

Caratteristiche di una coorte di pazienti con co-infezione HIV/HCV: i dati dell'Ambulatorio di Malattie Infettive dell'Ospedale San Gerardo di Monza.

Characteristics of a cohort of patients with HIV/HCV co-infection: data from the Infectious Diseases Clinic of San Gerardo Hospital in Monza.

Elisa Colella¹, Giuseppe Lapadula¹, Viola Cogliandro¹, Marianna Rossi¹,
 Francesca Sabbatini¹, Alessandro Soria¹, Nicola Squillace¹, Paola Vitiello²,
 Guglielmo Marco Migliorino¹, Paolo Bonfanti^{1,3}

¹ U.O. Malattie Infettive, Ospedale San Gerardo, Monza - ASST Monza

² U.O. Malattie Infettive e Tropicali, Ospedale di Circolo, Busto Arsizio - ASST Valle Olona

³ Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Milano Bicocca

Riassunto

Gli ultimi dati epidemiologici indicano un decremento della prevalenza dell'infezione da HCV nella popolazione generale, tendenza apparentemente confermata anche dai dati della Coorte ICONA di pazienti HIV-positivi. Tuttavia, è noto come i dati inerenti alla prevalenza di questa infezione subiscano fluttuazioni talvolta importanti a seconda delle epidemiologie locali.

Abbiamo analizzato le caratteristiche dell'infezione da HCV nella nostra coorte di 1974 pazienti HIV+. La prevalenza dei pazienti co-infetti HIV/HCV è risultata pari al 19% (371 pazienti); di questi, il 79% (294) era di sesso maschile; la nazionalità era italiana nel 94% (348) dei pazienti; il fattore di rischio di maggiore rilievo è risultato essere l'utilizzo di sostanze per via endovenosa (IVDU) (162, 44%). L'età media della popolazione HIV/HCV è risultata essere di 52.8 anni (deviazione standard 8.6). Il 65% (241) dei pazienti aveva HCV-RNA rilevabile alla diagnosi, mentre attualmente, su 262 pazienti HIV/HCV attivamente seguiti il 92% (240) ha raggiunto la risposta virologica sostenuta (SVR).

L'elevata prevalenza di eradicazione in questa popolazione di pazienti co-infetti HIV/HCV potrebbe indicare la micro-eliminazione come possibile approccio gestionale dell'eradicazione dell'infezione da HCV. Resta tuttavia ancora una sfida importante e ambito di miglioramento la retention in care del paziente sia HIV+, che HCV/HCV co-infetto.

Abstract

Last epidemiological data show a decreasing trend of HCV infection prevalence in the general population; these data seem to be confirmed also in ICONA of HIV-positive patients. However, it is well known that prevalence data present many, and sometimes important, fluctuations depending on local epidemiology.

We studied HCV infection characteristics in our 1974 HIV-positive patients cohort. The HIV/HCV co-infection prevalence was 19% (371 patients); 79% (294) of them were male sex; nationality was Italian in 94% (248) of patients; principal risk factor resulted to be intravenous drug use (IVDU) (162, 44%); average age was 52.8 years (standard deviation 8.6). 65% (241) of patients had detectable HCV-RNA at diagnosis, while, considering 262 patients who are still actively followed, 92% (240) of them have reached sustained virologic response (SVR).

The high prevalence of eradication in our setting of HIV/HCV co-infected patients could suggest micro-elimination as a possible solving approach to eradicate HCV infection. However, retention in care continues to be an important challenge and a scope for improvement of HIV-positive and HIV/HCV co-infected patient management.

Autore per la corrispondenza:

Elisa Colella
 U.O. Malattie Infettive,
 Ospedale San Gerardo,
 Monza - ASST Monza
 Via Pergolesi 33, Monza

e.colella@asst-monza.it

Keywords:
 HIV-HCV coinfection,
 Directly acting antivirals
 (DAAs), Sustained
 virologic response (SVR).

