pazienti naive con score Metavir F3-F4 (coorte 2).

In ciascuna coorte, i pazienti sono stati suddivisi per durata della terapia (12 o 24 settimane) e per l'aggiunta o meno di RBV. Nei pazienti con HCV1a è stato valutato il polimorfismo Gln80Lys (mutazione Q80K) che diminuisce l'efficacia di SMV se dato con Peg-IFN.

Il profilo di questo complesso trial è riportato nella Figura 1 e le percentuali di risposta sostenuta 12 settimane dopo la terapia sono riportate nella Figura 2.

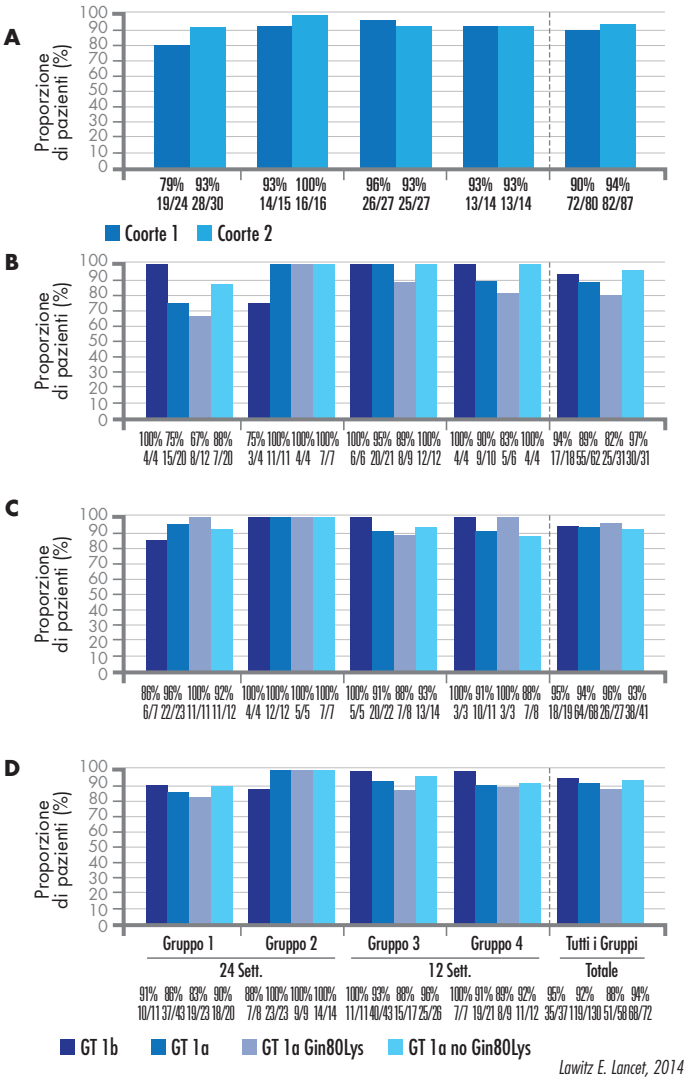
I dati dello studio hanno dimostrato SVR nel 90% dei pazienti nella coorte 1 e nel 94% dei pazienti nella coorte 2. Il prolungamento della terapia a 24 settimane o l'aggiunta di RBV non hanno significativamente migliorato la risposta nei pazienti con cirrosi o non responder a precedente terapia. Il polimorfismo Gln80Lys (mutazione Q80K) non è stato un fattore di diminuita risposta, in quanto il suo effetto negativo sul SMV è stato annullato da SOF.

Il tasso di relapse virale è stato basso e legato all'emergenza di mutazioni che conferiscono resistenza a SMV; non sono state osservate mutazioni legate a SOF.

Alterazioni nei parametri biochimici sono state associate soprattutto all'uso di RBV; frequente l'iperbilirubinemia indiretta (in oltre il 50% dei casi) ma transitoria e non rilevante clinicamente.

La combinazione di SMV con SOF per 12 settimane prevede una valida terapia per i pazienti con HCV1a e HCV1b; la terapia è di efficacia anche nei pazienti con cirrosi e non responder a Peg-IFN con RBV.

Figura 2. **Pazienti che hanno raggiunto risposta virale sostenuta (SVR) 12 sett. dopo la fine della terapia (popolazione intention treat). A) coorte 1 e 2; B) sottotipo di HCV1 e presenza del polimorfismo Gln80Lys all'origine nella coorte 1; C) sottotipo di HCV1 e presenza del polimorfismo Gln80Lys all'origine nella coorte 2; D) sottotipo di HCV1 e presenza del polimorfismo Gln80Lys all'origine cumulato nelle due coorti**



