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
GIUGNO 2015 ANNO 16

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

La malattia cardiovascolare in HIV

EDITORIALE
Disponibilità dei nuovi DAA contro l'HCV: il percorso dell'AIFA nel processo decisionale e autorizzativo
pagina 7

EPATITI
La gestione del malato con epatite cronica C nell'era della terapia IFN-free
pagina 33

VACCINAZIONI E HIV
Vaccinazioni anti varicella ed herpes zoster virus
pagina 36

CONGRESS REPORT
Conference of Retroviruses and Opportunistic Infections Seattle 2015
pagina 45

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.

Disp. AIFA in data 04.03.10

Editoriali *pag. 5*

La malattia cardiovascolare in HIV
Mauro Moroni

Cresce il numero di terapie anti-HCV: efficacia nelle epatopatie più avanzate e probabile riduzione dei costi
Mario Rizzetto

Disponibilità in terapia dei nuovi antivirali diretti contro l'HCV: il percorso dell'AIFA nel processo decisionale e autorizzativo
Luca Pani, Simona Montilla

Percorsi ragionati HIV *pag. 10*

Il "fenomeno" della malattia cardiovascolare in HIV
Giovanni Guaraldi, Marcella Manicardi

La stenosi carotidea nei pazienti HIV-positivi
Paolo Maggi, Francesco Perilli, Giuseppe Bruno

L'ipertensione e l'infezione da HIV
Giuseppe De Socio, Giuseppe Schillaci

La trombosi venosa
Umberto Russo

La gestione dell'infarto miocardico acuto
Alberto Margonato, Antonella Castagna, Simona Bossolasco

Percorsi ragionati Virus Epatitici *pag. 26*

Le differenze di genere nelle epatiti virali
Veronica Bernabucci, Erica Villa

L'epidemiologia dell'infezione da HCV in Italia ai giorni odierni
Angelo Andriulli

Il paziente con epatite virale e steatosi
Elisabetta Bugianesi

La gestione del malato con epatite cronica C nell'era della terapia IFN-free
Alessia Ciancio

Vaccinazioni *pag. 36*

Vaccinazioni anti varicella ed herpes zoster virus
Norberto Cesarani

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

OPTIPRIM ANRS 147. Confronto tra un regime potenziato di terapia a cinque farmaci e uno schema standard a tre farmaci per il trattamento dell'infezione primaria da HIV-1
Commento di Luca Meroni

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

Update post EASL sulla terapia dell'HCV
Alessia Ciancio, Mario Rizzetto

Congress report *pag. 45*

Conference of Retroviruses and Opportunistic Infections - Seattle, February 23-26, 2015
Stefano Rusconi

Highlights *pag. 48*

10 anni di tenofovir/emtricitabina
Sergio Lo Caputo

www.readfiles.it

ReAd files

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

TRIMESTRALE DI AGGIORNAMENTO MEDICO
GIUGNO 2015 - ANNO 16

ISBN: 9788899343019

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.

La **malattia cardiovascolare** in HIV

Immunoattivazione, infiammazione cronica, traslocazione microbica, carica virale residua, riattivazione nei santuari sono questi oggi i punti interrogativi e le problematiche di base della ricerca patogenetica avanzata.
A fronte di farmaci di sicura efficacia e in grado di garantire la soppressione della replicazione virale in oltre il 95% dei soggetti trattati e aderenti, rimane un "delta" di morbilità e mortalità a sfavore dei soggetti HIV+.
Le curve di sopravvivenza iniziano a divergere attorno ai 45-50 anni di età e le divergenze aumentano progressivamente con il tempo.
Si assiste ad un "ritorno" delle infezioni opportunistiche, dalla PCP alla criptococcasi cerebrale alle micobatteriosi atipiche, ed anche del Sarcoma di Kaposi. Si tratta tuttavia di eventi legati al fenomeno, sicuramente preoccupante, dei cosiddetti "late presenters", soggetti ignari del proprio stato di sieropositività, mai trattati, riconosciuti tali all'atto del primo evento definente AIDS.
La morbilità e mortalità non è strettamente correlata ai classici eventi "definenti AIDS". Tra le principali cause di incremento di morbilità e mortalità nella popolazione con HIV figurano le patologie cardio-vascolari. Le ricerca italiana è stata ed è protagonista in questi settori, imponendo la rilevanza dei problemi sia nell'attuale stato dell'arte sia nella prospettiva dell'incredibile invecchiamento della popolazione.
I risultati ottenuti, aspetto di prestigiose pubblicazioni, sono stati sorprendenti sul piano epidemiologico per le dimensioni del problema; metodologico, con la messa a punto delle procedure diagnostiche più efficaci; patogenetico, con la particolare enfasi sottolineata a carico dello stato di infiammazione cronica; e, infine, interventistico.
Il presente fascicolo vuole offrire alcune "messe a punto sui momenti patogenetici di maggior peso nella patogenesi degli incidenti cardiovascolari.
I contributi si propongono di fornire indicazioni pratiche e di semplice applicazione, estese dalla periodica misurazione della pressione arteriosa, mediamente più elevata nella popolazione con HIV a procedure diagnostiche più sofisticate.
Sono stati presi in considerazione solo alcuni particolare aspetti paradiagnostici, affrontati sotto il profilo dell'attuale "stato dell'arte", sia nella descrizione di casi clinici pertinenti e particolarmente istruttivi. Si tratta di "casi" autentici e che ripetutamente giungono sulla scrivania degli ambulatori.
L'ipertensione rappresenta sicuramente la variabile patogenetica favorente gli incidenti vascolari più rappresentata ed il suo ruolo è destinato ad aumentare con l'incremento dell'età media della popolazione HIV+. Il controllo dello stato primario è una prassi di altissima resa.
La Ricerca nazionale ha fortemente contribuito a modificare le conoscenze sulla stenosi carotidea, spostando radicalmente l'attenzione da un processo degenerativo alla descrizione di quadri istologici compatibili con componenti infiammatorie. La rilevanza del dato è di straordinaria importanza e ricca di ricadute assistenziali di notevole peso.
L'infarto miocardico acuto (IMA) è la prima causa di morte nella popolazione generale. Di non univoca interpretazione sono i dati relativi alle persone con HIV. Le variabili restano numerose e non del tutto chiarite. Ai più classici fattori di rischio, presenti anche nella popolazione generale, si sommano il ruolo dei farmaci e lo stato di infiammazione cronica e immunoattivazione.
Il contributo dell'IMA evidenzia l'assoluta rilevanza della diagnosi precoce e del fattore tempo e ci impone, da parte dell'infettivologia, una costante attenzione ai sintomi più precoci.
Il fascicolo è pertanto dedicato ad alcuni spetti del più grande tema della patologia cardio-vascolare nei pazienti HIV+. Come tale, meritava un inquadramento che conferisse unitarietà ai contributi, rivisitati alla luce della diagnosi precoce, epidemiologia, patogenesi e prevenzione. Il Prof. G. Guaraldi se ne è fatto carico con la consueta professionalità e competenza e di ciò gli siamo grati.

Mauro Moroni

Cresce il numero di **terapie anti-HCV: efficacia** nelle epatopatie più avanzate e **probabile riduzione** dei costi

L'arsenale terapeutico italiano contro l'epatite C è decisamente rinfrancato. Dopo sofosbuvir e simeprevir, tra aprile e maggio sono divenuti disponibili nel prontuario terapeutico nazionale daclatasvir, sofosbuvir/ledipasvir e paritaprevir/r/ombitasvir + dasabuvir. Si è inoltre consolidata l'efficacia della combinazione di grazoprevir con elbasvir, che rimane in attesa della registrazione nei prossimi mesi e di un nome commerciale forse stravagante come quello dei suoi competitori.
Sofosbuvir/ledipasvir, paritaprevir/ombitasvir/r + dasabuvir e la prossima pillola di grazoprevir/elbasvir provvedono da soli una valida terapia, mentre daclatasvir e l'ormai veterano simeprevir sono due "battitori liberi", che necessitano della combinazione con altri farmaci.

L'ultimo congresso dell'Associazione Europea per lo Studio del Fegato (EASL) ha consacrato l'uso dei nuovi antivirali anche nelle epatopatie più gravi. La combinazione sofosbuvir/ledipasvir o daclatasvir/RBV ha indotto l'eliminazione dell'HCV in oltre il 90% dei pazienti con cirrosi HCV1/HCV4 di classe B o C secondo Child-Pugh; buoni riscontri "virologici" anche nelle forme decisamente scompensate. Gli eccellenti risultati aprono la strada all'uso routinario dei nuovi farmaci nelle epatopatie clinicamente avanzate, fin qui escluse dall'accesso alla terapia.
Rimane ancora un'incognita se ed in quanti pazienti l'eliminazione dell'HCV potrà arrestare o migliorare il decorso della malattia ormai grave. Nondimeno i dati preliminari indicano che in parte dei pazienti che eliminano il virus, il quadro clinico riprende rapidamente ed è di conforto l'analogia con l'epatite B, dove l'uso degli antivirali ha portato in molti casi al miglioramento clinico-biochimico delle cirrosi compensate, alla rimozione dalla lista trapianti ed alla regressione della fibrosi in qualche anno. È verosimile dunque che l'indicazione terapeutica venga estesa alle epatopatie avanzate e scompensate sulla spinta dei nuovi dati EASL e dell'emotività legata ad una malattia terminale; ciò porterà ad una revisione delle priorità terapeutiche AIFA.

Il cerchio si va dunque chiudendo. Sulla carta è disponibile ora in Italia l'intero manipolo di mirabolanti farmaci che permettono di curare virtualmente ogni forma di epatite cronica C, se propriamente mirati al genotipo virale, al fallito trascorso terapeutico, alla situazione clinica individuale.
Rimane il formidabile nodo del reperimento delle risorse. Le difficoltà di accesso alla terapia sono puntualizzate in questo numero di ReAd Files nell'editoriale del dottor Luca Pani e della dottoressa Simona Montilla, che illustra l'attenzione e gli sforzi prestati dall'AIFA al problema dell'epatite C. Il problema generato dall'epatite C è verosimilmente solo un anticipo. Come scrive il dottor Pani, con l'avvento di nuove sofisticate ed efficaci terapie in più campi della medicina, il livello dei prezzi dei nuovi farmaci contro l'HCV non rappresenta un fatto isolato ma rischia di trasformarsi in una nuova regola che minaccia la sostenibilità del welfare e la sua capacità di assicurare farmaci innovativi.
È nondimeno probabile che l'entrata nell'arena di tre nuovi farmaci competitori porti ad una riduzione dei costi, permettendo la terapia con un più estensivo uso in tutti i contesti clinici di epatopatia fibrotica, compensata e scompensata.

Mario Rizzetto

Disponibilità in terapia dei **nuovi antivirali diretti contro l'HCV:** il percorso dell'AIFA nel **processo decisionale e autorizzativo**

L'avvento in terapia, nel corso del 2014, dei nuovi farmaci per il trattamento dell'epatite cronica C ha rappresentato un unicum in termini di offerta clinica poiché queste nuove molecole costituiscono una svolta terapeutica storica nell'eradicazione della patologia in esame. Al tempo stesso, gli elevati costi per terapia proposti dalle aziende produttrici hanno generato un caso esemplare di difficoltà di accesso alle terapie innovative e di sostenibilità dei servizi sanitari aprendo un ampio dibattito sull'equità di prezzo dei farmaci (fair price).

Sofosbuvir, inibitore della polimerasi virale NS5b, è stato il primo dei nuovi farmaci DAA (Direct-Acting Antiviral Agents) ad aver completato i programmi di sperimentazione clinica e ad aver ottenuto l'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC). Tuttavia l'elevata proposta di prezzo del farmaco, con costi-terapia oscillanti in Europa in un intervallo compreso tra 50.000 e 60.000 euro per paziente per 12 settimane di trattamento, ha generato quello che è stato definito globalmente "il caso sofosbuvir", evidenziando nuove problematiche di accesso ai farmaci ripetutamente oggetto nell'ultimo anno di attenzione in numerosi paesi dell'Unione europea.

L'accesso al trattamento con i nuovi farmaci contro l'epatite C interessa, infatti, milioni di pazienti europei, e costituisce una priorità e una domanda di salute pubblica in Europa. Per questo sia il Parlamento di Strasburgo, sia i diversi tavoli e gruppi di lavoro europei hanno affrontato il tema dei costi di queste terapie, analizzando competenze e strumenti a disposizione degli Stati membri e della Comunità europea atti a favorire, da un lato, l'accesso ai nuovi farmaci e, dall'altro, la sostenibilità delle cure. Il livello dei prezzi dei nuovi farmaci anti-epatite C sfortunatamente non rappresenta, infatti, un caso isolato bensì rivela l'anticipazione di una tendenza che è stata argomento di specifico dibattito sull'innovazione terapeutica nell'ambito della riunione informale del Consiglio dei Ministri della Salute durante il semestre di Presidenza italiana. Una tendenza futura che rischia di trasformarsi in nuova regola - ne sono altri esempi, infatti, i costi di alcuni farmaci di recente autorizzazione in campo oncologico e per la cura di malattie rare - in grado di minacciare la capacità dei sistemi sanitari in Europa di assicurare l'accesso alle terapie per patologie gravi.

Consapevole della rilevanza di questi nuovi medicinali e cosciente di queste criticità, durante la negoziazione di sofosbuvir, l'AIFA ha preso in considerazione sin dall'inizio l'aspetto dei costi, anticipando come la fissazione del prezzo di questa terapia avrebbe poi influenzato anche i costi degli altri farmaci che erano in corso di registrazione presso l'EMA (European Medicine Agency) per la medesima patologia, sia perché sofosbuvir avrebbe rappresentato il primo riferimento di prezzo sia per gli effetti degli sconti prezzo volume e della competitività che si sarebbe generata sul mercato.

A tal fine è stata adottata, in accordo con il Ministro della Salute, una procedura straordinaria che ha riunito gli organismi consultivi dell'Agenzia - la Commissione Tecnico Scientifica (CTS) e il Comitato Prezzi e Rimborso (CPR) - per la prima volta in seduta unificata e in sedute dedicate, e costituendo un tavolo di confronto permanente che favorisse un dialogo pubblico e trasparente con i principali attori coinvolti, con l'obiettivo di porre le basi per un piano ambizioso, volto all'eradicazione dell'epatite C nei prossimi 6-8 anni.

Il Tavolo Tecnico, istituito a marzo 2014, è stato costituito da rappresentanti delle Istituzioni (Ministero della Salute, ISS, CNT e AGENAS) e delle Regioni (Toscana e Veneto), da clinici ed esperti dell'accademia, degli IRCCS e delle società scientifiche (AISF e SIMIT) e da associazioni di pazienti (EPAC). Tra gli argomenti discussi è emersa come esigenza prioritaria quella di individuare una stima dei pazienti eleggibili alla terapia, anche ai fini della quantificazione dell'impatto di spesa sul budget del Servizio sanitario nazionale (SSN), derivante dall'ammissione alla rimborsabilità di questi medicinali. A seguire è stato ipotizzato un processo di modulazione di accesso alla terapia, trattando in via prioritaria i pazienti in base ad un criterio di urgenza clinica, attraverso la definizione di criteri condivisi tramite cui ottenere il massimo beneficio, garantendo l'equità e l'omogeneità di accesso e mantenendo al contempo la sostenibilità del sistema. In particolare, soprattutto considerando l'insieme delle opzioni terapeutiche progressivamente disponibili, è stato proposto di procedere ad una pianificazione nel lungo periodo dell'accesso alle terapie in maniera da assicurare nel tempo il trattamento a tutti i soggetti affetti da infezione cronica da HCV. Sulla base di queste considerazioni, sono state individuate le principali categorie cliniche con urgenza al trattamento nel corso di un arco temporale di 12-18 mesi.

La strategia proposta è stata, quindi, valutata durante la riunione congiunta straordinaria di CTS e CPR che, sulla base

delle evidenze disponibili e delle informazioni raccolte durante specifiche audizioni, hanno concordato una strategia di accesso prioritario al trattamento, individuando le seguenti categorie di soggetti affetti da epatite cronica HCV-relata:

1. *Pazienti con recidiva di epatite dopo trapianto di fegato con fibrosi METAVIR ≥2 (o corrispondente Ishak);*
2. *Pazienti In lista per trapianto di fegato;*
3. *Pazienti con cirrosi con MELD <25 e/o con HCC (passibile di terapie resettive chirurgiche o loco-regionali) non candidabili a trapianto epatico nei quali la malattia epatica sia determinante per la prognosi;*
4. *Pazienti con epatite cronica con gravi manifestazioni extra-epatiche HCV-relate (sindrome crioglobulinemica con danno d'organo, sindromi linfoproliferative a cellule B);*
5. *Epatite cronica dopo trapianto di organo solido o di midollo con fibrosi METAVIR ≥2 (o corrispondente Ishak);*
6. *Epatite cronica con fibrosi METAVIR ≥3 (o corrispondente Ishak).*

Tale strategia, che si è avvalsa del contributo tecnico scientifico dei rappresentanti della società scientifica AISF, prevede di trattare inizialmente i pazienti che presentano danno epatico significativo e nei quali è previsto di ottenere un beneficio clinico rilevante, per procedere a trattare progressivamente gli altri soggetti, tenendo conto del quadro clinico in base alle urgenze definite dal Tavolo Tecnico.

Nel frattempo, per rendere prontamente disponibile il medicinale ai pazienti affetti da epatite C nei casi più urgenti, indipendentemente dall'attività di negoziazione del prezzo del medicinale, è stata concordata con la ditta titolare di AIC di sofosbuvir l'attivazione di una procedura di fornitura gratuita del farmaco per 1.200 pazienti, secondo le modalità di "uso compassionevole" previste dal D.M. 8 maggio 2003, in base ai seguenti criteri di urgenza clinica:

1. *Pazienti con recidiva severa di epatite dopo trapianto di fegato (epatite fibrosante colestatica o epatite cronica con grado di fibrosi >F2 METAVIR);*
2. *Pazienti con cirrosi scompensata in lista per trapianto epatico (MELD <25);*
3. *Pazienti con carcinoma epatocellulare rientrante nei criteri di Milano (presenza di singolo nodulo di diametro <5 cm. oppure una neoplasia multifocale limitata ad un massimo di tre noduli, ciascuno di diametro non superiore a 3 cm., assenza di localizzazioni tumorali extraepatiche e assenza di invasione vascolare neoplastica dei rami venosi intraepatici o extraepatici);*
4. *Pazienti con carcinoma epatocellulare non trattabile con altre metodiche radicali (resezione chirurgica o radiofrequenza);*
5. *Pazienti con rischio di progressione neoplastica durante l'attesa in lista sufficientemente basso e tale da poter garantire un tempo di permanenza in lista di attesa congruo con la possibilità di ottenere il maggior beneficio dalla terapia antivirale (almeno 3 mesi).*

La stessa strategia è stata in seguito utilizzata anche per la combinazione paritaprevir/r-ombitasvir e dasabuvir per i pazienti ineleggibili o intolleranti a terapia a base di interferone appartenenti alle seguenti categorie:

1. *Recidiva di epatite dopo trapianto di fegato (epatite colestatica fisbrosante o epatite cronica con fibrosi METAVIR F0-2);*
2. *Cirrosi compensata (Child-Turcotte-Pugh score A) in assenza di comorbidità significative;*
3. *Epatite cronica con fibrosi METAVIR F3 in pazienti non rispondenti a duplice terapia (Peg-IFN + RIBA);*
4. *Epatite cronica con manifestazioni extra-epatiche HCV-relate clinicamente rilevanti (es. crioglobulinemia sintomatica da moderata a severa o sindrome linfoproliferativa), a prescindere dal grado di fibrosi.*

L'attivazione di questi programmi di "uso compassionevole" ha permesso di trattare più di 2.000 pazienti gravi fino al completamento delle diverse procedure di negoziazione. L'iter negoziale di sofosbuvir si è concluso il 29 settembre 2014 e con la Determina AIFA del 12 novembre 2014 è stato ammesso a rimborso da parte del SSN per le sei categorie di pazienti succitate.

Successivamente, sono state completate le negoziazioni degli altri medicinali: simeprevir, daclatasvir, l'associazione fissa ledipasvir/sofosbuvir e quella interferon free paritaprevir/r-ombitasvir e dasabuvir. In particolare, l'accordo raggiunto

sul prezzo e la rimborsabilità di simeprevir ha rappresentato una novità per il Sistema sanitario nazionale, poiché al fine di garantire la sostenibilità economica, il relativo accordo è stato basato su una procedura di de-listing di un altro farmaco anti-epatite C, telaprevir, prodotto dalla medesima azienda produttrice. Quindi, sempre garantendo la continuità terapeutica dei pazienti già in trattamento, telaprevir è stato escluso dalla lista di rimborsabilità, mentre le risorse restanti ad esso destinate sono state reindirizzate ai nuovi trattamenti con simeprevir senza costi aggiuntivi per il SSN, permettendo di trattare i pazienti con il farmaco che ha dimostrato un migliore profilo di efficacia e sicurezza e di utilizzare in maniera più efficiente le risorse economiche per la terapia con il miglior rapporto costo-beneficio.

Ma, nonostante gli esiti delle procedure negoziali abbiano prodotto prezzi finali e costi medi di terapia competitivi rispetto al resto d'Europa, l'impatto di spesa dei farmaci anti-epatite C per il Servizio sanitario italiano rimane straordinariamente elevato, ammontando a oltre 850 milioni di euro nel periodo 2013-2016, includendo anche la spesa per gli inibitori di proteasi di prima generazione (telaprevir e boceprevir).

Questo impatto di spesa ha, quindi, comportato la necessità di modificare il quadro normativo che fissa i tetti di spesa sulla farmaceutica, introducendo un emendamento alla Legge di Stabilità 2014, attraverso cui il Ministro della Salute ha ottenuto l'allocazione di un miliardo di euro per il biennio 2015-2016 nel Fondo dei famaci innovativi, con l'obiettivo di dare inizio ad un programma di eradicazione dell'epatite C in Italia.

L'impatto clinico e, inevitabilmente, quello economico delle terapie anti-HCV hanno come discriminante principale la corretta selezione del paziente. Di conseguenza, tutti i nuovi farmaci per il trattamento dell'epatite C sono stati sottoposti a monitoraggio continuo, per valutarne l'efficacia terapeutica e i rapporti rischio-beneficio e costo-beneficio nel contesto di utilizzo della pratica clinica reale, attraverso un Registro di monitoraggio comune, progettato in collaborazione con gli esperti del settore.

La precisa identificazione di criteri di severità di malattia e dell'assenza di controindicazioni o comorbidità significative ha come obiettivo quello di garantire un accesso alla terapia omogeneo sul territorio nazionale, attraverso l'affidamento della selezione del paziente e della prescrivibilità delle nuove terapie a centri clinici specialistici, nei quali sia presente un epatologo o un infettivologo con elevata esperienza nella gestione dei pazienti con malattia epatica avanzata, o dei pazienti in lista o sottoposti a trapianto epatico.

