

QUADERNO

SUPPLEMENTO A READ FILES - ANNO XVI, N. 2/2015

Direttore scientifico e Coordinamento Scientifico HIV:

Mauro Moroni, Milano

Editore: © Effetti srl

ATTUALITÀ IN TERAPIA ANTIRETROVIRALE

LINEE GUIDA ITALIANE E NUOVI DATI

**Atazanavir, le conferme
nei pazienti naive**

M. Andreoni

PAG. 2

**Le strategie di semplificazione
per tossicità nell'ambito
dell'ottimizzazione terapeutica:
l'esperienza italiana**

S. Di Giambenedetto

PAG. 5

**Comorbidità cardiovascolare
in HIV**

G. Guaraldi

PAG. 8

**Terapia antiretrovirale in corso
di infezione con virus epatitici**

P. Nasta

PAG. 13



Supplemento a ReAd^{files} Anno 16 Numero 2/2015

Direttore Responsabile: F. Tacconi

Coordinamento Scientifico HIV: M. Moroni

Redazione: A. Invernizzi, M. Luciani

Progetto grafico: effetti srl

Impaginazione: M. Compostini

Direzione, amministrazione:

Via Gallarate, 106 - 20151 Milano, Tel. 02/3343281

Stampa: Magicgraph (Busto Arsizio, VA)

Pubblicazione registrata al Tribunale di Milano

n. 73 del 06-02-2007

Quaderno in HIV edito da **effetti** ©2014 - Tutti i diritti di riproduzione, traduzione e adattamento parziale o totale, con qualunque mezzo, sono riservati.

INTRODUZIONE

A distanza di oltre 30 anni dall'introduzione della terapia antiretrovirale, l'approccio al paziente con HIV si è modificato in modo sostanziale, dopo l'ottenimento della cronicizzazione dell'infezione e l'aumento della sopravvivenza dei soggetti sieropositivi. Oggi gli sforzi dei ricercatori sono dedicati al mantenimento del successo nel lungo termine, mediante la gestione delle nuove problematiche cliniche emerse nell'era "post-HAART": il trattamento dell'infezione da HIV non si deve, infatti, limitare al trattamento dell'infezione virale, ma deve prendere in considerazione le condizioni di età e stile di vita del soggetto, in grado di influenzare in modo importante la morbosità e la mortalità HIV-correlata, con particolare attenzione alle malattie cardiovascolari, renali, epatiche (prima tra tutte la coinfezione HIV-HCV) e alle neoplasie, oggi in aumento.

Immunoattivazione, infiammazione cronica, traslocazione microbica, carica virale residua, riattivazione di HIV nei santuari, sono i fenomeni a cui oggi viene attribuito il "delta" di morbilità e mortalità ancora esistente a sfavore dei soggetti con HIV, malgrado il successo delle moderne terapie ARV. Si tratta di eventi legati al fenomeno, sicuramente preoccupante, dei cosiddetti "late presenter", soggetti ignari del proprio stato di sieropositività, mai trattati, riconosciuti tali all'atto del primo evento definente AIDS, e che oggi rappresentano una ampia percentuale (intorno al 50%) dei pazienti.

In questo nuovo numero di Quaderno in HIV abbiamo raccolto una serie di contributi sulla gestione attuale del paziente con HIV, alle luce di alcune novità in tema di raccomandazioni di trattamento, come le conferme delle Linee guida italiane e di diversi studi (come l'ACTG A5257 nei naive) sull'efficacia di atazanavir con booster di ritonavir sia in strategie di terapia nel paziente naive che in strategie finalizzate all'ottimizzazione del trattamento (come nello studio AtLAS).

Inoltre, accanto alle Linee guida, anche i dati emersi da diversi trial di intervento, come l'ACTG 5260s, mostrano l'impatto della terapia antiretrovirale sulla progressione della malattia aterosclerotica nei pazienti con HIV, mentre nei pazienti coinfezati in diverse esperienze cliniche si dimostra il vantaggio di regimi basati su ATV/r sul metabolismo glucidico e la fibrosi epatica.

ATAZANAVIR, LE CONFERME NEI PAZIENTI NAIVE

A cura di **Massimo Andreoni**, Università degli Studi Tor Vergata, Roma

Linee guida italiane: come iniziare

Le Linee guida della Società Italiana di Malattie Infettive, scritte sotto l'egida del Ministero della Salute, prevedono che per l'inizio della terapia antiretrovirale nel paziente con infezione da HIV sia al di sopra che al di sotto delle 100.000 copie HIV-RNA/ml sia utilizzata l'associazione tenofovir/emtricitabina (TDF/FTC) con un terzo farmaco appartenente a diverse classi di farmaci (Tabella 1) (1).

Tra queste può essere utilizzato un inibitore della

trascrittasi analogo non nucleosidico (NNRTI) efavirenz (EFV), un inibitore dell'integrasi (INI) quale raltegravir (RAL) o elvitegravir/cobicistat (EVG/COBI) o dolutegravir (DTG), oppure un inibitore della proteasi (PI) con booster di ritonavir quale atazanavir (ATV/r) o darunavir (DRV/r).

Tutte queste associazioni sono considerate regimi pienamente soddisfacenti con quanto concerne la forza/evidenza (A1).

Per quanto riguarda DTG, RAL e DRV/r, anche l'associazione con abacavir/lamivudina (ABC/3TC) è utilizzabile con forza/evidenza A1 indipendentemente dal livello di viremia al basale.

In presenza di una viremia minore di 100.000 copie HIV-RNA/ml al basale, è anche indicato utilizzare un altro NNRTI, rilpivirina (RPV), in associazione a TDF/FTC, mentre l'associazione di RPV con ABC/3TC, a causa di dati molto limitati e dell'assenza di studi specifici, è da considerare come opzionale.

È importante ricordare che la Commissione Europea ha di recente autorizzato l'utilizzo di cobicistat (COBI) come enhancer (potenziatore) di ATV e DRV. ATV + COBI, se associato a TDF/FTC, si è dimostrato non-inferiore ad ATV/r, indipendentemente dalla viremia al basale (2). Lo studio tuttavia ha arruolato solo pazienti che presentavano valori di eGFR > 70 ml/min ed è necessario un follow-up più prolungato per una valutazione accurata della funzionalità renale nei soggetti trattati con tale associazione.

Non vi sono al momento studi clinici controllati su DRV/COBI con qualsiasi backbone e su ATV + COBI combinato ad ABC/3TC, ma unicamente le dimostrazioni di bio-equivalenza alla base della approvazione regolatoria.

Regimi raccomandati per l'inizio della terapia antiretrovirale

	Regime	Rac. F/E
Preferito	TDF/FTC + EFV	[A1]
	ABC/3TC + EFV (se HIV-RNA < 100.000 cp/ml)	[A1]
	TDF/FTC/RPV (se HIV-RNA < 100.000 cp/ml)	[A1]
	TDF/FTC + ATV + r	[A1]
	ABC/3TC + ATV + r (se HIV-RNA < 100.000 cp/ml)	[A1]
	TDF/FTC + DRV + r	[A1]
	ABC/3TC + DRV + r	[A1]
	TDF/FTC + RAL	[A1]
	ABC/3TC + RAL	[A1]
	TDF/FTC/EVG/COBI	[A1]
	TDF/FTC + DTG	[A1]
	ABC/3TC + DTG	[A1]

TABELLA 1.

Dalle Linee Guida Italiane 18/12/2014 (modificato)

NELLE LINEE GUIDA ITALIANE RACCOMANDATA CON FORZA DI EVIDENZA A1 LA TRIPLICE TERAPIA BASATA SU ATV/r + TDF/FTC NEI NAIVE

LA VALIDITÀ DELLE SCELTE DELLE LINEE GUIDA È AVVALORATA DALL'ACTG A5257, SULL'EFFICACIA DI ATV/r, DRV/r E RAL + TDF/FTC IN PRIMA LINEA TERAPEUTICA

Lo studio ACTG A5257 nei pazienti naive

La validità delle scelte operate dalla Linee guida è stata avvalorata dallo studio ACTG A5257 (3) di fase 3, randomizzato, open-label, finalizzato a valutare a 96 settimane l'efficacia di ATV/r, DRV/r e RAL, tutti associati a una combinazione di TDF/FTC, in 1.814 soggetti naive.

Nello studio è stato utilizzato un end point primario combinato sia relativo al tempo al fallimento virologico (definito come un livello confermato di HIV-1 RNA maggiore di 1.000 copie/ml alla o dopo la 16^a settimana e prima della 24^a settimana oppure maggiore di 200 copie/ml alla o dopo la 24^a settimana) sia alla tollerabilità (tempo al cambio o interruzione della terapia per tossicità). Le analisi sono state fatte secondo il criterio intention-to-treat (ITT).

Dopo 96 settimane valutando il fallimento virologico DRV/r è stato significativamente inferiore rispetto a RAL rispetto ai predefiniti intervalli di confidenza, mentre ATV/r si è dimostrato più efficace, seppur non significativamente, rispetto a DRV/r (Figura 1).

Relativamente al fallimento per tollerabilità, RAL e DRV/r sono risultati entrambi superiori a ATV/r. Nell'analisi combinata sia sui dati virologici che di tollerabilità RAL è risultato superiore sia a DRV/r che a ATV/r, mentre DRV/r è risultato superiore a ATV/r.

Questo risultato è stato ottenuto a causa di un alto numero di pazienti (16%) che hanno interrotto il trattamento con ATV/r per tossicità (gastrointestinale o iperbilirubinemia).

L'incidenza di questo fenomeno è stata nettamente superiore a quella registrata per ATV/r in altri studi quali il CASTLE e il 103, nei quali si

ACTG A5257: incidenza cumulativa di fallimento virologico

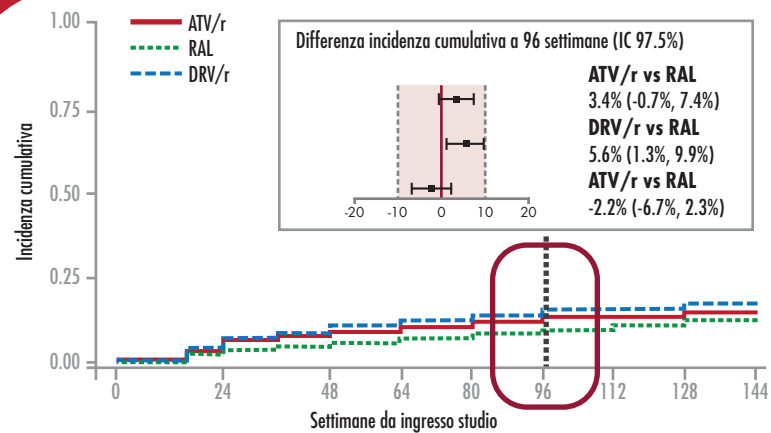


FIGURA 1.

Landovitz RL et al. CROI 2014, Abs #85

era registrato globalmente solo il 3% e il 6% di interruzioni per tossicità, rispettivamente.

