

# JHA

## Journal of HIV and Ageing

Poste Italiane S.p.A. - Spedizione in Abbonamento Postale 70% - LO/MI

- Pag 1 | Il trattamento della epatite C nel paziente HIV-positivo: le peculiarità di un grande successo.  
| *Paolo Bonfanti*
- Pag 3 | Trattamento con antivirali ad azione diretta (DAAs) in pazienti monoinfetti e coinfetti HIV-HCV: l'esperienza del Progetto SCOLTA  
| *Barbara Menzaghi*
- Pag 10 | La steatosi epatica non alcolica in HIV: una revisione critica della letteratura.  
| *Nicola Squillace*
- Pag 17 | La polipharmacy nel paziente con infezione da HIV: l'esperienza dell'ambulatorio GAP  
| *Cristina Gervasoni*
- Pag 26 | Gli studi di coorte: pro e contro.  
| *Elena Ricci*

Rivista Scientifica Trimestrale

2018 marzo

[www.jhamagazine.net](http://www.jhamagazine.net)

1

# JHA

## Journal of HIV and Ageing

RIVISTA SCIENTIFICA TRIMESTRALE  
2018 Volume 3 – Numero 1 - marzo 2018

### Editors-in-chief (Executive Editors)

Paolo Bonfanti, Lecco  
Antonio Di Biagio, Genova  
Paolo Maggi, Bari  
Giuseppe De Socio, Perugia  
Giordano Madeddu, Sassari

### Associate Editors

Benedetto Maurizio Celesia, Catania  
Giancarlo Orofino, Torino  
Canio Martinelli, Firenze  
Barbara Menzaghi, Busto Arsizio (VA)  
Laura Ambra Nicolini, Genova  
Giustino Parruti, Pescara  
Tiziana Quirino, Milano  
Nicola Squillace, Monza  
Francesca Vichi, Firenze

### Editorial Committee

Andrea Antinori, Roma  
Stefano Bonora, Torino  
Anna Maria Cattelan, Padova  
Paola Cinque, Milano  
Simona Di Giambenedetto, Roma  
Cristina Gervasoni, Milano  
Giuseppe Nunnari, Catania  
Massimo Puoti, Milano  
Teresa Bini, Milano  
Michele Bombelli, Monza  
Davide Croce, Castellanza  
Leonardo Calza, Bologna  
Andrea Gori, Monza  
Stefano Mora, Milano  
Giuliano Rizzardini, Milano  
Vincenzo Montinaro, Bari

### Editorial coordinator

Elena Ricci, Milano

### Graphic designer

Andrea Benzoni, Varese

### Editor

Peperosso srl  
Viale Monte Santo 1/3  
20100 Milano  
www.peperosso.it  
formazione@peperosso.it  
T. +39.02.74281173  
F. +39.02.29510473

### Managing Director

Roberto Maestri

### Editorial Coordinator

Lorenza Gulli

### Graphic

Concreo Srl, Varese

### Printing

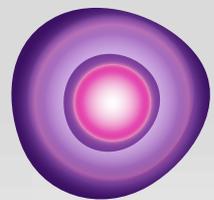
AGF Spa - Sesto Ulteriano (MI)



ACID FREE

Pubblicazione registrata  
presso il Tribunale di Milano  
n. 314 del 17.11.2015  
Sped. in abb. Postale 70% - LO/MI

ISSN 2499-3638  
Journal of HIV and ageing



# Triumeq<sup>®</sup> ▼

dolutegravir/abacavir/  
lamivudina



Classe di rimborsabilità: H - Prezzo Ex-Factory (Iva Esclusa) 718,00\* € - Regime di dispensazione: medicinale soggetto a prescrizione limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti - infettivologo (RNRL)  
\*Sono fatte salve eventuali riduzioni e/o modifiche di prezzo imposte autoritariamente dall'Autorità Sanitaria competente  
Si sottolinea l'importanza di segnalare tutte le sospette reazioni avverse ad un medicinale/vaccino.  
Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sito web dell'Agenzia Italiana del Farmaco:  
<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>.

Depositato presso Agenzia Italiana del Farmaco in data: 16/02/2016 - Cod. ZINC: ITA/TRIM/0023/16



**ViiV**  
Healthcare

# Il trattamento della epatite C nel paziente HIV-positivo: le peculiarità di un grande successo

## Treatment of hepatitis C in HIV-positive patients: some features of a great success

**Paolo Bonfanti**

Unità Operativa Complessa di Malattie Infettive, Ospedale Alessandro Manzoni, Azienda Socio Sanitaria Territoriale di Lecco

Nell'era della terapia antiretrovirale altamente efficace, la malattia epatica allo stadio terminale rimane una delle principali cause di morte tra i pazienti con infezione da HIV e coinfezione da HCV (1,2). Le conseguenze dell'infezione da virus dell'epatite C nei pazienti HIV-positivi, in particolare tra quelli con un grado di immunodeficienza più avanzata, sono rilevanti e comprendono una progressione della malattia epatica più rapida, una più alta incidenza di malattia epatica allo stadio terminale e una aspettativa di vita più breve dopo scompenso epatico (3-5).

Da queste premesse si capisce la grande importanza di una terapia estremamente efficace e con un alto livello di tollerabilità, come quella introdotta dall'avvento dei nuovi farmaci ad azione antivirale diretta (DAAs) che hanno aperto la possibilità della eradicazione della infezione da HCV.

Vi sono, a questo proposito, due risultati ottenuti utilizzando questi farmaci nella popolazione HIV-positiva, che sono in parte sorprendenti e inattesi. Il primo è relativo all'efficacia in termini di risposta virologica sostenuta a 12 settimane (SVR12), sostanzialmente equiparabile nella popolazione mono-infetta e in quella con coinfezione HIV/HCV. Infatti i pazienti coinfezati avevano tradizionalmente tassi di risposta più bassi al trattamento con peginterferone e ribavirina rispetto agli individui senza infezione da HIV. Viceversa, numerosi studi hanno dimostrato un'efficacia dei regimi antivirali contenenti DAAs paragonabile a quello osservata nei pazienti monoinfezati (6-9). Pertanto, i risultati di studi su nuovi regimi a base di antivirali ad azione di-

retta, ottenuti in pazienti con sola infezione da HCV, possono essere estrapolati per valutare la possibile efficacia nei pazienti coinfezati HIV/HCV. Il secondo aspetto di rilievo osservato con l'utilizzo dei farmaci DAAs nei pazienti HIV-positivi è la sovrapposibilità dei tassi di SVR12 ottenuti nei trials clinici e negli studi di "real world", come ben dimostrato dal lavoro di Barbara Menzaghi pubblicato su questo numero di JHA (10). Tale dato non deve apparire scontato, se consideriamo ad esempio la discrepanza esistente, nel campo della terapia antiretrovirale, tra i risultati ottenuti in termini di successo virologico tra gli studi clinici e gli studi osservazionali (11).

La possibilità di eradicare la malattia da HCV nei soggetti HIV-positivi è da considerarsi quindi un grande successo, anche se le caratteristiche peculiari di questa popolazione richiedono un approccio specifico. I pazienti devono essere infatti monitorati per quanto riguarda l'aderenza e gli effetti collaterali. Occorre inoltre considerare il rischio di interazioni farmacologiche tra farmaci antiretrovirali e DAAs che rimane un problema di gestione importante, unico per i pazienti coinfezati con HIV/HCV: in molti casi occorre ottimizzare il trattamento antiretrovirale per prevenire possibili interazioni. Infine le co-morbidità, le malattie psichiatriche e la dipendenza da sostanze di abuso possono complicare l'erogazione delle cure a questa complessa popolazione di pazienti, anche se programmi che prevedano un'assistenza psichiatrica e la stabilizzazione delle dipendenze possono consentire con successo il trattamento.

**Autore per la corrispondenza:**

**Paolo Bonfanti**  
Unità Operativa Complessa di Malattie Infettive  
ASST di Lecco, Ospedale Alessandro Manzoni  
Via dell'Eremo 9/11, 23900 Lecco  
[pa.bonfanti@asst-lecco.it](mailto:pa.bonfanti@asst-lecco.it)

**Keywords:**  
HIV, HCV, DAAs, Cohort Studies

**Potenziali conflitti di interesse:**  
nessuno.

JHA 2018; 3(1): 1-2

DOI: 10.19198/JHA31442

**BIBLIOGRAFIA**

1. Weber R, Sabin CA, Friis-Møller N, et al. *Liver-related deaths in persons infected with the human immunodeficiency virus: the D: A: D study*. Arch Intern Med 2006; 166: 1632-41.
2. Smith CJ, Ryom L, Weber R, et al. *Trends in underlying causes of death in people with HIV from 1999 to 2011 (D: A: D): a multicohort collaboration*. Lancet 2014; 384: 241-48.
3. Kirk GD, Mehta SH, Astemborski J, et al. *HIV, age, and the severity of hepatitis C virus-related liver disease: a cohort study*. Ann Intern Med 2013; 158: 658-66.
4. Goedert JJ, Eyster ME, Lederman MM, et al. *End-stage liver disease in persons with hemophilia and transfusion-associated infections*. Blood 2002; 100: 1584-9.
5. Vogel M, Page E, Boesecke C, et al. *Liver fibrosis progression after acute hepatitis C virus infection in HIV-positive individuals*. Clin Infect Dis 2012; 54: 556-9.
6. Sulkowski MS, Naggie S, Lalezari J, et al. *Sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C in patients with HIV coinfection*. JAMA 2014; 312: 353-61.
7. Osinusi A, Townsend K, Kohli A, et al. *Virologic response following combined ledipasvir and sofosbuvir administration in patients with HCV genotype 1 and HIV co-infection*. JAMA 2015; 313: 1232-9.
8. Molina JM, Orkin C, Iser DM, et al. *Sofosbuvir plus ribavirin for treatment of hepatitis C virus in patients co-infected with HIV (PHOTON-2): a multicentre, open-label, non-randomised, phase 3 study*. Lancet 2015; 385: 1098-106.
9. Bhattacharya D, Belperio PS, Shahoumian TA, et al. *Effectiveness of All-Oral Antiviral Regimens in 996 Human Immunodeficiency Virus/Hepatitis C Virus Genotype 1-Coinfected Patients Treated in Routine Practice*. Clin Infect Dis 2017; 64: 1711-20.
10. Menzaghi B, Quirino T. *Treatment with directly acting antivirals (DAAs) in HCV monoinfected and HIV-HCV coinfecting patients: the experience of the SCOLTA Project*. JHA 2018; 3: 3-9.
11. D'Arminio Monforte A, Cozzi-Lepri A, Maggiolo F, et al. *Response to First-Line Ritonavir-Boosted Protease Inhibitors (PI/r)-Based Regimens in HIV Positive Patients Presenting to Care with Low CD4 Counts: Data from the IcoNa Foundation Cohort*. PLoS One 2016 Jun 27; 11: e0156360.

# Trattamento con antivirali ad azione diretta (DAAs) in pazienti monoinfetti e coinfecti HIV-HCV: l'esperienza del Progetto SCOLTA

## Treatment with directly acting antivirals (DAAs) in HCV monoinfected and HIV-HCV coinfecting patients: the experience of the SCOLTA Project

**Barbara Menzaghi, Tiziana Quirino**

ASST Valle Olona U.O. Malattie Infettive, Busto Arsizio (Va)

### Riassunto

L'infezione da HCV è presente in circa 170 milioni di pazienti nel mondo e circa il 20-30% dei pazienti sviluppa nel tempo cirrosi o epatocarcinoma (HCC). L'utilizzo dei farmaci antivirali diretti contro specifiche funzioni del virus (DAAs) ha consentito la guarigione della malattia in una percentuale di pazienti superiore a 90%. La coinfezione HIV/HCV interessa circa 2,2 milioni di soggetti e rappresenta un fattore prognostico sfavorevole di evoluzione di entrambe le infezioni. Obiettivo dello studio è verificare l'efficacia e la tollerabilità del trattamento con DAA's nella pratica clinica, confrontando i risultati ottenuti in pazienti HCV monoinfetti e con coinfezione HCV/HIV. Nell'ambito del Progetto SCOLTA, è stata attivata una coorte che ha arruolato 1152 pazienti monoinfetti e coinfecti in trattamento con DAAs; di questi 782 (67,9%) monoinfetti per HCV e 370 (32,1%) con coinfezione HCV/HIV. Il 93% dei pazienti ha raggiunto SVR 12. In 13 pazienti (1,1%) si è verificato fallimento, in 47 (4,1%) relapse e 11 (1%) pazienti hanno interrotto la terapia.

Non si sono avute differenze significative nella SVR in relazione al grado di fibrosi, alle settimane di trattamento e ai differenti genotipi. La co-infezione da HIV non è stata associata ad un peggiore risultato virologico.

In conclusione, l'utilizzo dei DAAs in pazienti monoinfetti e coinfecti HCV/HIV che presentavano nella maggior parte dei casi epatopatia avanzata è risultato sicuro ed altamente efficace e non ha mostrato differenze nei due gruppi trattati.

### Abstract

*HCV infection affects around 170 million people around the world. About 20-30% of patients develop cirrhosis or hepatocellular carcinoma (HCC) over time. The use of direct-acting antivirals (DAAs) has allowed over 90% of patients to be cured. HIV/HCV coinfection concerns around 2.2 million subjects and represents an unfavorable prognostic factor in the evolution of both infections.*

*The aim of this study is to verify the efficacy and tolerability of DAAs in clinical practice, comparing results obtained among HCV-monoinfected and HIV/HCV-coinfecting subjects. As part of the SCOLTA Project, we set up a cohort of 1152 monoinfected and coinfecting subjects treated with DAAs. Of these subjects, 782 (67.9%) were HCV-monoinfected and 370 (32.1%) were HIV/HCV-coinfecting. Overall, 93% of subjects reached SVR12. We observed a virologic failure in 13 patients (1.1%), a relapse in 47 patients (4.1%), while 11 subjects (1%) discontinued treatment. There were no significant differences in SVR rates with respect to fibrosis degree, treatment duration or different genotypes. HIV/HCV coinfection was not associated with a worse virologic outcome.*

*In conclusion, the use of DAAs in HCV-monoinfected and HIV/HCV-coinfecting subjects proved to be safe and highly effective despite most patients presenting with evidence of advanced liver fibrosis.*

*As for safety and tolerability, no significant differences were noted between the two treated groups.*

### Autore

per la corrispondenza:

**Barbara Menzaghi**

ASST Valle Olona - U.O. Malattie Infettive  
P.le Solaro 3, Busto Arsizio (Va)

barbara.menzaghi@asst-valle-olona.it

### Keywords:

HIV infection;  
HCV infection; Directly acting antivirals (DAAs);  
HIV-HCV coinfection;  
Sustained virologic response (SVR)

**Potenziali conflitti di interesse:** nessuno

JHA 2018; 3(1): 3-9

DOI: 10.19198/JHA31443

### Introduzione

L'infezione da HCV è presente in circa 170 milioni di pazienti nel mondo ed è la più comune causa di epatopatia cronica (1-2); circa il 20-30% dei pazienti con infezione da HCV sviluppa nel tempo cirrosi o epatocarcinoma (HCC).

Nella malattia cronica da HCV l'obiettivo della terapia antivirale è l'eliminazione persistente del virus

dall'organismo del paziente con conseguente beneficio clinico. Per misurare il raggiungimento di questo obiettivo è stato creato un endpoint surrogato definito come risposta virologica sostenuta (SVR), ossia la negatività di HCV RNA nel sangue 12 settimane dopo il termine della terapia (3) che coincide con la guarigione. La SVR si è mostrata infatti duratura, ossia il 99% di coloro che la ottengo-

no rimangono HCV RNA-negativi dopo 7 anni (4). Per due decenni la cura dell'epatite da HCV è rimasta limitata all'uso dell'interferone (IFN), citochina immunomodulatrice utilizzata inizialmente da sola, poi, dalla fine degli anni '90 con la ribavirina. I risultati erano modesti, limitati nella pratica clinica, differenti in relazione al genotipo virale e non superiori al 30% di risposta virologica nella forma più diffusa della malattia, quella sostenuta dal genotipo 1.

Gli effetti avversi dell'IFN erano numerosi tanto da dissuadere molti pazienti a sottoporsi al trattamento. La presenza di comorbidità o coinfezioni poneva un ulteriore problema alla tollerabilità della terapia e al suo successo.

Negli ultimi anni si è sviluppato un approccio terapeutico con farmaci antivirali diretti contro specifiche funzioni del virus (DAAs). Facendo tesoro dell'esperienza dell'efficacia di combinazioni di più farmaci sperimentata nella terapia dell'infezione da HIV, le combinazioni di DAAs consentono di agire sinergicamente sul virus HCV, ottenendo in poche settimane la guarigione della malattia in una percentuale di pazienti superiore a 90%. L'efficacia e la tollerabilità dei nuovi farmaci rendono tali trattamenti disponibili per tutti i pazienti con la sola eccezione, per ora, di alcune situazioni cliniche molto avanzate.

SVR, quando ottenuta in pazienti senza cirrosi, riduce l'incidenza di complicanze quali diabete, linfoma non-Hodgkin, complicanze cardiovascolari e aumenta la sopravvivenza dei pazienti (5).

In pazienti con cirrosi compensata l'ottenimento dell' SVR determina la regressione della cirrosi in circa il 60% dei casi dopo 5 anni (6) e previene lo scompenso epatico (6). Questi benefici si traducono in un'aumentata sopravvivenza dei pazienti cirrotici che hanno ottenuto una SVR rispetto a pazienti non trattati o non guariti.

Un'altra condizione che funziona da fattore "accelerante" l'evoluzione dell'infezione da HCV è la concomitanza con l'infezione da HIV.