Potenziali conflitti di interesse:
 nessuno.

JHA 2020; 5(2): 26-31

DOI: 10.19198/JHA31493

Introduzione

La storia dell'infezione da HCV nella popolazione italiana ha visto una sostanziale modifica negli ultimi

anni. Il miglioramento delle condizioni igienico-sanitarie e socioeconomiche, con la diffusione routinaria di procedure di *screening* sui donatori

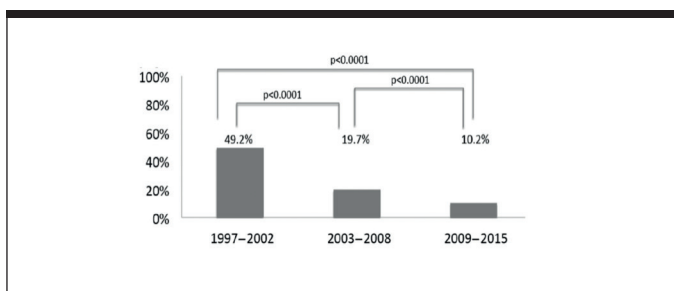


Figura 1. Prevalenza dello stato sierologico per HCV-Ab positività all'ingresso nella coorte, in base al periodo di studio [4].

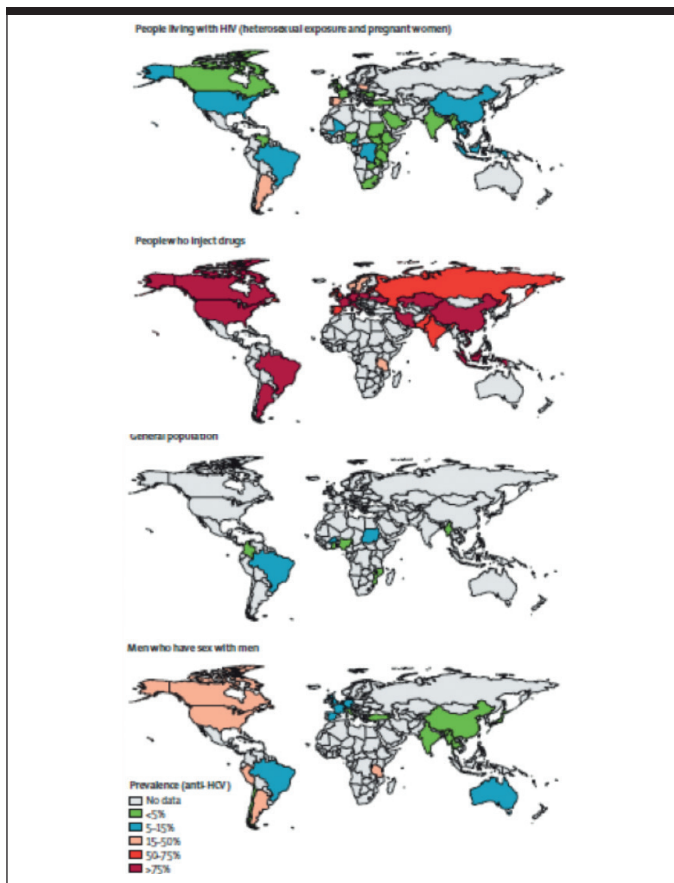


Figura 2. Stime della prevalenza della co-infezione HIV/HCV in quattro gruppi di popolazione a rischio [10].

e sulle donne in gravidanza, nonché grazie all'introduzione di precauzioni igieniche universali in ambito sanitario, ha comportato una riduzione della diffusione delle epatiti virali.

Dati recenti mostrano un decremento della prevalenza dell'infezione da HCV dal 7% nella popolazione sopra i 70 anni, allo 0.2% nella popolazione nata dopo il 1984, e una correlazione tra l'infezione e alcune peculiari caratteristiche, tra cui il basso livello di istruzione, la storia di esposizione all'utilizzo di siringhe di vetro, pregresse trasfusioni, l'utilizzo di sostanze per via endovenosa e la convivenza con soggetti HCV-positivi noti.

A questi riscontri si aggiunge inoltre l'enorme numero di pazienti guariti dall'infezione, dimostratisi in progressivo aumento dal 2015 al 2018, grazie alla diffusione del trattamento con i nuovi farmaci ad azione antivirale diretta (DAA) (1-3).

Secondo i dati ottenuti dalla coorte ICONA, andamento analogo della prevalenza per il sierostato positivo per HCV è stato registrato anche nella popolazione HIV-positiva italiana (**Fig.1**) (4). Rispetto alla popolazione generale, è paradossalmente più semplice monitorare l'effettivo andamento epidemiologico dell'infezione da HCV nella popolazione HIV-positiva, in quanto popolazione sistematicamente sottoposta a screening e regolarmente sorvegliata per quanto riguarda le patologie trasmissibili.

È ben noto che l'interazione tra i virus HIV e HCV nelle co-infezioni possa modificare in modo sostanziale sia la trasmissione che la storia naturale dell'infezione da HCV: i pazienti con infezione da HIV non controllata dalla terapia hanno meno probabilità di eliminare spontaneamente il virus HCV, hanno viremie più elevate e possono sviluppare progressione della malattia epatica più rapidamente dei pazienti HIV negativi, e le madri con infezione da HIV non controllata hanno un rischio raddoppiato di trasmissione perinatale di HCV (5-7). Inoltre, sebbene sia stato dimostrato un ruolo protettivo della terapia antiretrovirale nei pazienti coinfecti, in termini di riduzione della mortalità HCV-correlata, va menzionato come però l'epatite cronica C possa complicare l'approccio terapeutico anti-HIV, in quanto potrebbe peggiorare l'epatotossicità farmaco-relata di alcune terapie antiretrovirali (8).

Secondo una revisione sistematica della letteratura e meta-analisi sulla prevalenza della coinfezione, pubblicata nel 2016 su commissione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, venivano stimati circa 2.3 milioni di pazienti con co-infezione HIV/HCV nel mondo (IQR 1,3 milioni - 4,4 milioni), con una prevalenza complessiva del 6,2%, con una forte variabilità, per incremento della prevalenza, in alcune popolazioni a rischio rispetto alla popolazione generale (**Fig.2**) (9).

Una stima recentemente pubblicata su un campione di 2860 pazienti HCV-monoinfecti rilevava una percentuale pari al 54% dei pazienti come consapevoli di avere l'infezione da HCV ma non ancora sottoposti a trattamento eradicante,

con un incremento dei pazienti guariti dal 20% al 46% dal 2015 al 2018 (10,11), portando tuttavia all'attenzione la problematica inerente alla quota di pazienti con infezione non diagnosticata, secondo alcune stime in letteratura pari al 20%, con numeri che oscillano tra 35000 e 57000 pazienti sul territorio italiano [1, 3, 10].

Sulla scorta di questi dati, abbiamo condotto un'analisi retrospettiva sui pazienti HIV-positivi seguiti presso l'Ambulatorio di Malattie Infettive dell'Ospedale San Gerardo di Monza, con l'obiettivo di definire la prevalenza dell'infezione da HCV nei nostri pazienti, nonché il tasso di cura per l'infezione da HCV, e secondariamente di individuare eventuali differenze rispetto ai dati presenti in letteratura.

Materiali e metodi

Per realizzare questo studio è stata condotta un'analisi retrospettiva di coorte sull'intero database dei pazienti HIV+ seguiti presso gli Ambulatori di Malattie Infettive dell'Ospedale San Gerardo di Monza dal 01/01/2000 al 31/12/2019.

Tutti i soggetti in studio sono stati sottoposti alle terapie antivirali secondo i criteri indicati dalle linee guida nazionali ed internazionali, e secondo parere medico in base alla normale pratica clinica.

Inoltre, tutti i pazienti hanno sottoscritto un consenso informato in merito all'utilizzo anonimo dei dati clinici e di laboratorio allo scopo di partecipare a studi osservazionali.

Sono stati inclusi nell'analisi tutti i pazienti ambulatoriali, indipendentemente dall'età, con qualsiasi regime terapeutico e qualunque status immuno-virologico alla diagnosi di infezione da HIV, e per qualsiasi fattore di rischio.

Le caratteristiche della popolazione in oggetto sono state valutate mediante analisi di statistica descrittiva: frequenza (%), media (deviazione standard, DS).

Risultati

Sono stati analizzati 1974 pazienti presenti nel database ambulatoriale.

Le caratteristiche dei pazienti HIV+ sono riassunte nella **Tab.1**.

La sieroprevalenza dell'infezione da HCV sull'attuale coorte di pazienti HIV clinicamente attivi nel nostro Ambulatorio, è risultata essere pari al 19% (371 pazienti), con un andamento crescente di pazienti

giunti alla diagnosi negli anni fino a raggiungere un picco nel 2012, per poi registrare una nuova decrescita che ha riportato i riscontri su valori analoghi agli anni precedenti (**Fig. 3**).

Per quanto concerne invece la distribuzione per sesso, nazionalità e fattori di rischio, in termini di frequenze cumulative si conferma la netta dominanza del sesso maschile (274, 79.2%), della nazionalità italiana (348, 94.3%) e dell'utilizzo di sostanze per via endovenosa (IVDU) (162, 44.1%) (**Tab.1**).

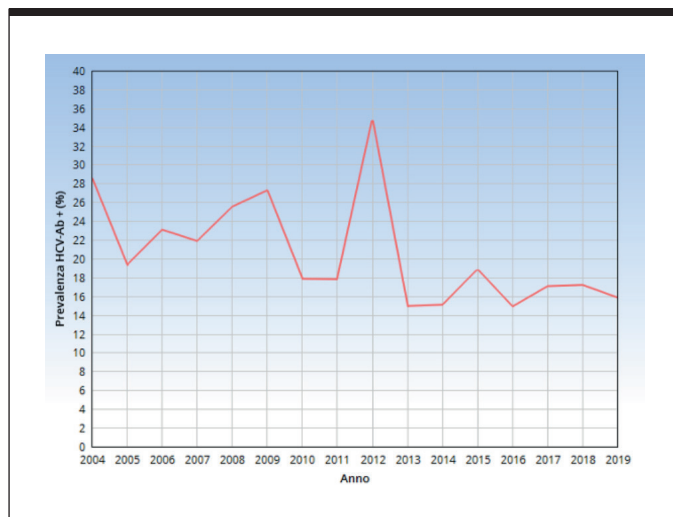


Figura 3. Andamento della sieroprevalenza annuale per HCV alla diagnosi, dal 2004 al 2019.

	HIV+ n=1974 (100%)	HIV/HCV n=371 (100%)	P
Sesso maschile	1506 (76.3)	294 (79.2)	0.22
Età (DS)	49.7 (11.8)	52.8 (8.6)	NA
Naz. Italiana	1625 (82.3)	348 (94.3%)	<0.0001
Fattore di rischio			
IVDU	241 (12.2)	162 (44.1)	<0.0001
Omosessuale	444 (22.5)	31 (8.5)	<0.0001
Eterosessuale	681 (34.5)	57 (15.5)	<0.0001
Altro	46 (2.3)	8 (2.2)	0.84
Ignoto	547 (27.7)	109 (29.7)	0.43
HCV-Ab status			
Positivo	371 (19.0)	/	/
Negativo	1314 (67.0)	/	/
Ignoto	277 (14.0)	/	/

Tabella 1. Principali caratteristiche dei pazienti della coorte HIV-positiva dell'ambulatorio.

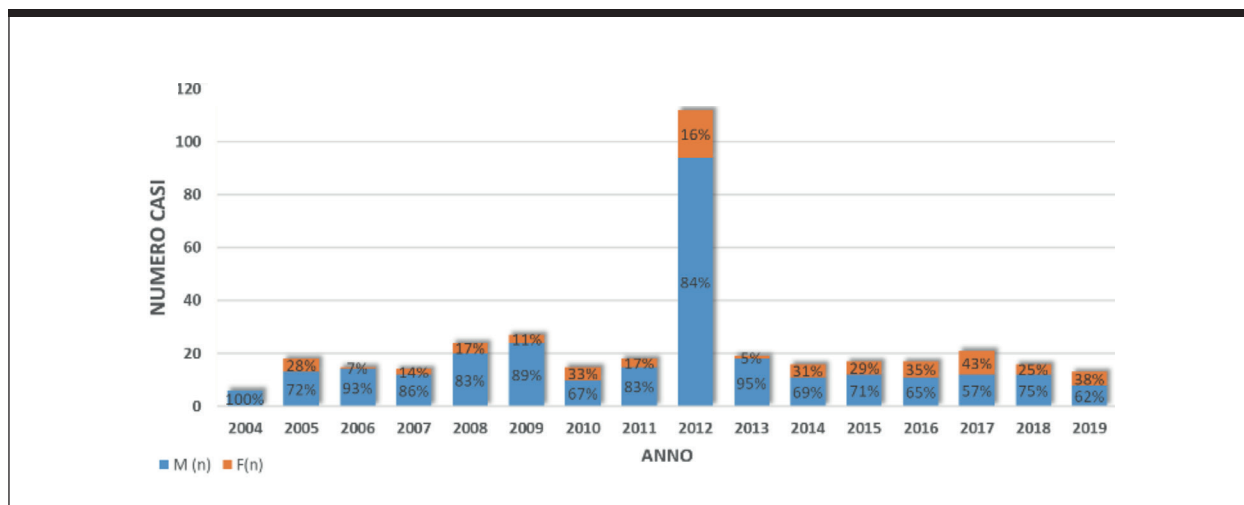


Figura 4. Andamento dei casi di infezione da HCV nella popolazione HIV nel tempo, e distribuzione tra i sessi.

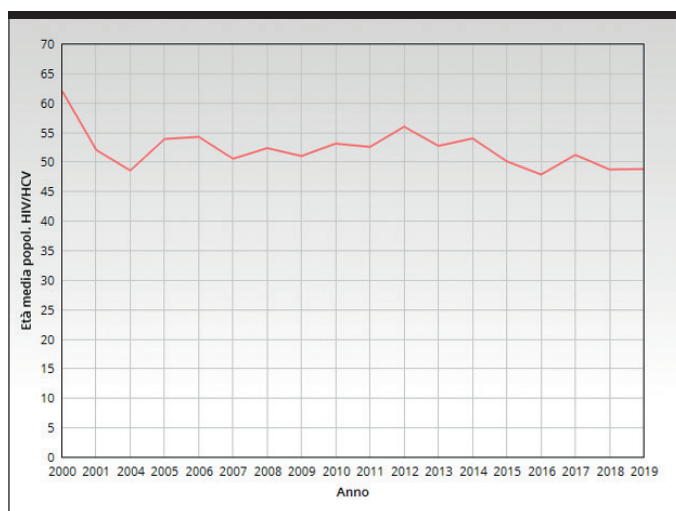


Figura 5. Andamento dell'età media nella popolazione HIV/HCV.

Tuttavia, va segnalato come si sia registrato un cambiamento nella distribuzione della prevalenza tra i sessi nel corso degli anni, con un aumento relativamente costante delle percentuali di sieroprevalenza nel sesso femminile (**Fig.4**).

Per quanto concerne l'età media della popolazione co-infetta, il dato sulla coorte dell'Ambulatorio risulta essere di 52.8 anni (DS 8.6), tuttavia la tendenza dell'età media, in linea con i dati in letteratura, ha mostrato una deflessione, passando dai 62.0 anni nel 2000, a 48.8 anni nel 2019 (**Fig.5**). Il dato della viremia di HCV, disponibile in 371 pazienti, è risultato rilevabile al baseline nel 65.0%

dei casi (241), e anch'esso ha mostrato negli anni andamento analogo al dato sierologico, con un picco nel 2012, e una successiva deflessione.

Selezionando la popolazione HIV/HCV co-infetta attivamente seguita composta da 262 pazienti, la viremia di HCV risulta attualmente negativa nel 92% (240) dei pazienti, mentre un residuo 5% (13) di pazienti ha viremia di HCV ancora positiva; infine, resta il 3% dei pazienti (9) con viremia ignota (**Fig.6**). Infine, per quanto attiene ai trattamenti effettuati, sono stati infatti registrati 351 trattamenti per HCV, per 271 pazienti HIV-positivi: di questi, il 40% (139) è risultato essere un regime che includeva interferone (IFN) o interferone peghilato (peg-IFN), mentre il restante 60% (212), è risultato IFN-free (**Fig.7**).

Discussione

La disponibilità di farmaci sempre più efficaci e sempre più tollerabili ha permesso negli anni di raggiungere risultati progressivamente migliori in termini di risposta virologica nella popolazione, sia per quanto concerne il controllo dell'infezione da HIV, che per quanto concerne l'eradicazione di HCV. Queste premesse si sono tradotte, nella popolazione della coorte dell'Ambulatorio di Malattie Infettive dell'Ospedale San Gerardo, nel raggiungimento di viremia di HIV negativa nel 94% della popolazione attivamente seguita, con conta dei linfociti T CD4>500 cellule/mmc nel 75% dei pazienti.

Inoltre, lo screening quanto più puntuale possibile

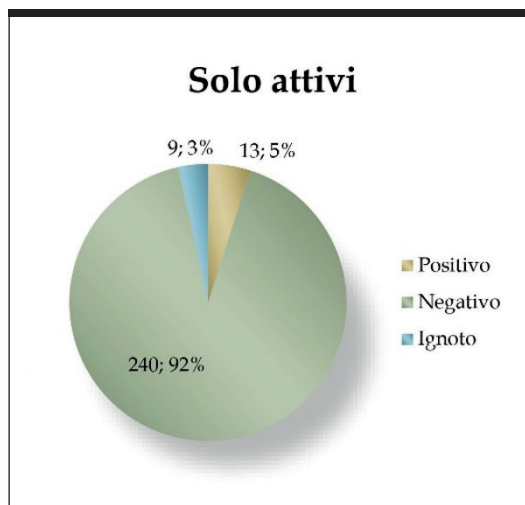


Figura 6. Distribuzione attuale dei pazienti ambulatoriali HIV/HCV delle Malattie Infettive dell’Ospedale San Gerardo in base allo status di HCV-RNA.

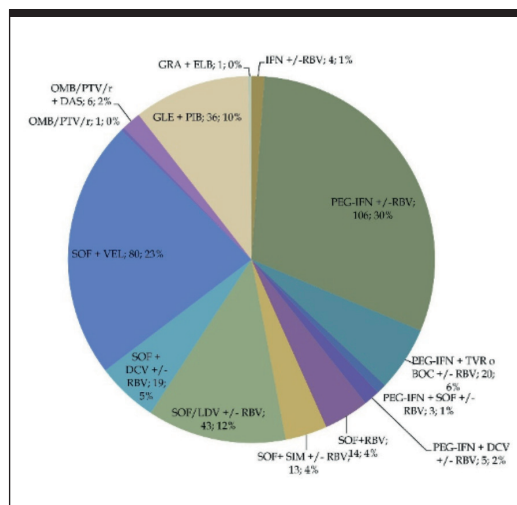


Figura 7. Distribuzione dei regimi terapeutici utilizzati per il trattamento dell’infezione da HCV nella popolazione HIV/HCV dell’Ambulatorio di Malattie Infettive dell’Ospedale San Gerardo.

dei pazienti per le epatiti, ha permesso di trattare efficacemente l’epatite C nella maggior parte dei pazienti attivamente seguiti. Il piccolo gruppo di pazienti che risulta ancora con viremia positiva o con viremia ignota ha come cause, nella quasi totalità dei casi, follow-up discontinui, reinfezioni e, in rarissimi casi, a fallimenti a una prima linea di trattamento. L’andamento della prevalenza della negatività di HCV-RNA nella popolazione HIV-positiva nella nostra coorte ha subito un netto incremento nel corso degli ultimi anni, passando dal 31% nel 2014, al 51% nel 2015, fino a raggiungere il 92% nel 2019.

Per quanto ancora risultato di un’analisi grezza, questi dati indicano che le linee terapeutiche antivirali attualmente disponibili hanno delle potenzialità ottimali in termini di controllo di HIV e di eradicazione di HCV.

Per quanto concerne quest’ultima infezione, l’elevata percentuale di eradicazione all’interno di

una popolazione circoscritta quale la popolazione HIV-positiva ci insegna che molto probabilmente la strategia della micro-eliminazione all’interno di gruppi ben definiti può essere la scelta vincente.

Ciò che questa analisi ha inoltre evidenziato, con la perdita al follow-up del 22% dei pazienti dal 2000 al 2019 (443), di cui 121 pazienti co-infetti per HCV, è che la *retention in care* appare ancora oggi una sfida, e un obiettivo talvolta difficile da raggiungere nei gruppi di pazienti più fragili e socialmente isolati.

Saranno necessarie ulteriori ricerche per definire alcuni aspetti epidemiologici potenzialmente rilevanti, quali l’andamento della co-infezione HIV/HCV per periodi di calendario, nonché l’evoluzione dell’andamento della distribuzione tra i due sessi, e le motivazioni alla base della maggiore prevalenza della co-infezione HIV/HCV nella nostra coorte rispetto ai dati riportati in letteratura e nella stessa coorte ICONA. ■

BIBLIOGRAFIA

1. Andriulli A, Stroffolini T, Mariano A, et al. *Declining prevalence and increasing awareness of HCV infection in Italy: A population-based survey in five metropolitan areas.* Eur J Intern Med. 2018; 53: 79-84.
2. Epicentro. *Epatite virale. Aspetti epidemiologici* (ultimo accesso 25 maggio 2020 a <https://www.epicentro.iss.it/epatite/Epidemiologia-Italia>).
3. Gardini I, Bartoli M, Conforti M, Mennini FS, Marcellusi A. *Estimation of the number of HCV-positive patients in Italy.* PLoS One. 2019; 14: e0223668.
4. Rossetti B, Bai F, Tavelli A, et al. *Evolution of the prevalence of hepatitis C virus infection and hepatitis C virus genotype distribution in human immunodeficiency virus-infected patients in Italy between 1997 and 2015.* Clin Microbiol Infect. 2018; 24: 422-7.
5. Sulkowski MS. *Viral hepatitis and HIV coinfection.* J Hepatol 2008; 48: 353–67.

6. Valle Tovo C, Alves de Mattos A, Ribeiro de Souza A, et al. *Impact of human immunodeficiency virus infection in patients infected with the hepatitis C virus*. *Liver Int* 2007; 27: 40–6.
7. Thomas DL, Astemborski J, Rai RM, et al. *The natural history of hepatitis C virus infection: host, viral, and environmental factors*. *JAMA* 2000; 284: 450–6.
8. Shepard CW, Finelli L, Alter MJ. *Global epidemiology of hepatitis C virus infection*. *Lancet Infect Dis* 2005; 5: 558–67.
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. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). *Data Updating of AIFA DAAs Registers-Chronic Hepatitis C 2018*. (ultimo accesso 25 maggio 2020 a <http://www.aifa.gov.it/content/aggiornamento-epatite-c>).