Lawitz E. Lancet, 2014

Innovation in HIV and Viral Hepatitis

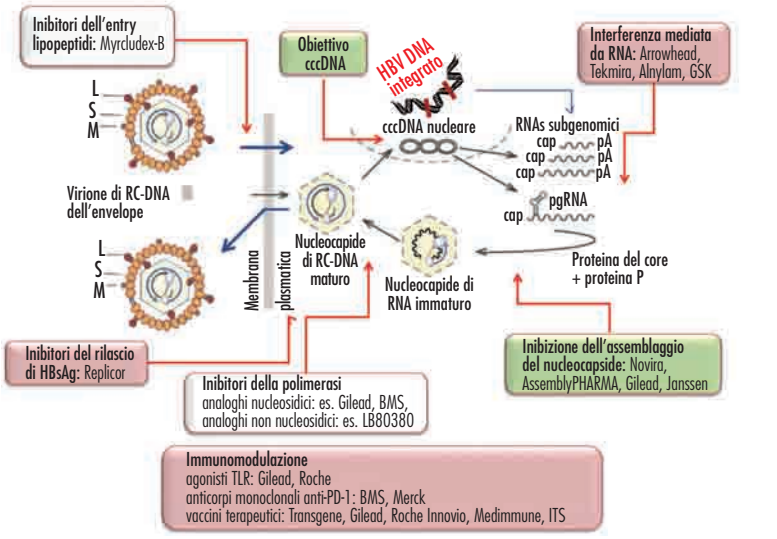
Milano, 26-27 gennaio 2015

P. Klenerman ha affrontato i temi principali associati alla **cronicizzazione del virus dell'epatite C** (>80% dei casi), ricordando i diversi fattori dell'ospite importanti nella risposta immunitaria (polimorfismi in IFNL3/4 [IL28B] associati alla risposta innata; alleli HLA di classe I e II associati alla risposta cellulare; geni KIR associati alle cellule NK). Inoltre ha ricordato il ruolo della risposta umorale nel controllo virale, nell'evoluzione dell'envelope e come essa sia associata a progressione della malattia. Ha mostrato evidenze sulla risposta cellulo mediata e clearance virale. Tuttavia, la complessità del virus stesso, la sua estrema variabilità, la possibilità di superinfezioni e infezioni multiple, assieme alle risposte spesso troppo tardive e limitate, fanno sì che la protezione e guarigione rimangano un evento limitato nella storia naturale dell'infezione.

Ad oggi è poca la letteratura su trial con vaccini preventivi anti-HCV (n=6), Klenerman ha mostrato un lavoro su oltre 700 persone infettate nel 1977 in Irlanda da un'unica sorgente virale, con un risultato di 55% di infezione cronica *(Fitzmaurice et al, 2014)*: non si sono evidenziati effetti di interazioni genetiche tra alleli di classe I e II con la risposta innata mediata da IFNL3, bensì chiari effetti additivi tra i diversi geni, suggerendo eventi di risposta innata e adattativa separati, indipendenti, ma cumulativi nel controllo dell'infezione virale.

In tema di **persistenza virale di HBV**, *M. Levrero* si è concentrato sul problema del reservoir, anche extraepatico, e ha descritto i limiti degli attuali farmaci antivirali e la necessità di sviluppare nuovi approcci terapeutici di cura funzionale e magari eradicante *(figura 1)*. Gli attuali farmaci anti-HBV sono, infatti, in grado di sopprimere in modo estremamente efficace la produzione di nuovo virus e quindi smorzare l'infiammazione associata alla replicazione virale. Tuttavia, non sono in grado di reprimere in maniera importante l'attività trascrizionale del cccDNA e del genoma di HBV integrato, che possono pertanto continuare a produrre proteine virali ad azione pro-oncogena. Ciò determina un persistente rischio di sviluppare epatocarcinoma nonostante il successo terapeutico.

Figura 1. **Panorama di cura dell'HBV**



M Levrero, modificata da Nassal M et al, Virus Research 2008

"Per superare la persistenza di HBV, vanno sviluppati nuovi approcci di cura funzionale"

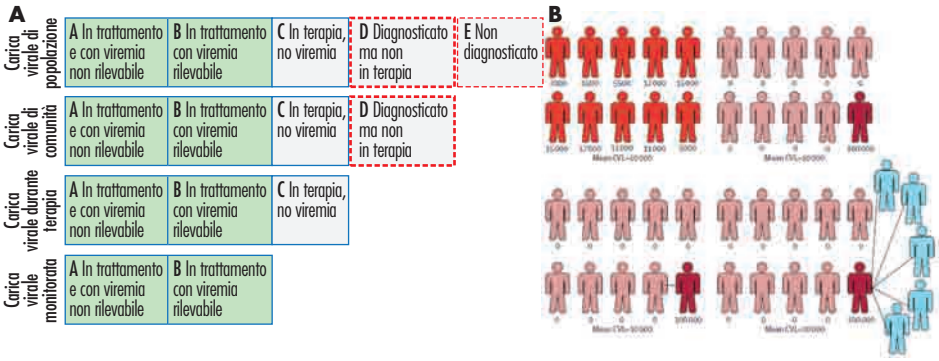
T. Pollicino ha illustrato i meccanismi coinvolti nella persistenza, sottolineando l'importanza di un'adeguata risposta del sistema immunitario, dell'età al momento dell'infezione (persistenza nel 90% dei neonati infettati, 25-30% degli adolescenti, e 1- 5% degli adulti) e del virus stesso (in termini di dose infettante, tramite un'eccessiva produzione di antigeni virali assieme alla formazione del minicromosoma stabile di cccDNA nel nucleo di epatociti infetti, l'escape mutazionale, e il genotipo virale stesso).