Una parte di questo risultato può essere spiegato sia dal disegno in aperto dello studio ACTG 5257 rispetto a quello in doppio cieco degli altri due studi, sia per diversità genetiche dei pazienti arruolati che prevedevano una maggiore quota di pazienti di razza nera.

Il profilo lipidico è risultato buono in tutte e tre le braccia analizzate con un lieve vantaggio a favore di RAL, mentre l'emergenza di mutazioni di resistenza al fallimento è stata più rilevante nel braccio trattato con RAL a dimostrazione dell'alta barriera genetica dei PI.

Ottimizzazione: la terapia dual con PI/r + 3TC

Un altro aspetto interessante delle Linee guida è stato quello di valutare l'efficacia di terapie di ottimizzazione del trattamento definita come strategie finalizzate al miglior risultato possibile, attraverso cambiamenti dei regimi terapeutici anche differenti fra loro e con diversi scopi e razionali, ma sempre in condizioni di soppressione virologica (HIV-RNA < 50 copie/ml).

Tra queste strategie quella che prevede la riduzione del numero di farmaci utilizzati, ed in particolare quella che utilizza solo due farmaci (PI/r + 3TC) risulta di particolare interesse per la po-

tenziale riduzione sia della tossicità che dei costi. In particolare lo studio SALT (4), che ha arruolato 286 pazienti con controllo della replicazione in regime stabile a tre farmaci, randomizzati 1:1 a ricevere ATV/r + 3TC o ATV/r + 2 NRTI, ha documentato a 48 settimane (end point primario) la soppressione virologica < 50 copie/ml (TLOVR) nell'83.6% dei pazienti nel braccio ATV/r + 3TC e nel 78.4% dei pazienti nel braccio ATV/r + 2 NRTI (differenza + 5.2%; 95% CI 15.2% -4.8%, con dimostrata non-inferiorità).

Un altro studio randomizzato (Studio ATLAS-M), nell'interim analysis a 48 settimane sui primi 178 pazienti randomizzati a cambiare verso ATV/r + 3TC o mantenere la terapia in atto con ATV/r + 2 NRTI ha mostrato la proporzione di pazienti liberi da fallimento terapeutico a 40 settimane: 90% di pazienti nel braccio ATV/r + 3TC e 79.5% nel braccio ATV/r + 2NRTI, associato a un lieve miglioramento di CD4 e della funzionalità renale, ma a un lieve peggioramento del profilo lipidico nei pazienti trattati con la duplice terapia.

DAGLI STUDI SALT, ATLAS-M E ATLAS EMERGE L'EFFICACIA DI ATV/r + 3TC NELL'OTTIMIZZAZIONE TERAPEUTICA NEI PAZIENTI VIROSOPPRESSI

Infine, lo studio pilota non randomizzato (Studio ATLAS) ha arruolato 40 pazienti virologicamente soppressi, in trattamento con ATV/r e 2 NRTI, che hanno proseguito il trattamento con ATV/r + 3TC, con follow-up giunto a 144 settimane.

Un solo paziente ha avuto fallimento virologico, ma 4 hanno avuto coliche renali; in questo studio si è osservato un miglioramento della funzionalità renale con un peggioramento del profilo lipidico (5).

In conclusione, le Linee guida e gli studi più recenti confermano l'efficacia di atazanavir con booster di ritonavir sia in strategie di terapia nel paziente naive che in strategie terapeutiche finalizzate all'ottimizzazione del trattamento.

BIBLIOGRAFIA

1. **Linee Guida Italiane 2014 sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1.** 18 Dic 2014.
2. **Gallant JE, et al.** Cobicistat versus ritonavir as a pharmacoenhancer of atazanavir plus emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate in treatment-naïve HIV type 1-infected patients: week 48 results. *J Infect Dis.* 2013 Jul; 208(1):32-9.
3. **Lennox JL, et al.** ACTG A5257 Team. Efficacy and tolerability of 3 nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-sparing antiretroviral regimens for treatment-naïve volunteers infected with HIV-1: a randomized, controlled equivalence trial. *Ann Intern Med.* 2014; 161(7):461-71.
4. **Perez-Molina JA, et al.** Switching to dual therapy (ATV/RIT + 3TC) vs Standard triple therapy (aATV/RIT + two nucleos(t)ides) is safe and effective in patients on virologically stable antiretroviral therapy: 48-week primary endpoint results from a randomized clinical trial (SALT study). 20th IAC; 2014. Jul 20-25, Abstract LBPE18.
5. **Di Giambenedetto S, et al.** Safety and feasibility of treatment simplification to atazanavir/ritonavir + lamivudine in HIV-infected patients on stable treatment with two nucleos(t)ide reverse transcriptase inhibitors + atazanavir/ritonavir with virological suppression (Atazanavir and Lamivudine for treatment Simplification, AtLaS pilot study). *J Antimicrob Chemother.* 2013 Jun; 68(6):1364-7.

LE STRATEGIE DI SEMPLIFICAZIONE PER TOSSICITÀ NELL'AMBITO DELL'OTTIMIZZAZIONE TERAPEUTICA: L'ESPERIENZA ITALIANA

A cura di **Simona Di Giambenedetto**, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Da alcuni anni la semplificazione terapeutica in corso di trattamento antiretrovirale è raccomandata dalle Linee guida italiane e rappresenta una valida opzione di ottimizzazione nei pazienti con soppressione virologica e con importanti comorbidità, problemi di interazione farmacologica o di aderenza. Le opzioni terapeutiche principali di semplificazione sono:

- la riduzione del numero di componenti del regime (less drug regimens)
- la riduzione del numero di dosi/somministrazioni e di compresse (semplificazione gestionale).

Mentre nel secondo gruppo viene, di fatto, mantenuta una terapia triplice, gli schemi di de-intensificazione propongono delle combinazioni a 2 farmaci (duplici terapie) o delle monoterapie basate sugli inibitori delle proteasi boosterati: tali strategie permettono di ridurre sia la tossicità legata agli inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa sia i costi legati al trattamento antiretrovirale.

Le conferme delle Linee guida

Le duplici terapie, secondo quanto stabilito dal documento più recente delle Linee guida Italiane (1), che riconoscono per la prima volta a questa strategia la raccomandazione AI, sono state studiate inizialmente per cercare di escludere dal regime gli inibitori della trascrittasi inversa (NRTI) caratterizzati da tossicità a lungo termine. Più recentemente si è cercato di esplorare la possibilità di regimi basati su PI/r e lamivudina (3TC) e/o em-

tricitabina (FTC), nell'ipotesi che questi ultimi siano sostanzialmente privi di tossicità a lungo termine o quantomeno siano notevolmente trascurabili rispetto alle altre molecole della classe.

A supporto dell'efficacia virologica delle duplici terapie sono stati effettuati studi soprattutto nei pazienti con esperienza di trattamento.

L'associazione di lopinavir/ritonavir (LPV/r) e 3TC o FTC ha mostrato pari efficacia nel mantenimento della soppressione virologica rispetto ai pazienti in triplice: lo studio Olé (2) ha dimostrato, a 48 settimane, la non-inferiorità della duplice terapia rispetto alla terapia triplice per quanto riguarda

Studio ATLAS: fallimento terapeutico a 48 settimane

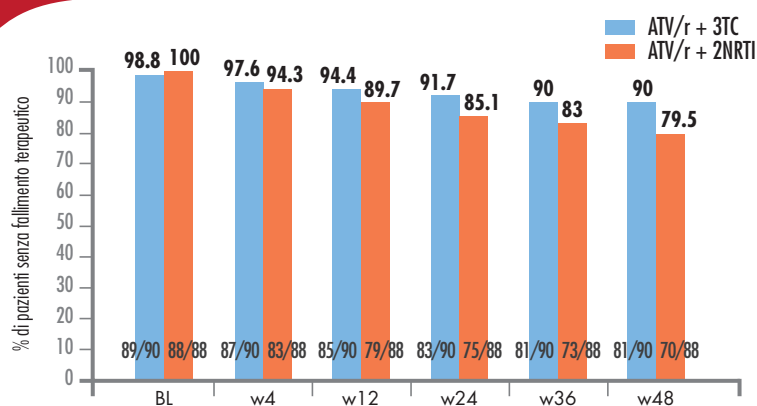


FIGURA 1.

Di Giambenedetto S et al, dati personali

LA DUPLICI TERAPIA PI/r + 3TC AL CENTRO DELLO STUDIO ATLAS È RACCOMANDATA COME AI, NELLA SEMPLIFICAZIONE PER TOSSICITÀ NELLE LINEE GUIDA ITALIANE

Recupero immunologico a 48 settimane

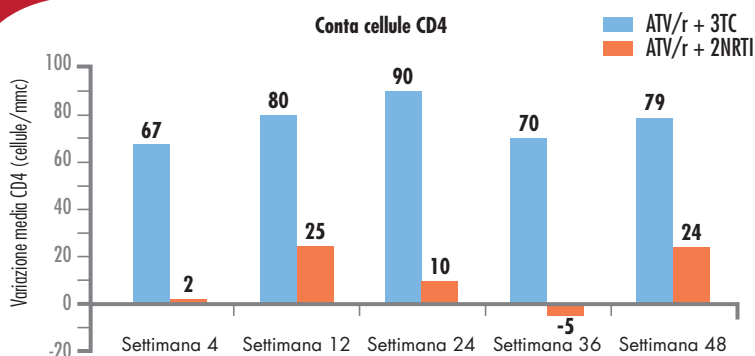


FIGURA 2.

Di Giambenedetto S et al, dati personali

LA RECENTE ANALISI A 48 SETTIMANE DELLO STUDIO ATLAS INDICA LA NON INFERIORITÀ DELLA DUPLICE TERAPIA NEL MANTENIMENTO DELLA SOPPRESSIONE VIROLOGICA

Colesterolo totale: cambiamenti a 48 settimane

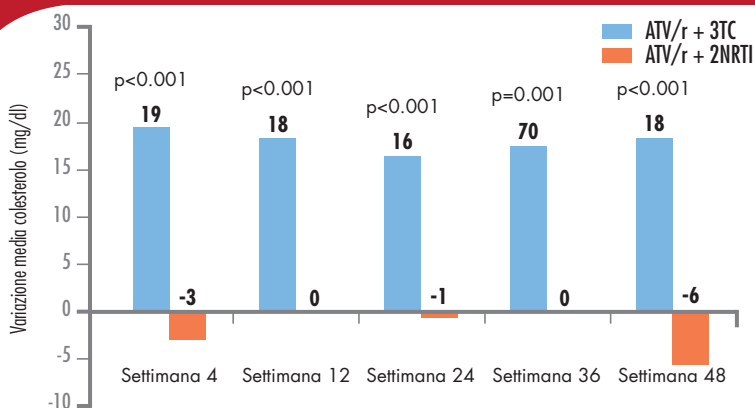


FIGURA 3.

Di Giambenedetto S et al, dati personali

l'incidenza di fallimenti virologici, di mutazioni di resistenza, di eventi avversi di grado 3 e 4, nonché di interruzione per eventi avversi, senza evidenziare cambiamenti nel profilo lipidico e nei parametri di funzionalità renale. L'incidenza di blip viremici è stata simile tra i due bracci di terapia.

