

ReAdfiles

TRIMESTRALE DI AGGIORNAMENTO MEDICO
GIUGNO 2014 ANNO 15

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



La **qualità** della **vita** "in **HIV**"

Virus epatitici
**CONTROVERSIE
APERTE
NELL'EPATITE B**

pagina 18

Il **TRAPIANTO
EPATICO:
la PROSPETTIVA
del PAZIENTE**

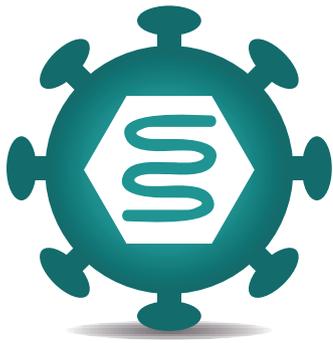
pagina 23

Il punto sulla **TERAPIA
dell'EPATITE C**
dall'**EASL** e dalla
**LETTERATURA
INTERNAZIONALE**

pagina 26

HIGHLIGHTS
Conference of
**Retroviruses and
Opportunistic Infections**
2014 - Boston

pagina 33



ViroVIP

VIROLOGY IMPORTANT PAGES

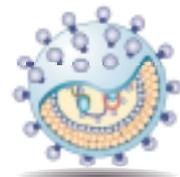
INFORMAZIONE E APPROFONDIMENTO IN VIROLOGIA

Il nuovo sito di informazione ed approfondimento in Virologia dedicato a medici specialisti, ricercatori e personale sanitario

Un portale dinamico ed esclusivo, che fornisce supporti aggiornati ed interattivi, realizzati in collaborazione con i maggiori Opinion Leader specialisti in HIV ed HCV

Il portale offre diverse sezioni con contenuti interattivi e multimediali consultabili in modalità online e offline:

-  **Webcongress** commenti di Opinion Leader realizzati in real time dai principali congressi nazionali ed internazionali in virologia
-  **Webcast/Highlight** approfondimenti video sulle tematiche più attuali
-  **Live Meeting** diretta online nella quale verranno presentati e discussi temi di attualità scientifica o casi clinici con la possibilità di partecipare in diretta o di visionare i contenuti audio/video in differita
-  **Casi Clinici** slide set con casistiche cliniche raccolte durante eventi, meeting online o pubblicate su riviste
-  **Letteratura commentata** selezione di lavori scientifici commentati da esperti
-  **Formazione a distanza** programmi innovativi di formazione sulle più rilevanti tematiche di attualità scientifica



HIV



HCV



Editoriali

pag. 5

Vivere "al meglio" con HIV

Mauro Moroni

Nuovi farmaci anti-HCV: efficaci in tutti ma accessibili a pochi?

Mario Rizzetto

La qualità della vita e la disuguaglianza (economica): una convivenza impossibile

Massimo Cacciari

Sperimentazione clinica e qualità della vita

Cinzia Caporale

Il trapianto epatico: la prospettiva del paziente

Ivan Gardini

Percorsi ragionati HIV

pag. 12

E' misurabile la qualità di vita? L'evoluzione dei metodi di misurazione

Franco Maggiolo

Le strategie terapeutiche a favore della qualità di vita

Antonella Castagna

Linee guida nazionali e qualità della vita

Adriana Ammassari

Qualità della vita: cosa è?

Simone Marcotullio, Giulio Maria Corbelli, Margherita Errico

Percorsi ragionati Virus Epatitici

pag. 18

Portatore di HBsAg: quando e chi trattare. Quando il Peg-IFN, quando gli antivirali

Vito Di Marco

Epatite B: la profilassi farmacologica in gravidanza

Giovanni B. Gaeta

Quando e come profilassare il paziente con HBV trattato con immunosoppressori

Alfredo Marzano

Update Terapia dell'HCV

pag. 26

Il punto sulla terapia dell'epatite C dall'EASL e dalla letteratura internazionale

Alessia Ciancio, Mario Rizzetto

Congress report

pag. 33

Conference of Retroviruses and Opportunistic Infections - Boston 3-6 marzo 2014

Stefano Rusconi

Highlights

pag. 37

Lo studio ACTG 5257: la scelta del regime di prima linea

Andrea Antinori

L'utilizzo di lopinavir/r nella donna con HIV durante la gravidanza e il post-parto

Leonardo Calza

Focus sul nuovo STR con inibitore dell'integrasi nelle strategie di ottimizzazione

Antonio Di Biagio

CROI 2014: focus sulla gestione delle donne con HIV in gravidanza e sullo studio ACTG 5257

Gabriella d'Ettore

TRIMESTRALE DI AGGIORNAMENTO MEDICO
 GIUGNO 2014 - ANNO 15

ISBN: 9788887052886

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

**DIRETTORE SCIENTIFICO E
 COORDINAMENTO SCIENTIFICO HIV:**

Mauro Moroni, *Milano*

COORDINAMENTO SCIENTIFICO VIRUS EPATITICI:

Mario Rizzetto, *Torino*

COMITATO DI REDAZIONE:

A. Antinori, *Roma*; T. Bini, *Milano*; S. Bonora, *Torino*;
 M. Borderi, *Bologna*; R. Bruno, *Pavia*; E. Bugianesi, *Torino*;
 A. Castagna, *Milano*; A. Ciancio, *Torino*; V. Di Marco, *Palermo*;
 S. Fagioli, *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. Stroppolini, *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 3802105

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. Reborà, E. Valli
Stampa: Magicgraph srl, Busto Arsizio (VA)

© **Effetti srl** 2014 - Tutti i diritti di riproduzione, traduzione
 e adattamento parziale o totale, con qualunque mezzo, sono riservati.

Vivere “al meglio” con HIV

La decisione di dedicare un fascicolo di ReAd files alla qualità della vita è stata frutto di una approfondita discussione tra i membri del Comitato Editoriale. Oggi la qualità della vita ricorre sempre più frequentemente nei protocolli sperimentali di confronto tra farmaci e regimi terapeutici. E' questo un segno importante, che testimonia il salto di qualità compiuto dalla terapia antiretrovirale negli ultimi dieci anni.

Preso atto che le casistiche più recenti indicano attorno al 90% il tasso di soppressione virale raggiunto dopo 6 mesi di terapia e che la tollerabilità dei farmaci si conferma più che accettabile sotto il profilo degli eventi avversi anche dopo anni di trattamento, la ricerca farmaceutica può doverosamente orientarsi sul miglioramento della qualità della vita.

Tutto ciò può sembrare un lusso, di fatto, è una scelta etica perché “vivere meglio” e “vivere bene” non può rappresentare un obiettivo secondario per chi è affetto da una patologia cronica e vive la propria esistenza ed il futuro in uno stato di quotidiana dipendenza senza fine dai farmaci.

Con questo fascicolo, ReAd files vuole porsi due obiettivi: calare l'universale concetto e aspirazione a “vivere bene” nel contesto di chi oggi ha il compito di assistere al meglio le persone con HIV e sensibilizzare medici, infermieri, strutture, volontari sulla rilevanza del tema.

E' in questo ambito che il Comitato di Redazione di ReAd files ha voluto aprire il fascicolo con due contributi solo apparentemente “fuori tema” e affidati a due illustri personaggi, noti per il consolidato bagaglio culturale, l'impegno sociale e la grande sensibilità umana: il professor Massimo Cacciari e la dottoressa Cinzia Caporale.

I loro contributi sono la cornice in cui si collocano gerarchicamente i contributi dei dottori Franco Maggiolo, Antonella Castagna e Adriana Ammassari, rispettivamente dedicati alla “misurabilità” della qualità della vita, alle strategie terapeutiche intese a migliorarla e al contributo fornito dalle Linee guida nazionali. Sono Colleghi che da anni scrivono sulla qualità della vita, anche quando il tema non entrava nei protocolli sperimentali.

Seguono, a conclusione, i tweet di amici che operano storicamente in Associazioni di persone con HIV. A loro, in realtà, spetterebbe il privilegio dell'apertura, semplicemente perché nessuno può conoscere meglio ogni sfaccettatura del problema.

Mauro Moroni

Nuovi farmaci anti-HCV: efficaci in tutti ma accessibili a pochi?

Il più recente Congresso dell'Associazione Europea per lo studio del fegato (EASL) che si è tenuto il 9-13 aprile 2014 a Londra, ha confermato e consolidato in ampie casistiche l'incredibile traguardo raggiunto nella terapia dell'epatite cronica sostenuta dal virus dell'Epatite C (HCV). Con risposte mai inferiori al 90% indipendentemente da età, sesso, razza, genetica virale, genetica dell'ospite infetto, profilo biochimico epatico, mancata risposta a precedente terapia, coinfezione con HIV, i nuovi farmaci antivirali sviluppati negli ultimi anni contro l'HCV forniscono per la prima volta nella storia della medicina una cura generale e comprensiva per ogni tipologia della malattia epatica virale. La cura è talmente efficace che in assenza di un vaccino, il cui allestimento è reso difficile dalla variabilità genetica dell'HCV, non è azzardato ipotizzare l'eradicazione globale dell'epatite C, non tramite la prevenzione, ma tramite i nuovi farmaci, ove venissero "scovati" tutti i pazienti infetti ed i farmaci fossero disponibili anche nei Paesi più svantaggiati.

Va notato che l'EASL ha proposto un nuovo e sconcertante paradigma di riunione scientifica. Non si è più trattato di un'arena dove discutere e commentare dati scientifici, ma di una passerella in cui le maggiori aziende farmaceutiche internazionali presentavano la sfilata dei loro prodotti contro l'epatite C, così efficaci da zittire ogni discussione. Specchio dei nuovi tempi è anche la conclusione di molte presentazioni, costituita dall'esibizione del frontespizio del lavoro pertinente per esteso, di imminente pubblicazione quasi sempre sul prestigioso New England Journal of Medicine.

Pertanto in questo numero di ReAd Files la rubrica dedicata all'epatite C sui nuovi dati congressuali dell'EASL ed il commento alle pubblicazioni per esteso, è stata unificata in un unico articolo, non essendovi motivo di anticipare come comunicazione ciò che è già stampato come articolo completo.

L'efficacia, sicurezza e tollerabilità dei nuovi farmaci fanno cadere le barriere mediche alla terapia dell'epatite C; senza gli effetti avversi che limitavano l'uso dell'IFN, le nuove terapie trovano indicazione in quasi tutte le categorie di pazienti con epatite C e verosimilmente non richiederanno più una supervisione specialistica ma potranno essere gestite dai medici di famiglia.

Le potenzialità terapeutiche devono tuttavia confrontarsi con un formidabile problema non medico, il costo dei nuovi farmaci. Il prezzo di sofosbuvir, capostipite dei nuovi antivirali, è attualmente di 1000 dollari al giorno per un totale di circa 60.000 euro per il ciclo minimo di tre mesi necessario alla cura delle epatopatie meno avanzate.

Con questi costi, le nuove terapie sono al momento accessibili solo ai più ricchi, non alla gran parte dei pazienti con l'epatite C. È attesa la decisione dell'AIFA su disponibilità e rimborsabilità dei nuovi farmaci; tuttavia è improbabile che essi saranno rimborsati alle varie decine di migliaia dei soggetti con infezione da HCV sul territorio nazionale, ma è verosimile che saranno autorizzati per rimborso solo ai pazienti con epatopatia da HCV avanzata. La medicina contemporanea ha raggiunto un traguardo inimmaginabile solo qualche anno fa, ma il paradosso della società moderna è che esso è accessibile solo a pochi.

Mario Rizzetto

La qualità della vita e la disuguaglianza (economica): una convivenza impossibile

I fattori che determinano la "qualità della vita" sono talmente numerosi che il trattarne può trasformarsi facilmente in un noioso elenco della spesa, privo di alcun ordine e pieno di vuoti e dimenticanze.

Come è possibile, d'altra parte, affrontarlo in generale? Certo, è possibile affermare (come anche molti autorevoli economisti fanno da tempo) che continuare a valutare lo "stato di salute" di un Paese in base al PIL è segno di semplice idiozia.

Ma con quali indici, e combinati come, sostituirlo? La "qualità della vita" appare indistricabilmente connessa al mutare delle condizioni culturali e sociali, alla diversità stessa degli individui. Per sua natura una considerazione "qualitativa" ben difficilmente può venire "quantificata". I classici parlavano di "eudaimonia", e la ritenevano il fine della comunità civile (non cioè l'aumento della ricchezza prodotta!).

Ma per quali caratteristiche questa idea poteva concretizzarsi? Anzitutto, lo "stare bene", il poter condurre una vita "buona", presupponeva l'essere libero. L'essere libero si esprimeva nel poter parlare francamente, nel potersi esprimere secondo le proprie vocazioni e nell'essere tutti i cittadini uguali di fronte alla legge.

L'eudaimonia comporta che io non venga costretto dalle condizioni politiche a patire situazioni di disuguaglianza, destinate a produrre risentimento e invidia.

La disuguaglianza economica è tollerabile fino a quando essa non diviene impossibilità di valere ugualmente di fronte alla legge e discriminazione per quanto riguarda l'accesso ai servizi fondamentali.

Allora un sistema cessa di funzionare bene e i cittadini al suo interno di "stare bene".

Tutti, anche i più abbienti, si troveranno sempre angosciosamente "in cura", per tutelare i propri privilegi. La terra sarà un inferno fino a quando anche uno solo "starà male" più di quanto la natura abbia decretato che debba stare. L'eudaimonia, la buona "qualità della vita" comporta un sistema fondato su principi attivi di solidarietà, su un welfare non astrattamente universalistico, ma dove chi è più abbiente più contribuisca al suo finanziamento, un'attenzione straordinaria a tutti i nuovi fattori di disagio, una vicinanza reale, attraverso appropriate politiche per la ricerca e la cura, ma anche l'"educazione" della classe medica alla sofferenza del malato.

Ma è certo che anche la cura più avanzata e il sistema sanitario più efficiente non potranno permettere un'alta "qualità della vita" in un Paese dove i giovani sono senza lavoro, le disuguaglianze crescono vergognosamente, la "qualità" dei ceti dirigenti precipita e Pompei è lasciata crollare.

La "qualità della vita" è una percezione complessa, esattamente come il nostro corpo, che non si lascia suddividere in tante parti, ma che va sempre, dal bravo medico, considerato un "intero".



Massimo Cacciari

Filosofo, professore emerito di Estetica,
Università di Venezia, ex Sindaco di Venezia

Sperimentazione clinica e qualità della vita

La ricchezza degli studi biomedici, psicologici e di scienze sociali sulla qualità della vita (QoL) non ha finora contribuito a circoscrivere la sua definizione né a qualificarla in modo cogente e logicamente coerente. Differenze sostanziali permangono sulla possibilità di calibrare strumenti di misurazione, sulla fattibilità in sé e sull'eticità di tale processo. La concettualizzazione della QoL descrive un assortimento di grandezze eterogenee quali, ad esempio, percezioni, comportamenti, stili di vita, stato di salute, capacità, resilienza, sintomi, circostanze di vita e familiari. Si varia da oggetti fisici a parametri psico-sociali, da dimensioni oggettive a soggettive e finanche a istanze spirituali.

Ciò rende controversa la descrizione di quanto costituisce la QoL, con ulteriori complessità date dalla difficile distinzione tra determinanti e indicatori e dal carattere evolutivo del concetto.

Ai nostri fini occorre concentrarsi, per dirla con D. Parfit, su "ciò che conta" per le persone. Differentemente da una mera lettura utilitarista, R.M. Dworkin ritiene che ciò che conta non possa essere interpretato come semplici interessi "esperienziali" o preferenze, votati a massimizzare utilità e benessere, ma come interessi "critici", ovvero a vivere perseguendo il progetto esistenziale che più corrisponde alla propria identità e personalità.

Ciò che conta per le persone è, quindi, vivere conducendo la vita verso obiettivi propri ed esistenzialmente significativi. Questa concezione corrisponde al modello di Dworkin dell'"autonomia come integrità", che considera parte dell'integrità delle persone vedere rispettate le proprie preferenze riguardo al tipo di persone che esse intendono essere e all'immagine di sé che vogliono proteggere.

In etica medica, compresa la sperimentazione e le finalità che essa si pone, questa impostazione comporta una ridefinizione del "bene del paziente", o meglio un cambiamento radicale nel rapporto medico-paziente e negli obiettivi di ricerca. Va, cioè, superata una visione del bene del paziente come "bene medico" secondo la concezione deontologica classica. In quella prospettiva l'autonomia del paziente va sì rispettata, ma solo in quanto parte della sua salute psicofisica e non in quanto diritto/libertà individuale e riconoscibile in sé. In altri termini, il rispetto dell'autonomia rientrerebbe negli scopi stessi della tutela della salute psicofisica e non sarebbe un principio etico indipendente (teoria a cui, peraltro, pericolosamente sembra alludere il nuovo Codice italiano di deontologia medica).

Un modello migliore di rapporto medico-paziente e una nuova idea di disegno sperimentale dovrebbe viceversa riconoscere la richiesta di QoL del paziente – interpretata alla luce dell'autonomia come integrità – e ricercare la miglior strategia terapeutica e/o sperimentale coerente con multidimensionalità e declinazione soggettiva della QoL, che vede nella "guarigione" soltanto uno degli elementi che la realizzano, particolarmente per le condizioni croniche-degenerative o attinenti alla medicina genomica.

Vi è in definitiva la necessità di superare il paradigma dell'ottenimento della guarigione come finalità principale dell'attività e della ricerca biomedica che fa della QoL un'eternità di internalizzare, quasi si trattasse di un "effetto collaterale", imparando viceversa a privilegiare la QoL in termini di selezione degli obiettivi di cura e di ricerca, e come obiettivo in sé di costruzione di una società aperta ed equa.

Cinzia Caporale

Comitato Nazionale per la Bioetica,
Commissione per l'Etica della Ricerca e la Bioetica del CNR

Riferimenti bibliografici:

1. Moons P, et al. International Journal of Nursing Studies. 2006; 43:891-901.
2. Parfit D, et al. Reasons and Persons. Oxford Clarendon Press. 1984.
3. Parfit D, et al, On What Matters. Oxford University Press. 2011.
4. Dworkin RM. Life's Dominion: An Argument About Abortion, Euthanasia, and Individual Freedom. New York 1993.
5. Dworkin RM. Justice for Hedgehogs. Cambridge, MA: Harvard University Press 2001.
6. Pellegrino ED and Thomasma D. For the Patient's Good: The Restoration of Beneficence in Health Care. Oxford University Press. 1988.
7. Engelhardt HT. The Foundations of Bioethics. Oxford University Press. 1986; rev. ed. 1996.
8. Maffettone S: Il valore della vita. Mondadori, Milano, 1998.
9. E. Mancini E e A. Morelli. Le frontiere della Bioetica. Giunti, Firenze, 2004.

Il trapianto epatico: la prospettiva del paziente

Nonostante la mia giovane età, a 34 anni mi fu prospettata la necessità di effettuare un trapianto di fegato, a causa di una cirrosi epatica HCV-correlata. Avevo un fegato devastato, e non avevo scelta. Prendere o lasciare. Vivere o morire.

Fu così che nel settembre del 1999 mi recai a Torino per una "valutazione" pre-trapianto. Fu così che conobbi il professor Mario Rizzetto, luminare delle malattie del fegato, che confermò la necessità di eseguire questo importante intervento. Capii immediatamente una cosa: il trapianto non è un diritto divino, un atto dovuto. Esiste una sproporzione tra la richiesta e l'offerta: pochi organi sono disponibili, rispetto al numero di pazienti che ne hanno bisogno. Quindi esisteva una lista di attesa, una selezione e, di conseguenza, anche la possibilità di essere escluso. Ma non si pensa a questo aspetto finché non ti viene spiegato, abituati come siamo a ricevere qualunque cura, gratis (o quasi) dal nostro Sistema Sanitario Nazionale.

Passai, quindi, quasi subito alle visite di routine per essere inserito in lista di attesa, un iter gestito direttamente dal centro trapianti, diretto dal professor Mauro Salizzoni e dalla sua équipe. Passavo da uno stupore all'altro, affasciato dall'efficienza e dalle tempistiche con cui riuscivo a fare anche 5-6 visite mediche di varia natura in una sola mattinata.

In soli 3 mesi fui inserito in lista di attesa e trapiantato, nel dicembre 1999. Talmente rapido fu l'intero percorso che solo dopo qualche mese riuscii a capire pienamente la portata di ciò che mi era successo.

Di fatto, ero capitato in una "fabbrica dei miracoli", dove tutto era ed è organizzato con la massima precisione, sincronizzato in modo tale da ottimizzare ogni singolo momento. Perché ogni secondo è prezioso e può essere decisivo.

Prima del trapianto ero molto preoccupato per come sarebbe cambiata la mia vita. E' assolutamente impossibile descrivere le sensazioni di una attesa pre-trapianto. Mi immaginavo decine di scenari diversi, dal più bello al più catastrofico. Compreso il fatto di "restare sotto i ferri".