Infine, ha ricordato lo stato "furtivo" di HBV nelle fasi precoci dell'infezione, mostrando come HBV sembri non indurre alcun gene della risposta innata durante entrata ed espansione del virus, a differenza di >100 geni associati alla risposta adattativa durante la clearance virale. Diversi lavori hanno mostrato una scarsa risposta innata, sia per scarsa produzione di citochine, chemochine, durante l'infezione acuta, sia per attiva inibizione da parte del virus stesso (attraverso HBeAg e HBsAg, a li-

vello extracellulare e attraverso HBx o pol a livello intracellulare).

V. Svicher ha descritto un caso molto interessante di un paziente HBV+ che, nonostante fosse trattato con successo da molti anni con farmaci antivirali, ha sviluppato un epatocarcinoma, sviluppatosi in assenza di danno epatico, ed è andato incontro a una grave forma recidivante e quindi a trapianto di fegato. L'analisi genotipica di HbsAg ha evidenziato la presenza di delezioni a carico del gene, note per promuovere la trasformazione epatocitaria. Lo sviluppo di forme tumorali a carico del fegato, nonostante la soppressione virologica, rappresenta ad oggi una tematica clinicamente molto rilevante. Il caso clinico evidenzia l'importanza di continuare il monitoraggio dell'epatocarcinoma in tutti i pazienti, anche in quelli con viremia non rilevabile, e di definire nuovi biomarcatori che consentano di identificare i pazienti a maggiore rischio di sviluppare epatocarcinoma.

Figura 2. **Limiti metodologici della valutazione della carica virale di popolazione**



A) Per una valutazione corretta si dovrebbero conoscere i dati relativi alla viremia dei soggetti non ancora diagnosticati e di quelli non ancora in cura, che sono però i principali responsabili della diffusione dell'infezione. B) La carica virale di popolazione è una media: questo significa che possiamo avere degli scenari molto diversi con delle potenzialità di trasmissione differenti. Inoltre bisogna valutare il comportamento dei singoli: il medesimo soggetto con alta viremia può avere un solo partner stabile con un rischio di diffusività a livello di popolazione limitato oppure può avere molti partner occasionali, con inevitabili maggiori rischi di diffusione.

Adattato da Miller V, Lancet ID 2013

"La valutazione del viral burden di popolazione può rappresentare un approccio epidemiologico alternativo"

La **valutazione del "viral burden" di popolazione** rappresenta un approccio alternativo per la misurazione del peso epidemiologico delle infezioni. *E. Girardi* ha presentato due metodiche per tale stima: la cascata di presa in cura e la carica virale di popolazione. La cascata parte dalla differenza fra il numero di soggetti infettati e il numero di soggetti efficacemente trattati (Δ). Per HIV, in Italia il Δ è pari al 44%, in linea con i dati europei e meglio degli Stati Uniti (25%). I dati della cascata per HCV sono, al contrario, molto meno soddisfacenti. La valutazione della carica virale media a livello di popolazione, che si basa sul concetto, più è alta la viremia nelle persone contagiate, più alto è il rischio di trasmissione. Questo approccio è stato dimostrato sia nella trasmissione verticale di HIV e di HCV, ma risulta più limitato da un punto di vista metodologico *(figura 2)*.

F. Marra ha approfondito le **diverse metodiche di misurazione della fibrosi** *(tabella 1)*. In termini di prognosi, la misurazione della pressione portale determina una definizione più precisa del grado di malattia. Accanto alla misurazione dell'HVPG, metodica gold-standard, sono disponibili nuovi score come LSPS (stiffness epatica x diametro splenico/conta piastrinica), la stiffness splenica e l'elastografia misurata con risonanza magnetica. Una definizione corretta dell'ipertensione portale è utile anche per l'utilizzo dei beta-bloccanti: possono essere indicati nelle fasi iniziali della cirrosi, sono raccomandati per la profilassi dei sanguinamenti, sono controindicati in caso di altre complicanze.

Svariati **fattori immunologici si stanno dimostrando importanti per l'evoluzione della fibrosi epatica**, fra cui i recettori CCR5, come descritto da *R. Bruno*. Il CCR5 promuove il reclutamento di monociti e macrofagi e la migrazione delle cellule stellate durante il danno epatico. Le cellule stellate che depongono matrice fibrosa nel fegato attivano l'inflammasoma Nalp-3 proprio mediante il CCR5. L'inflammasoma promuove delle citochine infiammatorie e

"Focus sull'impatto prognostico delle diverse metodiche di misurazione della fibrosi"

la piroptosi (un processo di morte programmata differente dall'apoptosi). Il CCR5 gioca un ruolo anche nella flogosi delle epatiti autoimmuni, nello sviluppo dell'epatocarcinoma (un blocco del recettore determina una riduzione dell'incidenza di tumore) e nella reazione di rigetto acuto dopo OLT.