Le semplificazioni con darunavir/ritonavir (DRV/r) e 3TC, benché valutate attraverso studi osserva-

zionali, hanno ugualmente evidenziato un'ottima efficacia nel mantenimento della soppressione virologica: nell'esperienza italiana del Policlinico Gemelli (3) (118 pazienti alla baseline) l'82.4% di pazienti in 3TC e DRV/r è rimasto libero da fallimento terapeutico a 12 mesi (due fallimenti virologici).

Si sono, inoltre, confermati un ulteriore recupero immunologico e un aumento del colesterolo totale, delle LDL e dei trigliceridi a 6 mesi.

I dati più importanti sulle dual therapy sono, tuttavia, quelli che hanno indagato la combinazione di 3TC e atazanavir/r (ATV/r), provenienti da due studi multicentrici randomizzati: lo studio SALT (4) e lo studio AtLAS (5).

Lo studio ATLAS

Quest'ultimo, in particolare, ha l'obiettivo primario di valutare la non-inferiorità della duplice terapia con ATV/r e 3TC rispetto ad una triplice, contenente un backbone di due nucleosidici associato ad ATV/r.

Anticipata dal successo dell'omonimo studio pilota (6) eseguito su 40 pazienti (77.5% di probabilità di successo terapeutico a 144 settimane nei pazienti in ATV/r e 3TC), la recente analisi a 48 settimane su 178 pazienti dei 266 arruolati suggerisce la non-inferiorità della duplice terapia nel mantenimento della soppressione virologica e nella percentuale di interruzione di trattamento: si è evidenziata una sopravvivenza libera da discontinuation del 90% nel braccio di duplice contro il 79.5% nel braccio di

triplice (Figura 1); due sono stati i fallimenti virologici nel braccio sperimentale, cinque nel braccio di controllo.

Tra le cause di discontinuation, solo un evento avverso è emerso nel braccio di studio (rash cutaneo alla settimana 4), mentre 4 eventi avversi (tutti riconducibili a tossicità renale) sono stati responsabili di interruzione terapeutica nel braccio di triplice terapia.

L'ASSOCIAZIONE DEGLI INIBITORI DELLE PROTEASI/r CON 3TC SEMBRA GARANTIRE UNA BUONA TOLLERABILITÀ E IL MIGLIORAMENTO DELLA FUNZIONE RENALE

I risultati

Come nello studio monocentrico, a 48 settimane si è confermato un recupero immunologico nel braccio di studio, superiore a quello ottenuto mantenendo il regime a 3 farmaci (CD4+ rispetto al basale: +79 cellule/mm³ in duplice terapia vs +24 cellule/mm³ in triplice; $p=0.088$) (Figura 2).

L'evoluzione del bilancio lipidico, al contrario, ha ulteriormente evidenziato un aumento del colesterolo totale e delle frazioni HDL ed LDL nel braccio di semplificazione (Figura 3) e, d'altro canto, un miglioramento della funzionalità renale stimata (Figura 4): le differenze tra i due bracci di terapia sono risultate, per tutti i suddetti parametri, statisticamente significative.

Non sono emerse, invece, differenze nei cambiamenti dei parametri di funzionalità epatica, in particolare per quanto riguarda i livelli di bilirubina totale e diretta e poche, per entrambi i gruppi, sono state le tossicità di grado 3-4, nes-

Recupero della funzionalità renale a 48 settimane nel braccio di studio

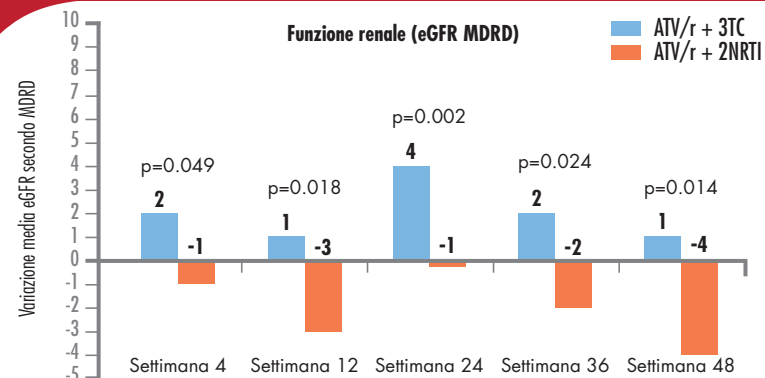


FIGURA 4.

Di Giambenedetto S, dati personali

suna delle quali ha condotto ad interruzione del trattamento.

Conclusioni

Le duplici terapie (specialmente quelle basate su ATV/r e 3TC) si confermano, nell'ottica di ottimizzazione del regime, una valida scelta per il clinico: unita all'efficacia virologica, l'associazione degli inibitori delle proteasi con 3TC sembra garantire un'ottima tollerabilità e una riduzione degli eventi avversi (specialmente quelli legati a tossicità renale), permettendo, inoltre, un ulteriore recupero immunologico in pazienti già virologicamente controllati.

BIBLIOGRAFIA

1. **Linee Guida Italiane 2014 sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1.** Disponibile su: http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2261_allegato.pdf. Ultimo accesso in data 20 maggio 2015.
2. **Gatell JM, et al.** Non-inferiority of dual-therapy (DT) with lopinavir/ritonavir (LPV/r) plus lamivudine (3TC) vs. triple-therapy (TT) with LPV/r plus two nucleos(t)ides (NRTIs) for maintenance of HIV viral suppression: 48-week results of OLE study. 20th IAC; 2014. Jul 20-25, Abstract LBPE17.
3. **Fabbiani M, et al.** Simplification to a dual regimen with darunavir/ritonavir plus lamivudine in virologically-suppressed HIV-infected

4. **Perez-Molina JA, et al.** Switching to dual therapy (ATV/RIT + 3TC) vs Standard triple therapy (aATV/RIT + two nucleos(t)ides) is safe and effective in patients on virologically stable antiretroviral therapy: 48-week primary endpoint results from a randomized clinical trial (SALT study). 20th IAC; 2014. Jul 20-25, Abstract LBPE18.
5. **Di Giambenedetto S, et al.** AtLAS study. Dati personali.
6. **Di Giambenedetto S, et al.** Safety and feasibility of treatment simplification to atazanavir/ritonavir + lamivudine in HIV-infected patients on stable treatment with two nucleos(t)ide reverse transcriptase inhibitors + atazanavir/ritonavir with virological suppression (Atazanavir and Lamivudine for treatment Simplification, AtLaS pilot study). J Antimicrob Chemother. 2013 Jun; 68(6):1364-7.

COMORBOSITÀ CARDIOVASCOLARE IN HIV

A cura di **Giovanni Guaraldi, Marcella Manicardi** Unità semplice "Ambulatorio multidisciplinare per il trattamento delle comorbidity 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

La malattia cardiovascolare è il prototipo delle comorbidity associate all'infezione da HIV, anche dette "HIV Associated Non AIDS conditions" (HANA). Tali patologie, comprendenti insufficienza renale, osteoporosi, disturbi neurocognitivi, BPCO, riconoscono HIV e la terapia antiretrovirale quali elementi patogenetici indipendenti rispetto ai fattori di rischio classici e, soprattutto, rispetto all'età. In questo contesto la malattia cardiovascolare è la HANA condition, che maggiormente risente dell'invecchiamento delle persone con infezione da HIV, pertanto è la condizione destinata ad aumentare in maniera più significativa nei prossimi anni.

Occorre allora interrogarsi su quali siano gli elementi che caratterizzano questa patologia nelle persone che vivono con HIV dal punto di vista patogenetico, clinico e di approccio al trattamento.

La patogenesi

Nella popolazione generale, circa il 75% degli infarti miocardici deriva dalla rottura di placche vulnerabili, ovvero caratterizzate dalla presenza di un'elevata componente infiammatoria e dall'assenza di calcificazioni. Tale tipologia di placca appare maggiormente rappresentata nei pazienti HIV positivi per i quali l'infiammazione e l'attivazione del sistema immunitario sono, in parte, il risultato di una replicazione virale residua presente anche nei soggetti in efficace trattamento antiretrovirale. All'interno della coorte Veterans Aging Cohort Study, J. Salinas (Emory University) (1) ha recentemente mostrato che la viremia cumulativa, cioè gli anni di esposizione ad una replicazione detectabile di HIV, e non la viremia rilevabile in un solo time-point, è in grado di predire il rischio di infarto del miocardio.

Un secondo potenziale trigger infiammatorio caratteristico dei pazienti con infezione da HIV, è rappresentato dalla traslocazione microbica intestinale, esito del danno immunologico precoce dell'immunità tissutale intestinale. Per la prima volta quest'anno è stato possibile dimostrare l'associazione tra malattia cardiovascolare e traslocazione batterica intestinale mediante l'analisi dei livelli sierici di trimetilamina (TMA), un derivato microbico della trimetilamina N-ossidasi (TMAO) coinvolta nel metabolismo intestinale della colina ad opera del microbiota intestinale (2).

In uno studio presentato al CROI 2015, in 155 pazienti con infezione da HIV rispetto a 67 controlli, in angio TC coronarica si osservava una maggior prevalenza di placche ateromasiche (53% vs 35%) e di volume di placca, entrambi associati ad elevati livelli sierici di trimetilamina (TMA), nonché a più alti livelli di lipopolisaccaride (LPS).

TC coronarica di una placca coronarica ad alto rischio a livello della CDx. PET-FDG infiammazione della parete arteriosa a livello di radice ed Ao ascendente

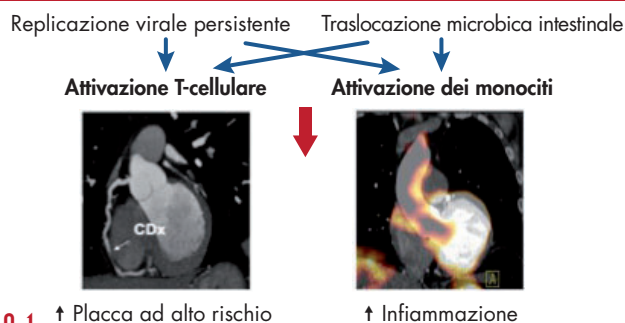


FIGURA 1.

↑ Placca ad alto rischio

↑ Infiammazione

NUMEROSI E DIVERSI SONO GLI ELEMENTI PATOGENETICI DELLA MALATTIA ATEROMASICA IN HIV

La **Figura 1** riassume gli elementi patogenetici della malattia aterosclerotica in HIV: a sinistra un'immagine di angio-TC mostra una stenosi critica dell'arteria coronaria dx, a destra un'immagine PET-FDG evidenzia, invece, la componente infiammatoria di parete espressa come segnale emesso dal glucosio radioattivo captato dai macrofagi attivati a livello endoteliale.

La clinica

Tutte le grandi coorti cliniche osservazionali sono concordi nel ritenere che la prevalenza di malattie cardiovascolari nei pazienti HIV positivi sia circa doppia rispetto a quella osservata nella popolazione generale. Questo incremento del rischio, oltre ad esprimere alcuni elementi di specificità nella patogenesi, come sopra riportato, può anche essere attribuibile ad una diversa tipologia clinica di eventi cardiovascolari.