Infine, in ambito europeo l'AIFA, collaborando con altre Agenzie nazionali europee, ha partecipato attivamente alle iniziative sviluppate nel corso degli ultimi mesi sulla tematica dei costi delle terapie anti-epatite C. L'obiettivo comune è stato quello di individuare strategie condivise, valutando l'opportunità di utilizzo di nuovi modelli scientifici, regolatori ed economici idonei ad affrontare i cambiamenti dello scenario globale della farmaceutica, tramite un approccio etico e sociale equo. Tra queste iniziative l'Agenzia ha promosso un'analisi di fattibilità per l'avviamento di un "joint procurement" per i farmaci dell'epatite C, in risposta alle richieste di supporto alla negoziazione provenienti da paesi con ridotta capacità negoziale, tra cui anche i così detti small market. Purtroppo questa prima iniziativa non ha prodotto i risultati auspicati, anche in ragione della complessità della procedura comune europea oggi disponibile e del carattere di urgenza di queste negoziazioni, dovuto alla maggiore prevalenza dell'epatite C in Italia rispetto agli altri paesi coinvolti. Tuttavia, questo primo approccio ha evidenziato come azioni di questo tipo non solo permetterebbero di standardizzare la valutazione e il riconoscimento dell'innovazione attraverso procedure di health technology assessment (HTA) condivise, evitando, in casi specifici e dove appropriato, duplicazioni delle valutazioni, ma anche di ottenere migliori accordi sui prezzi, negoziando forniture di farmaco più voluminose, poiché destinate ad una domanda clinica più ampia, frutto della sommatoria delle popolazioni di pazienti dei diversi paesi.

Luca Pani[1], Simona Montilla[2]

[1]Direttore Generale dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA),

[2]Dirigente delle professionalità sanitarie, Centro Studi AIFA

Il "fenomeno" della malattia cardiovascolare in HIV

Questo numero di ReAdFiles raccoglie quattro articoli relativi alle tematiche cardiovascolari nei pazienti con infezione da HIV.
La malattia cardiovascolare è descritta nelle sue multiformi manifestazioni cliniche, non solo ipertensione e infarto, ma anche stenosi carotidea e trombosi venosa profonda.
Questa scelta editoriale vuole sottolineare la progressiva complessità clinica di quanto si osserva nei pazienti HIV positivi con il progredire dell'età.

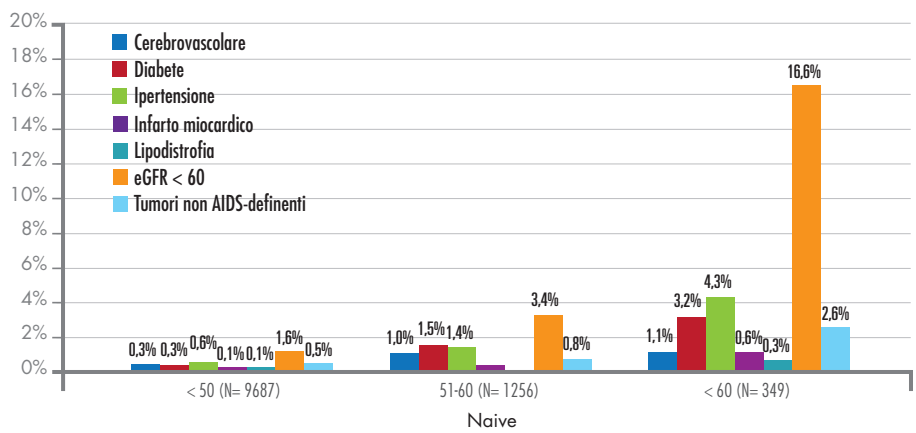
Quale obiettivo ci poniamo nel parlare ancora di malattia cardiovascolare nei pazienti con infezione da HIV?
Prendo spunto da una recente pubblicazione dalla coorte Kaiser Permanente (1), che ha confrontato i tassi di incidenza dell'infarto del miocardio (MI) in 24.768 individui con infezione da HIV e 257.600 HIV- negli anni 1996-2011.
In questo periodo sono stati osservati 320 infarti tra i soggetti HIV+ e 2.483 infarti tra i soggetti HIV-. Il rischio relativo per evento cardiovascolare, inizialmente doppio nel primo biennio di osservazione, si annullava nel biennio 2010-2011.
L'obiettivo è dunque quello di conoscere la realtà epidemiologica degli eventi cardiovascolari nei nostri pazienti, cercando di contrastare, con una scrupolosa correzione dei fattori di rischio modificabili, l'eccesso di rischio indotto dal virus HIV stesso.

"Migliora la gestione cronica dei pazienti ma aumentano gli eventi per l'invecchiamento della popolazione"

Dal punto di vista epidemiologico, gli eventi cardio-cerebro-vascolari possono essere considerati il risultato netto di due fenomeni contrapposti.
Da un lato, è migliorato il management clinico dei pazienti con infezione da HIV, anche grazie alla disponibilità di farmaci antiretrovirali a miglior profilo metabolico, ma dall'altro si assiste all'incremento degli eventi cardiovascolari conseguente all'invecchiamento della popolazione stessa.
Personalmente ritengo che anche in questo contesto occorrerà leggere i risultati sorprendenti dello **studio START** (2), che ci insegna che il trattamento immediato con farmaci antiretrovirali, indipendente dai valori di CD4, riduce del 53% gli eventi clinici significativi, tra cui gli eventi cardiovascolari.
Il paradigma "test and treat" contribuirà in maniera significativa nel contrastare l'elevata mortalità e morbosità della malattia cardiovascolare in HIV.

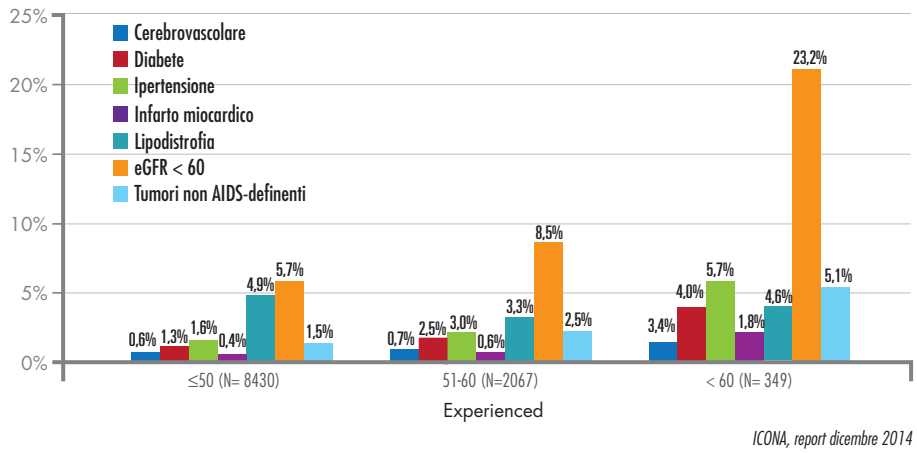
"L'Italia rispetto alle coorti europee presenta una bassa prevalenza di malattie cardiovascolari, che aumenta con l'avanzare dell'età e a parità di età nei pazienti experienced"

Figura 1. **Prevalenza di diverse comorbidità non AIDS-correlate in pazienti naive suddivisi in diversi strati di età**



ICONA, report dicembre 2014

Figura 2. **Prevalenza di diverse comorbidità non AIDS-correlate in pazienti experienced**



ICONA, report dicembre 2014

"Il dato di ICONA conferma l'interazione additiva tra ageing e durata dell'infezione e spinge ad una scelta razionale degli ARV nel soggetto a rischio CV"

Il contributo di ICONA

I dati epidemiologici vanno però declinati nei diversi contesti clinici, la prevalenza degli eventi cardiovascolari varia, infatti, in maniera significativa nelle varie aree geografiche in base alle caratteristiche antropometriche, genetiche, socio-demografiche e di accesso alle strutture socio-sanitarie.

Le *figure 1* e *2* riportano i dati di prevalenza della malattia cardiovascolare a confronto con le principali comorbosità non infettive della coorte ICONA in pazienti naive ed experienced.

Complessivamente l'Italia rispetto alle coorti europee può vantare una bassa prevalenza di malattie cardiovascolari, tuttavia, in maniera inequivocabile, questo rischio aumenta con l'avanzare dell'età e a parità di età nei pazienti experienced.

Tale dato pone l'accento su un fenomeno recentemente descritto dal nostro gruppo, ovvero il diverso impatto dell'invecchiamento nel soggetto che ha acquisito l'infezione da HIV da lungo tempo, rispetto al soggetto anziano che ha acquisito l'infezione da HIV in un periodo relativamente recente (3), attribuendo al primo un rischio doppio rispetto al secondo.

Esiste dunque una interazione di tipo additivo tra invecchiamento e durata dell'infezione che ci interroga non sull'indicazione all'uso della HAART quanto rispetto alla scelta delle combinazioni di farmaci più appropriate almeno nei pazienti con più alto rischio cardiovascolare.

Il secondo obiettivo che ci poniamo è migliorare la capacità di individuare i pazienti vulnerabili per eventi cardiovascolari.

La prevenzione primaria si fonda sull'accuratezza degli algoritmi di predizione del rischio e sull'approccio di sanità pubblica che impone di trattare i pazienti in base al rischio e non in base alla condizione morbosa.

Con questo obiettivo l'Ameriacan Heart Association in dicembre 2013 ha voluto modificare l'algoritmo di Framingham, utilizzando un nuovo strumento denominato **ASCVD** (4), in grado di restituire non solo il rischio di evento clinico a 10 anni ma anche nell'arco dell'intera vita, oltre che stimare il beneficio della correzione dei fattori di rischio modificabili.

Alcuni studi clinici hanno valutato l'impatto di questo strumento nella popolazione HIV+. Concludendo che anche ASCVD sottostima la probabilità di eventi nei soggetti con infezione da HIV, identifica però un maggior numero di pazienti suscettibili alla terapia con statine (5), farmaci oggi imprescindibili nella prevenzione.

Si ritiene pertanto che il suo utilizzo potrà contribuire a un beneficio clinico nei nostri pazienti.

Tabella 1. **Caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti con e senza eventi cardiovascolari**

	No CVD		CVD		p value
Numero di pazienti					
Donne, n (%)	858	(34.58)	9	(13.04)	0.0002
Uomini, n (%)	1623	(65.42)	60	(86.96)	
Età, media (sd)	46.3	(5.84)	49.52	(7.10)	< 0.0001
Abitudine tabagica					
Non fumatore, n (%)	1312	(54.90)	30	(44.12)	0.0617
<10 sigarette/die, n (%)	406	(16.99)	10	(14.71)	
>10 sigarette/die, n (%)	672	(28.12)	28	(41.18)	
Valutazione antropometrica					
Circonferenza vita, media (SD)	86.79	(10.97)	88.23	(10.88)	0.2904
BMI, media (SD)	23.64	(4.01)	23.91	(3.67)	0.5934
No Lipodistrofia, n (%)	358	(16.71)	3	(4.41)	0.0305
Lipoatrofia, n (%)	781	(36.44)	32	(47.06)	
Lipoipetrofia, n (%)	214	(9.99)	5	(7.35)	
Forme miste, n (%)	790	(36.86)	28	(41.18)	
Dati Biochimici					
Glicemia, media (SD)	96.56	(21.00)	103.71	(38.52)	0.0069
HOMA, mediana (IQR)	2.86	(1.76-3.4)	4.68	(0.13-5.94)	2.2374
Trigliceridi, media (SD)	186.12	(151.07)	259.79	(216.16)	< 0.0001
Colesterolo totale, media (SD)	191.99	(48.00)	201.32	(56.89)	0.1134
HDL-Chol, media (SD)	46.11	(15.19)	41.13	(17.14)	0.0075
LDL-Chol, media (SD)	116.20	(38.60)	117.71	(39.83)	0.7505
Framingham risk score (FRS)					
FRS < 6, n (%)	1688	(68.04)	20	(28.99)	< 0.0001
FRS 6-20, n (%)	721	(29.06)	40	(57.97)	
FRS > 20, n (%)	72	(2.90)	9	(13.04)	
ASCVD					
ASCVD < 7.5, n (%)	2030	(81.82)	25	(36.23)	< 0.0001
ASCVD 7.5, n (%)	451	(18.18)	44	(63.77)	
CAC					
CAC < 100, n (%)	118	(4.76)	3	(4.35)	0.0002
CAC > 100, n (%)	8	(0.32)	3	(4.35)	
CAC mancante, n (%)	2355	(94.92)	63	(91.30)	
Exposizione alle statine					
Pazienti NON in trattamento, n (%)	2124	(85.61)	31	(44.93)	< 0.0001
Pazienti in trattamento, n (%)	357	(14.39)	38	(55.07)	

In una recente esperienza clinica nel nostro centro, su una coorte di 2.550 pazienti affetti da HIV (34% donne), con un follow-up di 10.695 anni-persona, abbiamo registrato 67 infarti miocardici non fatali e 2 decessi cardiovascolari (pari a un tasso di eventi cardiovascolari di 6.45 per 1.000 pazienti-anno di follow-up).
La *tabella 1* confronta le caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti con e senza eventi cardiovascolari (CVD vs No CVD). In questa popolazione sia Framingham (FRS) che ASCVD discriminavano correttamente i pazienti con evento cardiovascolare: abbiamo però confrontato la soglia di alto rischio attribuita a 7.5% o superiore per ASCVD con una arbitraria del 6% o superiore secondo la

"L'uso del nuovo score di rischio cardiovascolare ASCVD identifica il soggetto candidato a statine"

"Lo score ASCVD presenta un vantaggio nella riclassificazione del rischio cardiovascolare nei pazienti con HIV rispetto al punteggio Framingham"

precedente equazione (Framingham Risk Score, FRS). Dal punto di vista statistico la capacità di predizione tra i due algoritmi risultava non significativa: tuttavia esisteva un vantaggio nella riclassificazione del rischio (Net Reclassification Improvement, NRI), in quanto ASCVD incrementava del 13% rispetto a FRS il valore predittivo negativo per non evento. In pratica è più improbabile che un paziente a basso rischio con ASCVD sviluppi un evento rispetto a un paziente con FRS < 6 *(tabella 2)*.

Il tema della malattia cardiovascolare in HIV rimarrà, quindi, molto presente nella medicina di HIV e sempre di più allargheremo la prospettiva clinica non solo all'evento coronarico, ma anche alle multiformi manifestazioni della malattia cardio-cerebro-vascolare.

Tabella 2. **Confronto tra score ASCVD e FRS**

	ASCVD	FRS	differenza	p-value
AUC	0.728	0.695	+0.033	0.08
Relativa			+10.7%	
Accuratezza	81.3%	68.1%	13.2%	
Tasso veri positivi	63.8%	71.0%	-7.2%	
Tasso falsi positivi	18.2%	32.0%	-13.8%	
Eventi NRI			-7.2%	
Non eventi NRI			13.8%	

Giovanni Guaraldi[1], Marcella Manicardi[2]

[1] Unità semplice "Ambulatorio multidisciplinare per il trattamento delle co-morbidità legate all'infezione da HIV (Clinica Metabolica)". Clinica delle Malattie Infettive, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche del bambino e dell'adulto, Università degli studi di Modena e Reggio Emilia

[2] Dipartimento di Cardiologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Modena, Università degli studi di Modena e Reggio Emilia

Riferimenti bibliografici:

1. Klein DB, Leyden WA, Xu L, et al. Declining Relative Risk for Myocardial Infarction Among HIV-Positive Compared With HIV-Negative Individuals With Access to Care. *Clin Infect Dis 2015; 60:1278-80. Disponibile su: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25595743. Accesso 25 Aprile 2015.*
2. Strategic Timing of Antiretroviral Treatment - Full Text View - Clinical Trials.gov. *Disponibile su: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00867048. Accesso 29 Maggio 2015.*
3. Guaraldi G, Zona S, Brothers TD, et al. Aging with HIV vs. HIV Seroconversion at Older Age: A Diverse Population with Distinct Comorbidity Profiles. *PLoS One 2015; 10:e0118531. Disponibile su: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4395353&tool=pmcentrez&rendertype=abstract. Accesso 23 Aprile 2015.*
4. Goff DC, Lloyd-Jones DM, Bennett G, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation 2014; 129:S49-73. Disponibile su http://circ.ahajournals.org/content/129/25_suppl_2/S49. Accesso 10 Luglio 2014.*
5. Zanni MV, Fitch KV, Feldpausch M, et al. 2013 American College of Cardiology/American Heart Association and 2004 Adult Treatment Panel III cholesterol guidelines applied to HIV-infected patients with/without subclinical high-risk coronary plaque. *Aids 2014; 28:2061-2070. Disponibile su: http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00002030-201409100-00007.*

La stenosi carotidea nei pazienti HIV-positivi

I primi studi relativi alle lesioni ateromasiche nei pazienti HIV-positivi fanno parte di una letteratura scientifica tutta italiana, e sono di poco successivi alle segnalazione, nella seconda metà degli anni Novanta, di un incremento del loro rischio cardiovascolare dopo l'arrivo delle prime terapie antiretrovirali.
Si trattava, inizialmente, di segnalazioni di casi clinici di pazienti che, per l'entità della stenosi, dovevano essere trattati chirurgicamente. Una prima segnalazione (1) di una paziente trattata con il classico posizionamento di stent carotidei non mostrava, per altro, particolari diversità rispetto ai soggetti HIV-negativi per le caratteristiche delle lesioni. Successivamente sono, però, state descritte due esperienze chirurgiche (2) in pazienti che presentavano quadri assolutamente peculiari, infatti in questi due casi, tanto il rilievo macroscopico che quello istologico evidenziavano la presenza di lesioni più simili a quelle arteritiche che ateromasiche.
Al fine di meglio inquadrare questa peculiarità inaspettata delle lesioni carotidee in pazienti HIV-positivi, sono stati condotti studi basati sulle caratteristiche ultrasonografiche delle placche. Pertanto, in due studi successivi (3, 4), è stato selezionato un gruppo di pazienti in cui erano state previamente diagnosticate placche carotidee. Le lesioni sono state classificate usando uno score alfanumerico (ELC), che valutava l'ecogenicità delle lesioni, la presenza di coni d'ombra, le caratteristiche della porzione parietale ed endoluminale, il profilo della superficie endoluminale e la presenza di un piano di clivaggio tra l'intima-media e gli strati sottostanti. I risultati ottenuti nei pazienti HIV-positivi sono stati confrontati con pazienti HIV-negativi, affetti da aterosclerosi o arteriti. Confrontando gli score, appariva chiaro che le lesioni nei pazienti HIV erano sovrapponibili a quelle dei pazienti con arterite.
Negli anni successivi si è assistito ad un proliferare di studi sui rapporti fra infezione da HIV e flogosi cronica, che costituisce la base fisiopatologica delle lesioni carotidee di natura infiammatoria, sebbene poche siano stati gli approfondimenti sulle lesioni carotidee.
In anni più recenti sono emersi diversi studi basati su metodiche sofisticate e costose, che hanno avvalorato le prime osservazioni compiute in questo campo. Partendo dal presupposto, mutuato dai pazienti HIV-negativi, che le placche infiammatorie sono più vulnerabili e, dunque, a maggior rischio di rottura, sono stati condotti studi con la tecnica della angio-TC coronarica (5-7). Lo studio della placca, sia con angio-TC (8), che con ecocolor Doppler (9) ha recentemente consentito di monitorare i benefici delle terapie con statine nella riduzione e nella modifica delle caratteristiche infiammatorie delle lesioni.
La diagnostica basata su TC coronarica è poco riproducibile nella pratica clinica e non fornisce informazioni su un distretto importante quale è l'arteria carotidea che, tra l'altro, rifornendo l'encefalo, è critica nel monitoraggio del rischio stroke.
E'in corso un nostro studio che valuterà, attraverso un confronto tra la metodica TC coronarica e l'ecocolor Doppler delle carotidi, se quest'ultima tecnica, molto più accessibile, sicura ed economica, dia informazioni sovrapponibili a quelle ottenute con la TC.

"Utile un ecocolor Doppler annuale dei tronchi sovraortici in tutti i pazienti: nei soggetti più a rischio indicati intervento chirurgico e statine"

Indicazioni allo screening

Attualmente, alla luce della nostra esperienza clinica e dei dati di letteratura fin qui descritti, riteniamo utile proporre uno screening dei tronchi sovraortici annuale con metodica ecocolor Doppler sui pazienti con HIV, oggi ritenuti ad aumentato rischio cardiovascolare rispetto alla popolazione libera.
In presenza di una stenosi carotidea emodinamicamente significativa (che superi, per definizione il 50%), è opportuno avviarla ad un più stretto monitoraggio angiologico per valutare l'opportunità di un intervento chirurgico che, in genere, si rende necessario se la stenosi superi il 70-75% (10). La presenza di una placca, soprattutto se di tipo infiammatorio, a maggior rischio di rottura, rende indispensabile l'inizio di una terapia con statine che sfrutti l'effetto pleiotropico di queste molecole, anche alla luce di quanto suggerito dalle vigenti Linee guida della ACC-AHA (11).

Paolo Maggi[1], Francesco Perilli[2]
[1]Clinica delle Malattie Infettive;
[2]Cattedra di Chirurgia Vascolare, Università degli Studi di Bari

Un caso clinico

Studio ecocolor Doppler delle stenosi carotidee nel monitoraggio dell'effetto anti-infiammatorio della ART

Descriviamo qui un caso clinico tratto da un nostro studio sull'effetto anti-infiammatorio di maraviroc su parametri epatici e cardiovascolari, eseguito su pazienti coinfetti HIV/HCV e presentato ad ICAR 2015 (12).

L. D., maschio, 50 anni, coinfetto HIV/HCV. È fumatore.
Anamnesi familiare e patologica sono negative per patologie cardiovascolari e malattia diabetica.
Veniva proposta l'aggiunta di MVC alla terapia HAART in corso (RAL + ATV). Il paziente presentava un buon assetto immuno-virologico e un tropismo virale R5. Al momento dell'inizio della terapia con MVC eseguiva ecocolor Doppler dei tronchi sovraortici (TSA) con riscontro di placca ateromasica infiammatoria a livello del bulbo carotideo di destra di circa 2 mm (figura 1).
Dopo 48 settimane di trattamento veniva eseguito nuovamente un ecocolor Doppler dei TSA che mostrava riduzione a 1,1 mm della placca a livello del bulbo destro (figura 2).
L'attività di MVC nel blocco della progressione della placca ateromasica è stata descritta su un modello murino e necessita di ulteriori approfondimenti su una popolazione ad alto rischio di patologia aterosclerotica su base infiammatoria, come i pazienti HIV-positivi.