C. Flexner ha presentato i dati più recenti relativi all'utilizzo di farmaci antiretrovirali iniettabili, che potrebbero determinare miglioramenti in termini di aderenza e di qualità della vita.

Secondo un'indagine fra pazienti, il grado di accettabilità è estremamente elevato (lo sceglierebbe più del 60% dei pazienti). Cabotegravir, un analogo di dolutegravir, è formulato in una soluzione di nano-cristalli che consente un elevato accumulo nei tessuti ed è in studio come terapia e come profilassi pre-esposizione.

F. Ceccherini-Silberstein ha presentato una serie di casi clinici di pazienti epatopatici in cui lo sviluppo di resistenza ha determinato fallimento terapeutico. Con i farmaci di prima generazione, telaprevir e boceprevir, l'insorgenza della resistenza determina delle cinetiche di abbattimento della viremia differenti a seconda delle mutazioni. Tali mutazioni, a differenza di quanto ritenuto inizialmente, possono essere persistenti anche a distanza di oltre 100 settimane.

A. Giorgini ha presentato il caso di un uomo cirrotico infettato con HCV genotipo 1a trattato con la combinazione 3D che ha raggiunto la non rilevabilità della carica virale all'ottava settimana. I dati presentati all'AASLD hanno evidenziato che i soggetti più anziani, cirrotici e infettati con genotipo 1a tendono ad avere una negativizzazione della viremia più tardiva senza, tuttavia, perdere efficacia (SVR comunque > 95%).

In campo HIV, le letture di *D. Douek* e di *G. Silvestri* hanno affrontato una tematica di estrema attualità: **i meccanismi di persistenza virale in corso di HAART**, la cui dettagliata analisi è imprescindibile nei modelli di cura *(figura 3)*.

Tramite la quantificazione ed il sequenziamento di HIV nel plasma e nelle diverse sottopopolazioni di CD4, *D. Douek* ha mostrato come i reservoir cellulari di HIV siano diversi in pazienti "controller" rispetto a "non-controller". Nei controller il DNA nei CD4 di memoria centrale (TCM) è più simile al DNA ad alta capacità replicativa; cluster virali difettivi sono invece più frequenti nelle cellule di memoria effettrice, suggerendo come in questi pazienti, le strategie di cura dovrebbero mirare al comparto TCM.

Sempre nell'ottica dell'abbattimento del reservoir virale in corso di HAART, *G. Silvestri* ha mostrato dati sull'utlizzo di IL-21 nella scimmia: IL-21 si associa a ridotta attivazione T-linfocitaria e viremia residua (<3 cp/ml). In un altro

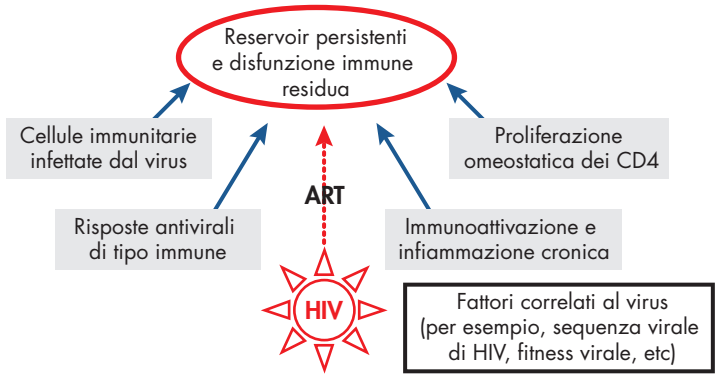
Tabella 1. **Principali metodi non-invasivi per la diagnosi di cirrosi**

Componenti		Eziologia della malattia epatica	Commenti
Imaging			
Ecografia	Nodulazione, ipertensione portale	Tutte	Scarsa sensibilità per i bassi gradi
TC/RM	Nodulazione, ipertensione portale	Tutte	di fibrosi
Fibroscan	Stiffness epatica	Tutte	Cut-off esatti non definitivi
ARFI	Stiffness epatica	Tutte	Validazione in corso
RM-elastografica	Stiffness epatica	Tutte	Non largamente disponibile
Test di fibrosi non-invasivi indiretti sierici			
APRI	AST, piastrine	HBV, HCV	
FIB4	Età, ALT, AST, piastrine	HBV, HCV, NASH	
AST/ALT	ALT, AST,	Tutte	
Forns Index	Età, yGT, colesterolo, piastrine	HBV, HCV	
Test di fibrosi non-invasivi brevettati			
Fibrotest	yGT, epatoglobina, bilirubina, apolipoproteina, A1, α2-macroglobulina	HBV, HCV, NASH, Alcool	
ELF	PIIINP, acido ialuronico, TIMP-1	HBV, HCV, NASH	
Hepascore	yGT, età, bilirubina, sesso, α2-macroglobulina, acido ialuronico	HCV, NASH	
Fibrospect II	Età, yGT, colesterolo, piastrine	HCV	
Fibrom eter	Piastrine, PT-INR, macroglobulina, AST, acido ialuronico, età, urea	HBV, HCV, NASH, Alcool	

