

# Viremia residua e SVR in due pazienti con coinfezione da HIV-HCV

## Residual viremia and SVR in two HIV-HCV coinfecting patients

Carlo Magni<sup>1</sup>, Matteo Bolis<sup>1</sup>, Guido Gubertini<sup>1</sup>, Simona Landonio<sup>1</sup>, Valeria Micheli<sup>2</sup>, Fosca Niero<sup>1</sup>, Monica Schiavini<sup>1</sup>, Giuliano Rizzardini<sup>1</sup>

<sup>1</sup> I Divisione di Malattie Infettive, ASST Fatebenefratelli-Sacco, Milano; <sup>2</sup> UO Microbiologia, ASST Fatebenefratelli-Sacco, Milano

**Autore per la corrispondenza:**

**Magni Carlo**  
ASST Fatebenefratelli-Sacco  
1a Divisione Malattie Infettive  
via Giovambattista Grassi 74  
20157, Milano  
T. +390239042476  
[magni.carlo@asst-fbf-sacco.it](mailto:magni.carlo@asst-fbf-sacco.it)

**Keywords:**  
Hepatitis C; HCV-RNA; direct acting antiviral; residual viremia; SVR

JHA 2016; 1(1): 41-43

DOI: 10.19198/JHA31410

### Riassunto

Descriviamo i casi di due pazienti con coinfezione da HCV-HIV, trattati con DAA (Direct Acting Antivirals), che hanno ottenuto SVR (Sustained Virological Response) malgrado l'evidenza di viremia residua al termine del trattamento.

### Abstract

*We report two cases of HCV-HIV co-infected patients, treated with Direct Acting Antivirals (DAAs), who obtained sustained virological response (SVR) despite detectable HCV-RNA at the end of treatment.*

### Introduzione

L'introduzione dei nuovi farmaci antivirali (DAAs) nell'armamentario terapeutico ha rappresentato una svolta epocale nel campo dell'infezione da HCV, e ciò ha forse un significato ancora maggiore nei pazienti affetti da concomitante infezione da HIV, i quali presentano una più rapida progressione della malattia epatica e che, a fronte della stabilizzazione della malattia da HIV con le terapie antiretrovirali croniche (HAART), hanno visto la loro prognosi a lungo termine inficiata dalla concomitante infezione con HCV (1,2). L'efficacia dei DAAs si esprime non solo negli evidenti e altissimi tassi virologici di risposta (sustained virological response, SVR), ma anche nell'ottenimento della stessa persino in casi in cui HCV-RNA al termine del trattamento è ancora rilevabile, come nei due casi che qui descriviamo.

### Caso 1.

Paziente femmina di anni 49, sieropositiva per infezione da HIV dal 1994, seguita presso il nostro Centro dal 1998. In terapia antiretrovirale stabile con tenofovir, emtricitabina e rilpivirina, con livelli di CD4 pari a 909 cellule/mm<sup>3</sup> (45.3%) e viremia (HIV-RNA) stabilmente soppressa. Per il rifiuto della paziente di effettuare trattamento con interferone, non era mai stata considerata terapia per l'epatopatia cronica da HCV concomitante (genotipo 4). Al controllo della elastometria epatica mediante

Fibroscan del giugno 2015, si evidenziava stiffness di 10.1 Kpa, con conseguente indicazione a trattamento come da criteri AIFA. Per l'interazione tra terapia antiretrovirale e altri DAAs, si decideva l'inizio di trattamento con ledipasvir/sofosbuvir e ribavirina, a dose aggiustata secondo il peso corporeo (1000 mg/die), proseguita per 12 settimane. L'andamento virologico è stato il seguente:

- baseline: 879188 UI/ml
- week 1: 1418 UI/ml
- week 2: 873 UI/ml
- week 4: 371 UI/ml
- week 8: 30 UI/ml
- week 12: <12 UI/ml rilevato

Nel dubbio di errata genotipizzazione antecedente, visto l'andamento virologico di lento decremento, è stata effettuata la ripetizione del test genotipico sul campione di siero del baseline, che ha confermato l'infezione da HCV-4.

HCV-RNA è risultato <12 UI/ml non rilevato sia a 4 che a 12 settimane dopo la fine del trattamento, potendo così deporre per SVR.

### Caso 2.

Paziente femmina di anni 56, sieropositiva per infezione da HIV dal 1994, seguita presso il nostro Centro dal 2008. In terapia antiretrovirale con darunavir/ritonavir QD e raltegravir, con livelli di CD4 pari a 836 cellule/mm<sup>3</sup> (38.0%) e viremia soppressa stabilmente. Per concomitante coin-

fezione con HCV (genotipo 4), dall' ottobre 2011 al gennaio 2012 la paziente era stata trattata con PEG-IFN-alfa-2b e ribavirina, senza alcuna risposta virologica. Fibroscan eseguito a inizio 2015 ha mostrato stiffness di 11.8 Kpa, pari a F3. Vista l' indicazione AIFA a DAAs, si iniziava il trattamento con ombitasvir, paritaprevir\ritonavir e ribavirina, aggiustata secondo il peso corporeo (1000 mg\die), proseguito per 12 settimane.

L' andamento virologico è stato il seguente:

- baseline: 3855421 UI\ml
- week 1 : 11984 UI\ml
- week 2: 4506 UI\ml
- week 4: 782 UI\ml
- week 8: 59 UI\ml
- week 12: 25 UI\ml

Anche in questa paziente, visto l'andamento virologico apparentemente insoddisfacente del primo mese di trattamento, è stata ripetuta la genotipizzazione sul campione di siero del baseline, che ha confermato la presenza di HCV-4.

HCV-RNA a 4 e 12 settimane dopo la fine del trattamento è risultato < 12 UI\ml non rilevato: anche in questo caso si tratta di SVR.

## Conclusioni

Il raggiungimento di SVR malgrado l'evidenza di HCV-RNA rilevabile al termine del trattamento rappresenta uno degli aspetti più affascinanti e sorprendenti del trattamento dell' infezione da HCV con i DAAs. Nell' epoca del trattamento con interferon-alfa, anche in associazione con i primi inibitori di proteasi (boceprevir e telaprevir), il ruolo della determinazione di HCV-RNA era decisivo per programmare la continuazione o la sospensione del trattamento, mediante l'identificazione delle cosiddette stopping rules, momenti temporali ben definiti, nei quali la positività di HCV-RNA determinava ineluttabilmente l'interruzione della terapia, in quanto la probabilità di raggiungere SVR veniva considerata sostanzialmente nulle. Allo stesso modo, in tale epoca, la positività di HCV-RNA al termine del trattamento significava automaticamente la mancata risposta al trattamento, con successivo e franco relapse virologico in tutti i casi. Con i nuovi DAAs, lo scenario è radicalmente cambiato. In primo luogo non esistono più stopping rules: la terapia viene inevitabilmente portata a termine, fatto salvo il caso, peraltro rarissimo, di risalita dei livelli di HCV-RNA durante il trattamento, come da fallimento virologico. In secondo luogo, l'esito del trattamento non si basa più sulla

rilevabilità o meno di HCV-RNA a termine di terapia: anche con viremia rilevabile o quantificabile, un paziente può facilmente raggiungere SVR.

Il significato della viremia residua a fine trattamento è ancora oggetto di discussione (3). Nella nostra casistica (558 pazienti al 14 aprile 2016) tutti i pazienti che hanno terminato il trattamento con DAAs con HCV-RNA rilevabile, tranne uno (paziente cirrotico di genotipo 2, trattato con sofosbuvir e ribavirina, con interruzione della terapia a 12 settimane per severa anemia insensibile a EPO in cardiopatico noto, HCV-RNA NR alla settimana 8, <12 rilevato all'interruzione di trattamento, successiva evidenza di relapse), hanno poi ottenuto SVR, indipendentemente dal tipo di combinazione utilizzato. Sono state poste diverse ipotesi per tentare di spiegare tale fenomeno. Una di queste ipotizza che livelli di viremia così bassi permettano comunque al sistema immunitario del paziente di intervenire dopo il termine del trattamento antivirale e di debellare l'infezione da HCV; ciò troverebbe conferma nelle recenti evidenze scientifiche circa il potenziamento della risposta immunitaria nei soggetti che raggiungono SVR (4-6). Una seconda ipotesi è invece che la rilevabilità di HCV-RNA non corrisponda precisamente a virus vitale residuo, ma a particelle virali prive di ruolo infettivo (7).

Nei due casi riportati, l'ottenimento di SVR malgrado viremia residua a fine trattamento si verifica per di più in pazienti affetti da infezione da HIV. Malgrado entrambi presentassero discrete conte di linfociti CD4+, sono comunque pazienti affetti da immunodepressione, il che rende il risultato virologico finale ancor più inaspettato.

## Ringraziamenti

L'Autore desidera ringraziare il personale infermieristico dell' ambulatorio di Malattie Infettive, la cui collaborazione nella attuale gestione dei pazienti in trattamento con DAAs, sottoposti a plurimi controlli clinici e ematochimici, è di fondamentale utilità e importanza per il clinico.

Grazie dunque a: Lorena Confalonieri, Fausto Barzaghi, Ornella Boccassini, Gabriella Boreggio, Laura Castagnoli, Grazia Giusti, Caterina Impagnatiello, Lara Molinari, Michela Pellegrini, Emanuela Simioni, Maria Tanzilli. Per gli stessi motivi, grazie anche al Dr. Davide Minisci. ■

**BIBLIOGRAFIA**

1. Lo Re V, Kallan MJ, Tate JP, et al. *Hepatic decompensation in antiretroviral-treated patients co-infected with HIV and hepatitis C virus compared with hepatitis C virus-moninfected patients: a cohort study.* Ann Intern Med 2014; 160: 369-79.
2. Kirk GD, Mehta SH, Astemborski J, et al. *HIV, age, and the severity of the hepatitis C virus-related liver diseases: a cohort study.* Ann Intern Med 2013; 158: 658-66.
3. Sidartan S, Kohli A, Sims Z, et al. *Utility of hepatitis C viral load monitoring on direct-acting antiviral therapy.* CID 2015; 60: 1743-51.
4. Meissner EG, Wu D, Osinusi A, et al. *Endogenous intrahepatic IFNs and association with IFN-free HCV treatment outcome.* J Clin Invest 2014; 124: 3352-63.
5. Odigie M, Osinusi A, Barrett L, et al. *Interleukin-23 promotes interferon-alpha responsiveness in hepatitis C virus/HIV-coinfected patients.* AIDS Res Hum Retrovirus 2014; 30: 775-82.
6. Barrett L, Shivasabesan G, Wang C, et al. *Altered HCV specific T cell immunity very early in interferon free HCV DAA therapy.* In: 48th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver, April, 2013.
7. McGivern DR, Masaki T, Williford S, et al. *Kinetic analyses reveal potent and early blockade of hepatitis C virus assembly by NSSA inhibitors.* Gastroenterology 2014; 147: 453-62e7.