Figura 1. **Alterazioni placca al basale**

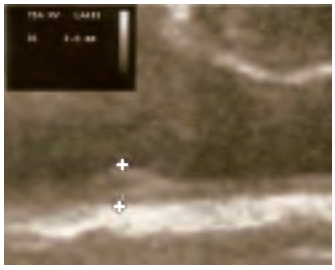


Figura 2. **Alterazioni placca a 48 settimane**

Giuseppe Bruno, Paolo Maggi
Clinica delle Malattie Infettive, Università degli Studi di Bari

Riferimenti bibliografici:
1. Landonio S, Quirino T, Pelucchi A, et al. Bilateral carotid stenosis in a young female HIV patient treated with highly active antiretroviral therapy. *AIDS. 2002 Nov 8; 16(16):2225-7.*
2. Regina G, Impedovo G, Angiletta D, et al. Surgical experience with carotid stenosis in young HIV-1 positive patients under antiretroviral therapy: an emerging problem? *Eur J Vasc Endovasc Surg. 2005; 29:167-170.*
3. Maggi P, Perilli F, Lillo A, et al. An ultrasound-based comparative study on carotid plaques in HIV-positive patients vs atherosclerotic and arteritis patients: atherosclerotic or inflammatory lesions? *Coronary Artery Diseases 2007 Feb; 18(1):23-9.*
4. Maggi P, Perilli F, Lillo A, et al. B-mode ultrasound study of carotid plaques in HIV-positive patients for detection of inflammatory endothelial lesions. *Current HIV Research 2009; 7:541-546.*
5. Lo J, Abbara S, Shturman L, et al. Increased prevalence of subclinical coronary atherosclerosis detected by coronary computed tomography angiography in HIV-infected men. *AIDS. 2010 Jan 16; 24(2):243-53.*
6. Post WS, Budoff M, Kingsley L, et al. Associations between HIV infection and subclinical coronary atherosclerosis. *Ann Intern Med. 2014 Apr 1; 160(7):458-67.*
7. Subramanian S, Tawakol A, Burdo TH. Arterial inflammation in patients with HIV. *JAMA. 2012 Jul 25; 308(4):379-86.*
8. Lo J, Lu M, Ezinne I, et al. Statin therapy reduces coronary noncalcified plaque volume in HIV patients. A randomized controlled study. *CROI Seattle 2014, Oral 136.*
9. Longenecker CT, Jiang Y, Debanne SM, et al. Rosuvastatin arrests progression of carotid intima-media thicknessin treated HIV. *CROI Seattle 2014, Oral 137.*
10. Lanzino G, Rabenstein AA, Brown RD Jr, et al. Treatment of carotid artery stenosis. Medical therapy, surgery or stenting? Mayo Clin Proc 2009; 84(4):362-368.
11. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation. 2014 Jun 24; 129(25 Suppl 2):S1-45.*
12. Bruno G, Maggi P, Saracino A, et al. The effect of CCR5 antagonist maraviroc on the carotid intima media thickness (iNT) in HIV-1/HCV coinfected patients. *ICAR 2015, OC 47.*

L'ipertensione e l'infezione da HIV

L'ipertensione, un fattore di rischio cardiovascolare sottovalutato negli HIV-infetti

L'ipertensione è un fattore di rischio cardiovascolare modificabile molto frequente nella popolazione generale, la cui prevalenza cresce con l'avanzare dell'età. Tra tutti i fattori di rischio, essa comporta a livello mondiale il più alto costo in termini di mortalità (1). Per questo i programmi che implementano nella pratica clinica il controllo adeguato della pressione arteriosa (PA) sono estremamente importanti per le ricadute che hanno sulla salute pubblica (2).

Nella popolazione HIV-infetta la prevalenza dell'ipertensione è molto simile a quella della popolazione generale, ma la diagnosi e il trattamento sono sottovalutati. Ciò è dimostrato da una indagine Italiana (3) che in un campione di 1.182 pazienti reclutati da 14 centri italiani di Malattie Infettive ha identificato il 29% di soggetti ipertesi, ma di questi solo il 33% aveva un controllo pressorio adeguato cioè con valori di PA <140/90 *(figura 1)*.

I fattori di rischio cardiovascolari, combinati insieme, potenziano il danno vascolare con un effetto che è superiore alla somma del danno prodotto dal singolo fattore *(figura 2)*.

Caratteristiche dell'ipertensione degli HIV-infetti

L'ipertensione nella popolazione HIV-positiva mostra delle peculiarità fisiopatologiche negative, probabilmente dipendenti da uno stato infiammatorio cronico, che nel tempo esercita un effetto sfavorevole sulla struttura delle arterie.

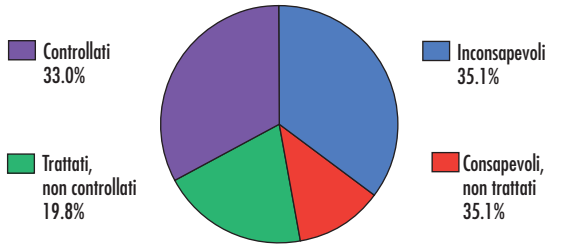
Studi che hanno impiegato il monitoraggio della PA nelle 24 e la valutazione della stiffness arteriosa hanno caratterizzato meglio l'ipertensione nei pazienti HIV-infetti.

Utilizzando il monitoraggio pressorio delle 24 ore si può valutare l'ambulatory arterial stiffness index (AASI), che si ottiene dalle relazione della pressione arteriosa sistolica sulla diastolica. Questo è un parametro che ha valore prognostico negativo ed esprime la perdita di elasticità dell'albero arterioso.

Nello studio HIV-HY, pazienti HIV-positivi, ipertesi non trattati sono stati confrontati con quelli di una popolazione controllo HIV-negativa pareggiata per sesso età, PA ambulatoriale. Gli HIV-positivi hanno una pressione sistolica delle 24 ore e una pressione differenziale più elevata. Hanno un calo notturno della PA minore, e un AASI significativamente più elevato rispetto ai controlli. Hanno quindi una serie di caratteristiche fisiopatologiche sfavorevoli (4). La mancanza del calo pressorio notturno definisce il pattern "non dipping", che rappresenta una aggravante dell'ipertensione.

Nei pazienti HIV-positivi *(figura 3)* rispetto a controlli pareggiati per possibili fattori confondenti (età, sesso PA ambulatoriale) il calo della PA notturna è minore e il profilo non dipper è rappresentato in una quota di pazienti significativamente superiore (5, 6).

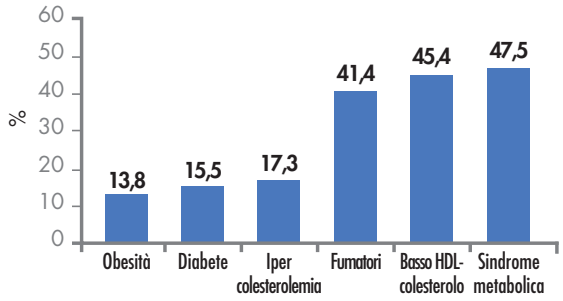
Figura 1. **Il controllo e la consapevolezza dell'ipertensione arteriosa in una popolazione HIV-positiva in Italia**



De Socio GV, et al, CISAI Study Group. Am J Hypertens 2014

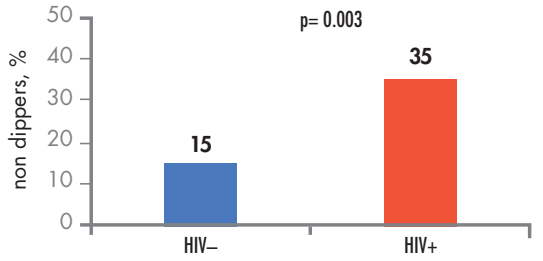
"Il 30% dei pazienti italiani è iperteso ma sottodiagnosticato e sottotrattato"

Figura 2. **Prevalenza di fattori di rischio aggiuntivi in 346 pazienti ipertesi (HIV-HY studio)**



De Socio GV, et al, CISAI Study Group. Am J Hypertens 2014

Figura 3. **Il profilo non dipper in soggetti HIV-positivi confrontati con soggetti HIV-negativi**



De Socio GV, et al, CISAI Study Group. Am J Hypertens 2014

"I pazienti HIV ipertesi presentano caratteristiche fisiopatologiche sfavorevoli"

Conclusione

Nella popolazione HIV-infetta, l'ipertensione arteriosa è una condizione frequente e un importante predittore di eventi cardiovascolari.
La diagnosi e il controllo della pressione arteriosa in questi soggetti positivi richiede, quindi, una maggiore attenzione nella pratica clinica.

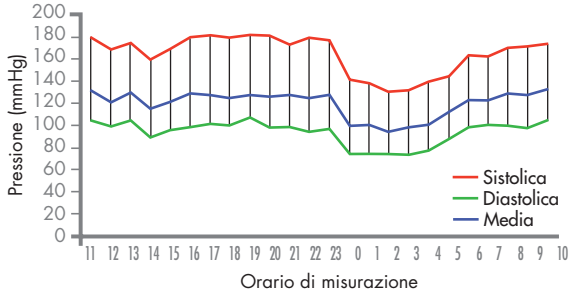
Giuseppe De Socio[1], Giuseppe Schillaci[2]
[1]Clinica di Malattie Infettive, Azienda Opedaliero-Universitaria di Perugia.
[2]Dipartimento di Medicina, Unità di Medicina Interna, Università degli Studi di Perugia

Un caso clinico

Utilizzo del monitoraggio pressorio nella diagnosi di ipertensione arteriosa in un paziente HIV-positivo

La diagnosi e la prevenzione delle malattie cardiovascolari nei pazienti HIV-positivi non è oggi trascurabile. In quest'ottica identificare e trattare i soggetti ipertesi è competenza anche del medico infettivologo.
In un uomo di 49 anni con infezione da HIV CDC C3 in terapia con ABC/3TC + NVP (per pregressa insufficienza renale da TDF), virologicamente soppresso e con buon assetto immunologico (386 CD4 + cellule/mmc 25,3%) è stato riscontrato occasionalmente un valore pressorio di 160/100 mmHg, non confermato al controllo successivo. Visto il quadro concomitante di sindrome metabolica, è stato richiesto un monitoraggio pressorio delle 24 ore, che ha mostrato valori pressori sistolici e diastolici notevolmente elevati (figura 4).
È stata quindi iniziata terapia antipertensiva, con ramipril 10 mg/die, con il raggiungimento del target pressorio desiderato. A due anni, non si sono verificati eventi cardiovascolari.

Figura 4. **Valori pressori orari medi**



Riferimenti bibliografici:
1. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet 2012; 380:2224-60.*
2. Moran AE, Odden MC, Thanataveerat A, et al. Cost-effectiveness of hypertension therapy according to 2014 guidelines. *N Engl J Med. 2015 Jan 29; 372(5):447-55.*
3. De Socio GV, Ricci E, Maggi P, et al. CISAI Study Group. Prevalence, awareness, treatment, and control rate of hypertension in HIV-infected patients: the HIV-HY study. *Am J Hypertens. 2014 Feb; 27(2):222-8.*
4. Schillaci G, Maggi P, Madeddu G, et al. CISAI Study Group. Symmetric ambulatory arterial stiffness index and 24-h pulse pressure in HIV infection: results of a nationwide cross-sectional study. *J Hypertens. 2013 Mar; 31(3):560-7.*
5. De Socio GV, Bonfanti P, Martinelli C, et al. Negative influence of HIV infection on day-night blood pressure variability. *J Acquir Immune Defic Syndr. 2010 Nov; 55(3):356-60.*
6. Baekken M, Os I, Stenehjem A, et al. Association between HIV infection and attenuated diurnal blood pressure rhythm in untreated hypertensive individuals. *HIV Med. 2009 Jan; 10(1):44-52.*

La trombosi venosa

La trombosi venosa è una patologia multifattoriale, in cui l'interazione di fattori genetici, ambientali e comportamentali porta all'insorgenza dell'evento trombotico venoso (VTE) (1).
Virchow nel 1856 aveva descritto i tre meccanismi responsabili della trombosi: le alterazioni della parete del vaso, le alterazioni del flusso ematico, l'ipercoagulabilità; dopo 150 anni le conoscenze sulla patogenesi della trombosi venosa confermano la validità della "triade di Virchow".

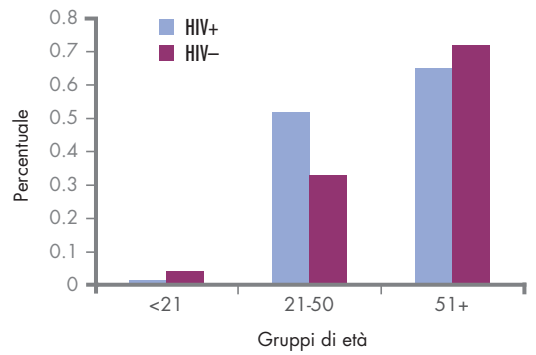
Fattori di rischio

E' nota da tempo l'associazione tra VTE e condizioni eterogenee, definite "fattori di rischio": stati fisiologici (età, gravidanza, puerperio), patologie (traumi, neoplasie solide ed ematologiche), procedure mediche (interventi di chirurgia maggiore, allettamento, ospedalizzazione, cateteri venosi), trattamenti farmacologici (terapie ormonali, chemioterapia), obesità, viaggi aerei di lunga durata (>6 ore).
Dati recenti evidenziano l'associazione tra patologie infettive e trombosi venosa, ribadendo lo stretto legame tra infiammazione e trombosi: il 52% dei pazienti ospedalizzati per VTE, in un periodo di osservazione di 15 anni, presentano un evento infettivo acuto nei tre mesi precedenti il ricovero (2).

Il ruolo del virus HIV

Se la patologia infettiva si sta sempre più definendo come una condizione di rischio per la genesi di VTE, sono minori le evidenze di una relazione diretta tra infezione da HIV ed aumentato rischio di trombosi. Ovvero risulta più difficile stabilire che la malattia da HIV rappresenti per sé una condizione di rischio, piuttosto che la determinante di un processo flogistico sistemico e in quanto tale predisponente alla trombosi venosa al pari di ogni altra malattia infettiva grave.
Almeno due recenti studi osservazionali documentano un aumento del rischio di VTE nel paziente con infezione da HIV *(figura 1)*.
Tuttavia, il limitato numero assoluto di eventi, nonostante le dimensioni veramente rilevanti dei campioni e il prolungato periodo di osservazione, non ha consentito una stratificazione né per stadio dell'infezione da HIV né per terapie antiretrovirali in atto o pregresse (3,4).

Figura 1. **Percentuale di pazienti ricoverati con embolia polmonare (PeP) o trombosi venosa profonda (TVP) secondo età e stato di HIV**



Malek J, et al. Am J Emerg Med 2011

"HIV è una condizione di rischio, ma è difficile stabilire il suo impatto sulla predisposizione alla trombofilia"

Precedenti studi di minori dimensioni hanno descritto un aumento del rischio di VTE in alcuni casi limitato alle fasi più avanzate dell'infezione non trattata (5) (quindi più verosimilmente legato in modo aspecifico a una flogosi sistemica non controllata), in altri addirittura aumentato nel paziente in ART (6).
Tuttavia nessuna di queste due condizioni almeno in parte antitetiche è stata confermata in modo definitivo.

Patogenesi: la trombofilia

Una causa importante di ipercoagulabilità è la trombofilia, cioè la presenza di una alterazione, congenita o acquisita, associata ad un aumentato rischio dell'evento trombotico venoso.
Alcune alterazioni congenite della coagulazione (deficit di AT, proteina C, proteina S) sono rare (1:2.000 – 5.000) e costituiscono un importante fattore di rischio; altre alterazioni (Mutazione Leiden e Mutazione della Protrombina) sono frequenti (3-5%) e comportano un rischio minore, mentre la loro associazione (doppia eterozigosi) o la presenza di uno stato omozigote è una

condizione più rara (1:2.000) e presenta un rischio trombotico analogo a quello dei difetti rari.
L'associazione di un fattore di rischio temporaneo (es. pillola estroprogestinica) con un fattore di rischio genetico, può aumentare in maniera moltiplicativa il rischio di trombosi.

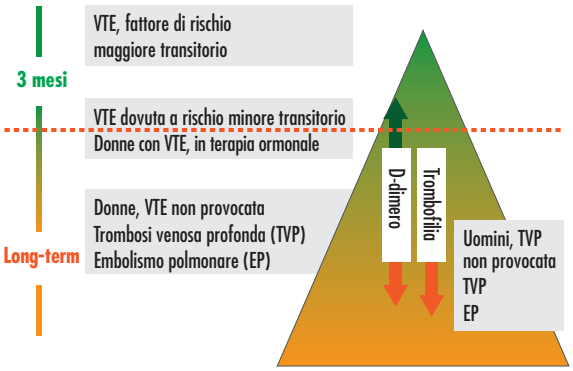
Altre condizioni a rischio: iper-omocisteinemia

Accanto ai difetti congeniti, esistono due altre condizioni associate al rischio di VTE, l'iper-omocistinemia e la sindrome da antifosfolipidi.
L'iper-omocisteinemia è provocata da un'alterazione del metabolismo della metionina, causata sia da alterazioni congenite (difetto omo- o eterozigote degli enzimi CBS o MTHFR) che acquisite (carenza delle vitamine B6, B12 e ac. folico).
I livelli normali di omocisteina sono <15 µm/l; l'iper-omocisteinemia viene definita lieve (valori tra 15 – 30 µm/l), moderata (30 – 100 µm/l) e severa (>100 µm/l).
La forma severa è associata a rischio trombotico e la correzione con acido folico, B6 e B12 riduce il rischio di trombosi (7).
Esistono pochi dati sull'efficacia della correzione della forma moderata, mentre diversi studi hanno dimostrato che la riduzione dei livelli di omocisteina delle forme lievi non modifica il rischio di VTE e che di conseguenza l'iper-omocisteinemia lieve non è da considerare un fattore di rischio (8).
La Mutazione MTHFR C677T è molto frequente (35% in eterozigosi, 15% in omozigosi), non provoca necessariamente iper-omocisteinemia e non costituisce un fattore di rischio per trombosi venosa.

Sindrome da antifosfolipidi

La sindrome da antifosfolipidi (APS) è una patologia autoimmune acquisita, definita dall'associazione di un evento clinico (trombosi venose e/o arteriose, poliabortività o complicanze trombotiche in gravidanza) e di un'alterazione di laboratorio (lupus anticoagulant LAC, anti-cardiolipine ACA, anti-β2 GPI); la presenza di una "tripla positività" ai tre test di laboratorio costituisce un severo fattore di rischio per trombosi venosa.

Figura 2. **Il triangolo del rischio di recidiva: per quanto anti-coagulare?**



Moll S, et al. Hematology 2014

"La terapia va impostata considerando il profilo di interazioni farmacologiche tra ARV e anticoagulanti"

Valutazione del rischio

Lo studio della trombofilia deve essere effettuato nei pazienti che presentino queste caratteristiche: trombosi giovanili, ricorrenti, idiopatiche, familiari, in sedi atipiche (splancniche, cerebrali).
La valutazione del rischio trombotico individuale e il conseguente impiego della profilassi antitrombotica (farmacologica e/o meccanica) consentono di ridurre l'insorgenza di nuovi eventi trombotici.
La terapia anticoagulante con eparina e warfarin permette la risoluzione della trombosi e previene l'insorgenza delle recidive; la durata del trattamento varia, a seconda del rischio di recidiva alla sospensione della terapia.
Nelle trombosi idiopatiche il rischio di recidiva è 10% a 1 anno e 30% a 5 anni, e varia se consideriamo alcuni parametri e le caratteristiche della trombosi: idiopatica > secondaria, prossimale > distale.
La ricanalizzazione del vaso (assenza di trombo residuo) e un D-dimero normale nei primi 3 mesi si associano a rischio minore.
Negli ultimi anni nuove conoscenze sull'epidemiologia, le

"Resta da definire il legame tra aumentato rischio trombotico e flogosi sistemica non controllata oppure utilizzo di ARV"

cause e la storia naturale della trombosi venosa, hanno permesso di identificare i pazienti ad alto rischio e la sospensione della terapia nei pazienti a basso rischio (9).

Terapia

Per quanto riguarda la terapia, sono disponibili i farmaci anticoagulanti NOAC (Non vitamin-K Oral AntiCoagulant), che agiscono come inibitori diretti della trombina (dabigatran) o del fattore Xa (rivaroxaban e apixaban); vengono somministrati a dose fissa e non richiedono un monitoraggio di laboratorio, ma ugualmente il controllo del rischio di sovradosaggio in presenza di insufficienza epatica o renale, interferenze con alcuni farmaci (antibiotici, antifungini, antiretrovirali) limitano o controindicano il loro impiego nei pazienti in trattamento con questi farmaci *(figura 2)*.

Umberto Russo
Ematologia e Medicina Trasfusionale,
UOS Ematologia Clinica, AOPU L. Sacco, Milano

Riferimenti bibliografici:

1. Rosendaal FR. Venous thrombosis: the role of genes, environment, and behavior. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2005: 1-12.*
2. Rogers MAM, et al. Triggers of hospitalization for venous thromboembolism. *Circulation 2012; 125:2092-2099.*
3. Malek J, et al. Venous thromboembolic disease in the HIV-infected patient. *Am J Emergency Med 2011; 29:278-282.*
4. Matta F, et al. Human Immunodeficiency Virus Infection and risk of venous thromboembolism. *Am J Med Scie 2008; 336:402-406.*
5. Saif MW, et al. AIDS and thrombosis: retrospective study of 131 HIV-infected patiens. *AIDS patient care STDS; 2001; 15:311-320.*
6. Lijferin WM, et al. Absolute risk of venous and arterial thrombosis in HIV-infected patients and effects of combination antiretroviral therapy. *J Thromb Haemost 2006; 4:1928-1930.*
7. Lussana F, et al. Evaluation of the prevalence of severe hyperhomocysteinemia in adult patients with thrombosis who underwent screening for thrombophilia. *Thromb Res 2013; 132:681-684.*
8. Loscalzo J. Homocysteine Trials - Clear outcomes for complex reasons. *N Engl J Med 2006; 354;15:1629-1632.*
9. Moll S. New insights into treatment of venous thromboembolism. *Hematology 2014; 297-305.*

La gestione dell'infarto miocardico acuto

In Italia ogni anno, nella popolazione generale, si manifestano 130-150.000 episodi di infarto miocardico acuto (IMA); questa patologia costituisce la prima causa di mortalità rappresentando nel nostro Paese circa Il 12% di tutte le morti.

Patogenesi e fattori di rischio

Il fattore causale principale è l'occlusione di una delle arterie coronariche conseguente alla rottura di una placca coronarica cosiddetta "vulnerabile" (trombosi coronarica occlusiva) con ischemia del muscolo cardiaco perfuso; la tecnica di imaging più utilizzata per valutare la "pericolosità" della placca è la TAC coronarica.
Esistono fattori di rischio immodificabili per lo sviluppo di infarto miocardico: l'età (la prevalenza di infarto cresce con l'aumentare degli anni), il sesso (quello maschile è più colpito), la familiarità (chi ha uno o più parenti di 1° grado colpiti da infarto, ha più possibilità di essere colpito dalla stessa malattia).
Altri fattori di rischio risultano, invece, modificabili: tra questi, ricordiamo il fumo di sigaretta, la sedentarietà, l'obesità, l'ipercolesterolemia (in assoluto il fattore di rischio più importante per lo sviluppo di infarto miocardico), l'ipertensione arteriosa, la dieta ricca di grassi animali e scarsa di frutta e vegetali, il diabete mellito.

"Il tempo è muscolo"

E' di fondamentale importanza, quindi, riconoscere prontamente i sintomi dell'infarto in modo da recarsi immediatamente al Pronto Soccorso, per due ragioni: in primo luogo la stragrande maggioranza delle morti per infarto miocardico avviene prima di raggiungere l'ospedale per aritmia acuta, la più temibile delle quali è la fibrillazione ventricolare.
In secondo luogo il ricovero permette la rivascolarizzazione d'urgenza mediante angioplastica primaria, riducendo quindi moltissimo le conseguenze dell'infarto miocardico.
"Il tempo è muscolo": se il paziente giunge in emodinamica entro le prime 6 ore dal manifestarsi dei sintomi, avremo maggiori possibilità di recupero del tessuto ischemico.