Per la valutazione della fibrosi HCV-correlata è possibile anche adottare delle strategie di combinazione di Fibroscan + Ecografia/Fibrotest/Fibrometer oppure APRI + Fibrotest

Adattato da: Tsochatzis. Lancet 2014

Figura 3. **Meccanismi immunologici alla base della persistenza di HIV in corso di terapia antiretrovirale ad alta efficacia (HAART)**



Adattato da G Silvestri – Workshop on Innovation in HIV and Viral Hepatitis, 2015

"I meccanismi alla base della malattia residua da HIV sono molteplici, in parte di pertinenza virale ed in parte di pertinenza dell'ospite"

esperimento, la completa deplezione dei CD8 in scimmie con viremia soppressa dalla HAART si associa ad una ripresa della viremia, senza modificazioni dell'attivazione, indicando il ruolo cruciale dei CD8 nel controllo virologico.

Il workshop si è concluso con una sessione molto interessante dedicata alla medicina di genere, in cui si sono delineati **i meccanismi biologici associati alle diversità di genere in HIV ed HCV**.

Il primo intervento (*A. Ammassari*) ha preso in rassegna una serie di studi da cui è emerso che le differenze di genere nell'ambito di diverse infezioni virali (HIV, HCV, HPV) sono verosimilmente legate al tipo di esposizione, all'infezione (locale o sistemica), alla risposta immunitaria, ai livelli ormonali, nonchè alla composizione della flora batterica.

Per quanto concerne l'infezione da HIV (*G. Marchetti*), sia essa intesa come storia naturale o come trattamento, uomini e donne si caratterizzano per marcate differenze nell'immunità innata e acquisita, con un particolare coinvolgimento delle cellule presentanti l'antigene, della via dei Toll-Like Receptors (TLR) e del sistema degli interferoni, risultando quindi in una diversa (i) attivazione delle cellule T, (ii) velocità di invecchiamento e (iii) tasso di comorbidità. Rispetto agli uomini, inoltre, le donne sembrano avere una concentrazione intracellulare più alta di farmaci antiretrovirali, che sebbene da un lato porti ad un aumento dell'efficacia, dall'altro si traduce in un aumento della tossicità (*S. Bonora*).

Analogamente a quanto osservato per HIV, differenze tra uomini e donne emergono nell'ambito dell'infezione da HCV. In particolare, HCV colpisce molto più la popolazione maschile rispetto a quella femminile, mostrando in quest'ultimo gruppo un maggior tasso di eliminazione spontanea del virus e una più lenta progressione della malattia epatica, probabilmente come conseguenza della particolare condizione ormonale (*E. Villa*).

Come logico, la presenza contemporanea delle due infezioni HIV e HCV determina un diverso decorso clinico tra i due sessi (*G. Taliani*).

Sebbene, infatti, le donne coinfette abbiano un profilo clinico e virologico migliore, con un più basso grado di fibrosi, sono anche coloro che manifestano un più alto tasso di eventi avversi durante il trattamento per l'epatite, rispetto alla controparte maschile.

Va tuttavia sottolineato che la maggioranza degli studi clinici, sia in ambito HIV sia HCV, non tiene conto della componente femminile della popolazione, che solitamente non supera il 30%, lasciando quindi ancora un grosso punto di domanda su quali realmente siano gli effetti dei farmaci in questo gruppo.

Francesca Ceccherini-Silberstein
Università degli Studi di Roma Tor Vergata
Giulia Marchetti
Università degli Studi di Milano
Roberto Rossotti
Ospedale Niguarda Ca' Granda, Milano

Per approfondire le tematiche presentate al Workshop e scaricare le presentazioni, vai all'indirizzo: http://www.innovation2015.it/pages/webRepository/

Studio ATLAS: update a 48 settimane

Nel campo della gestione clinica long term del paziente con infezione da HIV, negli anni più recenti si è posto un crescente interesse nella ricerca di regimi di semplificazione volti a migliorare il profilo di tollerabilità degli schemi di terapia antiretrovirale, pur mantenendo una pari efficacia.

Nell'ambito degli studi di duplice terapia rientra lo studio ATLAS-M (ATazanavir and LAmivudine Simplification study - Multicentric) che, basato sui promettenti risultati dello studio pilota (ATLAS) (1), ha lo scopo di valutare la non inferiorità a 48 settimane della semplificazione ad atazanavir/ritonavir (ATV/r) e lamivudina (3TC) versus il mantenimento di un regime standard con ATV/r + 2 inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTI).

Riportiamo i risultati preliminari di 48 settimane di follow up in analisi ITT.

Lo studio è un trial clinico di fase IV, randomizzato, open label, multicentrico condotto su pazienti HIV positivi in trattamento antiretrovirale con ATV/r + 2 NRTI da almeno tre mesi con stabile soppressione virologica e buon compenso immunologico in assenza di precedenti fallimenti virologici a regimi contenenti PI e/o 3TC. Al basale i pazienti sono stati randomizzati a semplificare ad ATV/r (300/100 mg qd) + 3TC (300 mg qd) (braccio 1) oppure a proseguire con i tre farmaci in atto (braccio 2).