L'infarto miocardico di tipo 1, o primario, è il risultato di un evento trombotico acuto conseguente alla rottura di una placca coronarica; l'infarto miocardico di tipo 2, secondario o "da discrepanza", invece, può derivare da una gamma di

verificate di condizioni cliniche, quali una ipossigenazione da vasospasmo associato all'uso di cocaina, o ad una sepsi. D. Drozd della Washington University ha descritto due diversi quadri clinici associati ad infarto miocardico nella coorte North American AIDS Cohort Collaboration on Research and Design (NA-ACCORD) (3).

Su 25.094 partecipanti con un follow-up di oltre 100.000 anni-persona, sono stati registrati 271 infarti tipo 1 e 219 infarti tipo 2. Sesso maschile, terapia con statine e terapia antiretrovirale erano associati ad infarto tipo 1, mentre sesso femminile, razza nera, uso di droghe per via endovenosa e l'essere naive alla terapia antiretrovirale ad infarto tipo 2. Più del 50% degli infarti miocardici di tipo 2 erano dovuti alla sepsi, o al vasospasmo, correlati all'uso di cocaina o di altre sostanze psico-attive.

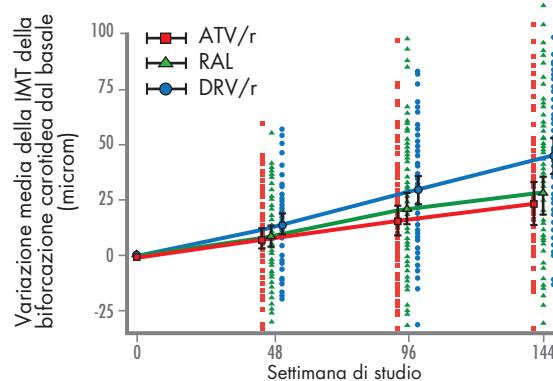
Fattori di rischio tradizionali come l'età, l'ipertensione, il diabete ed elevati livelli di colesterolo si confermavano predittori indipendenti di infarto miocardico.

In aggiunta i fattori di rischio specificamente associati ad HIV (carica virale sopra soglia, anamnesi positiva per AIDS ed un basso numero di CD4)

Studio ACTG 5260s. ATV/r, RAL e DRV/r a confronto. Progressione di infarto miocardico in HIV

Spessore medio intimale biforcazione carotidea (CIMT) ($\mu\text{m}/\text{anno}$)			
Gruppo terapia	Tasso stimato variazione	95% CI	p
ATV/r	8.7	5.6 – 11.8	< 0.001
DRV/r	14.7	11.6 – 17.8	< 0.001
RAL	11.5	9.7 – 13.3	< 0.001
Differenza gruppo di terapia	Differenza stimata	97.5% CI	p
ATV/r versus DRV/r	-6.0	-11.0 – -1.0	0.007
ATV/r versus RAL	-2.3	-7.4 – 2.7	0.30
DRV/r versus RAL	3.7	-1.4 – 8.7	0.11

Analisi aggiustate per tempo e 2 fattori di stratificazione di HIV RNA e FRS a 10 anni. La differenza stimata tra i gruppi di trattamento è stata definita come differenza nel tasso annuale di variazione di CIMT



I pazienti che ricevevano ATV/r progredivano più lentamente rispetto a DRV/r ($p = 0.007$). Per RAL, la progressione vs DRV/r era intermedia ($p = 0.030$ versus ATV/r; $p = 0.11$ versus DRV/r)

Stein JH et al, ACC 2014, poster 147

FIGURA 2.

I PAZIENTI RANDOMIZZATI AD UN TRATTAMENTO INIZIALE CON ATV/r SPERIMENTANO UNA PIÙ LENTA PROGRESSIONE DELLA IMT CAROTIDEA RISPETTO A QUELLI ASSEGNATI A DRV/r

Studio A5260s: andamento del colesterolo non-HDL e dei trigliceridi nei gruppi ATV/r, RAL e DRV/r

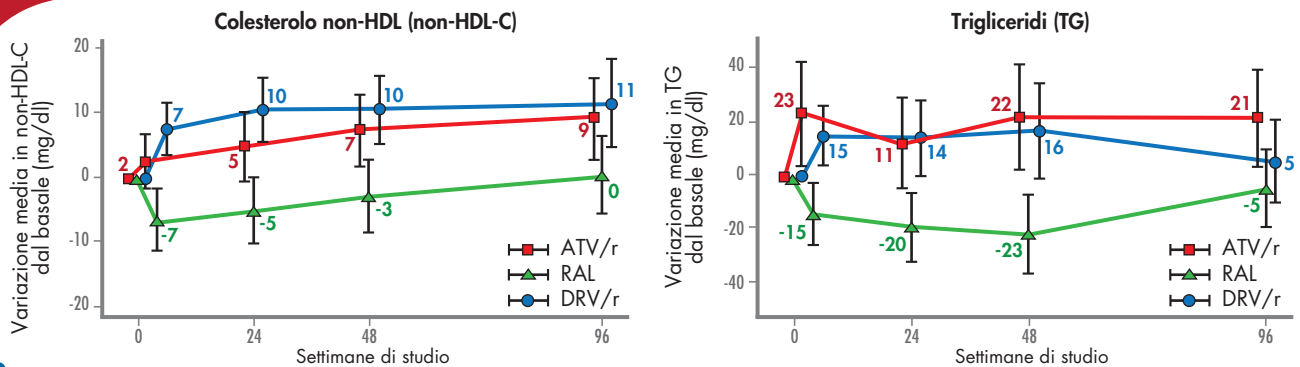


FIGURA 3.

Stein JH et al, ACC 2014, poster 147

LA PROGRESSIONE DELLA MALATTIA ATEROMASICA, CHE SI OSSERVA DURANTE LA TERAPIA ANTIRETROVIRALE, È SOLO IN PARTE GIUSTIFICATA DALLA DISLIPIDEMIA INDOTTA DAI FARMACI

risultavano tutti fattori predittivi indipendenti di infarto miocardico tipo 1.

Vista l'alta prevalenza di infarti miocardici tipo 2, sono necessari studi riguardanti il ruolo patogenetico di HIV nella malattia cardiovascolare, definendo meglio gli outcome clinici osservati.

La terapia

A dispetto degli elementi di unicità del quadro patogenetico e clinico della malattia cardiovascolare in HIV, i principi di prevenzione e trattamento rimangono gli stessi della popolazione generale. La sospensione dell'abitudine tabagica resta l'intervento più efficace nella riduzione del rischio, a cui vanno affiancati i trattamenti antipertensivi, antidiabetici, ipolipemizzanti ed antiaggreganti laddove indicati.

Un ruolo particolare è oggi riconosciuto alle statine, il cui effetto anti-infiammatorio a livello endoteliale, rende ragione di un beneficio sulla prevenzione del rischio cardiovascolare, indipendente rispetto all'effetto ipolipemizzante.

Da ormai 10 anni lo studio SMART (4) ha dimostrato il beneficio della terapia antiretrovirale ma l'impatto di specifici regimi di terapia antiretrovirale nella patogenesi della malattia cardiovascolare è tutt'altro che risolto.

La coorte osservazionale D:A:D: è nata specifica-

mente per rilevare il profilo di sicurezza cardiovascolare dei farmaci di cui si abbiano almeno 30.000 anni-persona di follow-up.

Tra i farmaci di uso corrente, conosciamo il profilo di sicurezza cardiovascolare solamente per atazanavir (ATV) e tenofovir (TDF), mentre quello di darunavir (DRV) o degli inibitori dell'integrasi non è ancora noto, in quanto non ha ancora raggiunto un follow-up considerato significativo.

Lo studio A5260s su funzione endoteliale e aterosclerosi

Studi randomizzati prospettici permettono, tuttavia, di poter studiare l'effetto che gli stessi farmaci hanno sui test di funzione endoteliale e sulla malattia aterosclerotica subclinica.

Il sotto-studio cardiologico (ACTG 5260s) del trial ACTG 5257 ha generato dati importanti per quanto riguarda il contributo di ATV/r, RAL, o DRV/r in associazione con TDF/FTC sulla funzione endoteliale e sulla progressione aterosclerotica misurata con spessore medio intimale della carotide (IMT) (5).

L'analisi ha coinvolto 234 partecipanti dello studio ACTG 5257, 68 randomizzati a ATV/r, 82 a RAL, e 84 a DRV/r.

Il 10% erano donne, il 48% erano bianchi, il 29% neri, e il 19% ispanici; l'età media era di 38 anni. Allo

screening i CD4 mediani erano 294 nel braccio ATV/r, 347 nel braccio RAL e 337 nel braccio DRV/r; la carica virale mediana era di 40.000 copie.

Tutti i partecipanti allo studio hanno raggiunto una carica virale inferiore a 50 copie alla settimana 24 di trattamento.

L'obiettivo della ricerca era di confrontare l'impatto dei 3 regimi di terapia antiretrovirale sulla progressione dell'IMT carotideo. È stato utilizzato un modello di analisi "intention to treat" (ITT), utilizzando un modello misto di regressione lineare con calcolo dell'IMT della carotide comune alle settimane 0, 48, 96 e 144.

Come sottolineato nel documento più recente delle Linee guida italiane HIV/AIDS, i pazienti che iniziano la cART con regimi contenenti ATV/r mostrano una minor e più lenta progressione della IMT carotidea rispetto a quelli che iniziano con DRV/r (Figura 2) (6).

La differenza di progressione tra ATV/r e RAL non raggiungeva la significatività, nonostante i pazienti in terapia con RAL avessero un miglior profilo lipidico l'efficacia virologica fosse paragonabile nei tre bracci di trattamento.

La Figura 3 mostra nei tre bracci di trattamento, incrementi modesti del colesterolo non-HDL rispetto al basale mentre un rapido aumento dei trigliceridi più spiccato e prolungato nel tempo in chi iniziava con ATV/r e DRV/r, rispetto a chi veniva randomizzato a RAL. Appare, quindi, evidente che la progressione della malattia aterosclerotica, che si osserva durante la terapia antiretrovirale, è solo in parte giustificata dalla dislipidemia indotta dai farmaci.

Lo studio sui biomarcatori infiammatori

Parimenti in una recentissima pubblicazione (7), mettendo in relazione differenti biomarcatori all'inizio della terapia antiretrovirale, non è stato possibile dimostrare un pattern sostanzialmente differente nei tre bracci di randomizzazione tale da giustificare un differente impatto sulla progressione dell'aterosclerosi.

Per quanto concerne i marcatori infiammatori, hsCRP si riduce di un terzo alla settimana 96 con ATV/r e RAL, ma non cambia sostanzialmente con DRV/r. IL-6 non si modifica sostanzialmente nel tempo (dati non mostrati in Figura 4).