Il sintomo dolore

Il dolore è il sintomo più frequente dell'infarto: a volte il paziente non lo descrive come tale, ma come fastidio, oppressione, senso di peso, costrizione, malessere.
Questo sintomo interessa la parte centrale retrosternale del torace e ha delle irradiazioni tipiche al giugulo, alla mandibola, al braccio sinistro dal lato ulnare dello stesso, alla schiena e a volte anche al braccio destro.
Si associano spesso un senso d'ansia, sudorazione fredda, sensazione di morte imminente. I sintomi a volte sono atipici e il paziente lamenta epigastralgia, tipicamente quando l'infarto interessa la porzione inferiore del cuore contigua allo stomaco.

Approccio gestionale

L'approccio più corretto è chiamare immediatamente il 118, chiedendo un'ambulanza attrezzata con defribillatore. Questo è in grado di salvare la vita al paziente in caso di fibrillazione ventricolare.
In presenza di diagnosi certa di infarto miocardico (clinica, laboratoristica e/o elettrocardiografica) il paziente deve essere immediatamente inviato in sala di emodinamica per essere sottoposto a coronarografia e angioplastica coronarica primaria.
Prima della coronarografia verranno somministrati farmaci antiaggreganti piastrinici, che consentiranno di ridurre l'entità della trombosi e soprattutto di ottimizzare i risultati dell'angioplastica con impianto di stent.
Una volta che l'occlusione della coronaria sarà stata visualizzata mediante l'iniezione di mezzo di contrasto, il trombo verrà attraversato con una guida metallica, disgregato con il gonfiaggio di un pallone e infine per stabilizzare il risultato verrà impiantata una gabbietta

"Nei pazienti con HIV, ai fattori di rischio tradizionali se ne aggiungono alcuni peculiari come replicazione residua, esposizione all'ART, infiammazione e immunoattivazione, che favoriscono la disfunzione endoteliale e l'aterotrombosi"

"Recenti studi osservazionali riportano una più elevata incidenza e prevalenza di patologie cardiovascolari nei pazienti con HIV"

metallica chiamata "stent", che permetterà di mantenere il flusso nella coronaria precedentemente occlusa.
Il malato verrà poi ricoverato in Unità di Terapia Intensiva Coronarica, generalmente dopo 3 giorni si potrà portare il paziente in Terapia Semi Intensiva e dopo una settimana circa dall'evento acuto il paziente, in assenza di complicazioni, è dimissibile.
La mortalità per infarto miocardico acuto ricoverato prontamente in ospedale è attualmente intorno al 5% con una nettissima riduzione rispetto al passato, degenze più brevi e minori complicanze a lungo termine.

Terapia farmacologica

Dal punto di vista farmacologico i pazienti dovranno ricevere la doppia terapia antiaggregante per un anno, poi potranno proseguire con la sola aspirina.
Verranno inoltre prescritte sempre le statine e, a seconda poi della presenza di ipertensione, diabete, o di altre condizioni patologiche si somministreranno betabloccanti, ACE inibitori, metformina.
L'esame principe nei controlli cardiologici annuali rimane l'ECG da sforzo; in caso di sintomi e anomalie elettrocardiografiche si procederà a tests più sofisticati, quali, l'ecostress, la scintigrafia da sforzo, la TAC coronarica e se indicata una nuova coronarografia con angioplastica.

Infarto miocardico e infezione da HIV

L'infarto miocardico acuto e in generale la malattia coronarica rappresentano un problema di crescente interesse anche nell'ambito dell'infezione da HIV-1.
Studi osservazionali prospettici concordano nel riportare incidenze più elevate di questa patologia per lo meno nei paesi occidentali e nel riportare frequenze superiori a quelle attese in base all'utilizzo dei diversi algoritmi utilizzati per il calcolo del rischio cardiovascolare.
La patofisiologia di questa accelerazione del processo aterosclerotico associato all'infezione da HIV è complessa e multifattoriale.
Ai fattori di rischio tradizionali, spesso frequentemente rappresentati nella popolazione con HIV si associano fattori di rischio peculiari: il contributo di una protratta e non controllata replicazione virale, l'esposizione a farmaci antiretrovirali che di per se (o attraverso alterazioni del metabolismo glucidico e lipidico) possono favorire l'evento ischemico acuto, l'impatto dell'infiammazione cronica e dell'immuno-attivazione, anche in condizioni di soppressione virologica, sulla funzionalità dell'endotelio vascolare e sul processo di aterotrombosi.
La prevenzione cardiovascolare primaria è di conseguenza una sfida comune per infettivologi e cardiologi operanti nell'area HIV.

Alberto Margonato*,
Antonella Castagna**,
Simona Bossolasco**
*Unita Operativa di Cardiologia**
*e Malattie infettive**,*
Ospedale San Raffaele, Milano

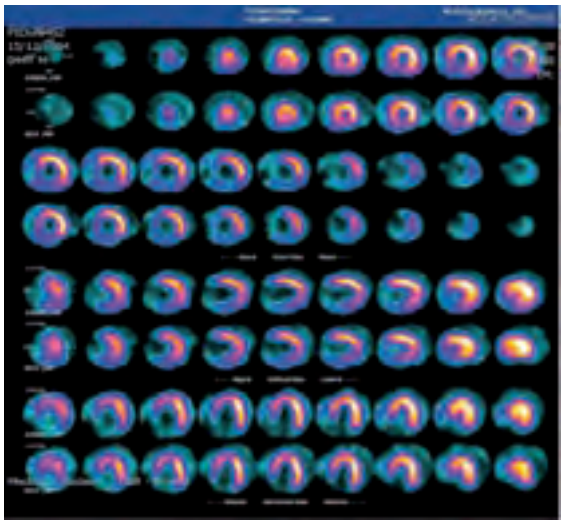
Riferimenti bibliografici:
1. Boccara F, Lang S, Meuleman C, et al. HIV and coronary heart disease: time for a better understanding. *J Am Coll Cardiol. 2013 Feb 5; 61(5):511-23.*
2. Grinspoon SK. Cardiovascular disease in HIV: traditional and nontraditional risk factors. *Top Antivir Med. 2014 Sep-Oct; 22(4):676-9.*
3. Gill MJ, Costagliola D. Editorial commentary: Myocardial infarction in HIV-infected persons: time to focus on the silent elephant in the room? *Clin Infect Dis. 2015 May 1; 60(9):1424-5.*

Un caso clinico

L'impatto del rischio cardiovascolare sulla terapia e la prognosi del paziente con HIV

M.A. è un paziente nato nel 1964, con infezione da HIV-1 nota dal 1993. Nella sua anamnesi sono presenti fumo (1 pacchetto/die da 36 anni), potus, rifiuto ad iniziare la terapia antiretrovirale fino al 2005 (CD4 48 cellule/mmc, HIV-RNA 369.928 copie/ml) quando inizia terapia con LPV/r/AZT/3TC in associazione a nebivololo per ipertensione arteriosa.
Nel 2007 (CD4 224 cellule/mmc, HIV-RNA < 50 copie/ml) per ipercolesterolemia, verosimilmente HAART-correlata (colesterolo totale 340 mg/dl, colesterolo LDL 190 mg/dl), introduce rosuvastina 20 mg QD e modifica la terapia antiretrovirale con introduzione di ATV/r + TDF/FTC.
Nel 2009 lamenta dispnea di sforzo e malessere retrosternale: la scintigrafia miocardica risulta positiva per ischemia inducibile (figura 1).
L'angiografia coronarica (AC) documenta una stenosi (80%) del ramo interventricolare anteriore prossimale e del tratto prossimale del ramo circonflesso (90%), con malattia diffusa nel tratto medio-distale; coronaria destra occlusa nel tratto prossimale, collateralizzata da sinistra.
Il paziente viene sottoposto a PTCA, con impianto di stent medicati al tratto medio distale di CX (FE 52%) ed introduzione di acido acetilsalicico e ticlodipina.

Figura 1. **Tomoscintigrafia miocardica positiva per ischemia inducibile**



Nel 2014 per sintomatologia tipica ripete AC, che documenta stenosi (80%) del tratto medio-distale a valle della biforcazione con secondo ramo marginale ottuso. coronaria destra subocclusa nel tratto prossimale con evidenza di circoli collaterali aterocoronarici: si procede all'impianto di stent.
Nel gennaio 2015 il paziente ha progressione di malattia aterosclerotica sulla coronaria destra nel tratto distale, a valle dello stent, stenosi critica alla biforcazione ed al tratto prossimale del ramo postero-laterale e interventricolare posteriore, viene pertanto impiantato nuovo stent medicato; il paziente ha 980 CD4/mmc e HIV RNA < 50 copie/ml.

Commento

Il caso clinico riportato vuole sottolineare le difficoltà aggiuntive di gestione dell'infarto miocardico nel paziente con infezione da HIV-1.
Al di la della necessaria preparazione per gestire le interazioni tra terapia antiretrovirale e terapia cardiologica (ipolipemizzante, antiaritmica, antiaggregante, antipertensiva) è spesso difficile quantificare il "peso" dei fattori di rischio tipici della popolazione generale rispetto a quelli legati alla persistenza per anni di una replicazione virale attiva e/o all'introduzione antiretrovirale di farmaci con riconosciuto aumentato rischio di IMA.
Non semplice è inoltre decifrare l'influenza, spesso scarsa se non associata ad un radicale intervento sugli altri fattori di rischio, della modifica della terapia antiretrovirale sul decorso clinico successivo al primo episodio.
E' fondamentale, inoltre, riconoscere che oggi la prognosi quoad vitam di questo paziente è soprattutto influenzata dalla sapiente gestione della sua malattia coronarica.

Tivicay®▼
dolutegravir

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

EFFICACIA STATISTICAMENTE SUPERIORE
di **TIVICAY**
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]

it.dolutegravir.com

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

Depositato presso AIFA in data: 05/05/2015 - COD. ZINC: ITA/DLG/0039/15

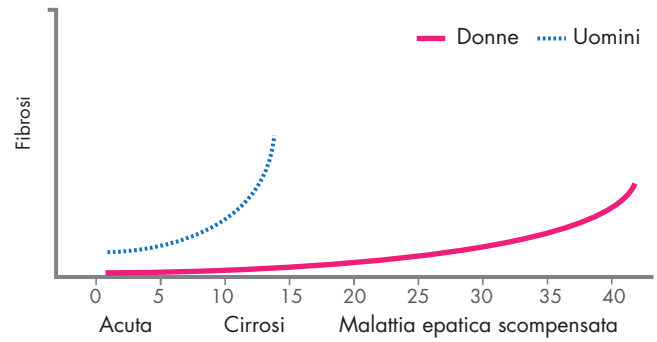
Le differenze di genere nelle epatiti virali

La malattia epatica cronica nei soggetti con infezione virale C e B (HCV e HBV) progredisce in maniera diversa nel sesso maschile e in quello femminile, con un decorso generalmente più rapido e con maggiori conseguenze croniche (fibrosi, cirrosi ed epatocarcinoma) nell'uomo rispetto alla donna.
L'evoluzione del danno epatico, nelle epatiti virali, (ma anche in altre forme di danno), subisce una drammatica accelerazione quando compare la menopausa.
Questo dato è da ricondurre all'azione protettiva sul fegato da parte degli estrogeni: la menopausa interrompe questa protezione ed accelera la progressione del danno epatico.
Nell'infezione virale B (HBV), i livelli di HBV-DNA sierico sono più elevati nell'uomo rispetto alla donna (1, 2).
Livelli più elevati di HBV DNA nei pazienti con infezione cronica B sono stati associati ad un aumentato rischio di carcinoma epatocellulare (3, 4).
Questi studi suggeriscono che l'effetto del gender sullo sviluppo dell'epatocarcinoma inizia già nelle fasi precoci della infezione virale e che il sesso maschile rappresenta un fattore di rischio importante per la epatocarcinogenesi HBV-indotta.
Anche nell'infezione da epatite C (HCV) la prognosi dipende dal livello di fibrosi e la progressione di quest'ultima è, in genere, due volte più rapida negli uomini rispetto alle donne in età fertile (5, 6) *(figura 1)*.

Il periodo perimenopausale

Uno studio condotto da Villa et al. (7) ha mostrato come la progressione della fibrosi sia più severa nell'uomo rispetto alla donna ma anche come il passaggio dall'età fertile a quella premenopausale e menopausale si accompagni ad un aumento dello stato infiammatorio e della progressione della fibrosi epatica *(figura 2)*.
Le differenze di genere nelle epatiti virali si riscontrano non solo nella severità, nella velocità di progressione della malattia e nello sviluppo di complicanze ma anche nella diversa sensibilità alla terapia antivirale.

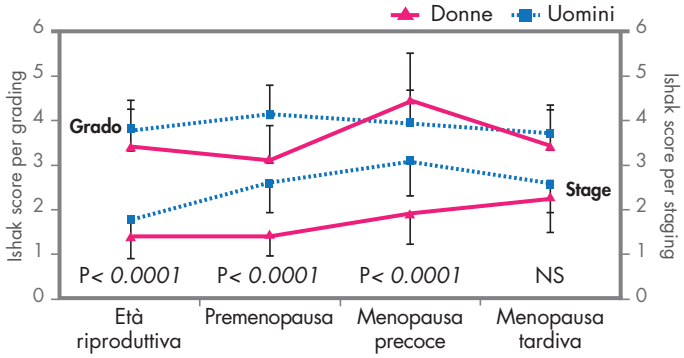
Figura 1. **Storia naturale dell'infezione cronica da virus dell'epatite C (HCV)**



Poynard T, et al. Lancet 1997

"La progressione della fibrosi epatica è più severa nell'uomo rispetto alla donna in età fertile"

Figura 2. **Necro-infiammazione e fibrosi nei 4 sottogruppi (corrispondenti ai differenti stadi riproduttivi) di pazienti di sesso femminile e di maschi di pari età, con epatite cronica HCV-positiva**



Menopausa precoce vs età riproduttiva: grading P= 0.020, staging P<0.001; Menopausa precoce vs premenopausa: grading P= 0.014, staging P= 0.042; Menopausa tardiva vs menopausa precoce: grading P= 0.004; Menopausa tardiva vs età fertile/premenopausa: staging P<0.001; Menopausa tardiva vs menopausa precoce: staging P= 0.052.

Villa E, et al. Plos one 2012

"Anche se il passaggio alla fase menopausale è accompagnato da aumento dello stato infiammatorio e della progressione della fibrosi epatica, i nuovi schemi IFN-free offrono una possibilità terapeutica anche nei casi più complessi"

Gli studi clinici su grandi coorti di pazienti con epatite cronica C (CHC) hanno mostrato una suscettibilità minore alla terapia antivirale negli uomini (8).
D'altra parte, dai nostri dati su 1.000 pazienti con CHC è emerso, nelle donne menopausali, un tasso di risposta virologica sostenuta (SVR) alla terapia antivirale con interferone pegilato e ribavirina (Peg-IFN + RBV) significativamente inferiore rispetto alle donne in età fertile e pari a quella dei maschi.
Esaminando i livelli di citochine pro-infiammatorie (fattori importanti nella creazione del danno epatico) si è visto che nelle donne menopausali i livelli circolanti di IL-6, TNF-alfa sierici e l'espressione epatica di SOCS-3 erano significativamente aumentati rispetto alle donne in età fertile (9).
Dati preliminari con i nuovi schemi terapeutici senza interferone suggeriscono che la potenza dei nuovi farmaci è tale da superare anche la resistenza delle donne in età menopausale alle terapie tradizionali a base di interferone, offrendo così una possibilità terapeutica radicale anche nei casi più difficili.

Veronica Bernabucci,
Erica Villa
Dipartimento di Gastroenterologia,
Università degli Studi di Modena-Reggio Emilia

Riferimenti bibliografici:
1. Wang SH, Yeh SH, Lin WH, et al. Identification of androgen response elements in the enhancer I of hepatitis B virus: a mechanism for sex disparity in chronic hepatitis B. *Hepatology 2009; 50:1392-402.*
2. Wang SH, Chen P-J, Yeh S-H. Gender Disparity in Chronic Hepatitis B: Mechanisms of Sex Hormones. *doi:10.1111/jgh.12934.*
3. Yu MW, Yeh SH, Chen PJ, et al. Hepatitis B virus genotype and DNA level and hepatocellular carcinoma: a prospective study in men. *Journal of the National Cancer Institute. 2005; 97:265-72.*
4. Tang B, Kruger WD, Chen G, et al. Hepatitis B viremia is associated with increased risk of hepatocellular carcinoma in chronic carriers. *J Med Virol. 2004; 72:35-40.*
5. Poynard T, Bedossa P, Opolon P, et al. Natural history of liver fibrosis progression in chronic hepatitis C. *Lancet 1997; 349:825-832.*
6. Deuffic-Burban S, Poynard T, Valleron AJ, et al. Quantification of fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C using a Markov model. *J Viral Hepat 2002; 9:114-122.*
7. Villa E, Vukotic R, Cammà C, et al. Reproductive Status Is Associated with the Severity of Fibrosis in Women with Hepatitis C. *Plos one 2012; 7 e44624.*
8. Poynard T, Mc Hutchison J, Goodman C, et al for the ALGOVIRC Project Group. Is an "A ` la Carte" Combination Interferon Alfa-2b Plus Ribavirin Regimen Possible for the First Line Treatment in Patients With Chronic Hepatitis C? *Hepatology 2000; 31:211-218.*
9. Villa E, Karampatau A, Cammà C, et al. Early menopause is associated with lack of response to antiviral therapy in women with chronic hepatitis C. *Gastroenterology 2011; 140:818-829.*

L'epidemiologia dell'infezione da HCV in Italia ai giorni odierni

L'infezione da parte del virus dell'epatite C (HCV) rappresenta tutt'oggi un importante problema sanitario in Italia, i soggetti infetti svilupperanno, infatti, maggiori morbidità e avranno una minore aspettativa di vita.
L'impatto socioeconomico delle complicanze legate a questa infezione è tremendo ed ogni decisione di sanità pubblica relativa alla necessità di implementare un programma di screening o di intraprendere opportune misure preventive per contrastare la diffusione della infezione dipende dall'avere a disposizione dati epidemiologici certi sulla prevalenza e vie di trasmissione dell'infezione nella popolazione generale.
A livello nazionale i programmi di screening e di sorveglianza sulla diffusione dell'infezione nel nostro paese sono minimi, anche in conseguenza di raccomandazioni emesse da una consensus di esperti, organizzata nel 2005 dal nostro Istituto Superiore di Sanità (1).
Da questo rapporto si evince che nella popolazione generale la prevalenza dell'infezione cronica da HCV è caratterizzata da un effetto di coorte, attestandosi su stime >3% nei soggetti nati tra il 1940 ed il 1949, e >5% in quelli nati prima del 1940. Inoltre, il tasso di prevalenza scende a <1.5% nei soggetti nati tra il 1950 e il 1959, per ridursi ulteriormente nelle generazioni più giovani. Stime di prevalenza >10% sono riportate per alcune categorie a rischio, quali soggetti che fanno o hanno fatto uso di droghe per via endovenosa, emodializzati, emotrasfusi e trapiantati prima del 1992, e soggetti che hanno ricevuto emoderivati prima del 1987.
L'Expert Consensus Conference, coordinata dall'Istituto Superiore di Sanità, non ha esteso lo screening a tutta la popolazione generale, giudicandolo inappropriato in termini di eleggibilità e di efficacia. Ha, invece, ritenuto giustificato l'esecuzione del test per l'anti-HCV nelle categorie a rischio. Tuttavia, è stato fatto osservare come, l'indicazione di sottoporre a screening solamente questi gruppi a rischio sia risultata inefficace nel far emergere circa il 40% di portatori di infezione da HCV che non presentano tali fattori di rischio (2).
E' stato ripetutamente suggerito di espandere le raccomandazioni per lo screening al fine di coprire quella coorte di soggetti nati tra il 1945 ed il 1965 (anni di maggiore esposizione al rischio di contagio) (3).

Tabella 1. **Prevalenza di anti-HCV (popolazione generale Centro-Nord)**

Località	Anno dello studio	Soggetti (n)	Prevalenza (%)
Emilia Romagna (Mazzeo et al, 2003)	1986	1646	3.5
Lazio (Stroffolini et al, 1995)	1994	681	8.4
ER e FVG (Bellentani et al, 1999)	1994	6917	3.2
Veneto (Monica et al, 1998)	1997	745	3.9
Lombardia (Maggi et al, 1999)	1999	2403	4.8
Veneto *(Fabris et al, 2008)*	2007	965	2.6
Lombardia *(Zani et al, 2011)*	2000-2009	99776	3.2

"Sono necessari dati certi di prevalenza e di trasmissione di HCV nella popolazione generale per avviare programmi efficaci di screening e di prevenzione"

I dati italiani

I dati italiani di prevalenza, su riportati, sono stati desunti da studi clinici condotti nella maggior parte dei casi negli anni '90 ed i cui risultati sono riportati nelle *tabelle 1* e *2*.
I dati registrano un significativo gradiente di prevalenza dell'infezione dal Nord al Sud della nostra penisola, con un tasso dell'1.6% nel Nord, 6.1% nel Centro, e 7.3% nel Sud, anche se nelle diverse regioni esistono ovunque delle enclave, specialmente rurali, con maggior prevalenza.
I differenti tassi di prevalenza tra le varie regioni italiane molto probabilmente sono a testimoniare due distinte modalità di diffusione del virus. La maggior prevalenza nelle classi di età avanzata (60% nei soggetti di età > 65 anni) molto probabilmente attesta una trasmissione nosocomiale o conseguente ad abbandonate pratiche socio-sanitarie dell'infezione.
La seconda modalità di trasmissione appare peculiare delle regioni settentrionali e dei grossi centri urbani in particolare, legata alla diffusione di droghe chimiche e caratterizzata da una maggiore prevalenza nelle classi di età giovanile.

"I dati di prevalenza, anche i più recenti, sono eterogenei e poco rappresentativi della realtà dei grandi centri urbani"

La riduzione della positività

La maggior parte degli studi epidemiologici condotti finora in Italia provengono da indagini regionali o limitate a piccoli centri urbani, ed in quanto tali i risultati da essi evidenziati difficilmente possono essere estrapolati alla popolazione generale per la eterogeneità intrinseca alle diverse popolazioni in essi arruolati. Inoltre, si sta assistendo, sia nel nostro paese che in tutto il mondo, ad un calo della prevalenza dell'infezione da HCV.

Rilevazioni ripetute nella medesima popolazione generale in due regioni dell'Italia meridionale hanno dimostrato valori di prevalenza inferiori a quelli registrati negli anni '90. Infatti, nel comune di Sersale (in provincia di Catanzaro con una popolazione di 5.600 abitanti) la prevalenza della positività per l'anti-HCV risulta dimunuita dal 14.4% nel 1996, a valori del 5.8% documentati nel 2010 (4, 5). Un ancora più evidente calo della positività per l'anti-HCV è documentato nel comune di Putignano (in provincia di Bari con una popolazione di 27.000 abitanti), dove dal 26.6%, registrato nel 1997, si è passati ad una prevalenza del 2.6% nello studio condotto nel 2009 (6,7).

Le indagini più recenti hanno, inoltre, confermato come la prevalenza maggiore si osservi nei soggetti di età > 70 anni, per scendere a valori < 0.5% nei giovani di età < 30 anni.

Non è ancora del tutto chiaro se un simile trend epidemiologico dell'infezione da HCV possa essersi registrato anche in altre regioni italiane, o sia specificamente una peculiarità delle due piccole aree campionate dagli studi su menzionati. Infatti, i dati di prevalenza nei comuni di Sersale e Putignano potrebbero aver fotografato una situazione molto peculiare e particolare, caratterizzata da una minore diffusione della tossicodipendenza, contrariamente a quello che è avvenuto nelle maggiori aree metropolitane italiane.