"Dimostrata la non inferiorità terapeutica della semplificazione ad ATV/r + 3TC rispetto alla triplice terapia in pazienti virosoppressi"

Risultati

Al momento dell'analisi, sono stati arruolati 178 pazienti (90 al braccio 1 e 88 al braccio 2).

Le caratteristiche demografiche e viroimmunologiche basali *(tabella 1)* non differivano nei due bracci.

La proporzione di pazienti liberi da fallimento terapeutico a 48 settimane è mostrata in *figura 1*.

Il fallimento terapeutico è stato osservato in 3 (3%) pazienti nel braccio 1 e in 9 (8%) pazienti nel braccio 2 (braccio 1 versus 2: differenza +10.5%, 95% CI +0.03/+21).

Il fallimento virologico si è osservato in sette pazienti: due nel braccio 1 e cinque nel braccio 2 *(tabella 2)*.

A 48 settimane, in entrambi i bracci di studio si è osservato un incremento dei linfociti CD4, risultato, tuttavia, superiore per il braccio 1 (+79 versus +24 cellule/mmc, p=0.088).

Anche la funzionalità renale ha presentato un significativo miglioramento nel braccio 1 (cambiamento medio di GFR stimato mediante formula MDRD +1 versus -4 ml/min/1.73 m^2, p=0.014).

Per quanto riguarda il profilo lipidico, si è osservato un aumento maggiore del colesterolo totale (+18 versus -6 mg/dl, p<0.001), HDL (+5 vs +0 mg/dl, p<0.001) e LDL (+11 versus -4 mg/dl, p=0.001) nel braccio di duplice terapia rispetto al braccio di controllo, senza tuttavia alterazione dei trigliceridi né del rapporto colesterolo totale/HDL e HDL/LDL.

Tabella 1. **Caratteristiche della popolazione al basale (n=178)**

	ATV/r + 3TC (braccio 1) n= 90	ATV/r + 2 NRTI (braccio 2) n= 88	P
Età, anni*	42 (35-48)	42 (34-47)	0.947
Sesso maschile	74 (82.2)	71 (80.7)	0.943
Uso droghe endovenose	3 (3.3)	7 (8.0)	0.209
Coinfezione HCV	8 (8.9)	10 (11.4)	0.765
Pregressi eventi AIDS	12 (13.5)	10 (11.4)	0.864
Anni da diagnosi HIV*	3.6 (3.2-7.6)	4.4 (1.8-9.0)	0.261
Anni da inizio prima cART*	2.4 (1.5-4.1)	1.9 (1.4-4.7)	0.701
Linea terapeutica*	2 (1-3)	2 (1-2)	0.772
Mesi da inizio-ultimo regime*	25.0 (14.7-39.2)	21.6 (14.3-41.8)	0.580
Backbone pre-basale contenente TDF	75 (83.3)	77 (87.5)	0.565
CD4 al nadir, cellule/mmc*	274 (125-370)	259 (154-352)	0.908
CD4 basali, cellule/mmc*	583 (450-709)	597 (471-727)	0.672

Note: valori espresso come n (%) ad eccezione di *mediana (range interquartile, IQR).
Abbreviazioni: ATV/r, atazanavir/ritonavir; 3TC, lamivudina; NRTI, inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa; HCV, virus dell'epatite C; cART, combination Antiretroviral Therapy; TDF, tenofovir

"Confermato anche il profilo di buona tollerabilità e sicurezza"

Conclusioni

I dati preliminari dell'analisi ad interim a 48 settimane suggeriscono la non inferiorità della semplificazione terapeutica ad ATV/r + 3TC rispetto alla triplice terapia. La terapia di semplificazione mostra un maggiore impatto sul recupero immunologico ed una riduzione della tossicità renale rispetto al regime di controllo.
Per quanto concerne il profilo lipidico, l'aumento del colesterolo totale e LDL è controbilanciato dall'aumento dell'HDL senza alterazione dei rapporti colesterolo totale/HDL e HDL/LDL, direttamente correlati al rischio cardiovascolare.
Il quadro degli eventi avversi clinici o laboratoristici suggerisce, infine, una buona tollerabilità e sicurezza della terapia di semplificazione.