Studio A5260s: impatto sui biomarcatori infiammatori

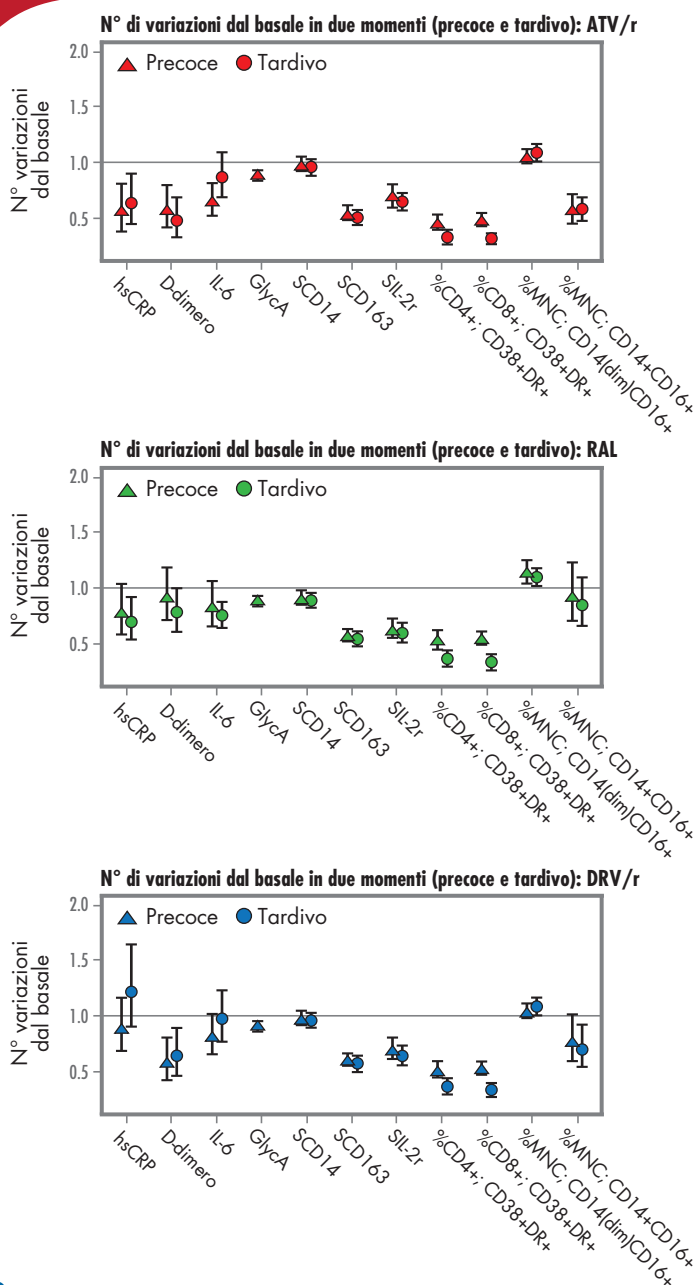


FIGURA 4.

Kelesidis T et al, CID 2015

PUR CON UNA TERAPIA EFFICACE, SI MANTENGONO UNO STATO DI INFIAMMAZIONE RESIDUA E DI ATTIVAZIONE IMMUNITARIA E PERSISTENTI SERBATOI DI REPLICAZIONE VIRALE, RESPONSABILI DELLA PROGRESSIONE DELL'ATEROSCLEROSI

Tra i marcatori di coagulazione, D-dimero si riduce con ATV/r e DRV/r ma non con RAL.

Per i marcatori di attivazione macrofagica, sCD163 si riduce in maniera omogenea nei tre gruppi di antiretrovirali, mentre la percentuale di CD14 + CD16 + cala in maniera più significativa con ATV/r e DRV/r rispetto a RAL. Per i marcatori di attivazione linfocitaria, invece, non si osservano cambiamenti significativi nei tre bracci di trattamento.

Complessivamente i ricercatori hanno concluso che nell'analisi dello studio a 96 settimane di follow-up, RAL non differiva dagli inibitori della proteasi nel suo impatto sulla infiammazione sistemica o attivazione immunitaria.

Si può allora postulare che, pur in presenza di una terapia antiretrovirale efficace, permanga uno stato di infiammazione residua ed attivazione immunitaria e/o persistenti serbatoi di replicazione virale responsabili della progressione dell'aterosclerosi.

Alla luce di tali risultati, l'esperienza clinica unita ai dati epidemiologici rimangono i pilastri fondamentali nella scelta della terapia antiretrovirale per

ATV/r È IL FARMACO MEGLIO STUDIATO PER IL RISCHIO CARDIOVASCOLARE E MENO ASSOCIATO AL RISCHIO DI PROGRESSIONE DI MALATTIA ATEROMASICA

i soggetti ad alto rischio cardiovascolare, mentre l'uso dei biomarcatori non appare ancora giustificato in ambito clinico.

ATV/r rimane il farmaco meglio studiato circa il rischio cardiovascolare e quello meno associato al rischio di progressione di malattia aterosclerotica.

Conclusioni

Sottolineo, ancora una volta, l'importanza che il trattamento dell'infezione da HIV non si limiti solamente al trattamento dell'infezione virale, ma prenda in considerazione le condizioni di età e stile di vita dell'individuo in grado di influenzare significativamente la morbosità e la mortalità HIV-correlata, con particolare attenzione alle malattie cardiovascolari.

BIBLIOGRAFIA

1. **Salinas J, et al.** Cumulative HIV Care Measures Highly Associated With Acute Myocardial Infarction I CROI Conference. CROI 2015, Abstr 746. <http://www.croiconference.org/sessions/cumulative-hiv-care-measures-highly-associated-acute-myocardial-infarction>. Accessed May 2, 2015.
2. **Srinivasa S, et al.** Calcified Plaque Burden Is Associated With Serum Gut Microbiota-Generated TMA in HIV I CROI Conference. CROI 2015, Abstr 138. <http://www.croiconference.org/sessions/calcified-plaque-burden-associated-serum-gut-microbiota-generated-tma-hiv>. Accessed May 2, 2015.
3. **Incidence and Risk of Myocardial Infarction (MI) by Type in the NA-ACCORD I. CROI Conference.** <http://www.croiconference.org/sessions/incidence-and-risk-myocardial-infarction-mi-type-na-accord>. Accessed May 2, 2015.
4. **Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group.** CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med.* 2006 Nov 30; 355(22):2283-96.
5. **Stein JH, et al.** Prospective randomized clinical trial of the effects of three modern antiretroviral therapies on carotid intima-media thickness in HIV-infected individuals (AIDS CLINICAL TRIALS GROUP STUDY A5260S). *J Am Coll Cardiol.* 2014; 63(12):A1322.doi:10.1016/S0735-1097(14)61322-X.
6. **Linee Guida Italiane 2014 sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1.** 18 Dic 2014.
7. **Kelesidis T, et al.** Changes in Inflammation and Immune Activation with Atazanavir-, Raltegravir-, Darunavir-Based Initial Antiviral Therapy: ACTG 5260s. *Clin Infect Dis.* 2015. doi:10.1093/cid/civ327.

TERAPIA ANTIRETROVIRALE IN CORSO DI INFEZIONE CON VIRUS EPATITICI

A cura di **Paola Nasta**, Clinica di Malattie Infettive, Spedali Civili di Brescia

La rapidità con la quale stiamo assistendo all'evoluzione della storia della cura dell'epatite C è entusiasmante e nello stesso tempo preoccupante. La malattia da virus epatitici rimane di gran lunga la più rappresentata nel mondo coinvolgendo milioni di persone.

In Italia, spinta dalla necessità di definire un numero di pazienti a cui rivolgere le nuove terapie, la comunità scientifica si è sforzata di fornire un profilo numerico all'epidemia con risultati alquanto contrastanti. La popolazione con infezione da HCV in Italia viene definita con numeri che variano dalle decine alle centinaia di migliaia. Questa confusione è dovuta alla mancanza di registri dedicati e alla scarsa attenzione alla problematica epidemiologica nel nostro paese.

La riflessione più rilevante è emersa negli ultimi incontri internazionali dedicati al rischio di reinfezione nei soggetti che hanno ottenuto l'SVR. Al CROI 2015 sono stati presentati i dati di una metanalisi, condotta su 66 studi in 11.071 pazienti, che ha analizzato la probabilità di re-infezione o late relapser dopo avere raggiunto l'eradicazione di HCV (Figura 1) (1).

In questa analisi il rischio a 5 anni era di:

- 1.14% (95% CI 0.92-1,41) negli HCV monoinfetti (basso rischio)
- 13.22% (95% CI 9.9-17.21) negli HCV monoinfetti IVDU o detenuti
- 21.72% (95% CI 18.34-25.27%) nei coinfezioni HIV/HCV.

Tali dati dovranno indurre una discussione in ambito di sanità pubblica relativa ai costi dei ritrattamenti in alcune categorie di pazienti.

In Italia, con quasi due anni di ritardo rispetto agli Stati Uniti, è finalmente stato reso disponibile il

primo farmaco di nuova generazione per la cura dell'HCV: sofosbuvir (SOF).

Inevitabilmente, il ritardo e la mancanza di fondi, costringe a restringere l'uso di questo farmaco nei soggetti con malattia epatica molto avanzata.

L'efficacia di sofosbuvir, senza interferone, si riduce in base al numero dei fattori negativi (viremia elevata, presenza di cirrosi, età del paziente, fattori metabolici sfavorevoli, fallimento alle terapie precedenti ecc) e tale aspetto impedisce di confezionare, ad oggi, terapie anti HCV di effi-

Rischio di reinfezione o late relapser a 5 anni dopo il raggiungimento dell'SVR

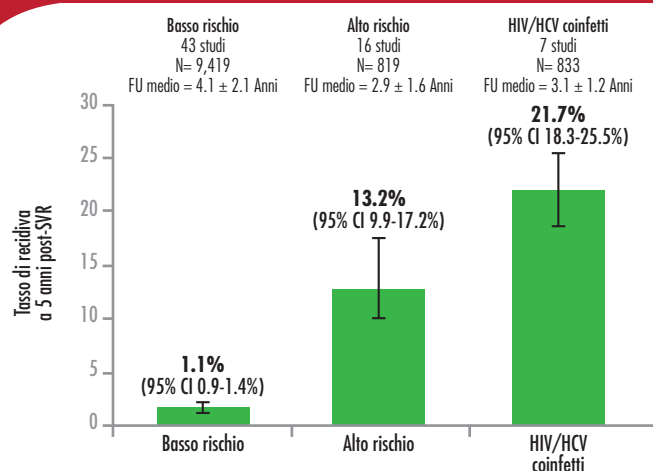


FIGURA 1.