Secondo recenti stime epidemiologiche, la coinfezione HIV/HCV interessa circa 2,2 milioni di soggetti nel mondo, pari al 2,4% dei pazienti HIV positivi (9). La contemporanea presenza del virus HIV favorisce una più rapida progressione del danno epatico verso cirrosi. La diminuzione della risposta immune, le possibili tossicità farmacologiche da antiretrovirali sono tra i principali fattori correlati

ad HIV che favoriscono l'evoluzione dell'epatopatia (10). In questo contesto, l'eradicazione dell'epatite C risulta un obiettivo di primaria importanza, rappresentando uno strumento in grado di ridurre la mortalità per cause epatiche ed extra epatiche (11). Dal 2011 sono stati approvati i primi farmaci antivirali ad azione diretta (direct acting antivirals, DAAs), dapprima in associazione a interferone (IFN) e ribavirina (RBV) e successivamente, in regimi IFN-free, questi ultimi associati ad un elevato tasso di risposta virologica sostenuta (SVR) e un ottimo profilo di tollerabilità. L'approvazione di tali regimi anche nei pazienti più compromessi, associata alla progressiva riduzione dei costi del trattamento ha reso l'eradicazione dell'infezione da HCV un obiettivo realisticamente perseguibile nei Paesi ad alto tenore economico. Il raggiungimento dello stesso traguardo nei Paesi in via di sviluppo rimane invece ad oggi subordinato allo sviluppo di strategie sanitarie globali (5).

Dagli studi registrativi dei diversi DAAs è emerso come i soggetti con coinfezione con HIV mostrino una SVR sovrapponibile a quella della popolazione monoinfetta HCV, che supera il 95% (12-14).

Obiettivo del nostro studio è verificare l'efficacia e la tollerabilità del trattamento con DAA's nella pratica clinica, confrontando i risultati ottenuti in pazienti HCV monoinfetti e con coinfezione HIV/HCV.

## Materiali e metodi

Il Progetto SCOLTA (Surveillance Cohort Long-Term Toxicity of Antiretrovirals/Antivirals) è un studio osservazionale, prospettico, multicentrico che arruola, in differenti coorti, pazienti che iniziano un trattamento con antiretrovirali/antivirali per valutarne la sicurezza e la tollerabilità nella pratica clinica. Nell'ambito di questo Progetto nel 2014 è stata attivata una coorte in cui sono stati arruolati pazienti monoinfetti per infezione da HCV e coinfezioni HIV-HCV che hanno iniziato trattamento con DAAs.

Allo studio hanno aderito 16 Centri di Malattie Infettive uniformemente distribuiti nel territorio italiano.

Trattandosi di uno studio osservazionale, la scelta dei farmaci da utilizzare era riservata al curante; sono state seguite quindi le indicazioni delle principali Linee guida nazionali e internazionali (7-8) con DAAs ± ribavirina per 12 o 24 settimane. La

terapia cronica è stata attentamente rivalutata e modificata in caso di verificata interazione farmacologica. Ugualmente riservata al curante, per i soggetti con coinfezione HIV/HCV la valutazione in merito alla necessità di variare il trattamento anti-retrovirale per evitare note interazioni.

Per ciascun paziente sono stati utilizzati i dati presenti nella cartella clinica informatizzata o cartacea dell'ambulatorio di malattie infettive e trasferiti nel database di raccolta dati disponibile sul sito web del Progetto SCOLTA ([www.cisai.it](http://www.cisai.it)). I pazienti sono stati valutati all'arruolamento e successivamente ogni mese sino al termine del trattamento; sono stati raccolti dati clinico-anamnestici (età, sesso, stadiazione della malattia, presenza di coinfezioni e comorbidità) e dati di laboratorio.

L'outcome della terapia è stata valutata con un controllo a 12 settimane dalla fine del trattamento. Ad ogni visita sono stati registrati eventuali effetti avversi segnalati dal paziente ed è stata verificata l'aderenza alla terapia.

Tutte le valutazioni sono state eseguite sia per i pazienti monoinfetti per HCV che per i coinfezioni HIV/HCV; per questi ultimi sono state raccolte anche informazioni riguardanti il trattamento per HIV e attraverso la valutazione delle sottopopolazioni linfocitarie e della carica virale di HIV è stato seguito lo stato della malattia.

### Analisi statistiche

I soggetti in studio sono stati descritti utilizzando la media ( $\pm$  deviazione standard, DS) per le variabili continue, e la frequenza (%) per quelle categoriche o discrete. Le differenze tra i due gruppi (monoinfetti e coinfezioni) sono state valutate usando l'analisi della varianza per le variabili continue e il test del chi quadro per le variabili categoriche (con il metodo di Cochran-Mantel-Haenszel in caso di variabili categoriche ordinali). Nell'analisi *intention-to-treat* è stato considerato fallimento tutto ciò che non era SVR 12 (interruzione, fallimento, relapse), mentre nell'analisi *per-protocol* sono stati confrontati solo i fallimenti virologici veri (escludendo quindi le interruzioni). Per stimare l'associazione tra esiti del trattamento e l'appartenenza ai due gruppi, sono stati calcolati l'odds ratio (OR) e il relativo intervallo di confidenza al 95% (IC 95%). Nell'equazione di regressione logistica sono stati inclusi i fattori potenzialmente associati alla rispo-

sta: età, sesso, METAVIR score, HCV RNA al basale, genotipo HCV e regime DAA (questi ultimi sia insieme che separatamente).

## Risultati

### Caratteristiche dei pazienti al basale e trattamento

Dal 20 ottobre 2014 al 4 agosto 2016 sono stati arruolati 1153 pazienti di cui 350 donne (30,4%), con età media 56,4 anni ( $\pm$  10,9).

I dati dei pazienti al baseline sono stati descritti in Tabella 1.

In relazione al periodo di arruolamento e ai criteri indicati da AIFA, la maggior parte dei pazienti presentava fibrosi avanzata: in particolare F4 in 729 soggetti (63,8%), F3 in 311 (27,2%) e F0-F2 in 103 (9,0%).

Come atteso la maggior parte dei pazienti erano di genotipo 1a (24,6%) e 1b (36,5); rispettivamente il 18,1% era di genotipo 3, il 13% di genotipo 4 e solo il 7,8% era di genotipo 2. Il 50% dei pazienti arruolati presentava al baseline HCV RNA  $\geq$  800.000 U.I./ml. In 27 pazienti era documentato pregresso HCC. In tabella 1 sono descritti i regimi terapeutici utilizzati: il regime più frequentemente prescritto era SOF/SIM; Ribavirina è stata associata a DAAs nei due terzi dei pazienti.

In conformità con il numero elevato di pazienti in stadio avanzato di malattia, in 767 pazienti (66,5%) ribavirina è stata associata ai DAAs.

La maggior parte dei pazienti (65,9%) è stata trattata per 12 settimane.

In relazione al periodo di arruolamento dei pazienti non sono presenti trattamenti con le associazioni di più recente introduzione quali sofosbuvir/velpatasvir, elbasvir/grazoprevir e glecaprevir/pibrentasvir che non erano ancora disponibili in Italia.

Le caratteristiche al baseline sin qui descritte sono state valutate in due sottogruppi di pazienti: monoinfetti e coinfezioni HIV/HCV al fine di verificare differenze. I dati, riportati in Tabella 1, mostrano alcune differenze statisticamente significative. Le donne erano più rappresentate nel gruppo dei monoinfetti; l'età media era più elevata nei pazienti con la sola infezione da HCV. Per quanto riguarda il genotipo virale, come noto in letteratura (9), tra i pazienti coinfezioni era più frequente il genotipo 1a (mentre 1 b era più rappresentato nei monoinfetti) e il genotipo 3. Infine i pazienti con coinfezio-

**Tabella 1.** Descrittiva dei 1152 pazienti inclusi nello studio SCOLTA HCV.

CARATTERISTICHE BASELINE	TOTALE PAZIENTI	HCV	HCV/HIV	P
	1152	782 (67,9 %)	n 370 (32,1%)	
<b>Sesso femminile</b>	350 (30,4%)	285 (36,4%)	65 (17,6%)	<0,0001
<b>Età media</b>	56,4 ± 10,9	58,7 ± 12,1	51,4 ± 4,9	<0,0001
<b>METAVIR score</b>				
F0-F2	103 (9,0%)	77 (9,9%)	26 (7,1%)	0,27
F3	311 (27,2%)	206 (26,5%)	105 (28,7%)	
F4	729 (63,8%)	494 (63,6%)	235 (64,2%)	
<b>Genotipo</b>				
1a	283 (24,6%)	134 (17,1%)	149 (40,3%)	<0,0001
1b	420 (36,5%)	366 (46,8%)	54 (14,6%)	
2	90 (7,8%)	86 (11,0%)	4 (1,1%)	
3	209 (18,1%)	104 (13,3%)	105 (28,4%)	
4	150 (13,0%)	92 (11,7%)	58 (15,7%)	
<b>HCV RNA &gt;800,000 UI/mL</b>	576 (50,0%)	373 (47,6%)	203 (54,9%)	0,02
<b>Progresso HCC</b>	27 (2,5%)	22 (3,2%)	5 (1,4%)	0,10
<b>Regime DAA</b>				
2D	48 (4,2%)	28 (3,6%)	20 (5,4%)	<0,0001
3D	222 (19,2%)	168 (21,5%)	54 (14,6%)	
SOF/SIM	292 (25,3%)	216 (27,6%)	76 (20,5%)	
SIM/PEG	15 (1,3%)	13 (1,7%)	2 (0,5%)	
SOF/RIBA	199 (17,3%)	138 (17,6%)	61 (16,5%)	
SOF/DAC	159 (13,4%)	87 (11,1%)	72 (19,5%)	
SOF/LED	214 (18,6%)	129 (16,5%)	85 (23,0%)	
SIM/DAC	4 (0,4%)	4 (0,5%)	0	
<b>Ribavirina</b>	767 (66,5%)	518 (66,2%)	249 (67,3%)	0,72
<b>Durata terapia</b>				
12 settimane	759 (65,9%)	554 (70,8%)	205 (55,4%)	<0,0001
24 settimane	393 (34,1%)	228 (29,2%)	165 (44,6%)	

2D: ombitasvir, paritaprevir; 3D: ombitasvir, paritaprevir, dasabuvir; SOF: sofosbuvir; SIM: simeprevir; PEG: peg-interferon; RIBA: ribavirina; DAC: daclatasvir; LED: ledipasvir.

ne sono stati più frequentemente trattati per 24 settimane ma non si sono evidenziate differenze relativamente all'utilizzo di ribavirina.

**Efficacia virologica e fallimenti**

I dati relativi all'outcome sono riassunti in tabella 2. Il 93% dei pazienti ha raggiunto SVR 12. In

**Tabella 2.** SVR 12 per coinfezione HIV.

ESITO DEL TRATTAMENTO	TOTALE PAZIENTI	HCV	HCV/HIV	P
	N (%)	N (%)	N (%)	
<b>SVR 12</b>	1081 (93,8%)	737 (94,2%)	344 (93,0%)	0,75
<b>Failure</b>	13 (1,1%)	8 (1,0%)	5 (1,1%)	
<b>Relapse</b>	47 (4,1%)	29 (3,7%)	18 (4,9%)	
<b>Interruption</b>	11 (1,0%)	8 (1,0%)	3 (1,0%)	
<b>SVR 12 per genotipo</b>	<b>%</b>	<b>%</b>	<b>%</b>	
<b>1a</b>	95,5	97,0	96,6	1,00
<b>1b</b>	92,2	95,1	98,2	0,49
<b>2</b>	88	91,9	100	1,00
<b>3</b>	92,6	88,5	87,6	1,00
<b>4</b>	92,6	95,6	87,9	0,11

13 pazienti (1,1%) si è verificato fallimento, in 47 (4,1%) relapse e 11 pazienti hanno interrotto la terapia.

Di questi ultimi 8 erano monoinfetti e hanno interrotto per concomitante diagnosi di appendicite acuta, linfoma, LLP, cirrosi scompensata con ematemesi; tre pazienti sono deceduti per epatocarcinoma, neoplasia polmonare e per suicidio. Hanno interrotto il trattamento 3 soggetti coinfetti; un paziente ha riferito un EA gastrointestinale e due sono deceduti rispettivamente per polmonite e sindrome epato-renale. Non sono state evidenziate differenze statisticamente significative nei pazienti monoinfetti e coinfetti, anche nel modello multivariato che teneva in conto le variabili potenzialmente confondenti (OR per il fallimento dei pazienti monoinfetti versus coinfetti: *Intention-to-treat* 0,83, IC 95% 0,48-1,45; *per-protocol* OR 0,83, IC 95% 0,46-1,49).

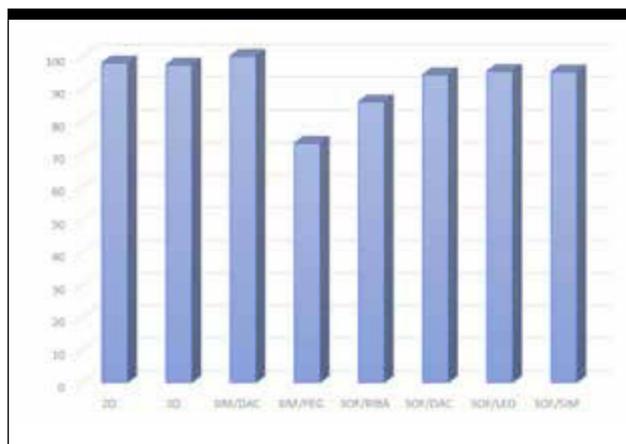
In relazione alla rapidità del declino della carica virale, HCV RNA a 4 settimane era negativa in 750 pazienti (78,5%), rispettivamente 536 (79,3%) monoinfetti e 214 (76,7%) coinfetti.

Non si sono rilevate differenze significative nel livello di SVR nei differenti genotipi né valutando la totalità dei pazienti né le due sottopopolazioni. La co-infezione da HIV non è stata associata ad un peggiore risultato virologico (sia nell'analisi *per-protocol* che nell'analisi *intention-to-treat*).

Non si sono avute differenze significative nella SVR in relazione al grado di fibrosi e alle settimane di trattamento. SVR 12 è stata raggiunta nel 95,2% dei pazienti con F3, nel 92,9% nei soggetti con F4, nel 94,6% nei trattati per 12 settimane e nel 92,1% se la terapia veniva protratta 24 settimane.

I dati relativi all'SVR 12 in relazione al trattamento eseguito sono riassunti in Figura 1.

Per tutte le associazioni di farmaci si raggiunge SVR in più del 94% dei trattati, ad eccezione del trattamento sofosbuvir/ribavirina (85,9%).



**Figura 1.** SVR 12 per schema di trattamento.

### **Sicurezza e tollerabilità**

La terapia anti-HCV è stata generalmente ben tollerata. Solo 11 pazienti hanno interrotto il trattamento. In quattro casi la sospensione è stata conseguenza della comparsa di una complicanza del quadro avanzato di malattia epatica mentre solo un paziente ha riferito sintomi gastrointestinali correlabili alla terapia in atto. Negli altri 6 casi l'interruzione è stata conseguenza di eventi non correlabili alla terapia o ad un aggravamento della patologia epatica.

### **Discussione**

La risposta al trattamento anti-HCV con DAAs in pazienti con infezione da HCV è stata indagata con studi registrativi degli antivirali ad azione diretta, con tassi di SVR sempre elevati se pure con diversità in relazione al genotipo e al grado di fibrosi.

I trials clinici che hanno indagato la risposta nei pazienti coinfetti per HIV/HCV hanno dimostrato risultati sovrapponibili ai monoinfetti. Sulla base di questi risultati, le linee guida internazionali per il trattamento dell'epatite C raccomandano i medesimi schemi di trattamento per coinfetti e monoinfetti HCV.

Gli studi "real life" che hanno indagato questa categoria di pazienti, hanno evidenziato tassi di SVR leggermente minori (9-13).

La SVR risultata dall'analisi della nostra casistica è 93,8% nel totale della popolazione. Questo dato, un po' inferiore rispetto ad altri di letteratura, è stato condizionato dal periodo di arruolamento che ha influito sui regimi utilizzati. In particolare sono presenti terapie con sofosbuvir e ribavirina proposti ai pazienti che necessitavano di un rapido trattamento in assenza di altri farmaci. Un numero ridotto di soggetti sono stati trattati con interferone e simeprevir e con simeprevir/daclatasvir. Queste strategie terapeutiche non sarebbero più attualmente proponibili e i pazienti che hanno eseguito questi trattamenti hanno avuto una SVR infe-

riore rispetto agli altri gruppi. In tutti gli altri regimi terapeutici si è registrata SVR > 95% allineandosi ai risultati di "real life" presentati in letteratura. E' invece da sottolineare come nonostante più del 60% dei pazienti trattati presentasse un grado di fibrosi elevato (F4) il trattamento sia stato effettuato solo nel 34% dei casi per 24 settimane.

Un dato sicuramente interessante è che non vi è stata differenza nella risposta fra i pazienti monoinfetti e coinfetti confermando che è mandatorio il trattamento nei pazienti con infezione da HIV considerata di fatto un fattore di più rapida progressione della patologia. Il successo terapeutico nei pazienti con coinfezione potrebbe essere stato garantito da un maggior ricorso al trattamento per 24 settimane; rispettivamente 29,4% nei monoinfetti versus 44,6 % nei coinfetti (differenza statisticamente significativa). Il mantenimento di schemi terapeutici di più lunga durata in questa classe di soggetti particolarmente compromessi potrebbe essere necessario al fine di consolidare il risultato ottenuto (18).

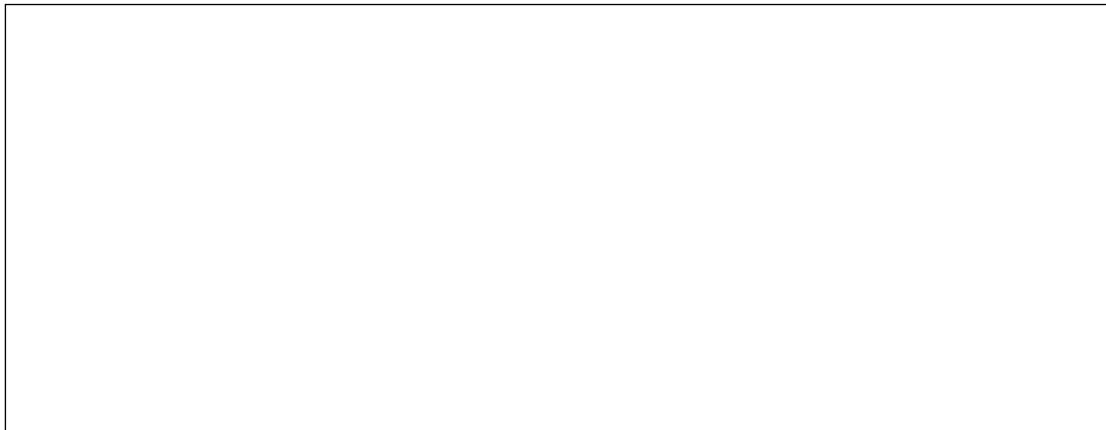
Ribavirina è stata impiegata nel 66,5% dei pazienti senza differenze fra monoinfetti e coinfetti; sicuramente, dove impiegata, soprattutto in relazione all'elevato numero di pazienti con fibrosi avanzata, ha contribuito al risultato positivo.

Il trattamento è stato in generale ben tollerato e le sospensioni per eventi avversi sono state complessivamente dell'1%. Non si sono verificate sospensioni correlate all'utilizzo di ribavirina.

In conclusione, anche in "real life" l'utilizzo dei DAAs in pazienti monoinfetti e coinfetti HCV/HIV in prevalenza con epatopatia avanzata è risultato sicuro ed altamente efficace e non ha mostrato differenze nei due gruppi trattati. I regimi attualmente disponibili che garantiscono una pari efficacia in tempi ridotti e che necessitano in un numero minore di casi l'associazione con ribavirina e ci riserveranno sicuramente risultati superiori anche nella pratica clinica. ■

**BIBLIOGRAFIA**

1. Tamori A, Enomoto M, Kawada N. *Recent Advances in Antiviral Therapy for Chronic Hepatitis C*. Mediators Inflamm 2016; 2016: 6841628
2. Pearlman BL. *Protease inhibitors for the treatment of chronic hepatitis C genotype-1 infection: the new standard of care*. Lancet Infect Dis 2012; 12 : 717–72.
3. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. *Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update*. Hepatology 2009; 49: 1335-74.
4. George S, Bacon B, Brunt E, Mihindukulasuriya KL, Hoffmann J, Di Bisceglie AM. *Clinical, virologic, histologic, and biochemical outcomes after successful HCV therapy: a 5-year follow-up of 150 patients*. Hepatology 2009; 49: 729-38.
5. Simmons B, Saleem J, Heath K, Cook GS, Hill A. *Long term treatment outcomes of patients infected with hepatitis C virus: a systematic review and meta-analysis of the survival benefit of achieving a sustained virological response*. Clin Infect Dis 2015; 61: 730-40.
6. D'Ambrosio R, Aghemo A, Rumi MG, et al. *A morphometric and immunohistochemical study to assess the benefit of a sustained virological response in hepatitis C virus patients with cirrhosis*. Hepatology 2012; 56: 532-43.
7. Associazione Italiana per lo Studio del Fegato. AISF. *Documento di indirizzo dell'AISF per l'uso razionale dei farmaci anti-HCV disponibili in Italia*. Available at: <http://www.webaisf.org/pubblicazioni/documento-aisf-hcv-2017.aspx>. Ultimo accesso 14 feb 2018
8. European Association for the Study of the Liver. EASL. *Recommendations on treatment of hepatitis C*. 2016. Available at: <http://www.easl.eu/research/our-contributions/clinical-practice-guidelines/detail/easl-recommendations-on-treatment-of-hepatitis-c-2016>. Ultimo accesso 14 feb 2018
9. Platt L, Easterbrook P, Gower E, et al. *Prevalence and burden of HCV co-infection in people living with HIV: a global systematic review and meta-analysis*. Lancet Infect Dis 2016; 16: 797–808.
10. Chen J, Feeney ER, Chung R. *HCV and HIV Co-infection: Mechanisms and Management*. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2014; 19: 161.
11. Negro F, Forton D, Craxi A, Sulkowsky MS, Fled JJ, Manns MP. *Extrahepatic Morbidity and Mortality of Chronic Hepatitis C*. Gastroenterology 2015; 149: 1345.
12. Naggie S, Cooper C, Saag M, et al. *Ledipasvir and Sofosbuvir for HCV in Patients Coinfected with HIV-1*. N Engl J Med 2015; 373: 705–13.
13. Luetkemeyer AF, McDonald C, Ramgopal M, Noviello S, Bhole R, Ackerman P. *12 Weeks of Daclatasvir in Combination With Sofosbuvir for HIV-HCV Coinfection ALLY-2 Study: Efficacy and Safety by HIV Combination Antiretroviral Regimens*. Clin Infect Dis 2016; 62: 1489-96.
14. Sulkowski MS, Eron JJ, Wyles D, et al. *Ombitasvir, Paritaprevir Co-dosed With Ritonavir, Dasabuvir, and Ribavirin for Hepatitis C in Patients Co-infected With HIV-1*. JAMA 2015; 313: 1223.
15. Hawkins C, Grant J, Ammerman LR, et al. *High rates of hepatitis C virus (HCV) cure using direct-acting antivirals in HIV/HCV-coinfected patients: a real-world perspective*. J Antimicrob Chemoter. 2016; 71: 2642-5.
16. Milazzo L, Lai A, Calvi E, et al. *Direct-acting antivirals in hepatitis C virus (HCV)-infected and HCV/HIV-coinfected patients: real-life safety and efficacy*. HIV MED. 2017; 18: 284-91.
17. Grant JL, Hawkins C, Brooks H et al. *Successful sofosbuvir-based therapy in HIV/hepatitis C virus coinfecting liver transplant recipients with recurrent hepatitis C virus infection*. AIDS. 2016; 30: 93-8.
18. Pawlotsky JM. *Hepatitis C Virus Resistance to Direct-Acting Antiviral Drugs in Interferon-Free Regimens*. Gastroenterology 2016; 151: 70–86.



# La steatosi epatica non alcolica in HIV: una revisione critica della letteratura.

## Non alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and non alcoholic steatohepatitis (NASH) in HIV: a critical review.

**Nicola Squillace, Andrea Gori, Alessandra Bandera**

Unità Operativa Complessa di Malattie Infettive, Azienda Socio Sanitaria Territoriale di MONZA, Ospedale San Gerardo-Università di Milano-Bicocca, Monza, Italia

**Autore  
per la corrispondenza:**

**Nicola Squillace**

Unità Operativa Complessa di Malattie infettive, Azienda Socio Sanitaria Territoriale di Monza, Ospedale San Gerardo-Università di Milano-Bicocca, Monza, Italia  
n.squillace@asst-monza.it

**Keywords:**

Non alcoholic fatty liver disease; non alcoholic steatohepatitis; HIV; review; prevalence; risk factors.

**Potenziali conflitti  
di interesse:**

nessuno

JHA 2018; 3(1): 10-16

DOI: 10.19198/JHA31444

**Riassunto**

La steatosi epatica non alcolica (NAFLD) e la steato-epatite non alcolica (NASH) rappresentano un problema emergente nella popolazione generale e nelle persone con infezione da HIV (PLHIV). Molti studi hanno valutato la presenza di steatosi epatica nelle PLHIV, ma tra gli studi è presente una significativa eterogeneità di selezione della popolazione, con poche casistiche che hanno escluso il consumo eccessivo di alcol. Inoltre, i diversi studi hanno considerato l'utilizzo di metodiche diagnostiche molto differenti per sensibilità e specificità (biopsia epatica, ecografia, elastografia, TAC, risonanza magnetica).

La biopsia epatica rappresenta la metodica di elezione per la diagnosi di NAFLD/NASH, tuttavia le casistiche che hanno utilizzato tale metodo diagnostico hanno considerato unicamente pazienti che presentano alterazione degli enzimi epatici e, quindi, tali studi non possono essere utilizzati per determinare la prevalenza generale di NAFLD/NASH nelle PLHIV. Per quanto riguarda la complessità degli studi, una parte esigua di essi si è dotata di un gruppo di controllo. I risultati degli attuali studi non sono quindi spesso paragonabili, a causa dei diversi criteri di selezione dei pazienti e delle metodiche diagnostiche non comparabili. Lo scopo della seguente revisione è il confronto delle prevalenze di NAFLD e NASH nei diversi studi ad oggi disponibili, l'analisi dei fattori che giustificano i differenti riscontri nei vari studi e la valutazione critica del reale peso di tali entità nosologiche nelle PLHIV.

**Abstract**

*Non alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and non alcoholic steatohepatitis (NASH) are an emerging issue in general population and in people living with HIV (PLHIV). Many studies evaluated the prevalence of hepatic steatosis in PLHIV, but a significant heterogeneity about sample selection was found among the studies, with few samples excluding alcohol abuse. Furthermore, different diagnostic methods were used in these studies, with a wide range of variability in sensitivity and specificity (liver biopsy, ultrasonography, elastography, computed tomography, magnetic resonance). Although liver biopsy is the gold standard for diagnosis of NAFLD/NASH, the studies that used this diagnostic tool included only patients with abnormal liver tests: thus, they are not useful to determine prevalence of NAFLD in PLHIV. When we reviewed all the published literature, we found that only few studies have a control group. Hence, the results of the current literature about prevalence of NAFLD and NASH in PLHIV are often not comparable, because of different inclusion criteria and diagnostic methods.*

*The aim of this review is to compare the prevalence of NAFLD and NASH in all the studies currently available, evaluating which factors are responsible for the different reports and providing a critical evaluation of the real burden of these diseases in PLHIV.*

**Introduzione**

La steatosi epatica non alcolica (non alcoholic fatty liver disease, NAFLD) rappresenta una causa emergente di cirrosi e di carcinoma epatocellulare, a causa del diretto legame con l'insorgenza della steatoepatite non alcolica (NASH) (1, 2). La prevalenza di NAFLD nella popolazione generale è influenzata fortemente dall'area geografica di appartenenza,

variando dal 7.1% in Nigeria (3) al 42% in Cina (4). Tali variazioni sarebbero imputabili sia a fattori genetici che a differenti regimi dietetici.

Obesità, diabete mellito, dislipidemia e sindrome metabolica sono cause note di NAFLD primaria; il ruolo del genere e della razza non sono ancora ben definiti (5), sebbene sia stato rilevato un ruolo significativo del sesso maschile e della razza bianca

o ispanica come fattori di rischio nello sviluppo di NAFLD (1, 6).

La prevalenza di NAFLD nelle persone con infezione da HIV (PLHIV) su biopsie epatiche di pazienti con ipertransaminasemia è risultata elevata (>50%) con un'alta percentuale di NASH (7-12). Considerando le diagnosi eseguite con metodiche diagnostiche non invasive (ecografia, fibroscan, TAC e risonanza magnetica) la prevalenza di NAFLD si aggira tra il 13% e il 58% nei diversi studi pubblicati (13-25). Tale ampio intervallo di variabilità è giustificato dall'uso di diverse definizioni di NAFLD, dai differenti criteri di selezione dei pazienti e dall'uso di metodiche strumentali non sovrapponibili in termini di sensibilità e specificità.

Pochi studi hanno indagato la prevalenza di NAFLD nelle PLHIV rispetto ad una popolazione di controllo. La maggior parte di tali studi non hanno trovato differenze o addirittura hanno segnalato una minor prevalenza di NAFLD tra PLHIV e popolazione sana (8, 21, 23-25), mentre per quanto riguarda la NASH è stata solitamente rilevata una maggiore prevalenza nelle PLHIV (7, 23, 26).

L'obiettivo di questa revisione della letteratura è capire perché la prevalenza di NAFLD abbia un intervallo così ampio nelle PLHIV e se sussista un reale aumentato rischio di NAFLD e NASH in tale sottogruppo di pazienti.

## Definizioni e diagnosi

La NAFLD viene definita come la presenza di grasso in almeno il >5% degli epatociti, in assenza di cause secondarie di steatosi come abuso alcolico, malattie ereditarie (p.e. emocromatosi, malattia di Wilson), farmaci steatogenici (p.e. amiodarone, metotrexate, tamoxifene, corticosteroidi, valproato) o infezioni da virus epatitici (27).

Quando l'abuso alcolico non è chiaramente definito come criterio di esclusione, di seguito nella seguente dissertazione si parlerà di steatosi epatica e non di NAFLD, in quanto l'origine secondaria del danno non può essere esclusa.

La NASH è definita dalla presenza di steatosi epatica e infiammazione in presenza di infiammazione epatocitaria e danno epatico (degenerazione ballooniforme) con o senza segni di fibrosi (27). Tale diagnosi è squisitamente istologica.

La biopsia epatica rappresenta la metodica d'elezione per diagnosticare sia NAFLD che NASH (28).

Negli ultimi anni sono stati proposti numerosi metodi alternativi non invasivi per diagnosticare la NAFLD.

L'ecografia e la TAC hanno una sensibilità superiore al 70% ed una specificità superiore al 90% (29-31) nel determinare steatosi di grado moderato/severo (accumulo di grasso >30%), mentre la spettroscopia in risonanza magnetica (MRS) presenta una sensibilità maggiore, essendo in grado di rilevare anche steatosi di grado lieve (accumulo di grasso >5%) (31, 32). L'elastografia epatica (Fibroscan), mediante la determinazione del parametro controllato di attenuazione (CAP), presenta una sensibilità/specificità superiori al 90% (33).

Tuttavia, gli studi recenti che hanno confrontato CAP con MRS hanno riscontrato una minore specificità della CAP, soprattutto nei pazienti con alto indice di massa corporea (BMI) e/o diabete (34, 35).

## **La prevalenza della steatosi epatica nella popolazione con infezione da HIV**

Gli studi che hanno utilizzato come metodica di definizione diagnostica l'esame istologico sono elencati nella Tabella 1. Tutti gli studi sono focalizzati sulla presenza di NAFLD e NASH, escludendo i pazienti con abuso alcolico e fornendo un punto di vista ottimale per valutare le caratteristiche della NAFLD primaria in HIV (7-12, 36). La prevalenza di NAFLD in queste popolazioni selezionate variava dal 36% al 72%, con una frequenza di NASH tra il 20% ed il 57%. I fattori di rischio rilevati più frequentemente sono rappresentati da alti valori del modello omeostatico per la determinazione dell'insulino-resistenza (HOMA-IR) (7, 10-12) ed il BMI elevato (12, 36). Gli studi che hanno utilizzato come metodica l'ecografia hanno riportato una prevalenza di steatosi epatica tra il 31% ed il 55% (13-16, 36). I tre studi che hanno escluso dalla analisi i pazienti con abuso alcolico mostravano una prevalenza di NAFLD tra il 31% ed il 47,7% (15, 16, 36). I fattori di rischio maggiormente rappresentati erano costituiti dalla dislipidemia (13, 15) e dall'HOMA-IR (14, 16).

Gli studi basati sulla determinazione del CAP hanno rilevato una prevalenza di steatosi epatica del 39-51,5% (17-19, 37, 38). Il principale fattore di rischio era rappresentato dal BMI (17-19). Solo due studi hanno escluso i pazienti con abuso alcolico, mostrando una prevalenza del 36,4-48,0% (37, 38). In tali studi il BMI e valori elevati di alanina aminotra-

**Tabella 1.** Studi istologici su per valutare la prevalenza di NAFLD e NASH in HIV.

<b>Autori</b>	<b>Casistica</b>	<b>Caratteristiche della popolazione</b>	<b>Criteri di esclusione</b>	<b>Criteri di inclusione</b>	<b>NAFLD%</b>	<b>NASH%</b>	<b>Fattori di rischio</b>
Lemoine M <i>et al.</i> (7)	9 HIV pos vs 9 HIV neg con NAFLD vs 5 HIV neg sani	Nessuna differenza in BMI / età / sesso	HBV, HCV, altre cause di epatite cronica	ALT, AST >2 ULN, consumo di alcol <20 gr/die	<b>6/9 HIV pos vs 9/9 HIV neg con NAFLD vs 2/5 HIV neg sani</b>	<b>6/9 HIV pos vs 3/9 HIV neg con NAFLD vs 2/5 HIV neg sani</b>	Resistenza insulinica e Lipodistrofia
Mohammed SS <i>et al.</i> (8)	26 HIV pos vs 25 HIV neg	HIV neg con BMI elevato	HBV, HCV, altre cause di epatite cronica.	ALT, AST >1.5 ULN, consumo di alcol <20 gr/die	<b>45%</b> vs 55% (ns)	<b>54.8</b> vs 45.2 (ns)	HIV (?) cART (?)
Akhtar MA <i>et al.</i> (9)	25 HIV neg	Sesso Maschile (90%) BMI 27(19-41)	Epatite virale acuta	Enzimi epatici alterati	<b>62% (di cui 23% indotta dalla cART)</b>	<b>57% (di cui 42% indotta dalla cART)</b>	cART (NRTIs)
Crum-Cianflone N <i>et al.</i> (36)	55 HIV pos con biopsia vs 216 HIV pos (solo ecografia)	BMI elevato WC elevata Alto impiego di terapia ipolipemizzante	Epatite cronica da HBV/HCV Consumo di alcol >20 gr/die (maschio) and > 10 gr/die (femmina)	Enzimi epatici alterati e/o quadro ecografico compatibile con steatosi	<b>36% (biopsia)</b> vs 31% (ecografia)	<b>Non disponibile</b>	Razza bianca, BMI, WC, HDL, TRG
Ingiliz <i>et al.</i> (10)	30 HIV pos	97% maschi BMI= 23 (22-24)	Alcol >20 gr/die, HBV, HCV, emocromatosi, epatiti autoimmuni	Aumento ALT/AST	<b>60%</b>	<b>53%</b>	Resistenza insulinica per NASH
Sterling RK <i>et al.</i> (11)	14 HIV pos	BMI =29.9±7.4 Maschi 71%	HBV, HCV, diabete, consumo di alcol >30 (uomini), >20 donne	Da 1.25 a 5 ULN per AST, ALT, o fosfatasi alcalina	<b>65%</b>	<b>26%</b>	GGT per NAFLD, HOMA-IR per NASH.
Morse CG <i>et al.</i> (12)	62 HIV pos	BMI=27 Obesi= 30% Sovrappeso=45% Diabete=11% Maschi (94%)	HBV, HCV, abuso di alcol, altre cause di epatite cronica	Aumento ALT/AST	<b>72%</b>	<b>55%</b>	Resistenza insulinica, Obesità, 2 alleli minori di PNPLA3

Legenda: NAFLD, steatosi epatica non alcolica; NASH, steatoepatite non alcolica; BMI, indice di massa corporea; HIV, virus dell'immunodeficienza umana; HBV, virus dell'epatite B; HCV, virus dell'epatite C; ALT, alanina transaminasi; AST aspartato transaminasi; ULN, limite superiore di normalità; ns, non statisticamente significativo; cART, terapia antiretrovirale di combinazione; NRTIs, Inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa; WC, circonferenza vita; HDL, colesterolo-HDL; TRG, trigliceridi; GGT, gammaglutamiltransferasi; HOMA-IR, modello omeostatico per la determinazione della resistenza insulinica; PNPLA3, patatin-like phospholipase domain-containing protein 3.

sferasi (ALT) risultavano significativamente associate con la presenza di NAFLD.

Gli studi basati sulla TAC hanno escluso i pazienti con abuso alcolico, riportando una prevalenza di

NAFLD tra il 13% ed il 37% (20, 21). L'unico fattore di rischio in comune per tali studi è rappresentato dall'esposizione alla classe degli inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTI) ed in modo

speciale a stavudina, didanosina e zalcitabina (20, 21).

Utilizzando la MRS, la prevalenza di steatosi epatica è stata riportata tra il 28,7% ed il 58,6% (22-25, 39). Due studi hanno escluso pazienti con abuso alcolico mostrando una prevalenza di NAFLD del 28,7% e del 42,0% (22, 23). I fattori di rischio riscontrati erano rappresentati dalla resistenza insulinica (misurata con HOMA-IR) (22-25, 39) e dall'adiposità viscerale (22, 24, 25).

Per quanto riguarda la terapia antiretrovirale, un solo studio, al momento, ha studiato l'effetto di uno switch di terapia antiretrovirale che avesse come obiettivo il miglioramento della NAFLD: tale studio ha dimostrato una significativa riduzione del grado di NAFLD misurato con CAP modificando la terapia da efavirenz a raltegravir (40).

Gli studi longitudinali sulla progressione della NAFLD ad oggi disponibili non hanno mostrato risultati univoci. Pembroke *et al.* (38) hanno dimostrato una progressione significativamente maggiore della steatosi (41,8%, con una mediana di follow-up di 15,4 mesi) nei pazienti con monoinfezione da HIV confrontati con pazienti con coinfezione HIV-HCV, mentre Macias *et al.* (19) non hanno dimostrato una progressione significativa di steatosi in una coorte di pazienti con monoinfezione da HIV osservata prospetticamente per una media di 12 mesi. Entrambi gli studi hanno utilizzato CAP per la diagnosi di steatosi.

## Discussione

La prevalenza di NAFLD e NASH varia sensibilmente negli studi valutati in questa revisione della letteratura in base alla selezione dei pazienti e alle metodiche diagnostiche utilizzate.

L'alto BMI, la resistenza insulinica e la dislipidemia sono emersi come fattori di rischio noti per NAFLD e NASH nella popolazione generale (27).

Gli studi eseguiti su biopsie presentano un bias di selezione per aver arruolato solo pazienti che avevano transaminasi elevate, per cui di conseguenza riportano una maggiore prevalenza di NAFLD e NASH in tali casistiche. Una recente metanalisi (41) ha individuato una stima media di prevalenza di NASH del 41,7% negli studi che hanno utilizzato la biopsia per la diagnosi con un coefficiente di eterogeneità significativo. Infatti, tali studi differivano almeno per due variabili estremamente influenti

come la definizione di abuso alcolico (vedi Tabella 1), la presenza di diabete e BMI elevato.

Lo studio di Ingiliz *et al.* (10), molto ben disegnato e condotto, riscontrava una prevalenza istologica di NASH del 56% in una casistica di soggetti HIV+ con alterazioni di transaminasi e BMI mediano nella norma [23] (intervallo interquartile tra 22 e 24).

La recente metanalisi di Maurice JB *et al.* (41), che ha considerato tutti gli studi che hanno utilizzato qualsiasi metodica non invasiva, ha stabilito una prevalenza media di NAFLD nei soggetti HIV+ del 35,3%, con un'ampia eterogeneità tra le diverse casistiche. Tali differenze sono giustificate dall'uso di metodiche con sensibilità e/o specificità diverse e da criteri di selezione dei pazienti molto variabili.

La casistica di Vuille-Lessard *et al.* (37), per esempio, includeva il 20% di pazienti obesi e aveva rilevato una prevalenza di NAFLD del 48% usando il CAP mentre Guaraldi *et al.* (20) avevano incluso solo il 4% dei pazienti obesi riportando una prevalenza del 36,9% utilizzando la TAC. Tale discrepanza potrebbe essere giustificata dal recente alert di ridotta specificità del CAP nei pazienti con BMI >30 (34, 35).

Una particolare attenzione andrebbe data agli studi condotti che utilizzano MRS, in quanto rappresenterebbe la nuova metodica non invasiva di elezione per valutare la NAFLD. Considerando solo gli studi che hanno escluso pazienti con abuso alcolico, Hadigan *et al.* (22) e Lui *et al.* (23) hanno trovato prevalenze che sono risultate rispettivamente del 42% e del 28,7%. Una tale discrepanza può essere ascritta al fatto che le popolazioni analizzate mostrano una differenza significativa in termini di razza, durata dell'infezione da HIV ed esposizione a vecchi regimi di terapia antiretrovirale contenenti spesso stavudina, didanosina e zalcitabina, considerando che gli studi sono stati condotti a 10 anni di distanza l'uno dall'altro (2006 vs 2016).

Una questione importante da definire è se la NAFLD e la NASH siano o meno più comuni nei pazienti con infezione da HIV rispetto alla popolazione generale, per cui diventa essenziale focalizzare l'attenzione sugli studi dotati di un gruppo di controllo.

Nel caso degli studi che hanno utilizzato il criterio istologico per la definizione diagnostica, Lemoine *et al.* (7) avevano riscontrato un'alta prevalenza di NAFLD e NASH in 9 pazienti con infezione da HIV con documentata resistenza insulinica e lipodistrofia paragonati a un gruppo di controllo di 10 pazienti HIV- negativi (vedi Tabella 1) mentre Mohamed

*et al.*(8) avevano mostrato una prevalenza simile di NAFLD e NASH in un gruppo di 26 pazienti con infezione da HIV vs 25 volontari sani.

Vodkin *et al.* (26) avevano studiato 33 pazienti con NAFLD primitiva, ben appaiati con 33 pazienti con NAFLD secondaria ad HIV, e avevano dimostrato una percentuale significativamente maggiore di NASH nei pazienti con infezione da HIV, .

Sempre tra gli studi controllati, Price *et al.* (21), utilizzando la TAC come metodica diagnostica di definizione, avevano rilevato una prevalenza minore di NAFLD in un gruppo di 242 PLHIV comparati con 162 controlli, ma nella casistica erano presenti differenze significative per quanto riguarda etnia, età e BMI, con valori più alti di tali variabili nella popolazione HIV negativa.

Anche Kardashian *et al.* (25) ed un ulteriore studio di Price *et al.* (24), che hanno utilizzato la MRS, hanno confermato una minor prevalenza di NAFLD nella popolazione con infezione da HIV rispetto alla popolazione generale. Purtroppo, anche in questi casi le casistiche non erano ben appaiate, con differenze significative per quanto riguarda la percentuale di soggetti con consumo di alcol elevato, BMI e circonferenza vita: questo potrebbe costituire un bias di selezione.

Tali dati, infatti, non sono poi stati confermati in altri studi che hanno utilizzato la MRS, come nel lavoro di Lui *et al.* che non riscontrava differenze nella prevalenza di NAFLD tra pazienti con infezione da HIV e gruppo di controllo, ma maggior prevalenza di fibrosi misurata con fibroscan nella popolazione HIV. Anche in tal caso, comunque, va sottolineato che le due casistiche differivano per prevalenza di diabete e dislipidemia, sebbene fossero ben appaiate per BMI e consumo di alcol.

In conclusione, non è al momento chiaro se la

prevalenza di NAFLD nella popolazione HIV possa essere uguale o superiore rispetto alla popolazione generale. D'altro canto emerge un'evidenza di grado moderato che la NASH in HIV possa essere maggiormente prevalente.

Multipli meccanismi possono essere invocati per giustificare il maggior grado di fibrosi in HIV.

La traslocazione microbica può rappresentare uno stimolo per lo sviluppo di NASH, promuovendo l'infiammazione e incrementando la permeabilità della barriera intestinale a prodotti batterici ed endotossine, che hanno come primo organo bersaglio il fegato (42, 43).

Lo stesso virus HIV può rappresentare una causa diretta di steatosi, come dimostrato in letteratura (7, 44, 45), e anche la terapia antiretrovirale può avere un ruolo. L'esposizione a NRTI (9, 20) e la durata dell'infezione da HIV (13, 38) sono stati enunciati come fattori di rischio significativi per lo sviluppo di NAFLD. Resta da valutare il possibile ruolo degli inibitori dell'integrasi rispetto ad altre classi di farmaci per quanto riguarda la reversibilità della NAFLD (40).

La sindrome metabolica e la dislipidemia sono ampiamente rappresentate nella popolazione HIV (46) e costituiscono dei fattori di rischio ben noti per lo sviluppo della NAFLD.

Abbiamo bisogno di studi di maggiore qualità, che escludano i pazienti con eccessivo consumo di alcool e che comprendano un gruppo di controllo senza infezione da HIV, per determinare la reale prevalenza di NAFLD e NASH nella popolazione HIV. Un approccio che consideri l'utilizzo di metodiche diagnostiche combinate potrebbe essere di valido aiuto nel minimizzare le variabilità legate alle procedure diagnostiche. ■

#### BIBLIOGRAFIA

1. Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. *Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults.* Aliment Pharmacol Ther 2011;34:274-5.
2. Bzowej NH. *Nonalcoholic steatohepatitis: the new frontier for liver transplantation.* Curr Opin Organ Transplant 2018. doi: 10.1097/MOT.0000000000000502. [Epub ahead of print]
3. Onyekwere CA, Ogbera AO, Balogun BO. *Non-alcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome in an urban hospital serving an African community.* Ann Hepatol 2011;10:119-24.
4. Fung J, Lee CK, Chan M, Seto WK, Lai CL, Yuen MF, Hong Kong Liver Health Census Study G. *High prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in the Chinese - results from the Hong Kong liver health census.* Liver Int 2015;35:542-9.
5. Sayiner M, Koenig A, Henry L, Younossi ZM. *Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis in the United States and the Rest of the World.* Clin Liver Dis 2016;20:205-14.

6. Kalia HS, Gaglio PJ. *The Prevalence and Pathobiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Patients of Different Races or Ethnicities*. Clin Liver Dis 2016;20:215-24.
7. Lemoine M, Barbu V, Girard PM, et al. *Altered hepatic expression of SREBP-1 and PPAR $\gamma$  is associated with liver injury in insulin-resistant lipodystrophic HIV-infected patients*. Aids 2006;20:387-95.
8. Mohammed SS, Aghdassi E, Salit IE, et al. *HIV-positive patients with nonalcoholic fatty liver disease have a lower body mass index and are more physically active than HIV-negative patients*. JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes 2007;45:432-8.
9. Akhtar MA, Mathieson K, Arey B, et al. *Hepatic histopathology and clinical characteristics associated with antiretroviral therapy in HIV patients without viral hepatitis*. Eur J Gastroenterol Hepatol 2008;20:1194-204.
10. Ingiliz P, Valantin MA, Duvivier C, et al. *Liver damage underlying unexplained transaminase elevation in human immunodeficiency virus-1 mono-infected patients on antiretroviral therapy*. Hepatology 2009;49:436-42.
11. Sterling RK, Smith PG, Brunt EM. *Hepatic steatosis in human immunodeficiency virus: a prospective study in patients without viral hepatitis, diabetes, or alcohol abuse*. J Clin Gastroenterol 2013;47:182-7.
12. Morse CG, McLaughlin M, Matthews L, et al. *Nonalcoholic Steatohepatitis and Hepatic Fibrosis in HIV-1-Monoinfected Adults With Elevated Aminotransferase Levels on Antiretroviral Therapy*. Clin Infect Dis 2015;60:1569-78.
13. Li Vecchi V, Soresi M, Giannitrapani L, et al. *Prospective evaluation of hepatic steatosis in HIV-infected patients with or without hepatitis C virus co-infection*. Int J Infect Dis 2012;16:e397-402.
14. Lombardi R, Sambatakou H, Mariolis I, Cokkinos D, Papatheodoridis GV, Tsochatzis EA. *Prevalence and predictors of liver steatosis and fibrosis in unselected patients with HIV mono-infection*. Dig Liver Dis 2016;48:1471-7.
15. Nishijima T, Gatanaga H, Shimbo T, et al. *Traditional but not HIV-related factors are associated with nonalcoholic fatty liver disease in Asian patients with HIV-1 infection*. PLoS One 2014;9:e87596.
16. Guaraldi G, Lonardo A, Ballestri S, et al. *Human immunodeficiency virus is the major determinant of steatosis and hepatitis C virus of insulin resistance in virus-associated fatty liver disease*. Arch Med Res 2011;42:690-7.
17. Sulyok M, Makara M, Rupnik Z, et al. *Hepatic steatosis in individuals living with HIV measured by controlled attenuation parameter: a cross-sectional study*. Eur J Gastroenterol Hepatol 2015;27:679-85.
18. Macias J, Gonzalez J, Tural C, et al. *Prevalence and factors associated with liver steatosis as measured by transient elastography with controlled attenuation parameter in HIV-infected patients*. AIDS 2014;28:1279-87.
19. Macias J, Real LM, Rivero-Juarez A, et al. *Changes in liver steatosis evaluated by transient elastography with the controlled attenuation parameter in HIV-infected patients*. HIV Med 2016;17:766-73.
20. Guaraldi G, Squillace N, Stentarelli C, et al. *Nonalcoholic fatty liver disease in HIV-infected patients referred to a metabolic clinic: prevalence, characteristics, and predictors*. Clin Infect Dis 2008;47:250-7.
21. Price JC, Seaberg EC, Latanich R, et al. *Risk factors for fatty liver in the Multicenter AIDS Cohort Study*. Am J Gastroenterol 2014;109:695-704.
22. Hadigan C, Liebau J, Andersen R, Holalkere N-S, Sahani DV. *Magnetic resonance spectroscopy of hepatic lipid content and associated risk factors in HIV infection*. JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes 2007;46:312-7.
23. Lui G, Wong VW, Wong GL, et al. *Liver fibrosis and fatty liver in Asian HIV-infected patients*. Aliment Pharmacol Ther 2016;44:411-21.
24. Price JC, Ma Y, Scherzer R, et al. *Human immunodeficiency virus-infected and uninfected adults with non-genotype 3 hepatitis C virus have less hepatic steatosis than adults with neither infection*. Hepatology 2017;65:853-63.
25. Kardashian A, Ma Y, Scherzer R, et al. *Sex differences in the association of HIV infection with hepatic steatosis*. AIDS 2017;31:365-73.
26. Vodkin I, Valasek MA, Bettencourt R, Cachay E, Loomba R. *Clinical, biochemical and histological differences between HIV-associated NAFLD and primary NAFLD: a case-control study*. Aliment Pharmacol Ther 2015;41:368-78.
27. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. *The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology*. Gastroenterology 2012;142:1592-1609.
28. Angulo P. *Nonalcoholic fatty liver disease*. N Engl J Med 2002;346:1221-31.
29. Webb M, Yeshua H, Zelber-Sagi S, Santo E, Brazowski E, Halpern Z, Oren R. *Diagnostic value of a computerized hepatorenal index for sonographic quantification of liver steatosis*. AJR Am J Roentgenol 2009;192:909-14.
30. Borges VF, Diniz AL, Cotrim HP, Rocha HL, Andrade NB. *Sonographic hepatorenal ratio: a noninvasive method to diagnose nonalcoholic steatosis*. J Clin Ultrasound 2013;41:18-25.
31. Lee SS, Park SH, Kim HJ, Kim SY, Kim MY, Kim DY, Suh DJ, et al. *Non-invasive assessment of hepatic steatosis: prospective comparison of the accuracy of imaging examinations*. J Hepatol 2010;52:579-85.
32. Van Werven JR, Marsman HA, Nederveen AJ, et al. *Assessment of hepatic steatosis in patients undergoing liver resection: comparison of US, CT, T1-weighted dual-echo MR imaging, and point-resolved 1H MR spectroscopy*. Radiology 2010;256:159-68.
33. Sasso M, Beaugrand M, de Ledinghen V, et al. *Controlled attenuation parameter (CAP): a novel VCTE guided ultrasonic attenuation measurement for the evaluation of hepatic steatosis: preliminary study and validation in a cohort of patients with chronic liver disease*

from various causes. *Ultrasound Med Biol* 2010;36:1825-35.

34. Karlas T, Petroff D, Sasso M, et al. *Individual patient data meta-analysis of controlled attenuation parameter (CAP) technology for assessing steatosis*. *J Hepatol* 2017;66:1022-30.

35. Price JC, Dodge JL, Ma Y, et al. *Controlled attenuation parameter and magnetic resonance spectroscopy-measured liver steatosis are discordant in obese HIV-infected adults*. *AIDS* 2017;31:2119-25.

36. Crum-Cianflone N, Dilay A, Collins G, et al. *Nonalcoholic fatty liver disease among HIV-infected persons*. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009;50:464-73.

37. Vuille-Lessard E, Lebouche B, Lennox L, et al. *Nonalcoholic fatty liver disease diagnosed by transient elastography with controlled attenuation parameter in unselected HIV monoinfected patients*. *AIDS* 2016;30:2635-43.

38. Pembroke T, Deschenes M, Lebouche B, Benmassaoud A, Sewitch M, Ghali P, Wong P, et al. *Hepatic steatosis progresses faster in HIV mono-infected than HIV/HCV co-infected patients and is associated with liver fibrosis*. *J Hepatol* 2017;67:801-8.

39. Moreno-Torres A, Domingo P, Pujol J, Blanco-Vaca F, Arroyo JA, Sampedro MA. *Liver triglyceride content in HIV-1-infected patients on combination antiretroviral therapy studied with <sup>1</sup>H-MR spectroscopy*. *Antiviral therapy* 2007;12:195.

40. Macias J, Mancebo M, Merino D, et al. *Changes in Liver Steatosis After Switching From Efavirenz to Raltegravir Among Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease*. *Clin Infect Dis* 2017;65:1012-9.

41. Maurice JB, Patel A, Scott AJ, Patel K, Thursz M, Lemoine M. *Prevalence and risk factors of nonalcoholic fatty liver disease in HIV-monoinfection*. *AIDS* 2017;31:1621-32.

42. Zilberman-Schapira G, Zmora N, Itav S, Bashardes S, Elinav H, Elinav E. *The gut microbiome in human immunodeficiency virus infection*. *BMC Med* 2016;14:83.

43. Lozupone CA, Rhodes ME, Neff CP, Fontenot AP, Campbell TB, Palmer BE. *HIV-induced alteration in gut microbiota: driving factors, consequences, and effects of antiretroviral therapy*. *Gut Microbes* 2014;5:562-70.

44. Cao YZ, Dieterich D, Thomas PA, Huang YX, Mirabile M, Ho DD. *Identification and quantitation of HIV-1 in the liver of patients with AIDS*. *AIDS* 1992;6:65-70.

45. Tuyama AC, Hong F, Saiman Y, Wang C, Ozkok D, Mosoian A, Chen P, et al. *Human immunodeficiency virus (HIV)-1 infects human hepatic stellate cells and promotes collagen I and monocyte chemoattractant protein-1 expression: implications for the pathogenesis of HIV/hepatitis C virus-induced liver fibrosis*. *Hepatology* 2010;52:612-22.

46. Lake JE, Currier JS. *Metabolic disease in HIV infection*. *Lancet Infect Dis* 2013;13:964-75.

# La polipharmacy nel paziente con infezione da HIV: l'esperienza dell'ambulatorio GAP

## Polipharmacy in HIV patients: GAP outpatient clinic experience

Cristina Gervasoni<sup>1,2</sup> and Dario Cattaneo<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Gestione Ambulatoriale Politerapie (GAP) outpatient clinic, <sup>2</sup>Department of Infectious Diseases, <sup>3</sup>Unit of Clinical Pharmacology, ASST Fatebenefratelli Sacco University Hospital, Milan, Italy

### Riassunto

I pazienti HIV positivi vengono trattati con diverse combinazioni di farmaci per il controllo della patologia di base, a cui si possono aggiungere farmaci utilizzati per la gestione di comorbidità indipendenti o secondarie. Questa condizione può esporre il paziente all'utilizzo di associazioni/dosaggi non adeguati per interazione tra i diversi farmaci, con conseguente aumentato rischio di insuccesso terapeutico o scarsa tollerabilità e necessità di adottare strategie terapeutiche alternative. Per la gestione della polifarmacia nei pazienti con infezione da HIV, nel settembre 2016 è stato aperto presso il Dipartimento di Malattie Infettive dell'Ospedale Luigi Sacco un ambulatorio specifico (Ambulatorio GAP - Gestione Ambulatoriale delle Politerapie), che vede la collaborazione di un infettivologo e di un farmacologo clinico. L'ambulatorio GAP ha lo scopo di: I) verificare se i pazienti sono trattati con combinazioni di farmaci controindicati a causa di interazioni note o prevedibili; II) valutare la rilevanza clinica e/o farmacocinetica di queste interazioni; III) fornire indicazioni su come la terapia del paziente possa essere modificata al fine di limitare le interazioni tra farmaci (se presenti).

### Abstract

*HIV positive patients are treated with different drug combinations, including antiretrovirals for the control of the underlying disease, possibly combined with drugs used for the management of independent or secondary comorbidities. This condition may expose the patient to drug-drug interactions leading to sub-optimal drug exposure, with consequent increased risk of therapeutic failure or poor tolerability, and need to adopt alternative therapeutic strategies. In September 2016, we set up an out-patient clinic (named Gestione Ambulatoriale Politerapie, GAP) for the management of polypharmacy in HIV-infected patients. GAP aims at: I) checking if patients are treated with drug combinations contraindicated because of known or predictable drug-drug interactions; II) assessing the clinical and/or pharmacokinetic relevance of these drug-drug interactions; III) providing written advices on how patient's therapy should be modified in order to limit drug-drug interactions (if any).*

### Autore per la corrispondenza:

**Cristina Gervasoni, M.D.**  
3<sup>rd</sup> Division of Infectious Diseases  
Luigi Sacco University Hospital  
Via GB Grassi 74, 20157  
Milano, Italy

cristina.gervasoni@unimi.it

### Keywords:

HIV, polypharmacy

**Potenziali conflitti di interesse:** nessuno

JHA 2018; 3(1): 17-25

DOI: 10.19198/JHA31445

### Introduzione

I pazienti HIV positivi vengono trattati con diverse combinazioni di farmaci per il controllo della patologia di base a cui, come sempre più spesso accade per la loro aumentata sopravvivenza, si possono aggiungere farmaci utilizzati per la gestione di comorbidità indipendenti o secondarie (ipertensione arteriosa, diabete, dislipidemie, patologie psichiatriche, infezioni opportunistiche, epatiti virali croniche B o C, ecc.) (1-3). Questa condizione può esporre il paziente all'utilizzo di associazioni/dosaggi non adeguati per interazione tra i diversi farmaci, con conseguente aumentato rischio di insuccesso terapeutico o scarsa tollerabilità e necessità di adottare strategie terapeutiche alternative (4).

Alla luce di quanto sopra detto, trova utile ed efficace un approccio più razionale alla terapia farmacologica, sia antiretrovirale che non.

### L'ambulatorio GAP

Per i pazienti HIV positivi in politerapia (pluritrattati in terapia cronica con farmaci per patologie non necessariamente o esclusivamente di natura infettiva; pazienti con insufficienza renale e/o epatica cronica; anziani (> 60 anni); pazienti con condizioni cliniche predisponenti ad inadeguato dosaggio (obesità, gravidanza, ecc); popolazioni "speciali" (pazienti di diversa etnia; donne in menopausa; ecc); pazienti che assumono integratori o prodotti naturali; epatopatici in terapia con i

nuovi farmaci antivirali; ecc.) nel settembre 2016 è stato aperto, presso il Dipartimento di Malattie Infettive dell’Ospedale Luigi Sacco, un ambulatorio specifico (Ambulatorio GAP - Gestione Ambulatoriale delle Politerapie), che vede la collaborazione di un infettivologo e di un farmacologo clinico, volto a verificare l’adeguatezza delle associazioni tra i diversi farmaci e della posologia della varie molecole che il clinico intende iniziare/continuare.

**Attività dell’ambulatorio GAP**

- Raccolta dettagliata dei dati anamnestici, laboratoristici ad hoc, clinici e delle terapie assunte dal singolo paziente (farmaci antiretrovirali, altri farmaci, fitoterapici, integratori, ecc), al fine di verificare se vi possano essere delle potenziali interazioni farmacologiche tra le terapie assunte.

- Prescrizione di esami farmacocinetici tra quelli offerti dal Servizio di Farmacologia (Figura 1), quando ritenuti opportuni, per quantificare l’entità delle interazioni farmacologiche identificate al punto precedente.
- Verifica delle interazioni conosciute/potenziati sulla base del metabolismo dei farmaci e delle evidenze scientifiche.
- Verifica della reale rilevanza clinica delle interazioni farmacologiche, attraverso un’attenta valutazione delle condizioni cliniche attuali e pregresse di ogni paziente e dei possibili rischi-benefici delle terapie in atto.
- Relazione scritta sulle eventuali modifiche delle terapie in corso, sia per il medico di medicina generale sia per l’infettivologo curante.

The image shows a form titled "SETTORE DI FARMACOCINETICA (PK) - Modulo di richiesta esami". It contains fields for patient name, sex, date of birth, and the date and time of the test. Below these are three columns of drug classes with checkboxes: "Anticoagulanti", "Ato Antifolati", and "Antiprotuberolisopressori". Each class lists several drug codes (e.g., cod. 51, cod. 52, etc.) with checkboxes. At the bottom, there is a section for "SANGUE" (blood) tests, listing various drug codes (e.g., cod. 550, cod. 500, etc.) with checkboxes. The form also includes instructions on how to use the checkboxes and where to send the samples.

Figura 1. Esami di farmacocinetica effettuati dal Servizio di Farmacologia dell’Ospedale Luigi Sacco

**La rilevanza delle interazioni farmacologiche**

Lo studio delle interazioni tra farmaci costituisce un capitolo molto complesso della farmacologia clinica. Purtroppo, la maggior parte delle informazioni prodotte durante lo sviluppo di un farmaco sono poco utili per determinare la rilevanza clinica delle stesse. Inoltre, le condizioni in cui normalmente le interazioni tra farmaci vengono studiate solo raramente corrispondono al contesto clinico in cui, una volta commercializzato, il farmaco verrà utilizzato. La maggior parte delle conoscenze sull’uomo proviene o da modelli sperimentali o da studi su volontari sani, in cui i farmaci vengono somministrati in dose unica e in situazioni molto diverse dalla realtà clinica di tutti i giorni (5). Per una valutazione della rilevanza clinica delle interazioni si può fare riferimento, in maniera critica, alle fonti di informazione disponibili, quali per esempio la scheda tecnica del farmaco oppure database dedicati (Tabella 1) che applicano un sistema di “rating” delle stesse o per gravità o per rilevanza o documentazione clinica (6-8; quelli principalmente utilizzati nell’ambulatorio GAP). Sebbene questi strumenti presentino ancora numerosi limiti e spesso sia difficile cogliere i segnali più importanti, non vi è dubbio che rappresentino, se utilizzati correttamente, un utile supporto nel discriminare le interazioni di maggiore rilevanza clinica. In questo processo di valutazione non si deve poi dimenticare che la malattia stessa può mascherare o modificare le manifestazioni di una

**Tabella 1.** Database dedicati per la valutazione della rilevanza clinica delle interazioni.

<b>A PAGAMENTO</b>		
<b>Drug-Reax (Micromedex)</b>	USA	<a href="https://www.thomsonhc.com">https://www.thomsonhc.com</a>
<b>British National Formulary</b>	UK	<a href="http://www.bnf.org/bnf/">http://www.bnf.org/bnf/</a>
<b>Vidal</b>	F	<a href="http://www.vidal.fr/">http://www.vidal.fr/</a>
<b>SFINX</b>	Fin/Se	<a href="http://www.medbase.fi">http://www.medbase.fi</a>
<b>FASS</b>	Se	<a href="http://www.fass.se">http://www.fass.se</a>
<b>GRATUITE</b>		
<b>INTERCheck</b>	I	<a href="https://clinicalweb.marionegri.it/intercheckweb">https://clinicalweb.marionegri.it/intercheckweb</a>
<b>Medscape</b>	USA	<a href="https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker">https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker</a>
<b>University of Liverpool</b>	UK	<a href="https://www.hiv-druginteractions.org">https://www.hiv-druginteractions.org</a>
<b>Medscape D-I checker</b>	USA	<a href="http://www.medscape.com/druginfo">http://www.medscape.com/druginfo</a>
<b>Drugs.com D-I checker</b>	USA	<a href="http://www.drugs.com/drug_interactions.html">http://www.drugs.com/drug_interactions.html</a>
<b>DrugDigest</b>	USA	<a href="http://www.drugdigest.org/wps/portal/ddigest">http://www.drugdigest.org/wps/portal/ddigest</a>
<b>P4 HealthCare Oncology</b>	USA	<a href="http://www.p4healthcare.com/go/Oncology/p4programs">http://www.p4healthcare.com/go/Oncology/p4programs</a>
<b>HealthAtoZ</b>	USA	<a href="http://www.healthatoz.com/healthatoz/Atoz/drugdb/drugSearch.jsp">http://www.healthatoz.com/healthatoz/Atoz/drugdb/drugSearch.jsp</a>
<b>University of Maryland</b>	USA	<a href="http://www.umm.edu/medref/index.htm">http://www.umm.edu/medref/index.htm</a>

interazione e che esiste una più o meno spiccata variabilità individuale nella risposta ai farmaci, per fattori genetici o ambientali, oltre al fatto che l'effetto di un farmaco non è facilmente controllabile e, salvo poche eccezioni, non può venire misurato quantitativamente.

Va sempre poi ricordato che il rischio di interazioni tra farmaci è direttamente proporzionale al numero di farmaci assunti e che le interazioni più frequenti riguardano in particolare i farmaci di uso più comune (per esempio i farmaci per le malattie cardiovascolari o per i disturbi neuropsichici quali depressione, ansia e insonnia), o quelli assunti cronicamente (per esempio i contraccettivi orali, gli anticoagulanti, gli antidepressivi/ansiolitici, gli antipertensivi, le statine e, ovviamente, gli antiretrovirali).

L'incidenza delle interazioni clinicamente rilevanti è molto difficile da valutare e i pochi studi disponibili danno risultati spesso contrastanti o difficilmente confrontabili. Ulteriori criticità di questo argomento derivano, anche, dal fatto che la maggior parte della letteratura scientifica al riguardo si basa sullo studio delle interazioni potenziali, ossia di quelle interazioni che possono essere prevedibili a priori, a partire dalle proprietà farmacologiche note dei farmaci implicati, ma che non necessariamente hanno poi determinato un problema clinico per i pazienti esposti ai farmaci in questione.

La trasferibilità, quindi, dell'importanza delle interazioni alla pratica medica quotidiana è di difficile interpretazione e si rende sempre di più necessario recuperare e produrre informazioni "clini-

mente rilevanti”, spesso prevedibili e, in genere, indesiderate, ma anche “ clinicamente irrilevanti” sulle interazioni attese.

### L'esperienza dell'Ambulatorio GAP Interazioni attese e clinicamente rilevanti

#### I prodotti dimagranti

Nel primo anno di attività dell'ambulatorio GAP, fallimento virologico per interazioni tra farmaci è stato osservato in quattro pazienti in terapia anti-retrovirale stabile che assumevano in concomitanza prodotti dimagranti (Tabella 2). Tutti avevano una storia di aderenza ottimale alla terapia anti-retrovirale e un controllo virologico dell'infezione da lungo tempo. Due pazienti (una trattata con efavirenz e una con atazanavir, più tenofovir/emtricitabina) avevano deciso di acquistare orlistat, disponibile come farmaco da banco al dosaggio di 60 mg, per perdere peso. In entrambi i casi, il dosaggio terapeutico dei farmaci evidenziava concentrazioni sub-ottimali durante la terapia con orlistat rispetto alla somministrazione senza orlistat. Una terza paziente in terapia antiretrovirale con atazanavir più tenofovir/emtricitabina aveva recentemente iniziato un supplemento nutrizionale contenente naringina, un flavonoide che vanta proprietà “brucia grassi”. Anche in questo caso il dosaggio terapeutico del farmaco evidenziava una

concentrazione sub-ottimale di atazanavir durante il trattamento con naringina. Il quarto paziente in fallimento virologico aveva acquistato su Internet due prodotti “naturali” per dimagrire poche settimane prima della visita. Il primo (Gunabasic) è un integratore alimentare contenente tarassaco, utilizzato come preparato drenante mentre il secondo (Lipidyum) è un integratore alimentare a base di fitosteroli (principalmente psillio), indicato come rimedio non farmacologico per stitichezza, ipercolesterolemia e sovrappeso. Questo paziente era arruolato in uno studio clinico che valutava l'efficacia di una formulazione a dose fissa contenente tenofovir alafenamide, emtricitabina, darunavir e cobicistat, e non erano disponibili dati di farmacocinetica. In tutti i pazienti la carica virale di HIV, valutata poche settimane dopo la sospensione degli agenti dimagranti, è tornata non rilevabile.

La prevalenza dell'obesità (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>) negli individui affetti da HIV negli Stati Uniti si sta avvicinando a quella della popolazione generale ed è particolarmente alta tra le donne e le minoranze (9-11). Pochi farmaci sono disponibili per il trattamento dell'obesità. Attualmente, gli unici farmaci approvati dalla FDA per il trattamento a lungo termine dell'obesità sono orlistat, lorcaserina, fentermina-topiramato, naltrexone-bupropione e liraglutide (12). Orlistat, un potente inibitore selettivo delle lipasi pancreatiche e gastriche, riduce

**Tabella 2.** Caratteristiche cliniche dei 4 pazienti della coorte GAP in fallimento virologico per interazioni farmacologiche.

PAZIENTI	TERAPIA ANTIRETROVIRALE	FARMACI INTERAGENTI	TDM 1	TDM 2	RANGE TERAPEUTICO
<b>Femmina 43 anni</b>	ATV/r 300/100 mg TDF/FTC 245/200 mg	Orlistat 60 mg x 3	ATV: 50 ng/mL	ATV: 195 ng/mL	150-800 ng/mL
<b>Femmina 39 anni</b>	EFV 600 mg TDF/FTC 245/200 mg	Orlistat 60 mg x 3	EFV <150 ng/mL	EFV: 3795 ng/mL	1000-4000 ng/mL
<b>Femmina 40 anni</b>	ATV/r 300/100 mg TDF/FTC 245/200 mg	Sinetrol 450 mg x 2	ATV: 85 ng/mL	ATV: 719 ng/mL	150-800 ng/mL
<b>Maschio 44 anni</b>	TAF/FTC 10/200 mg DRV/cobi 800/150 mg	Gunabasic 7 g/die Lipidyum 6.5 g/die	Non disponibile	Non disponibile	Non disponibile

TDF: tenofovir diprossil fumarato; FTC: emtricitabina; TAF: tenofovir alafenamide; ATV: atazanavir; r: ritonavir; EFV: efavirenz; DRV: darunavir; cobi: cobicistat; TDM 1: monitoraggio terapeutico del farmaco effettuato durante l'assunzione del farmaco interagente; TDM 2: dopo la sospensione del farmaco interagente.

l'assorbimento dietetico dei grassi e, quindi, può alterare l'assorbimento di farmaci altamente lipofili quali efavirenz e atazanavir (13), riducendone la biodisponibilità e, di conseguenza, limitando la loro efficacia (14). In GAP, due fallimenti virologici sono stati attribuiti a orlistat, il terzo evento è stato attribuito a naringina, un flavanone-7-O-glicoside che inibisce l'attività delle proteine di trasporto (p-glicoproteina e polipeptidi di trasporto di anioni organici), con conseguente compromissione dell'assorbimento del farmaco e di conseguenza riduzione dell'efficacia (15); abbiamo poi ipotizzato che il quarto fallimento potesse essere correlato allo psillio, una fibra solubile derivante dalle bucce di *Plantago ovata*, in grado di aumentare il peso delle feci e la peristalsi intestinale e diminuire l'assorbimento del calcio (16).

In conclusione, abbiamo fornito prove preliminari che i farmaci dimagranti devono essere usati con cautela nei pazienti con infezione da HIV trattati con farmaci antiretrovirali lipofili, per il rischio di fallimento virologico. Questo dato è particolarmente rilevante considerando che, inoltre, orlistat e prodotti naturali quali naringina e psillio sono disponibili sul mercato come farmaci da banco e quindi, potenzialmente, sfuggono al controllo del medico. Più in generale, questa osservazione sottolinea la rilevanza clinica delle interazioni che si verificano tra farmaci antiretrovirali lipofili e prodotti dimagranti, che può portare a fallimento virologico. Di conseguenza, sarebbero auspicabili da parte delle agenzie di regolamentazione dei farmaci regole più restrittive per l'utilizzo di queste molecole.

## Interazioni potenziali ma non clinicamente rilevanti

### Gli alfa1-bloccanti

Gli alfa1-bloccanti rappresentano la terapia di prima linea per il trattamento dell'iperplasia prostatica benigna (17). Sebbene la co-somministrazione di inibitori della proteasi (IP) potenziati e alfa1-bloccanti non sia stata studiata formalmente, questa combinazione è controindicata a causa dell'effetto inibitorio di ritonavir o cobicistat sul metabolismo degli alfa1-bloccanti, con conseguente aumento dell'esposizione agli alfa1-bloccanti e sviluppo di grave ipotensione (18-20). Ciò è particolarmente rilevante per alfuzosina, che è altamente dipendente dalle isoforme 3A (4 e 5) del

citocromo P450 (CYP3A) per la sua *clearance* e per la quale elevate concentrazioni plasmatiche sono state associate a eventi gravi e/o potenzialmente letali (18). Tuttavia, un analogo avvertimento è dato anche per tamsulosina (metabolizzata principalmente dal CYP3A e in misura minore dal citocromo 2D6) e per silodosina (metabolizzata principalmente dal CYP3A e in misura minore dall'uridina difosfato glucuronosil transferasi) (19,20). Per affrontare questo problema, abbiamo approfittato della recente istituzione dell'ambulatorio GAP in cui quasi il 5% dei pazienti identificati dal nostro database (su un totale di 350) era in trattamento combinato con IP potenziati e alfa1-bloccanti da almeno sei mesi. La rilevanza clinica di questa interazione è stata verificata attraverso le valutazioni della pressione arteriosa (PA) riportate nella cartella ambulatoriale dei pazienti arruolati in GAP, trattati con IP e alfa1-bloccanti dopo l'inizio della terapia combinata. Abbiamo definito ipotensione clinicamente rilevante una significativa riduzione della pressione arteriosa (inferiore a 90/60 mmHg) accompagnata da almeno uno dei seguenti sintomi: capogiri o sensazione di testa vuota, visione offuscata, confusione, debolezza, affaticamento, svenimento, nausea o mal di testa.

Trentotto pazienti sono stati trattati con alfa1-bloccanti per il trattamento di iperplasia prostatica benigna (alfuzosina, n = 9, silodosina, n = 7, doxazosina, n = 4, tamsulosina, n = 18). Quattordici pazienti su 38 avevano ricevuto questi farmaci (alfuzosina, n = 5, silodosina, n = 3, tamsulosina, n = 6) combinati con darunavir (n = 9) o atazanavir (n = 5). Questi pazienti avevano una mediana di 66 (intervallo interquartile (IQR) 60-71) anni, erano per lo più caucasici (93%) ed erano in terapia con alfa1-bloccanti da 1109 (IQR 477-1436) giorni. Gli IP potenziati sono stati somministrati in combinazione con raltegravir o dolutegravir (n = 4 per entrambi i farmaci), etravirina (n = 2), rilpivirina (n = 1) o maraviroc (n = 1); cinque dei 14 pazienti ricevevano NRTI (1 abacavir / lamivudina, 4 tenofovir / emtricitabina). Tutti i pazienti avevano HIV RNA <37 copie /mL.

La pressione mediana sistolica e diastolica era di 135 (IQR 121-147) e 82 (IQR 76-90) mmHg, con i valori più bassi di pressione sistolica e diastolica registrata di 105 e 60 mmHg rispettivamente. Nessuno dei 14 pazienti in terapia con IP potenziati e alfa1-bloccanti ha presentato episodi di ipotensio-

ne. Sorprendentemente, 12 di essi assumevano in concomitanza farmaci antipertensivi con una mediana di 1 (IQR 1-2) farmaco. In particolare, questi pazienti assumevano inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (n = 6), beta-bloccanti (n = 5), diuretici (n = 4), antagonisti del recettore dell'angiotensina (n = 2) e/o calcio antagonisti (n = 2).

La discrepanza tra le interazioni previste e l'esito clinico può essere correlata o all'ampio indice terapeutico degli alfa1-bloccanti e/o alla mancanza di chiare correlazioni tra le concentrazioni plasmatiche di questi farmaci e i loro effetti emodinamici (21-23). In realtà, sebbene la farmacocinetica di questi farmaci sia stata ben caratterizzata, la loro associazione con gli effetti ipotensivi è ancora poco definita. Quasi il 20% dei nostri pazienti trattati con IP potenziato utilizzava concomitantemente NNRTI. Pertanto, come spiegazione alternativa per l'effetto meno pronunciato osservato sulla PA in questi pazienti, si può ipotizzare che gli NNRTI - inducendo l'attività del CYP3A4 - possano aver neutralizzato l'effetto inibitorio degli IP potenziati sul metabolismo degli alfa1-bloccanti.

Dal momento che molte interazioni farmacologiche vengono gestite regolando la dose del farmaco interessato, nel caso in cui un alfa1-bloccante venga aggiunto alla terapia antiretrovirale comprendente un IP potenziato, è importante iniziare questi farmaci a basse dosi per minimizzare il rischio di interazioni. Ciò è supportato, almeno parzialmente, dall'osservazione che i pazienti trattati in concomitanza con IP potenziati sono stati trattati con il più basso dosaggio di tamsulosina disponibile sul mercato (0,4 rispetto a 0,8 mg/die); tuttavia, nessun paziente è stato trattato con un dosaggio di silodosina inferiore a 4 mg/die. Pertanto, non è possibile concludere che queste interazioni siano state gestite correttamente nel nostro contesto clinico.

Il fatto che l'86% dei nostri pazienti fosse in trattamento antipertensivo può essere letto in due modi opposti. O può aggiungere un'ulteriore prova che la concomitante somministrazione di un alfa1-bloccante più un IP potenziato non può provocare ipotensione o, in alternativa, si potrebbe obiettare che, in questi pazienti, potenziali episodi di ipotensione potrebbero essere stati mascherati o attenuati dalla presenza di ipertensione essenziale. Il nostro studio retrospettivo non può ov-

viamente risolvere questo dilemma. Infine, dato il disegno retrospettivo della presente indagine, non possiamo ovviamente escludere che altri pazienti possano aver interrotto prematuramente l'assunzione concomitante di IP potenziati e alfa1-bloccanti, sottostimando in questo modo l'impatto clinico di questa interazione farmacologica.

L'ambulatorio GAP è, quindi, servito per fornire alcune utili informazioni sulle interazioni tra i IP potenziati e gli alfa1-bloccanti, che si utilizzano frequentemente nella pratica clinica e per i quali mancano studi di interazioni adeguati. I risultati del nostro piccolo studio sembrano contestare la rilevanza clinica delle interazioni previste tra IP potenziati e alfuzosina, che è quasi esclusivamente dipendente dal CYP3A per il suo metabolismo. Una tendenza simile è stata osservata anche per silodosina e tamsulosina. Tuttavia, questa osservazione è più prevedibile data la maggior selettività per i recettori alfa-1 da parte di questi agenti, associata a minor effetti emodinamici, la loro disponibilità a dosaggi differenti e la loro minore dipendenza dal metabolismo del CYP3A. Per queste ragioni, tamsulosina o silodosina possono essere più adatte di alfuzosina per il trattamento dell'iperplasia prostatica benigna nei pazienti che ricevono IP potenziati.

### ***I calcio antagonisti***

I calcio antagonisti sono tra gli antiipertensivi più utilizzati per la loro elevata efficacia. Tuttavia, le molecole di questa classe terapeutica sono metabolizzate principalmente dagli isoenzimi CYP3A, la cui attività è significativamente inibita da ritonavir o cobicistat (24). Pertanto, l'associazione di regimi antiretrovirali potenziati e calcio antagonisti deve essere attentamente monitorata nella pratica clinica per l'alto rischio di ipotensione. Tuttavia, solo pochi casi clinici e/o studi di farmacologia in volontari sani hanno valutato la co-somministrazione di antiretrovirali potenziati e calcio antagonisti (24-26). Per questo motivo, la qualità dell'evidenza per questa interazione farmacologica è valutata come "bassa" dal database dell'Università di Liverpool che valuta le interazioni farmacologiche nell'infezione da HIV(6): tuttavia, il sito Web suggerisce che la co-somministrazione di antiretrovirali potenziati e calcio antagonisti deve essere utilizzata con estrema cautela per l'alto rischio di aumento delle concentrazioni plasmatiche dei calcio antagonisti, che

può portare a ipotensione e/o aumento dell'intervallo PR all' elettrocardiogramma (ECG). Analizzando il database di GAP abbiamo identificato che il 7% dei pazienti (su un totale di 620) era trattato con calcio antagonisti, equamente suddivisi tra quelli che assumevano ritonavir o cobicistat e quelli trattati con regimi antiretrovirali non potenziati. Anche in questo caso la rilevanza clinica di questa interazione è stata verificata attraverso le valutazioni della PA e dell'ECG riportate nella cartella ambulatoriale dei paziente.

### Risultati

Quarantaquattro dei 620 pazienti arruolati in GAP dopo 15 mesi dalla sua apertura erano in tratta-

mento con calcio antagonisti. I 44 pazienti avevano una mediana di 65 (IQR 59-73) anni, erano per lo più maschi (84%), caucasici (95%) e erano in terapia con calcio antagonisti da 1867 (IQR 870-4255) giorni. Tutti i pazienti avevano un HIV RNA <37 copie/mL. Ventitré di loro erano in trattamento con regimi antiretrovirali potenziati da 2925 (IQR 1140-4317) giorni, mentre i restanti (n =21) erano in regime senza booster. Nei due gruppi di pazienti (Tabella 3) non sono state rilevate differenze nel dosaggio giornaliero dell'antipertensivo, nelle misurazioni mediane sistoliche e diastoliche della PA, nonché nei valori sistolici e diastolici più bassi registrati. Nessuno dei 44 pazienti ha manifestato episodi di ipotensione o allungamento del PR. Da

**Tabella 3.** Dose calcio antagonisti e valori mediani della pressione arteriosa nei pazienti trattati con antiretrovirali con o senza potenziatore.

	<b>IN ANTIRETROVIRALI POTENZIATI N=23</b>	<b>SENZA ANTIRETROVIRALI POTENZIATI N=21</b>
Amlodipina, mg/die, (n)	5 (IQR 5-8.8) (n=14)	10 ( IQR 5-10) (n=12)
Barnidipina, mg/die, (n)	10 (n=1)	20 (n=1)
Diltiazem, mg/die, (n)	60, 120, 300 (n=3)	-
Felodipina, mg/die, (n)	10 (n=1)	-
Lacidipina, mg/die, (n)	-	4 (n=1)
Lercanidipina, mg/die, (n)	20 (n=1)	10, 20 (n=2)
Nifedipina, mg/die, (n)	20, 30 (n=2)	30 ( IQR 28-38) (n=4)
Verapamil, mg/die, (n)	240 (n=1)	80 (n=1)
Mediana PAS, mmHg mediana (IQR)	120 (120-130)	130 (120-133)
Mediana PAD, mmHg mediana (IQR)	80 (78-80)	80 (78-85)
Minima PAS, mmHg mediana (IQR)	115 (110-120)	120 (115-120)
Minima PAD, mmHg mediana (IQR)	70 (70-80)	75 (70-80)
Trattati con altri farmaci antiipertensivi, %	91.3%	85.7%

PAS: pressione arteriosa sistolica; PAD: pressione arteriosa diastolica

segnalare che 39 dei 44 pazienti assumevano altri farmaci antipertensivi con una mediana di 1 (IQR 1-2) farmaco.

Per escludere la possibilità che le nostre osservazioni siano state influenzate dall'esclusione di pazienti che avessero interrotto prematuramente l'assunzione concomitante di antiretrovirali potenziati e calcio antagonisti e, di conseguenza, ci portasse a sottostimare l'impatto clinico di questa interazione, abbiamo esaminato il database del nostro ambulatorio di malattie infettive (che include i dati di 7326 pazienti con infezione da HIV raccolti dal 1985, di cui 2014 sono ancora in fase di follow-up nelle nostre cliniche) per la ricerca di pazienti con infezione da HIV che hanno interrotto per qualsiasi motivo un precedente trattamento con calcio antagonisti. Abbiamo identificato 14 pazienti trattati con amlodipina (n = 7), barnidipina (n = 3), diltiazem (n = 2) o nifedipina (n = 2) in concomitante terapia antiretrovirale con IP potenziati (n = 8), nevirapina (n = 3), efavirenz (n = 2) o dolutegravir (n = 1) eventualmente associati a tenofovir (n = 4) o abacavir (n = 4). I 14 pazienti hanno sospeso i calcio antagonisti per mancanza di efficacia del farmaco (n = 10), semplificazione della terapia antipertensiva (n = 3), auto-decisione del paziente (n = 1) o episodi persistenti di prurito (n = 1) attribuiti dal medico al calcio antagonista. Non sono stati identificati pazienti che interrompevano il farmaco per ipotensione e/o tossicità cardiaca. Anche in questo caso la discrepanza tra l'interazione prevista e il dato clinico è probabilmente determinata dall'ampio indice terapeutico del calcio

antagonista, dalla possibilità di aggiustare le dosi del farmaco sulla base di indicatori facilmente valutabili (misurazioni della pressione sanguigna), e/o dalla mancata identificazione di concentrazioni plasmatiche dei calcio antagonisti associate a effetti tossici elettrofisiologici ed emodinamici (27). L'ambulatorio GAP ha fornito alcune utili informazioni sull'interazione tra gli antiretrovirali potenziati e i calcio antagonisti, che sono frequentemente co-somministrati nei pazienti con infezione da HIV e per i quali mancano studi di interazione farmacologica adeguati. I risultati del nostro piccolo studio sembrano contestare la rilevanza clinica dell'interazione previsti tra questi farmaci, interazione che tra l'altro può essere gestita nella pratica clinica con il monitoraggio periodico della PA e della frequenza cardiaca, per cui è probabile che non sia necessario interrompere la somministrazione dei calcio antagonisti o modificare il regime antiretrovirale.

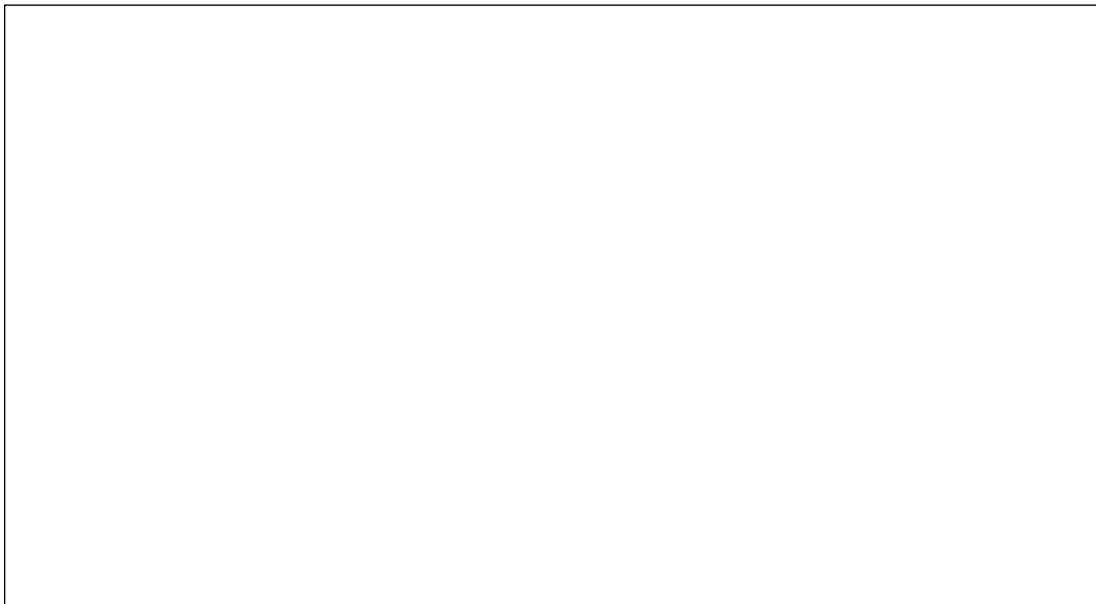
## Conclusioni

L'identificazione di schemi terapeutici personalizzati per ogni singolo paziente è verosimilmente in grado di ridurre l'incidenza di eventi avversi legati alla terapia farmacologia antiretrovirale e non, pur mantenendo un'adeguata risposta terapeutica ad entrambe. Ciò assume particolare rilevanza sia per quanto riguarda la salute del singolo paziente sia in un quadro più generale, nell'ambito di un contenimento della spesa sanitaria attuale, favorendo una razionalizzazione dei trattamenti nel singolo paziente con infezione da HIV. ■

## BIBLIOGRAFIA

1. Nakagawa F, May M, Phillips A. *Life expectancy living with HIV: recent estimates and future implications*. *Curr Opin Infect Dis*. 2013; 26: 17-25.
2. Harrison, KM, Song, R, and Zhang, X. *Life expectancy after HIV diagnosis based on national HIV surveillance data from 25 states, United States*. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010; 53: 124-30.
3. McManus, H, O'Connor, CC, Boyd, M et al. *Long-term survival in HIV positive patients with up to 15 years of antiretroviral therapy*. *PLoS One*. 2012; 7: e48839.
4. Edelman EJ, Gordon KS, Glover J, McNicholl IR, Fiellin DA, Justice AC. *The next therapeutic challenge in HIV: polypharmacy*. *Drugs Aging*. 2013; 30: 613-28.
5. Caccia S, Garattini S, Pasina S, Nobili A. *Predicting the clinical relevance of drug interactions from pre-approval studies*. *Drug Safety*. 2009; 32: 1017-39.
6. Liverpool website ([www.hiv-druginteractions.org](http://www.hiv-druginteractions.org))
7. INTERCheck WEB (<https://clinicalweb.marionegri.it/intercheckweb>)
8. Drug Interaction Checker (<https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>)

9. Koethe JR, Jenkins CA, Lau B, et al. *Rising obesity prevalence and weight gain among adults starting antiretroviral therapy in the United States and Canada.* AIDS Res Hum Retroviruses. 2016; 32: 50-8.
10. Taylor BS, Liang Y, Garduño LS, et al. *High risk of obesity and weight gain for HIV-infected uninsured minorities.* J Acquir Immune Defic Syndr. 2014; 65: e33-40.
11. Tate T, Willig AL, Willig JH, Raper JL, Moneyham L, Kempf MC, Saag MS, Mugavero MJ. *HIV infection and obesity: Where did all the wasting go?* Antivir Ther 2012; 17: 1281-9.
12. Patel D. *Pharmacotherapy for the management of obesity.* Metabolism. 2015; 64: 1376-85.
13. Benet LZ, Broccatelli F, Oprea TI. *BDDCS applied to over 900 drugs.* AAPS J. 2011; 13: 519-47.
14. Ballinger A. *Orlistat in the treatment of obesity.* Expert Opin Pharmacother 2000; 1: 841-7.
15. Shirasaka Y, Li Y, Shibue Y, et al. *Concentration-dependent effect of naringin on intestinal absorption of beta(1)-adrenoceptor antagonist talinolol mediated by p-glycoprotein and organic anion transporting polypeptide (Oatp).* Pharm Res. 2009; 26: 560-7.
16. Heaney RP, Weaver CM. *Effect of psyllium on absorption of co-ingested calcium.* J Am Geriatr Soc. 1995; 43: 261-3.
17. Fusco F, Palmieri A, Ficarra V, et al.  *$\alpha$ 1-Blockers Improve benign prostatic obstruction in men with lower urinary tract symptoms: a systematic review and meta-analysis of urodynamic studies.* Eur Urol. 2016; 69: 1091-101
18. Alfuzosin monograph. Available at [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2008/021287s011lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2008/021287s011lbl.pdf) (last access July 4, 2017)
19. Tamsulosin monograph. Available at: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2005/020579s016lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2005/020579s016lbl.pdf) (last access July 4, 2017)
20. Silodosin monograph. Available at [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_Product\\_Information/human/001209/WC500074185.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/001209/WC500074185.pdf) (last access July 4, 2017)
21. Yamada S, Ito Y, Tsukada H.  *$\alpha$ 1-Adrenoceptors and muscarinic receptors in voiding function - binding characteristics of therapeutic agents in relation to the pharmacokinetics.* Br J Clin Pharmacol. 2011; 72: 205-17.
22. Franco-Salinas G, de la Rosette JJ, Michel MC. *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of tamsulosin in its modified-release and oral controlled absorption system formulations.* Clin Pharmacokinet. 2010; 49: 177-88.
23. Wilde MI, Fitton A, McTavish D. *Alfuzosin. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in benign prostatic hyperplasia.* Drugs. 1993; 45: 410-29.
24. Glesby MJ, Aberg JA, Kendall MA, et al; Adult AIDS Clinical Trials Group A5159 Protocol Team. *Pharmacokinetic interactions between indinavir plus ritonavir and calcium channel blockers.* Clin Pharmacol Ther. 2005; 78: 143-53.
25. Rossi DR, Rathbun RC, Slater LN. *Symptomatic orthostasis with extended-release nifedipine and protease inhibitors.* Pharmacotherapy. 2002; 22: 1312-6.
26. Baeza MT, Merino E, Boix V, Climent E. *Nifedipine-lopinavir/ritonavir severe interaction: a case report.* AIDS. 2007; 21: 119-20.
27. Echizen H, Eichelbaum M. *Clinical pharmacokinetics of verapamil, nifedipine and diltiazem.* Clin Pharmacokinet. 1986; 11: 425-49.



# Gli studi di coorte: pro e contro.

## Cohort studies: pros and cons.

**Elena Ricci, Sonia Cipriani**

Dipartimento Madre-Bambino-Neonato, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milan, Italy

**Autore  
per la corrispondenza:**

**Elena Ricci**  
Fondazione IRCCS Ca'  
Granda Ospedale Maggiore  
Policlinico, Via Commenda  
12, 20122 Milano, Italy.  
[ed.ricci@libero.it](mailto:ed.ricci@libero.it)

**Keywords:**  
cohort study; pharmacovigilance; epidemiology

**Potenziali conflitti  
di interesse:** nessuno

JHA 2018; 3(1): 26-30

DOI: 10.19198/JHA31446

**Riassunto**

Prove valide dei rischi e benefici di un intervento sono essenziali per migliorare la qualità delle cure, definire le linee guida, informare le politiche sanitarie. Gli studi clinici controllati randomizzati (RCT) e le metanalisi di RCT sono considerate il *gold standard* nel fornire le prove di efficacia di un intervento. Gli RCT sono spesso basati sulle ipotesi fornite dagli studi osservazionali; inoltre, possono talvolta essere non necessari, non etici o non adeguati. Dove gli studi clinici controllati non arrivano, si possono effettuare studi osservazionali, che forniscono informazioni sull'efficacia dell'intervento nella vita reale, su popolazioni molto più ampie di quelle incluse negli RCT, per durate maggiori. Tuttavia, dal momento che gli studi osservazionali sono esposti alla possibilità di bias, caso e confondimento, è necessaria un'attenta valutazione nel progettarli, descriverli e valutarli criticamente.

**Abstract**

*Valid evidence of risks and benefits of intervention is essential to improve health care, define guidelines, inform health policy. Randomized controlled trials (RCT) and their meta-analysis are considered the gold standard for providing evidence. However, RCTs are often based on hypothesis provided by observational studies; moreover, RCTs can be sometimes unnecessary, unethical, or inadequate. Where RCTs cannot reach, observational studies can be performed: they provide information on effectiveness of intervention in real life setting, in much wider population than those included in RCTs, for longer duration. However, as observational studies are exposed to bias, chance and confounding, their design, report and critical appraisal requires a careful assessment.*

Nonostante il *gold standard* per la ricerca medica sia rappresentato dagli studi clinici controllati randomizzati (RCT), studi osservazionali ben disegnati contribuiscono alla comprensione dei rischi e benefici degli interventi sanitari, compresi i trattamenti farmacologici. Studi di questo tipo sono spesso i primi a rilevare o a confermare se esistono importanti eventi avversi associati ai farmaci, e se il rischio varia nel tempo. Sono utili a prendere decisioni informate sia a livello di pratica clinica che di politica sanitaria, e la loro importanza è confermata dal recente proliferare di strumenti per la progettazione, la conduzione, il report dei diversi tipi di studi osservazionali (1,2).

Questi studi non prevedono alcun intervento, ma si limitano ad osservare i soggetti in studio, nel mondo reale, per rilevare le associazioni causali. Si dividono classicamente in base al fatto che la selezione dei soggetti sia fatta in funzione della presenza di una patologia, o in funzione dell'esposizione a un fattore. Nel primo caso, un gruppo con patologia viene confrontato con un gruppo senza patologia, e lo studio viene detto caso-controllo. Nell'altra

situazione, invece, avremo un gruppo esposto al fattore confrontato con un gruppo non esposto allo stesso fattore: ed ecco lo studio di coorte, che a sua volta può essere prospettico o retrospettivo (studio di coorte storico).

È vero che nella gerarchia dell'evidenza gli studi osservazionali vengono dopo quelli interventistici (Figura 1), dove il podio è saldamente tenuto dagli RCT e dalle metanalisi di RCTs. La forza di questo tipo di disegno sta nel fatto che la randomizzazione, se adeguatamente eseguita, garantisce che nei gruppi a confronto tutti i potenziali confondenti, noti e non noti, siano distribuiti nella stessa maniera. L'unica differenza sarà quindi rappresentata dall'intervento in studio, la cui relazione con l'esito sarà quindi con la massima probabilità causale. Tuttavia, esistono situazioni che ostano allo svolgimento di un RCT.

Ci sono pur rari casi in cui la forza dell'evidenza osservazionale è tale da rendere inutile un RCT: la penicillina nelle infezioni batteriche, l'immobilizzazione delle fratture, la vaccinazione contro il vaiolo. Altre situazioni in cui svolgere un RCT non è etico:

quando si debba accertare la nocività di alcune esposizioni (fattori di rischio ambientali, fumo, sospetti carcinogeni o teratogeni). Infine, un RCT non è in genere sufficiente a definire con sicurezza il profilo di rischio di un intervento, se il follow-up è di durata non comparabile a quella del potenziale utilizzo – ad esempio un trattamento cronico. Analogamente, eventi che si verificano raramente possono non emergere in un RCT, ma avere un impatto notevole dove l'intervento abbia un potenziale bacino di applicazione di milioni di soggetti.

Un altro limite degli RCT è inoltre la scarsa generalizzabilità dei risultati alla totalità dei pazienti potenzialmente interessati all'intervento: infatti, oltre alla selezione in entrata dei pazienti eleggibili, c'è nel RCT un'attenzione alla gestione del paziente e all'aderenza al trattamento che difficilmente si trova nel mondo reale.

Esiste quindi un posto nella gerarchia dell'evidenza per gli studi osservazionali, particolarmente per quelli di coorte, che presentano diversi vantaggi (Tabella 1).

Al momento dell'ingresso in studio, quando si accerta lo stato dell'esposizione, il soggetto è privo di esito; è quindi molto chiara la sequenza temporale esposizione-esito. Se si raccolgono dati ad hoc, questi potranno provenire da cartelle cliniche, esame fisico, test appositamente eseguiti, ma anche da informazioni riportate dal soggetto stesso. Quanto questo genere di informazioni sia affidabile è oggetto di discussione e verifica. Tuttavia, nelle coorti prospettiche è meno probabile il verificarsi di bias di memoria, rispetto allo studio caso-controllo o di coorte storico, dove il fatto di avere l'esito può influenzare quanto il soggetto scava nella memoria per riesumare antiche esposizioni.

Lo studio di coorte permette la valutazione della causalità tra esposizione ed esito. I criteri di causalità ampiamente riconosciuti (proposti da Hill nel 1965 (3)) pongono l'accento sul fatto che l'esposizione deve precedere l'esito, deve esserci una coerenza tra i risultati dei diversi studi e con quanto sia emerso in altri campi collegati. Inoltre, la relazione deve essere forte e presentare un gradiente dose-risposta.

Lo studio di coorte esamina diversi esiti per una stessa esposizione: la condizione per la validità dello studio è in questo caso che controlli e diagnosi negli esposti e nei non esposti siano eseguiti con lo stesso criterio. Qui occorre prestare attenzione



**Figura 1.** La piramide dell'evidenza.

al rischio di bias di selezione: se si è più attenti a segnalare reazioni avverse di un intervento nuovo, lo standard di confronto risulterà artificialmente più sicuro.

Lo studio di coorte serve a esaminare esposizioni rare: possiamo studiare gli individui esposti a condizioni non comuni, ponendo attenzione a sele-

**Tabella 1.** Vantaggi e svantaggi degli studi di coorte.

<b>PRO</b>
Raccoglie informazioni su eventi che si sviluppano in successione temporale
Può valutare la causalità
Esamina diversi esiti per una stessa esposizione
Serve a esaminare esposizioni rare
Permette di calcolare i tassi negli individui esposti e non esposti, nel tempo (incidenza, rischio relativo)
<b>CONTRO</b>
Può richiedere un elevato numero di soggetti, se indaga un esito raro
Suscettibile a bias di selezione
Rischio di follow-up differenziali
Se <b>prospettico</b> , può durare molti anni ed essere costoso
Se <b>retrospettivo</b> , può essere soggetto a bias di memoria o di informazione

zionare adeguatamente il gruppo dei non esposti. Ad esempio, uno stesso trattamento utilizzato in pazienti senza co-patologie e con co-patologie infrequenti può mostrare profili di rischio diversi o, al contrario, dimostrarsi ugualmente efficace e sicuro. Porre attenzione a creare un gruppo di confronto simile in tutto, tranne che per la condizione di interesse, ci garantisce dall'introdurre una distorsione sistematica che rischia di invalidare i risultati.

Infine, lo studio di coorte permette di calcolare i tassi di evento negli individui esposti e non esposti, dando informazione sul rischio assoluto dell'esito, nel tempo (incidenza), e sul rischio relativo in chi ha avuto esposizioni particolari.

Oltre alla possibilità del bias di selezione, un altro svantaggio degli studi di coorte è che, potendo durare molti anni, rischiano di avere elevate percentuali di pazienti persi al follow-up: in particolare, se la proporzione di perdita è molto diversa tra esposti e non esposti, i risultati non sono affidabili. Il problema degli studi di coorte, soprattutto se prospettici, è che possono richiedere un elevato numero di soggetti, se indagano un esito raro, e per molti anni, se l'esito è a lento sviluppo. Si tratta quindi di studi costosi.

Gli studi di coorte storica sono da questo punto di vista di esecuzione più semplice, ma più soggetti a

bias di memoria o di selezione, nonché al rischio di follow-up differenziale.

RCT e studio di coorte prospettico si somigliano per la direzione temporale, ma si differenziano per altri aspetti (Tabella 2). L'assegnazione del trattamento è randomizzata nel RCT, fatto che garantisce che eventuali confondenti siano distribuiti casualmente tra i gruppi di trattamento. Al contrario, nello studio di coorte, il trattamento in studio viene assegnato a pazienti che hanno già fallito o che hanno mostrato intolleranze o effetti avversi nel trattamento standard. Questo introduce un bias, detto di indicazione. Per tentare di ovviare a questa distorsione, è necessario raccogliere informazioni quanto più possibile complete sulle caratteristiche del paziente o della patologia, in modo da tenerne conto in sede di analisi dell'efficacia o della sicurezza. Confrontare gruppi diversi non è una condizione desiderabile, ma è quanto va fatto per cercare di stabilire come funziona l'intervento nel mondo reale.

Un'ulteriore differenza che porta a esiti diversi tra lo studio clinico controllato randomizzato e la normale pratica clinica è la gestione del paziente. Nel RCT, questa è particolarmente attenta, sia nel tenere sotto controllo il paziente, che nel rilevare l'efficacia, nel controllare l'aderenza al trattamento, nel registrare gli eventi avversi. Le visite e gli esami

**Tabella 2.** Studi clinici controllati e studi di coorte a confronto.

TIPO DI STUDIO	SOGGETTI	ASSEGNAZIONE DELL'INTERVENTO	GESTIONE	ESITO	GENERALIZZABILE
<b>RCT</b>	Selezionati (età, sesso, patologie concomitanti)	Random	Speciale (attenzione all'aderenza, maggiore frequenza delle visite)	Valutazione attiva (chi valuta efficacia e sicurezza è – dovrebbe essere – inconsapevole dell'esposizione; sforzo speciale nel follow-up)	Poco
<b>Coorte</b>	Tutti (qualunque condizione concomitante se non espressamente sconsigliata)	Guidata (da precedenti fallimenti, eventi avversi, esperienza del clinico, preferenze del paziente)	Standard	Valutazione standard (possibile follow-up differenziale; chi valuta conosce l'esposizione)	Molto

**TEMPO** 

**Tabella 3.** I principali problemi degli studi di coorte.

<b>Confondente</b>	È un fattore legato sia all'esposizione in studio che all'esito indagato e può sia rafforzare che indebolire, fittiziamente, l'associazione, se è distribuito in maniera diversa nei gruppi a confronto. Raccogliere informazioni sui possibili confondenti permette di tenerne conto in fase di analisi ed è un elemento di qualità dello studio.
<b>Bias di selezione</b>	Errore sistematico che può presentarsi in diversi momenti dello studio di coorte, assumendo nomi diversi.
	Bias di indicazione o di prescrizione: i pazienti sono esposti a un intervento perché hanno caratteristiche diverse dai non esposti (es. non rispondono al trattamento standard, hanno uno stadio di malattia più avanzato, hanno mostrato intolleranze a precedenti interventi) Attrition bias: l'essere persi al follow-up è associato all'esito (follow-up differenziale) Bias di informazione: deriva da un errore di misurazione effettuato in maniera diversa tra esposti e non esposti, in qualunque momento dello studio. Bias di diagnosi: nella valutazione dell'esito se effettuata in maniera diversa in esposti e non esposti, in particolare se si presta maggiore attenzione alla valutazione dell'esito quando si è a conoscenza dell'esposizione.
<b>Immortal time bias</b>	Si presenta quando esiste per uno dei due gruppi confrontati un periodo in cui l'esito di interesse non può presentarsi
<b>Chance</b>	È possibile che l'associazione rilevata nello studio sia dovuta al caso. Si è relativamente protetti da questo rischio se il potere dello studio è adeguato: da notare che negli studi di coorte il potere non dipende dal numero di soggetti arruolati ma dal numero di eventi attesi e dalla frequenza del fattore di rischio nella popolazione generale.

sono più frequenti e più approfonditi: una gestione che nel mondo reale è difficile da replicare.

Anche gli esiti sono rilevati in maniera diversa: nel RCT, preferibilmente e se possibile, sia il soggetto che il clinico non sono al corrente del trattamento assegnato, quindi la valutazione dell'esito (o degli esiti) è obiettiva. Nello studio di coorte, entrambi i valutatori (medico e paziente) sono consapevoli dell'intervento assegnato, e portano nella sua valutazione (a meno che non si tratti di esiti valutabili oggettivamente) i propri pregiudizi e sensazioni. Inoltre, nella maggior parte dei casi lo studio di coorte dura più a lungo, e con ciò rischia maggiormente un elevato numero di pazienti persi al follow-up: se la perdita al follow-up è in qualche modo legata all'esito, si introduce un ulteriore fattore di distorsione.

Per quanto si possa fare attenzione a raccogliere e tenere in conto i potenziali confondenti che stanno sulla strada tra esposizione ed esito, il rischio di risultati inaffidabili esiste sempre. Tuttavia, migliore è la qualità dello studio, maggiore sarà la probabilità di riconoscere relazioni vere e scartare relazioni fittizie.

Una recente revisione (1) mette a confronto nove standard/linee guida per la progettazione e conduzione di studi osservazionali. Le linee guida concordano in gran parte su quali sono gli elementi critici di qualità, ma mancano di accordo su come affrontare questi elementi. Ciò contribuisce a una notevole variabilità nella conduzione degli studi e a valutazioni variabili su cosa si considera un risultato credibile. A seconda che si adotti uno strumento o un altro, si giunge a conclusioni diverse rispetto a quale evidenza sia preferibile adottare.

Altri strumenti sono stati sviluppati per la valutazione della qualità di uno studio di coorte, a posteriori. Possono essere usati nella valutazione dell'evidenza osservazionale (per una revisione critica della letteratura), o come supporto nell'attività di *peer-review*, o per informare la propria attività clinica. La GRACE (Good ReseArch for Comparative Effectiveness) checklist (4) è specifica per gli studi di efficacia, mentre la Newcastle-Ottawa Scale (5) e il Medical Education Research Study Quality Instrument (6), sono utili per gli studi di coorte in generale. In tabella 3 un elenco (certo non esaustivo) dei punti chiave da considerare nel valutare la qualità

di uno studio di coorte e quindi l'affidabilità dei suoi risultati.

In conclusione, il motivo principale per cui gli studi osservazionali mantengono saldo un ruolo nella costruzione dell'evidenza è la ridotta generalizzabilità e la relativamente breve durata degli studi clinici.

Sia pure per validi motivi, gli RCT includono in genere pazienti in classi di età selezionate, privi di particolari patologie concomitanti, afferenti a centri che, per il solo fatto di partecipare alla sperimentazione, hanno caratteristiche diverse da quelli in cui l'intervento sarà dispensato in caso di esito positivo dello studio.

Inoltre, il numero di soggetti coinvolti è limitato, soprattutto a confronto con la potenziale platea di persone cui l'intervento è applicabile. Se poi si tratta di trattamenti cronici, la durata di esposizione valutata nel RCT sarà per forza una frazione di quella reale.

Per questo anche dopo l'approvazione del farmaco

da parte dell'AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco), sicurezza e efficacia continuano a essere monitorate mediante un processo di farmacovigilanza finalizzato "all'identificazione, valutazione, comprensione e prevenzione degli effetti avversi o di qualsiasi altro problema correlato all'uso dei medicinali, al fine di assicurare un rapporto beneficio/rischio favorevole per la popolazione" (7). Solo dopo questa fase le conoscenze su efficacia e sicurezza si completano nel contesto delle reali e molteplici condizioni all'interno delle quali il farmaco viene somministrato, come ben mostrato nell'articolo di Gervasoni e Cattaneo sulla *polypharmacy* (8).

In breve, quello dello studio clinico è un mondo ideale, dove l'intervento in studio si mostra nella sua luce migliore. Le ombre delle reazioni avverse rare, o ritardate, per esempio, arrivano in seguito, e devono essere tenute in conto nella valutazione complessiva dell'intervento applicato nel mondo reale. ■

#### BIBLIOGRAFIA

1. Morton SC, Costlow MR, Graff JS, Dubois RW. *Standards and guidelines for observational studies: quality is in the eye of the beholder*. J Clin Epidemiol 2016; 71: 3-10.
2. Equator Network. *Enhancing the QUALity and Transparency Of health Research*. Available at: <http://www.equator-network.org/library/translations-of-reporting-guidelines/> Ultimo accesso 6 febbraio 2018
3. Hill AB. *The environment and disease: association or causation?* J R Soc Med 1965; 108: 32-7.
4. GRACE Initiative. *A Validated Checklist for Evaluating the Quality of Observational Cohort Studies for Decision-Making Support*. Available at: <https://www.graceprinciples.org/doc/GRACE-Checklist-031114-v5.pdf>. Ultimo accesso 7 febbraio 2018
5. GA Wells, B Shea, D O'Connell, J Peterson, V Welch, M Losos, P Tugwell. *The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses*. Available at: [http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp) . Ultimo accesso 6 febbraio 2018
6. Reed DA, Beckman TJ, Wright SM, Levine RB, Kern DE, Cook DA. *Predictive validity evidence for medical education research study quality instrument scores: Quality of submissions to JGIM's Medical Education*. Special Issue. J Gen Intern Med. 2008;23: 903-7.
7. AIFA. Farmacovigilanza. Available at: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/farmacovigilanza>, ultimo accesso 13 febbraio 2018
8. Gervasoni C, Cattaneo D. *La polipharmacy nel paziente con infezione da HIV: l'esperienza dell'ambulatorio GAP*. JHA 2018; 3: 17-25.

# Norme editoriali

Gli articoli inviati a JHA devono conformarsi alle indicazioni dell'International Committee of Medical Journal Editors Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals (ICMJE Recommendations 2013).

I lavori vanno inviati a:

**redazione@jhamagazine.net**

Tutti i lavori inviati a JHA devono avere:

- Dichiarazione sul conflitto di interessi
- Accordo per il trasferimento del **copyright**.

Tali documenti sono scaricabili sul sito web di JHA –

**www.jhamagazine.net**

Gli autori sono invitati a seguire le linee guida indicate per ciascun tipo di studio: meta-analisi di RCT (PRISMA), meta-analisi di studi osservazionali (MOOSE), studio di accuratezza diagnostica (STARD), studio osservazionale (STROBE), studi economici (CHEERS), clinical trial (CONSORT) e case reports (CARE) Vengono considerati per la pubblicazione:

- **Revisioni sistematiche e meta-analisi** - Systematic reviews and meta-analyses
- **Ricerche originali** - Original Research
- **Minority reports:** *articoli originali o commenti relativi a evidenze scientifiche non ancora consolidate*
- **Appropriatezza** - Appropriateness papers: articoli, anche sotto forma di revisioni sistematiche, che abbiano a tema la appropriatezza clinica, sia negli aspetti diagnostici che terapeutici.
- **Reports da congressi** - Conference Reports
- **Casi clinici** - Clinical cases
- **Lettere all'editore** - Letters to Editor

I lavori saranno disponibili Open access senza richiesta di pagamento da parte dell'autore.

## Linee guida per la stesura dei manoscritti

I lavori devono essere scritti in italiano; l'articolo deve essere preceduto da una sintesi, presentata

sia in italiano (**Riassunto**) che in inglese (**Abstract**).

Stile e formato:

- formato **DOC, DOCX** o **RTF**
- utilizzare un font e una dimensione standard, con doppia spaziatura, senza colonne multiple
- utilizzare fino a 3 livelli di sottosezioni, assicurandosi che i livelli siano indicati chiaramente
- numerare le pagine
- non usare note a piè di pagina
- le abbreviazioni e sigle devono essere definite al primo uso
- nomenclatura: SI per le unità di misura; per i farmaci, è preferibile usare il nome non commerciale; geni, mutazioni, genotipi, alleli: utilizzare il nome raccomandato consultando il database appropriato (es. HUGO per i geni umani)

## Organizzazione dei manoscritti

- **Pagina del titolo:** titolo in italiano e in inglese; include nome, cognome e affiliazione di tutti gli autori. Indirizzo e-mail, postale e numeri di telefono dell'autore corrispondente. Potenziali conflitti di interesse. **Keywords:** 3-8 parole chiave in inglese.
- **Riassunto:** come indicato nella sezione "Lunghezza degli articoli"
- **Abstract:** in inglese, con le stesse indicazioni e contenuti del Riassunto per quanto riguarda la lunghezza
- **Introduzione:** inquadramento dell'argomento trattato e obiettivo del lavoro  
Materiale e metodi: strumenti e metodi utilizzati, eventuale sezione statistica
- **Risultati:** riepilogo dei risultati dello studio, evitando di ripetere i dati forniti nelle tabelle
- **Discussione:** contestualizzazione dei risultati nel quadro di quanto già noto; conclusioni principali frutto del lavoro descritto
- **Ringraziamenti:** organizzazioni, istituzioni e persone che hanno fornito supporto

- **Finanziamenti:** eventuali finanziamenti che hanno permesso lo svolgimento del lavoro devono essere riportati
- **Bibliografia:** i lavori citati nella bibliografia devono essere numerati (tra parentesi tonde) nell'ordine in cui compaiono nel testo; per dettagli, vedi Bibliografia
- **Tabelle** (*identificate con numeri arabi, in ordine di citazione nel testo*): preferibilmente in word o in excel
- **Figure** (*identificate con numeri arabi, in ordine di citazione nel testo*): preferibilmente in formato TIF o JPG (ad alta risoluzione di almeno 300 DPI)

## Lunghezza degli articoli

---

### Revisioni sistematiche e meta-analisi, Ricerche originali, lavori sull'appropriatezza:

- Riassunto: 250 parole; testo: 2500 parole; massimo 30 voci bibliografiche; massimo 5 tra tabelle e figure.

### Minority report, Report da congressi

- Riassunto: 175 parole; testo: 1000 parole; massimo 10 voci bibliografiche; 1 tabella o figura.

### Casi clinici

- Riassunto: 175 parole; testo: 1000 parole; 2 tra tabelle e figure.

### Editoriale:

- Testo: 750 parole; massimo 10 voci bibliografiche

### Lettere all'Editore:

- Testo: 750 parole; massimo 10 voci bibliografiche; 1 tabella o figura.

## Bibliografia

---

### Articoli standard:

- **fino a sei autori**, riportare tutti i nomi, da sette in poi riportare i primi tre, seguiti da "et al."
- **titolo originale.** Se in lingua diversa dall'inglese, riportare la traduzione in inglese.
- **nome della rivista**, abbreviata come da Pubmed, anno, volume e pagine

Es. Yombi JC, Pozniak A, Boffito M, et al. **Antiretrovirals and the kidney in current clinical practice: renal pharmacokinetics, alterations of renal function and renal toxicity.** AIDS 2014; 28: 621–632.

Es. Cocohoba J, Dong BJ. **Raltegravir: the first HIV integrase inhibitor.** Clin Ther 2008; 30:1747–65.

### Libri e monografie:

- autore/i, oppure curatore, o organizzazione; titolo, editore, anno

Es. Yarchoan R. **Cancers in people with HIV and AIDS.** Springer New York, 2014.

### Conference paper:

- come gli articoli standard

### Risorse online:

- come indicato sopra per i diversi casi, indicando l'indirizzo e la data di ultima consultazione

Es. EpiCentro. **Infezione da HIV e AIDS. Aspetti epidemiologici in Italia.** [HIV Infection and AIDS. Epidemiology in Italy] (ultimo accesso 29/10/2015).

# Tollerabilità dei farmaci antiretrovirali e co-morbidità associate alla infezione da HIV.

MILANO  
Hotel La Gare  
23 marzo 2018

## PROGRAMMA

- Ore 8.30** Registrazione dei partecipanti
- Ore 9.00** Introduzione ai lavori  
**P. Bonfanti, T. Quirino**
- Ore 9.15** Lettura: Vantaggi e limiti degli studi di coorte nella valutazione degli eventi avversi dei farmaci  
**E. Ricci**

### I SESSIONE: TOLLERABILITÀ DEI FARMACI ANTIRETROVIRALI

**Moderatori: P. Bonfanti, T. Quirino**

- Ore 10.00** Dolutegravir: dati di safety relativi alla coorte SCOLTA  
**P. Bonfanti, G. Madeddu**
- Ore 10.45** Dolutegravir: valutazione degli effetti su osso e rene  
**P. Bonfanti, G. Madeddu**
- .....
- Ore 11.15** Coffee Break
- .....
- Ore 11.30** Elvitegravir/Cobicistat/FTC/TAF: primi dati di tollerabilità dopo switch  
**N. Squillace**
- Ore 12.15** Cobicistat/Darunavir: i risultati della coorte SCOLTA  
**A. Di Biagio, L. Taramasso**
- Ore 12.45** Cobicistat/Atazanavir: primi dati della coorte SCOLTA  
**P. Maggi, C. Martinelli**
- Ore 13.15** Lunch

## SEGRETERIA SCIENTIFICA

CISAI

**Paolo Bonfanti, Tiziana Quirino, Maurizio Celesia, Giuseppe De Socio, Antonio Di Biagio, Giordano Madeddu, Paolo Maggi, Canio Martinelli, Barbara Menzaghi, Laura Nicolini, Giancarlo Orofino, Giustino Parruti, Giovanni Penco, Tiziana Quirino, Elena Ricci, Nicola Squillace, Francesca Vichi.**

### II SESSIONE: CO-MORBIDITÀ ASSOCIATE ALLA INFEZIONE DA HIV

**Moderatori: A. Di Biagio, G. De Socio**

- Ore 14.00** Progetto SCOLTA: Efficacia e tollerabilità dei DAA  
**B. Menzaghi, L. Nicolini**
- Ore 15.00** STOPSHIV: tabagismo e infezione da HIV  
**G. De Socio**
- .....
- Ore 16.00** Coffee Break
- .....
- Ore 16.15** Valutazione delle co-morbidità non infettive associate alla infezione da HIV  
**P. Maggi, G. De Socio, L. Calza, G. Parruti**
- Ore 17.15** Conclusioni  
**P. Bonfanti, T. Quirino**
- Ore 17.00** Termine dei lavori

L'evento è stato realizzato grazie al contributo educativo non condizionato di:



Fondazione A.S.I.A.



Coordinamento Italiano Studio Allergie e Infezione da HIV

## SEDE DEL CONGRESSO

Milano Hotel La Gare • Via G.B. Pirelli 20 • 20124 Milano • Italia

[www.cisai.info](http://www.cisai.info)

SEGRETERIA ORGANIZZATIVA:  
PEPEROSSO SRL

Viale Monte Santo 1/3 • 20124 Milano  
Tel. +39 02 74281173 • Fax +39 02 29510473  
[formazione@peperosso.it](mailto:formazione@peperosso.it) • [www.peperosso.it](http://www.peperosso.it)

formazione

PROVIDER: STRATEGIE  
COMUNICAZIONE E MARKETING

Via Ronchi,85 • 65123 Pescara  
Tel. +39 085 2905407 • Fax +39 085 74143  
Provider accreditato nr. 50  
[info@strategieonweb.it](mailto:info@strategieonweb.it) • [www.strategieonweb.it](http://www.strategieonweb.it)



## RIVISTE



RIVISTA N. 4  
DICEMBRE  
2017

SCARICA IL PDF →



RIVISTA N. 3  
SETTEMBRE  
2017

SCARICA IL PDF →



RIVISTA N. 2  
GIUGNO  
2017

**CONTATTACI  
PER RICEVERE  
LA RIVISTA**

Compila il form  
e sarai ricontattato  
al più presto



## ARCHIVIO

### → 2017

- Dicembre
- Settembre
- Giugno
- Supplemento JHA Marzo
- Marzo

### → 2016

- Dicembre
- Settembre
- Giugno
- Marzo

**tutti i numeri  
pubblicati  
sono scaricabili  
dal sito**

[www.jhamagazine.net](http://www.jhamagazine.net)