Simona Di Giambenedetto
Istituto di Clinica di Malattie Infettive, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Figura 1. **Fallimento terapeutico (Analisi ad interim ITT)**

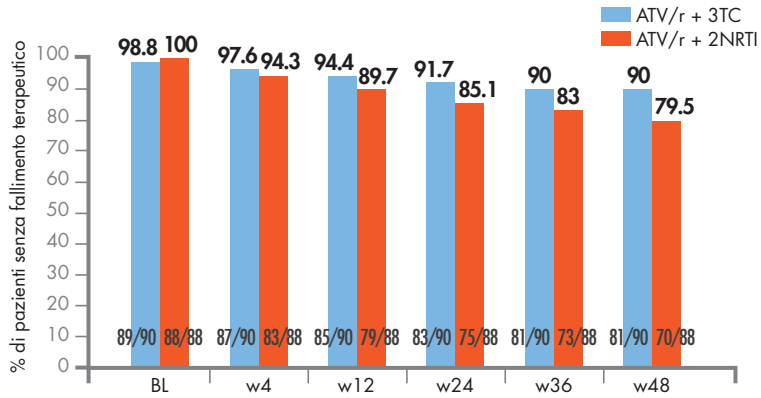


Tabella 2. **Andamento viro-immunologico nei pazienti falliti**

ID		VL (copie/ml)	CD4 (cellule/mmc)	Commenti
Braccio dual therapy				
40	BL	1.452	904	VF al basale, prima della semplificazione
164	W12	64	606	VF con bassa VL (64 e 248 copie/ml); dopo re-intensificazione con TDF, VL successiva 83 copie/ml, quindi <40 copie/ml
Braccio triplice terapia				
85	W24	16.667	435	Follow-up successivo non disponibile
137	W36	2.797	626	VL < 50 copie/ml senza modifica trattamento
168	W36	1.854	597	VL < 50 copie/ml senza modifica trattamento
23	W48	26.720	305	VL < 50 copie/ml senza modifica trattamento
107	W48	99.999	349	Perso in seguito al follow-up

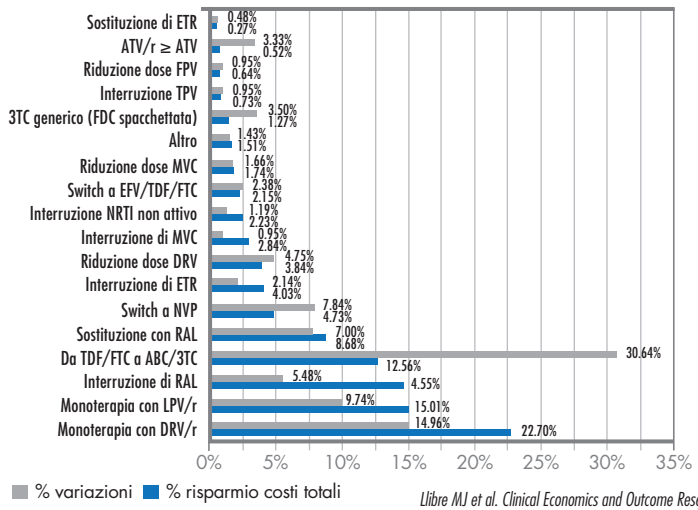
Riferimenti bibliografici:
1. Di Giambenedetto S, Fabbiani M, Colafigli M, et al. Safety and feasibility of treatment simplification to atazanavir/ritonavir + lamivudine in HIV-infected patients on stable treatment with two nucleos(t)ide reverse transcriptase inhibitors + atazanavir/ritonavir with virological suppression (Atazanavir and Lamivudine for treatment Simplification, AtLaS pilot study). *J Antimicrob Chemother. 2013. Jun; 68(6):1364-72.*

Sostenibilità della terapia antiretrovirale

In tutto il mondo e, in particolare, nei paesi industrializzati la spesa sanitaria totale tende a crescere a tassi superiori rispetto a quelli dell'economia reale nel suo complesso.
Fenomeni demografici ed epidemiologici (aumento dell'età media e delle patologie cronico-degenerative che determinano aumento della domanda di assistenza sociosanitaria e di long-term care), assieme ai processi di innovazione tecnologica (tra i quali i nuovi farmaci assumono certamente un ruolo importante), sono i principali fattori responsabili di questa situazione. Le proiezioni sviluppate dalle principali istituzioni internazionali (Fondo Monetario Internazionale, Commissione Europea, OCSE, ecc), stimano una crescita della quota percentuale della spesa sanitaria rispetto al prodotto interno fino al 40 – 60% nei prossimi quarant'anni (1-3).
La sfida del prossimo futuro sarà, quindi, quella di garantire la sostenibilità economica e finanziaria della sanità pubblica senza pregiudicare la qualità delle cure erogate e l'equità nell'accesso.
L'HIV/AIDS è oggi una malattia cronica: i pazienti hanno ormai raggiunto aspettative di vita simili a quelle della popolazione generale. I costi della malattia sono però ancora oggi estremamente elevati, in particolare per quanto riguarda i farmaci.

Figura 1. **Misure di risparmio economico per ridurre l'impatto economico della prescrizione di ARV, il punto di vista spagnolo**

Nel 2012 le Unità Operative di HIV sono state costrette a ridurre velocemente i budget per i farmaci antiretrovirali dell'11%.



Llibre MJ et al. Clinical Economics and Outcome Research 2013

"In numerosi paesi sono stati condotti esperienze e simulazioni di impatto sul budget di regimi LDR"

Le esperienze condotte

Un lavoro pubblicato su *Lancet Oncology* qualche anno fa (4) mostrava come l'HIV/AIDS fosse la terza patologia per costi totali/anno, ma la prima per costi relativi al trattamento farmacologico (circa due terzi del totale). La domanda che oggi ci stiamo ponendo è: "Sarà possibile continuare a trattare i pazienti HIV-positivi con meno risorse a disposizione, garantendo la qualità delle cure e tenendo conto che i casi aumenteranno?". In estrema sintesi le strade che abbiamo davanti sono due: razionamento o razionalizzazione. Un primo esempio di razionamento, sono state le indicazioni del London Consortium nel 2011 (5), che limitano la libertà del prescrittore.
Un secondo esempio di razionamento, accompagnato però, da un pensiero di razionalizzazione che prevedeva l'utilizzo di alcuni regimi a minor numero di farmaci (strategia che abbiamo imparato a conoscere come LDR, Less Drug Regimen), è stato quello spagnolo (*figura 1*) (6). Partendo dal presupposto che regimi a minor numero di farmaci possano garantire una riduzione di tossicità, accompagnata a una riduzione dei costi, in Italia, negli ultimi anni sono state condotte diverse esperienze e simulazioni di impatto sul budget (BIM, Budget Impact Model) di regimi LDR.
In uno di questi (7), condotto sulla casistica dei pazienti lombardi, è stato dimostrato come l'utilizzo di regimi LDR potrebbe determinare un risparmio di costi tra 12 e 24 milioni di euro nel primo anno, con risparmio cumulato variabile tra i 48 e 145 milioni di euro nei successivi cinque anni. Questo, però, in linea teorica su una modellistica e quindi non sempre replicabile

nella realtà clinica. Mancava alla base uno studio, condotto sulla realtà italiana che potesse dimostrare la reale efficacia a lungo termine di una simile strategia.

"Dallo studio ATLAS di semplificazione ad atazanavir/r + lamivudina una volta al giorno emerge il vantaggio di questa strategia in termini di risparmio dei costi"

Lo studio ATLAS

Recentemente sono stati pubblicati i risultati a 144 settimane dello studio ATLAS di semplificazione ad atazanavir/r + lamivudina una volta al giorno (8) e sono stati presentati i risultati a 48 settimane dello studio ATLAS-Multicentrico, che Simona Di Giambenedetto ha commentato nelle pagine precedenti.

Dal punto di vista di risparmio sui costi, e conseguente impatto sul budget, è evidente che una strategia di questo tipo è estremamente vantaggiosa e in grado di liberare importanti risorse, tanto più che l'"accoppiata" con lamivudina prevede l'utilizzo di un farmaco oggi genericato.

Senza pretendere di realizzare analisi farmaco-economiche sofisticate, ma considerando i soli costi di terapia farmacologica, sulla base dei parametri del PDT 2015 di Regione Lombardia, il costo mensile di una terapia con lamivudina + atazanavir/ritonavir sarebbe di 383.68 euro vs, per esempio, i 526.99 euro di una triplice con abacavir/lamivudina + efavirenz. Sta ora ad ognuno di noi valutare nella propria casistica se ci siano pazienti ai quali potremmo proporre "serenamente" una tale strategia e, quindi, liberare risorse, per trattare al meglio altri pazienti qualora avessero bisogno di terapie "più costruite".

Massimo Medaglia[1], Giuliano Rizzardini[2]
[1]Dipartimento Farmaceutico,
[2]Dipartimento di Malattie Infettive,
Ospedale L. Sacco, Milano

Riferimenti bibliografici:

1. Clements B, et al. The economics of public health care reform in advanced and emerging economies. *International monetary fund, Washington DC. 2012.*
2. OECD. Projecting Oecd health and long-term care expenditures: what are the main drivers? *Economics department working papers, 2006; no. 477.*
3. OECD. Value for money in health spending, Oecd Health Policy Studies. *Paris. 2010.*
4. Sullivan R, et al. Delivering affordable cancer care in high-income countries. *Lancet Oncol 2011; 12:933-980.*
5. Foreman C, et al. Maintaining cost-effective access to antiretroviral drug therapy through a collaborative approach to drug procurement, consensus treatment guidelines and regular audit: the experience of London HIV commissioners and providers Sex Transm *Dis 2012; 88:112-115.*
6. Llibre MJ, et al. Cost-cutting measures to reduce the antiretroviral prescription bill under an urgent government requirement due to the economic crisis. A Spanish view. *Clinical Economics and Outcome Research 2013; 5: 215-221.*
7. Restelli U, et al. Health technology assessment in the HIV setting: the case of monotherapy. *New Microbiologica, 2014; 37,247-261.*
8. Mondi A, et al. Efficacy and safety of treatment simplification to atazanavir/ritonavir and lamivudine in HIV-infected patients with virological suppression: 144 week follow-up of the AtLaS pilot study. *J. Antimicrob. Chemother. 2015 First published online: February 26, 2015.*

STRIBILD®

elvitegravir 150mg/ cobicistat 150mg/ emtricitabina 200mg/ tenofovir disoproxil fumarato 300mg compresse

STR

MADE WITH TRUVADA®

EVIPLERA®

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

Depositato presso AIFA in data 28/02/14

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