Hill A et al, CROI 2015

HCV È ANCORA UNA DELLE CAUSE EMERGENTI DI EPATOPATIE E DECESSI: FORTE L'IMPATTO DELLE REINFEZIONI SULLE RECIDIVE POST-TERAPIA

Efficacia dei regimi con sofosbuvir e ribavirina (SVR 12) in base alle caratteristiche del paziente

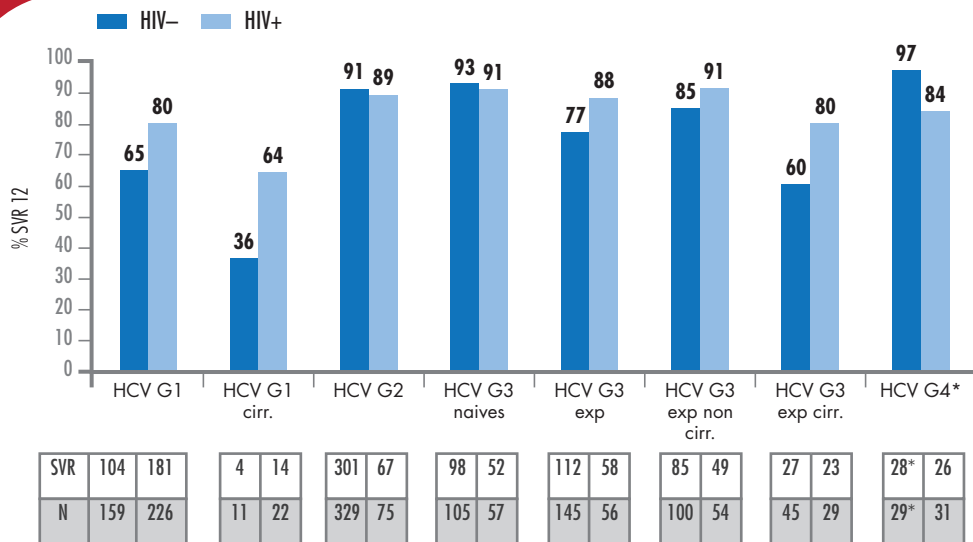


FIGURA 2.

Sulkowsky M et al. *Ann Int Med* 2014; Molina M et al. *Int AIDS Conf* 2014

VIREMIA ELEVATA, CIRROSI, ETÀ AVANZATA, FATTORI METABOLICI SFAVOREVOLI E FALLIMENTO ALLE TERAPIE PRECEDENTI CONDIZIONANO I RISULTATI NEI SOGGETTI CON HCV GENOTIPO 3 E MALATTIA AVANZATA

cacia soddisfacente con questo regime soprattutto per i soggetti cirrotici experienced alla terapia con peginterferone (Peg-IFN) e ribavirina (RBV) (2-4) (Figura 2). In particolare i soggetti affetti da HCV genotipo 3, se presente malattia avanzata, storia di fallimento ai pregressi trattamento e intolleranza alla terapia con Peg-IFN, non trovano, nell'associazione SOF + RBV, una possibilità di sicura efficacia (2-4).

Come nella storia della terapia per HIV, l'uso di un singolo farmaco efficace non sembra essere sufficiente per eradicare con sicurezza l'infezione da HCV, pertanto la disponibilità di combinazioni efficaci e poco costose saranno la base per costruire i regimi terapeutici migliori.

La disponibilità dei farmaci sopra citati da associare a SOF sembra "ristretta" ma, spesso, le lungaggini amministrative, prima che il farmaco giunga a disposizione del medico, possono essere estenuanti.

Il tempo di attesa è, oggi come ieri, il peggiore

nemico per la sopravvivenza dei soggetti con coinfezione HIV-HCV ed, attendere farmaci efficaci già disponibili in buona parte d'Europa, è ancora più "doloroso".

I soggetti con coinfezione HIV/HCV continuano a morire di più per qualsiasi causa, epatica e non, nonostante l'assunzione corretta di terapia antiretrovirale di 3° generazione (5).

Da un'analisi presentata al 22° CROI emerge come trattare pazienti con fibrosi avanzata, riduca le chance di sopravvivenza rispetto ad un trattamento eseguito con livelli di fibrosi inferiori, nonostante il raggiungimento dell'SVR (6) (Figura 3).

Tuttavia, anche nei soggetti con cirrosi epatica, il raggiungimento dell'SVR riduce la mortalità (7-10), pertanto non è possibile, ad oggi, soprattutto nei coinfezti HIV/HCV, non pensare di indicare con urgenza la terapia in soggetti con funzionalità epatica molto compromessa.

La rapidità di progressione della malattia epatica nei soggetti con coinfezione HIV/HCV è dimostrata dal fatto che le probabilità di sopravvivenza sono inferiori nei soggetti HIV/HCV anche in presenza di bassi livelli di fibrosi (11). Tale dato è confermato dall'analisi sul rischio di comparsa di epatocarcinoma (HCC) nei soggetti HIV/HCV coinfezti rispetto ai soggetti HCV monoinfetti. Nei pazienti HIV/HCV coinfezti la comparsa di HCC è anticipata di 10 anni rispetto ai soggetti con mono infezione da HCV, l'HCC recidiva più spesso ed ha caratteristiche di operabilità inferiori rispetto ai soggetti non immunodepressi (12).

Tutte queste osservazioni portano ad una ovvia conclusione: la necessità di anticipare la terapia anti HCV nei soggetti con infezione da HIV anche

in presenza di bassi livelli di fibrosi. Nonostante la forte raccomandazione di trattare l'HCV anche in presenza di METAVIR 1, presente nelle Linee guida italiane per la gestione del soggetto con HIV/AIDS (13) (Tabella 1) purtroppo al momento i pazienti con HIV vengono trattati, secondo le predisposizioni AIFA (Tabella 2), con le stesse tempistiche previste per soggetti mono-infetti HCV.

Fa riflettere come sia stata data la possibilità di un accesso precoce ai soggetti trapiantati di organo solido, qualsiasi sia il grado di fibrosi epatica, mentre ai soggetti con infezione da HIV altrettanto, se non forse più, immunodepressi non sia stata concessa la stessa opportunità.

Vista la mancanza di politiche destinate ad accelerare la rapida introduzione delle terapie anti HCV nei soggetti con infezione da HIV, rimane di fondamentale importanza mettere in atto tutte le conoscenze disponibili al fine di rallentare la progressione della malattia epatica.

Le indicazioni delle Linee guida italiane (13), in termini di monitoraggio e scelta della terapia antiretrovirale, si possono riassumere in poche righe: In assenza di malattie epatiche virali e in caso di ipertransaminasemia:

- Valutare l'uso di alcol, farmaci o sostanze tossiche

Percentuale di soggetti che muoiono per cause epatiche dopo la clearance di HCV in base al livello di fibrosi raggiunta

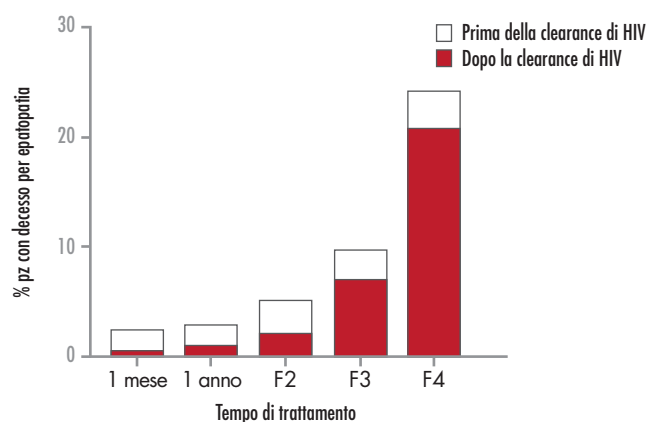


FIGURA 3.

Zahnd C, et al. CROI 2015

TRATTARE PAZIENTI CON FIBROSI AVANZATA RIDUCE LE CHANCE DI SOPRAVVIVENZA RISPETTO AD UN TRATTAMENTO PRECOCE, NONOSTANTE L'SVR

- Valutare sempre la presenza di NAFLD o NASH e malattia metabolica correlata con eventuale indicazione al cambio dello stile di vita
- Porre attenzione all'uso di nevirapina, e in ge-

Linee guida italiane: indicazioni al trattamento della coinfezione da HIV/HCV

Livello di priorità per il trattamento	Condizione clinica
Massima [AI]	Pazienti con epatopatia scompensata o epatocarcinoma e candidati a trapianto di fegato Pazienti trapiantati di fegato o che hanno ricevuto altri trapianti di organo solido
	Pazienti con cirrosi epatica o fibrosi avanzata (> F1 METAVIR o S3 ISHAK all'istologia e/o con Stiffness > 10 ad una misurazione adeguata con fibroscan e/o con FIB4 > 3.25) §
	Pazienti con crioglobulinemia e vasculite sintomatica
	Pazienti con sindrome nefrosica o glomerulonefrite membrano-proliferativa non HIV correlata
Molto elevata [AII]	Pazienti con fibrosi moderata (> F1 METAVIR o S2 ISHAK all'istologia e/o con Stiffness > 7.1 ad una misurazione adeguata con fibroscan e/o con FIB4 > 1.45)
Elevata [AII]	Tutti gli altri pazienti con coinfezione da HIV

§ Nei pazienti con cirrosi scompensata o con epatocarcinoma non esistono evidenze di un prolungamento della sopravvivenza in seguito all'eradicazione di HCV. La scelta di trattare il paziente va valutata caso per caso e la terapia va gestita da specialisti esperti nella gestione dello scompenso epatico

Linee Guida AIDS/HIV 2014

TABELLA 1.

NELLE LINEE GUIDA ITALIANE PER LA GESTIONE DEL SOGGETTO CON HIV/AIDS È PRESENTE LA FORTE RACCOMANDAZIONE DI TRATTARE L'HCV ANCHE IN PRESENZA DI METAVIR 1

Indicazioni AIFA per l'accesso precoce alle terapie anti-HCV

1. Cirrosi in Child A o B oppure epatocarcinoma con risposta completa a terapia chirurgica o loco regionale, non trapiantabili e con epatopatia determinante
2. Recidiva di epatite dopo OLT con fibrosi ≥ 2 o fibrosantecolestatica
3. Epatite cronica con gravi manifestazioni extraepatiche HCV correlate (sindrome crioglobulinemica, sindrome linfoproliferativa a cellule B)
4. Epatite cronica con fibrosi ≥ 3
5. In lista per OLT con cirrosi MELD < 25 oppure con epatocarcinoma all'interno dei criteri Milano, con possibile lista d'attesa di almeno 2 mesi

TABELLA 2.

MALGRADO LA MAGGIOR RAPIDITÀ DI PROGRESSIONE DELLA COINFEZIONE, OGGI I PAZIENTI HIV/HCV VENGONO ANCORA TRATTATI CON LE STESSA TEMPISTICHE PREVISTE PER I SOGGETTI MONO-INFETTI HCV

nerale agli NNRTI di prima generazione, come stavudina (d4T) e didanosina (ddI)

- Viene proposto di cambiare gli NRTI di vecchia generazione
- In caso di iperbilirubinemia, o aumento delle AST/ALT di 5-10 volte rispetto al valore normale, viene suggerito di passare a farmaci meno epatotossici
- In caso di NAFLD viene suggerito (con bassa forza di evidenza CIII) di passare a farmaci con minore impatto metabolico.

In caso di malattia da virus epatitici non vi sono raccomandazioni specifiche sull'identificazione di altre cause di malattia epatica in caso di ipertransaminasemia. Rimane sottinteso, comunque, che le comorbidità metaboliche, l'emocromatosi, la presenza di fattori autoimmuni ecc possono complicare una malattia epatica virale e, pertanto, andrebbero monitorati e studiati con regolarità.