Pur in presenza delle limitazioni intrinseche negli studi epidemiologici sulla prevalenza dell'infezione da HCV sinora condotti in Italia, le autorità governative in ambito sanitario stimano una prevalenza del 3% come quella che più si approssima alla realtà italiana.

Tabella 2. **Prevalenza di anti-HCV (popolazione generale Sud - Isole)**

Località	Anno dello studio	Soggetti (n)	Prevalenza (%)
Puglia (Osella et al, 1997)	1985-86	1969	26
Calabria (Guadagnino et al, 1997)	1996	1352	12.6
Sardegna (Loviselli et al, 1999)	ND	1233	7
Campania (Maio et al, 2000)	1997	488	16.2
Abruzzo (Raffaele et al, 2001)	1997	250	22.4
Sicilia (Di Stefano et al, 2002)	1999	721	10.4
Calabria (Pendino et al, 2005)	2002	1645	6.5
Puglia (Cozzolongo et al, 2009)	2007	2195	2.6
Calabria (Guadagnino et al, 2013)	2010	1012	5.7

Tabella 3. **Infezione da HCV in Italia: risultati delle indagini epidemiologiche più recenti**

Pendino, 2002-2003 **107 anti-HCV+: prevalenza 6.5% (5.3-7.7 IC)**
Età media: 64 anni (range: 26-90)
HCV RNA +: 81 (75.7%)
HCV 1: 59.3%
HCV 2: 30.8%
Fabris, 2002 **25 anti-HCV+: prevalenza 2.6%**
2 picchi di età: 1°: 25-44 anni, 2°: > 50 anni
HCV RNA +: 10 (40%)
HCV 1b: 70%
HCV 2a: 10%
Cozzolongo, 2005-2007 **58 anti-HCV+: prevalenza 2.6%**
ALT elevate: 19/58 (32.8%)
HCV RNA +: 31 (53.5%)
HCV 1b: 32.2%
HCV 2a: 67.8%
Guadagnino, 2010 **58 anti-HCV+: prevalenza 5.8%**
ALT elevate: 8/58 (13.8%)
HCV RNA +: 27 (46.5%)
HCV 1b: 41%
HCV 2a: 59%

Gli obiettivi della nuova indagine

La *tabella 3* mostra i risultati delle 4 indagini epidemiologiche più recenti condotte in Italia: persiste una notevole eterogeneità nella prevalenza tra regioni settentrionali e meridionali. Tuttavia, anche questi 4 studi non possono essere ritenuti rappresentativi di quello che accade nella popolazione generale, ed in particolare in quella di ampi centri urbani.

E' appena stata avviata una indagine che prevede di valutare i dati di prevalenza in 8 città italiane, distribuite uniformemente nelle diverse regioni del nostro paese.

Nell'eventualità che la presente indagine confermi il gradiente Nord-Sud nella prevalenza dell'infezione da HCV, con valori nel Nord < 0.5%, e nel Centro-Sud > 3%, si evincerà la necessità di limitare lo screening alle popolazioni residenti in queste ultime aree geografiche.

Altra significativa informazione attesa riguarda la prevalenza di soggetti della popolazione generale che, pur risultando infetti, erano del tutto all'oscuro della loro condizione.

A tal riguardo secondo un recente lavoro italiano la prevalenza di soggetti ignari del proprio stato infettivo è del tutto trascurabile: su 4.507 soggetti di età >18 anni e mai stati testati in precedenza, la positività dell'anti-HCV è stata riscontrata in 27 soggetti, una percentuale <0.6% (8). Questa informazione risulta rassicurante e, se convalidata, confermerebbe i dati su una molto probabile e prossima eliminazione della circolazione dell'HCV nelle nuove generazioni in Italia. Inoltre, essa si rivelerebbe al pari preziosa al fine di controllare l'ulteriore diffusione dell'infezione, individuando eventuali fonti di esposizione al contagio e valutando la possibilità di estendere lo screening ai familiari/conviventi di questi soggetti.

Infine, verrà stimato il numero di soggetti sottoposti con beneficio a terapie antivirali nei decenni precedenti. E' questo un dato carente in letteratura e che risulta necessario per stimare quanti soggetti sarebbero condidati a tali terapie.

I dati epidemiologici sulla diffusione dell'infezione dell'HCV nel nostro paese soffrono di notevoli limitazioni, oltre ad essere alquanto obsoleti: è netta la sensazione che si vada verso un controllo totale dell'infezione nelle nuove generazioni, e che il numero di soggetti infetti in attesa delle nuove e più efficaci terapie antivirali possa essere inferiore a quello comunemente stimato.

"Un'indagine in corso in 8 città italiane consentirà di ottenere rilevanti informazioni sulla possibilità di giungere al controllo dell'infezione in Italia"

Angelo Andriulli
UOC di Gastroenterologia
ed Endoscopia Digestiva, San Giovanni Rotondo

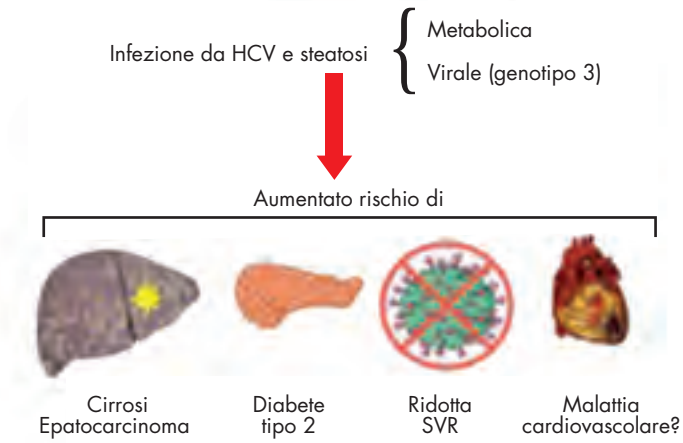
Riferimenti bibliografici:

1. Expert Consensus Conference. Lo screening per infezione da virus dell'epatite C negli adulti in Italia. Roma, 5-6 Maggio 2005. A cura di Mele A, Mariano A, Sampaolo L, D'Angelo F. *Rapporti ISTISAN 06/47 ISSA 1123-3117.*
2. Stroffolini T, et al. Reported risk factors are useless in the detection of HCV-positive subjects in the general population. *Dig Liv Dis 2004; 36.547.*
3. Lavanchy D. The global burden of hepatitis C. *Liv Intern 2009; Suppl 1:74-81. doi:10.1111/J.1478-3231.2008.01934.*
4. Guadagnino V, et al. Prevalence, risk factors, and genotype distribution of hepatitis C virus infection in the general population: a community-based survey in Southern Italy. *Hepatology 1997; 26:1006-1011.*
5. Guadagnino V, Stroffolini T, Rapicetta M, et al. Hepatitis C virus infection in an endemic southern area of Italy 14 years later: evidence for a vanishing disease. *Dig Liv Dis 2013 (in press).*
6. Osella AR, Sonzogoni L, Cavallini A, et al. Molecular epidemiology of hepatitis C virus infection in an area of hyperendemicity in Southern Italy: a population-based study. *J Clin Microbiol 1999; 37:37:2371-72.*
7. Cozzolongo R, Osella AR, Elba S, et al. Epidemiology of HCV infection in the general population: a survey in a Southern Italian town. *Am J Gastr 2009; 104:2740-46.*
8. Parisi MR, Soldini L, Vidoni G, et al. Point-of-care testing for HCV infection: recent advances and implications for alternative screening. *New Microbiol 2014; 37:449-547.*

Il paziente con epatite virale e steatosi

Le infezioni da HBV e HCV sono state finora le cause principali di epatopatia cronica ma, a causa della pandemia di obesità, la non alcoholic fatty liver disease (NAFLD) sta progressivamente soppiantando le forme virali.
Data la vastissima diffusione della NAFLD (che colpisce il 25-30% degli adulti ed è in rapida crescita nella popolazione pediatrica), la probabilità di sovrapposizione con le epatopatie virali è elevata, ma solo nel caso dell'epatite cronica C (CHC) la loro interazione va ben oltre la semplice coesistenza.
Nella CHC, la steatosi è presente nel 40-80% dei casi e può essere correlata sia a fattori metabolici dell'ospite che a specifici fattori virali (1).
Quando tutte le cause metaboliche vengono escluse, la steatosi è ancora presente nel 40% dei casi soprattutto nell'infezione da genotipo 3.
Un'altra caratteristica peculiare del virus C è la capacità di indurre insulino-resistenza (IR) sia direttamente, interferendo con il segnale insulinico epatico, che indirettamente tramite stress ossidativo (2).

Figura 1. **Conseguenze epatiche ed extraepatiche dell'associazione tra virus C e steatosi**



Complicanze epatiche ed extraepatiche

Dal punto di vista clinico, è importante tener conto della correlazione tra CHC e NAFLD per le possibili conseguenze epatiche ed extraepatiche *(figura 1)*.
Per quanto riguarda le complicanze epatiche, l'interazione tra NAFLD e CHC si traduce in una accelerata progressione verso la cirrosi (3) e soprattutto in un aumentato rischio di epatocarcinona (HCC) (4).
L'associazione di diabete di tipo 2 (T2DM) e virus C porta ad un aumento di 37 volte del rischio di epatocarcinoma e la ulteriore associazione con obesità e infezione da HBV incrementa fino a 100 volte il rischio.

Tra le possibili complicanze extraepatiche, è ormai chiaro che l'associazione tra CHC e NAFLD aumenta il rischio di diabete di tipo 2 (5), ma anche il rischio di eventi cardiovascolari (6), seppure in modo lieve, nonostante il profilo lipidico favorevole indotto dal virus.
Prima dei nuovi farmaci antivirali (direct acting antivirals, DAA), sia l'insulino-resistenza che la steatosi riducevano la risposta alla terapia antivirale con interferone peghilato e ribavirina (7).
Nell'era dei DAA entrambi questi fattori non influenzano l'efficacia della terapia, soprattutto nei genotipi non-3 (8).
Una attenzione particolare merita l'infezione da genotipo 3, caratterizzata da steatosi indotta prevalentemente dal virus mediante vari meccanismi, tra cui aumento della *de novo* lipogenesi e inibizione dell'esportazione di lipidi dal fegato (9).
Il genotipo 3 può essere associato ad una fibrogenesi accelerata e ad un maggior rischio di HCC, anche indipendentemente da fattori metabolici legati all'ospite (9).

"Le interazioni tra steatosi (NAFLD) e infezione da HCV determinano una aumentata progressione verso cirrosi ed epatocarcinoma e ad un più alto rischio di diabete di tipo 2 e malattie cardiovascolari"

"E' importante trattare questi pazienti con dieta, attività fisica e farmaci anti-diabetici, per evitare gli effetti sinergici tra fattori dismetabolici e HCV"

Tradizionalmente considerato "easy-to-treat", in realtà questo genotipo ha inaspettatamente mostrato una ridotta risposta a sofosbuvir, forse a causa della steatosi virale (8). Resta ancora da definire se un trattamento efficace riesca a ridurre il rischio di diabete di tipo 2, in quanto il virus sembra slatentizzare una predisposizione genetica su cui la SVR ha un impatto contrastante (10).
Quindi i pazienti con infezione cronica da HCV e NAFLD dovrebbero essere trattati attentamente sia mediante dieta e attività fisica che farmaci anti diabetici al fine di evitare gli importanti e deleteri effetti sinergici tra fattori dismetabolici e virus C.

Elisabetta Bugianesi
Divisione di Gastro-epatologia,
Dipartimento di Scienze Mediche, Università di Torino

Riferimenti bibliografici:
1. Czaja AJ, Carpenter HA, Santrach PJ, Moore B. Host- and disease-specific factors affecting steatosis in chronic hepatitis C. *J Hepatol, 29 (1998), pp. 198-206.*
2. Kaddai V, Negro F. Current understanding of insulin resistance in hepatitis C. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 5 (2011), pp. 503-516.*
3. Fartoux L, Poujol-Robert A, Guéchot J, et al. Insulin resistance is a cause of steatosis and fibrosis progression in chronic hepatitis C. *Gut, 54 (2005), pp. 1003-1008.*
4. Bugianesi E, Salamone F, Negro F. The interaction of metabolic factors with HCV infection: does it matter? *J Hepatol. 2012; 56 Suppl 1:S56-65.*
5. Mehta SH, Brancati FL, Strathdee SA, et al. Hepatitis C virus infection and incident type 2 diabetes. *Hepatology, 38 (2003), pp. 50-56.*
6. Mostafa A, Mohamed MK, Saeed M, et al. Hepatitis C infection and clearance: impact on atherosclerosis and cardiometabolic risk factors. *Gut, 59 (2010), pp. 1135-1140.*
7. Poynard T, Ratziu V, McHutchison J, et al. Effect of treatment with peginterferon or interferon alfa-2b and ribavirin on steatosis in patients infected with hepatitis C. *Hepatology, 38 (2003), pp. 75-85.*
8. Lawitz E, Mangia A, Wyles D, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med 2013; 368:1878-1887.*
9. Goossens N, Negro F. Is genotype 3 of the hepatitis C virus the new villain? *Hepatology. 2014 Jun; 59(6):2403-12.*
10. Giordanino C, Bugianesi E, Smedile A, et al. Incidence of type 2 diabetes mellitus and glucose abnormalities in patients with chronic hepatitis C infection by response to treatment: results of a cohort study. *Am J Gastroenterol, 103 (2008), pp. 2481-2487.*

La gestione del malato con epatite cronica C nell'era della terapia IFN-free

Il trattamento dell'infezione cronica da HCV ha due obiettivi:
• il primo è quello di determinare l'eradicazione sostenuta del virus HCV, la risposta virologica sostenuta [SVR]), che è definita come la mancata persistenza di HCV RNA nel siero 3 mesi o più dopo aver completato il trattamento antivirale.
• il secondo obiettivo è quello di prevenire la progressione verso la cirrosi, il carcinoma epatocellulare (HCC), e la malattia epatica scompensata e conseguentemente il trapianto di fegato.
Con l'approvazione di nuovi agenti antivirali, le Linee guida nazionali ed internazionali propongono un trattamento per tutti i pazienti, ma sottolineano come la priorità dovrebbe essere data a coloro che mostrano criteri di urgenza.
Secondo le Linee guida, la terapia antivirale per l'epatite C cronica dovrebbe essere, quindi, valutata attentamente paziente per paziente, in base alle condizioni cliniche e alla storia del singolo paziente.
Ad oggi sono disponibili un numero di terapie approvate per il trattamento dell'infezione da HCV, come sofosbuvir/ledipasvir (SOF/LDV), simeprevir (SMV) + sofosbuvir (SOF), daclatasvir (DCV) + sofosbuvir (SOF) e il regime ombitasvir (OBV)/paritaprevir (PTV)/ritonavir più dasabuvir (DSV).
La scelta del farmaco da utilizzare e la durata del trattamento dipendono da una serie di fattori, tra cui il genotipo e la carica virale, un pregresso trattamento, il grado di danno epatico, la capacità di tollerare il trattamento prescritto, e l'eventualità di un trapianto di fegato.
Per questi motivi, ai medici prescrittori vengono richiesti una "familiarità" nella selezione ottimale dei pazienti da candidare alla terapia antivirale, l'uso appropriato e la scelta dei farmaci, ma anche un appropriato monitoraggio in corso di trattamento.
In particolare, l'iter terapeutico dovrebbe prevedere un'accurata valutazione pre-trattamento, compresa la determinazione della gravità della malattia epatica, le comorbidità, e la stima dell'aderenza al trattamento e al monitoraggio.
La valutazione di potenziali interazioni tra farmaci (ad esempio, amiodarone, statine…), è divenuta, con i nuovi farmaci, fondamentale prima di iniziare il trattamento dell'infezione da HCV.

"Secondo le Linee guida, la terapia dovrebbe essere valutata attentamente in base alle condizioni cliniche e alla storia del singolo paziente"

Selezione dei pazienti per il trattamento dell'HCV

L'urgenza al trattamento, sancita dai 6 criteri stabiliti da AIFA, dovrebbe essere valutata paziente per paziente, tenendo conto del rischio di progressione della cirrosi (rischio di scompenso o di mortalità correlata alla malattia di fegato) o della presenza di malattie sintomatiche extraepatiche sostenute dal virus dell'epatite C, o della "sopravvivenza" del fegato trapiantato.
I pazienti con malattia epatica lieve (METAVIR F0-2), che al momento non possono accedere ai nuovi regimi IFN-free, dovrebbero essere informati circa i nuovi trattamenti; il trattamento non è, invece, indicato nei pazienti con aspettativa di vita limitata (ad esempio, comorbidità multiple, cancro non curabile o con follow-up post-terapia troppo breve, HCC non aggredibile), a meno che non vi sia ragione di prevedere che la durata o la qualità della vita possa essere migliorata con l'eradicazione di HCV.

Aderenza del paziente

Valutare la potenziale compliance del paziente alle raccomandazioni mediche e al regime prescritto è fondamentale per il processo di selezione dei pazienti.
I fattori che possono compromettere la capacità di aderenza alla terapia, come ad esempio uso attivo di sostanze, depressione, disturbi neurocognitivi, e mancanza di sostegno familiare/sociale, vanno attentamente verificati e adeguatamente affrontati prima di iniziare la terapia.

Valutazione pre-trattamento

Prima di iniziare la terapia antivirale in un paziente con epatite cronica, bisognerebbe ottenere le seguenti informazioni:
• genotipo HCV, compresi sottotipo, ad esempio, 1a o 1b
• HCV RNA (carica virale quantitativa, ottenuta con metodiche sensibili [LLD tra 10 e 15 UI/ml]), preferibilmente entro i 3 mesi dall'inizio della terapia. Sarebbe preferi-

bile ottenere una valutazione immediatamente prima dell'inizio della cura

• stadiazione della fibrosi epatica: sono attualmente disponibili metodiche non invasive e invasive per determinare la presenza e lo stadio di cirrosi epatica. Tra i marcatori non invasivi il Fibroscan è lo strumento più comunemente utilizzato per la stadiazione della fibrosi epatica. Una biopsia epatica pretrattamento non è obbligatoria. Può essere utile in alcune situazioni cliniche, come ad esempio in pazienti con livelli di transaminasi normali, o in pazienti con una storia di dipendenza da alcol o da farmaci o con comorbidità (steatosi, autoimmunità, ...), in cui è necessario discriminare la natura del danno epatico.

• stadiazione clinica della cirrosi (è da considerarsi mandatoria l'esecuzione di una gastroscopia per la stadiazione del grado di ipertensione portale) e esclusione di lesioni focali mediante imaging, ottenuta entro i precedenti 6 mesi

• precedente storia del trattamento anti HCV ed esito

• sierologia per HCV e, se sieropositivi, per HIV, attuale regime antiretrovirale e grado di soppressione virale

• genotipo IL 28. L'impatto dell'IL 28 nel predire il successo terapeutico con i nuovi farmaci antivirali è limitato. I nuovi regimi terapeutici portano a tassi di SVR elevati anche nei pazienti non-CC. Se da una parte, però, l'importanza dell'IL28 nel predire la risposta risulta vanificata nei regimi IFN-free, dall'altro nei pazienti con genotipo favorevole si potrebbero identificare i soggetti che possono abbreviare la durata del trattamento o richiedere regimi terapeutici semplificati.

I pazienti con cirrosi scompensata (CTP classe B o C; punteggio CTP ≥7) hanno una prognosi infausta, con una sopravvivenza mediana di 24 mesi o meno. La decisione di trattare i pazienti con cirrosi scompensata dovrebbe essere effettuata nei Centri di eccellenza, possibilmente in collaborazione con il Centro Trapianto.

Monitoraggio in corso di terapia

E' raccomandato un monitoraggio di laboratorio periodico di enzimi epatici, bilirubina, emoglobina (specialmente se si riceve RBV), amilasi e lipasi (nei regimi SOF-based) nei pazienti trattati con le terapie IFN-free. Il monitoraggio di tali esami dovrebbe prevedere un controllo ogni 2 settimane per il primo mese, e poi una volta al mese, o più di frequente a seconda dei sintomi e dei risultati delle analisi del sangue del paziente.

Il dosaggio dell'HCV RNA dovrebbe essere valutato alla settimana 4 di trattamento. Se l'HCV RNA risulta rilevabile

Tabella 1. **Effetti collaterali con i nuovi antivirali ad azione diretta**

Effetti collaterali	SOF	SMV	DCV	SOF/LDV	OBV/PTV/r + DSV	RBV
Astenia	√	√	√	√	√	√
Cefalea	√		√	√		
Debolezza					√	
Stordimento						√
Difficoltà alla concentrazione					√	√
Nausea	√		√	√	√	√
Rash cutaneo		√			√	√
Prurito		√			√	√
Fotosensibilità		√			√	
Inappetenza						√
Insonnia	√		√	√	√	√
Prurito anale		√				
Diarrea			√	√		√
Disgeusia						√
Incremento AST/ALT, bilirubina					√	
Anemia						√
Artralgia			√			

"E' bene informare il paziente prima dell'inizio della cura sui potenziali effetti collaterali e fornire suggerimenti che possono aiutare a ridurre il rischio"

"Prima di iniziare la terapia, si consiglia di valutare eventuali interazioni farmacologiche"

alla settimana 4 o in qualsiasi momento successivo, è utile rivalutare l'HCV RNA entro 2 settimane.
Non sono state stabilite raccomandazioni sull'interruzione del trattamento in base ai livelli di HCV RNA in corso di trattamento con i nuovi regimi IFN-free. Se il valore dell'HCV ripetuto risulta aumentato (cioè >1 log10 IU/ml dal nadir), dovrebbe essere presa in considerazione la sospensione del trattamento. Il dosaggio dell'HCV-RNA va, inoltre, effettuato a 12 settimane dopo il completamento del trattamento stesso per determinare se è stata raggiunta una SVR.

Effetti collaterali

Come la maggior parte dei farmaci, anche gli antivirali per l'epatite C possono causare effetti indesiderati.
Prima del 2015, i farmaci utilizzati per trattare l'infezione cronica da virus dell'epatite C avevano molti effetti collaterali, alcuni dei quali gravi.
I nuovi farmaci sembrano - almeno dai trial clinici - avere un profilo di sicurezza maggiore e presentare meno e più lievi effetti collaterali. Inoltre, la durata del trattamento è abbreviata: la minore esposizione ai farmaci riduce il rischio di effetti collaterali.
Tuttavia, anche se i rischi sono bassi, è bene informare il paziente prima dell'inizio della cura circa i potenziali effetti collaterali, e fornire suggerimenti che possono aiutare a ridurre il rischio.
Nella *tabella 1* sono riportati gli effetti collaterali comuni per i nuovi farmaci antivirali approvati.
E' necessario ricordare che ribavirina causa difetti alla nascita negli animali, quindi, non può essere utilizzata in donne in gravidanza o dai partner maschili di donne che sono in età fertile. Estrema cura deve essere presa per evitare la gravidanza durante l'assunzione del farmaco.
Uomini e donne in età fertile devono utilizzare due forme di contraccezione durante il trattamento anti HCV e per i successivi sei mesi, in quanto ribavirina può rimanere nel sangue per altri 5 mesi dopo la sospensione.