Tensione, adrenalina, un mix quotidiano di alti e bassi umorali in cui non ti riconosci e non ti riconosce nessuno, se non chi ti sta vicino. Per davvero.

Ma, dopo il trapianto, prende piede la piena consapevolezza che nulla sarà come prima. Si tratta di una evoluzione interiore spontanea e naturale, un desiderio crescente di "fare pulizia" e mettere ordine nella propria vita: cosa è utile, cosa è futile, quali sono le cose e le persone più importanti e meno importanti. Ho avuto modo di parlare con altri trapiantati, e queste sensazioni sono molto diffuse tra tutti noi, è un tratto abbastanza comune. Avvicinarsi alla morte, e poi riconquistare la vita, fa riflettere. E' inevitabile.

Ma la mia storia non termina qui. Purtroppo ho avuto la necessità di fare un secondo trapianto di fegato, poiché il virus HCV aveva reinfectato e devastato nuovamente l'organo impiantato. Decisi di fare il secondo trapianto presso gli Ospedali Riuniti di Bergamo, dall'équipe diretta dal dottor Stefano Fagioli. Ed anche in questa struttura ho potuto toccare con mano l'efficienza, la professionalità, la dedizione del personale sanitario che aiuta e sostiene i pazienti in tutto il percorso, dell'inserimento in lista fino al trapianto e anche dopo. Perché, spesso, i momenti difficili arrivano dopo il trapianto.

L'esperienza del primo trapianto ha reso tutto ancora più facile e ancora oggi mi chiedo dove ho trovato la forza di affrontare questa seconda prova.

Non ho temuto per la mia vita neppure un secondo, ero convintissimo che tutto sarebbe andato bene. Poi ho capito. La tranquillità che avevo era il frutto della buona sanità, di quel modo di fare medicina che dobbiamo in tutti i modi tutelare e raccontare, a tutti i costi. Per preservarla e fare in modo che possano usufruirne i nostri figli e le generazioni future.



Ivan Gardini

Presidente EpaC Onlus

ViiV Healthcare

Il nostro solo focus è L'HIV

Un impegno dedicato al 100% all'HIV, unico al mondo, un approccio innovativo nella ricerca di terapie efficaci, che si concretizza in un ampio portfolio di prodotti e una ricca e innovativa pipeline.

Comprendere le necessità delle persone sieropositive, rispondendo alle continue sfide che la malattia ci pone, per contribuire al miglioramento del loro futuro.





E' misurabile la qualità di vita? L'evoluzione dei metodi di misurazione

In relazione all'infezione da HIV le misure di qualità di vita (QoL) vengono sempre più spesso utilizzate sia nella pratica clinica che in ambito di ricerca.

L'espansione dell'utilizzo dei questionari sulla QoL è stata favorita da diversi fattori:

- l'evolversi della patologia, da un decorso acuto/subacuto alla cronicizzazione, che presuppone un rapporto con il clinico duraturo ed in cui i fattori utili a valutare l'appropriatezza degli interventi non sono più la semplice dicotomia vivo/morto, ma riguardano fattori come i sintomi, lo stato generale di salute, l'accettabilità della terapia
- la constatazione che il paziente è un'attendibile fonte di dati complementari a quelli clinici
- la disponibilità di strumenti sempre più accurati, spesso specifici per la patologia, ampiamente validati e progressivamente semplificati
- la necessità di integrare valutazioni della QoL nei modelli farmacoeconomici e di derivare da osservazioni qualitative informazioni di tipo quantitativo.

Il concetto di QoL come entità misurabile e la sua misurazione come strumento utilizzabile in medicina sono concetti relativamente recenti. In modo pragmatico la QoL può essere descritta da una serie di aree o dimensioni dell'esperienza umana, che riguardano non solo le condizioni fisiche e/o i sintomi, ma anche la capacità che un individuo ha di "funzionare" dal punto di vista fisico, sociale, psicologico e di trarre soddisfazione dal proprio status e da quanto fa.

In campo strettamente medico la QoL correlata alla salute (HRQoL) può essere definita come "l'insieme degli aspetti qualitativi della vita correlabili ai domini della malattia e della salute e pertanto modificabili dalla medicina". A sua volta la salute è definita dall'OMS come "il completo benessere fisico, psicologico e sociale" e non, quindi, come la sola assenza di malattia.

La QoL si misura tramite domande dirette ai pazienti effet-

"In ambito HIV, il questionario EQ-5D è un ottimo strumento per misurare le preferenze del paziente e la sopravvivenza corretta per la qualità di vita"

tuate con questionari. Esistono diverse tipologie di strumenti di misura: gli indicatori singoli coprono un solo dominio della salute (ad es. dolore); i profili valutano separatamente le diverse componenti della QoL, attribuendo un valore a ciascuna delle dimensioni che la impongono; gli indici riassumono con un singolo valore numerico lo stato di salute.

Tra i primi, molto utilizzato nei primi anni dell'epidemia da HIV, va ricordato il Karnofsky performance Index (IK). Tra i secondi si annoverano lo Short Form Health Survey (SF36), poi semplificato a SF12 e il WHOQoL.

Tra i più recenti spicca l'EURO-QoL (EQ-5D), frutto della collaborazione di un gruppo europeo, che si compone di cinque dimensioni (mobilità, cura di sé, attività usuali, dolore/disagio, ansia/depressione), ciascuna suddivisa in tre sottocategorie per un totale di 243 combinazioni di stati di salute.

EQ-5D è un ottimo strumento per misurare l'utilità, cioè le preferenze a livello individuale nei confronti di un qualsiasi insieme di esiti che riguardino lo stato di salute e, quindi, si propone come uno strumento idoneo a misurare i QALYs cioè la sopravvivenza corretta per l'utilità o in altre parole la sopravvivenza corretta per la qualità della vita.

Personalmente ritengo che oggi non solo sia possibile misurare la QoL, ma che questa valutazione sia doverosa nei confronti di ogni nuovo intervento nell'ambito dell'infezione da HIV.

Franco Maggiolo

*US di Patologia HIV Correlata e Terapie Innovative,
AO Papa Giovanni XXIII, Bergamo*

Riferimenti bibliografici:

1. Ware JE Jr. et al, SF-36 Health Survey. In Maruish, Mark E. The use of psychological testing for treatment planning and outcomes assessment (2nd ed.). 1999, pp. 1227-1246.
2. Ware J Jr, Kosinski M, Keller SD, et al, A 12-Item Short-Form Health Survey: construction of scales and preliminary tests of reliability and validity. *Med Care*. 1996 Mar; 34(3):220-33.
3. Fang CT, Hsiung PC, Yu CF, et al. Validation of the World Health Organization quality of life instrument in patients with HIV infection. *Qual Life Res*. 2002 Dec; 11(8):753-62.
4. Brooks R, Rabin R, De Charro F, et al. In: The measurement and valuation of health status using EQ-5D: a European perspective. Netherlands: Kluwer Academic Publisher, 2003.

Le strategie terapeutiche a favore della qualità di vita

Implementare strategie terapeutiche a favore della qualità di vita (QoL) significa far proprio il concetto che non stiamo curando l'infezione da HIV ma una "persona" con l'infezione da HIV.

Significa abituarsi a considerare il successo virologico non come il "goal" del nostro intervento, ma come premessa necessaria ma non sufficiente per la gestione a lungo termine del paziente.

Promuovere la salute, intesa nella accezione definita dall'OMS, vale a dire come il completo benessere fisico, psicologico, sociale della persona "significa innanzitutto riconoscere "la diversità" di ogni paziente in terapia: per questo penso sia fondamentale sviluppare una metodologia di lavoro che permetta al paziente di comunicare i propri bisogni e il disagio e al medico di comunicare le opzioni terapeutiche disponibili, evidenziandone vantaggi e svantaggi, in modo da condividere gli interventi terapeutici e verificare i risultati attesi nei tempi adeguati.

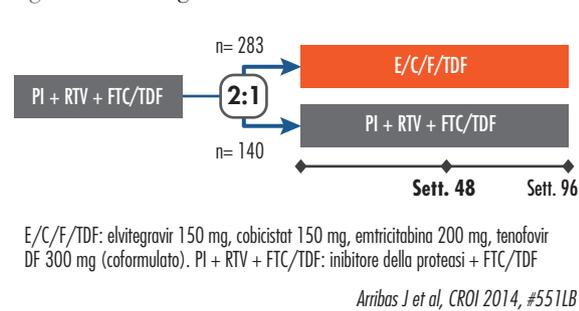
La misurazione della QoL, condizione imprescindibile per la verifica del risultato, sta facendo capolino come strumento importante dell'efficacia terapeutica globale anche nei trial clinici: ne è un esempio recente lo studio STRATEGY (1), nel quale i "Patients Reported Outcomes" misurati attraverso questionari validati quali HIV Symptom Index e HIV Treatment Satisfaction rappresentano un endpoint secondario preciso dello studio stesso (figura 1).

Promuovere la salute significa mettere in primo piano la valutazione della tossicità o il rischio di tossicità della terapia antiretrovirale: in quest'ottica, la rimozione degli analoghi timidinici nei pazienti a rischio/con lipoatrofia o la rimozione di tenofovir nei pazienti a rischio/con alterazioni della funzionalità renale/ossea sono forse gli esempi più convincenti di un intervento terapeutico a favore della QoL.

È ragionevole in questo scenario "ripensare all'impensabile", cioè alla riduzione del numero di farmaci nel regime antiretrovirale?

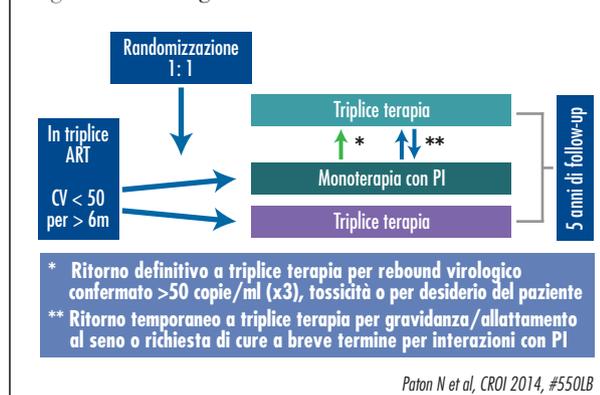
È questo il messaggio di un editoriale recentemente apparso su AIDS (2), nel quale viene sottolineato come, una volta raggiunta la soppressione virologica, non tutti i pazienti abbiano la necessità di mantenere tutti e tre i farmaci del regime terapeutico, e in particolare i due

Figura 1. Il disegno dello studio STRATEGY - PI



“La misurazione della qualità di vita emerge come strumento importante dell'efficacia terapeutica”

Figura 2. Il disegno dello studio PIVOT



analoghi nucleotidici, per mantenere il controllo della replicazione virale.

Con questo spirito sono in corso gli studi di "dual therapy", basati sull'associazione di un inibitore della proteasi e di un solo nucleotidico (lamivudina) con risultati preliminari incoraggianti.

Con questo spirito è stato disegnato lo studio PIVOT (3), il più ampio trial di monoterapia, presentato quest'anno al CROI; cambia l'obiettivo generale e di conseguenza cambia l'endpoint primario, che non è più la proporzione di pazienti in soppressione virologica a cui eravamo abituati, ma la proporzione di pazienti che ha perso opzioni

“Le nuove formulazioni long acting di ARV rappresentano un’opportunità importante per migliorare l’aderenza”

terapeutiche nell’arco di 5 anni (figura 2).

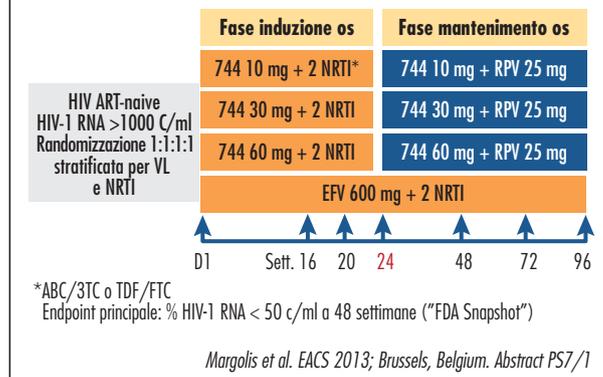
Promuovere la QoL significa affrontare altri temi cruciali quali quello della “fatica” della terapia, del mantenimento dell’aderenza nel tempo, significa disegnare strade di successo terapeutico della durata di decine d’anni, non limitate ai 3-4 anni che frequentemente osserviamo oggi.

In quest’ottica un grande potenziale contributo deriva dalla disponibilità di un numero sempre più ampio di Single Tablet Regimen ben tollerati, con possibili implicazioni anche per le terapie di seconda linea e, in generale, per tutte le strategie di semplificazione.

Alcuni nuovi STR (rilpivirina/tenofovir/emtricitabina, elvitegravir/cobicistat/tenofovir/emtricitabina) sono già realtà, altri lo saranno presto (dolutegravir/abacavir/lamivudina), altri ancora (darunavir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamide o atazanavir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamide) sono in fase avanzata di sviluppo clinico.

Grazie all’azienda farmaceutica, la ricerca scientifica sta facendo, inoltre, passi importanti nello sviluppo dei regimi antiretrovirali long-acting: a EACS 2013 sono stati presentati i risultati dello studio LATTE (4) (figura 3): sono neces-

Figura 3. Il disegno dello studio LATTE



sarie ancora molte e molte conferme, ma l’attesa è grande, perché, se efficaci, questi regimi potrebbero rappresentare una vera svolta nella terapia dell’infezione da HIV (5).

Concludo sottolineando un altro aspetto, non meno importante: promuovere la QoL delle persone in terapia antiretrovirale rappresenta forse una delle spinte più grandi per “chiamare” alla cura i pazienti con infezione da HIV non in trattamento e per “favorire” lo screening precoce dell’infezione da HIV.

Antonella Castagna

Divisione di Malattie Infettive,
Ospedale San Raffaele, Milano

Riferimenti bibliografici:

1. Arribas J, Pialoux G, Gathe J, et al. Simplification of PI + RTV + FTC/TDF to E/C/F/TDF maintains HIV Suppression and is well-tolerated. *CROI 2014*, #551LB.
2. Colasanti J, Marconi VC, Taiwo B. Antiretroviral reduction: is it time to rethink the unthinkable? *AIDS 2014*; 28:943-7.
3. Paton N, Gathe W, Arenas-Pinto A, et al, for the PIVOT Trial team. Randomised controlled trial of a PI monotherapy switch strategy for long-term HIV management (The PIVOT trial). *CROI 2014*, #550LB.
4. Margolis D, Bhatti L, Smith G, et al. Once-daily oral GSK1265744 (GSK744) as part of combination therapy in antiretroviral naïve Adults: 24-week safety and efficacy results from LATTE Study. *EACS 2013*, PS7/1.
5. Dolgin E. Long-acting HIV drugs advanced to overcome adherence challenge. *Nat. Med 2014*; 20 (4):323-324.

Linee guida nazionali e qualità della vita

Nelle Linee guida italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1 (1) già nel capitolo sull'inizio della terapia antiretrovirale, il miglioramento della qualità della vita in seguito alla riduzione della morbilità e mortalità è citato come obiettivo primario del trattamento. La rilevanza che l'HIV/AIDS Italian Expert Panel dedica al tema della qualità di vita, però, emerge appieno dal fatto che, a differenza di tutte le altre Linee guida nazionali e internazionali, quelle italiane includono un capitolo specificamente focalizzato sulla qualità della vita associata alla salute (health-related quality of life - HRQoL) nella persona con HIV.

Nel trattare l'argomento, le Linee guida vertono principalmente sulle caratteristiche della terapia, suggerendo la prescrizione di regimi antiretrovirali compatti con basso numero di pillole e/o somministrazioni, e sulla tollerabilità dei farmaci. Infine, è consigliata una rilevazione sistematica del fenomeno con l'utilizzo di una scala dei sintomi e lo screening della sintomatologia depressiva da somministrare al paziente in occasione di tutte le visite cliniche, anche in condizione di soppressione virologica.

Se quindi è verosimile che, nell'assistenza, il personale me-

dico e infermieristico tenga conto di queste raccomandazioni, è altresì certo che i recenti cambiamenti nella presentazione clinica dell'infezione da HIV impongono una rivisitazione degli argomenti trattati (tabella 1).

Le diverse dimensioni dell'HRQoL negli ultimi anni hanno subito una ridefinizione nella loro rilevanza, spostando l'attenzione dalla componente fisica a quella psichica, sessuale, sociale e spirituale (figura 1).

In primo luogo, è preoccupazione generale che il progressivo invecchiamento della popolazione con HIV comporti in un prossimo futuro un aumentato rischio di alterazioni neurocognitive. Queste a loro volta hanno un impatto negativo sulla performance della vita quotidiana, sull'aderenza ai farmaci antiretrovirali e sull'HRQoL in generale (2-3). Purtroppo, la frequente coesistenza di una o più comorbilità d'organo e la necessità di trattamenti polifarmacologici, possono ulteriormente contribuire al peggioramento della dimensione psico-fisica dell'HRQoL, in particolare nel soggetto anziano con HIV, anche con viremia soppressa. Inoltre, nelle persone anziane e in quelle con alterazioni neurocognitive lo stigma associato all'infezione da HIV (4), il rifiuto sociale (5) e la depressione (6) sono particolarmente frequenti e ulteriormente deteriorano l'HRQoL, innescando un circolo vizioso difficile da interrompere.

Per quanto attiene ai sintomi e agli effetti collaterali, è necessario rilevare la natura dinamica del fenomeno, sia perché legato alle condizioni cliniche del soggetto, sia perché conseguenza dei farmaci antiretrovirali in uso.

La rilevazione dei sintomi al pari con i tempi deve indagare anche dimensioni sino a ora poco esplorate, quali la presenza di prurito cronico (7), oltre alla qualità del sonno (8) e dell'attività sessuale (9).

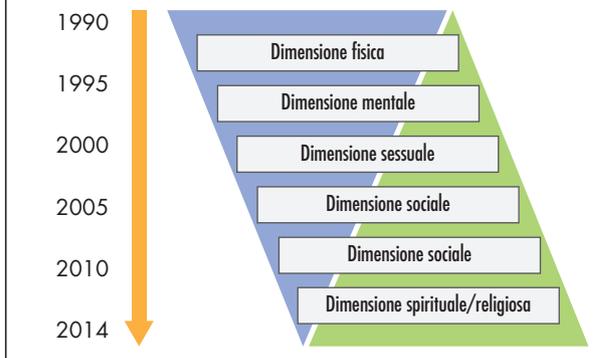
Proprio riguardo quest'ultima, recenti evidenze della ricerca clinico-epidemiologica mostrano come la capacità di trasmettere l'infezione al partner senza HIV sia molto ridotta se il soggetto con HIV in trattamento antiretrovirale ha una viremia plasmatica soppressa (10).

“I cambiamenti clinici, le comorbilità neurocognitive, gli effetti collaterali della terapia contribuiscono a deteriorare la qualità della vita nelle persone con HIV”

Tabella 1. Condizioni e variabili associate alla HRQoL in epoca recente

Condizioni cliniche
Invecchiamento
Comorbilità e polifarmacologia
Patologie neurologiche/psichiatriche
Alterazioni neurocognitive
Depressione
Sintomi ed effetti collaterali
“Nuovi” sintomi ed effetti collaterali
Disturbi nella qualità del sonno
Disturbi nell'attività sessuale
Vissuto dell'infezione e socialità
Tutela della privacy
Stigma sociale
Significato dell'esperienza di infezione/malattia
Vissuto di rabbia e ribellione

Figura 1. Lo spostamento della rilevanza delle dimensioni della HRQoL nel corso degli anni



Per la persona con HIV, essere messa a conoscenza di queste evidenze comporta un forte stimolo verso la “normalizzazione” della percezione della propria condizione, consentendo un vissuto della propria persona diverso da quello di una sicura fonte di pericolo per gli altri e le persone amate.

“Per il paziente virosoppresso la conoscenza della ridotta trasmissibilità del virus è una forte spinta verso la normalizzazione e l'accettazione della propria condizione”

Infatti, è proprio il vissuto dell'esperienza dell'infezione/malattia con rabbia e ribellione che più insistentemente insidia una buona HRQoL: l'individuale e intimo significato spirituale e religioso attribuito all'infezione/malattia (11) e, in generale, a tutti gli eventi della vita è quello che permette alla persona con HIV di modificare il vissuto dell'esperienza riconquistando un futuro fiducioso, passando dall'emozione “Io ho l'HIV e sono qui” all'affermazione “Io sono qui e ho l'HIV”.