Le attuali Linee guida italiane propongono l'uso del Therapeutic Drug Monitoring (TDM) nei soggetti, soprattutto con cirrosi epatica, sottolineando che nessun farmaco potrebbe essere dato in caso di scompenso epatico e Child > 9 .

Le schede tecniche dei farmaci antiretrovirali, tutti tranne fosamprenavir (FPV/r), non ne indicano l'uso in caso di scompenso epatico, ma sospendere la HAART in questi casi accelera il rischio di decesso (14, 15).

Nella più recente Consensus italiana sull'uso dei farmaci antiretrovirali nei soggetti con coinfezione

HIV/HCV ed ESLD, viene data indicazione a mantenere la terapia antiretrovirale, nonostante vi siano indicazioni limitate solo per fosamprenavir se Child C. Il TDM viene suggerito per ottimizzare il dosaggio della terapia e soprattutto per l'uso di dosaggi off label.

Nella Consensus viene dato largo spazio alla corretta scelta della terapia antiretrovirale in caso di danno metabolico, in particolare diabete e insulinoresistenza. Sono molti, infatti, i dati emersi, negli ultimi anni, relativi all'impatto del danno metabolico, sul rischio di progressione della fibrosi epatica o lo sviluppo di HCC nei soggetti con NAFLD, ma soprattutto nei soggetti con malattia epatica virale anche dopo clearance dell'HCV (16, 17).

Come e quando iniziare la HAART

A fronte di tali dati di letteratura, una particolare importanza riveste la scelta di quando iniziare la terapia antiretrovirale e di quali farmaci scegliere. Le attuali Linee guida propongono di iniziare una HAART precocemente (CD4+ > 500 cellule/mm³) in caso di rapida progressione della malattia da HIV e di preferire una terapia anti HCV in caso di condizione immunitaria stabile.

Tale indicazione, oggi, potrebbe valere solo in caso di soggetti con fibrosi avanzata (stiffness > 10), mentre per i pazienti con fibrosi 0-2 l'unica opportunità terapeutica rimane l'associazione standard Peg-IFN/RBV.

Dai dati disponibili solo i soggetti con infezione da HCV genotipo 2, naive e senza cirrosi potrebbero trovare in una terapia standard con Peg-IFN/RBV un'efficacia simile a quella garantita da SOF + RBV.

D'altro canto, la possibilità di accedere a terapie IFN-free, senza eccessivi rischi per il paziente, è tale da imporre quanto meno una riflessione sull'opportunità di iniziare una terapia interferonica con livelli di fibrosi bassa.

Rimane forte l'evidenza di come l'infezione da HCV aumenti in modo "catastrofico" lo stato infiammatorio, predisponendo a tumori AIDS e non AIDS definitivi: controllare la viremia di HIV, anche con linfociti CD4 elevati, dovrebbe essere una proposta più che consigliata, vista la scarsa tossicità dei farmaci antiretrovirali di ultima generazione (18-20).

Le attuali Linee guida propongono di iniziare una HAART nei soggetti con coinfezione HIV/HCV tenendo presenti alcune considerazioni:

- Escludere HLAB57-01 se l'epatopatia cronica è avanzata
- Didanosina (ddl) e stavudina (d4T) rimangono di seconda scelta dopo la valutazione rischio/beneficio
- In generale escludere gli NRTI in caso di cirrosi Child B 9 (valutare caso per caso)
- Evitare nevirapina (NVP) e tipranavir (TPV)
- In assenza di DAA usare inibitori della proteasi a basso impatto metabolico oppure NNRTI o INI
- Se Child > 7 attenzione a efavirenz (EFV), lopinavir (LPV), raltegravir (RAL) e maraviroc (MVC)
- Preferire gli NNRTI, ad eccezione di NVP, o gli INI
- Indicazioni a considerare le possibili comorbidità renali ed ossee senza particolari indicazioni di management.

Sono molti le osservazioni ed i suggerimenti emersi negli ultimi anni, soprattutto sulle tossicità a lungo termine che molti antiretrovirali possono scatenare in soggetti "fragili".

L'uso degli NNRTI nei soggetti con coinfezione è sempre stato molto discusso. NVP ha dimostrato di avere effetti tossici, in particolare in presenza di CD4 > 250 cellule/mmc nelle donne e > 400 cellule/mmc negli uomini.

EFV è notoriamente correlato ad un aumento di GGT e le GGT elevate sono fattore pronostico sfavorevole per la sopravvivenza dei soggetti con malattia epatica (21); EFV inoltre, mostra un profilo metabolico poco soddisfacente.

I dati di tossicità epatica di rilpivirina (RPV) sono scarsi (22) così come quelli di etravirina (ETV) (23, 24), mentre sono assenti per elvitegravir/cobicistat (EVG/COBI).

Tra gli INI, RAL deve essere usato con attenzione nei pazienti con Child > B 7 e la tossicità epatica intesa come rischio di incremento delle AST/ALT di qualsiasi grado è riportata nel 10% dei pazienti, superando il 20% nei coinfeziti (25).

I dati relativi alla sicurezza epatica di dolutegravir (DTG) nei soggetti con coinfezione sono scarsi e soprattutto la pratica clinica è solo all'inizio (25).

MVC ha dimostrato, in dati preliminari, di avere un impatto positivo sulla fibrosi epatica nei soggetti con coinfezione HIV/HCV (27), nonostante l'indicazione ad usarlo con cautela se Child > B 7.

Tra gli inibitori della proteasi, sono molto recenti alcune evidenze relative ad ATV o DRV.

I regimi basati su ATV e DRV sono senza dubbio i più usati tra i soggetti con infezione da HIV in generale ed in particolare nei soggetti con coinfezione. I dati favorevoli relativi al profilo metabolico consentono di mantenerli con sicurezza anche nei soggetti con epatopatia avanzata e con malattia metabolica.

In uno studio randomizzato e controllato, ATV mostra un vantaggio sul metabolismo glucidico e sulla progressione della malattia epatica nei soggetti con coinfezione HIV/HCV rispetto ai PI di prima generazione (LPV/r, FPV/r) (28).

I REGIMI BASATI SU ATV/r, TRA I PIÙ USATI TRA I SOGGETTI CON HIV IN GENERALE ED IN PARTICOLARE CON COINFEZIONE HIV/HCV, MOSTRANO DATI FAVOREVOLI SUL PROFILO METABOLICO, CHE CONSENTONO DI MANTENERLI CON SICUREZZA ANCHE NEI SOGGETTI CON EPATOPATIA AVANZATA E CON MALATTIA METABOLICA

Interazioni tra farmaci antiretrovirali e nuovi antivirali per la cura dell'HCV

		SMV	DCV	SOF	LDV/SOF	OBV/PTV/r + DSV
NRTI	Abacavir	◆	◆	◆	◆	◆
	Didanosina	◆	◆	◆	◆	◆
	Emtricitabina	◆	◆	◆	◆	◆
	Lamivudina	◆	◆	◆	◆	◆
	Stavudina	◆	◆	◆	◆	◆
	Tenofovir	◆	◆	◆	◆	◆
	Zidovudina	◆	◆	◆	◆	◆
NNRTI	Efavirenz	●	◆ 90 mg	◆	◆ *	●
	Etravirina	●	◆ 90 mg	◆	◆	●
	Nevirapina	●	◆ 90 mg	◆	◆	●
	Rilpivirina	◆	◆	◆	◆ *	■
Inibitori della proteasi	Atazanavir/r	●	◆ 30 mg	◆	◆ *	■ no RTV
	Darunavir/r; Darunavir/Cobicistat	●	◆	◆	◆ *	■ no RTV bassa C _{th} DRV/r
	Fosamprenavir	●	◆ 30 mg	◆	◆ *	■ no RTV
	Lopinavir	●	◆	◆	◆ *	●
	Saquinavir	●	◆ 30 mg	◆	◆ *	●
Inibitori ingresso/integrasi	Dolutegravir	◆	◆	◆	◆	◆
	Elvitegravir/Cobicistat	●	◆ 30 mg	◆	◆ *	●
	Maraviroc	◆	◆	◆	◆	■ 150 mg MVC
	Raltegravir	◆	◆	◆	◆	◆

RECENTI DATI EVIDENZIANO LE INTERAZIONI TRA FARMACI ANTIRETROVIRALI E NUOVI FARMACI AZIONE DIRETTA ANTI-HCV

nel soggetto con malattia epatica virale, soprattutto non è facilmente scindibile l'effetto della ridotta funzione epatica, del danno virale diretto e dello stato di infiammazione cronico.

E' tuttavia verosimile, ed una recente analisi retrospettiva sulla coorte MASTER lo dimostra, che la presenza di SVR non si associa ad una ridotta

TABELLA 3.

Modificata da hep-druginteractions.org

Una recente analisi condotta sulla coorte MASTER e presentata ad ICAR 2014 mette in evidenza un vantaggio sul metabolismo glucidico dei regimi basati su ATV, soprattutto quando unboosted, rispetto ai regimi basati su DRV/r con un lieve vantaggio anche sulla fibrosi epatica nei soggetti con coinfezione HIV/HCV (29).

I dati emersi sul rischio di sospensione di ATV per iperbilirubinemia sono stati oggetto di una recente analisi retrospettiva sulla coorte MASTER, che mostra come nonostante l'iperbilirubinemia appartenga, come noto, ad ATV, il rischio di interruzione della terapia non sia superiore a quello di altri PI (30).

Patologie extraepatiche legate all'HCV impattano, in particolare, sulla salute di organi come rene e osso.

Una recente metanalisi ha confermato come i soggetti con coinfezione HIV/HCV abbiano un rischio più elevato rispetto ai soggetti monoinfetti HIV di sviluppare una riduzione della massa minerale ossea e di incorrere in fratture (31).

Non sono chiari i fattori implicati nel danno osseo

presenza di danno minerale osseo (32).

Alla stregua del danno osseo anche il rene è bersaglio di localizzazione extraepatica di HCV e della "tempesta" immunitaria che ciò provoca.

La presenza di comorbidità renale nel soggetto con coinfezione HIV/HCV è accertata da molti autori (33) e l'impatto di farmaci nefrotossici potrebbe peggiorare una condizione di preesistente fragilità.

Vi sono dati discordanti sulla possibilità che il raggiungimento dell'SVR possa ridurre il danno renale soprattutto se non legato alla presenza di crioglobuline (34).

Interazioni con i farmaci anti HCV: interrompere, cambiare, "spacchettare" la HAART in corso di DAA?

Dai dati emersi sembra che l'efficacia dei nuovi DAA sia simile nei soggetti con o senza infezione da HIV, pertanto le differenze nei due gruppi di pazienti, fatta eccezione per la rapidità di progressione della malattia, si limitano a problemi di interazione con i farmaci antiretrovirali.