DDI (Drug-drug interaction)

Prima dell'inizio di qualsiasi trattamento antivirale con i nuovi farmaci, devono essere considerate eventuali interazioni farmacologiche, comprese quelle relative a prescrizione e autoprescrizione di farmaci e preparazioni a base di erbe.
Gli inibitori dell'NS5A e gli inibitori nucleotidici della polimerasi hanno meno DDI note rispetto agli inibitori delle polimerasi. Tuttavia, prima di iniziare la terapia, tutti i farmaci concomitanti dovrebbero essere rivisti. Si consiglia la consultazione del sito di Liverpool, prima di intraprendere la terapia (http://www.hep-druginteractions.org).

Insorgenza di resistenza (RAV)

L'insorgenza di RAV deve essere considerata con tutte le nuove terapie antivirali.
La probabilità di insorgenza di una resistenza con i nuovi farmaci dipende dalla loro barriera genetica e dalla fitness della mutazione virale stessa.
Le strategie per ovviare all'emergenza di resistenze includono: evitare l'utilizzo di DAA in monoterapia o una riduzione della dose stessa, massimizzare l'aderenza, combinare farmaci con profili di resistenza diversi e scegliere farmaci con barriere di resistenza elevate.
Non vi è alcuna indicazione all'esecuzione dei test di resistenza allo screening nei soggetti candidati alle nuove terapie antivirali; fanno eccezione i pazienti in cui sia stato preventivato un trattamento con SIM, Peg-IFN e RBV, per i quali è indicata la ricerca della mutazione Q80K.

Alessia Ciancio
SCDU Gastrenterologia, AO Città della Salute e della Scienza di Torino

Vaccinazioni anti varicella ed herpes zoster virus

I soggetti con HIV rientrano tra le categorie alle quali, in base ad un criterio di priorità, deve essere offerta la vaccinazione anti varicella

La varicella è causata dal virus della varicella-zoster (VZV), trasmesso da una persona ammalata a una sana attraverso le goccioline emesse con la respirazione o il contatto delle vescicole-pustole. Di solito lieve, può essere grave in bambini molto piccoli o negli adulti (le più frequenti complicanze sono: polmonite, artrite, danni cerebrali e cerebellari).
L'herpes zoster è causato dalla riattivazione di VZV allo stato latente nei gangli sensitivi in caso di abbassamento dell'immunità cellulo-mediata.

Il vaccino anti varicella

E' costituito da ceppo virale vivente attenuato, si somministra per via sottocutanea in dose unica di 0.5 ml per bambini tra 12 mesi e 12 anni e in due dosi a distanza di 4-8 settimane per bambini oltre 12 anni e adulti. L'immunità post-vaccinazione è probabilmente permanente.
In Italia il Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2012-2014 raccomanda l'offerta del vaccino (in ordine di priorità) per:

- adolescenti suscettibili (11-18 anni)
- persone suscettibili, che vivono con immunodepressi, quali persone con AIDS o altre manifestazioni cliniche dell'infezione da HIV, neoplasie che possano alterare i meccanismi immunitari con deficit dell'immunità cellulare, o con ipogammaglobulinemia, disgammaglobulinemia o in trattamento con farmaci immunosoppressori di lunga durata
- persone senza precedenti di varicella con patologie ad elevato rischio quali: leucemia linfatica acuta in remissione, insufficienza renale cronica, patologie per le quali è programmato un trapianto d'organo, infezione da HIV senza segni di immunodeficienza e con CD4 ≥ 200/ml
- donne in età fertile senza precedenti di varicella; la vaccinazione va praticata procrastinando la possibilità di intraprendere la gravidanza per 3 mesi
- persone suscettibili che lavorano in ambiente sanitario. Prioritariamente la vaccinazione dovrebbe essere eseguita dal personale sanitario che è a contatto con neonati, bambini, donne gravide o con persone immunodepresse
- lavoratori suscettibili che operano nei seguenti ambienti (in ordine di priorità): asili nido, scuole materne, scuole primarie, scuole secondarie.

Dal 2015 è prevista l'offerta attiva e gratuita del vaccino a tutti i nuovi nati.

Tabella 1. **Indicazione al vaccino anti varicella negli adulti in base al gruppo di rischio**

Gruppi di rischio	Indicazione
Gravidanza	Controindicato. Le donne dovrebbero ricevere il vaccino dopo il parto e comunque prima della dimissione dall'ospedale. La seconda dose dovrebbe essere somministrata dopo 4-8 settimane
Immunodepressione (salvo HIV)	Controindicato. Pazienti con leucemia, linfoma o altre patologie maligne in remissione, che non siano stati sottoposti di recente ad una chemioterapia (< 3 mesi) non si considerano tanto immunosoppressi da non poter ricevere vaccini con virus vivi. Si consiglia di attendere almeno un mese dopo l'interruzione di una terapia di lunga durata e a dosi elevate di corticosteroidi
Diabete, malattia cardiaca o polmonare cronica, alcolismo cronico	Indicato
Asplenia funzionale o anatomica	Indicato
Nefropatia (emodialisi)	Indicato
Malattia epatica cronica	Indicato
Infezione da HIV CD4 < 200/mmc	Controindicato
Infezione da HIV CD4 > 200/mmc	Indicato
Operatori sanitari	Indicato

Fonte: Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)

"Bassi livelli di linfociti CD4 rappresentano una controindicazione alla somministrazione del vaccino"

Effetti collaterali

Negli adulti sono frequenti le reazioni locali al sito d'iniezione. Altri effetti sono febbre e un'eruzione cutanea simile alla varicella localizzata nel sito d'iniezione o, di rado, generalizzata. Di rado è riportata la diffusione del virus vaccinale dai vaccinati sani, che abbiano sviluppato un rash varicella-simile, ai soggetti sensibili con cui sono venuti a contatto. In caso di rash cutaneo indotto dal vaccino, bisogna evitare contatti con individui sensibili a rischio di complicanze (immunodepressi, gravide, neonati da madri non immuni).

"Le persone con HIV candidate al vaccino dovrebbero ricevere le due dosi a distanza di 3 mesi"

Tabella 2. **Schedula di somministrazione del vaccino anti varicella**

Soggetti candidati	Indicazione
Bambini tra 12 mesi e 12 anni	0.5 ml sc dose singola
Bambini oltre 12 anni e adulti	0.5 ml sc due dosi, la seconda a distanza di 4-8 settimane dalla prima
Adulti con infezione da HIV > 200/mmc	0.5 ml sc due dosi, la seconda a distanza di 3 mesi dalla prima

Fonte: Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)

Controindicazioni

- immunodeficienza grave (es. da tumori solidi o del sangue, alcune immunodeficienze congenite, infezione da HIV con grave immunodepressione)
- reazione allergica grave (anafilassi) dopo la somministrazione di una precedente dose
- reazione allergica grave (anafilassi) ad un componente del vaccino, ivi compresi neomicina e gelatina
- trapianto di organi solidi (cuore e polmone).

Controindicazioni temporanee:

- gravidanza (le donne non immunizzate dovrebbero ricevere la prima dose di vaccino nel post partum prima della dimissione
- somministrazione recente (<11 mesi) di immunoglobuline (l'intervallo dipende dal tipo di prodotto)
- terapia immunosoppressiva a lungo termine, antiblastica e radiante
- trapianto di cellule staminali emato-poietiche
- trapianto di organi solidi (rene e fegato).

Precauzioni in caso di:

- alcune immunodeficienze, come la sindrome di Di George
- infezioni gravi o ricorrenti
- malattia acuta grave o moderata con o senza febbre
- reazione allergica grave al lattice (per i prodotti che contengono lattice nella siringa)
- tubercolosi.

E' bene evitare terapie con aspirina o salicilati nelle sei settimane precedenti.
Il vaccino viene raccomandato nei bambini con infezione da HIV se CD4 >15%.
Sono pochi i dati sul suo impiego in adolescenti e adulti con HIV (l'immunogenicità potrebbe essere minore rispetto a bambini di 1-8 anni).
Se la vaccinazione di una persona con HIV determina la comparsa di manifestazioni cliniche, l'uso di acyclovir può prevenire forme severe. Le persone con HIV candidate al vaccino dovrebbero ricevere le due dosi a distanza di 3 mesi. Bambini, adolescenti e adulti con HIV non dovrebbero ricevere il vaccino combinato (morbillo, rosolia, parotite e varicella).

Il vaccino anti zoster

Non disponibile in Italia, è consigliato negli USA alle persone immunocompetenti > 60 anni; non vi sono specifiche raccomandazioni per le persone con HIV.
Il vaccino potrebbe essere preso in considerazione in pazienti selezionati con > 50 anni e con CD4 > 200/mmc (la dose di virus in esso è 10 volte maggiore di quella presente nel vaccino anti varicella); non vi sono dati disponibili su pazienti < 50 anni di età.

Norberto Cesarani
Ambulatorio Vaccinazioni,
HSR San Raffaele, Milano

Riferimenti bibliografici:

1. Istituto Superiore di Sanità. Guida alle controindicazioni alle vaccinazioni a cura di Giovanni Gallo, Rosanna Mel, Maria Cristina Rota. *Rapporti ISTISAN 09/13.*
2. ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control). Preliminary Guidance Varicella vaccine in the European Union. *Stockholm, april 2014.*
3. Galea SA, Sweet A, Beninger P, et al. The safety profile of varicella vaccine: a 10-year review. *JID 2008; 197(Suppl 2):S165-S169.*
4. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et al. Executive Summary: 2013 IDSA Clinical Practice Guideline for vaccination of the immunocompromised host. *CID 2014; 58(3):309-318.*
5. Marin M, Guris D, Chaves SS, et al. Prevention of varicella. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR 2007 June 22/56(RR04);1-40.*
6. Treatment Guidelines from The Medical Letter ed. it. Vaccinazioni per gli adulti. *Vol.10 (numero 4) Aprile 2012.*

Continua la pubblicazione della 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.

Nuovi studi clinici nell'infezione da HIV

OPTIPRIM ANRS 147

Confronto tra un regime potenziato di terapia a cinque farmaci e uno schema standard a tre farmaci per il trattamento dell'infezione primaria da HIV-1

Cheret A, Nembot G, Melard A, Lascoux C, Slama L, Miailhes P, Yeni P, Abel S, Avettand-Fenoel V, Venet A, Chaix ML, Molina JM, Katlama C, Goujard C, Tamalet C, Raffi F, Lafeuillade A, Reynes J, Ravaux I, Hoen B, Delfraissy JF, Meyer L, Rouzioux C for the OPTIPRIM ANRS Study Group. **Intensive five-drug antiretroviral therapy regimen versus standard triple-drug therapy during primary HIV-1 infection (OPTIPRIM ANRS 147): a randomized, open-label, phase 3 trial.** *Lancet Inf Dis 2015; 15:387-96.*

Obiettivi

Valutare l'effetto sul reservoir virale, dell'intensificazione con raltegravir e maraviroc di un regime standard a tre farmaci, nel paziente con infezione primaria da HIV-1 (PHI).

Metodi

90 pazienti con PHI (HIV-RNA rilevabile e western-blot indeterminato) sono stati randomizzati (1:1) a ricevere un regime a tre farmaci: tenofovir difumarato 245/emtricitabina 200 mg, darunavir 800 mg, ritonavir 100 mg (standard cART); oppure un regime a cinque farmaci: cART standard potenziata con raltegravir 400 mg BID e maraviroc 150 mg BID (intensive cART). End point primario dello studio: quantificazione del DNA provirale dopo 24 mesi di terapia.

Risultati

Dopo 2 anni di terapia non si sono osservate differenze significative nel valore mediano di HIV-DNA associato alle cellule mononucleate da sangue periferico (PBMC). HIV DNA: 2,35 [IQR 2,05-2,5] log10 copie/10^6 PBMC nel gruppo intensive cART e 2,25 [IQR 1,71-2,55] log10 cp/10^6 PBMC nel gruppo standard cART; p= 0,21.

Conclusioni

Nel paziente con PHI l'uso di un regime potenziato da raltegravir e maraviroc non determina significative riduzioni del reservoir virale rispetto ad un regime standard a tre farmaci.

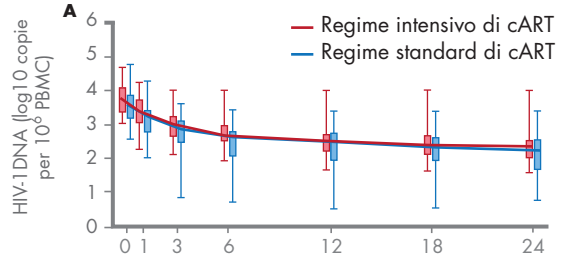
Commento

La quantificazione di HIV DNA associato ai PBMC è comunemente utilizzata come marcatore surrogato per la stima del reservoir virale. L'assoluta sovrapposizione delle curve del decay di HIV DNA nei due gruppi dello studio (Figura 1), conferisce ai risultati un'evidenza rispetto alla quale risultano deboli eventuali obiezioni circa la scelta della metodica virologica utilizzata. Che il semplice potenziamento di una cART introdotta in corso di PHI, non sia sufficiente per determinare una riduzione del DNA provirale maggiore di quanto osservato con una terapia standard, è stato già descritto da altri autori anche se nel contesto di studi più piccoli (1, 2).

Rimangono tuttavia degli aspetti non facilissimi da spiegare. In particolare, analogamente allo studio di Markovitz et al (2) si conferma nel braccio intensive cART e verosimilmente da ricondurre all'azione dell'inibitore dell'integrasi, la rapida negativizzazione della viremia in una percentuale maggiore di pazienti (al III mese HIV RNA < 50 copie/ml nel 60% del gruppo intensive cART vs il 41% del gruppo standard cART). Fa seguito però una brusca inversione di tendenza che si protrae fino al 24° mese (al VI mese circa il 70% dei pazienti intensive cART ha una viremia negativa vs poco meno del 90% nel gruppo standard cART) (Figura 2).

Nessuna delle interpretazioni di questo insolito andamento del

Figura 1. **Carica virale mediana di HIV-DNA e variazione dal basale al mese 24 nella popolazione ITT**



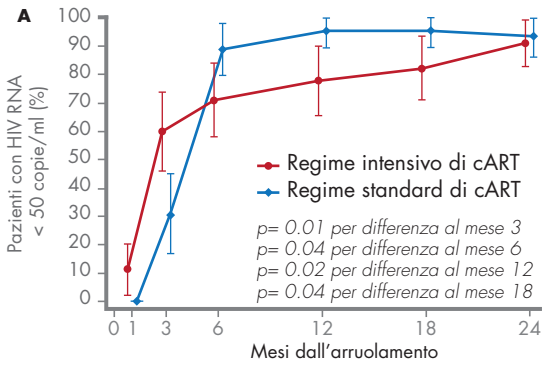
I quadrati rappresentano l'IQR e le barre il range

"Emerge la sovrapposizione delle curve di decay di HIV DNA nei 2 gruppi"

[OPTIPRIM ANRS 147. Confronto tra un regime potenziato di terapia a cinque farmaci e uno schema standard a tre farmaci per il trattamento dell'infezione primaria da HIV-1. *A cura di* ***Luca Meroni***]

declino viremico, sembra per ora spiegarlo adeguatamente. Quale che sia la causa, tuttavia non è confortante constatare che nonostante il rapido abbattimento della viremia e il tentativo di contenere l'espansione del reservoir virale anche con un inibitore dell'entry il risultato sia così modesto (non in senso assoluto ovviamente, ma in relazione a una terapia standard). La sensazione è che comunque la variabile temporale abbia un ruolo. La latenza tra il contagio e l'inizio della cART così come la durata della terapia non hanno una relazione lineare con i livelli di HIV DNA associato ai PBMC (3). Pochissimi giorni dopo la sua penetrazione nell'organismo, il virus si è ampiamente diffuso in tutti i tessuti linfoidi (4) e il reservoir virale a livello cellulare e anatomico si è verosimilmente costituito.

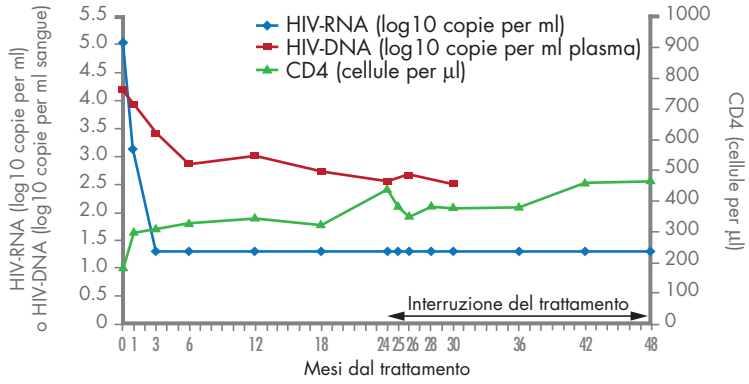
Figura 2. **Variazioni della carica di HIV-RNA nella popolazione ITT**



Le barre mostrano l'IC 95%

"Nel gruppo intensive cART alla rapida negativizzazione di HIV-RNA in una quota superiore di soggetti segue una inversione di tendenza non del tutto chiarita"

Figura 3. **HIV-RNA, HIV-DNA e CD4 in un pazienti nel gruppo cART standard che ha ottenuto lo stato di post-treatment controller**



Questo paziente ha mantenuto una carica virale <50 copie/ml per almeno 24 mesi dopo l'interruzione della terapia

L'impatto nella pratica clinica

Da un punto di vista pratico risulta difficile pensare che si possa iniziare una terapia in tempi più rapidi da quelli di questo studio (media stimata pari a 35.5 giorni dal momento dell'infezione), ma per meglio indagare le ragioni di un approccio terapeutico piuttosto che di un altro, va in questa direzione il suggerimento del commento al lavoro: vale a dire una sottoanalisi del decay di HIV DNA nei pazienti con infezione acuta e western blot negativo o con una sola banda (42% dei pazienti nello studio) (5). Informazioni utili potrebbero venire dalle popolazioni nelle quali l'infezione si verifichi nonostante una terapia in atto: ad esempio nel caso di trasmissione verticale o nei soggetti in cui sia stata introdotta una profilassi post-esposizione.

Sempre in relazione al tempo, l'osservazione che al 24° mese continui il declino dei livelli di DNA provirale, potrebbe suggerire un prolungamento della durata del trattamento finalizzato al raggiungimento dell'end-point secondario dello studio: il controllo spontaneo della replicazione virale dopo la sospensione del trattamento.

E', comunque, interessante notare come uno dei due pazienti che dopo un anno dall'interruzione della terapia mantiene una viremia inferiore alle 400 copie/ml, non avesse, al momento della sospensione, livelli di HIV DNA significativamente differenti dalla media della popolazione dello studio (Figura 3), a indicare che non è ancora definita una chiara soglia predittiva di un controllo spontaneo della replicazione virale dopo sospensione della cART.

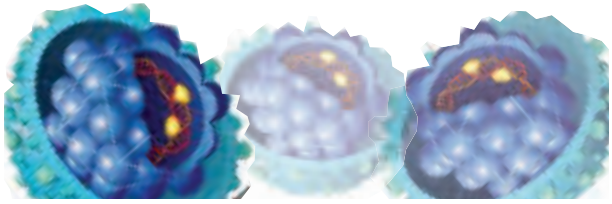
Luca Meroni
Clinica Malattie Infettive, Azienda Ospedaliera Universitaria Luigi Sacco, Milano

Riferimenti bibliografici:

1. Puertas MC, Massanella M, Llibre JM, et al. Intensification of a raltegravir-based regimen with maraviroc in early HIV-1 infection. *AIDS 2014; 28:325-34.*
2. Markovitz M, Evering TH, Garmon D, et al. A randomized open-label study of 3- versus 5-drug combination antiretroviral therapy in newly HIV-1 infected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr 2014; 66:140-47.*
3. 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; 95:8869-73.*
4. Schacker T, Litte S, Connick E, et al. Rapid accumulation of Human Immunodeficiency Virus (HIV) in lymphatic tissue reservoirs during acute and early HIV infection: implications for timing of antiretroviral therapy. *J Infect Dis 2001; 181:354-7.*
5. Debyser Z, Schrijvers R. Five-drug antiretroviral therapy for primary HIV infection? *Lancet Inf Dis 2015; 15:362-3.*

L'EASL 2015 ha portato alla ribalta la nuova combinazione di grazoprevir, inibitore della proteasi NS3/4A, con elbasvir, inibitore della NS5A. L'efficacia di questa terapia nello spettro della malattia epatica da HCV è di seguito riportata negli studi C-EDGE, C-SALVAGE, C-SWIFT (in combinazione con sofosbuvir), C-EDGE COINFECTION.

Nuove terapie
per l'EPATITE CRONICA **C**



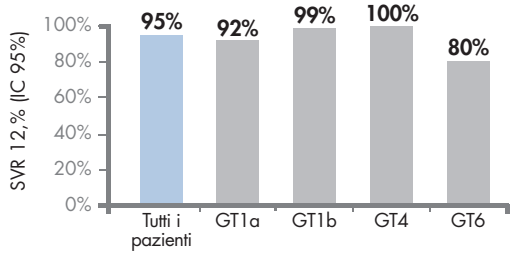
Update post EASL sulla terapia dell'HCV

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

Vengono citati il numero dell'abstract e la pagina nell'ambito del volume degli atti del Congresso: Journal of Hepatology. Supp. 2 Vol. 62; 2015.

La nuova combinazione di grazoprevir (GZR) + elbasvir (EBR) è stata data in dose fissa di 100 mg/50 mg una volta al giorno per 12 settimane ad un totale di 421 pazienti (46% donne) con epatite cronica da HCV genotipo 1, 4 e 6; 78% non cirrotici, 22% con cirrosi compensata.
A 316 pazienti è stata data in prima battuta, a 105 pazienti è stata data in seconda battuta dopo 12 settimane di placebo. I risultati per genotipo sono riportati nella figura 1.
Le percentuali globali di risposta sono state del 97% nei cirrotici e del 94% nei non cirrotici.
Vi è stata recidiva viremica in 13 pazienti, in un caso durante la terapia (breakthrough), in 12 casi dopo la terapia (relapse associati al polimorfismo al basale di NS5A ed all'emergenza di varianti NS3 o NS5A). Non vi sono state reazioni avverse significative legate alla terapia; le più comuni sono state il mal di testa (17%), l'astenia (16%) e la nausea (9%).

Figura 1. **Percentuali di risposta virologica sostenuta 12 settimane dopo la fine della terapia**



"Buoni i risultati della combinazione grazoprevir elbasvir nei pazienti naive"

Grazoprevir-elbasvir combination therapy for treatment-naive cirrhotic and non-cirrhotic patients with chronic HCV genotype 1, 4, or 6 infection (C-EDGE).
Zeuzem S, et al. Ann. Intern. Med. doi:10.7326/M15-0785.

La combinazione di GZR + EBR appare provvedere con una sola pillola giornaliera senza ribavirina, per sole 12 settimane di terapia, una terapia ottimale per l'infezione da HCV1, sia genotipo 1a che 1b in pazienti prima non trattati cirrotici e non cirrotici. Appare ottimale anche nel genotipo 4 e di buona efficacia nel genotipo 6, pur essendo ancor pochi i pazienti trattati con questi genotipi.

Efficacy of an eight-week regimen of grazoprevir plus elbasvir with and without ribavirin in treatment-naïve, non cirrhotic HCV genotype 1b infection.
Vierling JM, et al. P0769 pag. S618.

In uno studio separato è stato dimostrato che la combinazione GZR + EBR senza RBV induce SVR12 con una durata di terapia di sole 8 settimane nei pazienti HCV1b non cirrotici.