Adriana Ammassari

INMI “L. Spallanzani”, Roma

Riferimenti bibliografici:

1. AAVV. Linee Guida Italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1. Novembre 2013 http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2074_allegato.pdf
2. Douab T, Marcellin F, Vilotitch A, et al, the ANRS-VESPA2 Study Group. Health-related quality of life of people living with HIV followed up in hospitals in France: comparing trends and correlates between 2003 and 2011 (ANRS-VESPA and VESPA2 national surveys). *AIDS Care*. 2014 Apr 14:1-12.
3. Moore RC, Fazeli PL, Jeste DV, et al. HIV Neurobehavioral Research Program (HNRP) Group. Successful Cognitive Aging and Health-Related Quality of Life in Younger and Older Adults Infected with HIV. *AIDS Behav*. 2014 Jun; 18(6):1186-97.
4. Fuster-Ruizdeapodaca MJ, Molero F, Holgado FP, Mayordomo S. Enacted and internalized stigma and quality of life among people with HIV: the role of group identity. *Qual Life Res*. 2014 Mar 2. [Epub ahead of print]
5. Marsicano E, Dray-Spira R, Lert F, et al, the ANRS-Vespa2 study group. Multiple discriminations experienced by people living with HIV in France: results from the ANRS-Vespa2 study. *AIDS Care*. 2014 Apr 16:1-10. [Epub ahead of print]
6. Arseniou S1, Arvaniti A, Samakouri M. HIV infection and depression. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2014 Feb; 68(2):96-109. Epub 2013 Oct 30.
7. Kaushik SB, Cerci FB, Miracle J, et al. Chronic pruritus in HIV-positive patients in the southeastern United States: its prevalence and effect on quality of life. *J Am Acad Dermatol*. 2014 Apr; 70(4):659-64.
8. Low Y, Goforth H, Preud'homme X, et al. Insomnia in HIV-infected patients: pathophysiologic implications. *AIDS Rev*. 2014 Jan-Mar; 16(1):3-13.
9. Bouhnik AD, Préau M, Schiltz MA, et al, VESPA study group. Sexual difficulties in people living with HIV in France - results from a large representative sample of outpatients attending French hospitals (ANRS-EN12-VESPA). *AIDS Behav*. 2008 Jul; 12(4):670-6.
10. Anglemyer A, Rutherford GW, Horvath T, et al. Antiretroviral therapy for prevention of HIV transmission in HIV-discordant couples. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Apr 30; 4:CD009153. doi: 10.1002/14651858.CD009153.pub3.
11. Lee M, Nezu AM, Nezu CM. Positive and negative religious coping, depressive symptoms, and quality of life in people with HIV. *J Behav Med*. 2014 Jan 28. [Epub ahead of print].

Qualità della vita: cosa è?

Abbiamo chiesto ad alcuni rappresentanti di Associazioni di persone con HIV di spiegarci il “loro” concetto di qualità della vita, sottolineandone l’impatto nell’ambito di interessi più specifici.

“Penso che ‘poter fare con poca difficoltà ciò che si vuole’, sempre nell’ambito del buon senso sociale e civico, possa essere una definizione pragmatica di “buona” qualità della vita. Questo concetto è vero indipendentemente dal settore in cui si analizza la questione, alludendo al generale benessere psico-fisico della persona”.

Come migliorare la QdV nel rapporto medico-infermiere? “Quali sono i compiti del medico? Quali sono i compiti dell’infermiere? Cosa ci si attende dalla terapia? Bisogna prima rispondere a queste domande, quindi si delinea il rapporto tra questi insiemi e, laddove ci siano aspetti critici, sarà necessario riflettere sul modo per migliorarli/renderli più fluidi. La filosofia è, di fatto, comprendere prima bene le situazioni, per poi intervenire. Sovente si fa l’errore di attendersi qualche cosa da chi non la può dare e quindi diminuire la propria qualità della vita”.

Simone Marcotullio, NADIR onlus

“Una malattia cronica, come l’HIV, è una barriera per il benessere: gli strumenti sanitari non sono sufficienti per superarla, è necessario poter vivere serenamente la propria condizione anche nell’ambito sociale, affettivo, lavorativo. La qualità della vita si raggiunge solo quando tutti questi fattori sono curati nella maniera appropriata”.

Le persone con HIV si pongono questo problema? Come vivono questa situazione?

“Troppo spesso le persone con HIV si “accontentano” di non avere troppi problemi di salute e vivono con rassegnazione il distacco, lo stigma e la mancanza di accoglienza dell’ambiente sociale. Purtroppo tutto ciò interferisce anche con il successo terapeutico a lungo termine: persino nel senso più strettamente clinico, quindi, è indispensabile che l’assistenza alle persone con HIV coinvolga la lotta allo stigma e alla discriminazione per fermare la patologia”.

Giulio Maria Corbelli, Anlaids, Plus, EATG

“La qualità della vita in HIV/AIDS è commisurata alla possibilità di mantenere il livello di “benessere” pre-diagnosi. E’ continuare a programmare la propria vita sociale, lavorativa, sentimentale senza troppe discrepanze rispetto all’arrivo dell’HIV. E’ avere accesso alle terapie e all’assistenza necessaria senza timore di essere discriminati né di perdersi nel dedalo della burocrazia che la patologia porta con sé. Per le donne con HIV è direttamente proporzionale alla capacità che avranno di partecipare in maniera maggiore alla vita economica e politica e di esercitare un controllo diretto sulla loro salute sessuale e riproduttiva”.

Cosa significa qualità della vita “al femminile”?

“Le donne con HIV/AIDS hanno diritto ad un adeguato e necessario aggiornamento su informazioni e possibilità di fare scelte consapevoli rispetto alla gravidanza e alla vita sessuale, compreso il diritto di non avere figli.

Troppo spesso le donne hanno ansie ingiustificate rispetto alla trasmissione di HIV al loro bambino e/o al partner nonché alla gestione (disclosure) dell’HIV all’interno delle loro famiglie e/o comunità e questo incide negativamente sulla QdV quotidiana. La possibilità di sostegno da parte di un team multidisciplinare nonché di un sostegno tra pari per aiutare la donna con HIV a capire che tutte le informazioni per concepire in sicurezza, che la ARV durante la gravidanza, l’allattamento con il biberon, etc sono tutte prassi consolidate. E’ fondamentale avere valutazioni appropriate

dei bisogni per le donne soprattutto in quelle aree in cui i servizi sanitari e sociali non sono di facile accesso per le donne. E’ direttamente relazionato alla QdV delle donne l’inclusione sempre più ampia del genere femminile nei trial/studi clinici per le nuove ARV.

Le donne hanno diritto di sapere che i Femidom, preservativi femminili, sono il “nuovo” ed unico metodo di barriera che può essere controllato da loro stesse e può prevenire gravidanze indesiderate e MST, compreso l’HIV. E’ arrivato il momento anche in Italia di rendere disponibili i preservativi femminili per le donne, e che ci sia il giusto supporto su come usarli. I servizi devono sostenere le donne con HIV anche e soprattutto nel capire come i cambiamenti fisiologici e ormonali interagiscono con la ARV e che cosa possono fare per massimizzare la salute e il benessere: questa è qualità della vita al femminile, ce lo dice anche l’OMS già dal 2008 (www.worldsexology.org). L’HIV è una condizione a lungo termine e le donne hanno un accesso alle cure più allargato, alle volte, attraverso il loro ginecologo anche per la prevenzione del ca al seno e della cervice. Molte donne, però, hanno paura di dichiararsi HIV-positivo e della discriminazione. Lo stigma e la paura di essere identificate come sieropositive le costringono ad accedere a servizi a volte lontani e non competenti per specifiche necessità e questa non è certo qualità della vita”.

Margherita Errico, NPS Nazionale

Portatore di HBsAg: quando e chi trattare. Quando il Peg-IFN, quando gli antivirali

La terapia per l'epatite cronica da virus B (HBV) può indurre eventi virologici, come la soppressione dell'HBV-DNA sierico, la sieroconversione HBeAg/anti-HBe o la perdita dell'HBsAg, che a lungo termine rallentano la progressione della fibrosi epatica e riducono il rischio di scompenso della cirrosi o l'insorgenza dell'epatocarcinoma (HCC) (tabella 1).

Il Paradigma di Stresa (figura 1) illustra chiaramente che nei pazienti con fibrosi epatica significativa cresce l'indicazione al trattamento antivirale, che diventa mandatorio nei pazienti con cirrosi (1).

Nelle fasi più precoci della malattia (stadio F1-F2 della fibrosi) possono essere indicati sia Peg-interferone (Peg-IFN) che i farmaci analoghi nucleosidici/nucleotidici (NUC) per un periodo limitato, mentre nei pazienti con cirrosi epatica è indicato il trattamento con NUC a lungo termine.

Il trattamento con Peg-IFN nell'epatite cronica HBeAg positiva o HBeAg negativa può essere oggi guidato dal monitoraggio dei livelli sierici dell'HBsAg.

I pazienti con epatite cronica HBeAg positiva che alla 12° settimana di terapia mostrano livelli sierici di HBsAg <1,500 UI/ml hanno una probabilità di ottenere la per-

Tabella 1. Endpoint virologici e clinici della terapia antivirale dell'epatite cronica da virus B

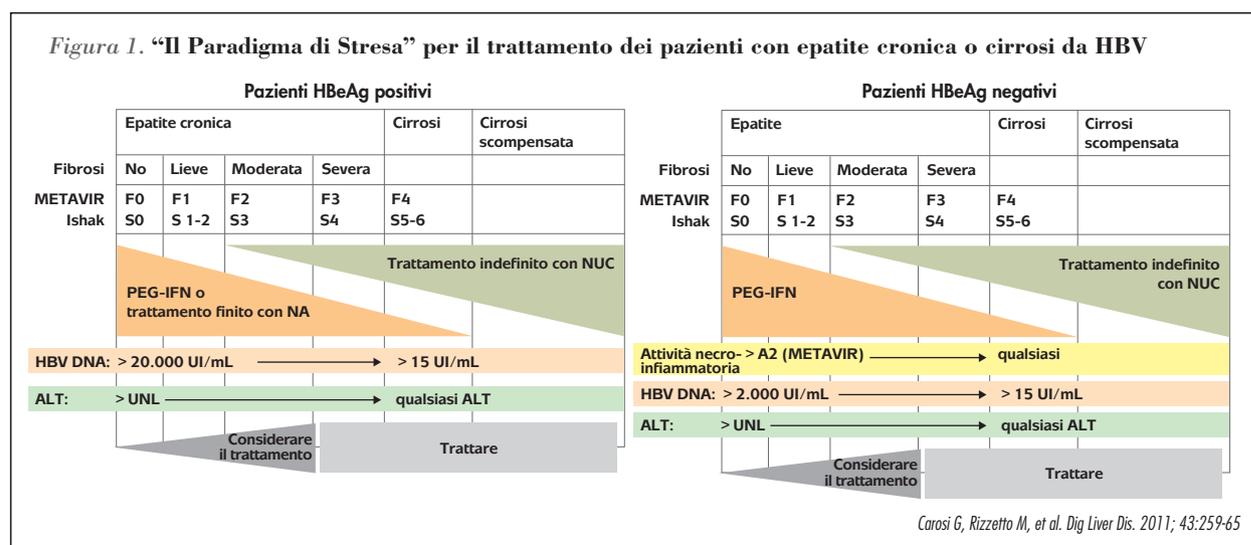
Endpoint virologici	Obiettivi clinici
La perdita dell'HBsAg, con la sieroconversione anti-HBs (endpoint ideale)	Nei pazienti con epatite cronica Cura dell'epatite Prevenzione della cirrosi
La sieroconversione HBeAg/anti-HBe (endpoint soddisfacente)	Nei pazienti con cirrosi Regression della cirrosi Prevenzione dello scompenso
Livelli sierici di HBV-DNA non rilevabili (endpoint desiderabile)	Prevenzione dell'HCC

“La terapia rallenta la progressione della fibrosi e riduce il rischio di cirrosi e di epatocarcinoma”

dità dell'HBeAg superiore al 40% (2).

Nell'epatite cronica HBeAg-negativa e specie nel genotipo D, il trattamento con Peg-IFN per 96 settimane induce una risposta virologica in un maggior numero di pazienti rispetto al trattamento per 48 settimane (3), ma

“Il Paradigma di Stresa ha definito una strategia di trattamento: esso diventa mandatorio nei pazienti con cirrosi”



anche in questo gruppo di pazienti l'efficacia finale del trattamento varia rispetto al genotipo e alla cinetica dei livelli sierici di HBsAg (4, 5).

Diversi sono i criteri per la terapia con i NUC. Il trattamento a lungo termine con entecavir o tenofovir ha un rischio assolutamente basso di indurre mutazioni virali e resistenza alla terapia e dopo 144 settimane di terapia oltre il 90% dei pazienti con epatite cronica HBeAg-positiva e oltre il 96% dei pazienti con epatite cronica HBeAg-negativa ottengono una soppressione virologica profonda (6, 7).

La soppressione virologica con livelli di HBV-DNA inferiori a 400 copie/ml può essere seguita da eventi virologici e clinici che generalmente migliorano il decorso clinico della malattia. La sieroconversione HBeAg/anti-HBe è un evento che si verifica fino al 30-35% dei pazienti durante i primi 3-5 anni di terapia con NUC (8). Ma l'evento più consistente è il rallentamento della progressione della fibrosi epatica e addirittura la regressione della cirrosi epatica nei pazienti trattati a lungo termine con NUC (9).

La terapia con Peg-IFN resta, quindi, indicata nei pazienti con epatite cronica HBeAg-positiva o HBeAg-negativa, ma per migliorare l'efficacia della terapia e

“Nei pazienti HBeAg-positivi o negativi con malattia iniziale è indicato il Peg-IFN, guidato dai livelli sierici di HBsAg; i NUC vengono utilizzati nei pazienti con fibrosi avanzata o cirrosi”

minimizzare gli effetti collaterali, la durata del trattamento può essere guidata dai livelli sierici dell'HBsAg. Il trattamento con NUC deve essere indicato nei pazienti con una fibrosi avanzata o con cirrosi con l'obiettivo di ridurre gli eventi di scompenso della malattia.

Resta ancora da dimostrare se il trattamento con NUC riduca in maniera significativa il rischio di sviluppare l'HCC nei pazienti con epatite cronica e in particolare nei pazienti con cirrosi (10).

Vito Di Marco

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

Riferimenti bibliografici:

1. Carosi G, Rizzetto M, Alberti A, et al. Treatment of chronic hepatitis B: update of the recommendations from the 2007 Italian Workshop Dig Liver Dis. 2011; 43:259-65.
2. Sonneveld MJ, Hansen BE, Piratvisuth T, et al. Response-guided peginterferon therapy in hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B using serum hepatitis B surface antigen levels. *Hepatology*. 2013; 58:872-80.
3. Lampertico P, Viganò M, Di Costanzo GG, et al. Randomised study comparing 48 and 96 weeks peginterferon α -2a therapy in genotype D HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Gut* 2013; 62:290-8.
4. Brunetto MR, Marcellin P, Cherubini B, et al. Response to peginterferon alfa-2a (40KD) in HBeAg-negative CHB: on-treatment kinetics of HBsAg serum levels vary by HBV genotype. *J Hepatol*. 2013; 59:1153-9.
5. Rijckborst V, Hansen BE, Ferenci P, et al. Validation of a stopping rule at week 12 using HBsAg and HBV DNA for HBeAg-negative patients treated with peginterferon alfa-2a. *J Hepatol*. 2012; 56:1006-11.
6. Zoutendijk R, Reijnders JG, Brown A, et al. Entecavir treatment for chronic hepatitis B: adaptation is not needed for the majority of naïve patients with a partial virological response. *Hepatology*. 2011; 54:443-51.
7. Gordon SC, Krastev Z, Horban A, et al. Efficacy of tenofovir disoproxil fumarate at 240 weeks in patients with chronic hepatitis B with high baseline viral load. *Hepatology*. 2013; 58:505-13.
8. Lok AS, Trinh H, Carosi G, et al. Efficacy of entecavir with or without tenofovir disoproxil fumarate for nucleos(t)ide-naïve patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology*. 2012; 143:619-28.
9. Marcellin P, Gane E, Buti M, et al. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study. *Lancet*. 2013; 381:468-75.
10. Papatheodoridis GV, Lampertico P, Manolakopoulos S, Lok A. Incidence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients receiving nucleos(t)ide therapy: a systematic review. *J Hepatol*. 2010; 53:348-56.

Epatite B: la profilassi farmacologica in gravidanza

La trasmissione perinatale del virus della epatite B (HBV) è stata una delle forme più efficienti di mantenimento dell'endemia epatitica in alcune aree del mondo. Questo meccanismo è stato ben documentato in Asia, in particolare a Taiwan, dove HBV era responsabile di epatopatie croniche ed epatocarcinoma dell'infanzia fino agli anni '90.

Il circuito della trasmissione perinatale è stato interrotto dalla profilassi dei neonati da madri HBsAg-positive, mediante somministrazione entro le 12 ore dalla nascita di vaccino anti-HBV e, separatamente, di immunoglobuline iperimmuni specifiche.

Questo schema fu introdotto da una sperimentazione condotta su nati da madri HBeAg-positivo, che metteva a confronto un gruppo di neonati riceventi placebo, uno trattato con solo vaccino (ai tempi 0, 1, 2, 6 mesi), uno con vaccino + immunoglobuline ed, infine, un gruppo ricevente vaccino ed iniezioni mensili di immunoglobuline fino al settimo mese di vita (1).

Lo schema comprendente il vaccino e immunoglobuline alla nascita si dimostrò superiore al placebo ed alla somministrazione del solo vaccino; tuttavia circa il 6% dei neonati risultava infettato egualmente (figura 1).

Nell'insieme, lo schema adottato fu in grado di controllare la trasmissione perinatale, portando ad un rapido decremento della patologia infantile da HBV.

Più tardi fu chiaro che ad infettarsi erano i bambini nati da madri con viremia particolarmente elevata, di solito HBeAg-positivo.

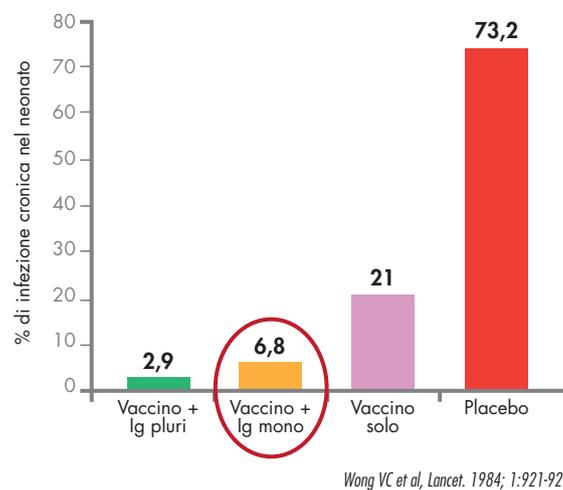
In Italia, la profilassi del neonato si è dimostrata altamente efficiente, anche grazie alla bassa prevalenza di madri con viremia particolarmente elevata: su 522 neonati da madri HBsAg-positivo sottoposti a profilassi, a distanza di 5-14 anni solo 3 (0.6%) risultavano HBsAg positivi (2).

La situazione attuale in Italia

La prevalenza di madri portatrici è calata drammaticamente in Italia a seguito della vaccinazione obbligatoria anti-HBV introdotta nel 1991 per neonati e 12enni e poi continuata dal 2003 fino ad oggi per i soli neonati. Su un campione di oltre 10,000 gravide italiane, solo lo 0.4% erano HBsAg-positivo, mentre su un analogo campione di donne immigrate la prevalenza era del 2.5% (3).

Si stima che oggi la popolazione immigrata in Italia sia di

Figura 1. Prevenzione della trasmissione perinatale di HBV mediante somministrazione al neonato di vaccino anti-HBV e di immunoglobuline iperimmuni



“La prevalenza di HBsAg tra gli stranieri ha riattualizzato la problematica della trasmissione perinatale di HBV, controllata da fine anni ‘80 con vaccino e immunoglobuline”

circa 5 milioni di soggetti, molti dei quali provenienti da aree ad endemia elevata, di giovane età; la distribuzione di questa popolazione sul territorio non è omogenea per provenienza, così che in alcuni studi la prevalenza di HBsAg tra gli stranieri è del 6-8%, con in media una persona su quattro HBeAg-positivo.

Questa situazione ha fatto tornare di attualità il problema della trasmissione perinatale di HBV in Italia come in tutto il mondo industrializzato.

La donna gravida HBsAg-positiva

Nel corso della gravidanza si realizza una sorta di immunotolleranza, volta a preservare il prodotto del concepimento dall'aggressione da parte del sistema immune materno.

Nei confronti dell'epatite B, questo stato comporta una tendenza all'aumento della viremia con limitazione della

“Gli antivirali attivi contro HBV sono utilizzati nei nati da donne altoviremiche, per l'alto rischio di infezione neonatale malgrado la profilassi corretta”

citonecrosi epatica, processo immuno-mediato, e valori di ALT vicini alla norma.

Sono pertanto eccezionali le complicanze dovute all'epatite, che si limitano ai rari casi nei quali è presente ipertensione portale. Nel post-parto è descritta la possibilità di flare epatitici, legati all'immunoricostruzione, di solito di entità lieve-moderata e non complicati da scompenso.

I neonati a rischio di infezione

Con l'uso di metodiche virologiche moderne si è confermato che i neonati a rischio di infezione nonostante la corretta profilassi con vaccino + immunoglobuline, sono quelli da madri con viremia elevata.

In un interessante studio condotto in area Asia-Pacifico (4), il rischio di infezione si concentrava nei neonati da madri con HBV DNA > 8 log copie/ml (pari a circa 2x10⁷ UI/ml) mentre nessuna infezione era registrata nei nati da madri con viremie inferiori (figura 2).

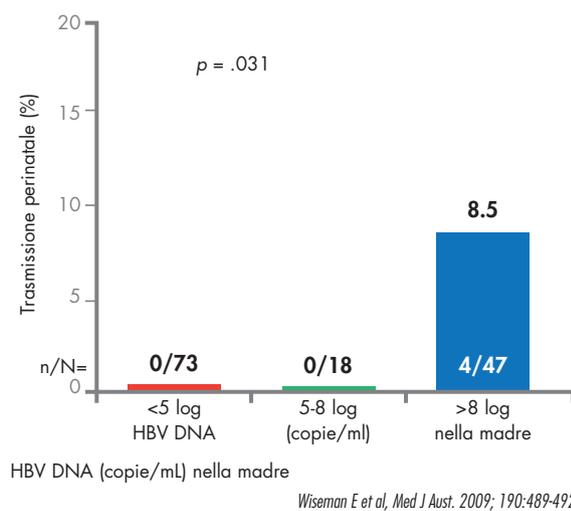
La disponibilità dei farmaci antivirali attivi contro HBV ha introdotto il concetto della profilassi farmacologica nella donna gravida altoviremica finalizzato all'abbattimento della viremia al di sotto della soglia di rischio di 10⁷ UI/ml.

Tabella 1. Classificazione FDA della sicurezza dei farmaci in gravidanza

Classe A. Studi controllati nell'uomo hanno dimostrato che non ci sono rischi
Classe B. Studi su animali dimostrano che non ci sono rischi per il feto, ma non ci sono studi controllati nell'uomo, o gli studi su animali hanno dimostrato un rischio per il feto, ma studi ben controllati nell'uomo non lo hanno confermato
Classe C. Esiste l'evidenza nell'uomo di un rischio per il feto, ma i benefici possono essere superiori al rischio in certe situazioni
Classe D. Non sono stati eseguiti studi adeguati negli animali o nell'uomo, o sono stati dimostrati effetti collaterali sul feto negli animali, ma non sono disponibili dati nell'uomo
Classe X. I rischi per il feto superano qualunque possibile beneficio

Figura 2. La profilassi nel neonato non previene totalmente la trasmissione di HBV da madri con viremia superiore a 8 log cp/ml

Tutti i neonati ricevevano la profilassi con vaccino + immunoglobuline



Quali antivirali in gravidanza?

La sicurezza dei farmaci in gravidanza è classificata dalla Food and Drug Administration in 5 classi, (tabella 1) a partire dalla classe A (sicurezza provata) alla X (a rischio elevato), sulla base di dati, derivati in animali o dall'uso nella donna gravida.

Tra i farmaci antivirali, tenofovir e telbivudina sono in classe B mentre lamivudina ed entecavir sono in classe C. Lamivudina, tuttavia, è il farmaco con la più elevata frequenza di uso in gravidanza, essendo stata parte dei regimi di profilassi della trasmissione di HIV; in questo ambito non sono segnalate malformazioni fetali in eccesso rispetto alla media delle nascite.

Una metanalisi condotta su quattro studi (5) conferma che l'uso di lamivudina in presenza di viremia elevata all'inizio del terzo trimestre di gravidanza si associa ad

“Tra gli antivirali usati in gravidanza, tenofovir e telbivudina sono in classe FDA B, mentre entecavir e lamivudina sono in classe C”

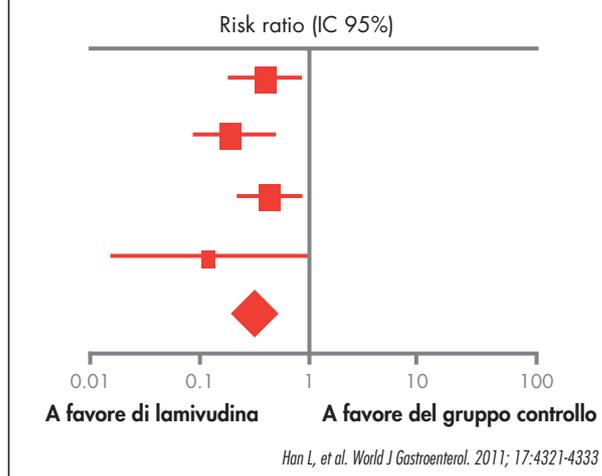
“In presenza di viremia elevata all’inizio della gravidanza lamivudina riduce il rischio di trasmissione virale”

una significativa riduzione del rischio di trasmissione di HBV (figura 3). Lamivudina trova indicazione nelle donne che non necessitano di terapia per la loro malattia epatica (tipicamente in fase di immunotolleranza); in questo caso può essere sospesa dopo il parto. Il rischio di flare epatitici alla sospensione è limitato e comunque l’elevazione delle transaminasi è di modesta entità.

Nelle donne gravide con malattia epatica significativa, nelle quali è indicato un uso prolungato della terapia antivirale o nelle giovani donne che hanno in programma una gravidanza e che necessitano di terapia anti-HBV, è indicato l’uso di tenofovir in ragione della sua elevata barriera genetica. L’allattamento viene in genere sconsigliato per i potenziali rischi legati al passaggio del farmaco nel latte.

Uno studio recente ha segnalato che anche l’amniocentesi praticata in donne con viremia $>1 \times 10^7$ copie/ml comporta un rischio significativo di trasmissione verticale

Figura 3. Efficacia di lamivudina nel prevenire la trasmissione perinatale di HBV. Metanalisi di 4 studi aventi come endpoint la presenza di HBV DNA nel neonato



e, pertanto, suggerisce l’uso della profilassi antivirale prima di questa pratica (6).

Giovanni B. Gaeta

Cattedra di Malattie Infettive,
Seconda Università di Napoli

Riferimenti bibliografici:

1. Wong VC, Ip HN, Reesink HW, et al. Prevention of the HBsAg carrier state in newborn infants of mothers who are chronic carriers of HBsAg and HBeAg by administration of hepatitis-B vaccine and hepatitis-B immunoglobulin. Double-blind randomised placebo-controlled study. *Lancet* 1984; 1:921-926.
2. Mele A, Tancredi F, Romanò L, et al. Effectiveness of hepatitis B vaccination in babies born to hepatitis B surface antigen-positive mothers in Italy. *J Infect Dis* 2001; 184:905-908.
3. Spada E, Tosti ME, Tuccaro O, et al. Evaluation of the compliance with the protocol for preventing perinatal hepatitis B infection in Italy. *J Infection* 2011; 62:165-171.
4. Wiseman E, Fraser MA, Holden S, et al. Perinatal transmission of hepatitis B virus: an Australian experience. *Med J Aust.* 2009; 190:489-492.
5. Han L, Zhang HW, Xie JX, et al. A meta-analysis of lamivudine for interruption of mother-to-child transmission of hepatitis B virus. *World J Gastroenterol.* 2011; 17:4321-4333.
6. Wei Yi, Pan CQ, Hao J, et al. Risk of vertical transmission of hepatitis B after amniocentesis in HBs antigen-positive mothers. *J Hepatol* 2014; 60:523-529.

Quando e come profilassare il paziente con HBV trattato con immunosoppressori

Nell'ultimo decennio l'espansione della medicina dei trapianti e la comparsa di trattamenti immunosoppressori ha portato alla ribalta il problema della riacutizzazione del virus B.

Tra i portatori conclamati (più di 400 milioni nel mondo) la condizione di infezione cronica si associa a malattia evolutiva (epatite cronica e cirrosi) nei portatori attivi, che costituiscono circa la metà dei casi, ed in forma silente (senza danno epatico conclamato) nei portatori inattivi.

I soggetti portatori di anticorpi anti-HBV (potenziali portatori occulti), che si calcola siano più di 2 miliardi nel mondo, risultano individuabili nella pratica clinica per la sola presenza degli anticorpi anti-HBc e/o anti-HBs.

In entrambe le condizioni andranno sempre ricercati dati anamnesici o clinici attribuibili ad una pregressa fase florida dell'infezione, con possibile presenza di epatopatia fibrotica, talvolta anche avanzata, del tutto silente ed asintomatica.

Categorie virologiche e stadiazione epatica

La definizione della categoria virologica e la stadiazione epatica risultano fondamentali.

La ricerca dell'HBsAg costituisce l'elemento essenziale dello screening universale, in quanto capace di individuare lo stato di portatore conclamato del virus B.

Nei soggetti negativi, integrando la mancata evidenza dell'antigene con la presenza di marcatori di pregresso contatto (anti-HBs e anti-HBc), è possibile definire la condizione di potenziale portatore occulto (anti-core).

I marcatori virali andranno, quindi, integrati con alcuni parametri biochimici e strumentali, per definire la condizione virologica (tabella 1) (1-3).

L'infezione virale induce l'attivazione di meccanismi protettivi, correlabili all'immunità innata (I) ed adattativa (A).

La prima è caratterizzata dall'innesco di diverse citochine (interferoni, IL2, TNF, etc) deputate al contenimento della replicazione virale.

La seconda, invece, prevale nella fase di "guarigione" ed è caratterizzata dalla comparsa di anticorpi rivolti

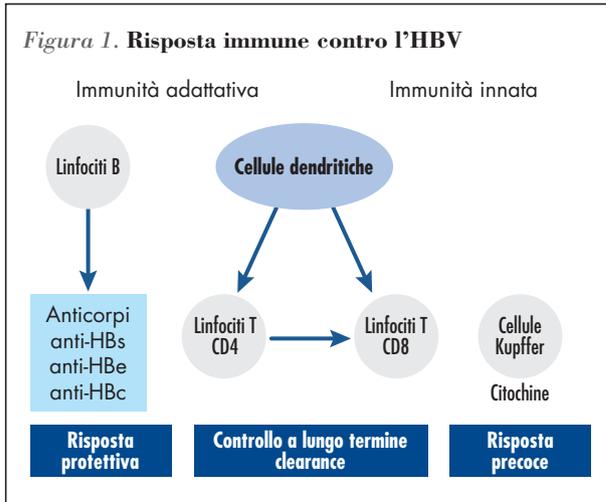
“La situazione clinica del portatore emerge dall'integrazione di marcatori virali e parametri biochimici e strumentali”

Tabella 1. Categorie virologiche di HBV

	Portatore attivo	Portatore inattivo		Potenziale portatore occulto
		Area bianca	Area grigia*	
HBsAg (UI/ml)	> 1000	< 1000	> 0 < 1000	Neg
HBV DNA (UI/ml)	> 2000	< 2000	> 0 < 2000	Neg
HBV DNA intraepatico	Pos	Pos	Pos	Pos
ALT	> VN	< VN**	< VN**	< VN**
anti-HBc	Pos	Pos	Pos	Pos
anti-HBs	Neg	Neg	Neg	Neg o Pos
HBeAg	Pos o Neg	Neg	Neg	Neg
anti-HBe	Neg o Pos	Pos	Pos	Neg o Pos
Ecografia	± epatopatia cronica	No epatopatia cronica**		No epatopatia cronica**
Biopsia	Fibrosi	No fibrosi significativa**		No fibrosi significativa**
Fibroscan (KPa)	> 6	< 6**		< 6**

*Circa 1/3 dei portatori inattivi presenta valori di HBV DNA di 2000-20000 UI in presenza di persistente normalità delle transaminasi al monitoraggio dinamico. In questa categoria si concentrerebbero i soggetti a maggior rischio di riacutizzazione spontanea.

**In assenza di concause note di epatopatia; VN= valori normali



“L’immunità innata è caratterizzata dalla produzione di citochine, quella adattativa dalla comparsa di anticorpi contro antigeni virali”

verso gli antigeni virali (figura 1).

I dati degli ultimi anni hanno permesso di stabilire un rischio di riacutizzazione legato alle diverse variabili: massimo nel portatore attivo e intermedio nell’inattivo, per inibizione dell’immunità innata; minimo nell’anti-core, eccetto che in corso di terapia con anticorpi anti-CD20 e/o trapianto di midollo, capace di inibire l’immunità adattativa (tabella 2).

Tabella 2. Correlazione tra ambiti di immunosoppressione, condizione virologica e rischio di riacutizzazione epatica B

Malattia	Rischio	Farmaco	Virus
Onco-ematologia BMT	+++	Rituximab	HBsAg+, Anti-core+
Ematologia	++	Anti-TNF; biologici	HBsAg+
Trapianti solidi	++	Terapie di combinazione	
HIV	++	Ciclofosfamida, leflunomide	
Uremici	++	Metotrexate	
Oncologia	+	Steroide > 7.5 mg/die; boli di	
Reumatologia	+	inibitori calcineurina, azatioprina, 6-mercaptopurina	
IBD	+	Steroide < 7.5 mg/die; idrossiclorochina; salazopirina	

BMT: trapianto di midollo; IBD: Inflammatory Bowel Disease

Marzano A et al, DLD 2007

“Nei soggetti portatori attivi o con alti livelli viremici, e quindi a maggior rischio di riacutizzazione virale, è indicata la terapia con tenofovir o entecavir”

Tabella 3. Profilassi e terapia nell’immunodepresso

	Portatore attivo	Portatore inattivo	Anti-core
Ematologia	Terapia	Profilassi universale	Profilassi universale*, monitoraggio
Oncologia		Profilassi universale	Monitoraggio
Nefrologia		Monitoraggio	
Trapianto organi solidi		Profilassi universale	
Trapianto epatico		Profilassi universale	
Reumatologia (+ IBD)		Profilassi universale°, monitoraggio°°	
HIV		Profilassi universale^, monitoraggio^^	

° alto rischio; °° basso rischio; ^ terapia antiretrovirale +; ^^ terapia antiretrovirale;
* onco-ematologia/trapianto di midollo/rituximab

Marzano A et al, DLD 2007

[Quando e come profilassare il paziente con HBV trattato con immunosoppressori. A. Marzano]

“Nei portatori inattivi o anticore ad alto rischio di riattivazione, è indicata la profilassi; essa è basata sull’utilizzo di lamivudina nei pazienti con viremie nulle o < 2000 UI”

Strategie terapeutiche e preventive

Alla luce del rapporto tra la condizione virologica, l’impatto della malattia di base e/o dei farmaci sulle diverse componenti del sistema immunitario è possibile proporre uno schema di trattamento che prevederà la terapia con tenofovir o entecavir dei portatori attivi o con viremia significativa (> 2000 UI/ml) e la profilassi dei portatori inattivi o anti-core, considerati a rischio significativo di riattivazione (tabella 3) (4).

Il farmaco da usare in profilassi rimane ancora dibattuto,

ma la scelta tende a ricadere su lamivudina, nei pazienti con viremie nulle o < 2000 UI/ml, per il limitato rischio di resistenze, la buona efficacia nella pratica clinica e per il forte rapporto costo-beneficio nel confronto con strategie di monitoraggio virologico.

Alfredo Marzano

Divisione di Gastroenterologia, Città della Salute e della Scienza, Ospedale San Giovanni Battista, Università di Torino

Riferimenti bibliografici:

1. Martinot-Peignoux M, Asselah T, Marcellin P, et al. HBsAg quantification to predict natural history and treatment outcome in chronic hepatitis B patients. *Clin Liver Dis.* 2013 Aug; 17(3):399-412.
2. Oliveri F, Coco B, Ciccorossi P, et al. Liver stiffness in the hepatitis B virus carrier: a non-invasive marker of liver disease influenced by the pattern of transaminases. *World J Gastroenterol.* 2008 Oct 28; 14(40):6154-62.
3. Manesis EK, Papatheodoridis GV, Sevastianos V. Significance of hepatitis B viremia levels determined by a quantitative polymerase chain reaction assay in patients with hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B virus infection. *Am J Gastroenterol.* 2003 Oct; 98(10):2261-7.
4. Marzano A, Angelucci E, Andreone P, et al. Prophylaxis and treatment of hepatitis B in immunocompromised patients. *Dig Liver Dis.* 2007 May; 39(5):397-408.

Il punto sulla terapia dell'epatite C dall'EASL e dalla letteratura internazionale

La terapia IFN-free

Il 49° Congresso dell'Associazione Europea per lo Studio del Fegato (EASL) ha consacrato l'avvento della terapia senza IFN (IFN-free) per l'epatite cronica virale C.

Gli studi registrativi presentati hanno evidenziato che la combinazione di farmaci ad azione diretta contro l'HCV (Direct Acting Antivirals = DAA) dotati di diversa e complementare attività antivirale, produce un effetto terapeutico sommatorio che in 3-6 mesi sradica l'HCV e cura l'epatite in oltre il 90% dei casi; tutti i DAA usati singolarmente possono in vario grado suscitare mutanti dell'HCV, ma la loro combinazione si è dimostrata capace di prevenire la resistenza antivirale o di ridurre nell'espressione di varianti difettive incapaci di sfuggire all'attacco farmacologico "combinato". Ovviamente l'esperienza sul campo dirà quanto i dati ottenuti nei trial clinici siano riproducibili nella popolazione generale.

Sono finora arrivati al traguardo clinico tre categorie di inibitori dell'HCV.

I primi ad essere sviluppati sono stati gli inibitori della NS3 proteasi (figura 1); quest'ultima scinde varie proteine che compongono il complesso replicativo responsabile della formazione dell'RNA virale. La famiglia degli inibitori della NS3 si identifica dal suffisso ...previr.

Successivamente sono stati sviluppati inibitori della proteina NS5A e della polimerasi virale espressa da NS5B. La proteina NS5A appare essere essenziale al meccanismo replicativo dell'HCV, tuttavia la sua funzione specifica non è nota; questa classe di inibitori si identifica dal suffisso ...asvir.

La RNA polimerasi RNA-dipendente espressa da NS5B è l'obiettivo ideale della terapia farmacologica.

Sono stati sviluppati due tipi di inibitori della polimerasi virale, nucleosidici-nucleotidici (NI) e non-nucleosidici (NNI); i primi inibiscono il sito attivo della polimerasi, i secondi sono inibitori allosterici, si legano fuori del sito enzimatico attivo

Figura 1. Classi di antivirali ad azione diretta (DAA) e loro nomenclatura.

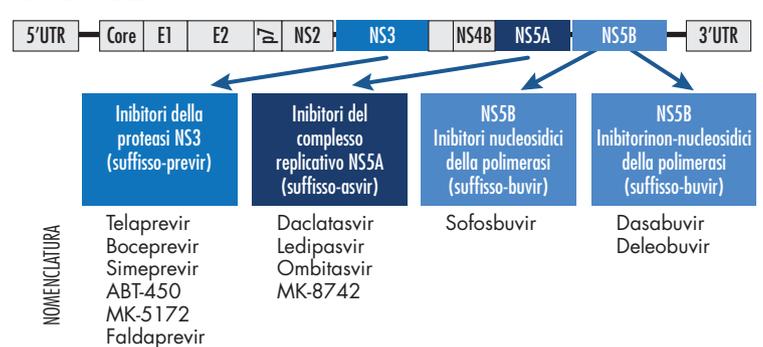


Tabella 1. Farmaci DAA: profili

	NS3/1	NS3/2	NS5A/1	NS5A/2	Non Nuc NS5B	Nuc NS5B
Efficacia	+	++	++	++	+	++
Resistenza	+	+	+	+	-	++
Attività pangenotipica	-	+	++	++	-	++
Eventi avversi	-	++	+	++	+	++
Interazioni farmacologiche	-	+	+	+	+	++

++ buon profilo; + profilo medio; — profilo meno favorevole
1° generazione: telaprevir, boceprevir; 2° generazione: simeprevir, faldaprevir, MK-5172, ABT-450

Adattato da Schinazi et al, 2013

“Efficacia antivirale, rischio di resistenze, effetti avversi e interazioni guidano la scelta e la combinazione degli antivirali ad azione diretta”

ad uno o più siti che compongono la struttura a palmo di dita della polimerasi, causandone alterazioni nella conformazione proteica (1). Collettivamente, gli inibitori della polimerasi si identificano dal suffisso ...buvir.

I fattori principali che all'atto terapeutico influenzano la scelta e la combinazione dei DAA sono l'efficacia antivirale, il rischio di sviluppare resistenza sotto pressione farmacologica, gli effetti avversi prevedibili, le interazioni con altri farmaci.

Caratteristiche dei farmaci e risultati degli studi

Nella tabella 1 sono descritte le caratteristiche delle varie classi di DAA. I farmaci a più potente efficacia antivirale,

Tabella 2. Nuove terapie IFN-free

Combinazione	Tipologia clinica / n° pazienti	Durata terapia	SVR 12 sett.	Effetti collaterali	Ref.
ABT-450/r + ombitasvir + dasabuvir + RBV	Cirrosi compensata HCV1, naive e già trattati/380	12 sett: 208 pz 24 sett: 172 pz	91.8% 95.9%	Astenia cefalea nausea	Poordad F, N Engl J Med, 22 maggio 2014
ABT-450/r + ombitasvir + dasabuvir + RBV	Già trattati con Peg-IFN + RBV/297	12 sett: 297 pz	96.3%	Prurito astenia insonnia	Zeuzem S, N Engl J Med, 24 aprile 2014
Ledipasvir + sofosbuvir (dose fissa, unica pillola) +/- RBV	HCV1 (20% cirrosi compensata) già trattati con Peg-IFN + RBV o triplice con boceprevir/telaprevir/440	12 sett. (- RBV): 109 pz 12 sett. (+ RBV): 111 pz 24 sett. (- RBV): 109 pz 24 sett. (+ RBV): 111 pz	94% 96% 99% 99%	Astenia cefalea nausea	Afdhal N, N Engl J Med, 15 maggio 2014
Ledipasvir + sofosbuvir (dose fissa, unica pillola) +/- RBV	HCV1 non trattati (16% cirrosi compensata)/865	12 sett. (- RBV): 214 pz 12 sett. (+ RBV): 217 pz 24 sett. (- RBV): 217 pz 24 sett. (+ RBV): 217 pz	99% 97% 98% 99%	Astenia cefalea insonnia nausea	Afdhal N, N Engl J Med, 15 maggio 2014
Ledipasvir + sofosbuvir (dose fissa, unica pillola) +/- RBV	HCV1 non trattati/647	8 sett. (- RBV): 215 pz 8 sett. (+ RBV): 214 pz 12 sett. (- RBV): 216 pz	94% 93% 95%	Anemia astenia da RBV	Kowdley K, N Engl J Med, 15 maggio 2014
MK-5172 (inibitore proteasi) + MK-8742 (inibitore NS-5A) +/- RBV	HCV1 cirrosi o null responder/254	Naive e cirrotici: 12 sett. (+ RBV): 63 pz 18 sett. (- RBV): 60 pz Null responder ± cirrosi: 12 sett. (+ RBV) 12 sett. (- RBV) 18 sett. (+ RBV) 18 sett. (- RBV)	90% SVR8 97% SVR8 94% 91% 100% 97%	Anemia (5%) iperbilirub. > 2xULN (7%) iper ALT > 5xULN (1%) astenia (14%)	Lawitz E, J Hepatol 2014; 60 Abstract 061, S25
MK-5172 + MK-8742 +/- RBV	HCV1 non cirrotici/149	8 sett. (+RBV): 30 pz 12 sett. (+RBV): 85 pz 12 sett. (-RBV): 44 pz	83% 94% 98%	Anemia (9%) iperbilirub. >5xULN (1%) astenia nausea (21%) diarrea (13%)	Hezode C, J Hepatol 2014; 60 Abstract 010, S5

SVR= risposta virale sostenuta; r= ritonavir; pz= pazienti; sett.= settimana; RBV= ribavirina

“Le tre combinazioni IFN-free curano oltre il 90% dei pazienti HCV1, compresi quelli con cirrosi e coloro che non hanno risposto a precedente duplice terapia”

attivi contro tutti i genotipi virali, meno proni ad indurre resistenza o effetti avversi, poco suscettibili ad interazioni indesiderate con altri farmaci sono gli INI della polimerasi virale (NS5B), di cui il prototipo è sofosbuvir (SOF) (2). Non meraviglia che in molte combinazioni IFN-free SOF abbia avuto il ruolo di “ancoraggio” cui agganciare un secondo antivirale di classe diversa. La combinazione di un terzo antivirale è risultata utile nelle malattie più difficili, quali le cirrosi che non hanno risposto a precedenti terapie.

Rimane incerto il ruolo di ribavirina; anch'essa sembra rappresentare un'ulteriore risorsa per combinazioni nei casi più difficili ma appare superflua nei pazienti naive e nei casi meno complicati. SOF è stato combinato con successo sia con simeprevir (SMV), un inibitore di seconda generazione dell'NS3 (*Studio COSMOS: Hepatology 2013: 58 suppl. 1: 1379A*) che con gli inibitori della NS5A (studio di combinazione tra SOF e daclatasvir, DCV, (3), studi di combinazione tra SOF e ledipasvir, vedi *tabella 2*).

SOF rimane il capolista nella priorità terapeutica ma è seguito da presso sia dalla combinazione di ABT-450/ritonavir (inibitore della proteasi NS3) con ombitasvir (inibitore della NS5A) e con dasabuvir (inibitore non nucleotidico della polimerasi virale) che dalla combinazione di MK-5172 (inibitore della proteasi NS3) con MK 8742 (inibitore di NS5A).

La *tabella 2* riporta gli studi più importanti comunicati all'EASL, in buona parte già pubblicati.

Risulta da uno sguardo alla colonna relativa all'SVR che le tre combinazioni IFN-free curano oltre il 90% dei pazienti HCV1, compresi quelli con cirrosi e coloro che non hanno risposto a precedente duplice terapia con Peg-IFN e RBV o triplice con Peg-IFN, RBV e boceprevir o telaprevir.

Appare anche che le nuove combinazioni IFN-free necessitano spesso di non più di 12 settimane di terapia, sovente solo di 8; 6 settimane di terapia rimangono ancora un obiettivo non raggiunto, viceversa 24 settimane di terapia sono richieste per i pazienti più difficili.

La combinazione di SOF e ledipasvir a dose fissa in unica pillola sarà verosimilmente disponibile negli USA entro il 2014; seguirà la combinazione ABT-450/ritonavir con ombitasvir e con dasabuvir, per la quale verosimilmente verrà chiesta la registrazione ad inizio 2015; la combinazione di MK-5172 con MK-8742 appare in ritardo di circa un anno rispetto alle prime due. Cominciano ad essere studiati anche i pazienti con cirrosi avanzata. Gli studi presentati sono tuttavia preliminari ed incompleti.

In uno studio (*J Hepatology 2014, 60 Abstract 06, S3*), 20 pazienti HCV1 in classe B di Child-Pugh hanno ricevuto SOF e ledipasvir per 12 settimane; in 16 su 18 pazienti considerati (89%) l'HCV-RNA non era più determinabile 4 settimane dopo la sospensione della terapia.

In un altro studio (*J Hepatology 2014, 60 Abstract 068, S28*), 35 pazienti con vario genotipo virale, Meld ≥ 14 e HVPg media di 16.6 mmHg, di cui 80% già trattati, sono stati trattati con SOF e RBV per 18 settimane. Dei 12 pazienti considerati dopo 8 settimane di terapia il 97% aveva eliminato l'HCV-RNA. Tre pazienti hanno sospeso la cura per sviluppo di ef-

“Le nuove combinazioni IFN-free necessitano spesso di non più di 12 settimane di terapia”

fetti collaterali importanti.

Incoraggianti i dati ottenuti con la combinazione ABT-450/R + ABT-267 + ABT-333 + RBV nel post-trapianto (*J Hepatol 2014; 60 Abstract 0114 S47*). Tutti i 34 pazienti non cirrotici con reinfezione post-trapianto da HCV1 trattati hanno eliminato il virus dopo 4 settimane di terapia e dei 13 pazienti che hanno completato 24 settimane di terapia, 12 mantenevano la risposta virale 4 settimane post terapia.

Altri dati importanti emergono nei pazienti coinfezati (HIV/HCV) naive, genotipo 1, F0-F3: trattati con SOF e ledipasvir per 12 settimane, raggiungono SVR nel 100% dei casi.

Dati sovrapponibili, (SVR 97%) si ottengono negli stessi soggetti trattati con MK5172 + MK8742 + ribavirina per 12 settimane (*J Hepatol 2014; 60 Abstract 063, S26*); questi risultati evidenziano come nel futuro prossimo i pazienti coinfezati non dovranno più essere classificati come “popolazione speciale”, in quanto i tassi di SVR sono sovrapponibili a quelli del paziente monoinfetto.

SMV appare essere efficace nel paziente con HCV4. Uno studio preliminare (*J Hepatology 2014; 60 Abstract 1319 S535*) ha dimostrato tassi di SVR dell'82.9% in pazienti naive (31/35 pazienti) trattati con SMV per 12 settimane seguito da Peg-IFN e RBV per altre 12 settimane (24 settimane in totale); dell'86.4% in pazienti relapser (19/22 pazienti trattati); del 60% in pazienti partial responder (6/10); del 40% in null responder (16/40). Dati preliminari nei soggetti cirrotici, indicherebbero tassi di risposta con SMV del 47%.

Nello studio di fase II PEARL-I (*J Hepatology 2014; 60 Abstract 058 S24*) vengono riportati i dati di 86 pazienti naive trattati con ABT-450/r e ABT-267 (ombitasvir) insieme a RBV per 12 settimane. La SVR è stata del 91% nel gruppo senza RBV e del 100% in quello in triplice (ABT-450/r + ABT-267 + RBV).

Tabella 3. Confronto tra inibitori della NS3 proteasi e sofosbuvir

Proprietà	Boceprevir	Telaprevir	Simeprevir	Sofosbuvir
Attività genotipica	1	1	1, 2, 4	1-6
Efficacia	++	+++	++	+++
Dose giornaliera, n° pillole	3 x 800 mg, 12	2 x 1125 mg, 6	1 x 150 mg, 1	1 x 400 mg, 1
Barriera alla resistenza	bassa	bassa	bassa	alta
Polimorfismo virale resistente			Q80K (nel 50% HCV1a)	
Risposta virologica sostenuta in combinazione con IFN/RIBA				
Naive	65%	76%	80%	90%
HCV1a	61%	75%	58% (Q80K)-84%	92%
HCV1b	68%	84%	85%	82%
Cirrosi compensata	38%	54-71%	60%	80%
Relapse	75%	84%	79%	N.D
Partial responder	52%	65%	70%	N.D
Null responder	38%	38%	44%	N.D
Eventi avversi				
Anemia	++	++	-	-
Astenia	++	-	-	±
Disgeusia	++	-	-	-
Nausea/vomito	+	+	±	-
Diarrea	-	+	-	-
Sintomi anorettali	-	+	-	-
Prurito	-	+	+	-
Rash, fotosensibilità	±	++	+	-
Neutrofili	↓	-	-	-
Linfociti	-	↓	-	-
Bilirubina	-	-	↑	-
Acido urico	↑	↑	-	-
Trigliceridi, colesterolo	↑	↑	-	-
Interazioni farmacologiche				
	++*	++*	±**	-

N.D dati non disponibili; *forte inibitore di CYP3A4/5; **debole inibitore di CYP1A2 e CYP3A4 intestinale

La terapia nel 2014

Lo scenario terapeutico IFN-free prospettato durante il recente EASL diventerà una realtà clinica generale a fine del 2014-inizio 2015, perlomeno negli Stati Uniti.

Tuttavia nel 2014 la disponibilità terapeutica ufficiale rimane limitata a protocolli in cui è ancora presente IFN e RBV.

Ciò dipende dal fatto che lo sviluppo degli antivirali ad azione diretta ha avuto luogo in tempi differenti; i primi due, boceprevir e telaprevir sono stati licenziati nel 2012, il terzo, sofosbuvir, a fine 2013/marzo 2014; simeprevir e daclatasvir sono in corso di approvazione.

Negli studi registrativi iniziali questi DAA sono stati combinati con PR, che costituivano allora l'unica terapia complementare; per cui i protocolli di cura finora autorizzati ufficialmente comprendono invariabilmente la loro associazione.

Il confronto fra le proprietà, i risultati, gli effetti avversi e le interazioni farmacologiche fra i DAA disponibili nel 2014 per associazione con PR e SOF è riportato nella tabella 3.

Con la disponibilità di SMV e DCV entro il 2014, sono proponibili associa-

“Per l'efficacia antivirale, l'attività pangenotipica, il profilo di tollerabilità e di interazioni, in molte terapie IFN-free a sofosbuvir è stato combinato un secondo DAA di classe diversa”

Tabella 4. DAA approvati o in via di approvazione nella Comunità Europea e loro uso in associazione a Peg-IFN con RBV (genotipo 1)

Genotipo virale	Combinazione terapeutica	Durata	Raccomandazioni
Genotipo 1	Peg-IFN α + RBV (1000-1200 mg/die) + sofosbuvir (400 mg/die)	12 sett.	
	Peg-IFN α + RBV (1000-1200 mg/die) + simeprevir* (150 mg/die)	12 sett.	+ 12 settimane Peg-IFN α + RBV (1000-1200 mg/die) nel paziente naive e relapser (anche cirrotici) +36 settimane Peg-IFN α + RBV (1000-1200 mg/die) nel paziente partial e null-responder
	Peg-IFN α + RBV (1000-1200 mg/die) + daclatasvir** (60 mg/die)	12 sett.	+ 12 settimane Peg-IFN α + RBV (1000-1200 mg/die) nel paziente HCV RNA < 25 UI/ml alla settimana 4 e HCV RNA negativo alla settimana 10
	Peg-IFN α + RBV (1000-1200 mg/die) + daclatasvir** (60 mg/die)	24 sett.	Nel paziente HCV RNA > 25 UI/ml alla settimana 4 e HCV RNA positivo alla settimana 10
	RBV (1000-1200 mg/die) + sofosbuvir (400 mg/die)	24 sett.	Nel paziente intollerante o ineligibile a terapia con IFN
	Sofosbuvir (400 mg/die) + simeprevir* (150 mg/die) \pm RBV (1000-1200 mg/die)	12 sett.	L'aggiunta di RBV dovrebbe essere considerata nei pazienti "difficult-to-treat" come i non-responder o i pazienti cirrotici
	Sofosbuvir (400 mg/die) + daclatasvir** (60 mg/die) \pm RBV (1000-1200 mg/die)	12 sett.	Opzione preferibile nel paziente naive L'aggiunta di RBV dovrebbe essere considerata nei pazienti "difficult-to-treat" nei pazienti cirrotici
	Sofosbuvir (400 mg/die) + daclatasvir** (60 mg/die) \pm RBV (1000-1200 mg/die)	24 sett.	Opzione preferibile nel paziente experienced L'aggiunta di RBV dovrebbe essere considerata nei pazienti "difficult-to-treat" come i non-responder o i pazienti cirrotici

*il trattamento non va raccomandato nel genotipo 1a con mutazione Q80K; **il trattamento va considerato solo nel genotipo 1b

zioni off-label IFN-free di questi due farmaci con SOF (*J Hepatol* 2014, 60 Abstract 07, S4) (4).

I protocolli proposti dall'European Association for the Study of the Liver sono riportati nelle *tabelle 4-6*.

Nei pazienti naive e con cirrosi compensata la combinazione di SOF con PR nell'HCV1 e la combinazione di SOF con la sola RBV nell'HCV2 sono le più efficaci, di breve durata (12 settimane), meglio tollerate, senza in-

Tabella 5. DAA approvati o in via di approvazione nella Comunità Europea e loro uso in associazione a Peg-IFN con RBV (genotipi 2 e 3)

Genotipo virale	Combinazione terapeutica	Durata	Raccomandazioni
Genotipo 2	RBV (1000-1200 mg/die) + sofosbuvir (400 mg/die)	12 sett.	Prolungare a 16 o 20 settimane nel paziente cirrotico o experienced
	Peg-IFN α + RBV (1000-1200 mg/die) + sofosbuvir (400 mg/die)	12 sett.	Opzione raccomandabile nel paziente cirrotico e/o experienced
Genotipo 3	Peg-IFN α + RBV (1000-1200 mg/die) + sofosbuvir (400 mg/die)	12 sett.	
	RBV (1000-1200 mg/die) + sofosbuvir (400 mg/die)	24 sett.	Questa terapia risulta sub-ottimale nel paziente cirrotico o experienced
	Sofosbuvir (400 mg/die) + daclatasvir (60 mg/die) \pm RBV (1000-1200 mg/die)	12 sett.	Opzione preferibile nel paziente naive L'aggiunta di RBV dovrebbe essere considerata nei pazienti "difficult-to-treat" come nei pazienti cirrotici
	Sofosbuvir (400 mg/die) + daclatasvir (60 mg/die) \pm RBV (1000-1200 mg/die)	24 sett.	Opzione preferibile nel paziente experienced. L'aggiunta di RBV dovrebbe essere considerata nei pazienti "difficult-to-treat" come i non-responder o i pazienti cirrotici

Tabella 6. DAA approvati o in via di approvazione nella Comunità Europea e loro uso in associazione a Peg-IFN con RBV (genotipi 4, 5 e 6)

Genotipo virale	Combinazione terapeutica	Durata	Raccomandazioni
Genotipo 4	Peg-IFN α + RBV (1000-1200 mg/die) + sofosbuvir (400 mg/die)	12 sett.	
	Peg-IFN α + RBV (1000-1200 mg/die) + simeprevir (150 mg/die)	12 sett.	+ 12 settimane Peg-IFN α + RBV (1000-1200 mg/die) nel paziente naive e relapser (anche cirrotici) +36 settimane Peg-IFN α + RBV (1000-1200 mg/die) nel paziente partial e null responder
	Peg-IFN α + RBV (1000-1200 mg/die) + daclatasvir (60 mg/die)	12 sett.	+ 12 settimane Peg-IFN α + RBV (1000-1200 mg/die) nel paziente HCV RNA < 25 UI/ml alla settimana 4 e HCV RNA negativo alla settimana 10
	Peg-IFN α + RBV (1000-1200 mg/die) + daclatasvir (60 mg/die)	24 sett.	Nel paziente HCV RNA > 25 UI/ml alla settimana 4 e HCV RNA positivo alla settimana 10
	RBV (1000-1200 mg/die) + sofosbuvir (400 mg/die)	24 sett.	Nel paziente intollerante o ineleghibile a terapia con IFN
	Sofosbuvir (400 mg/die) + simeprevir (150 mg/die) \pm RBV (1000-1200 mg/die)	12 sett.	L'aggiunta di RBV dovrebbe essere considerata nei pazienti "difficult-to-treat" come i non-responder o i pazienti cirrotici
	Sofosbuvir (400 mg/die) + daclatasvir (60 mg/die) \pm RBV (1000-1200 mg/die)	12 sett.	Opzione preferibile nel paziente naive L'aggiunta di RBV dovrebbe essere considerata nei pazienti "difficult-to-treat" nei pazienti cirrotici
	Sofosbuvir (400 mg/die) + daclatasvir (60 mg/die) \pm RBV (1000-1200 mg/die)	24 sett.	Opzione preferibile nel paziente experienced. L'aggiunta di RBV dovrebbe essere considerata nei pazienti "difficult-to-treat" come i non-responder o i pazienti cirrotici
Genotipo 5, 6	Peg-IFN α + RBV (1000-1200 mg/die) + sofosbuvir (400 mg/die)	12 sett.	
	RBV (1000-1200 mg/die) + sofosbuvir (400 mg/die)	24 sett.	Nel paziente intollerante o ineleghibile a terapia con IFN

“All'EASL sono stati presentati i molteplici protocolli terapeutici per la gestione dei pazienti naive ed experienced infettati con i diversi genotipi virali”

terazioni farmacologiche. Tuttavia nel genotipo HCV1b, predominante in Europa, la risposta virale sostenuta della triplice con SOF non è ottimale (82%).

Anche nel genotipo 3 l'opzione terapeutica raccomandabile prevede l'utilizzo di SOF associato a PR per 12 settimane.

Con SMV la risposta è limitata se è presente all'origine la mutazione virale Q80K, come è il caso in parte delle infezioni da HCV1a (5).

La risposta con tutti gli inibitori delle proteasi rimane buona nei "relapser" ma cala consistentemente nei "non responder".

Va specificato che queste terapie sono o saranno a breve disponibili o approvate negli USA e in parte dell'Europa, ma non sono ancora disponibili in Italia.

È atteso un pronunciamento dell'AIFA per stabilire le loro modalità d'uso e la rimborsabilità. Va anche ricordato che nel frattempo le nuove Linee guida AASLD e le nuove Linee guida EASL hanno eliminato o sminuito l'indicazione terapeutica di boceprevir e di telaprevir; tale decisione appare incongrua ed anacronistica per l'Italia e vari paesi europei dove la triplice con boceprevir e telaprevir rimane al momento l'unica terapia "avanzata" disponibile, al di là della duplice terapia convenzionale con Peg-IFN e RBV.

**Alessia Ciancio,
Mario Rizzetto**

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

International Conference
Integrating Integrase inhibitor-based regimens into clinical practice

Milano. 11-12 settembre Palazzo Mezzanotte

Esperienze cliniche con **Single Tablet Regimen basati sugli inibitori dell'integrasi (STR-INI).**

Al via il **Call for Abstract** elettronico:
www.readfiles.it/abstract/

Deadline per l'invio degli Abstract:
30 luglio 2014

Comitato Scientifico:

Prof. **Mauro Moroni**, Prof. **Adriano Lazzarin**, Dott. **Sergio Lo Caputo**

Main Topic:

- **Pazienti ad elevata viremia**
- **Pazienti naive con comorbidità cardiovascolare**
- **Pazienti naive con comorbidità CNS**
- **Pazienti in semplificazione per disturbi gastrointestinali**
- **Pazienti in semplificazione per comorbidità cardiovascolari**
- **Pazienti in semplificazione per aderenza/pill burden**
- **Pazienti complessi (coinfezioni, multiterapie)**

Gli Abstract potranno essere selezionati per Comunicazioni Orali o per Poster Discussion nell'ambito dell'evento scientifico.

La Segreteria provvederà a comunicare agli Autori l'accettazione dell'Abstract entro il **2 settembre 2014**.

Istruzioni per gli Autori

- I contributi vanno inviati esclusivamente attraverso l'abstract form elettronico presente su: www.readfiles.it/abstract/
- I testi potranno essere sia in italiano, sia in inglese, e con una lunghezza massima di 5000 caratteri (spazi inclusi)
- E' possibile selezionare la tipologia di presentazione richiesta (poster e orale)
- Va selezionato il topic di riferimento
- E' possibile allegare tabelle o grafici in qualsiasi formato (dimensione massima 3 MB)
- La Segreteria Organizzativa confermerà la ricezione dell'abstract via mail.

Segreteria Scientifica

Effetti srl - via Gallarate 106 - 20151 Milano - tel. 02 3343281 - Fax 02 33496370
Rif. Daniela Carrara - email: daniela.carrara@effetti.it

Unrestricted Education Grant





Conference of Retroviruses and Opportunistic Infections

Boston, 3-6 marzo 2014

Novità sugli studi clinici randomizzati

Il successo virologico della terapia antiretrovirale in prima linea viene confermato dai dati a 96 settimane su dolutegravir (Wamsley S. *et al.*, #543).

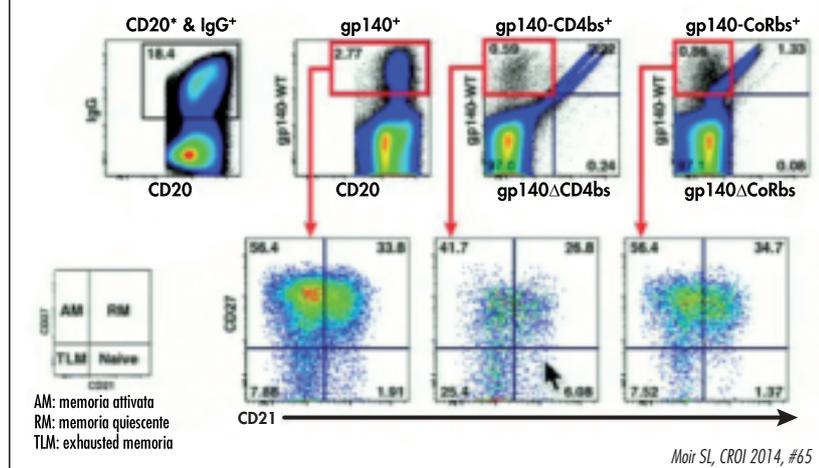
I nuovi trattamenti in prima linea risultano altamente efficaci anche nei Paesi in via di sviluppo (Clumeck N *et al.*, #542).

Una delle terapie di prima scelta nel trattamento dell'infezione da HIV è efavirenz; in uno studio condotto in Africa (ACTG A5175/PEARLS trial) 911 su 1045 soggetti (87%) hanno raggiunto HIV-1 RNA < 1000 copie/ml alla settimana 24 di trattamento; il fallimento virologico è correlato alla comparsa di eventi avversi di grado 3, che verosimilmente influenzano l'aderenza (Singini I. *et al.*, #539).

I trattamenti di seconda linea risultano efficaci se contenenti un PI/r. Nello studio 2 Lady/ANRS/EDCTP sono stati valutati tre diversi regimi dopo fallimento virologico a NNRTI: TDF/FTC+LPV/r (gruppo A n=152), ABC+DDI+LPV/r (gruppo B n=145), TDF/FTC+DRV/r (gruppo C n=154); a 48 settimane 130 soggetti del gruppo A (85.5%) 118 del gruppo B (81.4%) e 127 del gruppo C (82.5%) hanno raggiunto HIV RNA < 200 copie/mL, con una differenza di 5.6% (IC 95% - 5.1; 16.4) e 6.1% (IC 95% - 4.5; 16.7) tra il braccio A e B e C rispettivamente, che esclude la non inferiorità.

Il valore di HIV RNA < 100.000 copie/mL al basale è predittivo di successo virologico (Koulla-Shiro S. *et al.*, #541LB).

Figura 1. Analisi della risposta B HIV-specifica



“L'introduzione della terapia antiretrovirale può recuperare una distribuzione dei fenotipi B-linfocitari più simile ai soggetti HIV-negativi”

Si conferma l'efficacia virologica in seconda linea del regime NRTI-sparing RAL + LPV/r (SECOND Line): a 96 settimane, l'80.4% dei soggetti nel gruppo trattato con RAL ha HIV-RNA < 200 copie/mL rispetto al 76.0% dei trattati con 2-3 N(t)RTI + LPV/r (Animi J. *et al.*, #540).

Infine, si è valutata la mortalità in soggetti multifalliti in trattamento di salvataggio nello studio OPTIONS (ACTG A5241): i soggetti sono stati randomizzati a ricevere o meno NRTI; nel gruppo trattato con NRTI (n=180) si sono verificati 10 decessi, in quello trattato con regimi NRTI-sparing (n=177) soltanto uno; gli autori ritengono che questa differenza possa essere correlata a una migliore funzionalità midollare in termini di emoglobina e globuli bianchi

che si osserva nel gruppo NRTI-sparing (Tashima K. *et al.*, #537).

B&T Cell Immunity

Sebbene negli ultimi 30 anni la ricerca scientifica si sia per lo più concentrata sullo studio dell'immunità mediata da linfociti T, negli ultimi anni c'è stato un rinnovato interesse per la risposta B-linfocitaria nei pazienti con HIV, considerando che la maggioranza dei pazienti con HIV producono anticorpi neutralizzanti. A tale proposito S.L. Moir ha tenuto una bella lettura dal titolo “B-Cell Responses to HIV Infection: Challenges and Opportunities” (#65).

La presentazione ha avuto inizio con una dettagliata disamina delle alterazioni HIV-relate a carico del comparto B-linfocitario: i) incremento di

cellule con fenotipo attivato/esausto (AM) e di plasmablasti (PB) a breve emivita; ii) riduzione di cellule "resting memory" (RM).

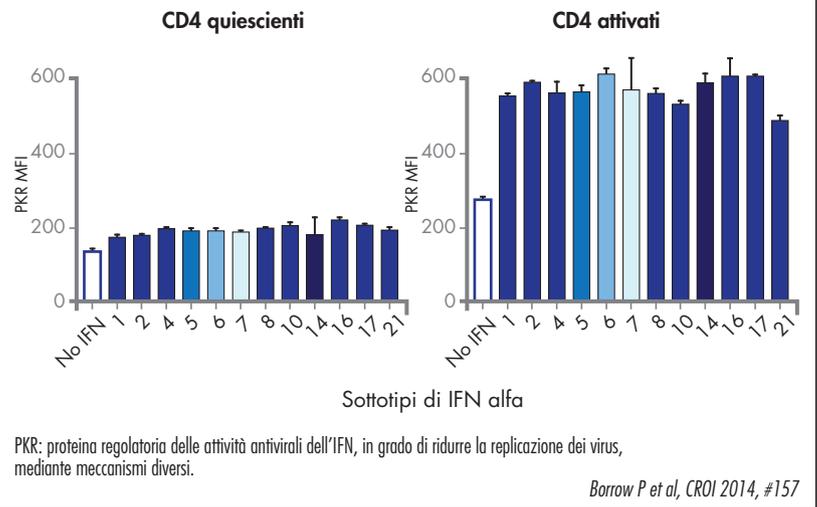
Dopo avere descritto la modalità di studio dei linfociti B HIV-specifici messa a punto nel suo laboratorio, Moir ha mostrato come la risposta B HIV-specifica insorga nelle fasi precoci di infezione per lo più nei confronti di epitopi virali non neutralizzanti. La risposta B HIV-specifica è costituita per il 50% da cellule AM; le cellule RM costituiscono meno del 40%. In maniera interessante, la proporzione di linfociti B correla inversamente con la viremia di HIV e con i livelli di attivazione T-linfocitaria. L'introduzione della terapia antiretrovirale si associa ad una significativa riduzione della risposta B HIV-specifica, con un incremento della sottopopolazione RM, a testimonianza di come sia proprio la viremia a sostenere la risposta B virus-specifica aberrante, e di come l'introduzione della terapia possa recuperare una distribuzione dei fenotipi B-linfocitari più simile ad individui HIV-negativi (figura 1).

La lettura si è successivamente focalizzata sullo studio dei B-linfociti residenti nei tessuti linfoidi.

Il primo dato emerso è che indubbiamente vi è una differenza nei sottotipi B-linfocitari presenti nei linfonodi rispetto alla periferia.

In particolare, i linfonodi sono arricchiti di B-linfociti HIV-specifici a fenotipo IgD-/CD38++, cosiddette cellule "del centro germinativo", dotate di breve emivita ed elevato turnover. E' ancora poco chiaro quale sia il significato funzionale di questo dato,

Figura 2. Tutti i sottotipi di IFN alfa sovregolano l'espressione della proteinchinasi (PKR) con efficienza simile ad alte concentrazioni



“La perdita della resistenza ad IFN va in parallelo alla ri-emergenza della diversità virologica di HIV-1”

se esso cioè sottenda ad una risposta HIV-specifica qualitativamente migliore o peggiore.

Nei linfonodi, la proporzione di cellule B del centro germinativo mostra una robusta e consistente correlazione diretta con i linfociti T helper follicolari: se ciò si traduca in effetti positivi o negativi sull'omeostasi dell'immunità adattativa resta ancora da chiarire, sebbene sembrerebbe associarsi al blocco della maturazione differenziativa delle plasmacellule.

Fattori intrinseci di controllo e protezione

Le interazioni virus-ospite e la definizione dei fattori di restrizione sono stati alcuni dei focus principali di questa edizione del CROI.

A sottolineare che, oltre all'intervento

farmacologico, è nuovamente necessario comprendere quali altri mezzi sono fondamentali per impedire la diffusione dell'infezione da HIV.

Tra i fattori intrinseci di contenimento dell'infezione da HIV sono stati portati dati ulteriori su SAMDH1, che è un fattore di restrizione che viene contrastato da vpx. In particolare, è stata presentata una molecola a basso peso molecolare (MLN 4924) in grado di inibire il Nedd8-activating enzyme (NAE), con attività specifica su SAMDH1.

L'attività di MLN 4924 può essere fatta revertire in vitro (Hofmann H. et al., #45). E' stata descritta l'attività di MX2, un inibitore di HIV-1 indotto da IFN. MX2 riduce l'entrata del DNA nel nucleo della cellula ospite (riduzione degli 2-LTR circles).

“La perturbazione del sistema IFN nell’infezione da SIV ottiene effetti antivirali aspecifici e aumento di replicazione e di immunoattivazione”

Esistono diverse forme mutanti di MX2 con diversa sensibilità, di solito ridotta; questi mutanti hanno una fitness inferiore rispetto alla forma wild-type di MX2 (Kane M. *et al.*, #46).

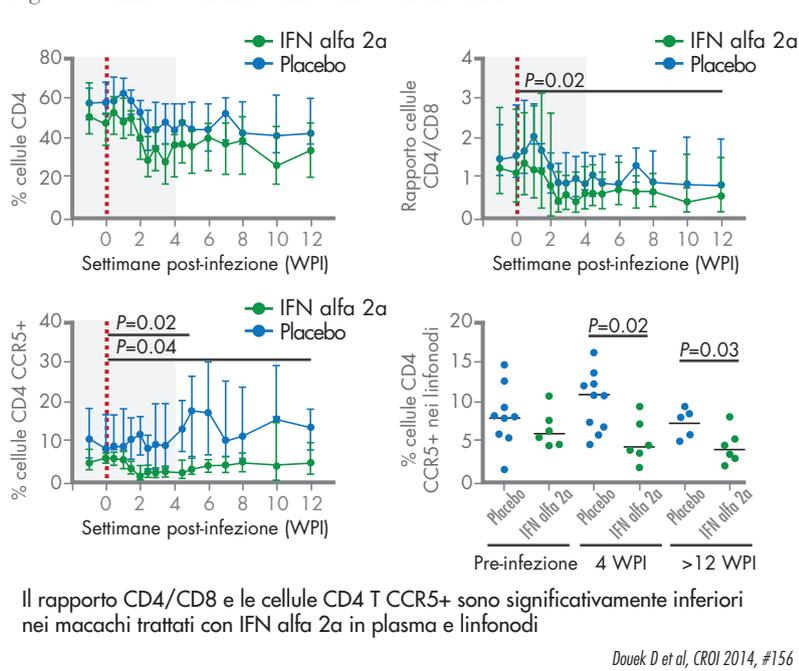
BCA2/Rabring7 ha come target la proteina gag di HIV-1 in maniera indipendente dal fattore di restrizione tetherin. Il fattore BCA2 induce il processo di “ubiquitinazione” di gag e interagisce con gag. La più profonda deplezione di BCA2 corrisponde al livello più alto di liberazione di virioni (Serra-Moreno R, #47).

Come dato aggiuntivo sull’attività di SAMDH1, è stata portata l’evidenza che la degradazione di SAMDH1 fa diminuire specificamente l’efficacia degli analoghi timidinici.

In monocyte-derived macrophages (MDM), ma anche in linfociti CD4+, la presenza di vpx determina la degradazione di SAMDH1 ed aumenta il livello degli analoghi timidinici. ZDV/d4T sono condizionati e la loro attività antivirale viene ridotta (incremento dell’IC50) (Ballana E. *et al.*, #188).

La resistenza all’azione dell’IFN di

Figura 3. Effetto di IFN alfa sulle cellule CD4



tipo 1 è stata dimostrata da parte dei virus che trasmettono primitivamente l’infezione da HIV-1, che in tal modo aumentano la propria efficienza (Iyer SS *et al.*, #78). E’ emersa l’evidenza che l’infezione iniziale è sostenuta da un esiguo numero di virus, evidenziabili nel plasma, che sono resistenti all’azione dell’IFN di tipo 1, rispetto ai virus presenti più tardivamente.

La perdita della resistenza ad IFN va in parallelo alla ri-emergenza della diversità virologica di HIV-1 (Borrow P., *et al.*, #157) (figura 2).

D. Dovek ha mostrato gli effetti della perturbazione del sistema IFN nell’infezione da SIV. La somministrazione di un antagonista dell’IFN type-1 durante l’infezione acuta da SIV ha causato una rapida progres-

sione dell’infezione e la morte di tutti gli animali trattati, rispetto agli animali che ricevevano placebo (figura 3).

Al termine degli esperimenti in macachi Rhesus, si può riassumere che l’IFN di tipo 1 ha benefici effetti antivirali (aspecifici), ma in parallelo ha effetti nocivi sugli animali trattati: (i) mettere a disposizione le cellule target, (ii) stimolare la replicazione virale e (iii) esercitare un effetto immune sistemico, che significa anche un aumento dell’immuno-attivazione (#156).

Stefano Rusconi

Dipartimento di Scienze Biomediche e Cliniche “Luigi Sacco”, Divisione Clinicizzata di Malattie Infettive, Università degli Studi di Milano

Milan, Italy Palazzo delle Stelline

January 26-27, 2015

CN Workshop

3rd Edition

Innovation in HIV and Viral Hepatitis

Beyond viral undetectability:
new frontiers and strategies

Scientific Coordinators

Antonella d'Arminio Monforte Milan, I
Carlo Federico Perno Rome, I
Massimo Puoti Milan, I

Honorary President

Mauro Moroni Milan, I

Scientific Secretariat

Francesca Ceccherini-Silberstein Rome, I
Giulia Marchetti Milan, I
Roberto Rossotti Milan, I

CME Provider and Organizing Secretariat

Effetti srl

Via Gallarate, 106 - 20151 Milan, Italy
Phone +39 02 3343281
Fax +39 02 33496370
Mail: innovation2015@effetti.it

Workshop Venue

Palazzo delle Stelline
C.so Magenta, 61 - 20123 Milan, Italy
www.stelline.it

Key date

Abstract submission deadline
December 9, 2014

Main Topics

- HIV pathogenesis
- Strategies to contain epidemics of HIV and HCV
- Mechanisms of viral persistence:
what role for the virus and what for the host?
- Difficult-to-treat patients:
what therapeutic strategy in HIV and HCV?
- CCR5 and modulation of fibrosis progression
in HIV/HCV coinfection
- Beyond viral undetectability in plasma: which
markers of therapy outcome in HIV, HBV and HCV
- Eradication and functional cure:
pharmacology insight HIV, HBV and HCV
- Infection and gender: any differences?
Framing the problem in HCV, HIV
and HIV/HCV coinfection

Lo studio ACTG 5257: la scelta del regime di prima linea

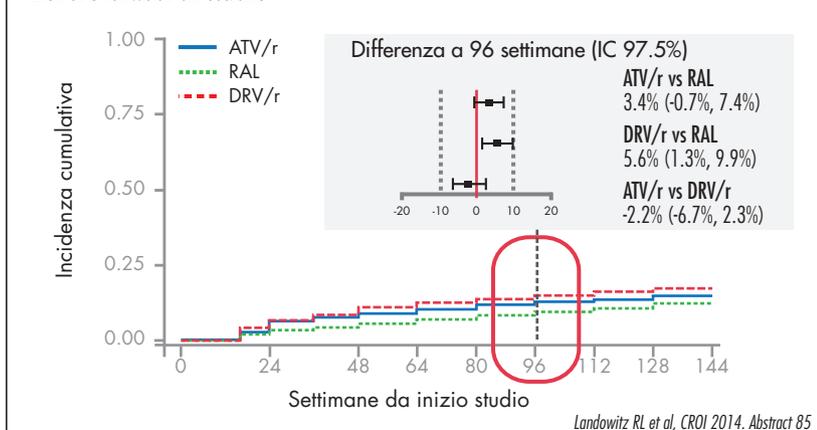
Nel corso della recente Conferenza sui Retrovirus di Boston, sono stati presentati i risultati dell'ultimo prodotto di marca ACTG, lo studio A5257 (Studio ARDENT) (1). Si tratta di uno studio che confronta tre dei principali regimi non efavirenz-based raccomandati dalle Linee guida DHHS per l'inizio della terapia nel paziente naive, ovvero raltegravir (RAL), atazanavir + ritonavir (ATV/r) e darunavir + ritonavir (DRV/r), tutti e tre combinati con un backbone nucleosidico costituito dall'associazione, in fixed-dose combination, di tenofovir/emtricitabina (TDF/FTC).

Il disegno dello studio

A tal fine è stato disegnato uno studio randomizzato, controllato, open-label, di equivalenza, in termini di efficacia virologica e tollerabilità, della durata di 96 settimane.

Lo studio era basato su un co-primary endpoint, rappresentato dal tempo al fallimento virologico (virological failure, VF), definito in base al riscontro di valori di HIV RNA >1000 copie/mL dalla settimana 16 alla settimana 24, o da valori > 200 copie/mL dopo la settimana 24, e dal tempo alla interruzione di uno dei farmaci componenti alla randomizzazione (tolerability failure, TF). Oltre ai due endpoint primari lo studio aveva anche un pre-specificato endpoint composito, rappresentato dal tempo all'insorgenza di uno tra VF e TF. Per l'assunzione di equivalenza era necessario che le differenze di incidenza cumulativa di eventi definenti gli endpoint tra i tre bracci di randomizzazione cadessero tra il +10% e il -10% (regione di equivalenza) secondo limiti di confidenza del 97.5%.

Figura 1. Studio ACTG5257: incidenza cumulativa di fallimento virologico nei tre bracci di studio



“Primo confronto tra i regimi PI e INSTI-based per la terapia del paziente con HIV naive”

Risultati non rientranti in tale regione definivano la superiorità tra un regime e l'altro. Assumendo un power del 90% nel dimostrare l'equivalenza tra ciascuna delle comparazioni possibili tra i tre regimi in studio, il calcolo del campione aveva definito un minimo di almeno 600 pazienti randomizzati per braccio. In tal senso, sono stati alla fine randomizzati, in una proporzione 1:1:1, un totale di 1.809 soggetti naive per ART, rispettivamente 603 nel braccio RAL + TDF/FTC, 605 nel braccio ATV/r + TDF/FTC e 601 nel braccio DRV/r + TDF/FTC. I criteri di inclusione prevedevano l'assenza di mutazioni conferenti resistenza a PI e NRTI e una stima del filtrato glomerulare renale > 50 mL/min.

Le caratteristiche al baseline, ben bilanciate tra i tre bracci di studio, indicano una popolazione rappresentata dal 76% di soggetti di sesso maschile, dell'età media di 37 anni, di etnia nel

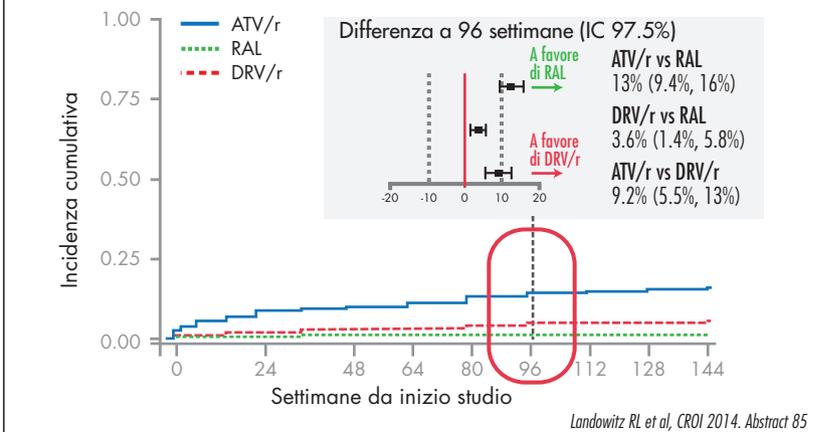
34% bianca, nel 42% afroamericana e nel 22% ispanica. Nel 30% dei soggetti HIV RNA e CD4 avevano valori rispettivamente superiori alle 100.000 copie/mL e inferiori alle 200 cellule/mmc.

I risultati

Al termine delle 96 settimane di studio, la differenza di incidenza cumulativa di VF era del 3.4% (97.5% CI 0.7% e 7.4%) tra ATV/r e RAL, del 5.6% (1.3% e 9.9%) tra DRV/r e RAL e del 2.2% (-6.7% e 2.3%) tra DRV/r e ATV/r. Tutte queste differenze sono tuttavia risultate dentro i margini pre-definiti di equivalenza (figura 1).

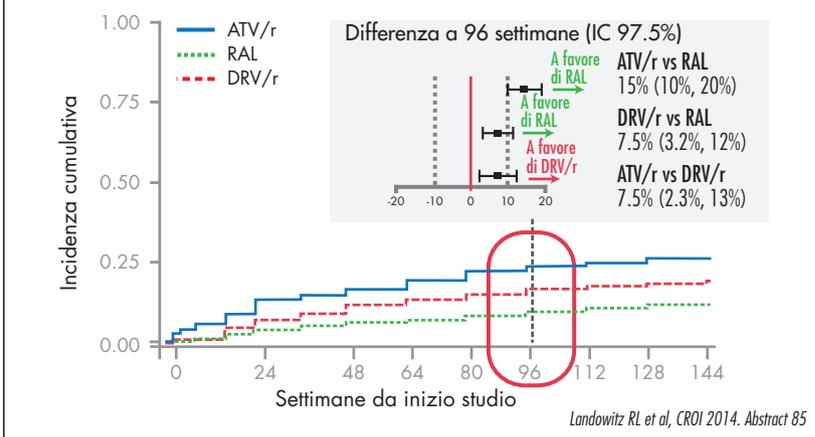
Differentemente, per quanto riguarda l'altro endpoint co-primario (tolerability failure, TF), l'incidenza cumulativa è risultata più elevata nei pazienti randomizzati ad ATV/r rispetto a quelli che assumevano RAL (differenza: 13%; 97.5% C.I. 9.4%

Figura 2. Studio ACTG5257: incidenza cumulativa di fallimento per tollerabilità nei tre bracci di studio



“Raltegravir mostra una migliore performance virologica e di tollerabilità rispetto ai due PI/r”

Figura 3. Studio ACTG5257: incidenza cumulativa di fallimento virologico o per tollerabilità (endpoint composto) nei tre bracci di studio



e 16%) e a quelli che assumevano DRV/r (differenza: 9.2%; 5.5% e 13%) tali da conferire superiorità a RAL e DRV/r nei confronti di ATV/r; nei limiti di equivalenza invece la differenza di incidenza cumulativa di TF tra DRV/r e RAL (3.6%; 1.4% e 5.8%) (figura 2).

Analizzando, infine, l'endpoint composto (VF o TF), emerge una superiorità di RAL sia rispetto ad ATV/r (differenza: 15%; 97.5% CI 10% e 20%) che a DRV/r (differenza: 7.5%; 3.2 e 12%), mentre la comparazione tra i due inibitori delle proteasi definisce una superiorità di DRV/r ri-

spetto ad ATV/r (differenza: 7.5%; 2.3% e 13%) (figura 3).

Il vantaggio di tollerabilità

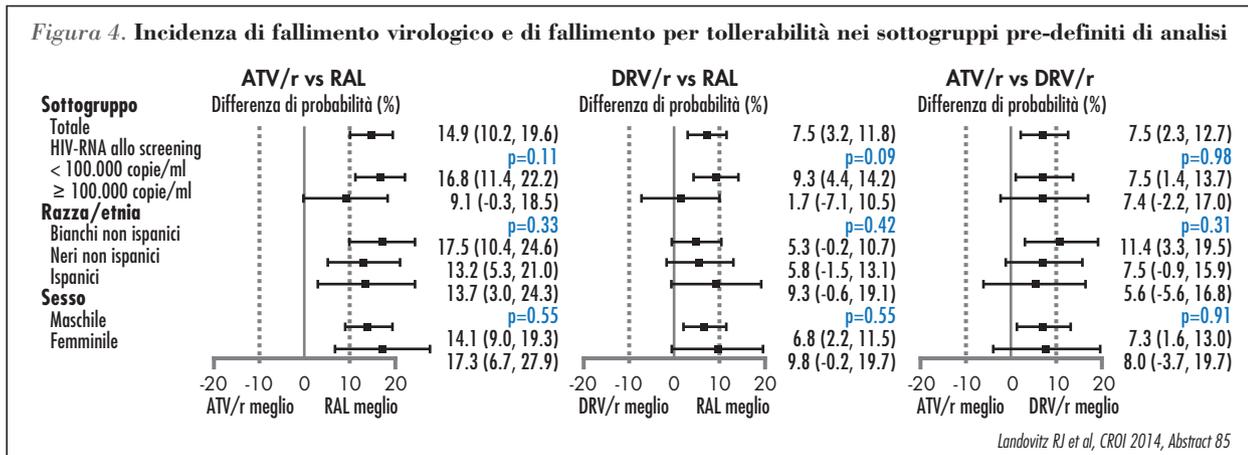
La differenza a favore di RAL nell'endpoint di tollerabilità è stata determinata in particolare, per quanto riguarda ATV/r, dalle interruzioni per iperbilirubinemia (47 nei pazienti che assumevano ATV/r vs 0 in quelli che assumevano RAL) e per eventi gastro-intestinali (27 in ATV/r e 2 in RAL). Nella comparazione tra RAL e DRV/r la differenza era legata a una più elevata incidenza di interruzioni per eventi gastro-intestinali (14 in DRV/r e 2 in RAL).

Complessivamente quindi, RAL ha mostrato, oltre a una migliore performance virologica rispetto ad entrambi i PI/r (non tale però da dimostrare superiorità), una superiore tollerabilità, che ha pesato in modo determinante negli esiti finali dello studio (figura 4).

Il vantaggio di RAL in termini di superiore tollerabilità era implicitamente confermato dall'analisi di sottogruppo per numero di copie virali al baseline. Infatti, nei soggetti con HIV RNA < 100.000 copie/mL prima dell'inizio della terapia, le differenze tra RAL e i due PI/r appaiono più evidenti che nello strato a elevate copie virali (>100.000 copie/mL).

Tale tendenza, come già visto nelle analisi di sottogruppo dello studio STARTMRK tra RAL ed efavirenz (2), avvantaggia il farmaco maggiormente tollerabile nei pazienti in cui il rischio di fallimento virologico è minore, e in cui le differenze di tollerabilità sono più decisive in termini di efficacia.

Figura 4. Incidenza di fallimento virologico e di fallimento per tollerabilità nei sottogruppi pre-definiti di analisi



“Dallo studio ACTG5257 emergono differenze tra regimi antiretrovirali di prima linea raccomandati dalle Linee guida internazionali”

Comparabile, tra i tre bracci, il recupero di cellule CD4 dal baseline (RAL + 288 cellule/mmc; ATV/r + 284 cellule/mmc; DRV/r + 256 cellule/mmc). Bassa complessivamente l'incidenza di resistenza, non superiore al 3% dei soggetti randomizzati (3% RAL; 1.5% ATV/r e < 1.0% DRV/r), con un maggior rischio nei soggetti che assumevano RAL (18 casi di resistenza su 65 in cui era disponibile un'analisi di sequenza genotipica) rispetto a quelli che assumevano ATV/r (9 su 75) e DRV/r (4 su 99), a conferma della migliore barriera genetica degli inibitori delle proteasi rispetto ad altre classi farmacologiche.

Conclusioni

I risultati dello studio A5257 si dimostrano, sia per qualità dello studio che per numerosità della casistica, fondamentali nel cogliere le differenze tra regimi oggi raccomandati in prima linea in tutte le Linee Guida internazionali, e quindi in grado di influenzare nei loro esiti principali, la pratica clinica.

In particolare, i risultati dell'endpoint composito, endpoint non primario ma comunque pre-definito nell'analisi, appaiono mutuare in modo più ravvicinato quello che avviene nella pratica clinica, dove la tollerabilità dei regimi rappresenta il principale determinante

di successo terapeutico nei primi 3 anni dall'inizio della ART (3).

Il vantaggio dimostrato, nello studio in esame, del regime contenente raltegravir, un inibitore delle integrasi, su quelli comprendenti inibitori delle proteasi, rappresenta un ulteriore tassello che va a conferire a questa classe emergente i caratteri di classe dotata di superiore efficacia clinica rispetto alle classi tradizionali, come dimostrato da recenti dati da revisione sistematica di letteratura (4).

Andrea Antinori

Dipartimento Clinico, INMI L. Spallanzani IRCCS, Roma

Riferimenti bibliografici:

- Landovitz RJ, Ribaud HK, Ofofokun I, et al. Efficacy and Tolerability of Atazanavir, Raltegravir, or Darunavir With FTC/Tenofovir: ACTG 5257. 21st Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI 2014). Boston, March 3-6. Abstract 85.
- Rockstroh JK, DeJesus E, Lennox JL, et al. Durable efficacy and safety of raltegravir versus efavirenz when combined with tenofovir/emtricitabine in treatment-naive HIV-1-infected patients: final 5-year results from STARTMRK. J Acquir Immune Defic Syndr 2013; 63(1):77-85.
- Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration (ART-CC). Durability of first ART regimen and risk factors for modification, interruption or death in HIV-positive patients starting ART in Europe and North America 2002-2009. AIDS 2013; 27(5):803-813.
- Lee FJ, Amin 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 2014; 9(5):e97482.

L'utilizzo di lopinavir/r nella donna con HIV durante la gravidanza e il post-parto

Recentemente il Riassunto delle caratteristiche di prodotto (RCP) di lopinavir/r (LPV/r) (1) ha visto un'importante modifica nelle sezioni che riguardano la donna in gravidanza con HIV, con decorrenza 22 maggio 2014.

LPV/r è considerato, nelle Linee guida italiane (2), il PI di prima scelta nel caso di una paziente con HIV in gravidanza, in associazione a due inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTI), ma la RCP non conteneva particolari approfondimenti sull'utilizzo del farmaco nel setting della gravidanza a causa della mancanza di studi adeguati e ben controllati. L'utilizzo del farmaco, dunque, seppur considerato preferito rispetto agli altri, era rimesso all'esperienza clinica del medico e ai risultati sugli animali al fine di caratterizzare la sicurezza per il feto.

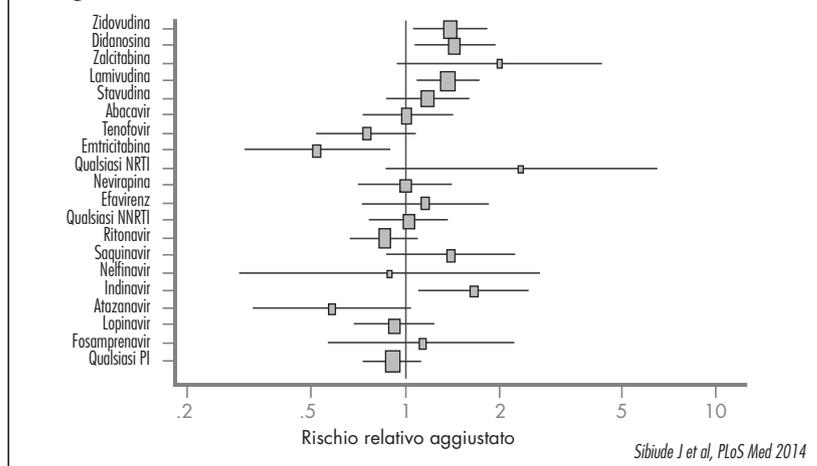
Oggi la scheda tecnica aggiornata integra il messaggio-chiave: "Nessun aggiustamento della dose è richiesto per lopinavir/ritonavir durante la gravidanza e il post-parto"; è stato dunque specificato che non è necessario alcun aggiustamento posologico durante la gravidanza, ossia il dosaggio di LPV/r 400/100 mg BID assicura, per i 9 mesi della sua durata, la persistente soppressione virologica e previene la trasmissione materno-fetale del virus.

L'Antiretroviral Pregnancy Registry

Questa precisazione è confermata dalla valutazione di lopinavir/r in oltre 3000 donne con HIV durante la gravidanza, delle quali 1000 nel primo trimestre.

Nel corso della sorveglianza post-marketing attraverso l'Antiretroviral Pregnancy Registry (APR), istituito dal

Figura 1. Associazione tra difetti alla nascita ed esposizione agli ARV nel primo trimestre



“Non è stata riscontrata associazione tra uso di LPV/r e presenza di difetti alla nascita”

gennaio 1989 negli Stati Uniti (3), non è stato riportato alcun aumento del rischio di difetti alla nascita associati a lopinavir/r tra le oltre 1000 donne esposte durante il primo trimestre. La prevalenza di difetti alla nascita dopo esposizione a lopinavir/r ad ogni trimestre è paragonabile alla prevalenza osservata nella popolazione generale. Tra i casi di esposizione a lopinavir/r durante i primi tre mesi di gravidanza, riportati dall'APR, la prevalenza di difetti alla nascita è stata pari al 2,4% (23 su 960, IC 95% 1.5-3.5%), in confronto ad una prevalenza totale del 2,7% nella popolazione statunitense, come riportato dai Centers for Disease Control (CDC) di Atlanta.

La French Perinatal Cohort

Questi dati hanno trovato una recente e importante conferma anche a livello europeo. Dal French Perinatal Cohort

Study (ANRS C01/C011), che ha arruolato donne con infezione da HIV al momento del parto in 90 centri clinici francesi, emerge il dato secondo cui, su 13.124 bambini nati vivi tra il 1 gennaio 1994 e il 31 dicembre 2010, il 42% è stato esposto agli antiretrovirali nel primo trimestre della gravidanza. Tra i farmaci ARV, non è stata riscontrata alcuna associazione tra presenza di difetti fetali alla nascita e uso di lopinavir o ritonavir (4) (figura 1).

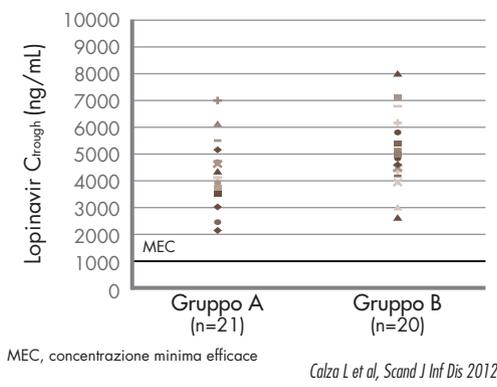
Le conferme della clinica

La non necessità di un aggiustamento della dose durante la gravidanza è sostenuta anche da uno studio italiano, condotto su 41 donne con infezione da HIV, delle quali 21 nel corso del terzo trimestre di gravidanza e 20 non in gravidanza, trattate con lopinavir/r in compresse alla posologia standard (400/100 mg ogni 12 ore).

La concentrazione di valle (C_{trough}) di lopinavir non è diminuita in modo significativo nelle gravide rispetto alle non gravide. In questo studio, dunque, la dose standard della formulazione in compresse di lopinavir/r è risultata appropriata per garantire livelli plasmatici adeguati del PI anche durante il terzo trimestre di gestazione (5) (figura 2 e tabella 1).

In uno studio di farmacocinetica in aperto, 12 donne gravide con HIV che erano a meno di 20 settimane di gestazione e in terapia antiretrovirale di combinazione inizialmente hanno ricevuto lopinavir/r 400 mg/100 mg (due compresse da 200/50 mg) due volte al giorno fino ad un'età gestazionale di 30 settimane. Dopo la 30^a settimana di gestazione, la dose è stata aumentata a 500/125 mg (due compresse da 200/50 mg più una compressa da 100/25 mg) due volte al giorno fino alla seconda settimana dopo il parto. Le concentrazioni plasmatiche di lopinavir sono state misurate in quattro periodi di 12 ore durante il secondo trimestre (20-24 settimane di gestazione), il terzo trimestre prima dell'aumento della dose (30 settimane di gestazione), il terzo trimestre dopo l'aumento della dose (32 settimane di gestazione) e 8 settimane dopo il parto.

Figura 2. Distribuzione della C_{trough} di lopinavir in donne con HIV gravide (a) e non gravide (b)



“Nessun aggiustamento della dose è richiesto per lopinavir/ritonavir durante la gravidanza e il post-parto”

Tabella 1. Concentrazioni di valle di lopinavir e ritonavir in donne con HIV gravide (a) e non gravide (b)

Dati presentati come media geometrica (coefficiente di percentuale di variazione)

Variabile	Lopinavir C_{trough}		p	Ritonavir C_{trough}		p
	Gruppo A	Gruppo B		Gruppo A	Gruppo B	
Totale	4202 (123%)	5098 (147%)	0.25	244 (89%)	289 (112%)	0.41
BMI ≥ 25	3877 (111%)	4561 (129%)	0.37	228 (75%)	249 (92%)	0.32
BMI < 25	4782 (94%)	5344 (81%)	0.46	261 (91%)	304 (127%)	0.55
Albumina ≥ 3.5	4055 (128%)	4718 (114%)	0.21	227 (86%)	264 (95%)	0.28
Albumina < 3.5	4812 (134%)	5413 (116%)	0.39	265 (122%)	306 (118%)	0.39

BMI, body mass index (kg/m^2); albumina, concentrazione plasmatica (g/dl)

Calza L et al, *Scand J Inf Dis* 2012

In conclusione, l'aumento della dose non ha comportato un significativo aumento della concentrazione plasmatica di lopinavir.

Leonardo Calza

Istituto Malattie Infettive,
Policlinico Sant'Orsola - Malpighi,
Bologna

Riferimenti bibliografici:

1. RCP Kaletra-Riassunto delle caratteristiche di prodotto.
2. Linee Guida Italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1-Novembre 2013. Disponibile su http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2074_allegato.pdf. Ultimo accesso in data 3 giugno 2014.
3. The Antiretroviral Pregnancy Registry - interim report, 1 January 1989 through 31 July 2013. Disponibile all'indirizzo: http://www.apregistry.com/forms/interim_report.pdf. Ultimo accesso in data 3 aprile 2014.
4. Sibiude J, Mandelbrot L, Blanche S, et al. Association between Prenatal Exposure to Antiretroviral Therapy and Birth Defects: An Analysis of the French Perinatal Cohort Study (ANRS CO1/CO11). *PLoS Med* 2014; 11(4): e1001635. doi:10.1371/journal.pmed.1001635.
5. Calza L, Manfredi R, Trapani F, et al. Lopinavir/ritonavir trough concentrations with the tablet formulation in HIV-1 infected women during the third trimester of pregnancy. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases* 2012; 44:381-387.



Focus sul nuovo STR con inibitore dell'integrasi nelle strategie di ottimizzazione

Con l'arrivo di elvitegravir/cobicistat/tenofovir/emtricitabina (E/C/F/TDF) abbiamo a disposizione un nuovo regime in un'unica compressa, un innovativo Single Tablet Regimen (STR). E/C/F/TDF è differente rispetto agli altri STR perchè non contiene un inibitore non nucleosidico della trascrittasi inversa (NNRTI).

Il nuovo STR è costituito dall'inibitore della integrasi (elvitegravir) e dal nuovo potenziatore (cobicistat) in associazione al backbone nucleosidico tenofovir/emtricitabina (TDF/FTC); dopo aver dimostrato la sua efficacia e tollerabilità nel paziente naive (1), è stato sperimentato in un setting meno impegnativo dal punto di vista dell'efficacia, ma molto interessante invece per ridurre gli effetti collaterali generati dalle "vecchie classi" di antiretro-

virali e di conseguenza il miglioramento della qualità della vita.

Le Linee Guida italiane lo raccomandano come prima scelta nel paziente naive (A1), con qualsiasi valore di HIV RNA alla diagnosi (2).

Al CROI di Boston sono stati presentati due studi di ottimizzazione terapeutica (3,4), entrambi con lo scopo di verificare se il nuovo STR sia in grado di mantenere l'efficacia e migliorare la sicurezza e le preferenze di terapia anche nel paziente che deve modificare la terapia antiretrovirale (riduzione di compresse, minor impatto dello schema posologico, riduzione di effetti collaterali, etc).

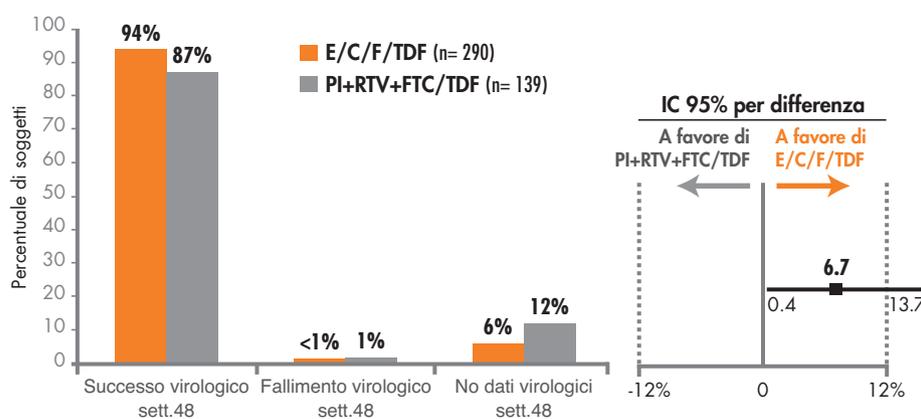
I due studi si differenziavano per il regime di provenienza (PI oppure NNRTI). L'obiettivo primario, comune nei due studi, è di dimostrare la sicu-

rezza di uno switch più conveniente per dosaggio e tollerabilità verso E/C/F/TDF in pazienti stabili, con HIV RNA < 50 copie/ml. In entrambi gli studi i pazienti non avevano pregressi fallimenti a FTC/TDF.

Switch da inibitore della proteasi

Nello studio di ottimizzazione da inibitore della proteasi sono stati inclusi 433 pazienti (40% provenienti da regimi con darunavir/ritonavir e 40% con atazanavir/ritonavir), randomizzati 2:1; 293 hanno modificato la loro terapia, 140 hanno invece mantenuto il loro regime di terapia in corso. Il motivo principale di cambio terapeutico è stato il desiderio di semplificare il regime di terapia antiretrovirale in corso. Il nuovo regime con E/C/F/TDF mantiene l'efficacia virologica, anzi dopo 48 settimane i pazienti con HIV RNA < 50 copie/ml sono il 94% dei casi, verso l'87% dei pazienti che proseguono il PI (figura 1), con una diffe-

Figura 1. Studio STRATEGY - PI. Endpoint primario: HIV-1 RNA < 50 copie/ml



Conta di CD4 (cellule/mm ³)	Basale (media)	Δ Sett. 48 (media)	P (Δ Sett. 48-basale)
E/C/F/TDF	603	+40	<0.001
PI+RTV+FTC/TDF	625	+32	=0.025

Il set completo di analisi ha escluso soggetti con mutazioni escluse secondo protocollo nel genotipo storico e non in terapia con PI alla randomizzazione

Arribas J et al, CROI 2014, #551LB

“Nello switch da PI il nuovo STR E/C/F/TDF mantiene l'efficacia virologica con percentuali di successo anche superiori rispetto ai PI”

“Il nuovo STR dimostra un miglior profilo di tollerabilità, soprattutto metabolica, nello switch da PI”

renza significativa in favore di E/C/F/TDF. In entrambi i due gruppi si osservano solo due casi di fallimento virologico.

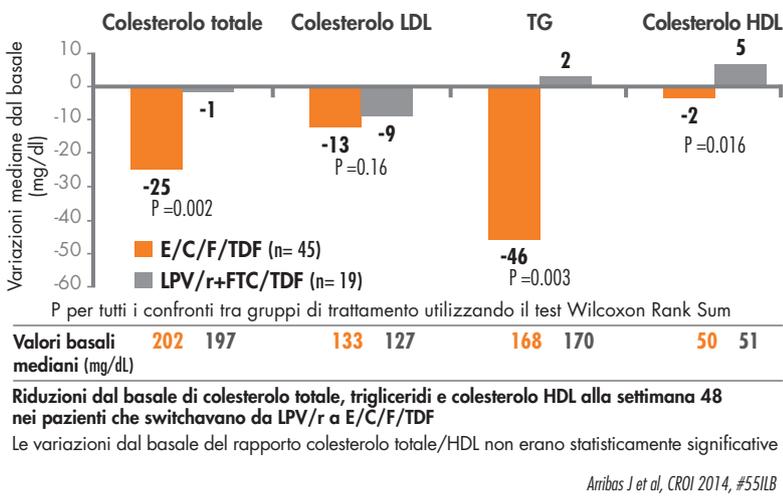
Nessun paziente evidenzia mutazioni di resistenza. In termini di tollerabilità E/C/F/TDF è meglio tollerato, si apprezza la riduzione dei trigliceridi; se il confronto è con lopinavir/ritonavir, l'aspetto metabolico risulta ancora più evidente (netto decremento anche di colesterolo totale e trigliceridi) (figura 2).

Inoltre, nonostante questo fosse un setting di pazienti che generalmente tolleravano il regime a base di boosted PI, con E/C/F/TDF si osserva un decremento del gonfiore addominale e della diarrea.

Switch da NNRTI

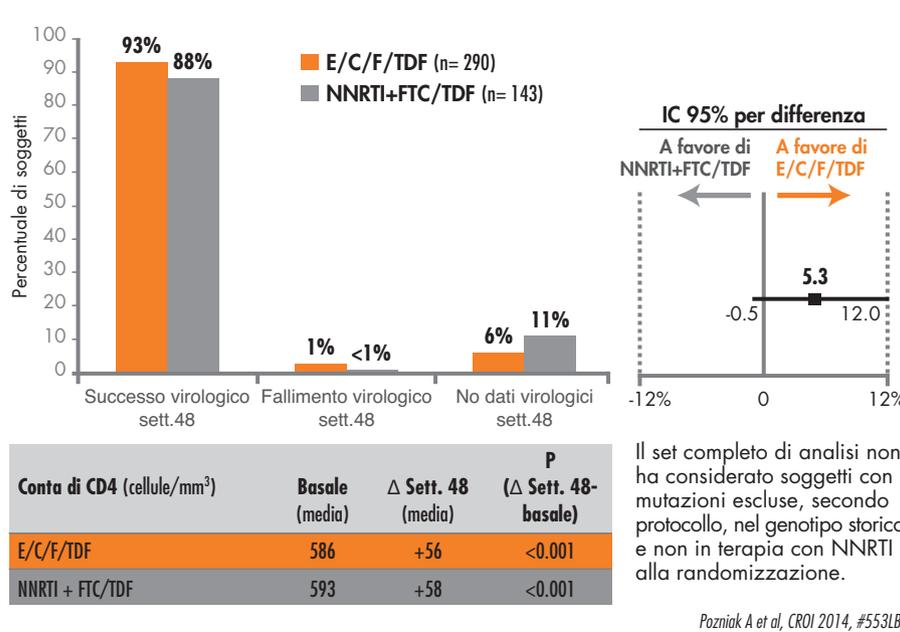
Nello studio di ottimizzazione da NNRTI sono stati arruolati pazienti in terapia con FTC/TDF ed un NNRTI. L'obiettivo primario era di dimostrare la non inferiorità (margine del 12%) dopo 48 settimane di terapia del nuovo regime, obiettivi secondari la sicurezza e la tollerabilità a 48 e 96 settimane.

Figura 2. Studio STRATEGY - PI (sottogruppo lopinavir/r): variazioni dei lipidi a digiuno dal basale alla settimana 48



“Nello switch da NNRTI, il successo virologico di E/C/F/TDF si mantiene alto, 93% vs 88% in chi prosegue l'NNRTI”

Figura 3. Studio STRATEGY - NNRTI. Endpoint principale: HIV-1 RNA < 50 copie/ml

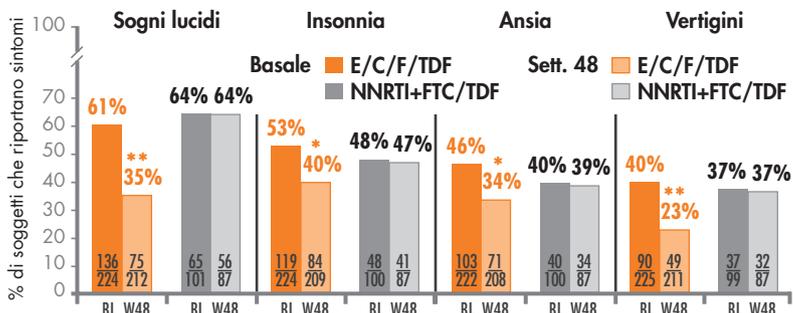


“Nello switch da NNRTI emerge una migliore tollerabilità lipidica e a livello del Sistema Nervoso Centrale”

Sono stati inclusi 434 pazienti, randomizzati 2:1; 291 modificavano la loro terapia con E/C/F/TDF mentre 143 proseguivano FTC/TDF più un NNRTI. Quasi due terzi dei pazienti (74%) provenivano da EFV/FTC/TDF, oltre il 90% dei pazienti cambiava da una prima linea terapeutica. Il successo virologico si è mantenuto alto: 93% dei pazienti che passavano a E/C/F/TDF, 88% nel braccio di controllo (*figura 3*).

Con E/C/F/TDF non sono emerse mutazioni di resistenza, si è osservata una significativa riduzione del colesterolo HDL, ed inoltre si è anche osservato un significativo decremento degli eventi di tipo neuropsichiatrico, rispetto ai pazienti del gruppo di controllo (*figura 4*).

Figura 4. Studio STRATEGY - NNRTI (sottogruppo efavirenz): outcomes riportati dai pazienti



I soggetti che sono passati a E/C/F/TDF da EFV+FTC/TDF avevano

- bassi tassi di sintomi neuropsichiatrici alla settimana 48 in confronto al basale
- punteggi superiori riferiti alla soddisfazione del trattamento alla settimana 24 (media: 21 vs. 14, $p < 0.001$)[^]

* $P < 0.01$ & ** $P < 0.001$ (confronto con basale tra gruppi di trattamento). Riduzione segnalata a settimana 4 e mantenuta per 48 settimane. $P < 0.001$, sogni lucidi e $P < 0.01$, vertigini (confronto delle variazioni dal basale alla settimana 48 tra gruppi di trattamento).

[^] HIV Treatment Satisfaction questionnaire, range di punteggio: -30 - 30.

Pozniak A et al, CROI 2014, #553LB

All'opposto si è osservato nel gruppo di pazienti in E/C/F/TDF un incremento degli episodi di cefalea (di grado lieve-medio), di nausea e di vomito, tutti questi eventi sono però migliorati con il proseguimento della terapia.

Conclusioni

Gli studi clinici presentati offrono una nuova possibilità di ottimizzazione della terapia antiretrovirale con inibi-

tori della integrasi in STR. Il possibile sequenziamento verso un regime basato sull'inibitore della integrasi diventa una opportunità per molti pazienti che non tollerano la terapia in corso, senza per questo dover rinunciare alla compattezza ed all'efficacia.

Antonio Di Biagio

Clinica Malattie Infettive,
IRCCS San Martino - IST, Genova

Riferimenti bibliografici:

1. Zolopa A, Sax PE, DeJesus E, et al. A Randomized Double-Blind Comparison of Coformulated Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate Versus Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate for Initial Treatment of HIV-1 Infection: Analysis of Week 96 Results. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013; 63:96-100.
2. Linee Guida Italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1. Novembre 2013. http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2074_allegato.pdf
3. Arribas, G, Pialoux J, Gathe, et al. Simplification of PI + RTV + FTC/TDF to Elvitegravir/C/F/TDF Maintains HIV Suppression and is Well-Tolerated. *21th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, March 3-6, 2014, Boston (MA) Abstract 551LB.*
4. Pozniak A, Markowitz M, Mills A, et al. Simplification From NNRTI to Elvitegravir/C/F/TDF Maintains HIV Suppression and is Well-Tolerated. *21th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, March 3-6, 2014, Boston (MA) Abstract 553LB.*

CROI 2014: focus sulla gestione delle donne con HIV in gravidanza e sullo studio ACTG 5257

Il rischio di trasmissione verticale dell'infezione da HIV è stato drasticamente ridotto dopo l'introduzione della terapia antiretrovirale combinata (cART), con una significativa caduta dal 15-40% al 2% dei casi.

Alla Retroconference svoltasi quest'anno a Boston sono stati presentati i risultati di alcuni interessanti studi di farmacocinetica condotti in donne in gravidanza.

Un gruppo francese guidato da A. Colbers ha presentato i dati relativi al profilo di farmacocinetica di ATV/r in presenza e/o assenza di tenofovir (TDF). In questo studio, in cui sono state arruolate 103 donne, la concentrazione di ATV/r veniva misurata ad ogni trimestre della gravidanza, al momento del parto e nel post-partum e il target terapeutico era considerato 0.15 mg/L. Dai risultati ottenuti emergeva che le concentrazioni di ATV erano pressoché sovrapponibili nei tre trimestri di gravidanza e i livelli del farmaco risultavano sempre superiori a 0.15 mg/L.

Inoltre si osservava come l'associazione con TDF non determinava modificazioni della concentrazione plasmatica di ATV e non veniva segnalato alcun caso di trasmissione verticale (1).

Lo stesso gruppo di ricercatori ha presentato un secondo lavoro in cui veniva misurata la concentrazione di darunavir/ritonavir (DRV/r) 800/100 in 15 donne in gravidanza. L'analisi veniva effettuata sia al terzo trimestre di gravidanza sia nel post-partum. Dai risultati ottenuti gli autori concludevano che, sebbene non si fosse verificata alcuna trasmissione materno-fetale, la dose di farmaco da

preferire durante la gravidanza è 600/100 due volte al giorno (2).

M. Blonk ha, invece, presentato i dati di farmacocinetica relativi alla concentrazione di raltegravir (RAL) misurata in 14 donne in gravidanza; il target di RAL era considerato di 0.02 mg/L.

L'Autore riscontrava una riduzione della concentrazione del farmaco durante il terzo trimestre di gravidanza che tuttavia rimaneva al di sopra della soglia terapeutica; riportava, inoltre, una intervariabilità individuale della concentrazione del farmaco. Nonostante ciò, anche in questo studio non veniva evidenziata alcuna trasmissione verticale dell'in-

fezione (3) (tabella 1).

Questi tre lavori di farmacocinetica effettuati su donne in gravidanza pongono in risalto la sicurezza che le tre molecole studiate hanno nel bloccare la trasmissione verticale; tuttavia evidenziano anche che l'assunzione di ATV, che rimane a concentrazioni ottimali nella posologia "once daily", offre maggiori opportunità di scelta terapeutica.

Lo studio ACTG 5257

Il network AIDS Clinical Trial Group (ACTG) ha condotto uno studio randomizzato a tre bracci che includeva 1809 pazienti con HIV naive al tratta-

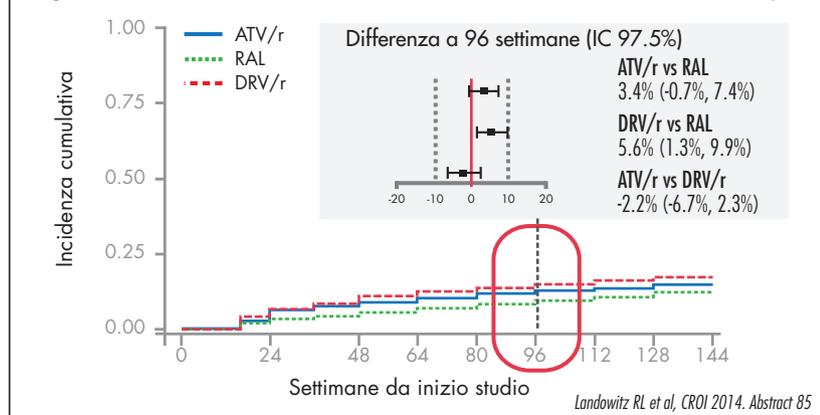
Tabella 1. Dati PK relativi alla concentrazione dei farmaci in gravidanza

	Atazanavir	Darunavir	Raltegravir
Target	>0.15 mg/L*	0.63 mg/L [^]	>0.02 mg/L [§]

* Target 0.15 mg/L; [^] Target 0.55 mg/L; [§] Target 0.02 mg/L

“ATV, che rimane a concentrazioni ottimali nella posologia QD, offre più opportunità di scelta in gravidanza”

Figura 1. Studio ACTG5257: incidenza cumulativa di fallimento virologico



Landowitz RL et al, CROI 2014. Abstract 85

mento antiretrovirale per confrontare efficacia virologica e tollerabilità di RAL, ATV/r e DRV/r (ovvero i tre regimi approvati nelle scelte di terapia di prima linea) (4). I pazienti arruolati sono stati stratificati considerando il valore di HIV RNA basale maggiore o minore di 100.000 copie/ml e seguiti per un follow-up di 96 settimane.

L'analisi a 96 settimane per il fallimento virologico dimostrava che i regimi confrontati erano equivalenti. Anche l'analisi ITT, che includeva i cambi di terapia ammessi nel protocollo, evidenziava una risposta virologica sovrapponibile a 96 e 144 settimane di tutti e tre i regimi utilizzati. Per quanto concerne il fallimento per la tollerabilità veniva osservata una maggiore incidenza di fallimento nel braccio con ATV/r rispetto a RAL o DRV/r (figura 1).

Tale dato è in gran parte attribuito all'incremento della bilirubina e alla possibilità che il paziente aveva di cambiare la terapia.

L'analisi del genotipo nella popolazione con fallimento virologico evidenziava un incremento delle resistenze nel braccio di RAL dove il 3% dei pazienti aveva più di una mutazione; viceversa nel braccio con ATV/r 1,5%

Tabella 2. Mutazioni riscontrate nei pazienti con fallimento virologico

ATV/r	RAL	DRV/r
75/94 FV ^o	65/85 FV ^o	99/115 FV ^o
5 M184V	7M184V	3M184V
1 RAL	1 RAL	1 RAL
	7 RAL + M184V	
	3 RAL + M184V + K65R	

^o Fallimento virologico (FV)

dei pazienti sviluppava mutazioni di resistenza mentre in quello di DRV/r meno dell'1% (tabella 2).

Relativamente alla risposta immunitaria veniva osservato che l'incremento del numero dei linfociti T CD4 era pressoché sovrapponibile nei tre regimi analizzati. Viceversa, considerando l'endpoint combinato di efficacia e tollerabilità, dai dati emerge la superiorità di RAL vs ATV e DRV. I dati ottenuti da questo trial clinico sottolineano che i regimi terapeutici che abbiamo a disposizione sono sovrapponibili sia per efficacia virologica che immunologica.

Nei pazienti con fallimento virologico il riscontro di un maggiore numero di mutazioni nel braccio di RAL rispetto ai bracci di ATV/r e DRV/r conferma la maggiore sicurezza a prescrivere gli inibitori della proteasi nei pazienti

naive di cui non è nota l'aderenza. Inoltre dai risultati ottenuti dal trial ACTG 5257 si evince che ATV/r è un farmaco con efficacia virologica documentata nel paziente naive sovrapponibile a RAL e DRV/r ma che in considerazione della semplicità di somministrazione ovvero il basso numero di compresse e la posologia "once daily" rientra sicuramente nei regimi di ottimizzazione della terapia come indicato dalle Linee guida italiane (5) e internazionali (6). Infine la disponibilità di diverse opzioni terapeutiche aiuta il clinico a personalizzare la terapia.

“I risultati dello studio ACTG 5257 mostrano l'efficacia virologica di ATV/r nel paziente naive”

Gabriella d'Ettore

Dipartimento di Sanità Pubblica
e Malattie Infettive

Università di Roma "Sapienza",
Azienda Policlinico Umberto I, Roma

Riferimenti bibliografici:

1. Colbers A, et al. Effective exposure to atazanavir during pregnancy regardless of tenofovir us. *CROI 2014*, # 892.
2. Colbers A, et al. Low darunavir exposure during pregnancy with 800/100 mg darunavir/r QD dosing. *CROI 2014*, # 887.
3. Blonk M, et al. A comparison of the pharmacokinetics of raltegravir during pregnancy and postpartum, *CROI 2014*, # 890.
4. Landovitz RL, et al. Efficacy and Tolerability of Atazanavir, Raltegravir, or Darunavir With FTC/Tenofovir: ACTG 5257. *CROI 2014*. *CROI. March 3-6, 2014. Boston. Abstract 85*.
5. Linee Guida Italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1-Novembre 2013. Disponibile su http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2074_allegato.pdf. Ultimo accesso in data 6 giugno 2014.
6. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. Disponibile su <http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>. Ultimo accesso in data 6 giugno 2014.

STRIBILD® 

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



EVIPLERA®

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

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

abbvie

 Bristol-Myers Squibb

 GILEAD

 MSD

 ViiV
Healthcare