LA SCELTA DELLA TERAPIA ANTIRETROVIRALE DEVE EVITARE ULTERIORI TOSSICITÀ A LIVELLO EPATICO E METABOLICO, MA ANCHE RENALE ED OSSEO, PER LA FRAGILITÀ DI QUESTI ORGANI NEI COINFETTI HIV/HCV

Durante il CROI 2015 sono emersi dati importanti sul rischio di interazione con gli ARV tanto da indurre seriamente alla riflessione sull'opportunità o meno di "spacchettare" regimi terapeutici efficaci e sicuri nei soggetti coinfecti, magari con cirrosi avanzata e resistenze ai farmaci antiretrovirali legate al lungo corso della malattia.

I dati emersi mettono in evidenza soprattutto le forti interazioni tra ARV e ledipasvir (LDV), confermano le interazioni note con daclatasvir (DCV) e simeprevir (SMV) (Tabella 3).

Le principali interazioni emerse dagli ultimi dati di farmacocinetica sono relative all'interazione di LDV, in combinazione con SOF, quando assunto con tenofovir (TDF). SOF + LDV incrementa l'AUC di TDF del 98% e la C_{min} del 163% (35).

LDP/SOF provoca un incremento moderato di TDF (30-60%) quando associato ai PI/r (35).

SMV, quando combinato con SOF, incrementa l'AUC di SOF del 216%.

LDP/SOF altera l'AUC dei boosted PI, in particolare aumenta la C_{min} di ATV/r mentre meno significativa è l'interazione con DRV/r (35). Entrambe queste interazioni sono verosimilmente legate all'inibizione delle proteine di trasporto.

La somministrazione di ombitasvir (OBV)/paritaprevir/ritonavir (PTV/r) + dasabuvir (DSV) è controindicata con EFV a causa di severi effetti collaterali.

E' controindicata, inoltre, l'associazione con EVG/COBI così come l'associazione con LPV/r per il rischio di effetti tossici legati al doppio booster.

Controindicata anche l'associazione con ETV e NVP per il possibile effetto induttore dei CYP 3 A e verosimile riduzione dell'efficacia della combinazione dei farmaci anti HCV.

La combinazione con saquinavir non è stata studiata e pertanto viene controindicata.

OBV/PTV/r può essere somministrato con ATV senza ritonavir, non è raccomandata l'associazione con DRV a causa di una riduzione della

C_{min} di DRV del 50%, è controindicata anche l'associazione con FPV/r. L'associazione con MVC non è stata studiata, tuttavia una riduzione del dosaggio di MVC come quando somministrato con altri regimi boosterati può essere necessaria. L'associazione delle tre molecole anti HCV è controindicata con RPV a causa di un possibile effetto additivo sull'allungamento del QT.

Conclusioni

La scelta della terapia antiretrovirale deve tenere presente tre fasi nella vita di un soggetto con coinfezione da HIV/HCV:

- in una prima fase, di attesa di farmaci in grado di eradicare l'infezione da HCV, la terapia antiretrovirale dovrebbe essere mirata quanto meglio possibile ad evitare ulteriori tossicità, in particolare epatica e metabolica (con attenzione al metabolismo glucidico strettamente correlato al rischio di HCC) e al rallentamento, se possibile, della progressione della fibrosi epatica.

Altro "must" della terapia antiretrovirale è quello di evitare, quanto possibile, di aggredire organi quali rene ed osso, già resi fragili, dalla condizione epatica.

- Una seconda fase, in corso di terapia con DAA, dove le drug-drug interaction (DDI) giocano un ruolo importante.

- Una terza fase dopo la clearance dell'HCV. Molti dei soggetti con HIV, a meno di un cambiamento nelle politiche sanitarie, verranno trattati con epatopatia molto avanzata. In tali soggetti, anche dopo l'SVR, il rischio di HCC verosimilmente non sarà scongiurato, pertanto l'attenzione al monitoraggio e alla gestione dei danni metabolici dovrà continuare.

Alcuni dati mettono infatti in evidenza come il danno osseo non migliori dopo il raggiungimento dell'SVR e pertanto il rischio di frattura, molto più elevato nei coinfecti, dovrà essere gestito adeguatamente anche con scelte terapeutiche mirate.

BIBLIOGRAFIA

- Hill A, et al. Risk of late relapse or re-infection with Hepatitis C after Sustained Virological Response: meta-analysis of 66 studies in 11.071 patients. 22nd Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Seattle Washington Feb 23-26, 2015.
- Sovaldi SPC. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002798/WC500160597.pdf
- Sulkowski MS, et al. Sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C in patients with HIV coinfection. *JAMA*. 2014 Jul 23-30; 312(4):353-61.
- Molina M, et al. Sofosbuvir plus ribavirin for treatment of hepatitis C virus in patients coinfecting with HIV (PHOTON-2): a multicentre, open-label, non-randomised, phase 3 study. *Lancet*. 2015, 385:1098-106.
- Klein M, et al. Has Modern ART Reduced Endstage Liver Disease Risk in HIV-Hepatitis Coinfection? 22nd Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections Seattle Washington Feb 23-26, 2015. #638.
- Zahnd C, et al. Modeling the Impact of Deferring HCV Treatment on Liver-Related Events in HIV+ Patient. 22nd Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Seattle Washington Feb 23-26, 2015. #150.
- Berenguer J, et al. Sustained virological response to interferon plus ribavirin reduces non-liver-related mortality in patients coinfecting with HIV and Hepatitis C virus. *Clin Infect Dis*. 2012; 55:728-36.
- Mira JA, et al. Benefits from sustained virologic response to pegylated interferon plus ribavirin in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients with compensated cirrhosis. *Clin Infect Dis*. 2013; 56:1646-53.
- Berenguer J, et al. Effects of sustained viral response in patients with HIV and chronic hepatitis C and nonadvanced liver fibrosis. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2014; 66(3):280-7.
- Temitope O, et al. Sustained Virologic Response and the Risk of Liver Decompensation in HCV and HIV/HCV Patients. 22nd Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Seattle Washington Feb 23-26, 2015. #641.
- Macias J, et al. Risk of liver decompensation among HIV/HCV coinfecting patient with mild fibrosis in the short term. 2015, *Hepatology* (in press).
- Dal Zoppo S, et al. Il tumore epatico in pazienti con infezione HIV/HCV in confronto a soggetti monoinfetti HCV: casistica delle U.O. di Malattie Infettive degli Spedali Civili di Brescia nel periodo 2003-2013. XIII Congresso Nazionale SIMIT"; Genova (Italia), 26-29 ottobre 2014.
- Linee Guida Italiane 2014 sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1. Disponibile su: http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2261_allegato.pdf.
- Thorpe J, et al. for the Canadian Co-Infection Cohort Study (CTN222). Antiretroviral Treatment Interruption Leads to Progression of Liver Fibrosis in HIV-hepatitis C Virus Co-Infection, *AIDS* 2011; 967-975.
- López-Diéguez M, et al. The Natural History of Liver Cirrhosis in HIV-Hepatitis C Virus-Coinfected Patients, 2011 *AIDS*, 25:899-904.
- Toyoda H, et al. Risk factors of HCC development in non cirrhotic patients with sustained virologic response for chronic HCV infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2015; feb 13 doi10.1111.
- Oda K, et al. Clinical Feature of hepatocellular carcinoma associated with non-alcoholic fatty liver disease: a review of human studies. *Clin J Gastroenterol* 2015; 8:1-9.
- Di Martino V, et al. Prognostic value of C reactive protein levels in patients with cirrhosis. *Liver Transpl* 2015; feb 11.
- Rajasriar R, et al. Impact of antiretroviral therapy (ART) timing on chronic immune activation/inflammation and end organ damage. *Curr Opin HIV AIDS* 2015; 10:35-42.
- Borgers AH, et al. Predicting risk of cancer during HIV infection the role of inflammatory and coagulation biomarkers. *AIDS* 2013; 27:1433-41.
- Kunutsor SK, et al. Early elevated gamma glutamyltransferase, alanine aminotransferase and risk of cancer: systematic review and meta analysis *Int J Cancer* 2015, 136:1162-70.
- Wu PY, et al. Safety of rilpivirine plus nucleoside reverse transcriptase inhibitors in HIV infected Taiwanese with a higher prevalence of hepatitis virus infection. *J Intern AIDS Soc* 2014; 17:19580.
- Neukam K, et al. Hepatic safety of RPV/FTC/TDF single tablet regimen in HIV/HCV coinfecting patients. Preliminary results of hEPAtic study. *J Int AIDS Soc*. 2014; 2 (sup 3):19631.
- Wu PY, et al. Safety of rilpivirine plus nucleoside reverse transcriptase inhibitors in HIV-infected Taiwanese with a higher prevalence of hepatitis virus infection. *J Int AIDS Soc*. 2014 Nov 2; 17.
- Casado JL, et al. Efficacy and safety of etravirine containing regimens in a large cohort of HIV/HCV coinfecting patients. *J Int AIDS Soc* 2104, 17 (sup 3) 19574.
- Núñez M. Hepatic toxicity of antiviral agents. In: Kaplowitz N, DeLeve LD, eds. *Drug-induced liver disease*. 3rd ed. Amsterdam: Elsevier, 2013, pp. 505-18.
- Taramasso L, et al. Successful antiretroviral therapy by using unusual antiretroviral combinations in heavily pre-treated patients: two case reports. *Int J STD AIDS*. 2014.
- Nasta P, et al. Hyaluronic acid (HA) and liver stiffness (LS) reduction in HIV-Hepatitis-C (HCV) coinfecting patients treated with a CCR5 inhibitor maraviroc (MVC) in a randomized controlled trial (MAICOL Study-48 Week analysis). *EASL*, Amsterdam, The Netherlands, April 24-28, 2013. #2372.
- Nasta P, et al. Switch To Atazanavir/riv Based antiretroviral Regimen Reduces glucose abnormalities and liver fibrosis in HIV/HCV Coinfecting Patients (COAT Study). Italian Conference on AIDS and Retroviruses, Roma 25-27 maggio 2014, P72.
- Torti C, et al. Evaluation of Durability of 3 First-Line cART Regimens including ATV/r, DRV/r and RAL in Patients Enrolled in a Large Italian Cohort (MASTER). Workshop on Innovation in HIV and viral hepatitis 2015, P11.
- Brown TT, et al. (2006) Antiretroviral therapy and the prevalence of osteopenia and osteoporosis: a meta-analytic review. *AIDS* 20(17): 2165-74.
- Nasta P, et al. Bone mineral density abnormality in HIV/HCV coinfecting patients (MASTER cohort). *ICAR* 2015, P231.
- Lucas GM, et al. Hepatitis C viremia and the risk of chronic kidney disease in HIV-infected individuals. *J Infect Dis*. 2013 Oct 15; 208:1240-9.
- Rogalska-Ptońska M, et al. Influence of HCV and HIV on Development of Cryoglobulinemia. *Viral Immunol*. 2015 Feb 27. [Epub ahead of print].
- German P, et al. Drug interaction between the anti HCV regimen with ledipasvir/sofosbuvir and ritonavir boosted protease inhibitors plus emtricitabine/tenofovir. *CROI* 2015. #82.

Realizzato con il contributo non condizionato di