Efficacy and safety of grazoprevir/elbasvir +/- RBV for 12 weeks in patients with HCV G1 or G4 infection who previously failed peg-interferon/RBV: C-EDGE treatment experienced trial.
Kwo P, et al. P0886, pag. S674.

Nello studio C-EDGE treatment experienced, la combinazione di GZR + EBR +/- RBV per 12 settimane si è dimostrata efficace nei pazienti cirrotici e non cirrotici HCV1 ed HCV4 che avevano fallito la terapia con PR, con SVR4 >90% indipendentemente dalla cirrosi, dal genotipo 1a o 1b e dal tipo di non risposta precedente (null, partial o re-

lapse). La risposta è stata più limitata nei pazienti con HCV4 trattati senza RBV (78%).

Efficacy of 12 or 18 weeks of grazoprevir plus elbasvir with ribavirin in treatment-naïve, non cirrhotic HCV genotype 3 infected patients.
Gane E, et al. P0776 pag. S621.

GZR + EBR + RBV sono stati di scarsa efficacia nel genotipo HCV3 indipendentemente dalla durata di 12 o 16 settimane della terapia.

C-SCAPE: efficacy and safety of 12 weeks of grazoprevir ± elbasvir ± RBV in patients with HCV GT2, 4, 5 or 6 infection.
Brown A, et al. P0771 pag. S619.

La terapia per 12 settimane con GZR + EBR + RBV, con GZR + EBR o con GZR + RBV è risultata di buona, ma non ottimale efficacia in pazienti non cirrotici, naive con HCV genotipo 2: SVR12= 80% e 67% rispettivamente. GZR 100 mg + EBR 50 mg con ribavirina dosata secondo il peso sono stati dati per 12 settimane a 79 pazienti che avevano fallito la terapia con PR in combinazione con BOC o TVP o SMV; 34 pazienti presentavano al basale varianti virali associate a resistenza. Il 43% aveva una cirrosi compensata; nel 62% l'HCV era genotipo 1b, nel 38% 1a. La risposta virale sostenuta alla 12ª settimana è stata del 96.2%, simile sia nei pazienti che avevano fallito la terapia per emergenza di mutazioni (95,5%) che in quelli falliti per altri motivi (100%). Nessun evento avverso importante; reazioni avverse minori legate alla terapia nel 57% (astenia, mal di testa, nausea), un solo paziente ha interrotto la terapia per motivi non correlati ai farmaci.

C-SALVAGE: grazoprevir (GZR; MK-5172), elbasvir (EBR; MK-8742) and ribavirin (RBV) for chronic HCV-genotype 1 (GT1) infection after failure of direct-acting antiviral (DAA) therapy.
Forns X, et al. O001 pag. S190.

La combinazione di GZR + EBR associata a RBV appare provvedere una terapia ottimale per i pazienti con HCV1 a e b che hanno fallito precedenti triplici terapie con PR ed inibitore della proteasi NS3. La terapia è stata ottimale anche nei numerosi pazienti che al basale esibivano varianti virali associate a resistenza.

C-SWIFT: grazoprevir/elbasvir + sofosbuvir in cirrhotic and non cirrhotic, treatment naive patients with hepatitis C virus genotype 1 infection, for durations of 4, 6 or 8 weeks and genotype 3 infection for durations of 8 or 12 weeks.
Poordad F, et al. O006 pag. S192.

C-SWIFT ha studiato quanto sia possibile ridurre la durata del trattamento e ha dimostrato che la terapia con GZR + EBR + SOF per sole 6 settimane è efficace (SVR 4 o SVR8) nell'87% e nel 80% dei pazienti HCV1 non cirrotici e nei cirrotici in compenso, rispettivamente; è efficace per 8 settimane di terapia nel 100% dei pazienti non cirrotici HCV3 e per 12 settimane di terapia nel 90% dei cirrotici HCV3. La terapia per sole 4 settimane non è efficace per l'alto tasso di recidive post-terapia.

I pazienti con epatopatia avanzata

È aperta la strada all'uso dei DAA nelle epatopatie avanzate. Il passo avanti è significativo anche se ancora non è possibile sapere quanto l'eliminazione dell'HCV influirà nell'arrestare o migliorare il decorso clinico della malattia ormai grave.
I dati indicano, tuttavia, che in una parte dei pazienti che eliminano l'HCV, la situazione clinica migliora, come dimostrato dalla diminuzione dello score MELD e del CHILD PUGH.

Ledipasvir/sofosbuvir with ribavirin is safe and efficacious in decompensated and post liver transplantation patients with HCV infection: preliminary results of the prospective SOLAR 2 trial.
Manns M, et al. G02 pag. S187.

SOF/LDV sono stati dati alla dose di 400/150 mg insieme a RBV per 12 o 24 settimane a pazienti HCV1, in numero simile 1a e 1b, e HCV4 con cirrosi classe Child-Pugh (CP) B o C (score 7-12) ed a pazienti con infezione da HCV ricorrente post-trapianto senza cirrosi (Metavir F0-F3) o con cirrosi CP-A, CP-C o epatite fibrosante colestatica. Sono stati randomizzati 328 pazienti; 49% HCV1a, 40% HCV1b, 37% HCV4. 41 su 227 cirrotici (18%) avevano MELD >15. Tutti i sottogruppi sono stati trattati anche con RBV. L'efficacia è stata simile per 12 o 24 settimane di terapia nell'HCV1. Nell'HCV4 l'efficacia è stata inferiore (57%) nei pazienti CP-B o C trattati per 12 settimane rispetto a quelli trattati per 24 settimane ma il numero di pazienti considerati era basso (tabella 1). Il valore mediano dell'albumina e

Tabella 1. **Tassi SVR12 nello studio SOLAR 2**

	Post-trapianto F0-F3 o CP-A		Pre e post-trapianto CP B o C	
	12 sett.	24 sett.	12 sett.	24 sett.
	SOF/ LDV	SOF/ LDV	SOF/ LDV	SOF/ LDV
SVR12 % (n/n) Genotipo 1	**95** (82/86)	**98** (64/65)	**85** (61/72)	**88** (60/68)
SVR12 % (n/n) Genotipo 4	**91** (10/11)	**100** (7/7)	**57** (4/7)	**86** (6/7)

"SOF/LDVper 12 o 24 settimane risulta efficace nelle epatopatie avanzate"

quello della bilirubina sono, rispettivamente, aumentati e diminuiti in modo significativo tra il basale e la quarta settimana post-terapia. Nel 35% dei pazienti con CP-B al basale, lo score CP è migliorato alla classe A alla settimana 4 post-terapia; nel 53% dei pazienti con CP-C al basale è migliorato a CP-B o A nel follow-up. Limitati gli effetti collaterali avversi (vedi abstract successivo).

Ledipasvir/sofosbuvir with ribavirin is safe in >600 decompensated and post liver transplantation patients with HCV infection: an integrated safety analysis of the SOLAR1 and SOLAR2 trials.
Samuel D, et al. P0774 pag. S620.

La tollerabilità e sicurezza della combinazione SOF/LDV + RBV nei pazienti con epatopatia avanzata è stata confermata nell'analisi combinata degli studi SOLAR 1 (cirrosi avanzata + trapiantati in USA) e SOLAR 2 (cirrosi avanzata + trapiantati in Europa, vedi sopra).
Sono stati considerati un totale di 658 pazienti HCV1 e HCV4. Di 134 reazioni avverse severe, solo 20 sono state considerate come dovute alla terapia, e di queste 11 (55%) erano causate dalla ribavirina; l'anemia è stata la più frequente anomalia di laboratorio. Vi sono state 18 morti, nessuna attribuibile alla terapia.

Efficacy and safety of grazoprevir and elbasvir in hepatitis C genotype 1 infected patients with Child-Pugh class B cirrhosis (C-SALT).
Jacobson IM, et al. O008 pag. S193.

Nello studio C-SALT è stata valutata l'efficacia e sicurezza di GZR 50 mg + EBR 50 mg in 30 pazienti con cirrosi classe B di Child Pugh. I pazienti sono stati trattati per 12 settimane. L'SVR12 (intention to treat) è stata del 90%; vi sono stati due relapse. Lo score di MELD è migliorato in 11 pazienti. Gli effetti collaterali sono stati artralgie (16.7%), nausea, febbre e mal di testa in una minoranza (10%).

Daclatasvir, sofosbuvir and ribavirin combination for HCV patients with advanced cirrhosis or post transplant recurrence: phase 3 ALLY-1 study.
Poordad F, et al. LO8 pag. S261.

Nello studio "in aperto" ALLY-1 sono stati considerati 60 pazienti con cirrosi avanzata CP-A=20%; CP-B=53%; CP-C=27%, naive e pretrattati, e 53 pazienti con recidiva epatitica HCV post-trapianto (non scompensati); è stato incluso ogni genotipo di HCV. I pazienti sono stati trattati con SOF + DCV 60 mg al giorno + RBV per 12 settimane. I risultati sono riportati in tabella 2.

Tabella 2. **I risultati dello studio ALLY-1**

SVR12 % (n/N)	Cirrosi	Post-trapianto
GT 1a	**76** (26/34)	**97** (30/31)
GT 1b	**100** (11/11)	**90** (9/10)
GT 1 Child-Pugh A	**91** (10/11)	-
GT 1 Child-Pugh B	**92** (22/24)	-
GT 1 Child-Pugh C	**50** (5/10)	-

"Conferme per SOF + DCV + RBV nella cirrosi avanzata e nelle recidive epatitiche post-trapianto"

On treatment virologic response and tolerability of simeprevir, daclatasvir and ribavirin in patients with recurrent hepatitis C virus genotype 1b infection after orthotopic liver transplantation (OLT): interim data from the phase II SATURN study.
Forns X, et al. O004 pag. S191.

L'efficacia e tollerabilità di SOF, SMV e DCV nei trapiantati HCV è confermata nella pratica sul campo dall'esperienza spagnola.

Ledipasvir/sofosbuvir with ribavirin for the treatment of fibrosing cholestatic hepatitis C after liver transplantation.
Forns X, et al. P0779 pag. S623.

L'efficacia di SOF/LDV + ribavirina è confermata in 12 pazienti con epatite colestatica fibrosante.

Daclatasvir (DCV) combined with sofosbuvir (SOF) or simeprevir (SMV) in liver transplant (LT) recipients with severe recurrent HCV genotype 1 infection.
Fontana RJ, et al. P0791 pag. S629.

L'efficacia di DCV in associazione a SOF o SIM per 24 settimane nei trapiantati HCV1 con grave recidiva di epatite C post-trapianto è confermata dai risultati di uno studio "compassionevole" multicentrico europeo ed americano.

Nelle tabelle 3 e 4 sono riassunti i risultati ottenuti nelle cirrosi e nel post-trapianto nei vari trial presentati all'EASL.

"A Vienna sono stati presentati numerosi studi condotti con SOF in diverse combinazioni nei pazienti con cirrosi e nel post-trapianto"

"Primo piano sull'efficacia dei nuovi farmaci nei pazienti con funzione renale ridotta"

Effetto dei DAA nella funzione renale

Safety and efficacy of sofosbuvir-containing regimens in hepatitis C infected patients with reduced renal function: real-world experience from HCV target.
Saxena V, et al. LP08 pag. S267.

Nello studio HCV-TARGET (coorte di pazienti trattati sul campo) le percentuali di SVR12 erano ridotte nei cirrotici in terapia con regimi a base di SOF quando l'e-GFR (estimated glomeral filtration rate) era ≤ 30 ml/min/1,73 m². Parimenti SVR12 diminuiva nei pazienti con MELD ≥ 10 per tutti i valori di funzione renale, mentre aumentavano l'anemia e il peggioramento della funzione renale e gli effetti avversi urinari.

Safety and efficacy of sofosbuvir + simeprevir without ribavirin in hepatitis C genotype 1 infected patients with end stage renal disease or GFR< 30 ml/min.
Nazario HE, et al. P0802 pag. S635.

Diversamente dalle conclusioni dell'abstract precedente, in questo studio 12 pazienti HCV1 con GFR < 30 ml/min, apparentemente hanno ben tollerato SOF + SMV (senza RBV per 12 settimane) con buone risposte virali sostenute.

Safety of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir plus dasabuvir for treating HCV GT1 infection in patients with severe renal impairment or end-stage renal disease: the RUBY-I STUDY.
Pockros PJ, et al. LO1 pag. S257.

La combinazione ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (25-150-100 mg QD) + dasabuvir (250 mg BD) con e senza RBV (200 mg) è risultata ben tollerata in pazienti HCV1 con grave insufficienza renale o malattia renale terminale. Si tratta di 17 pazienti con e-GFR fra 15-30 ml/min/1,73 m² o <15 ml/min/1,73 m² in dialisi. Unica complicazione di rilievo l'anemia, legata all'uso di ribavirina.

Tabella 3. **Sommario cirrosi: EASL 2015**

Abstract	Afdhal #LP13	Saxena #P0876	Manns #G02	Poordad #L08	Foster #0002	Jacobson #0008
Pz, N	50 pz	156 pz	160 pz	60 pz	467 pz	30 pz
Terapia	SOF+RBV	SOF+SMV±RBV	SOF/LDV+RBV	SOF+DCV+RBV	SOF/LDV±RBV SOF+DCV±RBV	GZR+EBR
Durata terapia	48 sett	12 sett	12 sett (78 pz) 24 sett (82 pz)	12 sett	12 sett	12 sett
Child A, N **Child B, N** **Child C, N**	18 pz 32 pz	101 pz 55 pz	– 160 pz	12 pz 32 pz 16 pz	– 309 pz 46 pz	– 30 pz –
Tx-exper, %	80%	55%	78%	60%	47.1%	27.7%
GT1a-1b, %	38%-30%	63%-37%	47.5%-42.5%	57%-18%	GT1: 50.3%	90%-10%
GT2-3-4, %	32%	-	GT4: 10%	8%-10%-17%	Altro: 49.7%	–
SVR12 % **Child A %** **Child B-C %**	**72%** 78% 68%	**85%** 91% 73%	Child B+C: 12 sett: **85%** 24 sett: **88%**	**83%** 92% 94%-56%	Child B+C: LDV: **80%** DCV: **74%**	**90%**

Tabella 4. **Sommario post-trapianto: EASL 2015**

Abstract	Te #0110	Manns #G02	Poordad #L08	Coilly #G15	Forns #0004
Pz, N	40 pz	168 pz	53 pz	130 pz	35 pz
Terapia	SOF+SMV	SOF/LDV+RBV	SOF+DCV+RBV	SOF+DCV±RBV	SMV+DCV+RBV
Durata terapia	12 o 24 sett	12 sett (86 pz) 24 sett (82 pz)	12 sett	12 sett (14 pz) 24 sett (116 pz)	24 sett
Tempo in anni dal trapianto	2.7 (0.1-12.5)	–	> 3 mesi	6.2±5.6	3.7 (0.7-9.5)
F0-F2, % **F3-F4, %**	60% 35%	168 pz 168 pz	43% 55%	35% 53%	77% 23%
Tx-exper, %	75%	82%	58%	48%	37%
GT1a-1b, % **GT2-3-4, %**	62.5%-32.5% –	49%-38% GT4: 13%	58%-19% GT3: 21%	28%-48% GT3, 4, 5: 18%	3%-97% –
SVR12 %	**69%**	12 sett: **95%** 24 sett: **98%**	**94%**	**96%**	SVR4 **90-93%**

NOTIZIE FLASH

Sofosbuvir insieme a ribavirina è efficace nella vasculite da crioglobulinemia mista associata ad HCV, con un accettabile profilo di sicurezza. *Saadoun D. P0813 S640.*

Bassa prevalenza dell'infezione da HEV in Giappone. Prevalenza di anti-HEV del 2,6% (48/1830), di IgM anti-HEV 0,05% (1/1830) trapiantati. Due pazienti positivi per HEV-RNA (0,13% = 2/1574), uno trattato con successo con ribavirina. *Oshiro Y. O011 S125.*

Efficace azione antivirale dei polimeri di acidi nucleici nel diminuire il titolo di HBsAg sierico in cellule HepaRG e in colture di epatociti umani. *Guillot C. P0556 S523.*

L'aggiunta di Peg-IFN alfa 2a per 48 settimane alla terapia antivirale orale nei pazienti HBeAg-negativi con HBV-DNA non determinabile da almeno un anno, induce solo una scarsa eliminazione dell'HBsAg (8%). *Bourliere M. O112 S249.*

Il polimorfismo HLA DPB1 rs 9277535 predice la clearance dell'HBsAg dal siero nei pazienti HBeAg negativi con infezione da HBV genotipo D. *Lampertico P. O113 S249.*

con il patrocinio
SIMIT Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali

Anlaids ONLUS

Costruiamo Alleanze

L'AIDS è cambiato, ma il problema non è risolto

ROMA 27/28 NOVEMBRE 2015

XXVIII CONVEGNO NAZIONALE

Presidenza: *M. Ghenzer, M. Moroni, P. Narciso*

Venerdì 27 novembre 2015

ANLAIDS 30 anni dopo
M. Moroni

SESSIONE 1
Alleanza per la Qualità del percorso di cura
Coordinatori: ***M. Ghenzer, E. Girardi***

SESSIONE 2
Alleanza per la Retention in Care
Coordinatori: ***A. Antinori, P. Narciso***

Sabato 28 novembre 2015

SESSIONE 3
Alleanza per i giovani: il Progetto Scuola ANLAIDS
Coordinatori: ***G. Del Bene, R. Galipò, M. Galli, M. Ghenzer***

COMITATO ORGANIZZATORE
Coordinatori:
Gianpiero D'Offizi, Roma
Massimo Galli, Milano

Massimo Andreoni, Roma
Andrea Antinori, Roma
Luca Butini, Ancona
Giovanni Del Bene, Milano
Enrico Girardi, Roma
Daniela Lorenzetti, Roma
Bruno Marchini, Roma
Federico Torzo, Milano

UFFICIO STAMPA
Giulio Maria Corbelli, Roma

SEGRETERIA GENERALE
Valeria Calvino, Roma
Patrizia Ferri, Roma
Rosario Galipò, Roma
Donatella Mainieri, Milano

Segreteria Anlaids
Via Giovanni Giolitti, 42 - 00185 Roma
www.anlaidsonlus.it
mail: info@anlaidsonlus.it

Provider e Segreteria Organizzativa
Effetti srl
Via Gallarate, 106
20151 Milano
www.makevent.it - mail: effetti@effetti.it

30° anniversario di Anlaids ONLUS

Istituto Nazionale per le Malattie Infettive
"LAZZARO SPALLANZANI"
Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico

27 novembre 2015
INMI, Istituto Nazionale per le Malattie Infettive
"Lazzaro Spallanzani"
Via Portuense, 292 - 00149 Roma

28 novembre 2015
Teatro Italia
Via Bari, 18 - 00161 Roma

Conference of Retroviruses and Opportunistic Infections

Seattle, 23-26 febbraio 2015

Il CROI di quest'anno ha presentato alcune novità e puntualizzazioni sul disegno e l'analisi dei trial clinici e sulle nuove classi di farmaci.

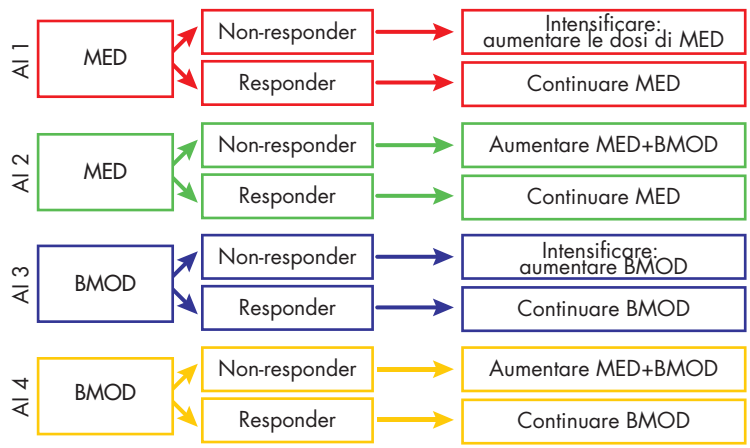
Almirall D, et al. ha illustrato la strategia SMART: sequential multiple assignment randomized trial (1). Questa modalità di disegno e conduzione del trial si basa su interventi adattativi. Il principio è quello di prevedere una sequenza di regole che implicano modifiche. Tali modifiche dipendono dalla risposta ottenuta nel trial. E' stato fatto l'esempio di un trial che vuole indagare una terapia di prima linea, prevedendo una variabile di risposta, ben definita a priori, che influenza il passaggio a una terapia di seconda linea.

La strategia SMART è paragonabile ad un esperimento fattoriale, in cui ogni partecipante al trial è coinvolto in tutte le porzioni della stesso *(figura 1)*.

Lo scopo della strategia SMART è quello di acquisire le informazioni per lo sviluppo di un intervento terapeutico sequenziale. I trial randomizzati di questo tipo prevedono la ri-randomizzazione all'interno del trial, senza prevedere un disegno cross-over.

Rimangono alcune questioni aperte: 1) come viene mantenuta la cecità, se prevista; 2) come viene gestita la sequenza temporale degli end-point da misurare; 3) come viene calcolata la numerosità del campione dello studio e a quale punto del trial.

Figura 1. **Sequenza di interventi integrati nella strategia SMART (sequential Multiple Assigment Randomized Trial)**

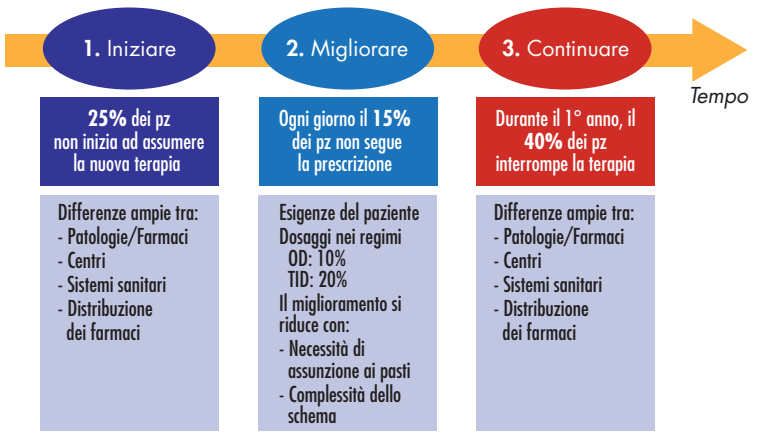


MED = farmaco; BMOD = modificazione del comportamento

Admirall D et al, CROI 2015 #7

"Presentati a Seattle alcuni dati nuovi ed interessanti su disegno e analisi dei trial clinici"

Figura 2. **Fenomeno dell'aderenza ai farmaci**



Blaschke T et al, CROI 2015 #8

Blaschke T, et al. ha descritto l'utilizzo della farmacologia clinica per il supporto della misurazione dell'aderenza (2). Ha iniziato la presentazione chiarendo la "tassonomia" dell'aderenza: l'aderenza è un processo che deve essere mantenuto nel tempo attraverso 3 fasi della terapia: inizio, implementazione e persistenza *(figura 2)*.

Rimane aperto il dilemma di quanta aderenza sia necessaria per ottenere il risultato, ad esempio il successo virologico. Nella misurazione dell'aderenza, il monitoraggio elettronico più

il feedback dal paziente fanno la differenza. Anche nei trial sulla PrEP la farmacologia clinica insieme alla misurazione dell'aderenza hanno spiegato la percentuale dell'efficacia e il cosiddetto "effect size".

Gange S, et al. ha analizzato le implicazioni epidemiologiche e biostatistiche nello studio di fenomeni rari nell'infezione da HIV (3).

Ha riportato diversi esempi, tra cui il trial VOICE, la metanalisi sull'efficacia di dolutegravir nel confronto con gli altri antiretrovirali (network of comparisons), gli end-point compositi nei trial che studiano gli eventi cardiovascolari e la ripresa della replicazione virale in seguito alla sospensione della HAART, come si è verificato nella "Mississippi baby".

Landovitz R, et al. ha effettuato un appassionato "J'accuse" a favore della strategia PrEP (4).

Tra i vari elementi ha considerato un sviluppo estremamente basso di resistenza agli antiretrovirali: 5/243 (2.0%) o lo 0.06% dei soggetti esposti *(tabella 1)*.

Cosa ci riserva il futuro? 1) impiego di maraviroc; 2) composti a lunga azione, quali rilpivirina e cabotegravir, e anticorpi monoclonali, colme VRC 01; 3) strategie di PrEP come nel trial iPERGAY; 4) intervento diretto alle popolazioni a maggior rischio; 5) attenzione più elevata alla prevenzione.

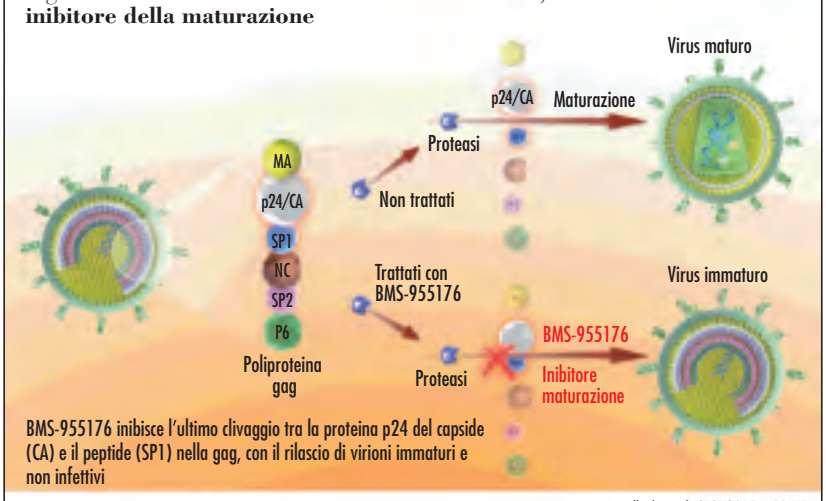
Tabella 1. **Negli studi sulla PrEP la resistenza è un fenomeno raro**

Mutazioni associate a resistenza evidenziate		
Resistenza con PrEP orale nell'infezione precoce		
Numero di soggetti che sieroconvertono durante PrEP attiva con resistenza a HIV		
Studio	N mITT (farmaco orale)	HIV infetti dopo arruolamento, resistenti/sieroconvertiti (randomizzati a farmaco attivo)
IPrEx (1, 2)	1224	0/36
Partners PrEP (3, 4)*	3140	4/51
TDF2 (5)	601	0/10
FEM-PrEP (6, 7)*	1024	4/33
VOICE (8)	1978	1/113
Totale	7967	9/243 (3.7%)
Totale modificato §	7967	5/243 (2.0%) o 0.06% degli esposti

1. Lieger T, et al. J Inf Dis. 2014; 2. Grant RM, et al. N Engl J Med. 2010; 3. Baeten JM, et al. N Engl J Med. 2012; 4. Lehman DA, et al. J Inf Dis. 2015 5. Thigpen MC, et al. N Engl J Med. 2012; 6. Van Damme L, et al. N Engl J Med. 2012; 7. Grant RM, et al. AIDS. 2015; 8. Marrazzo JM, et al. NEJM. 2015

"Il basso tasso di resistenza ai farmaci è tra gli elementi a favore delle strategie di profilassi pre-esposizione (PrEP)"

Figura 3. **Meccanismo d'azione di BMS-955176, inibitore della maturazione**



Latailliade et al. CROI 2015, #114LB

Terapia antiretrovirale

Gli studi clinici sull'efficacia di nuove molecole hanno riguardato gli inibitori dell'integrasi, dell'ingresso e della maturazione.

Wohl D, et al. (5) ha mostrato i risultati di tenofovir atefenamide (TAF) in una singola pillola con elvitegravir/cobicistat/emtricitabina confrontato con tenofovir difumarato all'interno dello stesso regime: sono stati randomizzati e trattati 1.733 pazienti; alla settimana 48 l'efficacia virologica è stata so-

[Conference of Retroviruses and Opportunistic Infections. Seattle, 23-26 febbraio 2015. *S. Rusconi*]

"Presentati gli studi clinici sull'efficacia delle nuove molecole (come TAF) e delle nuove classi (inibitori di integrasi, entry e maturazione)"

vrapponibile (92% vs 90% di soggetti con HIV-RNA < 50 copie/ml).
Le terapie hanno mostrato un'analoga efficacia, gli autori sottolineano la migliore tollerabilità a livello renale ed osseo.
Garnier C, et al. (6) ha analizzato l'efficacia di dolutegravir negli studi sui soggetti naive (SPRING-2, FLAMINGO e SINGLE): a 96 settimane, considerando i 2.139 soggetti trattati, non si sono viste differenze significative considerando i due backbone (ABC/3TC e TDF/FTC).
Hwang C, et al. (7) ha mostrato i risultati di un inibitore della maturazione di seconda generazione (BMS-955176) *(figura 3)*.
Nello studio randomizzato di fase II AI468002 (NCT01803074) 60 pazienti con HIV-RNA > 5.000 copie/ml e CD4 > 200 cellule/mmc sono stati randomizzati a ricevere il farmaco per 10 giorni a dosaggio di 5, 10, 20, 40, 80 o 120 mg. La variazione mediana in HIV-RNA dal baseline al giorno 11 è compresa tra –0.15 e –1.36 log10 copie/ml. La risposta maggiore è stata ottenuta nel gruppo trattato con 40 mg.
Non ci sono stati morti, eventi avversi seri, o che hanno portato alla sospensione, eventi di grado 3-4 o anomalie laboratoristiche di grado 2-4. La presenza di polimorfismi GAG non hanno influenzato l'efficacia virologica.
Lataillade M, et al. (8) ha mostrato i risultati dell'inibitore dell'ingresso BMS-663068.
Sono stati trattati 251 pazienti in uno studio di fase 2b; il gruppo di controllo era trattato con ATV/r.
A 48 settimane i soggetti con HIV-RNA < 50 copie/ml erano sovrapponibili nei quattro diversi dosaggi valutati (400, 600, 800 e 1200 mg) e nel gruppo di controllo.
Tazi J, et al. (9) ha portato le evidenze scientifiche, ottenute in un modello di topo umanizzato, di un possibile blocco della sintesi di HIV-RNA Rev-mediata da parte del composto ABX464.
Il trial di fase I è stato concluso ed è in corso il trial di fase II con differenti dosaggi giornalieri: 25, 50, 75, 100 mg.

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

Riferimenti bibliografici:
1. Almirall D, et al. Getting SMART About Innovative Designs for Studying Effectiveness: The Case of Adaptive Implementation Interventions. *CROI 2015 #7.*
2. Blaschke T, et al. The Clinical Pharmacology of Medication Adherence. *CROI 2015 #8.*
3. Gange SJ, et al. Epidemiological and Biostatistical Issues in Studying Rare Events in HIV. *CROI 2015 #9.*
4. Landovitz RJ, et al. PrEP for HIV Prevention: What We Know and What We Still Need to Know for Implementation. *CROI 2015 #20.*
5. Wohl D, et al. Tenofovir Alafenamide (TAF) in a Single-Tablet Regimen in Initial HIV-1 Therapy. *CROI 2015 #113LB.*
6. Granier C, et al. Consistency of Dolutegravir Treatment Difference in HIV+ Treatment Naives at Week 96. *CROI 2015 #550.*
7. Hwang C, et al. Antiviral Activity/Safety of a Second-Generation HIV-1 Maturation Inhibitor. *CROI 2015 #114LB.*
8. Lataillade M, et al. Attachment Inhibitor Prodrug BMS-663068 in ARV-Experienced Subjects: Week 48 Analysis. *CROI 2015 #545.*
9. Campos N, et al. Durable control of viral rebound in humanized mice by ABX464 targeting Rev functions. *CROI 2015 #104LB.*

10 anni di tenofovir/emtricitabina

Nella composizione della terapia antiretrovirale il ruolo del backbone nucleosidico (nucleotidico) riveste un ruolo fondamentale a distanza di tanti anni e dopo l'inserimento di nuove classi di antiretrovirali.

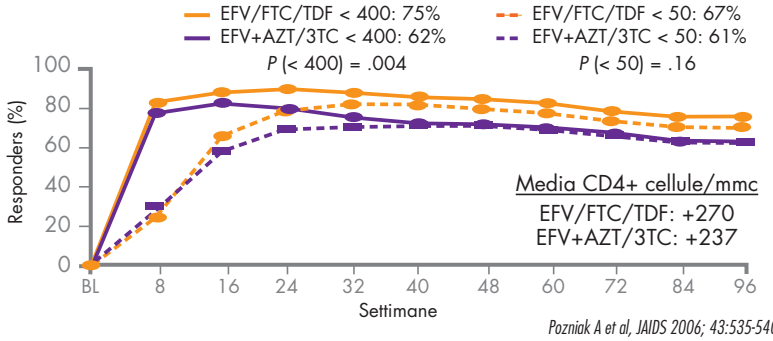
In questo contesto la combinazione tenofovir/emtricitabina (TDF/FTC) ricopre, da molti anni, il ruolo di prima scelta tra gli NRTI.

Per comprendere le motivazioni del largo utilizzo di questa coformulazione è necessario ripercorrere alcune tappe importanti a partire dalla commercializzazione di TDF e di FTC fino ai giorni nostri.

La commercializzazione di TDF avviene nei vari Paesi nei primi anni 2000 quando le terapie HAART risultavano spesso essere delle monoterapie funzionali a causa dell'elevata percentuale di resistenze agli NRTI disponibili. La presenza delle TAM era associata al fallimento degli analoghi timidinici (AZT, d4T) ma il loro accumulo comprometteva anche l'utilizzo di ABC e ddI. TDF, invece, risultava avere una barriera genetica più elevata rispetto agli altri NRTI, associata ad una maggiore potenza virologica, risultando efficace anche in pazienti falliti agli altri NRTI.

Anche FTC, commercializzata qualche anno più tardi, presentava un'elevata attività antivirale ed un profilo di resistenze simile a 3TC ma con una barriera genetica lievemente superiore. La combinazione TDF/FTC, commercializzata dopo pochi anni dalla disponibilità delle due molecole, si caratterizza non solo per la potenza antivirale ma anche per caratteristiche farmacocinetiche simili come una lunga emivita plasmatica. Lo studio 934 dimostra la superiorità del regime TDF/FTC + EFV versus AZT/3TC + EFV in termini di efficacia virologica (HIV-RNA <400 copie/ml) e di tollerabilità *(figura 1)* (1). Negli anni successivi emergono le problematiche connesse alla tossicità mitocondriale indotta prevalentemente da AZT e d4T, due tra gli NRTI più utilizzati, i dati dello studio GS 903 dimostrano una significativa riduzione delle alterazioni lipidiche e lipodistro-

Figura 1. **TDF/FTC + EFV versus AZT/3TC + EFV in pazienti naive al trattamento (Studio 934 a 96 settimane)**



Pozniak A et al, JAIDS 2006; 43:535-540

Tabella 1. **Eventi avversi renali in studi con TDF in pazienti naive**

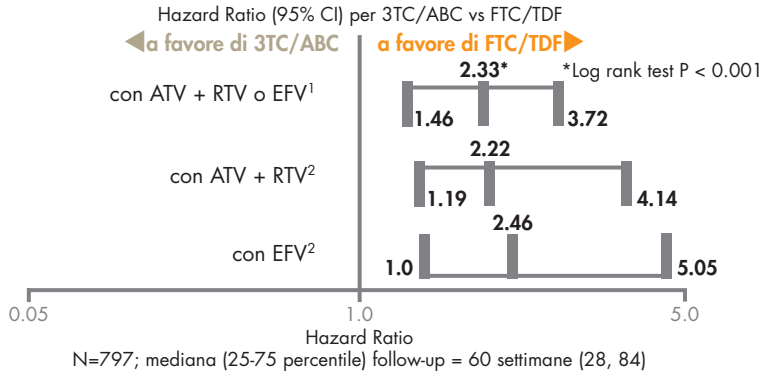
Studio	Pazienti in TDF	D/C per AE renali %	AE renali gravi %	AE tubolopatia %	Follow-up (settimane)
GS-903 (EFV)	299	0	< 1%	0	144
GS-934 (EFV)	257	0	0	0	144
GS-102 (TDF per HBV)	250	0	0	0	144
GS-103 (TDF per HBV)	176	0	0	0	144
ABT-730 (LPV/r)	664	0	NR	0	96
ARTEMIS (DRV + RTV o LPV/r)	689	0	0	NR	96
ECHO/THRIVE (RPV o EFV)	1096	0	1%	0	96
STARTMRK (RAL o EFV)	563	NR	0	NR	48
QDMRK (RAL)	770	NR	< 1%	NR	48
ASSERT (EFV)	193	0	0	0	48
GEMINI (SQV + RTV o LPV/r)	337	0	< 1%	NR	48
CASTLE (ATV + RTV o EFV)	878	< 1%	NR	< 1%	96
HEAT (LPV/r)	345	< 1%	< 1%	1.4	96
ARTEN (ATV/r o NVP)	569	< 1%	< 1%	NR	48
ACTG 5202 (ATV + RTV o EFV)	925	1%	NR	NR	96
ABT-418 (LPV/r)	190	< 1%	1%	0	96
BATON (ATV + RTV)	100	1%	NR	0	48
ALERT (FPV/ATZ + RTV)	106	2.8%	NR	NR	48
GS-216-0105, 0114 (ATV/r o ATV/COBI)	771	1.6%	< 1%	< 1%	48, 96
STUDI 102, 103, 104 (EVG/COBI, EFV o ATV/r)	1479	< 1%	< 1%	< 1%	48
Totale	10.657	0-2.8%	0-1.0%	0-1.4%	48-144

Studi pubblicati tra il 2004 ed il 2012

"Confermati l'ampio utilizzo della combinazione e la maggiore efficacia rispetto al backbone di confronto"

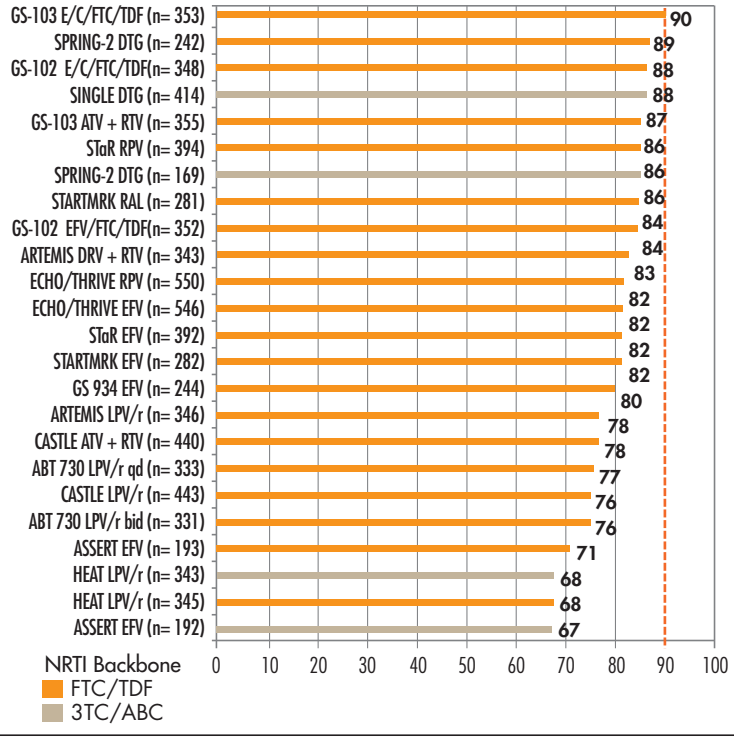
fiche di TDF rispetto a d4T (2).
In base alle caratteristiche di tossicità, tollerabilità ed efficacia la scelta del backbone nucleosidico da allora verrà fatta tra due coformulazioni TDF/FTC e ABC/3TC.
I dati dei primi trial con TDF avevano evidenziato una riduzione del filtrato glomerulare nelle prime settimane con una successiva stabilizzazione, in alcuni casi rari vi erano stati danni renali più rilevanti. La problematica della possibile tossicità renale rappresenta il "tallone di Achille" della combinazione TDF/FTC, anche se numerosi studi hanno confermato che eventi renali di rilievo e l'interruzione di TDF per danno renale avviene in percentuali molto basse comprese tra 1 e 3% *(tabella 1)*.
Inoltre studi con follow-up molto lunghi (10 anni) hanno osservato che la riduzione della funzionalità renale dopo il calo dei primi anni si mantiene stabile ed è moderata. TDF può anche aggravare condizioni di osteoporosi sia in presenza di altri antiretrovirali che di altri fattori che peggiorano il metabolismo osseo.
Se l'associazione TDF/FTC si confronta con le problematiche correlate alla tossicità renale ed ossea, l'associazione ABC/3TC invece viene associata in numerosi studi di coorte con un aumentato rischio di infarto del miocardio.
Ma il confronto tra i due backbone non avviene solo sul piano della tossicità a medio lungo periodo. Nel 2008 alla 17° Conferenza Internazionale sull'AIDS a Città del Messico vengono presentati i dati preliminari dello studio ACTG 5202, che confronta i due backbone nucleosidici associati sia ad EFV

Figura 2. **Tempo del fallimento virologico e HIV-RNA al basale > 100.000 copie/ml**



1. Sax PE, et al. New Engl J Med 2009; 2. Daar ES, et al. CROI 2010; San Francisco. Oral 59LB

Figura 3. **Trial clinici su pazienti naive: percentuale di HIV-RNA < 50 c/ml a 48 settimane**



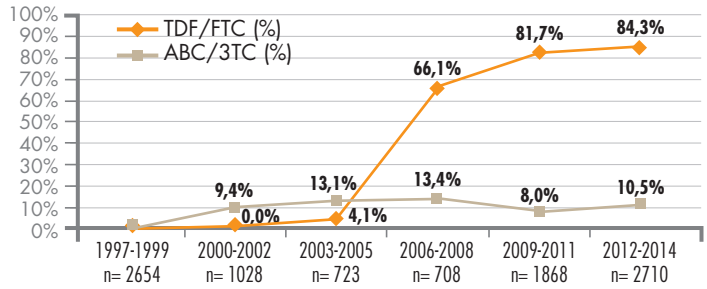
"Positivo il giudizio dei clinici italiani, ottenuto in migliaia di pazienti trattati nella coorte ICONA"

che con ATV/r. I risultati evidenziano una netta superiorità dei regimi con TDF/FTC rispetto ad ABC/3TC in pazienti con HIV-RNA al basale >100.000 copie/ml che porta il DSMB ad interrompere lo studio in cieco in questi pazienti *(figura 2)* (3).

Questa maggiore efficacia in presenza di alte viremie e bassi CD4 verrà anche documentata in altri studi ed è alla base del maggior utilizzo della combinazione TDF/FTC nei pazienti naive al trattamento e dalle successive raccomandazioni di tutte le Linee guida internazionali.

Anche trial clinici più recenti hanno evidenziato il ruolo della combinazione TDF/FTC in associazione con antiretrovirali di differenti classi. Lo studio ACTG 5257 ha confrontato efficacia e tollerabilità di tre differenti regimi contenenti RAL, ATV/r e DRV/r, tutti in associazione con TDF/FTC, ritenuto il gold standard tra i backbone nucleosidici. Anche lo studio NEAT001 ha confermato che la terapia con NRTI (TDF/FTC) più RAL è più efficace di una terapia con RAL + DRV/r in presenza di alte viremie o basso numero di CD4+ (4).

Figura 4. **Percentuale di pazienti trattati con backbone TDF/FTC o ABC/3TC in prima linea e per periodo di inizio trattamento**



Report ICONA dicembre 2014

Osservando i risultati dei trial clinici randomizzati su pazienti naive degli ultimi anni, in termini di efficacia virologica, si nota il largo utilizzo di TDF/FTC ed anche la maggiore efficacia *(figura 3)*.

Infine anche in una recente metanalisi condotta su 144 studi è stata dimostrata una correlazione tra efficacia ed utilizzo di TDF/FTC come backbone nucleosidico (5).

La combinazione TDF/FTC rappresenta anche il pilastro dei 3 regimi STR (Single Tablet Regimen) attualmente in commercio dove TDF ed FTC sono associati con EFV, rilpivirina ed elvitegravir/cobicistat. La possibilità di racchiudere in un'unica compressa tutta la terapia antiretrovirale giornaliera ha rappresentato un importante passo avanti, con un ulteriore miglioramento della qualità della vita dei pazienti.

Le caratteristiche farmacocinetiche delle diverse molecole coformulate hanno reso possibile la formulazione STR e nel corso degli anni, con la disponibilità delle nuove molecole associate a TDF/FTC, questa strategia si è andata affermando sia nel paziente naive che nel paziente in soppressione virologica.

Sono trascorsi 10 anni dalla commercializzazione in Italia di TDF/FTC e forse il dato dell'utilizzo di questa combinazione osservato nella coorte ICONA permette di comprendere quello che è il giudizio dei clinici su questa molecola, ricavato dall'esperienza di migliaia di pazienti trattati *(figura 4)*.

Sergio Lo Caputo
Malattie Infettive,
Azienda Sanitaria Firenze

Riferimenti bibliografici:

1. Pozniack A, Gallant JE, De Jesus E, et al. Tenofovir Disoproxil Fumarate, Emtricitabine, and Efavirenz Versus Fixed-Dose Zidovudine/Lamivudineand Efavirenz in Antiretroviral-Naive Patients Virologic, Immunologic, and Morphologic Changes—A 96-Week Analysis *JAIDS 2006; 43:535-540.*
2. Gallant JE, Staszewski S, Pozniack A, et al. Efficacy and safety of Tenofovir Df vs Stavudine in combination therapy in antiretroviral naive patients. *A 3-year randomized trial JAMA 2004; 292:191-201.*
3. Sax PE, Tierney C, Collier AC, et al; AIDS Clinical Trials Group Study A5202 Team. Abacavir-lamivudine versus tenofovir-emtricitabine for initial HIV-1 therapy. *N Engl J Med. 2009; 361(23):2230-2240.*
4. Raffi F, Babiker AG, Richert L, for the NEAT001/ANRS143 Study Group. Ritonavir-boosted darunavir combined with raltegravir or tenofovir-emtricitabine in antiretroviral-naive adults infected with HIV-1: 96 week results from the NEAT001/ANRS143 randomised non-inferiority trial. *Lancet 2014; 384:1942-51.*
5. Lee F, Anim J, Carr A. Efficacy of Initial Antiretroviral Therapy for HIV-1 Infection in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of 114 Studies with up to 144 Weeks' Follow-Up. *PLoS ONE 20149(5): e97482. doi:10.1371/journal.pone.00974.*

STRIBILD®

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

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: