

Hoffmann - Kamps

---

# HIV Medicine 2003

[www.hivmedicine.com](http://www.hivmedicine.com)

*Versione italiana a cura di:*

Giuliano Rizzardini  
Guglielmo Migliorino  
Tiziana Quirino  
Raffaella Visonà

Adattato da:  
[www.hivmedicine.com](http://www.hivmedicine.com)  
Hoffmann - Kamps





## ***Prefazione***

Difficilmente in medicina si sono avuti sviluppi così rapidi come nel campo della terapia dell'infezione da HIV. Poco più di dieci anni sono passati dalla scoperta dell'agente patogeno responsabile della malattia da HIV e l'identificazione del primo trattamento efficace! Tuttavia, il campo della terapia antiretrovirale è uno di quelli in rapido e costante divenire: quello che oggi sembra definitivo, domani sarà già sorpassato!

Nondimeno, l'ampia possibilità di scelta terapeutica non va confusa con la libertà assoluta e indiscriminata di utilizzo degli stressi antiretrovirali.

In questo libro vengono riportate le conoscenze dal dicembre 2002 al gennaio 2003.

A causa dei rapidi cambiamenti di cui abbiamo sopra accennato, questo libro verrà aggiornato ogni anno; nuovi capitoli relativi alle infezioni opportunistiche, ai tumori e alle epatiti sono disponibili sul sito [www.HIVMedicine.com](http://www.HIVMedicine.com)



# ***Indice***

## **Capitolo 1**

<b>Patogenesi dell'infezione da HIV-1</b>	<b>9</b>
Introduzione	9
La struttura di HIV-1	11
Il ciclo di replicazione di HIV-1	15
HIV-1 e il sistema immunitario	27
Bibliografia	39

## **Capitolo 2**

<b>Infezione acuta da HIV-1</b>	<b>45</b>
Introduzione	45
Segni e sintomi	46
Diagnosi	47
Trattamento	49
Bibliografia	51

## **Capitolo 3**

<b>Trattamento della malattia da HIV-1 2003</b>	<b>53</b>
<b>1. Prospettiva</b>	<b>53</b>
Bibliografia	61
<b>2. I farmaci antiretrovirali</b>	<b>63</b>
Bibliografia	88
HAART 2003-2004: l'orizzonte e oltre	98
Bibliografia	108
Antiretrovirali che bloccano l'entrata di HIV-1 nella cellula	111
Bibliografia	118
L'immunoterapia e la sua rilevanza nella pratica clinica	121
Bibliografia	130
<b>3. Principi e obiettivi della terapia antiretrovirale</b>	<b>135</b>
Bibliografia	160
<b>4. Quando iniziare una terapia antiretrovirale</b>	<b>163</b>
Bibliografia	177

## Indice

5. Come iniziare una terapia antiretrovirale	180
Bibliografia	205
6. Quando cambiare una terapia antiretrovirale	215
7. Come cambiare una terapia antiretrovirale	221
Bibliografia	223
8. La terapia di salvataggio	226
Bibliografia	234
9. Quando interrompere una terapia antiretrovirale	238
Bibliografia	251
10. Monitoraggio	255
Bibliografia	269

## Capitolo 4

<b>La gestione degli effetti collaterali</b>	<b>273</b>
Effetti indesiderati gastrointestinali	274
Disturbi del sistema nervoso centrale	276
Polineuropatia periferica	276
Tossicità renale	277
Tossicità epatica	278
Anemia, leucopenia	279
Reazioni allergiche	282
Acidosi lattica	28428
Pancreatite	4
Osteonecrosi	284
Osteopenia/osteoporosi	285
Lipodistrofia, dislipidemia	286
Iperglicemia, diabete mellito	286
Aumento del rischio emorragico nel paziente emofilico	287
Bibliografia	288

## Capitolo 5

<b>La sindrome lipodistrofica</b>	<b>291</b>
Background	291
Manifestazioni cliniche	292
HAART, lipodistrofia e rischio cardiovascolare	295

Patogenesi	297
Diagnosi	302
Terapia	305
Bibliografia	309

## Capitolo 6

<b>I test di resistenza</b>	<b>313</b>
I test di resistenza	313
Background	315
Interpretazione dei profili di resistenza genotipica	318
Riassunto	325
Bibliografia	329

## Capitolo 7

<b>Caratteristiche dei singoli antiretrovirali</b>	<b>335</b>
Abacavir (ABC)	335
Amprenavir (APV)	337
Atazanavir (AZV)	340
Combivir®	342
Delavirdina (DLV)	342
Didanosina (ddl)	344
Efavirenz (EFZ)	346
Emtricitabina (FTC)	348
Indinavir (IDV)	349
Lamivudina (3TC)	352
Lopinavir (LPV)	355
Nelfinavir (NFV)	357
Nevirapina (NVP)	359
Ritonavir (RTV)	363
Saquinavir (SQV)	366
Stavudina (d4T)	368
T-20 (Enfuvirtide)	369
Tenofovir (TDF)	371
Tipranavir	373
Trizivir®	374
Zalcitabina (ddC)	376
Zidovudina (AZT)	377





# Capitolo 1

## Patogenesi dell'infezione da HIV-1

Andrea Rubbert e Mario Ostrowski

### *Introduzione*

Sono passati ormai 20 anni da quando il virus dell'immunodeficienza umana di tipo 1 (HIV-1) e di tipo 2 (HIV-2) sono stati descritti come agenti eziologici della sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS), rispettivamente nel 1983 (1,2) e nel 1986 (3). In realtà, è però il virus HIV-1, globalmente, il più importante agente causale dell'AIDS. Nella trattazione, pertanto, si farà riferimento in modo preminente a questo virus. Il numero totale delle persone colpite dal virus HIV-1 nel mondo supera i 40 milioni di unità; la maggioranza di queste vive nei Paesi in via di sviluppo dell'Asia, dell'Africa sub-Sahariana e del Sud America. Nel 1995 il potenziamento della terapia antiretrovirale fino ad allora disponibile, ottenuto mediante l'introduzione di due nuove classi di farmaci, gli inibitori delle proteasi (PI) e gli inibitori non-nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI), ha segnato l'inizio dell'era della terapia antiretrovirale altamente efficace (HAART), che ha consentito di ottenere un drammatico miglioramento della morbilità e mortalità, causate appunto dall'HIV, grazie alla diminuzione dell'incidenza delle infezioni opportunistiche, dei tumori HIV correlati e dei relativi decessi. Nonostante i risultati terapeutici ottenuti durante l'ultimo decennio grazie allo sviluppo della HAART, l'eradicazione dell'infezione da HIV, una volta avvenuto il contagio, rimane però ancora

un obiettivo attualmente non realizzabile. Inoltre, stanno gradualmente emergendo nuovi problemi correlati alla tossicità a breve e lungo termine dei farmaci e alla comparsa di mutazioni di resistenza ai farmaci stessi. Nella maggioranza delle nazioni del Sud Est Asiatico e dell'Africa, sia l'incidenza che la prevalenza dell'infezione da HIV-1, sono in continuo aumento ed hanno superato quelle osservate in Europa e in Nord America.

La carenza di adeguate infrastrutture sanitarie e l'alto costo dei farmaci ha, tuttavia, finora reso problematico l'utilizzo della HAART in queste regioni. Pertanto, l'andamento futuro della pandemia HIV-1 dipenderà principalmente da come e quando i Paesi in via di sviluppo, con alta prevalenza d'infezione da HIV-1, saranno in grado di trarre beneficio dai risultati del progresso scientifico ottenuti in Europa ed in Nord America e dalla possibilità di disporre, nel prossimo futuro, di una strategia vaccinale efficace. La comprensione dell'immunopatogenesi dell'infezione da HIV-1 è un importante presupposto per il miglioramento delle strategie terapeutiche, lo sviluppo di immunoterapie e di vaccini profilattici. Come avviene per le altre infezioni virali, lo sviluppo della malattia da HIV-1 nel singolo individuo dipende sia da fattori virali che dall'ospite. L'andamento della malattia nei pazienti può variare in modo marcato, pur originando dal medesimo paziente fonte d'infezione (4). In alcuni pazienti con malattia ad andamento lento e senza progressione clinica (cioè senza decremento della conta dei linfociti CD4+ e con infezione cronica da almeno sette anni, senza sviluppo di AIDS), sono stati individuati dei virus difettivi (5). Pertanto l'infezione con un virus difettivo o con scarse capacità replicative può determinare un andamento più lento della malattia. Comunque, nella maggioranza delle persone, l'infezione da HIV-1 è caratterizzata dalla presenza di ceppi con buona capacità replicativa e con elevatissimo *turnover* di virus prodotti ogni giorno. Fattori inerenti l'ospite posso-

no anch'essi condizionare un'evoluzione più o meno veloce verso l'immunodeficienza clinicamente conclamata o, viceversa, la non progressione di malattia, come si verifica nel 5% delle persone infettate. L'individuazione e lo studio dei fattori che contribuiscono e condizionano l'evoluzione della malattia, cioè i meccanismi di difesa immunologici ed i fattori genetici, sarà cruciale per la comprensione dell'immunopatogenesi dell'infezione da HIV e per lo sviluppo di strategie immunoterapiche e vaccinali.

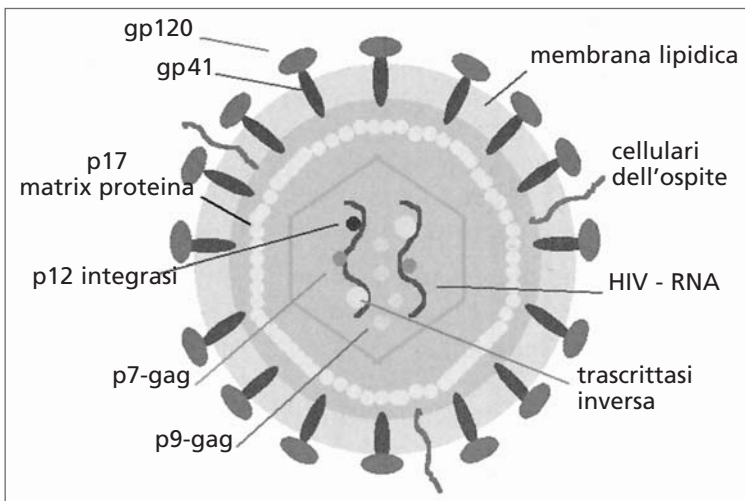
### ***La struttura di HIV-1***

HIV-1 appartiene alla famiglia dei lentivirus. Le infezioni da lentivirus sono caratterizzate tipicamente da un lungo periodo di latenza clinica, da un lento andamento cronico, da una persistente replicazione virale e dall'interessamento del sistema nervoso centrale. Il virus Visna nella pecora, il virus dell'immunodeficienza della scimmia (SIV) o quello dell'immunodeficienza dei felini (FIV) nei gatti, sono tipici esempi d'infezione da lentivirus. Al microscopio elettronico HIV-1 and HIV-2 possiedono una singolare somiglianza, mentre differiscono per il peso molecolare delle loro proteine e per il loro corredo di geni accessori. Dal punto di vista genetico HIV-2 è più vicino al virus SIV presente nelle scimmie *sootey mangabeys* (SIVsm), rispetto ad HIV-1, ed è probabile che sia stato introdotto nella popolazione umana proprio da questi primati. Sia HIV-1 che HIV-2 replicano all'interno dei linfociti T CD4+ e sono considerati patogeni per l'uomo, ma l'immunodeficienza che caratterizza l'infezione da HIV-2 è meno grave.

### ***La morfologia strutturale del virus HIV-1***

Le particelle virali di HIV-1 sono delle dimensioni di 100 nm di diametro e sono circondate da una membrana lipoproteica. Ciascuna particella contiene 72 complessi glicopro-

teici che sono disposti sulla membrana lipidica, ciascuno composto da un trimero di una glicoproteina esterna, la gp120 e da una proteina transmembrana denominata gp41. Il legame tra gp120 e gp41 è molto debole, cosicché la gp120 può essere rilasciata nel microambiente circostante. La gp120 si può rilevare libera nel siero (6) e nei tessuti linfatici dei pazienti con infezione da HIV (7). Durante la fase di *budding*, il virus può incorporare delle proteine della membrana dell'ospite all'interno della propria membrana lipidica, ad esempio proteine del gruppo HLA I e II o adesine come ICAM-1, che possono facilitare l'adesione delle particelle virali ad altre cellule bersaglio. La proteina matrice p17 è fissata alla parte interna della membrana lipoproteica. Il core p24 contiene due copie di HIV-1 RNA. La molecola di HIV-1 RNA fa parte del complesso nucleoproteico composto dalla nucleoproteina p7 e dalla trascrittasi inversa p66 (RT). La particella virale contiene tutto il patrimonio enzimatico necessario per la replicazione: la trascrittasi inversa, l'integrasi p32 e la proteasi p11 (Figura 1).



**Figura 1.** Struttura di HIV-1; per i dettagli vedi il testo.

### L'organizzazione del genoma virale

La maggioranza dei virus possiede tre geni fondamentali dai quali dipende la loro capacità replicativa: *gag*, *pol* ed *env*. La sigla ***gag*** significa "gruppo-antigene", ***pol*** rappresenta la "polimerasi" ed ***env*** sta per "envelope", la membrana esterna (9) (Figura 2). Lo schema della "classica" struttura genomica retrovirale è: 5'LTR-*gag*-*pol*-*env*-LTR 3'. Le regioni LTR ("long terminal repeat") rappresentano i due terminali del genoma virale che vengono fissati al DNA cellulare della cellula ospite, mediante un processo d'integrazione e non codificano per alcuna proteina virale.

I geni *gag* ed *env* codificano per le proteine del nucleocapside e per le glicoproteine della membrana virale; il gene *pol* codifica per l'enzima trascrittasi inversa e per altri enzimi. HIV-1 contiene inoltre altri 6 geni all'interno dei 9kB del suo RNA (*vif*, *vpu*, *vpr*, *tat*, *rev* e *nef*), che contribuiscono anch'essi alla sua complessità genetica. In passato *nef*, *vif*, *vpr* e *vpu* erano considerati geni accessori, in quanto non indispensabili per la replicazione virale

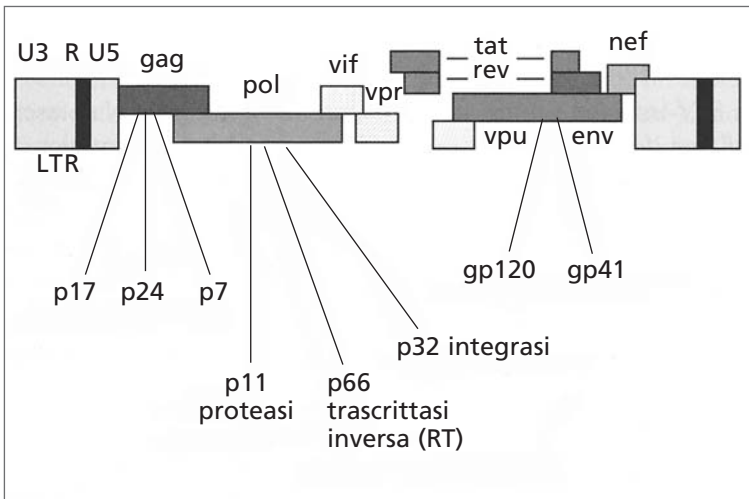


Figura 2. HIV-1 ed i suoi geni; per la spiegazione dettagliata vedi il testo.

*in vitro*. Negli ultimi anni, sono state studiate e maggiormente caratterizzate la funzione e la regolazione di questi geni accessori e le proteine ad essi associate. I geni accessori *nef*, *tat* e *rev*, sono prodotti nelle fasi iniziali del ciclo replicativo. *Tat* e *rev* sono proteine regolatorie che si accumulano nel nucleo e si fissano a determinate regioni dell'RNA virale denominate TAR (*transactivation response elements*), che sono posizionate nell'LTR, ed RRE (*rev response elements*), localizzati nel gene *env*. La proteina *tat* è un potente attivatore trascrizionale della LTR *promoter region* ed è essenziale per la replicazione virale in quasi tutti i sistemi di coltura *in vitro*. La ciclina T1 è un necessario cofattore cellulare per *tat* (10). *Tat* e *rev* stimolano la trascrizione del DNA provirale in RNA, promuovono l'allungamento dell'RNA, stimolano il trasporto di HIV-RNA dal nucleo al citoplasma e sono indispensabili per la traslazione. *Rev* è, inoltre, un importante fattore di trasporto dal nucleo al citoplasma, evento che condiziona il passaggio dalla iniziale espressione delle proteine regolatorie, alla successiva fase della sintesi delle proteine strutturali. Notevole è il numero di funzioni associate a *nef*. Può indurre *downregulation* dei CD4 (11) e delle molecole HLA di classe I e II (12) sulla superficie delle cellule infettate da HIV-1; ciò può rappresentare un importante meccanismo di *escape* per evadere l'attacco mediato dalle cellule T citotossiche CD8+ e per sfuggire al riconoscimento da parte dei linfociti T CD4+. *Nef* può inoltre interferire con l'attivazione delle cellule T fissandosi a diverse proteine coinvolte nei processi di trasduzione mediati da segnalatori intracellulari (13).

Nelle scimmie *Macacus rhesus* infettate con SIV, l'integrità del gene *nef* è risultata indispensabile per la produzione di un'elevata progenie virale e per la progressione della malattia. Viceversa, delezioni del gene *nef* sono state identificate nel virus isolato da individui *long-term non-progressors* di una coorte australiana (5). E' stato

comunque recentemente confermato che alcuni di questi soggetti hanno cominciato a sviluppare segni di malattia e un declino del numero di linfociti T CD4<sup>+</sup>. Pertanto, sebbene delezioni del gene *nef* possano determinare un rallentamento della replicazione virale, non sembrano essere però in grado di prevenire permanentemente lo sviluppo dell'AIDS. *Vpr* sembra essere indispensabile per la replicazione virale nelle cellule quiescenti che non si moltiplicano, come, ad esempio, i macrofagi. *Vpr* è in grado di stimolare HIV-LTR, oltre a vari altri promotori cellulari e virali. Di recente, *vpr* si è rivelato essere un importante gene per il trasporto intranucleare del complesso virale preintegrato all'interno del nucleo (14), ed è in grado di determinare un arresto del ciclo replicativo cellulare nella fase G2. *Vpu* è un importante gene che controlla il processo di *budding* di HIV-1; infatti, la presenza di mutazioni del gene *vpu* si associa all'arresto di particelle virali sulla superficie della cellula ospite. *Vpu* ha un ruolo nel processo di scissione del complesso CD4-gp160 che si verifica nel reticolo endoplasmatico e, pertanto, favorisce il riciclo della gp160 per la formazione di nuovi virus (15). *Vif* ha un ruolo importante nel controllo dei meccanismi di trasporto intracellulare di alcune componenti virali, come potrebbe suggerire la sua vicinanza spaziale alla vimentina, proteina del citoscheletro cellulare. Virioni mancanti del gene *vif* sono in grado di essere trasmessi da cellula a cellula, ma non da una cellula infettata al mezzo di crescita esterno. *Vif* sembra inoltre controllare la morfogenesi virale (16).

## ***Il ciclo di replicazione di HIV - 1***

### ***L'ingresso di HIV - 1 a livello intracellulare***

#### **CD4 come recettore primario di HIV - 1**

CD4 è una glicoproteina monomerica di 58 kDa che si trova sulla superficie cellulare di circa il 60% dei linfociti

T e dei loro precursori midollari e timici, sui monociti e macrofagi, sugli eosinofili, sulle cellule dendritiche e nella microglia del sistema nervoso centrale. La porzione extracellulare della glicoproteina CD4 sulle cellule T è costituita da 370 aminoacidi; il polo idrofobico transmembrana e la parte intracitoplasmatica della proteina consistono rispettivamente di 25 e 38 aminoacidi. Nella parte extracellulare del recettore CD4, sono state caratterizzate quattro regioni (D1-D4) che rappresentano le "immunoglobulin-like domains". Le frazioni all'interno della regione V2 di CD4 (comprendente gli aminoacidi da 40-55), sono importanti per il legame della gp120 a CD4 e questa regione si sovrappone alla parte di CD4 ove si fissano i suoi ligandi naturali, le molecole di classe HLA II. La caratterizzazione del sito di legame della gp120 con il recettore CD4 ha stimolato la ricerca di molecole denominate CD4 solubili (sCD4), allo scopo di neutralizzare il virus circolante e prevenire la sua diffusione.

Si è osservato però che, sebbene ceppi virali di laboratorio potessero essere facilmente neutralizzati da CD4 solubili, tale risultato non si riproduceva su isolati primari da paziente. Al contrario, le molecole CD4 solubili inducevano modificazioni conformazionali della membrana virale che rendevano più facile l'infezione della cellula bersaglio da parte del virus (18). CD4 si attacca al complesso recettoriale (TCR) della cellula T CD4+ e si fissa alle molecole HLA di classe II delle cellule che presentano l'antigene (*antigen-presenting cells*). Il legame della gp120 al CD4 non è solo un passaggio cruciale del processo di entrata del virus nella cellula, ma interferisce con la catena dei segnali di trasduzione cellulare e promuove l'apoptosi delle cellule T CD4+ (19). La struttura del recettore CD4 e la sua funzione come primario ed indispensabile recettore per HIV-1, HIV-2 e SIV, era già nota sin dal 1984 (20, 21). Tuttavia, nel corso di sperimentazioni su linee cellulari non umane transfettate con CD4 di derivazione umana,



si è reso evidente che la presenza di tali recettori CD4 di derivazione umana non erano sufficienti per consentire l'entrata del virus nelle cellule. Pertanto, veniva postulata l'esistenza di co-recettori presenti nell'uomo, necessari per permettere l'ingresso del virus nelle cellule. D'altra parte, alcuni ceppi virali di HIV-1 e 2 e di SIV, erano in grado d'infettare le cellule indipendentemente dalla presenza del recettore CD4. Inoltre, anticorpi monoclonali diretti verso il recettore CD4, inducevano epitopi conformazionali (CD4I), in grado di legarsi alla gp 120 dei virus CD4 indipendenti. Quest'osservazione suggerisce che la gp120 dei virus CD4 indipendenti già presenta le regioni che sono necessarie per il riconoscimento ed il legame da parte dei corecettori e che, pertanto, il legame con il recettore CD4 non è un prerequisito per l'entrata di questi virus nelle cellule. I virus CD4 indipendenti sono facilmente neutralizzabili da un siero ottenuto da individui infettati da HIV, e questo suggerisce che la risposta immunitaria esercita una selezione negativa verso i virus CD4 indipendenti (22).

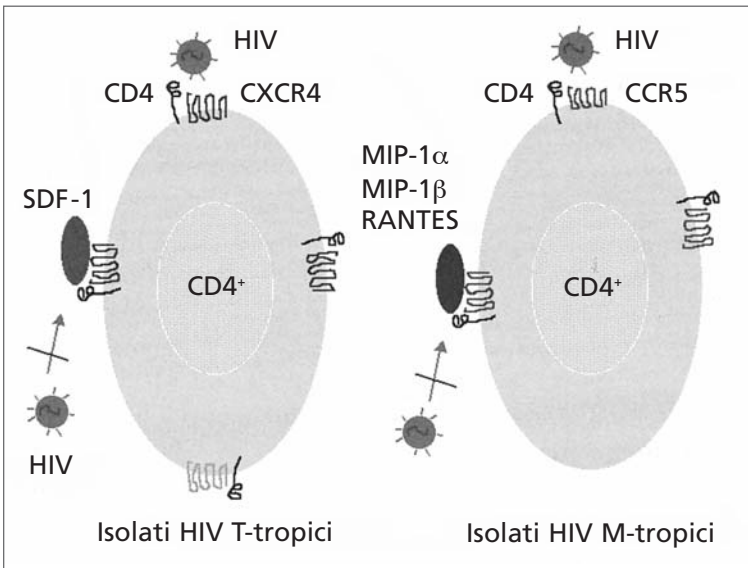
### **I recettori chemochinici come co-recettori per l'entrata di HIV**

Le osservazioni di Cocchi e collaboratori nel 1995 costituiscono una pietra miliare nella caratterizzazione degli eventi che si verificano nelle prime fasi nel processo di penetrazione intracellulare del virus HIV-1.

Le cellule T CD8+ derivate da pazienti con infezione da HIV, sono in grado di inibire la replicazione virale nelle colture con cellule CD4+, autologhe o allogene, infettate con HIV, indipendentemente dalla loro attività citotossica (23). Cocchi ha identificato le chemochine MIP-1 $\alpha$ , MIP-1 $\beta$  e Rantes nel soprannatante delle cellule T CD8+ ottenute da pazienti con infezione da HIV, ed è stata in grado di dimostrare che queste chemochine sono in grado di determinare un'inibizione dose dipendente

della replicazione di alcuni, non tutti, i ceppi virali testati(24). MIP-1 $\alpha$ , MIP-1 $\beta$  e Rantes sono i ligandi per il recettore chemochinico CCR5. Pochi mesi più tardi, altri gruppi di studiosi hanno dimostrato che CCR5 è un indispensabile co-recettore per i ceppi HIV-1 monocitotropici (M-tropici) (25, 26, 27). Qualche settimana prima, era stata descritta la funzione di co-recettore della proteina CXCR4 (fusina) per i ceppi di HIV-1 T-tropici (28). Classicamente i ceppi virali M-tropici che si sviluppano più facilmente nelle colture di macrofagi, non sono in grado d'infettare linee cellulari T (per esempio, *immortalized T cells*), ma sono in grado facilmente d'infettare primariamente cellule T provenienti da campioni di sangue periferico. Viceversa, i ceppi T-tropici si sviluppano con facilità nelle colture di linee cellulari T e assai poco nei macrofagi, ma restano capaci d'infettare cellule T di provenienza dal sangue periferico. Pertanto, sia i ceppi di HIV-1 M-tropici, che quelli T-tropici sono in grado d'infettare facilmente *in vitro* le "primary human non-immortalized T cells". Le chemochine (chemokines "Chemotactic cytokines") ed i loro recettori erano già stati precedentemente caratterizzati per ciò che concerne le loro funzioni come promotori della migrazione dei leucociti ("chemiotassi") e la loro attività proinfiammatoria. Le chemochine sono proteine costituite da 68-120 aminoacidi e, in base alla loro struttura che comprende un comune "cysteine motif", possono essere suddivise in C-X-C ( $\alpha$ -chemochine), C-C ( $\beta$ -chemochine) and C-chemochine. Le chemochine possiedono tipicamente un alto grado di omologia strutturale, e possono pertanto condividere i tipi recettoriali a cui si fissano. Tali recettori chemochinici appartengono ad un gruppo caratterizzato da sette regioni transmembrana ("7-transmembrane receptors") che sono legate a livello intracellulare a G-proteine. SDF-1 ("stromal cell-derived factor 1"), ligando naturale del corecettore CXCR4, è in grado d'inibire l'ingresso dei

ceppi di HIV-1 T-tropici a livello delle cellule T attivate. Rantes ("regulated upon activation T cell expressed and secreted"), MIP-1 $\alpha$  ("macrophage inhibitory protein") e MIP-1 $\beta$  costituiscono i ligandi naturali di CCR5 e sono in grado d'inibire l'ingresso dei ceppi HIV-1 M-tropici nelle cellule T. Una rappresentazione schematica è illustrata in *Figura 3* : i ceppi di HIV-1 T-tropici infettano prevalentemente le cellule T CD4+ attivate del sangue periferico e le linee cellulari; per il loro ingresso utilizzano il co-recettore CXCR4 . I ceppi M-tropici infettano cellule T CD4+, monociti e macrofagi, utilizzando per il loro ingresso il co-recettore CCR5. Attualmente si conosce in maggior dettaglio anche il processo d'interazione tra gp120 ed i recettori cellulari. Inizialmente la gp120 si fissa a determinati epitopi di CD4. Questo legame induce modificazioni conformazionali della gp120 che comportano una migliore interazione fra la frazione V3 loop della gp120



**Fig 3.** Co-recettori: CCR5 (isolati M-tropici) e CXCR4 (isolati T-tropici)

ed il suo rispettivo co-recettore. A seguito del legame tra gp120 e co-recettore si verifica la fusione della membrana. Elemento cruciale di tale processo di fusione fra virus e membrana cellulare è la gp41, ovvero la parte transmembrana della gp160. Si era postulato che, analogamente a quanto avviene per l'emoagglutinina del virus influenzale, la modificazione conformazionale della gp41 permettesse l'introduzione all'interno della cellula bersaglio della porzione NH<sub>2</sub>-terminale di tale glicoproteina. Essa è stata paragonata ad una trappola per topi, e l'analisi cristallografica della struttura ectodomanica della gp41 sembra poter confermare tale ipotesi (29). La precisazione dei dati riguardanti la sequenza aminoacidica, sede della modificazione conformazionale della gp41, ha permesso di sintetizzare dei peptidi che, fissandosi alla parte di gp41 che subisce la modificazione conformazionale, sono in grado di bloccare il processo e inibire il fenomeno della fusione tra virus e membrana della cellula bersaglio.

T20 è il capostipite dei vari peptidi in grado di legarsi alla gp41 ed è stato sperimentato in studi clinici come inibitore della replicazione virale (30). Attualmente T20 è una delle opzioni terapeutiche disponibili per la terapia. Uno degli svantaggi del T20 è che deve essere somministrato per via intramuscolare anziché essere disponibile per via orale. Usando linee cellulari transfettate, oltre a CCR5 e CXCR4, sono stati individuati altri recettori chemochinici come CCR3, CCR2, CCR8, CCR9, STRL33 ("Bonzo"), Gpr 15 ("Bob"), Gpr 1, APJ and ChemR23, ed è stato dimostrato che questi recettori sono utilizzati da alcuni ceppi virali HIV (31, 32). APJ, ad esempio, potrebbe costituire un importante co-recettore a livello del sistema nervoso centrale. Nonostante questo ampio spettro di recettori potenzialmente disponibili, CCR5 and CXCR4 sembrano essere comunque i più importanti *in vivo*. L'importanza di CCR5 come principale co-recettore per i ceppi HIV M-tro-

pici, è sottolineato da un'altra osservazione: la maggioranza delle persone con un difetto genetico di CCR5, sono resistenti all'infezione da HIV-1 (33). Esperimenti *in vitro* dimostrano che i linfociti di questi individui sono resistenti all'infezione da virus M-tropici e non all'infezione da virus T-tropici. I linfociti di questi individui non esprimono il co-recettore CCR5 sulla loro membrana e, dal punto di vista genetico, hanno una delezione in posizione 32 del gene che codifica per CCR5. A livello mondiale sono stati descritti pochissimi pazienti omozigoti per questa delezione che hanno acquisito l'infezione da HIV. Come prevedibile, tutti questi pazienti si sono infettati con un ceppo virale che utilizzava il co-recettore CXCR4 (34). Studi epidemiologici hanno evidenziato una frequenza allelica per la delezione del gene di CCR5 pari al 10-20% nella razza caucasica, in particolare nei nord europei. La frequenza degli individui omozigati è di circa 1% nei soggetti di razza caucasica (35). Studi effettuati su popolazioni africane o asiatiche, invece, non hanno identificato la delezione 32. Ciò suggerisce che questa mutazione si sia originata dopo la separazione di queste razze nel processo evolutivo. Soggetti eterozigoti per la delezione 32 bp esprimono il co-recettore CCR5 in modo limitato sulla superficie delle loro cellule e sono molto più rappresentati nella popolazione dei cosiddetti *long-term non-progressors*, rispetto al gruppo di pazienti che hanno una rapida progressione della malattia (35). Oltre alla delezione 32bp del CCR5, sono stati descritti altri polimorfismi che riguardano i recettori chemochinici (CCR2) o i loro promotori (CCR5). La diversa rappresentazione di questi polimorfismi all'interno di una determinata coorte di pazienti può determinare l'andamento più o meno favorevole della malattia e la sua evoluzione più o meno rapida (36, 37). Rispetto ai pazienti con una conta stabile di linfociti T CD4+, nei pazienti con rapida progressione di malattia (rapida caduta della conta di cellule CD4+), ten-

dono a essere più frequentemente isolati ceppi virali che utilizzano CXCR4 come co-recettore predominante.

L'espressione dei co-recettori sui linfociti CD4+ dipende dal livello di attivazione di queste cellule.

CXCR4 è primariamente espresso sulle cellule T *naive*, mentre CCR5 è presente sulle cellule T attivate e sulle cellule effettrici/memoria. È da notare come, durante le prime fasi dell'infezione da HIV-1, vengano isolati prevalentemente ceppi M-tropici. I ceppi di HIV-1 M-tropici, infatti, sono quelli preferenzialmente trasmessi, indipendentemente dal fatto che il soggetto fonte del contagio, ospiti o meno prevalentemente ceppi di virus HIV-1 T-tropici. Al momento, rimane poco chiaro se questa preferenza *in vivo* per i ceppi M-tropici sia determinata dalla selettività del trasporto di questi ceppi a livello delle cellule dendritiche della sottomucosa o se, piuttosto, il locale assetto citochine/chemochine favorisca la replicazione dei ceppi M-tropici. Recenti interessanti studi di Cheng Meyer et al. suggeriscono che i virus HIV-1 M-tropici sono maggiormente in grado di sottrarsi al controllo del sistema immunitario rispetto ai T-tropici, in quanto si replicano all'interno dei macrofagi, fatto che consente loro un vantaggio selettivo. In questo senso, l'inibizione del co-recettore CCR5 potrebbe rappresentare un promettente target terapeutico. Si è dimostrato *in vitro* che anticorpi monoclonali diretti verso CCR5 (2D7 ed altri) sono in grado di impedire l'ingresso del virus nelle cellule T CD4+ e nei macrofagi. Sono state prodotte piccole molecole in grado d'inibire il corecettore CCR5 che sono al momento in sperimentazione all'interno di studi clinici controllati. Occorre però tenere presente che, sia studi *in vitro*, che esperimenti su topi SCID, hanno suggerito che l'inibizione dell'entrata dei ceppi che utilizzano CCR5, può alterare il tropismo virale, selezionando un maggiore utilizzo dei recettori CXCR4. Piccole molecole inibitrici come T22, ALX40-4C o AMD3100 in grado d'inibire CXCR4 (59, 60),

sono in fase di sperimentazione preclinica ed all'interno di studi clinici controllati. Sebbene l'utilizzo terapeutico di agenti in grado di inibire i recettori chemochinici sembri dare risultati promettenti, restano, tuttavia, ancora molti problemi irrisolti. Gli analoghi chemochinici come AOP-Rantes non solo hanno azione inibitoria ma anche antagonistica e sono in grado di legarsi in modo non esclusivo a CCR5. Come dimostrato nel "knockout mice", la mancanza di CXCR4 o SDF-1 si associa a gravi deficit dell'ematopoiesi e dello sviluppo cerebellare (61).

Al momento rimane poco noto se l'inibizione di CXCR4 di soggetti in età postnatale o adulta possa influire negativamente su altri organi o sistemi.

### *Eventi post-fusione*

L'ingresso di HIV-1 nelle cellule T quiescenti ed in quelle attivate è simile, ma nelle cellule quiescenti la sintesi del DNA virale rimane incompleta (38). La traduzione dell'RNA virale in DNA provirale, mediata dall'enzima virale trascrittasi inversa (RT), si verifica infatti nel citoplasma della cellula bersaglio e costituisce un passaggio cruciale nel ciclo di replicazione virale (Figura 4). L'inibizione della RT da parte dell'analogo nucleosidico zidovudina, ha costituito il primo tentativo d'inibizione della replicazione virale nei pazienti affetti da virus HIV-1. Attualmente sono disponibili per uso clinico numerosi inibitori nucleosidici, nucleotidici e non-nucleosidici della RT, con un considerevole ampliamento delle disponibilità terapeutiche rispetto alla seconda metà degli anni ottanta. La trascrizione inversa è un processo che comprende molte fasi. Dopo la fissazione dei *primers* tRNA, la sintesi del DNA provirale procede, a partire dai PBS ("*primer binding site*"), in senso negativo fino alla terminazione 5' formando una piccola catena R/U5 DNA. Il passaggio successivo include la degradazione di RNA che

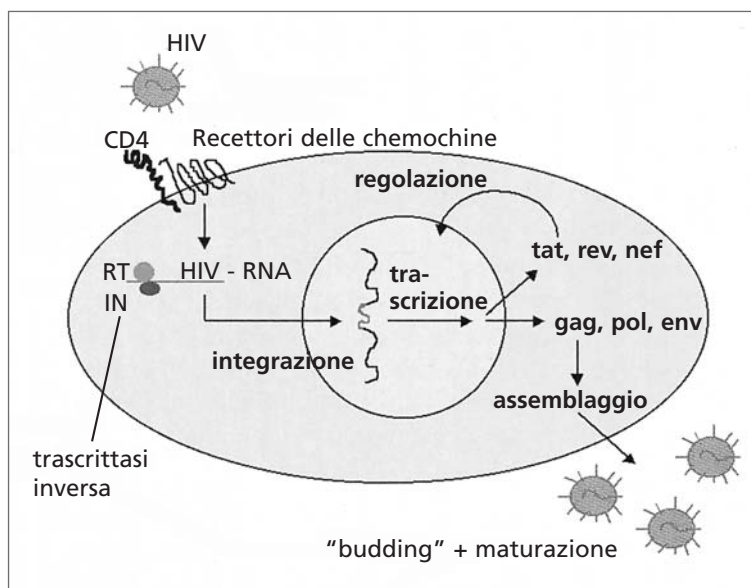


Fig 4. Ciclo vitale di HIV nella cellula T CD4+.

precede il PBS da parte dell'enzima virale RNAase ed un "template switch" della catena R/U5 DNA mediante ibridazione a livello della sequenza R della terminazione 3'RNA. A questo punto si completa la polimerizzazione del DNA provirale e la degradazione del tRNA. La retrotrascrizione comporta la produzione di una catena di HIV DNA a doppia elica alle cui estremità si osservano le regioni LTR ("long terminal repeats").

HIV-1 entra nelle cellule T quiescenti e la retrotrascrizione può risultare nell'accumulo di HIV-DNA provirale non integrato. Dopo il trasporto del complesso preintegrazione nel nucleo, per l'integrazione del DNA provirale nel genoma della cellula ospite è necessaria l'attivazione cellulare (38). L'attivazione cellulare può verificarsi *in vitro* dopo stimolazione con antigeni o mitogeni, mentre *in vivo* si osserva dopo il contatto con antigeni, dopo vaccinazione o nel corso d'infezioni opportunistiche. Inoltre,



sembra ormai evidente che anche la gp120 del virus HIV-1 possa attivare la cellula infetta ed indurre l'integrazione virale. I monociti, i macrofagi e le cellule della microglia, cellule T CD4+ quiescenti che contengono HIV-DNA provirale non integrato, rappresentano un'importante riserva di cellule infette a lunga vita (39). Dato che l'infezione naturale da HIV-1 è caratterizzata da una continua replicazione virale nelle cellule T CD4+ attivate, la latenza virale nelle cellule T CD4+ quiescenti rappresenta verosimilmente un fenomeno accidentale e non sarebbe pertanto così importante nella patogenesi di questa malattia. Questa piccola riserva latente di provirus nelle cellule T CD4+ quiescenti, acquista invece la sua rilevanza nei pazienti in trattamento con HAART. Dato che gli antivirali sono inattivi sulle forme di provirus non replicantesi, si verifica la loro persistenza in queste cellule quiescenti; conservando queste forme virali la loro potenzialità replicativa, in caso di sospensione della pressione farmacologica, esse costituiscono il substrato per la ripresa della replicazione virale. Pertanto, l'esistenza di questa riserva di cellule latentemente infette ha finora impedito alla HAART l'eradicazione dell'infezione da HIV-1. Anche fattori cellulari della trascrizione come NF- $\kappa$ B possono fissarsi alle regioni LTR. Dopo stimolazione con mitogeni o citochine, gli NF $\kappa$ B vengono traslati nel nucleo dove vengono fissati alla regione HIV-LTR, dando pertanto inizio alla trascrizione dei geni di HIV. La trascrizione comporta inizialmente la sintesi precoce delle proteine regolatorie di HIV-1: *tat* o *rev*. *Tat* si lega al sito TAR ("*transactivation response element*") situato all'inizio della catena di HIV-RNA nel nucleo e stimola la trascrizione e la produzione di trascritti RNA più lunghi. *Rev* attiva l'espressione di geni strutturali ed enzimatici ed inibisce la produzione di proteine regolatorie, promuovendo la formazione di particelle virali mature. Le proteine codificate dai geni *pol* e *gag* costituiscono il nucleo della particella virale; il gene

*env* codifica per la sintesi delle proteine che formano gli "spikes" della gp120 della membrana virale. Questi sono prodotti a partire da precursori di grandi dimensioni della gp160 che sono separate dalla proteasi di HIV-1 in gp120 e gp41. Anche le proteine codificate dal gene *gag*, derivano da una grande molecola precursore delle dimensioni di 53 kD, dalla quale la proteasi di HIV-1 separa le proteine p24, p17, p9 e p7. La scissione delle proteine precursori da parte della proteasi di HIV-1 è un passaggio indispensabile per la produzione di particelle virali con capacità infettante; pertanto, le proteasi virali costituiscono un altro interessante target per la produzione di farmaci (40). La formazione di nuove particelle virali è un processo a tappe: la parte centrale del virus (core) è costituita da HIV-1 RNA, proteine *gag* e vari enzimi *pol* e si sposta verso la superficie della cellula. Le grandi proteine precursori sono scisse dalla proteasi di HIV-1 e giungono così a maturazione particelle virali infettanti che protrudono dalla membrana della cellula ospite (*budding*). Durante la fase di *budding* la membrana lipidica del virus può incorporare varie proteine della cellula ospite acquisendo fosfolipidi e colesterolo. Al contrario di quanto avviene nelle cellule T, nelle quali il fenomeno di *budding* si verifica sulla superficie della cellula ed i virus sono liberati nello spazio extracellulare, nei monociti e nei macrofagi, i virus sono accumulati all'interno di vacuoli cellulari.

La replicazione dei retrovirus è caratterizzata dal fatto che la RT produce numerosi errori e che anche il tasso di mutazioni spontanee è elevato. Mediamente la retrotrascrizione comporta 1-10 errori per genoma e per ciclo replicativo. Le mutazioni determinano la produzione di specie virali incapaci di replicarsi adeguatamente, ma l'accumulo di mutazioni può causare anche resistenza ai farmaci: infatti, in presenza di un'incompleta soppressione farmacologica, la pressione selettiva esercitata dagli

antiretrovirali può selezionare ceppi mutati. Inoltre, bisogna considerare che la replicazione virale è un processo dinamico che si verifica ad alta velocità: nei pazienti infettati vengono prodotte ed eliminate mediamente  $10^9$  nuove particelle virali ogni giorno. Pertanto, dato il tasso di replicazione virale e mutazionale, in ciascun individuo si accumula una popolazione di molte varianti virali strettamente correlate definite "quasispecies". La pressione selettiva che viene esercitata da certi farmaci sulla maggioranza delle varianti mutate pre-esistenti, può essere prodotta anche dal sistema immunitario per opera degli anticorpi neutralizzanti e le cellule T citotossiche (CTL).

## **HIV - 1 e il sistema immunitario**

### *Il ruolo delle Antigen-Presenting Cells nella patogenesi della infezione da HIV*

#### **Le cellule dendritiche come prototipi delle *antigen-presenting cells***

Le cellule dendritiche, i macrofagi e le cellule B costituiscono le principali *antigen-presenting cells* del sistema immune. Le cellule dendritiche (DC) sono i più potenti effettori della risposta immunitaria specifica e vengono considerate indispensabili per l'avvio della risposta immune primaria antigene-specifica. I precursori delle DC migrano dal midollo osseo verso gli organi linfatici primari e nella sottomucosa del tratto intestinale, genitourinario e respiratorio. Esse sono in grado di catturare e processare gli antigeni solubili e di migrare agli organi linfatici secondari, ove attivano le cellule T antigene-specifiche. Le DC rappresentano una famiglia eterogenea di cellule con funzioni diverse che esprimono marcatori fenotipici vari, in base al microambiente circostante ed alla loro fase maturativa. Le cellule dendritiche immatu-

re sono in grado di fissare e processare i corpi estranei, ma non di stimolare fortemente le cellule T. Tuttavia, le DC mature mostrano una prevalente azione immunostimolatoria. Le DC dei tessuti e le cellule di Langerhans, (che sono DC specializzate, localizzate a livello della cute e delle mucose), costituiscono un fenotipo più immaturo e sono in grado di legare gli antigeni. Una volta fissato l'antigene, le DC migrano nei tessuti linfatici, dove completano il loro sviluppo fenotipico.

L'attivazione dei linfociti T CD8+ e lo sviluppo delle cellule T citotossiche antigene specifiche (CTL), dipendono dalla presentazione di un peptide assieme agli antigeni MHC di classe I. Quando le cellule DC vengono infettate da un virus, per esempio il virus influenzale, le proteine virali vengono prodotte all'interno del citoplasma cellulare in modo analogo a quello che si verifica per le proteine cellulari; in seguito, le proteine vengono scisse in peptidi virali e questi vengono traslocati dal citosol al reticolo endoplasmatico, dove sono legati agli antigeni MHC classe I. Questi complessi peptide-MHC classe I, migrano alla superficie delle DC. Il numero di questi complessi specifici per ogni antigene (*specific antigen-MHC class I complexes*), è solitamente limitato e dovrà eventualmente essere riconosciuto da cloni cellulari T, anch'essi presenti in numero esiguo, con un rapporto di 1:100.000 o anche meno. Le cellule T recettori (TCR), inoltre, possono essere caratterizzate da una bassa affinità di legame (1 mM o meno). L'elevata concentrazione di molecole co-stimolatrici presenti sulla superficie delle DC, comunque, aumenta la possibilità d'interazione tra TCR-MHC:peptide, consentendo il fenomeno della segnalazione intracellulare e la conseguente proliferazione (espansione clonale) della cellula T interessata. Le cellule infettate da virus o le cellule tumorali, spesso, non esprimono queste molecole co-stimolatrici e, pertanto, non sono in grado di indurre l'espansione clonale delle cellule effettrici della

risposta immune. Tutto ciò sottolinea l'importanza di disporre di un sistema di cellule specializzate in grado di presentare l'antigene (per esempio le DC), in grado di determinare l'iniziale espansione e proliferazione delle T cellule.

### **L'interazione fra cellule dendritiche e le cellule B/T**

I linfociti B e T possono essere considerati i principali effettori della risposta immune antigene specifica, ma la loro funzione è sotto il controllo delle cellule dendritiche. Le DC catturano l'antigene in periferia, lo elaborano e, infine, lo espongono sulla loro superficie insieme a molecole co-stimolatorie, dando il via all'attivazione delle cellule T. Le cellule B sono in grado di riconoscere l'antigene, una volta che esso si sia legato al recettore posto sulla cellula B. Il riconoscimento dell'antigene da parte delle cellule T richiede previamente l'elaborazione e la presentazione dei peptidi antigenici per opera delle DC. Le cellule T esprimono diversi recettori (TCR), che possono legarsi al complesso peptide: molecola MHC di classe I sulla superficie delle cellule dendritiche per indurre l'attivazione dei linfociti CD8+, o al complesso peptide: molecola MHC di classe II, per attivare le cellule T CD4+. La capacità delle DC d'attivare le cellule T dipende anche dalla presenza di citochine stimolatrici come IL-12, elemento chiave per la produzione e la attivazione di cellule TH1 e di cellule natural killer (NK-).

La presenza di un numero esiguo di DC e di piccole quantità d'antigene sono però sufficienti ad indurre una potente risposta cellulare T antigene-specifica, dimostrando così le capacità immunostimolatrici delle cellule DC. L'espressione di molecole d'adesione e di lectine, come DC-SIGN, facilita l'aggregazione di DC e di cellule T, promuovendo l'utilizzo dei recettori delle cellule T (TCR). DC-SIGN è un tipo di lectina C: sembrerebbe in grado di legarsi ai lentivirus come, ad esempio SIV, ed a HIV-1 e 2,

per mezzo dell'interazione fra gp120 e carboidrati. *In vivo*, è stata dimostrata l'espressione di DC-SIGN sulle cellule DC della sottomucosa ed intradermiche; ciò suggerisce il coinvolgimento di DC-SIGN nella trasmissione verticale e mucosale di HIV. L'espressione di DC-SIGN sembra aumentare la trasmissione di HIV nelle cellule T e facilita l'utilizzo di co-recettori, qualora la loro espressione sia ridotta. Pertanto, DC-SIGN costituirebbero un fattore di captazione del virus da parte delle cellule DC nelle mucose. Queste, a loro volta, trasportano il virus HIV-1 verso il tessuto linfatico, dove può infettare le cellule T CD4+ residenti.

### *Il tessuto linfatico come sede di replicazione virale*

Già nelle prime fasi della malattia il virus HIV si replica molto attivamente nei tessuti linfatici (42,43). Nella fase iniziale dell'infezione da HIV-1 si osserva un'alta viremia, cui segue un relativo graduale declino del livello viremico. Questa è la fase in cui viene prodotta un'intensa risposta immune di tipo cellulare citotossica HIV-1 specifica, cui corrisponde l'iniziale soppressione della viremia plasmatica osservata nella maggioranza dei pazienti. I virioni vengono intrappolati dalla rete delle cellule dendritiche dei follicoli linfatici (FDC). I macrofagi e le cellule T CD4+ attivate o quiescenti sono il principale bersaglio dell'infezione virale. Nell'ambito dell'intero decorso della malattia, la principale sede di replicazione virale rimane il tessuto linfatico. Nel tessuto linfatico il numero di cellule che contengono DNA provirale è 5-10 volte maggiore rispetto ad altri distretti, come, ad esempio, le cellule mononucleate del sangue periferico; anche il tasso di replicazione virale all'interno del tessuto linfatico supera quello del sangue periferico di circa 10-100 volte. Pertanto, il virus si accumula principalmente nei

linfonodi. Dopo essere entrato nella cellula T CD4+ quiescente e dopo aver completato la sua retrotrascrizione, il virus è costituito da molecole di HIV DNA provirale non integrato. L'attivazione cellulare è un evento necessario ai fini dell'integrazione del DNA virale nel genoma della cellula ospite e, pertanto, costituisce un prerequisito per la sintesi di nuove particelle virali. A questo riguardo il tessuto linfatico costituisce il microambiente ideale per la replicazione virale. La vicinanza tra cellule T CD4+ e le cellule che presentano l'antigene, la presenza di virus sulla superficie delle FDC e l'abbondante produzione di citochine proinfiammatorie, come IL-1, IL-6 e TNF $\alpha$ , promuove l'induzione della replicazione virale nelle cellule infettate e l'aumenta in quelle che già producono il virus. Inoltre, sia IL-1 che TNF $\alpha$ , inducono NF-kb che legandosi alla porzione LTR del virus HIV-1, promuove la trascrizione del provirus. L'importanza dell'attivazione antigene-indotta delle cellule T CD4+, è sottolineata da parecchi studi *in vivo* ed *in vitro* che dimostrano l'aumento della replicazione di HIV-1 dopo vaccinazione con la tossina tetanica, o con il virus influenzale ed in corso d'infezione da *Mycobacterium tuberculosis* (44). Sebbene il beneficio clinico della vaccinazione nei confronti dei più comuni agenti patogeni (influenza e tetano, per esempio) nei pazienti affetti da HIV-1, superi i potenziali rischi di una temporanea risalita della carica virale, resta comunque inteso che, in ogni situazione in cui il sistema immunitario è attivato, si osserva anche incremento della replicazione virale. I pazienti in terapia HAART hanno un notevole decremento numerico delle cellule T CD4+ infettate nei tessuti linfatici (45). Comunque, in tutti i pazienti finora studiati, persiste un *pool* di cellule T quiescenti latentemente infette, nonostante l'efficace soppressione della viremia plasmatica (39). In caso d'interruzione della terapia, il virus presente all'interno di queste cellule latentemente infette, può ricominciare a replicarsi. Durante il

corso naturale della malattia da HIV-1 si osserva, nella maggioranza dei soggetti, un lento decremento numerico dei linfociti T CD4+ ed una risalita della carica virale plasmatica. Un'analisi sequenziata di sezioni di tessuto linfatico, evidenzia come la progressione della malattia si rifletta in una distruzione dell'architettura linfonodale e in una diminuita attività di cattura intralinfonodale dei virus. Diversi studi d'immunoistologia dimostrano come la regione pericorticale dei linfonodi costituisca il sito primario dell'avvio della replicazione virale (42,43). Successivamente, l'infezione delle cellule T CD4+, così come l'attivazione delle cellule T da parte delle cellule DC, contribuiscono alla diffusione del virus HIV-1 all'interno del tessuto linfatico.

### *Il sistema HLA e la risposta immunitaria verso HIV*

Le cellule T CD8+ riconoscono il "proprio" antigene (peptide) in presenza delle molecole HLA di classe I localizzate sulle cellule presentanti l'antigene (*antigen-presenting cells*), mentre le cellule T CD4+ richiedono la presentazione dei peptidi antigenici nel contesto di molecole HLA di classe II. Pertanto, la produzione della risposta immune specifica è dipendente dal *pattern* HLA di ciascun individuo. Le cellule che presentano l'antigene possono legare i peptidi HIV in modi diversi, all'interno di nicchie ("*grooves*") presenti sulle molecole HLA di classe I. In questo senso, le cellule T CD8+ possono venire attivate in modo ottimale, subottimale o addirittura non venire attivate del tutto. Nel corso dello studio di ampie coorti di pazienti affetti da HIV-1, di cui era nota la naturale evoluzione della malattia verso una rapida o, al contrario, lenta progressione, sono stati individuati modelli di HLA associati alle due diverse evoluzioni. Tali studi suggeriscono che il tipo di HLA potrebbe essere responsabile di un decorso benigno della malattia in circa il 40% dei



pazienti con evoluzione *long-term non-progressive*. Lo stato di omozigosi per HLA Bw4 è, infatti, considerato protettivo. I pazienti che presentano eterozigosi a livello dei loci delle molecole HLA di classe I, sono caratterizzati da una più lenta progressione dell'immunodeficienza, rispetto ai pazienti che presentano omozigosi a questo livello (46). Nel 1996 studi preliminari condotti da Kaslow hanno evidenziato che HLA B14, B27, B51, B57 e C8 si associano a progressione lenta della malattia, mentre la presenza di HLA A23, B37 e B49 si correla ad un rapido sviluppo dell'immunodeficienza (47).

Tutti i pazienti con HLA B35 hanno manifestato AIDS conclamato entro 8 anni dall'infezione. Studi più recenti suggeriscono che, in coppie discordanti per HIV, la diversa rappresentazione delle molecole HLA di classe I, esercita un effetto protettivo nell'ambito della trasmissione eterosessuale (48).

Studi *in vitro* effettuati su una popolazione di pazienti HLA B57 positivi hanno dimostrato una CTL ristretta verso i peptidi di HIV-1. Tuttavia, è possibile che l'identificazione di alleli HLA protettivi o di peptici HLA "restricted" nel paziente HIV-1 con decorso favorevole di malattia, non significhi necessariamente che questi stessi alleli/peptici possano essere fondamentali nello sviluppo di un vaccino protettivo.

Kaul e collaboratori sono stati in grado di dimostrare che cellule T CD8+ di donne africane esposte, ma non infettate da HIV-1, riconoscono differenti epitopi rispetto a quelli riconosciuti dalle cellule T CD8+ delle donne africane che si sono invece infettate (49). Questo suggerisce che gli epitopi verso i quali è diretta la risposta immune durante l'infezione naturale possono essere diversi da quelli che sono protettivi verso l'infezione stessa.

Gli antigeni HLA di classe II sono un elemento cruciale per lo sviluppo della risposta delle cellule T CD4+ HIV-1 specifica. Rosenberg (1997) è stato il primo a dimostrare che i

pazienti HIV-1 infetti con evoluzione *long-term nonprogressive* sviluppano cellule T CD4+ in grado di proliferare contro antigeni HIV-1 (50). L'identificazione di alleli HLA di classe II protettivi o sfavorevoli, è meno avanzata rispetto alle conoscenze che abbiamo sugli alleli HLA di classe I protettivi. Studi effettuati su bambini infettati per via verticale e anche su adulti HIV positivi, dimostrano un effetto protettivo di HLA DR13 (51).

### *La risposta cellulare HIV-specifica*

Rispetto ai pazienti la cui infezione è caratterizzata da rapido declino dei linfociti, quelli la cui malattia è caratterizzata da un'evoluzione lenta, (*LTNP = long-term non-progressors*), mostrano un numero di cellule precursori CTL con specificità per HIV-1 maggiore e con un più ampio spettro di specificità verso le varie componenti proteiche di HIV-1. Nell'ambito di certe conformazioni alleliche, la maggiore o minore capacità di presentare le particelle virali e, quindi, d'indurre una più o meno potente risposta immune, può rendere ragione del fatto che alcuni alleli HLA siano correlabili con una più rapida evoluzione della malattia o, viceversa, con un decorso lento non progressivo (vedi sopra). Sono stati descritti pazienti la cui situazione immunitaria era caratterizzata da una buona risposta CTL e che, pertanto, avevano goduto di anni di stabilità della malattia, nei quali, però, si sono sviluppati mutanti in grado di sfuggire al controllo CTL (*CTL "escape" mutants*). L'evoluzione verso lo sviluppo di *CTL escape mutants* era associata ad un rapido declino delle cellule T CD4+, a conferma del ruolo protettivo della risposta CTL (52). Risposte CTL HIV-specifiche sono inoltre riscontrabili in persone esposte ad HIV-1 e risultate però non infette. Anche in partners eterosessuali di pazienti infettati da HIV-1, sono state riscontrate risposte immuni *nef*-specifiche mediate da CTL, e risposte *env*-specifiche

di tipo CTL sono presenti in operatori sanitari sieronegativi che hanno subito un'esposizione a materiale contenente HIV-1 (punture con aghi infetti) (54). La comparsa della risposta immune CTL mediata non correla con la soppressione della carica virale nelle prime fasi dell'infezione da HIV. Nei pazienti che hanno effettuato interruzioni strutturate della HAART, soprattutto se la terapia era stata iniziata in uno stadio molto precoce dell'infezione, si è dimostrata la comparsa di risposta immune CTL di tipo HIV-specifico durante le fasi d'interruzione. Tuttavia, non è ancora ben chiarito come mai, nella maggioranza dei pazienti per i quali si osserva una temporanea ma potente risposta di tipo CTL dopo l'infezione, questa stessa vada poi diminuendo nel tempo. La comparsa di un ceppo virale mutante ("*escape*" *mutant*), potrebbe spiegare come mai gli epitopi precedentemente riconosciuti non siano più quelli immunodominanti. La proteina *nef* può inibire l'espressione degli antigeni HLA di classe I e, quindi contrastare, il fenomeno del riconoscimento delle cellule infette da parte delle cellule CTL. Inoltre, la maggioranza dei soggetti infetti mostra livelli rilevabili di risposta immune CTL. Non è chiaro, tuttavia, come mai non siano in grado di controllare il virus. Caratteristicamente le cellule CTL di persone con infezione da HIV sono carenti in perforina e presentano un fenotipo cellulare immaturo, ma la loro capacità di secernere chemochine e citochine non viene ridotta. È probabile che la risposta cellulare CTL nella maggioranza dei soggetti con infezione da HIV, pur essendo presente, sia funzionalmente alterata e, pertanto, incapace di portare ad una completa clearance virale. Anche le cellule T CD8+ vengono infettate dal virus HIV, sebbene questo non sia stato dimostrato nelle cellule T CD8+ HIV-specifiche. Non è chiaro se le cellule T CD8+ possano temporaneamente esprimere recettori CD4 e quale sia il co-recettore chemochinico eventualmente utilizzato.

Oltre all'attività citotossica, le cellule T CD8+ nei pazienti infetti con HIV, esprimono un'importante attività mediata da fattori solubili che inibiscono la replicazione virale nelle colture sia di cellule autologhe, che allogeniche (55). I numerosi tentativi d'identificare i fattori di questo tipo d'attività immune ("CAF") sono rimasti vani, anche se si ritiene che alcune chemochine, quali MIP-1 $\alpha$ , MIP-1 $\beta$ , RANTES (24), IL-16 (56), la chemochina MDC (57) e le difensine, possano, almeno in parte, concorrere nel determinare questo tipo di risposta inibitoria.

### *La risposta immune TH1/TH2*

In base al tipo prevalente di citochine prodotte, le cellule T CD4+ possono essere differenziate in TH1 e TH2. Le cellule T CD4+ di tipo TH1 producono prevalentemente interleuchina-2 (IL-2) ed IFN $\gamma$ , ovvero i fattori che sostengono le funzioni effettrici del sistema immunitario (CTL, NK cellule, macrofagi). Le cellule TH2, invece, producono prevalentemente IL-4, IL-10, IL-5 e IL-6, fattori che sostengono lo sviluppo della risposta immunitaria di tipo umorale. Dato che le citochine di tipo TH1 sono essenziali nello sviluppo della risposta CTL, si considera che una risposta cellulare citotossica specifica per HIV di tipo TH1 abbia una funzione protettiva. Studi effettuati su persone esposte ad HIV, ma non infette, hanno dimostrato che, dopo stimolazione *in vitro* con antigeni *env* di HIV-1 (gp120/gp160) e peptidi, le cellule di questi soggetti secernono IL-2, mentre questo non si verifica nelle cellule che derivano da controlli non esposti (58). Simili studi sono stati intrapresi su operatori professionalmente esposti e neonati di madri infette da HIV. Queste osservazioni confermerebbero che le risposte immunitarie di tipo TH1 hanno una potenzialità in senso protettivo, ma bisogna considerare che anche il contatto con particelle virali non infettanti sarebbe in grado di determinare ana-

loghe risposte immunitarie e che, quindi, la loro compar-  
sa non implica necessariamente protezione nei confronti  
di virus caratterizzati da regolare capacità replicativa.

### *La risposta immunitaria umorale HIV-1-specifica*

La correlazione tra risposta immunitaria umorale HIV-1  
specifico e l'evoluzione della malattia da HIV è conosciu-  
ta meno dettagliatamente. Nei pazienti con alti titoli di  
anticorpi anti-p24 (63), persistenza di anticorpi neutraliz-  
zanti diretti verso il virus primario e autologo (64) e con  
carenza di anticorpi diretti verso alcuni epitopi della gp  
120 (62), si osserva una lenta progressione dell'immuno-  
deficienza. I soggetti HIV positivi *long-term non-progres-*  
*sors* tendono a manifestare un' ampia attività di neutra-  
lizzazione verso gli isolati virali primari e mostrano per-  
sistenza di anticorpi neutralizzanti verso quelli autolo-  
ghi. Al momento, non è ancora stato chiarito se la pre-  
senza di anticorpi neutralizzanti nei soggetti LTNP rap-  
presenti una componente dei fattori protettivi o, piutto-  
sto, rifletta semplicemente la relativa conservazione del-  
l'integrità del sistema immunitario che caratterizza que-  
sto gruppo di pazienti. Le persone che si espongono al  
rischio d'infezione da HIV-1, ma che risultano non infet-  
tati (*"exposed, non-infected"*), sono per definizione  
individui che non sviluppano un titolo rilevabile di anti-  
corpi diretti verso HIV-1. Questa definizione implica che  
la risposta immunitaria sistemica di tipo umorale non  
costituisca un meccanismo protettivo di difesa cruciale.  
Infatti, è stato dimostrato che le persone esposte, ma non  
infettate, possono sviluppare una risposta immunitaria  
locale (mucosale) costituita da IgA dirette verso proteine  
di HIV-1 non rilevabili con le metodiche usuali (65, 66).  
Sarebbe costituita da IgA locali, invece che da IgG siste-  
miche, la risposta umorale in grado di esercitare una fun-  
zione protettiva verso l'infezione da HIV-1.

Vi sono, inoltre, evidenze che indicano come alcuni anticorpi anti-HIV-1 possano favorire l'infezione delle cellule T CD4+. Molti studi, sia recenti che datati, confermano l'esistenza di anticorpi neutralizzanti nei pazienti con infezione da HIV-1; tuttavia, la loro comparsa sembra essere ritardata nel tempo. Ciò significa che ciascun individuo svilupperà nel tempo anticorpi diretti contro i propri ceppi virali; comunque, nel momento in cui questi anticorpi saranno presenti in circolo ed attivi sui vecchi ceppi virali esistenti, nuovi ceppi virali, resistenti all'azione degli anticorpi neutralizzanti prodotti, saranno già presenti nel plasma. La produzione di anticorpi, quindi, appare diretta verso un obiettivo che continua a modificarsi, permettendo al virus di sfuggire al controllo immunologico.

L'approfondimento delle attuali conoscenze a riguardo dei meccanismi mediante i quali il virus sfugge al controllo umorale (*humoral escape*), porterà probabilmente allo sviluppo di nuove strategie terapeutiche. Il miglioramento delle conoscenze e la comprensione dei meccanismi patofisiologici che si verificano nel corso della malattia da HIV-1, non solo hanno contribuito allo sviluppo dei nuovi farmaci antiretrovirali, ma hanno portato anche alla scoperta di nuovi approcci terapeutici quali l'utilizzo di citochine, per esempio IL-2, ed il vaccino terapeutico. Lo stimolo maggiore per una più completa conoscenza dell'immunopatogenesi dell'infezione da HIV-1 rimane quello dello sviluppo di un vaccino protettivo, per il quale vi è una pressante richiesta soprattutto da aree, come quelle sub-sahariana e del Sudest asiatico, ove esso appare indispensabile per l'interruzione dell'epidemia.

## Bibliografia

1. Barre-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, et al. Isolation of a Tlymphotropic retrovirus from a patient at risk for AIDS. *Science* 1983, 220: 868-71 <http://amedeo.com/lit.php?id=6189183>
2. Gallo RC, Sarin PS, Gelmann EP, et al. Isolation of human T cell leukemia virus in acquired immune deficiency syndrome(AIDS). *Science* 1983, 220: 865-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=6601823>
3. Clavel F, Guetard D, Brun-Vezinet F, Chamaret S, Rey MA, Santos-Ferreira O. Isolation of a new human retrovirus from West African patients with AIDS. *Science* 1986, 233: 343
4. Liu SL, Schacker T, Musey L, et al. Divergent patterns of progression to AIDS after infection from the same source: HIV type 1 evolution and antiviral responses. *J Virol* 1997, 71: 4284-95. <http://amedeo.com/lit.php?id=9151816>
5. Kirchhoff F, Greenough TC, Brettler DB, Sullivan JL, Desrosiers RC. Brief report: Absence of intact nef sequences in a long-term survivor with nonprogressive HIV-1 infection. *N Engl J Med* 1995, 332: 228-32
6. Oh SY, Cruickshank WW, Raina J, et al. Identification of HIV-1 envelope glykoprotein in the serum of AIDS and ARC patients. *J Acquired Immune Defic Syndr* 1992, 5: 251.
7. Sunila I, Vaccarezza M, Pantaleo G, Fauci AS, Orenstein JM. Gp120 is present on the plasma membrane of apoptotic CD4 cells prepared from lymph nodes of HIV-1-infected individuals: an immunoelectron microscopic study. *AIDS* 1997, 11: 27-32. <http://amedeo.com/lit.php?id=9110072>
8. Gelderblom HR, Gentile M, Scheidler A, Özel M, Pauli G. Zur Struktur und Funktion bei HIV. *AIFO* 1993, 5: 231.
9. Wong-Staal F. HIVes and their replication. In: *Fundamental Virology*, Ed.: Fields BN, Knipe DM et al. Raven Press, Ltd., New York 1991.
10. Wei P, Garber ME, Fang SM, Fischer WH, Jones KA. A novel CDK9associated C-type cyclin interacts directly with HIV-1 Tat and mediates its high-affinity, loop-specific binding to TAR RNA. *Cell* 1998, 92: 451-62. <http://amedeo.com/lit.php?id=9491887>
11. Aiken C, Konner J, Landau NR, Lenburg ME, Trono D. Nef induces CD4 endocytosis: Requirement for a critical dileucine motif in the membraneproximal CD4 cytoplasmic do-main. *Cell* 1994, 76: 853-64. <http://amedeo.com/lit.php?id=8124721>
12. Collins KL, Chen BK, Walker BD, Baltimore D. HIV-1 nef protein protects infected primary cells against killing by cytotoxic T lymphocytes. *Nature* 1998, 391: 397-401. <http://amedeo.com/lit.php?id=9450757>

13. Peter F. HIV nef: The mother of all evil? *Immunity*, 1998, 9: 433-7.
14. Miller RH, Sarver N. HIV accessory proteins as therapeutic targets. *Nat Med* 1997, 3: 389-94.
15. Bour S, Schubert U, Strebel K. The HIV type 1 vpu protein specifically binds to the cytoplasmic domain of CD4: Implications for the mechanism of degradation. *J Virol* 1995, 69: 1510-20. <http://amedeo.com/lit.php?id=7853484>
16. Cullen BR. HIV-1 auxiliary proteins: making connections in a dying cell. *Cell* 1998, 93: 685-92.
17. Schooley RT, Merigan TC, Gaut P, et al. Recombinant soluble CD4 therapy in patients with AIDS and ARC. *Ann Intern Med* 1990, 112: 247-53. <http://amedeo.com/lit.php?id=2297203>
18. Bour S, Gelezianas R, Wainberg MA. The HIV type 1 (HIV-1) CD4 receptor and its central role in promotion of HIV-1 infection. *Microbiol Rev* 1995, 59: 63-93. <http://amedeo.com/lit.php?id=7708013>
19. Banda NK, Bernier J, Kurahara DK, et al. Cross-linking CD4 by HIV gp120 primes T cells for activation induced apoptosis. *J Exp Med* 1992, 176: 1099-106. <http://amedeo.com/lit.php?id=1402655>
20. Dalgleish AG, Beverley PC, Clapham PR, et al. The CD4 (T4) antigen is an essential component of the receptor for the AIDS retrovirus. *Nature* 1984, 312: 763-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=6096719>
21. Klatzmann D, Champagne E, Chamaret S, et al. T-lymphocyte T4 molecule behaves as the receptor for human retrovirus LAV. *Nature* 1984, 312: 767-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=6083454>
22. Edwards TG, Hoffman TL, Baribaud F, et al. Relationships between CD4 independence, neutralization sensitivity and exposure of a CD4-induced epitope in an HIV-1 envelope protein. *J Virol* 2001, 75:5230-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=11333905>
23. Levy JA, Mackewicz CE, Barker E. Controlling HIV pathogenesis: the role of thenoncytotoxic anti-HIVresponse of CD8+ T cells. *Immunol Today* 1996,17: 217-24. <http://amedeo.com/lit.php?id=8991383>
24. Cocchi F, DeVico AL, Garzino-Demo A, Arya S, Gallo RC, Lusso P. Identification of RANTES, MIP-1a, and MIP-1 $\beta$  as the major HIV-suppressive factors produced by CD8+ T cells. *Science* 1995, 270: 1811-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=8525373>
25. Deng H, Liu R, Ellmeier W, et al. Identification of a major co-receptor for primary isolates of HIV-1. *Nature* 1996, 381: 661-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=8649511>
26. Doranz BJ, Rucker J, Yi Y, et al. A dual-tropic primary HIV-1 isolate that uses fusin and the  $\beta$ -chemo-kine receptors CKR-5, CKR-3,



- and CKR-2b as fusion cofactors. *Cell* 1996, 85: 1149-58.  
<http://amedeo.com/lit.php?id=8674120>
27. Dragic T, Litwin V, Allaway GP, et al. HIV-1 entry into CD4+ cells is mediated by the chemokine receptor CC-CKR-5. *Nature* 1996, 381: 667-73. <http://amedeo.com/lit.php?id=8649512>
  28. Feng Y, Broder CC, Kennedy PE, Berger EA. HIV-1 entry cofactor: functional cDNA cloning of a seven-transmembrane, G protein-coupled receptor. *Science* 1996, 272: 872-7.  
<http://amedeo.com/lit.php?id=8629022>
  29. Chan DC, Fass D, Berger JM, Kim PS. Core structure of gp41 from the HIV envelope glycoprotein. *Cell* 1997, 89: 263-73.  
<http://amedeo.com/lit.php?id=9108481>
  30. Kilby JM, Hopkins S, Venetta TM, et al. Potent suppression of HIV-1 replication in humans by T-20, a peptide inhibitor of gp41-mediated virus entry. *Nat Med* 1998, 4: 1302-7.  
<http://amedeo.com/lit.php?id=9809555>
  31. Deng HK, Unutmaz D, Kewalramani VN, Littman DR. Expression cloning of new receptors used by simian and human immunodeficiency viruses. *Nature* 1997, 388: 296-300.  
<http://amedeo.com/lit.php?id=9230441>
  32. Liao F, Alkhatib G, Peden KWC, Sharma G, Berger EA, Farber JM. STRL-33, a novel chemokine receptor-like protein, functions as a fusion cofactor for both macrophage-tropic and T cell line-tropic HIV-1. *J Exp Med* 1997, 185: 2015-23.  
<http://amedeo.com/lit.php?id=9166430>
  33. Liu R, Paxton WA, Choe S, et al. Homozygous defect in HIV-1 coreceptor accounts for resistance of some multiply-exposed individuals to HIV-1 infection. *Cell* 1996, 86: 367-77.  
<http://amedeo.com/lit.php?id=8756719>
  34. Biti R, Ffrench RF, Young J, Bennetts B, Stewart G, Liang T. HIV-1 infection in an individual homozygous for the CCR5 deletion allele. *Nature Med* 1997, 3: 252-3.
  35. Dean M, Carrington M, Winkler C, et al. Genetic restrictions of HIV-1 infection and progression to AIDS by a deletion allele of the CKR5 structural gene. *Science* 1996, 273: 1856-62.  
<http://amedeo.com/lit.php?id=8791590>
  36. Anzala AO, Ball TB, Rostron T, O'Brien SJ, Plummer FA, Rowland-Jones SL. CCR2-64I allele and genotype association with delayed AIDS progression in African women. *Lancet* 1998, 351: 1632-3.
  37. Winkler C, Modi W, Smith MW, et al. Genetic restriction of AIDS pathogenesis by an SDF-1 chemokine gene variant. *Science* 1998, 279: 38993. <http://amedeo.com/lit.php?id=9430590>
  38. Zack JA, Arrigo SJ, Weitsman SR, Go AS, Haislip A, Chen ISY. HIV-1 entry into quiescent primary lymphocytes: Molecular analysis

- reveals a labile, latent viral structure. *Cell* 1990, 61: 213-22. <http://amedeo.com/lit.php?id=2331748>
39. Chun TW, Carruth L, Finzi D, et al. Quantification of latent tissue reservoirs and total body viral load in HIV-1 infection. *Nature* 1997,387:183-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=9144289>
  40. Kohl NE, Emini EA, Schleif WA, et al. Active HIV protease is required for viral infectivity. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1988, 85: 4686-90. <http://amedeo.com/lit.php?id=3290901>
  41. Geijtenbeek TB, Torensma R, van Vliet SJ, et al. Identification of DC-SIGN, a novel dendritic cell-specific ICAM-3 receptor that supports primary immune responses. *Cell* 2000, 100: 575-85. <http://amedeo.com/lit.php?id=10721994>
  42. Embretson J, Zupancic M, Ribas JL, et al. Massive covert infection of helper T lymphocytes and macrophages by HIV during the incubation period of AIDS. *Nature* 1993, 362: 359-62. <http://amedeo.com/lit.php?id=8096068>
  43. Pantaleo G, Graziosi C, Demarest JF, et al. HIV infection is active and progressive in lymphoid tissue during the clinically latent stage of disease. *Nature* 1993, 362: 355-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=8455722>
  44. O'Brien WA, Grovit-Ferbas K, Namazi A, et al. HIV-type 1 replication can be increased in peripheral blood of seropositive patients after influenza vaccination. *Blood* 1995, 86: 1082-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=7620162>
  45. Tenner-Racz K, Stellbrink HJ, van Lunzen J, et al. The unenlarged lymph nodes of HIV-1-infected, asymptomatic patients with high CD4 T cell counts are sites for virus replication and CD4 T cell proliferation. The impact of HAART. *J Exp Med* 1998, 187: 949-59. <http://amedeo.com/lit.php?id=9500797>
  46. Carrington M, Nelson GW, Martin MP, et al. HLA and HIV-1: heterozygote advantage and B\*35-Cw\*04 disadvantage. *Science* 1999; 284: 1748-52. <http://amedeo.com/lit.php?id=10073943>
  47. Kaslow RA, Carrington M, Apple R, et al. Influence of combinations of human major histocompatibility complex genes on the course of HIV-1 infection. *Nat Med* 1996; 2: 405-11. <http://amedeo.com/lit.php?id=8597949>
  48. Lockett SF, Robertson JR, Brettelle RP, et al. Mismatched human leukocyte antigen alleles protect against heterosexual HIV transmission. *J Acq Imm Defic Syndr* 2001; 27: 277-80. <http://amedeo.com/lit.php?id=11464148>
  49. Kaul R, Rowland-Jones SL, Kimani J, et al. New insights into HIV-1 specific cytotoxic T-lymphocyte responses in exposed, persistently seronegative Kenyan sex workers. *Immunol Lett* 2001, 79: 3-13. <http://amedeo.com/lit.php?id=11595284>

50. Rosenberg ES, Billingsley JM, Caliendo AM, et al. Vigorous HIV-1-specific CD4+ T cell responses associated with control of viremia. *Science* 1997, 278: 1447-50.  
<http://amedeo.com/lit.php?id=9367954>
51. Keet IP, Tang J, Klein MR, et al. Consistent associations of HLA class I and II and transporter gene products with progression of HIV type 1 infection in homosexual men. *J Infect Dis* 1999, 180: 299-309.  
<http://amedeo.com/lit.php?id=10395843>
52. Goulder PJ, Phillips RE, Colbert RA, et al. Late escape from an immunodominant cytotoxic T-lymphocyte response associated with progression to AIDS. *Nat Med* 1997, 3: 212-7.  
<http://amedeo.com/lit.php?id=9018241>
53. Ogg GS, Jin X, Bonhoeffer S, et al. Quantitation of HIV-1-specific cytotoxic T lymphocytes and plasma load of viral RNA. *Science* 1998, 279: 2103-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=9516110>
54. Pinto LA, Sullivan J, Berzofsky JA, et al. Env-specific cytotoxic T lymphocyte responses in HIV seronegative health care workers occupationally exposed to HIV contaminated body fluids. *J Clin Invest* 1995, 96: 867-76.  
<http://amedeo.com/lit.php?id=7635981>
55. Walker CM, Moody DJ, Stites DP, Levy JA. CD8+ lymphocytes can control HIV infection in vitro by suppressing viral replication. *Science* 1986, 234:15636.  
<http://amedeo.com/lit.php?id=2431484>
56. Baier M, Werner A, Bannert N, Metzner K, Kurth R. HIV suppression by interleukin-16. *Nature* 1995, 378: 563.
57. Pal R, Garzino-Demo A, Markham PD, et al. Inhibition of HIV-1 infection by the  $\beta$ -chemokine MDC. *Science* 1997, 278: 695-8.  
<http://amedeo.com/lit.php?id=9381181>
58. Clerici M, Giorgi JV, Chou CC, et al. Cell-mediated immune response to HIV (HIV) type-1 in seronegative homosexual men with a recent sexual exposure to HIV-1. *J Infect Dis* 1992, 165: 1012-9.  
<http://amedeo.com/lit.php?id=1533867>
59. Murakami T, Nakajima T, Koyanagi Y, et al. A small molecule CXCR4 inhibitor that blocks T cell line-tropic HIV-1 infection. *J Exp Med* 1997, 186: 1389-93.  
<http://amedeo.com/lit.php?id=9334379>
60. Schols D, Struyf S, Van Damme J, et al. Inhibition of T-tropic HIV strains by selective antagonization of the chemokine receptor CXCR4. *J Exp Med* 1997, 186: 1383-8.  
<http://amedeo.com/lit.php?id=9334378>
61. Zou YR, Kottmann AH, Kuroda M, Taniuchi I, Littman DR. Function of the chemokine receptor CXCR4 in haematopoiesis and in cerebellar development. *Nature* 1998, 393: 595-9.  
<http://amedeo.com/lit.php?id=9634238>

62. Wong MT, Warren RQ, Anderson SA, et al. Longitudinal analysis of the humoral immune response to HIV type 1 gp160 epitopes in rapidly progressing and nonprogressing HIV-1 infected subjects. *J Infect Dis* 1993, 168: 1523-7.  
<http://amedeo.com/lit.php?id=7504036>
63. Hogervorst E, Jurriaans S, de Wolf F, et al. Predictors for non- and slow progression in HIV type 1 infection: low viral RNA copy numbers in serum and maintenance of high HIV-1 p24-specific but not V3-specific antibody levels. *J Infect Dis* 1995, 171: 811-21.  
<http://amedeo.com/lit.php?id=7706807>
64. Montefiori DC, Pantaleo G, Fink LM, et al. Neutralizing and infection enhancing antibody responses to HIV type 1 in long-term nonprogressors. *J Infect Dis* 1996, 173: 60-7.  
<http://amedeo.com/lit.php?id=8537683>
65. Mazzoli S, Trabattoni D, Lo Caputo S, et al. HIV-specific mucosal and cellular immunity in HIV-seronegative partners of HIV-seropositive individuals. *Nat Med* 1997, 3:1250-7.  
<http://amedeo.com/lit.php?id=9359700>
66. Saha K, Zhang J, Gupta A et al. Isolation of primary HIV-1 that target CD8+ T lymphocytes using CD8 as a receptor. *Nat Med* 2001, 7: 65-72.  
<http://amedeo.com/lit.php?id=11135618>

## Capitolo 2

### Infezione acuta da HIV-1

Marcus Altfeld e Bruce D. Walker

#### *Introduzione*

L'infezione acuta da virus HIV-1 si presenta nel 40-90% dei casi in forma sintomatica ed è caratterizzata da elevati livelli replicativi di HIV-1 e da un'intensa risposta immune virus-specifica.

Si osservano, a livello mondiale, 14.000 nuovi casi di infezione da HIV-1 al giorno. L'infezione acuta costituisce un'importante diagnosi differenziale nell'ambito delle febbri di natura da determinare, degli eritemi maculopapulari e delle linfadenopatie. Nella maggioranza dei casi, tuttavia, la diagnosi non viene posta nella fase acuta della malattia, in quanto i sintomi vengono spesso attribuiti ad altre comuni malattie virali (per esempio, influenza), e non sono ancora rilevabili gli anticorpi specifici. Pertanto, la diagnosi, che richiede un alto grado di sospetto clinico, è basata, oltre che sui sintomi e sull'anamnesi positiva per una possibile esposizione a rischio, sull'effettuazione di alcuni esami di laboratorio di conferma (presenza di HIV-1 RNA o di antigene p24 e negatività per gli anticorpi anti HIV-1). Un'accurata diagnosi precoce dell'infezione acuta da HIV-1 ha importanti risvolti per il paziente sia sul piano terapeutico, in quanto la terapia può essere avviata immediatamente, sia epidemiologico, in quanto può essere prevenuta l'ulteriore diffusione dell'infezione ai partner sessuali.

## Segni e sintomi

Dopo un periodo di incubazione, da pochi giorni a qualche settimana, la maggioranza dei casi si manifesta clinicamente come una sindrome similinfluenzale.

I sintomi più frequentemente presenti sono (*vedi tabella 1*): febbre, eruzione cutanea maculopapulare, ulcerazioni della mucosa orale, linfadenopatie, artralgie, faringite, malessere, perdita di peso, meningite a liquor limpido e mialgie.

In uno studio recentemente pubblicato da Hecht e coll., risultavano essere caratterizzati dalla maggiore sensibilità per la diagnosi clinica d'infezione acuta da HIV-1 febbre (80%) e malessere (68%), mentre perdita di peso (86%) e ulcerazioni della mucosa orale (85%) avevano la più alta specificità. In questo studio, i sintomi con il più alto valore predittivo positivo per la diagnosi erano, invece, febbre ed eruzione maculopapulare (soprattutto se in combinazione), seguiti da ulcerazioni del cavo orale e faringite.

In un altro studio di Daar et al., febbre, eruzione macu-

**Tabella 1:** principali sintomi dell'infezione da HIV-1

Sintomi	Frequenza	Odds ratio (95% CI)
Febbre	80%	5,2 (2,3-11,7)
Rash	51%	4,8 (2,4-9,8)
Ulcerazioni cavo orale	37%	3,1 (1,5-6,6)
Artralgie	54%	2,6 (1,3-5,1)
Faringite	44%	2,6 (1,3-5,1)
Perdita di appetito	54%	2,5 (1,2-4,8)
Perdita di peso > 2.5 kg	32%	2,8 (1,3-6,0)
Malessere	68%	2,2 (1,1-4,5)
Mialgie	49%	2,1 (1,1-4,2)
Febbre e rash	46%	8,3 (3,6-19,3)

Da Hecht FM et al. Use of laboratory tests and clinical symptoms for identification of primary HIV infection. AIDS 2002, 16: 1119-1129

lo papulare, mialgie, artralgie e sudorazioni notturne sono risultati i sintomi con la maggiore predittività. La fase sintomatica dell'infezione acuta da HIV-1 dura circa 7-10 giorni, raramente si prolunga oltre le 2 settimane. L'intensità e la durata dei sintomi hanno delle implicazioni prognostiche, in quanto si è osservato che, più grave e prolungata è la fase sintomatica dell'infezione acuta, più rapida è la progressione della malattia. L'aspecificità dei sintomi costituisce un problema per il curante e sottolinea quanto sia importante considerare il dato epidemiologico di un possibile episodio d'esposizione a rischio.

## **Diagnosi**

La diagnosi d'infezione acuta da HIV-1, si basa sul riscontro di replicazione virale di HIV-1 quando ancora non siano comparsi anticorpi specifici, che non vengono ancora prodotti in questa fase iniziale dell'infezione. Sono attualmente disponibili vari tipi di test per la diagnosi d'infezione acuta da HIV. I più sensibili sono quelli basati sulla rilevazione di HIV-1 RNA nel plasma. In uno studio pubblicato di recente, sono stati presi in esame tutti i test per HIV-1 RNA (*branched chain DNA*, *PCR* e *GenProbe*) e tutti hanno mostrato una sensibilità vicina al 100%; solo raramente hanno dato risultati falsamente positivi (2 - 5% dei casi). I falsi positivi in questi test si sono verificati su campioni sotto le 2.000 copie di HIV-1 RNA per ml di plasma, ovvero a livelli molto lontani dagli alti titoli di carica virale, normalmente riscontrabili durante l'infezione acuta (nel nostro studio pari a una media di  $13 \times 10^6$  copie di HIV-1 RNA/ml con un range di  $0,25 - 95,5 \times 10^6$  copie di HIV-1 RNA/ml). La ripetizione del test per HIV-1 RNA dallo stesso campione, con il medesimo test, ha dato sempre risultato negativo in tutti i falsi positivi. La ripetizione

per due volte del test per HIV-1 RNA sul medesimo campione consente, pertanto, di raggiungere sia una sensibilità che una specificità del 100%. Al contrario, la ricerca dell'antigene p24 raggiunge una sensibilità solo del 79%, con una specificità del 99,5 - 99,96%. La diagnosi d'infezione acuta da HIV-1 va poi confermata mediante il rilevamento della comparsa di anticorpi HIV-1 specifici (sieroconversione), che si verifica solitamente nelle settimane successive. Durante l'infezione acuta si verifica abitualmente una marcata diminuzione della conta dei linfociti T CD4+, il cui numero poi risale ma, solitamente, non torna ai valori di partenza. Al contrario, la conta dei linfociti T CD8+ risale in modo permanente, con il risultato che il rapporto CD4+/CD8+

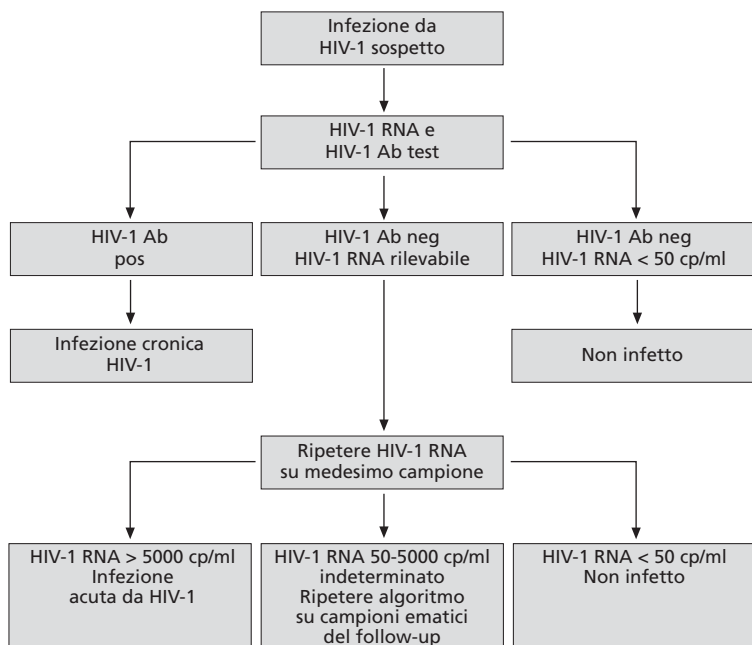


Figura 1



diventa superiore a 1. La mononucleosi infettiva è la malattia che principalmente entra in diagnosi differenziale; anche l'epatite, l'influenza, la toxoplasmosi, la sifilide e le reazioni d'intolleranza a farmaci devono essere prese in considerazione.

In conclusione, si può dire che il più importante passaggio nella diagnosi d'infezione acuta da HIV-1 è proprio quello di prendere in considerazione questa patologia nella diagnosi differenziale. A fronte del sospetto clinico, la diagnosi d'infezione acuta da HIV-1 può essere confermata semplicemente mediante un test anticorpale per HIV-1 ed un test per la determinazione della carica virale eventualmente ripetuto, come illustrato nell'algoritmo in *Figura 1* (adattato da Hecht et al., AIDS 2002).

## **Trattamento**

L'obiettivo della terapia antiretrovirale durante l'infezione acuta da HIV-1 è quello di ridurre il numero di cellule che vengono infettate, preservare la risposta immunitaria HIV-1 specifica ed, eventualmente, abbassare il livello d'equilibrio della replicazione virale (il cosiddetto *viral set point*). Numerosi studi effettuati negli ultimi anni hanno dimostrato che la terapia nella fase acuta dell'infezione da HIV-1 consente d'inibire persistentemente la replica virale, di mantenere o, addirittura, aumentare le risposte T helper HIV-1-specifiche e di conservare una marcata omogeneità della popolazione virale presente in un individuo.

I primi studi su pazienti trattati durante l'infezione acuta e che poi hanno effettuato interruzioni strutturate della terapia, indicano, inoltre, che questa strategia terapeutica potrebbe incrementare la risposta immune HIV-1-specifica. Nella maggioranza dei pazienti, infatti, è stato poi possibile sospendere la

terapia ottenendo un controllo della replica virale con valori di equilibrio (*viral set point*) sotto le 5.000 copie/ml. La durata di tale risultato è, tuttavia, temporanea, ma, in alcuni pazienti, superiore ai 3 anni. Nel corso di un più lungo periodo d'osservazione, tuttavia, un certo numero di pazienti ha presentato una risalita della carica virale a livelli più alti e pertanto si è resa necessaria la ripresa della terapia.

Il beneficio clinico a lungo termine dell'avvio della terapia in fase molto precoce dell'infezione resta, in ogni caso, ancora da dimostrare. Inoltre, non è ben precisato l'intervallo di tempo utile, tra infezione acuta e inizio della terapia, ai fini dell'ottenimento di un vantaggio immunologico, virologico e clinico.

In considerazione di tutte queste questioni ancora aperte, la terapia antiretrovirale nei pazienti con infezione acuta, deve essere proposta solo all'interno di studi clinici controllati. Se questo non fosse possibile, può essere proposta e discussa con il paziente, l'opzione dell'avvio di una terapia standard di prima linea.

Solitamente, la terapia viene continuata per tutto il primo anno e, successivamente, vengono eseguite delle interruzioni supervisionate, seguendo schemi predefiniti all'interno di studi controllati. Durante il *counseling* è fondamentale precisare chiaramente che non vi sono ancora dati definitivi in grado di confermare il beneficio clinico di questa strategia terapeutica. Inoltre, è importante illustrare i potenziali rischi della terapia antiretrovirale e della sua interruzione, ovvero la tossicità dei farmaci, lo sviluppo di resistenze virali, la "sindrome retrovirale acuta" (che si manifesta nel momento del rialzo viremico alla sospensione della terapia), l'aumentata possibilità di trasmissione del virus e di superinfezione durante le sospensioni terapeutiche.

## **Bibliografia**

1. Rosenberg ES, Altfeld M, Poon SH, et al. Immune control of HIV-1 after early treatment of acute infection. *Nature* 2000, 407: 523-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=11029005>
2. Kahn JO and Walker BD. Acute HIV type 1 infection. *New Eng J Med* 1998, 339:33-9.
3. Altfeld M, Rosenberg ES, Shankarappa R, et al. Cellular Immune Responses and Viral Diversity in Individuals Treated during Acute and Early HIV-1 Infection. *J Exp Med* 2001, 193:169-180. <http://amedeo.com/lit.php?id=11148221>
4. Hecht FM, Busch MP, Rawal B, et al. Use of laboratory tests and clinical symptoms for identification of primary HIV infection. *AIDS* 2002, 16:1119-1129. <http://amedeo.com/lit.php?id=12004270>
5. Yeni PG, et al. Antiretroviral treatment for adult HIV infection in 2002: updated Recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. *JAMA* 2002, 288:222-235. <http://jama.ama-assn.org/issues/v288n2/ffull/jst20002.html>
6. Daar E, Little S, Pitt J, et al. Diagnosis of primary HIV-1 infection. *Ann Intern Med* 2001, 134:25-29. <http://amedeo.com/lit.php?id=11187417>
7. The PRN Notebook - Special Edition February 2002: Primary HIV-1 Infection. (<http://www.prn.org>)



## **Capitolo 3**

### **Trattamento della malattia da HIV-1 2003**

#### **1. Prospettiva**

Christian Hoffmann

Lo sviluppo della terapia antiretrovirale è stato un fenomeno caratterizzato da una progressione mai osservata prima nella storia della medicina. Pochi altri ambiti di studio sono stati accompagnati da una ricerca così mutevole e rapidamente evolutiva. Gli operatori che hanno vissuto questi rapidi sviluppi, negli ultimi anni, si sono trovati spiazzati di fronte a ipotesi di lavoro e conclusioni spesso contrastanti. I primi anni, infatti, dal 1987 al 1990, furono caratterizzati da grandi speranze legate ai primi modesti successi ottenuti con l'utilizzo della monoterapia (Volberding et al. 1990, Fischl et al. 1990). In seguito, però, i risultati dello studio Concorde (Hamilton et al. 1992, Concorde 1994), determinarono per parecchi anni, un atteggiamento molto pessimistico sia nei pazienti, che nei clinici. La zidovudina venne usata nell'uomo per la prima volta nel 1985 e, successivamente, introdotta in terapia nel marzo 1987, accompagnata da grandi aspettative. Almeno inizialmente, non sembrò essere molto efficace. Allo stesso modo anche altri analoghi nucleosidici come zalcitabina, didanosina e stavudina, introdotti in terapia tra il 1991 ed il 1994, non si dimostrarono molto attivi. La sostanziale mancanza di opzioni terapeutiche deviò, in quegli anni, il dibattito su quale dei nucleosidici fosse preferibile usare e a quale dosaggio. Una delle que-

stioni aperte fu, ad esempio, se fosse raccomandabile una sesta somministrazione di zidovudina durante le ore della notte. Molti dei pazienti infettatisi all'inizio degli anni 80 cominciarono a morire; si svilupparono *hospices*, gruppi di sostegno e servizi infermieristici ambulatoriali. Si cominciò sempre di più a fare i conti con l'AIDS e le sue conseguenze in termini di mortalità. D'altra parte, si constatò un certo progresso nel campo della terapia delle infezioni opportunistiche: farmaci come cotrimossazolo, pentamidina, ganciclovir, foscarnet e fluconazolo costituivano, almeno nel breve periodo, dei salvavita per molti di questi pazienti. Alcuni clinici cominciarono a ipotizzare le cosiddette "mega-profilassi". In generale, però, il quadro di quel periodo fu caratterizzato da una sostanziale mancanza di speranze. Molti ricordano il tono triste e depresso del IX° World AIDS Conference di Berlino, nel giugno 1993. Nel periodo fra il 1989 ed il 1994, i tassi di morbilità e mortalità non si modificarono in modo sostanziale. Poi, nel settembre 1995, i risultati preliminari dello studio euro-australiano DELTA (Delta 1995) e dello studio americano ACTG 175 (Hammer et al. 1996), risvegliarono l'attenzione dei clinici, indicando che la terapia di combinazione con due analoghi nucleosidici era più efficace rispetto alla monoterapia; effettivamente le differenze riscontrate su endpoints clinici (AIDS, mortalità) erano altamente significative. Entrambi gli studi dimostravano che il potenziale d'efficacia della terapia era maggiore, se questa veniva da subito avviata come associazione, piuttosto che con l'utilizzo "sequenziale" di due analoghi nucleosidici. Senza dubbio questa fu una svolta decisiva. Nel frattempo cominciarono a rendersi disponibili i primi dati riguardanti gli inibitori delle proteasi (PI), una classe completamente nuova di farmaci. I PI erano il risultato della ricerca in laboratorio, specificamente sintetizzati basandosi sulla struttura molecolare di HIV e della sua proteasi.

Inizialmente il loro valore sul piano clinico rimase, tuttavia, incerto. In un primo momento, infatti, i dati preliminari circolarono unitamente a molte diverse interpretazioni. Nell'autunno 1995 ebbe inizio una feroce competizione fra tre industrie: Abbott, Roche e MSD. Negli studi di registrazione per i tre PI, ritonavir, saquinavir ed indinavir, ogni industria profuse il massimo delle energie, con il chiaro intento di giungere sul mercato per prima. I monitors impiegati per questi studi dalle varie aziende si installarono per settimane intere presso i centri sede delle sperimentazioni. Fino a tarda notte venivano compilati alla perfezione i *case report files* e migliaia di *queries* venivano prontamente risolte. Questo grande lavoro portò, tra dicembre 1995 e marzo 1996 al *fast track approval* per il trattamento dell'infezione da HIV di tutti e tre PI: prima saquinavir, poi ritonavir ed indinavir. Molti dei medici (inclusi gli autori) non si resero tuttavia ben conto di quello che sarebbe avvenuto durante i mesi successivi. Infatti, l'AIDS gravava invariabilmente sui pazienti che continuavano a morire e solo un numero relativamente piccolo di pazienti inclusi nei trials, accedeva alla nuova terapia anche se, solo raramente, essa veniva attuata con le corrette associazioni secondo gli attuali standards. Prevaleva un prudente atteggiamento di dubbio in quanto già troppe volte in precedenza, alla speranza di una cura miracolosa, era seguita una delusione. All'inizio del 1996 altri problemi continuavano ad assorbire l'attenzione di chi aveva in cura i pazienti HIV positivi: la terapia palliativa, la terapia dell'infezione da CMV, delle micobattericosi atipiche, dell'AIDS *wasting syndrome*, la terapia del dolore, le terapie infusionali ambulatoriali e perfino l'eutanasia. Nel febbraio 1996, molti trattennero il respiro quando, durante la terza Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI) a Washington, Bill Cameron annunciò i primi dati dello studio ABT-247 nel corso della *latebreaker session*.

L'auditorium rimase ad ascoltare nel più assoluto silenzio: la sola aggiunta di ritonavir sciroppo consentiva una riduzione del tasso di mortalità e di sviluppo di AIDS dal 38% al 22% (Cameron et al. 1998). Erano risultati sensazionali rispetto qualsiasi altro dato pubblicato sino ad allora! Purtroppo però, le terapie di combinazione, via via sempre più utilizzate dal 1996 in poi, arrivavano troppo tardi per un gran numero di pazienti! Anche nel 1996 si continuava a morire! Mentre nei grossi centri clinici il tasso d'evoluzione in AIDS si dimezzava tra il 1992 ed il 1996 (Brodt et al. 1997), nei centri minori, approssimativamente un paziente su cinque morì in quell'anno!

Le grandi potenzialità di questi nuovi farmaci si svelarono poi gradualmente tanto che la World AIDS Conference svoltasi a Vancouver nel mese di Giugno 1996, fu paragonata ad un grande "PI party". I principali notiziari riferirono nei dettagli le novità riguardanti i cosiddetti "AIDS cocktails".

Un'espressione insolita e poco scientifica, "highly active antiretroviral therapy" (HAART), cominciò ad affermarsi incontrastata. Un entusiasmo contagioso pervase i clinici. A quel punto, David Ho, insignito del titolo di "Man of the Year" dal settimanale Time nel 1996, aveva già illustrato con il suo rivoluzionario studio, come la cinetica virale di HIV fosse stata gravemente misconosciuta e fraintesa in passato (Ho et al. 1995, Perelson et al. 1996). Un anno prima, Ho aveva poi già cominciato a proporre lo slogan "hit hard and early", e molti clinici gli avevano dato credito. Sulla scorta di queste nuove conoscenze, e cioè l'incredibile turnover replicativo virale e l'ininterrotta distruzione delle cellule T CD4+, cadde completamente il presupposto di una "fase latente" dell'infezione e si affermò la tendenza ad iniziare invariabilmente la terapia HAART in ogni paziente. Nel giro di tre anni, dal 1994 al 1997, in Europa la percentuale di pazienti non in terapia diminuì dal 37% ad appena il 9%, mentre quella dei



pazienti in HAART salì dal 2% al 64% (Kirk et al. 1998). Tutto sembrava andare per il meglio.

Nel giugno 1996 venne registrato anche il primo degli inibitori nonnucleosidici della trascrittasi inversa, la nevirapina; un terzo gruppo di farmaci veniva così messo a disposizione dei clinici. Una nuova molecola della classe dei PI, il nelfinavir, venne poi registrata sempre in quel periodo. La maggioranza dei pazienti pareva tollerare bene l'elevato numero di pillole necessario, in quanto i benefici sullo stato di salute erano molto significativi. Il numero di casi di AIDS si ridusse drasticamente tanto che, in Europa, nel quadriennio tra il 1994 ed il 1998, l'incidenza di AIDS diminuì da 30,7 a 2,5 per 100 pazienti anno (cioè a meno di un decimo). Ancor più eclatante fu la diminuzione dell'incidenza di parecchie temibili infezioni opportunistiche, in particolare quelle causate da MAC e CMV, tanto che gli oculisti furono costretti ad interessarsi sempre meno dei pazienti HIV positivi. I grandi studi clinici riguardanti le infezioni opportunistiche, pianificati solo qualche mese prima, non furono mai completati per mancanza di pazienti da arruolare; gli *hospices*, che erano stati fatti oggetto di importanti donazioni, furono chiusi o destinati ad altro tipo di malati terminali; addirittura alcuni degli ospiti di queste strutture, grazie alle nuove terapie, tornarono a casa ed alla loro precedente occupazione. Anche i servizi ambulatoriali infermieristici e l'occupazione nelle degenze ospedaliere da parte dei malati AIDS videro un drammatico decremento. Tra il 1996 ed 1997 alcuni pazienti cominciarono però a manifestare uno strano incremento del grasso addominale: era forse l'esito di una ripresa della normale alimentazione dopo anni di permanenza in stato cachettico? Oppure, la ragione di questo fenomeno era da ricercarsi nel fatto che i PI apportavano lattosio e gelatina contenuti nelle capsule ed il controllo della viremia determinava una modifica del metabolismo con minor dispendio di energia?

I pazienti erano, infatti, generalmente meno depressi e quindi più in forma e con buon appetito, ma, nonostante l'incremento ponderale, ciò che soprattutto lasciava perplessi era il fatto che il viso rimanesse molto magro. Iniziò poi ad emergere il problema dell'elevato numero delle capsule. Nel giugno 1997, la FDA pubblicò per la prima volta una nota in merito alla comparsa di diabete mellito correlabile all'utilizzo di PI (Ault 1997). Nel febbraio 1998, durante il CROI di Chicago venne ufficialmente acquisito che i PI erano meno selettivi nella loro azione di quanto precedentemente atteso; uno dopo l'altro i poster presentati riempivano le pareti di immagini rappresentanti "*buffalo humps*", addomi globosi e, per contrasto, gambe e facce molto magre. Venne così affermandosi dal 1998 una nuova denominazione per questa strana sindrome : lipodistrofia. La reale patogenesi rimaneva, tuttavia, sconosciuta. In seguito, agli inizi del 1999, alcuni medici olandesi iniziarono a porre un'ipotesi patogenetica basata sulla cosiddetta " tossicità mitocondriale" della HAART.

Il sogno dell'eradicazione (e della cura) dell'infezione da HIV, che inizialmente costituiva una aspettativa basata su ipotesi legittime, andò via via svanendo. I modelli matematici evidentemente non sono sempre adeguati per prevedere esattamente quello che avviene poi nella realtà! Nel 1997, infatti si prevedeva che prolungando la terapia per tre anni tutte le cellule infettate potessero essere distrutte, ottenendo così l'eradicazione dell'infezione; negli anni successivi, ad ogni nuova conferenza, questo intervallo si allungava.

Gli studi infatti facevano intravedere la scoraggiante probabilità che il virus HIV potesse permanere nelle cellule latentemente infette anche dopo un lungo tempo di terapia soppressiva. A tutt'oggi non è ben conosciuta la sopravvivenza delle cellule latentemente infette e vi è il sospetto che, pur essendo in numero esiguo, possano

determinare una nuova disseminazione virale non appena la soppressione farmacologica venga sospesa. Durante la World AIDS Conference di Barcellona, l'ipotesi di ottenere l'eradicazione venne quindi definitivamente abbandonata! Le attuali stime dell'intervallo temporale di terapia necessario per ottenere l'eradicazione dell'infezione dalle cellule latentemente infette arriva fino a 50-70 anni. Di certo, almeno per i prossimi 10 anni, non si prospetterà la possibilità di curare definitivamente quest'infezione. Piuttosto che di eradicazione è oggi più realistico parlare di controllo a lungo termine di un'infezione cronica, analogamente a quanto si verifica per altre malattie croniche come il diabete. Ciò significa che le terapie dovranno essere continuate per anni, cosa che richiederà molto impegno da parte dei pazienti e dei curanti (impegno ben noto a chi, per esempio, ha in cura i pazienti diabetici); è chiaro quindi quanto sarà importante semplificare e migliorare nel tempo le terapie.

Chiunque, infatti avrebbe difficilmente la capacità e la costanza di proseguire per 20 -30 anni una terapia che richiede più somministrazioni al giorno e ad orari prestabiliti. Probabilmente, questo non sarà però necessario in quanto le terapie vanno semplificandosi e migliorando di anno in anno e già oggi comincia ad affermarsi la terapia "once-daily". Allo stesso tempo la migliore consapevolezza dei rischi e degli effetti indesiderati della HAART ha determinato, soprattutto negli ultimi tre anni, una modificazione dell'approccio terapeutico di molti medici, orientato a criteri più restrittivi per l'avvio della terapia.

*"Hit HIV hard, but only when necessary"* è attualmente considerato dai medici più appropriato del noto *"hit hard and early"* (Harrington and Carpenter 2000).

La questione semplice, ma critica dell'avvio della terapia antiretrovirale è tuttora oggetto di dibattito e va affrontata con molta cautela.

Con la dovuta prudenza occorre però anche tener presen-

te quali sono i benefici potenziali della terapia : le infezioni da *Cryptosporidium* ed il sarcoma Kaposi sono pressochè scomparsi, la leucoencefalite multifocale progressiva può completamente regredire, la profilassi secondaria per CMV può venire sospesa e, soprattutto, i pazienti si sentono globalmente meglio, anche se alcuni degli attivisti e "AIDS counselors" non vorrebbero ammetterlo.

Questo significa anche che molti medici giovani dei paesi sviluppati, che si sono avvicinati alla terapia HIV solo di recente, alla fine degli anni novanta, non sanno cosa significhi realmente l'AIDS conclamato; pensano all'infezione da HIV come a una patologia che può essere generalmente controllata: non hanno visto l'AIDS "dell'età della pietra"!

I medici in campo HIV non devono invece dimenticare cosa ha significato quel periodo per rimanere sempre pronti a modificare i propri convincimenti in campo terapeutico di fronte alla dinamicità di questa patologia. Coloro che si oppongono assolutamente alle interruzioni di terapia e insistono su uno schema fisso di trattamento piuttosto che su un altro, non solo rischiano di sopravvalutare la reale efficacia della terapia, ma anche di perdere il contatto con la realtà. Appare assolutamente necessario, inoltre, continuare ad aggiornarsi per ampliare le proprie conoscenze, man mano che emergono nuove acquisizioni, per poter fornire ai propri pazienti le opportunità terapeutiche più attuali, in un campo che vede variare gli orientamenti, anche in maniera significativa, in tempi estremamente ravvicinati. Un atteggiamento terapeutico basato in modo rigido ed esclusivo sulle linee guida, può divenire, in campo HIV, rapidamente sorpassato, in quanto, al momento della pubblicazione ufficiale, le stesse sono spesso già datate. D'altra parte, sbaglia chi non tiene nella giusta considerazione le informazioni emergenti dalla ricerca medica, che possono correttamente indirizzare la libera scelta del medico che vuole

ottimizzare la terapia del proprio paziente. Sempre più la terapia richiede di essere individualizzata, senza che questo significhi che l'approccio diventa casuale. Va poi sempre tenuta presente la fondamentale importanza che riveste l'aderenza alla terapia. Anche medici esperti hanno avuto, soprattutto in passato, poca considerazione per questo aspetto, mentre è importante che ciascun paziente possa fare, insieme al suo curante, una scelta ragionata di terapia, valutando al meglio le ragioni della scelta e garantendo così, nel tempo, la propria compliance. L'infezione da HIV è sempre un nemico temibile e insidioso: medico e paziente insieme devono contrastarlo con decisione!

## **Bibliografia**

1. Ault A. FDA warns of potential protease-inhibitor link to hyperglycaemia. *Lancet* 1997, 349:1819.
2. Brinkman K, Smeitink JA, Romijn JA, Reiss P. Mitochondrial toxicity induced by nucleoside-analogue reverse-transcriptase inhibitors is a key factor in the pathogenesis of antiretroviral-therapy-related lipodystrophy. *Lancet* 1999, 354:1112-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=10509516>
3. Brodt HR, Kamps BS, Gute P, et al. Changing incidence of AIDS-defining illnesses in the era of antiretroviral combination therapy. *AIDS* 1997, 11:1731-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=9386808>
4. Cameron DW, Heath-Chiozzi M, Danner S, et al. Randomised placebo-controlled trial of ritonavir in advanced HIV-1 disease. *Lancet* 1998, 351:543-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=9492772>
5. Concorde: MRC/ANRS randomised double-blind controlled trial of immediate and deferred zidovudine in symptom-free HIV infection. *Lancet* 1994, 343:871-81. <http://amedeo.com/lit.php?id=7908356>
6. Consensus Statement on Antiretroviral Treatment for AIDS in Poor Countries by Individual Members of the Faculty of Harvard University. 2001. <http://hiv.net/link.php?id=182>
7. Delta: a randomised double-blind controlled trial comparing combination of zidovudine plus didanosine or zalcitabine with zidovudine alone in HIV-infected individuals. *Lancet* 1996, 348: 283-91. <http://amedeo.com/lit.php?id=8709686>

8. Gulick RM, Mellors JW, Havlir D, et al. 3-year suppression of HIV viremia with indinavir, zidovudine, and lamivudine. *Ann Intern Med* 2000, 133:35-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=10877738>
9. Hamilton JD, Hartigan PM, Simberkoff MS, et al. A controlled trial of early versus late treatment with zidovudine in symptomatic HIV infection. *N Engl J Med* 1992, 326:437-43. <http://amedeo.com/lit.php?id=1346337>
10. Hammer SM, Katzenstein DA, Hughes MD et al. A trial comparing nucleoside monotherapy with combination therapy in HIV-infected adults with CD4 cell counts from 200 to 500 per cubic millimeter. *N Engl J Med* 1996, 335:1081-90. <http://amedeo.com/lit.php?id=8813038>
11. Harrington M, Carpenter CC. Hit HIV-1 hard, but only when necessary. *Lancet* 2000, 355:2147-52. <http://amedeo.com/lit.php?id=10902643>
12. Ho DD. Time to hit HIV, early and hard. *N Engl J Med* 1995, 333:450-1.
13. Ho DD, Neumann AU, Perelson AS, Chen W, Leonard JM, Markowitz M. Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection. *Nature* 1995, 373:123-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=7816094>
14. Kirk O, Mocroft A, Katzenstein TL, et al. Changes in use of anti-retroviral therapy in regions of Europe over time. *AIDS* 1998, 12: 2031-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=9814872>
15. Mocroft A, Katlama C, Johnson AM, et al. AIDS across Europe, 1994-98: the EuroSIDA study. *Lancet* 2000, 356:291-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=11071184>.
16. Perelson AS, Neumann AU, Markowitz M, Leonard JM, Ho DD. HIV-1 dynamics in vivo: virion clearance rate, infected cell life-span, and viral generation time. *Science* 1996, 271:1582-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=8599114>
17. Volberding PA, Lagakos SW, Koch MA, et al. Zidovudine in asymptomatic HIV infection. A controlled trial in persons with fewer than 500 CD4positive cells per cubic millimeter. *N Engl J Med* 1990, 322:941-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=1969115>

## 2. I farmaci antiretrovirali

Christian Hoffmann

**Tabella 2.1:** gli antiretrovirali

<b>Inibitori nucleosidici e nucleotidici della trascrittasi inversa (NRTI)</b>		
<i>Nome comm.</i>	<i>Molecola</i>	<i>Compagnia farm.</i>
Combivir®	AZT+3TC	GSK
Epivir®	3TC, Lamivudina	GSK
Hivid®	ddC, Zalcitabina	Roche
Retrovir®	AZT, Zidovudina	GSK
Trizivir®	AZT+3TC+ABC	GSK
Videx®	ddI, Didanosina	BMS
Viread®	TDF, Tenofovir	Gilead
Zerit®	d4T, Stavudina	BMS
Ziagen®	ABC, Abacavir	GSK
<b>Inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI)</b>		
Rescriptor®	DLV, Delavirdina	Pfizer
Sustiva®, Stocrin®	EFV, Efavirenz	BMS
Viramune®	NVP, Nevirapina	Boehringer Ingelheim
<b>Inibitori della proteasi (PI)</b>		
Agenerase®	APV, Amprenavir	GSK
Crixivan®	IDV, Indinavir	MSD
Fortovase®	SQV-SGC, Saquinavir soft gel	Roche
Invirase®	SQV-HGC, Saquinavir hard gel	Roche
Kaletra®	LPV, Lopinavir/ ritonavir	Abbott
Lexiva®	FTV, Fos-amprenavir	GSK
Norvir®	RTV, Ritonavir	Abbott
Viracept®	NFV, Nelfinavir	Roche
<b>Inibitori della fusione</b>		
Fuzeon®	T-20 Enfuvirtide	Roche

Quattro classi di farmaci sono al momento disponibili per la terapia antiretrovirale: analoghi nucleosidici e nucleo-

tidici della trascrittasi inversa (NRTI), inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI), inibitori della proteasi (PI) e inibitori della fusione. Oltre 20 antiretrovirali, sia in formulazione singola, sia in combinazione fissa di due o più antiretrovirali, sono stati ad oggi già registrati. Numerose altre molecole o classi di farmaci sono in preparazione o in studio, in attesa di essere poi registrate per l'uso clinico. La ricerca si sta, inoltre, orientando anche verso l'individuazione di strategie d'immunomodulazione, attraverso lo sviluppo di vaccini e/o l'utilizzo di citochine (interferoni, interleuchine).

Qui di seguito, ci soffermeremo nella descrizione dei singoli farmaci, delle loro caratteristiche e dei loro specifici problemi. Per quanto riguarda le più comuni associazioni di antiretrovirali che vengono oggi utilizzate, rimandiamo al capitolo "Come iniziare una terapia antiretrovirale?".

## *Analoghi nucleosidici ("nukes", NRTI)*

### **Meccanismo d'azione**

Gli analoghi nucleosidici ("nukes" per gli anglosassoni), vengono anche comunemente denominati inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa. Il target di questa classe di farmaci è, infatti, l'enzima trascrittasi inversa. Fungono da substrato alternativo per l'enzima o come "false building blocks", entrando in competizione con i nucleosidi fisiologici e differenziandosi da questi solo per piccole modificazioni nella molecola del ribosio.

L'incorporazione dell'analogo nucleosidico blocca la sintesi del DNA, in quanto non vengono più costituiti i ponti fosfodiesterici che stabilizzano la molecola a doppia elica di DNA. Gli analoghi nucleosidici sono trasformati a metaboliti attivi solo dopo endocitosi, quando vengono trifosforilati. AZT e d4T sono analoghi timidinici, ddC e 3TC sono analoghi della citidina. La combinazione di AZT e d4T risulterebbe senza significato in quanto entrambi i farmaci sono competitori della medesima base; la stessa



osservazione si applica anche all'associazione ddC e 3TC. Didanosina è un analogo dell'inosina e viene trasformata in didesossiadenosina; abacavir è un analogo della guanina. Si segnala un elevato grado di cross-resistenza tra composti all'interno di questa classe (vedi anche il capitolo sulle resistenze). Gli analoghi nucleosidici sono componenti importanti in quasi tutti i regimi di combinazione degli antiretrovirali; sono potenti inibitori della replicazione virale e vengono rapidamente assorbiti per via orale; sono però caratterizzati da un ampio ventaglio di effetti collaterali comprendente mielotossicità, acidosi lattica, polineuropatia e pancreatite. I pazienti lamentano usualmente stanchezza, cefalea ed una miriade di disturbi gastrointestinali come dolori colici, nausea, vomito e diarrea. Sebbene inizialmente attribuite esclusivamente ai PI, la lipodistrofia e le numerose alterazioni del metabolismo lipidico (soprattutto la lipoatrofia) si sono dimostrate attualmente correlate anche all'utilizzo degli analoghi nucleosidici (Galli et al. 2002).

La maggioranza degli effetti collaterali è probabilmente correlata alla tossicità mitocondriale, che è stata inizialmente descritta nel 1999 (Brinkmann et al. 1999). La funzione dei mitocondri, infatti, è anch'essa dipendente dalla presenza dei nucleosidi. Il metabolismo di questi importanti organelli cellulari viene infatti scompaginato dall'incorporazione di analoghi nucleosidici e comporta la degenerazione dei mitocondri. Recenti studi dimostrano come vi sia una differenza significativa tra i diversi farmaci nella capacità di determinare il danno mitocondriale. Gli analoghi nucleosidici sono eliminati prevalentemente per via renale e non hanno interazione con altri farmaci che siano metabolizzati per via epatica: vi è pertanto un limitato potenziale d'interazione farmacologica, anche se è stato descritto che molecole come la ribavirina possono diminuire la fosforilazione intracellulare di AZT o d4T *in vitro* (Piscitelli e Galliciano 2001).

## **Singoli agenti: specifici problemi e caratteristiche**

**ABC - Abacavir (Ziagen®)** è un analogo nucleosidico potente e generalmente ben tollerato, con una buona penetrazione nel sistema nervoso centrale. Uno svantaggio di questo farmaco è l'eventuale insorgenza di reazione da ipersensibilità (HSR), la cui origine non è stata ancora ben chiarita. Questa reazione si verifica nel 4-5% dei pazienti circa, quasi sempre (93% dei casi) entro le prime sei settimane di terapia. Ogni medico dovrebbe conoscere bene questa sindrome, in quanto potrebbe essere fatale per il paziente, soprattutto dopo un'eventuale riesposizione al farmaco (vedi capitolo "La gestione degli effetti collaterali"). L'insieme delle indicazioni, piuttosto preoccupanti, fornite dal foglio informativo contenuto nella confezione e l'aspecificità dei sintomi che costituiscono la sindrome da ipersensibilità, pongono una sfida al medico che propone il farmaco ed al paziente al quale questo viene proposto. Numerose segnalazioni, pubblicate nel 2002, suggeriscono che i pazienti con assetto HLA di tipo B5701 potrebbero essere geneticamente predisposti a maggior rischio di manifestare questa reazione, (Mallal et al. 2002, Hetherington et al. 2002). A parte la reazione d'ipersensibilità, abacavir possiede altrimenti un buon profilo di tollerabilità a lungo termine, soprattutto per ciò che riguarda la tossicità mitocondriale (Carr et al. 2002).

**AZT - Zidovudina (Retrovir®)** è stato il primo antiretrovirale immesso sul mercato nel 1987. Nel corso dei primi anni d'utilizzo è stato proposto a dosaggio troppo alto, così da determinare una mielotossicità talmente importante da compromettere la fiducia dei pazienti in questa molecola. Anche con le dosi standard utilizzate oggi rimane comunque necessario un costante monitoraggio dell'emocromo: infatti, il trattamento a lungo termine invariabilmente comporta un incremento del VGM. I disturbi gastrointestinali costituiscono un problema nel

breve termine, mentre, in generale, AZT sembra avere un profilo di tollerabilità migliore in relazione agli effetti osservati a lungo termine. La mancanza di neurotossicità e la buona penetrazione a livello del Sistema nervoso centrale sono importanti vantaggi nell'utilizzo di questo farmaco, che costituisce ancora il fondamento in molti schemi terapeutici HAART, e nella profilassi post esposizione.

**ddC - Zalcitabina (Hivid®)** è stata una molecola oggetto di approfondita analisi nel corso degli studi di biterapia con nucleosidici, all'inizio ed a metà degli anni novanta, ma da allora è stata progressivamente progressivamente marginalizzata, soprattutto, in relazione, al fatto di determinare, con una certa frequenza, una neuropatia periferica. Anche la necessità di somministrazione tre volte al dì, ha influito sullo scarso utilizzo di questo farmaco e la conseguente mancata acquisizione di dati in era HAART. Al momento, ddC è sicuramente il nucleosidico di gran lunga meno usato. Altro effetto collaterale caratteristico è la stomatite. Unitamente al fatto che l'utilizzo di zalcitabina due volte al dì non sembra attuabile (Moyle e Gazzard 1998), la sempre maggiore competitività di nuovi analoghi nucleosidici potrebbe determinare la sua progressiva scomparsa nel panorama delle terapie antiretrovirali.

**ddl - Didanosina (Videx®)** è un nucleosidico approfonditamente studiato che ha dimostrato la sua efficacia in numerosi studi clinici randomizzati. Nel 2000, l'immissione sul mercato di compresse acido-resistenti, che sostituivano quelle masticabili precedentemente a disposizione, ha costituito un importante avanzamento per migliorare la tollerabilità di questo farmaco, che rimane ancora oggi uno dei più importanti componenti di molti schemi HAART. Nell'ambito dello studio ACTG 175 (Hammer et al. 1996), era stata dimostrata la sua maggiore potenza rispetto ad AZT, in relazione alla progressione di malattia, confermando i risultati ottenuti in studi pre-

cedenti (Kahn et al. 1992). Dopo fallimento con AZT, ddl è probabilmente più efficace di d4T (Havir et al. 2001).

I disturbi gastrointestinali costituiscono un effetto collaterale caratteristico e piuttosto frequente. La pancreatite è rara ma, talora, può risultare fatale (probabilmente in relazione alle dosi del farmaco). Occorre osservare molta cautela nell'utilizzo della combinazione con d4T ed idrossiurea (Havir et al. 2001). Il vantaggio della monosomministrazione di ddl, reso possibile dalla sua lunga emivita intracellulare, è controbilanciato dalla necessità di assumerlo a digiuno.

**d4T - Stavudina (Zerit®)** è stato il secondo analogo timidinico disponibile dopo AZT. Al momento dell'avvio della terapia, d4T appare meglio tollerato rispetto ad AZT, in quanto causa un minor numero di effetti collaterali intestinali ed è gravato da una mielotossicità più modesta, mentre, in termini d'efficacia, è simile, tanto da essere stato per lungo tempo l'antiretrovirale più prescritto. Recenti studi hanno mostrato come, piuttosto che problemi in termini di efficacia, d4T possa creare le maggiori difficoltà in relazione alla sua tossicità a lungo termine. Infatti, aumenta il rischio di acidosi lattica e di iperlattacidemia, soprattutto se prescritto in combinazione con ddl o 3TC (Gerard et al. 2000, Miller et al. 2000, Mokrzycki et al. 2000, John et al. 2001). Da prendere in seria considerazione sono, inoltre, le recenti segnalazioni che riguardano l'insorgenza di debolezza neuromuscolare progressiva: 22 su 25 pazienti (di cui 7 con esito letale), che presentavano sintomi simil-Guillain-Barré associati ad iperlattacidemia, assumevano stavudina e 11 di questi d4T+ddl (Marcus et al. 2002). La lipodistrofia è probabilmente più frequente in corso di terapia con d4T. In una coorte di pazienti tedeschi, si è osservato che il rischio di sviluppare lipoatrofia risulta doppio dopo un anno di terapia con d4T (Mauss et al. 2002), ed in una coorte svizzera addirittura triplicato, dopo due anni di terapia

(Bernasconi et al. 2002). Anche altri studi, con un'unica eccezione (Bogner et al. 2001), confermano questo dato (Chene et al. 2002). In questo senso, ancor più significativi sono gli studi che hanno dimostrato come la sospensione di d4T e la sua sostituzione con altri nucleosidici, abbia un effetto positivo nel limitare la lipoatrofia. Uno studio randomizzato australiano ha evidenziato che, all'interno di un gruppo di 111 pazienti lipoatrofici in HAART stabile, in cui d4T o AZT venivano sostituiti o meno con abacavir, il maggiore beneficio si osservava soprattutto tra i pazienti che, appunto, avevano sostituito d4T (Carr et al. 2002). L'effetto di questa sostituzione era, tuttavia, ancora molto limitato: a 24 settimane infatti, l'incremento del grasso sottocutaneo visibile con dexa-scan non era clinicamente rilevabile. Gli autori concludevano con l'ipotesi che potrebbero essere necessari diversi anni dall'interruzione di d4T, prima di poter apprezzare visibilmente la regressione della lipoatrofia. Altri due studi di sostituzione di d4T hanno indicato un effetto positivo sulla lipoatrofia, anche se, purtroppo, di limitata entità (John et al. 2002, McGomsey et al. 2002). In conclusione, sempre tenendo conto dei modelli di resistenza, i pazienti in terapia con d4T che presentano grave lipoatrofia, dovrebbero cambiare farmaco e la sostituzione ottimale potrebbe essere quella con abacavir. La regressione della lipoatrofia non si verifica però invariabilmente e, in ogni caso, può essere necessario attendere a lungo.

**3TC - Lamivudina (Epivir®)** è un analogo nucleosidico molto ben tollerato. Questa molecola è molto utilizzata anche perché contenuta in combinazioni commerciali fisse come Combivir® e Trizivir®. Il suo principale limite è la rapida insorgenza di resistenze: la presenza di una singola mutazione puntiforme (M184V), infatti, è sufficiente a causare la perdita d'efficacia del farmaco. Tale resistenza si sviluppa abitualmente nel giro di poche settimane, cosa che rende questo farmaco inefficace in monoterapia (uti-

lizzo d'altra parte improbabile). Per questo motivo l'impiego di 3TC come unico analogo nucleosidico all'interno di uno schema terapeutico, potrebbe rivelarsi problematico in termini d'efficacia. Bisogna però considerare che la mutazione M184V sembra rendere il virus meno efficiente nella sua replicazione e, pertanto, sfruttando questa caratteristica, potrebbe aver senso, in determinate situazioni, proseguire una terapia che includa 3TC, anche se è, appunto, comparsa la suddetta mutazione (Miller et al. 2002).

3TC risulta attivo anche sul virus dell'epatite B. Questo farmaco sembra proponibile anche in una singola somministrazione giornaliera (Sension et al. 2002) e, negli Stati Uniti, ha già ricevuto l'approvazione come primo nucleosidico in monosomministrazione giornaliera.

**TDF - Tenofovir (Viread®)** agisce come "*false building block*" in modo del tutto simile agli altri analoghi nucleosidici, avendo come bersaglio la trascrittasi inversa. Oltre al legame con il pentosio e la base, tenofovir ha la caratteristica di essere monofosforilato e, come tale, viene incluso tra gli analoghi nucleotidici. La più corretta denominazione di questa molecola è tenofovir DF (disoproxil fumarato), che è un composto fosfonato: solo l'azione d'una esterasi sierica consente la scissione del legame tra fosfonato e tenofovir, che viene poi attivato a livello intracellulare mediante un processo di doppia fosforilazione (Robbins et al. 1998). Alla classe degli analoghi nucleotidici appartiene anche adefovir (primo analogo nucleotidico sperimentato) ma, a causa della sua scarsa efficacia anti-retrovirale e della gravità dei suoi effetti collaterali, è sfumata l'ipotesi del suo utilizzo in ambito HIV (questa molecola è attualmente in uso invece, a dosaggio più basso, nella terapia dell'epatite da HBV, Hepsera®). Rispetto ad adefovir, tenofovir si è, invece, gradualmente affermato nella terapia antiretrovirale grazie alla sua maggiore tollerabilità ed alla sua maggiore potenza. Nello studio 902, nel quale si confrontava l'efficacia relativa all'aggiunta di

tenofovir versus placebo ad una terapia HAART di base, tenofovir ha determinato un calo della carica virale di 0,62 log dopo 48 settimane (Schooley et al. 2002). Lo studio 903 in doppio cieco, invece, prendeva in considerazione pazienti *naïve* ai quali veniva avviata una terapia includente 3TC ed efavirenz, associata a tenofovir o d4T. I dati preliminari di questo studio mostrano una sostanziale equipotenza dei due schemi (Staszewski et al. 2002), mentre la tollerabilità è maggiore nel gruppo con tenofovir, soprattutto in relazione alla polineuropatia e alla ridistribuzione del grasso corporeo. Tutto questo è compatibile con quanto già dimostrato *in vitro*: la forma fosforilata di tenofovir ha, infatti, una bassa affinità per le polimerasi mitocondriali (Suo 1998). Bisogna tenere però in considerazione che, a fronte di questi dati confortanti, non si hanno ancora a disposizione osservazioni sugli effetti a lungo termine. Se associato a ddl, ne determina un aumentato livello ematico e, di conseguenza, una maggiore tossicità (Kearney et al. 2002); pertanto, si rende necessaria una riduzione della dose di ddl a 250 mg. Essendo tenofovir eliminato per via renale, le interazioni con altre molecole a prevalente metabolismo epatico sono rare. Gli effetti a lungo termine della possibile nefrotossicità da accumulo sono ancora in studio.

### **Efficacia - Qual'è la migliore combinazione di analoghi nucleosidici?**

Tutte le classiche combinazioni HAART contengono due analoghi nucleosidici come base ("*backbone*") dello schema terapeutico. Per molti anni, soprattutto prima della introduzione in terapia di PI e NNRTI, l'attenzione dei ricercatori si è concentrata nel tentativo di individuare quale fosse la combinazione ottimale di analoghi nucleosidici. Molto probabilmente non vi sono grandi differenze. La frequente contraddittorietà di molti di questi dati è, infatti, spesso legata a differenze d'impostazione nei vari studi ed all'eterogeneità delle popolazioni considerate.

Sembra tuttavia esserci consenso sul fatto che le combinazioni contenenti ddC siano lievemente meno potenti. Una metaanalisi di numerosi studi randomizzati ha infatti indicato come l'associazione AZT+ddl sia più potente rispetto a AZT+ddC (HTCG 1999). In un altro studio, in pazienti pretrattati in monoterapia, AZT+3TC risultava superiore ad AZT+ddC (Bartlett et al. 1996).

### **AZT+3TC o d4T+ddl?**

E' attualmente disponibile una gran mole di dati riguardante le due associazioni più comunemente utilizzate: AZT+3TC e d4T+ddl. Nell'ambito dello studio francese Albi Trial, l'associazione d4T+ddl si era dimostrata inizialmente più efficace rispetto ad AZT+3TC, ma, successivamente, era stato segnalato che d4T+ddl determinava con una frequenza significativamente maggiore lipoatrofia (Molina et al. 1999, Chene et al. 2002), e che a seguito di un fallimento di d4T+ddl, la probabilità di resistenza ad AZT era uguale o maggiore rispetto agli schemi con iniziale associazione di AZT+3TC (Picard et al. 2001). L'associazione con indinavir dimostrava un trend favorevole a d4T+ddl rispetto ad AZT+3TC (Eron et al. 2000). Questi risultati, tuttavia, non sono stati confermati in un altro studio (Carr et al. 2000). Allo stesso modo, non è stato possibile evidenziare differenze d'efficacia tra d4T+ddl, AZT+3TC e d4T+3TC, in schemi che includevano nevirapina o indinavir (Foudraine et al. 1998, Squire et al. 2000, French et al. 2002). Sebbene lo studio ACTG 384, l'ultimo ampio studio che si è occupato di questo aspetto, sia ancora in fase di completamento, il pendolo sembra orientarsi a favore della associazione AZT+3TC. I risultati preliminari, presentati recentemente alla World AIDS Conference in Barcelona (Robbins et al. 2002, Shafer et al. 2002), danno spazio a qualche perplessità: AZT+3TC è superiore virologicamente rispetto a d4T+ddl, ma solo in associazione con efavirenz; in associazione con nelfinavir



questa superiorità non si evidenzia; al momento non è stata ancora data una ragionevole spiegazione di questo fenomeno.

### **Le associazioni di nucleosidici: riassunto**

Al momento, i risultati degli studi d'efficacia delle varie associazioni non hanno dato risultati che indichino con sicurezza se sia opportuno scegliere un'associazione rispetto ad un'altra; pertanto, la decisione dovrà tener conto delle particolari esigenze di ciascun paziente. La scelta di una fra le tre associazioni AZT+3TC, AZT+ddl o d4T+3TC è quasi sempre appropriata.

In relazione alle recenti acquisizioni in tema di acidosi lattica e di lipoatrofia, la scelta dell'associazione d4T+ddl dovrebbe oggi essere considerata con cautela e il paziente attentamente monitorato. Altre associazioni come AZT+ABC, d4T+ABC, ABC+3TC, o ddl+3TC sembrano proponibili, ma non sono sostenute altrettanto fortemente dai dati clinici a disposizione. Sembrerebbe inoltre che, come suggerito nell'ambito dello studio ACTG 306 (Kuritzkes et al. 1999), l'associazione di ddl+3TC dia risultati d'efficacia meno favorevoli rispetto a AZT+3TC o d4T+3TC. Le associazioni AZT+d4T, ddC+3TC, d4T+ddC e ddl+ddC sono assolutamente da evitare. Non è invece utile la strategia che prevede la rotazione delle diverse associazioni di nucleosidici, allo scopo di prevenire l'insorgenza delle mutazioni; al contrario, probabilmente, determina solo un fattore di confusione per il paziente (Molina et al. 1999).

### *Inibitori non-nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI)*

#### **Meccanismo d'azione ed efficacia**

Il sito d'azione di queste molecole è, come per gli analoghi nucleosidici, l'enzima trascrittasi inversa. Gli NNRTI sono

stati descritti per la prima volta nel 1990. Al contrario degli NRTI, non sono "*false building blocks*", ma sono in grado di fissarsi direttamente ed in modo non competitivo all'enzima, in un sito molto vicino a quello per i nucleosidici. Il complesso enzima-substrato blocca il "*the catalyst-activated binding site*" della trascrittasi inversa che, così, è in grado d'incorporare un minor numero di nucleosidi ed il processo di polimerizzazione viene significativamente rallentato. A differenza degli NRTI, gli NNRTI non necessitano d'attivazione intracellulare.

I tre componenti di questa classe attualmente in uso (nevirapina, delavirdina ed efavirenz) sono stati resi disponibili tra il 1996 ed il 1998. La loro limitata potenza, se usati come singoli agenti, ha determinato inizialmente scetticismo. Sebbene studi come INCAS o Protocol 002111 avessero chiaramente dimostrato la superiorità della triplice terapia con nevirapina o delavirdina rispetto alla duplice terapia (Conway et al. 2000), l'avvio dell'utilizzo di queste molecole è stato caratterizzato da un incremento molto lento, e non si è osservato quell'interesse dei media che aveva caratterizzato l'introduzione in terapia dei PI.

In seguito, sia studi randomizzati che di coorte hanno dimostrato come gli NNRTI fossero estremamente efficaci quando usati in associazione con gli analoghi nucleosidici. La potenza degli NNRTI è equivalente dal punto di vista immunologico e virologico a quella dei PI (Friedl et al. 2001, Staszewski et al. 1999, Torre et al. 2001), ma, a differenza degli inibitori della proteasi, il beneficio clinico di questi farmaci non è stato ancora definitivamente dimostrato in quanto gli studi di registrazione per gli NNRTI hanno considerato solo markers surrogati. In ogni caso, la maneggevolezza di nevirapina ed efavirenz, in termini di semplicità di dosaggio e di tollerabilità, ne hanno fatto un'importante componente della HAART, entrando a costituire schemi terapeutici che, spesso, si sono rivelati migliori di quelli contenenti PI. Attualmente, la competizione sul mercato si

gioca fra nevirapina ed efavirenz, mentre delavirdina ha perso rilevanza (situazione difficilmente modificabile in futuro). Al momento, non sono disponibili studi controllati che forniscano una chiara evidenza che uno degli NNRTI sia più potente dell'altro. Un piccolo studio pilota, randomizzato, spagnolo non ha dimostrato significative differenze tra nevirapina ed efavirenz (Nunez et al. 2002), mentre parecchi studi di coorte indicano una superiore efficacia di efavirenz. Uno studio italiano ha segnalato che la frequenza di fallimento terapeutico è 2,08 volte superiore con nevirapina rispetto ad efavirenz (Cozzi-Lepri et al. 2002) e anche nello studio Euro-SIDA questo fattore è pari a 1,75 (Phillips et al. 2001). Queste analisi dovrebbero però essere interpretate con cautela, visto che le popolazioni di pazienti considerate sono molto eterogenee, e molto diverse sono le terapie precedenti eseguite. Tutto ciò è stato ben sottolineato dai risultati dello studio 2NN (*"The Double Non-Nucleoside Study"*). Questo è stato il primo studio randomizzato su larga scala che abbia confrontato direttamente schemi che includessero nevirapina e/o efavirenz in pazienti *naïve*. Lo studio ha mostrato come nevirapina ed efavirenz siano simili per quanto riguarda l'efficacia viro-immunologica dopo 48 settimane di terapia. La differenza si manifesta piuttosto sul profilo degli effetti collaterali e degli eventi avversi, in base ai quali sarebbe meglio adattare la scelta ad ogni singolo paziente. Sia per nevirapina che per efavirenz, l'efficacia e la tossicità sono probabilmente correlate ai livelli plasmatici raggiunti (Veldkamp et al. 2001, Marzolini et al. 2001, Gonzalez et al. 2002). Nevirapina ed efavirenz sono metabolizzati dagli enzimi del citocromo P450 (Miller et al. 1997). Nevirapina è un induttore, mentre efavirenz agisce sia come induttore che come inibitore degli enzimi del citocromo P450. L'associazione di efavirenz con saquinavir o lopinavir determina una notevole interazione che richiede un adeguamento dei dosaggi.

### **Singoli principi attivi: caratteristiche e problemi specifici**

Il più importante problema degli NNRTI è l'insorgenza di resistenza e, in particolare, di resistenza crociata. La mutazione puntiforme nella posizione 103 (K103N) della regione idrofobica del sito d'azione è sufficiente a compromettere l'efficacia dell'intera classe di questi farmaci. La comparsa di mutazioni puntiformi è molto rapida e, infatti, è stata descritta, nell'ambito della profilassi materno fetale, anche in madri che avevano ricevuto nevirapina solo una volta durante il parto (Eshleman et al. 2002). Pertanto, si può dire che gli schemi che contengono NNRTI sono vulnerabili e che, attendere troppo a lungo prima di modificare la terapia per insufficiente risposta in corso di NNRTI, conduce, quasi invariabilmente, a completa resistenza di classe. Gli effetti collaterali di nevirapina ed efavirenz differiscono in modo sostanziale e devono essere presi in considerazione al momento della scelta tra questi due farmaci nel singolo paziente.

**NVP - Nevirapina (Viramune®)** è il primo NNRTI che ha ottenuto la registrazione. In rari casi, può causare grave tossicità epatica. La dose attualmente raccomandata per prevenire reazioni allergiche è di 200 mg die per 2 settimane, proseguendo poi con 200 mg due volte al dì. Durante i primi 2 mesi, è raccomandabile un controllo bisettimanale della funzionalità epatica. Rash cutaneo si verifica nel 15-20% dei casi, e comporta la definitiva interruzione del trattamento nel 7% dei pazienti (Miller et al. 1997). Nel caso in cui l'eruzione cutanea o l'alterazione delle transaminasi epatiche (fino a cinque volte il valore normale), non siano contemporaneamente presenti, la terapia può essere proseguita; al contrario in caso di rash associato ad alterazione delle transaminasi epatiche, anche di livello modesto (2 volte il valore normale), la terapia va interrotta. I pazienti con epatite cronica sono verosimilmente a maggior rischio (Sulkowski et al. 2000). In termini di tossicità, sembrerebbe essere importante

anche il livello plasmatico del farmaco raggiunto nel singolo paziente (Gonzalez et al. 2002). Da notare che la tossicità epatica può manifestarsi anche dopo parecchi mesi di terapia (Sulkowski et al. 2002). Nevirapina ha scarso impatto sull'assetto lipidico.

Nello studio Atlantic, nell'ambito del quale nevirapina è stata confrontata con lamivudina ed indinavir, avendo come comune *backbone* d4T+ddl, nei pazienti in terapia con nevirapina, la terapia aveva un impatto favorevole sulle modificazioni del metabolismo lipidico (livelli di colesterolo e trigliceridi). Sorprendentemente, si osservava anche un aumento di HDL (Van der Valk et al. 2001). Questo dato veniva confermato anche in uno studio spagnolo, lo Spanish Lipnefa Study (Fisac et al. 2002). Questi eventi sono da considerare positivamente anche se, ad oggi, non è nota la loro rilevanza sul piano clinico.

**EFZ - Efavirenz (Sustiva<sup>®</sup>, Stocrin<sup>®</sup>)** è stato il terzo farmaco della classe degli NNRTI, a comparire sul mercato ed il primo per il quale sia stata dimostrata un'efficacia equiparabile ai PI (Staszewski et al. 1999). La prolungata emivita plasmatica consente la monosomministrazione giornaliera e, con la registrazione della nuova formulazione in capsule da 600 mg, la posologia è di una sola capsula al dì. Efavirenz può determinare effetti collaterali a carico del sistema nervoso centrale; pertanto, è preferibile la sua assunzione durante le ore serali. I disturbi neurologici, solitamente, sono costituiti da rallentamento e sonnolenza mattutini, ma possono anche essere presenti incubi notturni. Tali effetti collaterali sono probabilmente correlati con livelli plasmatici elevati (Marzolini et al. 2001). Le frequenze con cui questi disturbi si sono presentati a 4 settimane di terapia sono: 66% rallentamento psichico, 48% incubi, 37% sonnolenza e 35% insonnia. Questi effetti sembra possano risolversi con il proseguimento della terapia, (a 24 settimane, le frequenze relative dei disturbi descritti si riducono al 13%, 18%, 13% e 7%,

rispettivamente); i pazienti, tuttavia, devono esserne adeguatamente informati (Fumaz et al. 2002).

Al momento, non sono noti gli effetti su attività che richiedono fine coordinazione come, per esempio, la guida. Si raccomanda, in ogni caso, di non prescrivere efavirenz a pazienti che devono sostenere esami, ai piloti ed agli operatori delle gru. I pazienti che manifestano riduzione della concentrazione dovrebbero astenersi da attività potenzialmente pericolose, come la guida e la manovra di macchinari pesanti (vedi foglio informativo). Efavirenz è controindicato in gravidanza. L'assetto lipidico dei pazienti in terapia con efavirenz non si caratterizza per il favorevole profilo che è stato invece dimostrato con nevirapina (Hoffmann et al. 2000); l'epatotossicità è meno frequente.

**DLV - Delavirdina (Rescriptor®):** a causa dell'elevato numero di pillole e della necessità della somministrazione tre volte al dì, delavirdina è raramente prescritta, sebbene sembri essere di pari efficacia rispetto a nevirapina ed efavirenz (Wood et al. 1999, Conway 2000). La reale necessità del suo utilizzo va cautamente considerata. Nel 1999, la documentazione presentata in Europa per la sua registrazione è stata ritenuta insufficiente per la scarsità dei dati.

### *Inibitori della proteasi (PI)*

#### **Meccanismo d'azione ed efficacia**

La proteasi di HIV scinde la poliproteina virale *gag-pol* nelle sue unità funzionali. L'inibizione dell'enzima proteasi, conduce ad un blocco del fenomeno proteolitico e, quindi, della maturazione virale, con il conseguente rilascio di particelle virali incapaci d'infettare altre cellule.

Grazie alla caratterizzazione della struttura molecolare delle proteasi virali, i capostipiti di questa classe di farmaci erano già stati sintetizzati nei primi anni novanta e, successivamente, modificati in modo che potessero fissarsi

in modo preciso al sito attivo dell'enzima proteasi del virus HIV (Deeks 1997, Somadossi 1999, Eron 2001). Dal 1995, l'avvento degli inibitori delle proteasi rivoluzionava la terapia dell'infezione da HIV. Almeno tre ampi studi che consideravano *end points* clinici, dimostravano l'efficacia di indinavir, ritonavir e saquinavir (Hammer et al. 1997, Cameron et al. 1998, Stellbrink et al. 2000). Sebbene nel corso degli ultimi anni i PI abbiano evidenziato alcuni svantaggi, rimangono ancora oggi una componente essenziale della terapia antiretrovirale, soprattutto per i pazienti che già hanno fatto altre terapie. Come nel caso degli NNRTI, in questi anni, si è verificata un'accanita competizione tra industrie farmaceutiche per dimostrare la superiore efficacia del proprio prodotto, anche se gli studi comparativi non sono riusciti a dimostrare in modo definitivo che uno specifico inibitore della proteasi sia migliore rispetto agli altri. Nell'ambito di un ampio studio di confronto tra saquinavir-HGC ed indinavir, quest'ultimo dimostrava un maggiore beneficio, con numero significativamente minore di pazienti che giungevano al fallimento virologico (Fätkenheuer et al. 1997). Lo studio di coorte Euro-SIDA confermava i dati a favore di indinavir, anche in termini di beneficio clinico (Kirk et al. 2001).

In seguito saquinavir veniva però rivalutato, soprattutto grazie al potenziamento "boosting" (vedi sotto), alla disponibilità di una formulazione *soft gel capsules*, caratterizzata da un miglior assorbimento. Uno studio randomizzato, ma limitato numericamente, non dimostrava differenze tra indinavir, saquinavir-SGC, ritonavir, nelfinavir ed amprenavir, quando associati ad abacavir (McMahon et al. 2001). Analogamente, lo studio CHEESE non dimostrava differenze fra saquinavir-SGC ed indinavir (Cohen et al. 1999). Per quanto concerne ritonavir il principale problema è la sua scarsa tollerabilità. In uno studio randomizzato, in aperto, con tre diversi gruppi di

trattamento, non si sono osservate importanti differenze tra ritonavir/saquinavir e indinavir; tuttavia, era evidente una tendenza sfavorevole per i pazienti in terapia con ritonavir, non in termini di fallimento virologico, ma per la frequente interruzione del trattamento per effetti collaterali (Katzenstein et al. 2000). I regimi con PI boosterizzato (*"boosted PI"*), sono caratterizzati probabilmente da una maggiore efficacia.

Lopinavir/r in associazione con d4T/3TC dimostra capacità di ridurre la carica virale in modo più efficace rispetto a nelfinavir. I risultati dello studio in doppio cieco M98-863, indicano che, a un anno, la percentuale di pazienti con carica virale <50 copie/ml è del 67% con lopinavir/r, rispetto al 52% con nelfinavir (Walmsley et al. 2002).

### **Singoli principi attivi: caratteristiche e problemi specifici**

I principali inconvenienti che caratterizzano i PI sono gli effetti collaterali gastrointestinali, l'alto numero di pillole necessarie e la loro interferenza con il metabolismo lipidico, che determina dislipidemia e lipodistrofia (vedi anche il capitolo *"La sindrome lipodistrofica"*; Graham 2000).

Studi randomizzati, che includevano pochi pazienti, hanno indicato che le alterazioni dei lipidi sono più marcate nelle terapie che comprendono ritonavir rispetto a quelle con saquinavir o nelfinavir (Roge et al. 2001, Wensing et al. 2001). Inoltre, si osserva un maggior numero d'interazioni con ritonavir, o con regimi contenenti PI boosterizzato. Gli effetti collaterali sul piano della funzione sessuale sono attribuibili agli inibitori della proteasi (Schrooten et al. 2001), anche non esistono dati conclusivi su questo specifico problema (Lallemand et al. 2002). Il grado di resistenza crociata tra i vari PI è molto alto ed è stato descritto ben prima che questi fossero disponibili sul mercato (Condra et al. 1995). Tutti i PI sono inibitori del sistema enzimatico CYP3A4, fatto che determi-



na numerose interazioni con altri farmaci. Ritonavir è di gran lunga il più potente inibitore del sistema enzimatico, saquinavir probabilmente il più debole.

**APV - Amprenavir (Agenerase®)** - Nella sua forma non potenziata (*unboosted*), questo farmaco è oggi poco accettabile dato l'elevato numero di pillole giornaliere necessarie (8 pillole due volte al dì). I più importanti effetti collaterali sono a livello gastrointestinale, mentre, caso singolo fra i PI, può determinare occasionalmente rash cutaneo. Resta ancora da dimostrare che amprenavir sia caratterizzato da una ridotta incidenza di lipodistrofia e dislipidemia rispetto agli altri PI (Noble et al. 2000). Il profilo di resistenza di questo farmaco è particolarmente interessante, in quanto si sovrappone solo minimamente a quello degli altri inibitori della proteasi. È possibile che, appena sarà disponibile il farmaco (fos-amprenavir), Agenerase® venga tolto dal mercato. Questo nuovo anti-retrovirale potrà costituire un significativo competitore di lopinavir, soprattutto nelle terapie di salvataggio.

**IDV - Indinavir (Crixivan®)** si è dimostrato un PI molto efficace in numerosi studi; probabilmente è il più ampiamente sperimentato (Gulick et al. 1997, Hammer et al. 1997). La grande mole di dati disponibili è, al momento, sicuramente il più forte argomento a favore dell'utilizzo di questa molecola. Lo scarso legame proteico (60 %) sembra consentire una maggiore penetrazione nel sistema nervoso centrale rispetto agli altri PI (Martin et al. 1999); quanto questo abbia una rilevanza clinicamente significativa resta, tuttavia, ancora da dimostrare. Numerosi sono i problemi associati all'utilizzo di indinavir. Innanzitutto, è causa di nefrolitiasi in circa il 5-10% dei pazienti; pertanto, si rende assolutamente necessaria un'adeguata idratazione (ovvero un apporto di liquidi pari ad almeno 1,5 litri al dì). Ai pazienti con anamnesi positiva per nefrolitiasi o insufficienza renale non dovrebbe essere prescritta que-

sta molecola. Secondariamente, se non potenziato farmacologicamente, indinavir deve essere somministrato tre volte al dì, a digiuno, modalità assai poco praticabile e, attualmente, non accettabile; infatti, se non potenziato, la sua concentrazione inibitoria minima viene solitamente raggiunta dopo 8 ore dall'ultima dose rendendo sostanzialmente impossibile una somministrazione due volte al dì. Uno studio che prevedeva l'utilizzo di indinavir 1200 mg x 2 (3 capsule due volte) su 87 pazienti, è stato interrotto prematuramente perché i fallimenti terapeutici erano maggiori nel gruppo con la terapia due volte al dì (36%), rispetto al gruppo con terapia tre volte al dì (9%) (Haas et al. 2000). Per questa ragione indinavir è sempre più utilizzato con booster di ritonavir che ne consente la somministrazione due volte al dì. Anche questa strategia, tuttavia, presenta degli importanti inconvenienti dal punto di vista della tollerabilità a livello renale (Gatell et al. 2000, Harley et al. 2001, Shulman et al. 2002). Nello studio MaxCmin1, il tasso di abbandono della terapia era chiaramente più alto nel gruppo con indinavir rispetto al gruppo con saquinavir (Gerstoft et al. 2002).

Relativamente frequenti sono anche effetti collaterali che, ricordando gli effetti della terapia con retinoidi, interessano il distretto cutaneo-mucoso: alopecia, secchezza della cute e delle labbra, unghie incarnite. Alcuni pazienti presentano anche iperbilirubnemia asintomatica.

**LPV/r - Lopinavir/ritonavir (Lopinavir/r, Kaletra®)** è l'inibitore di più recente introduzione ed il primo che contenga, preconfezionata, una combinazione fissa di ritonavir più un altro inibitore della proteasi, cosa che consente un incremento della concentrazione di lopinavir di più di 100 volte (Sham et al. 1998). Lopinavir possiede la più alta barriera genetica fra tutti i PI (è probabilmente necessario che si accumulino più di 6-8 mutazioni di resistenza, prima che si evidenzii il fallimento terapeutico con

questo farmaco), e possiede una sorprendente efficacia nelle terapie di salvataggio. Rimane controverso il suo utilizzo precoce e non è ancora dimostrata la sua superiorità rispetto agli altri PI nei pazienti *naive*. Probabilmente è superiore a nelfinavir (e anche ad atazanavir), ma non vi sono ancora sufficienti dati di confronto con altri inibitori potenziati farmacologicamente come indinavir, saquinavir o amprenavir. La dislipidemia sembrerebbe un problema rilevante nella terapia con lopinavir.

**NFV - Nelfinavir (Viracept®)** è stato il quarto PI approvato e, per lungo tempo è stato, il più intensamente utilizzato. Inizialmente registrato per una somministrazione di 3 compresse 3 volte al dì, nelfinavir può però essere assunto anche alla dose di 5 compresse 2 volte al dì; l'associazione con ritonavir non determina un significativo potenziamento del livello plasmatico. L'effetto collaterale più importante di nelfinavir è la diarrea, che può diventare anche piuttosto grave. La potenza antivirale di nelfinavir è minore rispetto a quella di altri inibitori boosterrizzati (Walmsley et al. 2002). L'ampio studio registrativo Agouron 511, nel quale nelfinavir era combinato con un'associazione fissa di NRTI (AZT+3TC), ha mostrato che il 61% dei pazienti raggiungeva <50 copie/ml a 48 settimane (Saag et al. 2001). Nelfinavir è caratterizzato da un buon profilo di resistenza: la mutazione primaria D30N riduce la capacità replicativa del virus HIV (*fitness*) (Martinez et al. 1999), e non influenza l'efficacia degli altri PI. Sfortunatamente, possono però emergere altre mutazioni in grado di condizionare il risultato di schemi terapeutici successivi, rendendo imprevedibile la loro efficacia. Sta per essere messa a disposizione una nuova formulazione di nelfinavir che prevede la riduzione del numero di compresse a 2x2 al dì: questo dovrebbe ridare competitività a questo farmaco e potrebbe essere così invertita la tendenza negativa d'utilizzo osservato di recente.

**RTV - Ritonavir (Norvir®)** è stato il primo PI per il quale siano stati resi disponibili dati d'efficacia basati su parametri clinici (Cameron et al. 1998). A causa della sua scarsa tollerabilità (disturbi gastrointestinali, parestesie periorali), ritonavir non è quasi più usato come singolo PI. Se utilizzato come potenziatore farmacologico con altri PI (*booster*) il suo dosaggio può essere ridotto a 100 mg x 2 volte al dì; così la sua tollerabilità è nettamente migliorata. Ritonavir è un potente inibitore del citocromo P450, tanto che in parecchi casi è controindicata la contemporanea somministrazione di diverse molecole. Le alterazioni metaboliche sono probabilmente più spesso presenti rispetto ad altri PI, e occorre particolare cautela nella prescrizione di ritonavir nei pazienti epatopatici. I pazienti devono essere informati della necessità di conservare le capsule di ritonavir al freddo, fatto che può creare qualche problema in caso di viaggio prolungato.

**SQV - Saquinavir (Invirase®; Fortovase®)** è l'unico PI disponibile in due formulazioni: capsule *hard gel* (Invirase® o saquinavir-HGC) e capsule *soft gel* (Fortovase® o saquinavir-SGC). Le capsule *soft gel* hanno una biodisponibilità migliore e sono quindi dotate di un'attività antivirale più efficace, dimostrata in uno studio pilota su pazienti *naïve* (Mitsuyasu et al. 1998), anche se, in era di PI potenziati farmacologicamente, questa distinzione perde rilevanza.

Saquinavir è stato il primo PI registrato nel dicembre 1995 per la terapia della malattia da HIV. Raramente si presentano gravi effetti collaterali, mentre più frequenti sono modesti disturbi gastrointestinali, che si manifestano più spesso con le capsule *soft gel* (Kurowski et al. 2002). Saquinavir è usualmente ben tollerato. Nello studio MaxCmin1, il tasso di *drop-out* era significativamente inferiore al gruppo con indinavir (Gerstoft et al. 2002).

**Perché potenziare farmacologicamente (“boosting”) i PI?**  
Ritonavir è un potente inibitore dell'isoenzima 3A4, una

subunità del sistema enzimatico epatico del citocromo P450. Piccole dosi di ritonavir possono incrementare i livelli plasmatici di quasi tutti i PI (*boosting*) (Kempf et al. 1997); infatti, solo per nelfinavir non è raccomandata questa strategia, in quanto, in questo caso, non si modificano significativamente i livelli plasmatici (Kurowski et al. 2002). L'interazione fra ritonavir e gli altri PI è sfruttata per semplificare lo schema terapeutico e ridurre il carico totale di pillole da ingerire ogni giorno. Grazie a questa strategia, alcuni PI possono ora essere somministrati due volte al dì, e recenti studi hanno anche esplorato la possibilità della monosomministrazione giornaliera.

La strategia del *boosting* ha come scopo anche quello d'intensificare la terapia. Grazie ai più elevati livelli plasmatici così ottenuti, sia indinavir che amprenavir, per esempio, sembra possano essere efficaci anche nei confronti di ceppi virali resistenti (Condra et al. 2000). Occorre però tenere presente che vi è un alto grado di variabilità nell'ambito dei livelli plasmatici raggiunti in ciascun paziente mediante questa strategia e sarebbe raccomandato un monitoraggio dei livelli plasmatici (*therapeutic drug monitoring: TDM*) (Burger et al. 2002). Oltre a consentire il raggiungimento di alti livelli di valle del farmaco potenziato, evitando il calo della sua concentrazione plasmatica al di sotto della concentrazione inibitoria minima, ritonavir determina anche aumento dei livelli di picco, cosa che può causare una maggiore manifestazione degli effetti collaterali.

**Saquinavir/ritonavir:** è l'associazione boosterizzata maggiormente studiata; essa, infatti, è stata oggetto di studio già da molto tempo, nel tentativo di migliorare la biodisponibilità di saquinavir (i livelli plasmatici di saquinavir possono essere così aumentati di 20 volte).

Al momento la combinazione 400/400 (= 400 mg saquinavir più 400 mg ritonavir, entrambi due volte al dì) è la

più attiva dal punto di vista virologico (Cameron et al. 1999). Pazienti già in terapia con saquinavir traggono però solo modesto beneficio dall'associazione con ritonavir (Smith et al. 2001). Un diverso schema di potenziamento di saquinavir, caratterizzato da una migliore tollerabilità (saquinavir 1000 mg/100 mg due volte al dì) è stato recentemente registrato. In caso si decida di avviare terapia con saquinavir farmacologicamente potenziato, sarebbe utile utilizzare Invirase® anzichè Fortovase®. Infatti, una recente pubblicazione (Kurowski et al. 2002), indica come i livelli plasmatici di saquinavir siano ancora più elevati se si utilizza la formulazione HGC, che risulta, tra l'altro, anche meglio tollerata dal punto di vista enterico. Da notare che il costo di Invirase® è circa doppio rispetto a Fortovase® (questo aspetto dovrà essere ben considerato dalla Hoffmann-La Roche, se, come prevedibile, emergerà la pressione dell'opinione dei gruppi di difesa dei pazienti).

**Tabella 2.2:** regimi con PI boosterizzato

	Dose in mg	n° pill	Commento
Saquinavir/ ritonavir	2 x 1000/100	2 x 6	Ufficialmente registrata
Saquinavir/ ritonavir	2 x 400/400	2 x 6	Buona efficacia, aumento di effetti collaterali
Indinavir/ ritonavir	2 x 800/100	2 x 3	Maggiore tasso di nefrolitiasi (?)
Indinavir/ ritonavir	2 x 400/400	2 x 5	Buoni dati di farmacocinetica
Lopinavir/ ritonavir	2 x 400/100	2 x 3	Unica combinazione fissa preconfezionata
Nelfinavir/ ritonavir			Non raccomandata
Saquinavir/ nelfinavir	3 x 600/750	3 x 6	Unica combinazione <i>booster</i> senza ritonavir ben documentata, eccessivo numero di pillole da assumere tre volte al dì
Amprenavir/ ritonavir	2 x 600/100	2 x 5	Approvata da FDA

L'associazione **indinavir/ritonavir** è stata oggetto di accurato studio. Esistono dati favorevoli per quanto riguarda la farmacocinetica dello schema 800/100 (Van Heeswijk et al. 1999), anche se un piccolo studio pilota segnalava insorgenza di nefrolitiasi in 19/57 pazienti (Voigt et al. 2001). Lo schema 400/400 probabilmente induce minore tossicità renale. La combinazione indinavir/ritonavir sembra comunque associarsi ad un maggior rischio di effetti collaterali. Negli studi BEST e NICE, il passaggio da indinavir a indinavir/ritonavir si accompagnava ad un lieve incremento degli effetti collaterali e della percentuale di pazienti che interrompevano lo studio (Gatell et al. 2000, Harley et al. 2001, Shulman et al. 2002).

**Lopinavir/ritonavir** è l'unica combinazione fissa, preconfezionata nella medesima capsula, al momento disponibile. Sono disponibili dati rassicuranti per l'associazione **amprenavir/ritonavir**, soprattutto nella terapia di salvataggio (Condra 2000, Duval et al. 2002), tanto che la FDA ha approvato la monodose giornaliera di questa combinazione sin dal 2002.

I PI potenziati farmacologicamente probabilmente si equivalgono per quanto attiene la potenza virologica, ma, per ora, sono disponibili solo dati frammentari a questo proposito. Nell'ambito dello studio randomizzato MaxCmin1, l'efficacia di saquinavir ed indinavir è risultata paragonabile, anche se il tasso di pazienti usciti dallo studio nel gruppo indinavir era significantivamente più alto, probabilmente in relazione alla più alta incidenza di effetti collaterali (Gerstoft et al. 2002). Non sono ancora disponibili i risultati definitivi di un altro studio denominato MaxCmin2, nell'ambito del quale, sia pazienti *naïve* che pazienti già trattati, sono stati randomizzati a ricevere saquinavir/ritonavir o lopinavir/r, ma l'analisi *ad interim* indicherebbe come entrambe le combinazioni abbiano una buona efficacia e come non si evidenzino importanti differenze (Dragstedt et al. 2002). La pubblicazione dei

dati definitivi è attesa per la fine del 2003. Infine, sembrerebbe che, anche quando appropriatamente dosati, i livelli plasmatici dei PI potenziati farmacologicamente possano diminuire nel tempo. Uno studio ha segnalato infatti come, dopo dieci mesi di terapia, i livelli di saquinavir siano diminuiti del 40% in sei pazienti (Gisolf et al. 2000). Pertanto, soprattutto nei pazienti epatopatici, i livelli plasmatici dovrebbero essere monitorati in tutti i casi d'associazione con booster, vista l'imprevedibilità dell'esito del potenziamento farmacologico, in modo da apportare rapidamente gli opportuni aggiustamenti posologici.

### ***Bibliografia: NRTI, NNRTI, PI***

1. Bartlett JA, Benoit SL, Johnson VA, et al. Lamivudine plus zidovudine compared with zalcitabine plus zidovudine in patients with HIV infection. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1996, 125: 161-72. <http://amedeo.com/lit.php?id=8686973>
2. Bernasconi E, Boubaker K, Junghans C, et al. Abnormalities of body fat distribution in HIV-infected persons treated with antiretroviral drugs: *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002, 31:50-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=12352150>
3. Bogner JR, Vielhauer V, Beckmann RA, et al. Stavudine versus zidovudine and the development of lipodystrophy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001, 27: 237-44. <http://amedeo.com/lit.php?id=11464142>
4. Brinkman K, Smeitink JA, Romijn JA, Reiss P. Mitochondrial toxicity induced by nucleoside-analogue reverse-transcriptase inhibitors is a key factor in the pathogenesis of ART-related lipodystrophy. *Lancet* 1999, 354:1112-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=10509516>
5. Burger DM, Aarnoutse RE, Hugen PW. Pros and cons of therapeutic drug monitoring of antiretroviral agents. *Curr Opin Inf Dis* 2002, 15: 17-22.
6. Cameron DW, Heath-Chiozzi M, Danner S, et al. Randomised placebocontrolled trial of ritonavir in advanced HIV-1 disease. *Lancet* 1998, 351:543-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=9492772>
7. Cameron DW, Japour AJ, Xu Y, et al. Ritonavir and saquinavir combination therapy for the treatment of HIV infection. *AIDS* 1999, 13: 213-24. <http://amedeo.com/lit.php?id=10202827>



8. Carr A, Chuah J, Hudson J, et al. A randomised, open-label comparison of three HAART regimens including two nucleoside analogues and indinavir for previously untreated HIV-1 infection: the OzCombo1 study. *AIDS* 2000, 14: 1171-80. <http://amedeo.com/lit.php?id=10894281>
9. Carr A, Workman C, Smith DE, et al. Abacavir substitution for nucleoside analogs in patients with HIV lipoatrophy: a randomized trial. *JAMA* 2002, 288:207-15. <http://amedeo.com/lit.php?id=12095385>
10. Chene G, Angelini E, Cotte L, et al. Role of long-term nucleoside analogue therapy in lipodystrophy and metabolic disorders in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis* 2002, 34: 649-57. <http://amedeo.com/lit.php?id=11810598>
11. Cohen Stuart JW, Schuurman R, Burger DM, et al. Randomized trial comparing saquinavir soft gelatin capsules versus indinavir as part of triple therapy (CHEESE study). *AIDS* 1999, 13: F53-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=10357371>
12. Condra JH, Petropoulos CJ, Ziermann R, et al. Drug resistance and predicted virologic responses to HIV type 1 protease inhibitor therapy. *J Infect Dis* 2000, 182: 758-65. <http://amedeo.com/lit.php?id=10950769>
13. Condra JH, Schleif WA, Blahy OM, et al. In vivo emergence of HIV-1 variants resistant to multiple protease inhibitors. *Nature* 1995, 374:569-71. <http://amedeo.com/lit.php?id=7700387>
14. Conway B. Initial therapy with protease inhibitor-sparing regimens: evaluation of nevirapine and delavirdine. *Clin Infect Dis*. 2000, Suppl 2:S130-4. <http://amedeo.com/lit.php?id=10860897>
15. Cozzi-Lepri A, Phillips AN, d'Arminio Monforte A, et al. Virologic and immunologic response to regimens containing nevirapine or efavirenz in combination with 2 nucleoside analogues in the Italian Cohort Naive Antiretrovirals (I.Co.N.A.) study. *J Infect Dis* 2002, 185: 1062-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=11930316>
16. Deeks SG, Grant RM, Beatty GW, et al. Activity of a ritonavir plus saquinavir-containing regimen in patients with virologic evidence of indinavir or ritonavir failure. *AIDS* 1998, 12: F97-102. <http://amedeo.com/lit.php?id=9677159>
17. Deeks SG, Smith M, Holodniy M, Kahn JO. HIV-1 protease inhibitors. A review for clinicians. *JAMA* 1997, 277: 145-53. <http://amedeo.com/lit.php?id=8990341>
18. Dragstedt UB, Gerstoft J, Youle M. The interim analysis of a phase IV randomised, open-label, multicentre trial to evaluate the safety and efficacy of lopinavir/ritonavir (400mg/100mg bid) versus saquinavir/ritonavir (1000mg/100mg bid) in adult HIV-1 infected patients. Abstract 14.5, 6th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection 2002, Glasgow, Scotland

19. Duval X, Lamotte C, Race E, et al. Amprenavir inhibitory quotient and virological response in HIV-infected patients on an amprenavir-containing salvage regimen without or with ritonavir. *Antimicrob Agents Chemother* 2002, 46:570-4. <http://amedeo.com/lit.php?id=11796381>
20. Eron JJ JR, Murphy RL, Peterson D, et al. A comparison of stavudine, didanosine and indinavir with zidovudine, lamivudine and indinavir for the initial treatment of HIV-1 infected individuals: selection of thymidine analog regimen therapy (START II). *AIDS* 2000, 14: 1601-10. <http://amedeo.com/lit.php?id=10983647>
21. Eron JJ JR. HIV-1 protease inhibitors. *Clin Infect Dis* 2000, 30 Suppl 2: S160-70. <http://amedeo.com/lit.php?id=10860901>
22. Eshleman SH, Jackson JB. Nevirapine resistance after single dose prophylaxis. *AIDS Rev* 2002, 4:59-63. <http://amedeo.com/lit.php?id=12152519>
23. Fätkenheuer G, Theisen A, Rockstroh J, et al. Virological treatment failure of protease inhibitor therapy in an unselected cohort of HIV-infected patients. *AIDS* 1997, 11:F113-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=9386799>
24. Fichtenbaum CJ, Gerber JG, Rosenkranz SL, et al. Pharmacokinetic interactions between protease inhibitors and statins in HIV seronegative volunteers: ACTG Study A5047. *AIDS* 2002, 16:569-77. <http://amedeo.com/lit.php?id=11873000>
25. Fisac C, Fumero E, Crespo M, et al. Metabolic and body composition changes in patients switching from a PI-containing regimen to abacavir, efavirenz or nevirapine. 12 month results of a randomized study (Lipnefa). Abstract ThPE7354, XIV International AIDS Conference 2002, Barcelona, Spain.
26. Foudraine NA, de Jong JJ, Weverling J, et al. An open randomized controlled trial of zidovudine plus lamivudine versus stavudine plus lamivudine. *AIDS* 1998, 12: 1513-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=9727573>
27. French M, Amin J, Roth N, et al. Randomized, open-label, comparative trial to evaluate the efficacy and safety of three antiretroviral drug combinations including two nucleoside analogues and nevirapine for previously untreated HIV-1 Infection: the OzCombo 2 study. *HIV Clin Trials* 2002, 3:177-85. <http://amedeo.com/lit.php?id=12032876>
28. Friedl AC, Ledergerber B, Flepp M, et al. Response to first protease inhibitor- and efavirenz-containing antiretroviral combination therapy. The Swiss HIV Cohort Study. *AIDS* 2001, 15: 1793-800. <http://amedeo.com/lit.php?id=11579241>
29. Fumaz CR, Tuldra A, Ferrer MJ, et al. Quality of life, emotional

- status, and adherence of HIV-1-infected patients treated with efavirenz versus PI-containing regimens. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002, 29:244-53. <http://amedeo.com/lit.php?id=11873073>
30. Galli M, Ridolfo AL, Adorni F, et al. Body habitus changes and metabolic alterations in protease inhibitor-naive HIV-1-infected patients treated with two nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002, 29: 21-31. <http://amedeo.com/lit.php?id=11782586>
31. Gatell JM, Lange J, Arnaiz JA, et al. A randomized study comparing continued indinavir (800 mg tid) vs switching to indinavir/ritonavir (800/100 mg bid) in HIV patients having achieved viral load suppression with indinavir plus 2 nucleoside analogues The BID Efficacy and Safety Trial (BEST). Abstract WeOrB484, XIII International AIDS Conference 2000, Durban, South Africa.
32. Gerard Y, Maulin L, Yazdanpanah Y, et al. Symptomatic hyperlactataemia: an emerging complication of ART. *AIDS* 2000, 14:2723-30. <http://amedeo.com/lit.php?id=11125891>
33. Gerstoft J, Dragstedt UB, Cahn P. Final analysis of a randomised trial to evaluate safety and efficacy of indinavir/ritonavir versus saquinavir/ritonavir in adult HIV-1 infection: the MaxCmin1 trial. Abstract 2853, ICAAC 2002, San Diego, USA.
34. Gisolf EH, van Heeswijk RP, Hoetelmans RW, Danner SA. Decreased exposure to saquinavir in HIV-1-infected patients after long-term antiretroviral therapy including ritonavir and saquinavir. *AIDS* 2000, 14: 801-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=10839587>
35. Gonzalez de Requena D, Nunez M, Jimenez-Nacher I, Soriano V. Liver toxicity caused by nevirapine. *AIDS* 2002, 16:290-1. <http://amedeo.com/lit.php?id=11807315>
36. Graham NM. Metabolic disorders among HIV-infected patients treated with protease inhibitors: a review. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000, 25 Suppl 1: S4-11. <http://amedeo.com/lit.php?id=11126425>
37. Gulick RM, Mellors JW, Havlir D, et al. Treatment with indinavir, zidovudine, and lamivudine in adults with HIV infection and prior antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 1997, 337: 734-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=9287228>
38. Hammer SM, Katzenstein DA, Hughes MD et al. A trial comparing nucleoside monotherapy with combination therapy in HIV-infected adults with CD4 cell counts from 200 to 500/ul. *N Engl J Med* 1996, 335:1081-90. <http://amedeo.com/lit.php?id=8813038>
39. Hammer SM, Squires KE, Hughes MD, et al. A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with HIV

- infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less. AIDS Clinical Trials Group 320 Study Team. *N Engl J Med* 1997, 337:725-33. <http://amedeo.com/lit.php?id=9287227>
40. Harley W, DeJeus E, Pistole M, et al. A 24-week randomized, controlled, open-label evaluation of adherence and convenience of continuing indinavir versus switching to ritonavir/indinavir 400/400 mg bid. Abstract 334, 8th CROI 2001, Chicago, USA. <http://www.retroconference.org/2001/abstracts/abstracts/abstracts/334.htm>
  41. Havlir DV, Gilbert PB, Bennett K, et al. Effects of treatment intensification with hydroxyurea in HIV-infected patients with virologic suppression. *AIDS* 2001, 15: 1379-88. <http://amedeo.com/lit.php?id=11504959>
  42. Havlir DV, Tierney C, Friedland GH, et al. In vivo antagonism with zidovudine plus stavudine combination therapy. *J Infect Dis* 2000, 182: 321-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=10882616>
  43. Hetherington S, Hughes AR, Mosteller M, et al. Genetic variations in HLA-B region and hypersensitivity reactions to abacavir. *Lancet* 2002, 359:1121-2. <http://amedeo.com/lit.php?id=11943262>
  44. HIV Trialists' Collaborative Group. Zidovudine, didanosine, and zalcitabine in the treatment of HIV infection: meta-analyses of the randomised evidence. *Lancet* 1999, 353: 2014-25. <http://amedeo.com/lit.php?id=10376616>
  45. Hoffmann C, Jaegel-Guedes E, Wolf E, et al. PI to Efavirenz switch effect on lipids in HIV-positive patients. Abstract WePeB4185, XIII International AIDS Conference 2000, Durban, South Africa.
  46. John M, James I, McKinnon E, et al. A randomised, controlled, open-label study of revision of antiretroviral regimens contain Zidovudine/Lamivudine/Abacavir to prevent or reverse lipodystrophy: 48-week data. Abstract 700, 9th CROI 2002, Seattle. <http://63.126.3.84/2002/Abstract/13277.htm>
  47. John M, Moore CB, James IR, et al. Chronic hyperlactatemia in HIV-infected patients taking ART. *AIDS* 2001, 15: 717-23. <http://amedeo.com/lit.php?id=11371686>
  48. Kahn JO, Lagakos SW, Richman DD, et al. A controlled trial comparing continued zidovudine with didanosine in HIV infection. *N Engl J Med* 1992, 327:581-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=1353607>
  49. Katzenstein TL, Kirk O, Pedersen C, et al. The danish protease inhibitor study: a randomized study comparing the virological efficacy of 3 protease inhibitor-containing regimens for the treatment of HIV type 1 infection. *J Infect Dis* 2000, 182: 744-50. <http://amedeo.com/lit.php?id=10950767>

50. Kearney BP, Damle B, Plummer A, et al. Pharmacokinetic evaluation of tenofovir DF and enteric-coated didanosine. Abstract 9026, XIV International AIDS Conference 2002, Barcelona, Spain.
51. Kempf DJ, Marsh KC, Kumar G, et al. Pharmacokinetic enhancement of inhibitors of the HIV protease by coadministration with ritonavir. *Antimicrob Agents Chemother* 1997, 41:654-60. <http://amedeo.com/lit.php?id=9056009>
52. Kirk O, Mocroft A, Pradier C, et al. Clinical outcome among HIV-infected patients starting saquinavir hard gel compared to ritonavir or indinavir. *AIDS* 2001, 15: 999-1008. <http://amedeo.com/lit.php?id=11399982>
53. Kuritzkes DR, Marschner I, Johnson VA, et al. Lamivudine in combination with zidovudine, stavudine, or didanosine in patients with HIV-1 infection. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *AIDS* 1999, 13: 685-94. <http://amedeo.com/lit.php?id=10397563>
54. Kurowski M, Kaeser B, Sawyer A, et al. Low-dose ritonavir moderately enhances nelfinavir exposure. *Clin Pharmacol Ther* 2002, 72:123-32. <http://amedeo.com/lit.php?id=12189359>
55. Kurowski M, Kaeser B, Sawyer A, Popescu M, Mrozikiewicz A. Low-dose ritonavir moderately enhances nelfinavir exposure. *Clin Pharmacol Ther* 2002, 72:123-32. <http://amedeo.com/lit.php?id=12189359>
56. Kurowski M, Sternfeld T, Hill A, Moecklinghoff C. comparative pharmacokinetics and short-term safety of twice daily (bid) fosfovir/ritonavir and zidovudine/ritonavir. Abstract 432, 9th CROI 2002, Seattle, USA. <http://63.126.3.84/2002/Abstract/13486.htm>
57. Lefeuvre A, Poggi C, Djedouane A. A pilot study of a combination of three reverse transcriptase inhibitors in HIV-1 infection. *Antivir Ther* 1997, 2: 219-27. <http://amedeo.com/lit.php?id=11327441>
58. Lallemand F, Salhi Y, Linard F, Giami A, Rozenbaum W. Sexual dysfunction in 156 ambulatory HIV-infected men receiving HAART combinations with and without protease inhibitors. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002, 30: 187-90. <http://amedeo.com/lit.php?id=12045681>
59. Mallal S, Nolan D, Witt C, et al. Association between presence of HLA-B\*5701, HLA-DR7, and HLA-DQ3 and hypersensitivity to HIV-1 reverse transcriptase inhibitor abacavir. *Lancet* 2002, 359:727-32. <http://amedeo.com/lit.php?id=11888582>
60. Marcus K, Truffa M, Boxwell D, Toerner J. Recently identified adverse events secondary to NRTI therapy in HIV-infected individuals: cases from the FDA's adverse event reporting system. Abstract LB14, 9th CROI 2002, Seattle, USA <http://www.retroconference.org/2002/Abstract/14036.htm>

61. Martin C, Sonnerborg A, Svensson JO, Stahle L. Indinavir-based treatment of HIV-1 infected patients: efficacy in the central nervous system. *AIDS* 1999, 13: 1227-32.  
<http://amedeo.com/lit.php?id=10416527>
62. Martinez-Picado X, Savara A, Sutton L, D'Aquila R. Replicative fitness of protease inhibitor-resistant mutants of HIV-1. *J Virol* 1999, 73: 37443752.
63. Marzolini C, Telenti A, Decosterd LA, Greub G, Biollaz J, Buclin T. Efavirenz plasma levels can predict treatment failure and central nervous system side effects in HIV-1-infected patients. *AIDS* 2001, 15: 71-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=11192870>
64. Mauss S, Corzillius M, Wolf E, et al. Risk factors for the HIV-associated lipodystrophy syndrome in a closed cohort of patients after 3 years of antiretroviral treatment. *HIV Med* 2002, 3:49-55.  
<http://amedeo.com/lit.php?id=12059951>
65. McComsey G, Lonergan T, Fisher R, et al. Improvements in lipodystrophy are observed after 24 weeks when stavudine is replaced by either abacavir or zidovudine. Abstract 701, 9th CROI 2002, Seattle.  
<http://63.126.3.84/2002/Abstract/12662.htm>
66. McMahan D, Lederman M, Haas DW, et al. Antiretroviral activity and safety of abacavir in combination with selected HIV-1 protease inhibitors in therapy-naive HIV-1-infected adults. *Antivir Ther* 2001, 6:105-14. <http://amedeo.com/lit.php?id=11491415>
67. Miller KD, Cameron M, Wood LV, et al. Lactic acidosis and hepatic steatosis associated with use of stavudine: report of four cases. *Ann Intern Med* 2000, 133:192-6.  
<http://amedeo.com/lit.php?id=10906833>
68. Miller V, Stark T, Loeliger AE, Lange JM. The impact of the M184V substitution in HIV-1 reverse transcriptase on treatment response. *HIVMed* 2002, 3:135-45.  
<http://amedeo.com/lit.php?id=12010361>
69. Miller V, Staszewski S, Boucher CAB, Phair JP. Clinical experience with non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *AIDS* 1997, 11 (suppl A): S157-164.
70. Mitsuyasu RT, Skolnik PR, Cohen SR, et al. Activity of the soft gelatin formulation of saquinavir in combination therapy in antiretroviral-naive patients. NV15355 Study Team. *AIDS* 1998, 12:F103-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=9708399>
71. Mokrzycki MH, Harris C, May H, Laut J, Palmisano J. Lactic acidosis associated with stavudine administration: a report of five cases. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 198-200.  
<http://amedeo.com/lit.php?id=10619755>
72. Molina JM, Chene G, Ferchal F, et al. The ALBI trial: a randomized controlled trial comparing stavudine plus didanosine with

- zidovudine plus lamivudine and a regimen alternating both combinations in previously untreated patients infected with HIV. *J Infect Dis* 1999, 180: 351-8.  
<http://amedeo.com/lit.php?id=10395849>
- 73.** Moyle G, Pozniak A, Opravil M, et al. The SPICE study: 48-week activity of combinations of saquinavir soft gelatin and nelfinavir with and without nucleoside analogues. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000, 23: 128-37. <http://amedeo.com/lit.php?id=10737427>
- 74.** Moyle GJ, Gazzard BG. Finding a role for zalcitabine in the HAART era. *Antivir Ther* 1998, 3: 125-37.  
<http://amedeo.com/lit.php?id=10682130>
- 75.** Noble S, Goa KL. Amprenavir: a review of its clinical potential in patients with HIV infection. *Drugs* 2000, 60:1383-410.  
<http://amedeo.com/lit.php?id=11152018>
- 76.** Nunez M, Soriano V, Martin-Carbonero L, et al. SENC trial: a randomized, open-label study in HIV-infected naive individuals. *HIV Clin Trials* 2002; 3:186-94.
- 77.** Phillips AN, Pradier C, Lazzarin A, et al. Viral load outcome of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor regimens for 2203 mainly antiretroviral-experienced patients. *AIDS* 2001;15:2385-95.  
<http://amedeo.com/lit.php?id=11740189>
- 78.** Picard V, Angelini E, Maillard A, et al. Comparison of genotypic and phenotypic resistance patterns of HIV type 1 isolates from patients treated with stavudine and didanosine or zidovudine and lamivudine. *J Infect Dis* 2001, 184:781-4.  
<http://amedeo.com/lit.php?id=11517441>
- 79.** Piscitelli SC, Gallicano KD. Interactions among drugs for HIV and opportunistic infections. *N Engl J Med* 2001, 344:984-96.
- 80.** Raboud JM, Rae S, Vella S, et al. Meta-analysis of two randomized controlled trials comparing combined zidovudine and didanosine therapy with combined zidovudine, didanosine, and nevirapine therapy in patients with HIV. INCAS study team. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999, 22: 260-6.  
<http://amedeo.com/lit.php?id=10770346>
- 81.** Robbins BL, Srinivas RV, Kim C, et al. Anti-HIV activity and cellular metabolism of a potential prodrug of the acyclic nucleoside phosphonate 9-R-(2-phosphonomethoxypropyl)adenine (PMPA), Bis(isopropylloxymethylcarbonyl)PMPA. *Antimicrob Agents Chemother* 1998, 42:612-7.  
<http://amedeo.com/lit.php?id=9517941>
- 82.** Robbins G, Shafer R, Smeaton L, et al. Antiretroviral strategies in naive HIV+ subjects: comparisons of sequential 3-drug regimens (ACTG 384). Abstract LbOr20A, XIV International AIDS Conference 2002, Barcelona, Spain.

83. Roge BT, Katzenstein TL, Gerstoft J. Comparison of P-triglyceride levels among patients with HIV on randomized treatment with ritonavir, indinavir or ritonavir/saquinavir. *Scand J Infect Dis* 2001, 33:306-11. <http://amedeo.com/lit.php?id=11345223>
84. Saag MS, Tebas P, Sension M, et al. Randomized, double-blind comparison of two nelfinavir doses plus nucleosides in HIV-infected patients (Agouron study 511). *AIDS* 2001, 15:1971-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=11600825>
85. Schooley RT, Ruane P, Myers RA, et al. Tenofovir DF in antiretroviral-experienced patients: results from a 48-week, randomized, double-blind study. *AIDS* 2002, 16:1257-63. <http://amedeo.com/lit.php?id=12045491>
86. Schrooten W, Colebunders R, Youle M, et al. Sexual dysfunction associated with protease inhibitor containing HAART. *AIDS* 2001, 15: 1019-23. <http://amedeo.com/lit.php?id=11399984>
87. Sension MG, Bellos NC, Johnson J, et al. Lamivudine 300 mg QD versus continued lamivudine 150 mg BID with stavudine and a protease inhibitor in suppressed patients. *HIV Clin Trials* 2002, 3:361-70. <http://amedeo.com/lit.php?id=12407485>
88. Shafer R, Robbins G, Smeaton L, et al. Antiretroviral strategies in naive HIV+ subjects: comparison of 4-drug versus sequential 3-drug regimens (ACTG 384). Abstract LbOr20B, XIV International AIDS Conference 2002, Barcelona, Spain.
89. Sham HL, Kempf DJ, Molla A, et al. ABT-378, a highly potent inhibitor of the HIV protease. *Antimicrob Agents Chemother* 1998, 42:3218-24. <http://amedeo.com/lit.php?id=9835517>
90. Shulman N, Zolopa A, Havlir D, et al. virtual inhibitory quotient predicts response to ritonavir boosting of indinavir-based therapy in HIV-infected patients with ongoing viremia. *Antimicrob Agents Chemother* 2002, 46:3907-3916. <http://amedeo.com/lit.php?id=12435695>
91. Smith D, Hales G, Roth N, et al. A randomized trial of nelfinavir, ritonavir, or delavirdine in combination with saquinavir-SGC and stavudine in treatment-experienced HIV-1-infected patients. *HIV Clin Trials* 2001, 2:97-107. <http://amedeo.com/lit.php?id=11590517>
92. Sommadossi JP. HIV protease inhibitors: pharmacologic and metabolic distinctions. *AIDS* 1999, 13 Suppl 1: S29-40. <http://amedeo.com/lit.php?id=10546783>
93. Squires KE, Gulick R, Tebas P, et al. A comparison of stavudine plus lamivudine versus zidovudine plus lamivudine in combination with indinavir in antiretroviral naive individuals with HIV infection: selection of thymidine analog regimen therapy (START I). *AIDS* 2000, 14: 1591-600. <http://amedeo.com/lit.php?id=10983646>



94. Staszewski S, Gallant J, Pozniak AL, et al. Efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate versus stavudine when used in combination with lamivudine and efavirenz in HIV-1 infected patients naive to antiretroviral therapy: 48-week interim results. Abstract LB17, XIV International AIDS Conference 2002, Barcelona, Spain.
95. Staszewski S, Morales-Ramirez J, Tashima KT, et al. Efavirenz plus zidovudine and lamivudine, efavirenz plus indinavir, and indinavir plus zidovudine and lamivudine in the treatment of HIV-1 infection in adults. Study 006 Team. *N Engl J Med* 1999, 341:1865-73. <http://amedeo.com/lit.php?id=10601505>
96. Stellbrink HJ, Hawkins DA, Clumeck N, et al. Randomised, multicentre phase III study of saquinavir plus zidovudine plus zalcitabine in previously untreated or minimally pretreated HIV-infected patients. *Clin Drug Invest* 2000, 20:295-307.
97. Stellbrink HJ, van Lunzen J, Westby M, et al. Effects of interleukin-2 plus highly active antiretroviral therapy on HIV-1 replication and proviral DNA (COSMIC trial). *AIDS* 2002, 16:1479-87. <http://amedeo.com/lit.php?id=12131185>
98. Sulkowski MS, Thomas DL, Chaisson RE, Moore RD. Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with HIV and the role of hepatitis C or B virus infection. *JAMA* 2000, 283: 74-80. <http://amedeo.com/lit.php?id=10632283>
99. Sulkowski MS, Thomas DL, Mehta SH, Chaisson RE, Moore RD. Hepatotoxicity associated with nevirapine or efavirenz-containing antiretroviral therapy: role of hepatitis C and B infections. *Hepatology* 2002, 35:182-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=11786975>
100. Suo Z, Johnson KA. Selective inhibition of HIV-1 reverse transcriptase by an antiviral inhibitor, (R)-9-(2-Phosphonylmethoxypropyl)adenine. *J Biol Chem* 1998, 273:27250-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=9765248>
101. Torre D, Tambini R, Speranza F. Nevirapine or efavirenz combined with two nucleoside reverse transcriptase inhibitors compared to HAART: a meta-analysis of randomized clinical trials. *HIV Clin Trials* 2001, 2: 11321. <http://amedeo.com/lit.php?id=11590519>
102. Van der Valk M, Kastelein JJ, Murphy RL, et al. Nevirapine-containing antiretroviral therapy in HIV-1 infected patients results in an antiatherogenic lipid profile. *AIDS* 2001, 15: 2407-14. <http://amedeo.com/lit.php?id=11740191>
103. Van Heeswijk RP, Veldkamp AI, Hoetelmans RM, et al. The steady-state plasma pharmacokinetics of indinavir alone and in combination with a low dose of ritonavir in twice daily dosing regimens in HIV-1-infected individuals. *AIDS* 1999, 13: F95-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=10513637>

104. Veldkamp AI, Weverling GJ, Lange JM, et al. High exposure to nevirapine in plasma is associated with an improved virological response in HIV-1-infected individuals. *AIDS* 2001; 15: 1089-95. <http://amedeo.com/lit.php?id=11416710>
105. Voigt E, Wickesberg A, Wasmuth JC, et al. First-line ritonavir/indinavir 100/800 mg twice daily plus nucleoside reverse transcriptase inhibitors in a German multicentre study: 48-week results. *HIV Med* 2002, 3:277-282. <http://amedeo.com/lit.php?id=12444946>
106. Walmsley S, Bernstein B, King M, et al. Lopinavir-ritonavir versus nelfinavir for the initial treatment of HIV infection. *N Engl J Med* 2002, 346:2039- 46. <http://amedeo.com/lit.php?id=12087139>
107. Wensing AM, Reedijk M, Richter C, Boucher CA, Borleffs JC. Replacing ritonavir by nelfinavir or nelfinavir/saquinavir as part of HAART leads to an improvement of triglyceride levels. *AIDS* 2001, 15:2191-3.
108. Wood R, Hawkins DA, Moyle G, et al. Second placebo-controlled study in naive individuals confirms the role of delavirdine in highly active antiretroviral, protease-sparing treatment. Abstract 624. 6th CROI 1999, Chicago, USA. <http://www.retroconference.org/99/abstracts/624.htm>

## ***HAART 2003-2004: l'orizzonte e oltre***

Questa rassegna si focalizza su farmaci già in fase di avanzato sviluppo e, in considerazione dell'ampio numero di molecole attualmente ancora in fase di sperimentazione, non ha la pretesa di essere esaustiva. Alcuni farmaci sono vicini alla registrazione e sono disponibili attraverso programmi di accesso facilitato. Di questi almeno quattro saranno probabilmente registrati nei prossimi due anni anche in Europa: d4T XR, emtricitabina, fos-amprenavir e atazanavir.

Il primo inibitore della fusione, il T-20, è stato approvato negli USA nel marzo 2003.

### **Nuovi analoghi nucleosidici**

**Stavudina (Zerit®)** sarà ben presto disponibile in forma a rilascio prolungato **d4T XR (extended release)**, in capsule per la monosomministrazione giornaliera (75 mg e 100 mg). Questa nuova formulazione è stabile, non si accu-

mula e sembra causare minore polineuropatia, probabilmente perchè raggiunge minori livelli di picco. Nello studio BMS 099, d4T XR è stato confrontato, in doppio cieco (in combinazione con lamivudina ed efavirenz), con la formulazione standard di 40 mg x 2 volte al dì; a 24 settimane, non si sono osservate differenze in termini d'efficacia (numero di CD4+, carica virale), e di sicurezza (Pollard et al. 2002). d4T XR è stato approvato dalla FDA alla fine di dicembre 2002.

**Emtricitabina (Coviracil<sup>®</sup>, FTC)** è un analogo della citidina sviluppato dal Triangle. Possiede una lunga emivita che consente la monosomministrazione, al dosaggio di 200 mg; dal punto di vista biochimico assomiglia alla lamivudina. *In vitro*, si è dimostrata più efficace della lamivudina, ma questo dato non è stato ancora confermato da studi sull'uomo (Delehanty et al. 1999). Il reale vantaggio rispetto a lamivudina è fonte di discussione, in quanto, anche per questo farmaco, l'efficacia è ridotta dalla presenza della mutazione puntiforme M184V. Nuovi dati dallo studio FTC-301 potrebbero condurre alla sua approvazione nel 2003 (Saag et al. 2002). In questo studio randomizzato in doppio cieco, emtricitabina e stavudina, entrambe in combinazione con didanosina ed efavirenz, sono state confrontate in un gruppo di 571 pazienti *naive*. Lo studio è stato interrotto dopo un follow-up medio di 42 settimane, in quanto la probabilità di fallimento virologico ad un anno, stimato mediante curva di Kaplan-Meier, era del 14% nel gruppo trattato con stavudina, contro il 6% nel gruppo trattato con emtricitabina; i responsabili dello studio hanno considerato la differenza sufficientemente grande per decidere d'interrompere prematuramente la sperimentazione. Anche la tossicità era maggiore nel gruppo con stavudina.

Lo studio Montana sembra confermare la buona tollerabilità della monosomministrazione di emtricitabina, didanosina ed efavirenz (Molina et al. 2001). Dopo l'ac-

quisizione di Triangle da parte di Gilead, è stato pianificato di produrre una formulazione fissa preconfezionata che contenga emtricitabina e tenofovir.

**DAPD (Amdoxovir)** è un analogo della guanina sviluppato da Triangle. DAPD viene trasformato *in vivo* in un composto molto potente: DXG. Questa molecola è al momento in fase I/II di studio (Corbett et al. 2001). DAPD è attivo verso i ceppi di virus resistenti a zidovudina/lamivudina, inclusi i virus che contengono l'inserzione al codone 69, che conferisce multiresistenza a tutti gli analoghi nucleosidici attualmente disponibili. L'efficacia, però, sembra ridotta in presenza di K65R e L74V (Chong et al. 2002, Mewshaw et al. 2002). Nelle colture cellulari questa molecola ha effetto sinergico con l'inibitore della fusione T-20, aspetto che potrà rivelarsi utile in futuro (Trembley et al. 2002). Inoltre, altra interessante caratteristica è l'efficacia sul virus dell'epatite B. Meno incoraggianti sono i dati sulla possibile tossicità a carico del cristallino e, sebbene la correlazione con il farmaco non sia certa, l'FDA ha richiesto immediatamente ulteriori dati prima di poter proseguire con la sperimentazione clinica.

**Un'occhiata nei laboratori** - Gli esperimenti nelle colture cellulari hanno mostrato come **DPC 817**, un nuovo analogo della citidina di BMS, caratterizzato da una lunga emivita, sia molto efficace in presenza di mutazioni che conferiscono resistenza a zidovudina/lamivudina (Schinazi et al. 2002); questo sembra essere vero anche per **ACH-126,443** (Beta-L-Fd4C), un enantiomero di DPC 817, sviluppato da Achillion Pharmaceuticals. È verosimile il loro utilizzo in monosomministrazione verso ceppi multiresistenti di HIV e nei confronti del virus dell'epatite B. Sono in corso studi di fase IB su pazienti HIV per entrambi i farmaci. Analoghi dati preliminari sono disponibili per **BCH-13520**, farmaco prodotto da Shire BioChem Inc. In questo caso, però, vi sono già le prime segnalazioni d'insorgenza

di mutazioni di resistenza (Q15M e inserzioni al codone 69) (Bethell et al. 2002). **MIV-301 (Alovudina, FLT)** è un analogo timidinico, inizialmente sperimentato negli anni '80 e poi abbandonato a causa della sua marcata mielotossicità. MIV-301 potrebbe essere "ripescato" e rivelarsi utile soprattutto in relazione al suo profilo d'efficacia su ceppi resistenti agli analoghi nucleosidici (Kim et al. 2001).

**Farmaci che ormai si stanno allontanando dalla prospettiva d'utilizzo.** I seguenti farmaci hanno interrotto il loro iter di sperimentazione in quanto troppo tossici o troppo poco efficaci :

*Adefovir dipivoxil (bis POM PMEA)* di Gilead Sciences,  
*dOTC (BCH-10652)* di BioChem Pharma,  
*FddA (Beta-fluoro-ddA, Lodenosine®)* di US Bioscience,  
*Lobucavir* di BMS.

### **Nuovi analoghi non nucleosidici**

Per questa classe di farmaci, più che per ogni altra classe di antiretrovirali, la linea guida delle ditte produttrici è stata: "se una nuova molecola non dimostra almeno una certa efficacia verso i ceppi resistenti ad efavirenz e nevirapina, meglio non proseguirne la sperimentazione: di farmaci "me-too" (fotocopia) non abbiamo bisogno". Numerose molecole sono state, infatti, già abbandonate. Nonostante sia vero che la produzione di questa classe di farmaci non sembri particolarmente costosa, l'iter di approvazione è, tuttavia, piuttosto lungo e molte delle molecole illustrate qui di seguito non raggiungeranno probabilmente la fase di marketing.

**TMC 125** è un NNRTI di seconda generazione, efficace sia nei confronti di ceppi *wild-type* che su quelli con resistenza agli NNRTI (le classiche K103N, Y181C). In uno studio di fase IIB, 16 pazienti in terapia stabile con parecchie mutazioni di resistenza agli NNRTI, sono stati trattati con TMC 125 al dosaggio di 900 mg due volte al dì per 7 giorni.

La carica virale è diminuita in media di 0,9 log e, in alcuni casi, fino a 1,7 log (Gazzard et al. 2002, Sankatsing et al. 2002). Si è osservato, inoltre, che tale decremento continuava anche per qualche tempo dopo la sospensione. TMC 125 è ben tollerato; l'emivita è lunga e viene metabolizzato nel fegato. I primi dati di farmacocinetica mostrano interazioni sfavorevoli con i PI (specialmente indinavir e saquinavir). TMC 125 sembra comunque profilarsi come un farmaco promettente e potente con alta barriera genetica.

Anche **DPC 083** è un NNRTI di seconda generazione, che sembra efficace su ceppi resistenti. In uno studio di fase II il farmaco è stato sperimentato a due diversi dosaggi (100 o 200 mg al dì), in pazienti in fallimento virologico (carica virale >1000 copie/ml). In base alle informazioni ottenute sul profilo di resistenza, risultava che 4/10 pazienti avevano ricevuto DPC 083 come unico farmaco efficace nella TARV e presentavano comunque buon controllo della viremia, risultata inferiore a <400 copie/ml (Ruiz et al. 2002). In ogni caso, i dati ottenuti in questo studio sono insoddisfacenti. Non vi sono, infatti, informazioni sul tipo di mutazioni di resistenza, non è chiaro l'effetto dose in relazione a efficacia e tollerabilità. Un precedente studio di fase III, in doppio cieco, che confrontava tre diversi dosaggi di DPC 083 (50 mg, 100 mg, 200 mg), su un campione di 100 pazienti mai trattati, ha mostrato rispetto al ceppo *wild-type* un'efficacia paragonabile a quella di efavirenz, con una minor percentuale effetti indesiderati.

**GW420867X**- Si tratta di una nuova molecola appartenente ai "*quinoxaline NNRTI*", prodotta da GlaxoSmithKline. Sembrerebbe esser dotata di buona efficacia in combinazione con zidovudina e lamivudina (Arasteh et al. 2001). Ha una buona penetrazione nel sistema nervoso centrale e si dovrebbe poter usare in monosomministrazione (Thomas et al. 2000). In monoterapia, GW420867X ha

determinato un decremento della carica virale di 1,5 log dopo 8 giorni trattamento, senza significative differenze in base al dosaggio utilizzato (50 mg, 100 mg, 200 mg). Gli effetti collaterali richiamano quelli tipici di questa classe (neurologici, gastrointestinali, epatici); l'eruzione cutanea si manifesta raramente. Purtroppo, esiste cross-resistenza con efavirenz e nevirapina, fatto che, probabilmente, sarà causa dell'interruzione di ulteriori sperimentazioni.

**Capravirina (AG1549, S-1153)** - Si tratta di un NNRTI in fase relativamente avanzata di sperimentazione, inizialmente sviluppato da Shionogi Pharmaceuticals (Fujiwara et al. 1998) e poi acquisito da Agouron. Capravirina *in vivo* è efficace anche nei confronti dei virus con mutazione K103N (Wolfe et al. 2001), costituisce, pertanto, una molecola potenzialmente utile per il controllo di virus NNRTI resistenti. Purtroppo gli studi su animali (cani) hanno dimostrato un tasso inaccettabile d'insorgenza di vasculite ai dosaggi più alti e così Agouron ha dovuto interrompere tutti gli studi di fase II/III nel 2002. Ora che le valutazioni di sicurezza del farmaco sono state concluse, si è potuto concludere che capravirina non determina questo effetto indesiderato nell'uomo (Hawley et al. 2002), e la ricerca relativa a questo farmaco proseguirà. Il dosaggio sarà verosimilmente di 700 mg, due volte al dì.

**Emivirina (EMV, MKC-442, Coactinon)** è un NNRTI che necessita di doppia somministrazione giornaliera ed ha una buona tollerabilità (Szczech et al. 2000). I principali effetti indesiderati sono: nausea e rallentamento psichico, tipico di efavirenz. In pazienti relativamente poco trattati, l'efficacia è stata buona; l'82% dei pazienti ha ottenuto un decremento della carica virale inferiore a 400 copie/ml a 16 settimane di terapia, in associazione con stavudina e didanosina (Johnson et al. 1999). Sfortunatamente, questo farmaco sembra non essere

realmente innovativo. Non sembra, infatti, esservi differenza per quanto riguarda il profilo di resistenza nell'ambito di questa classe (Jeffrey et al. 1999, McCreedy et al. 1999) e, inoltre, vi sono interazioni con i PI (Blum et al. 1998). Pertanto, sembra improbabile che la ricerca su questo farmaco venga ulteriormente sviluppata e la FDA ha considerato insufficienti i dati finora raccolti per la sua approvazione.

### **Farmaci che si stanno allontanando dall'ambito della ricerca attiva a causa di eccessiva tossicità o scarsa efficacia**

*Calanolide A* (Sarawak MediChem Pharmaceuticals), *Ateviridina* (Upjohn), *Loviride* (Janssen Pharmaceuticals), *HBV-097* (Hoechst-Bayer), *PNU142721* (Pharmacia & Upjohn)

### **Nuovi inibitori delle proteasi**

***Fos-amprenavir (GW433908)*** è un estere fosfato calcico di amprenavir, con migliori caratteristiche di solubilità ed assorbimento rispetto al composto originale.

Generalmente ben tollerato, il dosaggio proposto è di 2 x 1 o 1 x 2 capsule al dì, se potenziato farmacologicamente con ritonavir. Questo costituisce sicuramente un miglioramento rispetto all'inaccettabile carico di 8 capsule, due volte al dì di amprenavir. Nello studio NEAT (APV30001), fos-amprenavir è stato confrontato con nelfinavir in pazienti *naive* (Rodriguez et al. 2002). 251 pazienti randomizzati in aperto a fos-amprenavir o nelfinavir, hanno ricevuto un comune schema di NRTI con lamivudina ed abacavir. I dati preliminari a 24 settimane, all'analisi ITT, hanno mostrato che il 54% *versus* il 40% dei pazienti raggiungeva una carica virale non rilevabile e che la differenza era più pronunciata nei pazienti con carica virale basale più alta. Nel gruppo con fos-amprenavir si è osservata diarrea in misura minore. Essendo efavirenz un potente induttore del metabolismo di amprenavir, può significativamente diminuirne la concentrazione pla-



smatica, ma questo inconveniente sembrerebbe risolversi somministrando una minidose di ritonavir, come recentemente dimostrato (Wire et al. 2002). A 32 volontari sani sono state somministrate dosi di fos-amprenavir in associazione ai seguenti farmaci: 100 mg ritonavir due volte al dì oppure 100 mg ritonavir due volte al dì più efavirenz, oppure 200 mg ritonavir due volte al dì più efavirenz. Globalmente, i risultati dei tre diversi schemi terapeutici sono stati simili. In conclusione, efavirenz non determina cambiamenti significativi se viene usato in associazione a fos-amprenavir, quando quest'ultimo è farmacologicamente potenziato con minidosi di ritonavir, sia a 100 mg che a 200 mg; in quest'ultimo caso non sembra che si verifichino maggiori effetti collaterali, né ulteriori incrementi dei livelli plasmatici di fos-amprenavir, mentre potrebbero essere più frequenti degli effetti indesiderati a carico del metabolismo lipidico.

**Atazanavir (Reyataz®)** è il primo PI prescrivibile in monosomministrazione giornaliera. Possiede un profilo favorevole sul metabolismo lipidico (Robinson et al. 2000) e una potenza antivirale che sembrerebbe paragonabile a quella di nelfinavir (Squires et al. 2001, Cahn et al. 2001). Il dosaggio a 400 mg die è stato verificato in studi di fase III (Piliero et al. 2002). Non sono state dimostrate differenze significative nella risposta virologica fra atazanavir ed efavirenz (entrambi somministrati con comune *backbone* di NRTI: AZT+3TC) (Squires et al. 2002), anche se la proporzione di pazienti che hanno raggiunto una carica virale < 50 copie/ml è risultata molto bassa in entrambi i gruppi, cosa che ha destato il sospetto di qualche problema metodologico nello studio stesso (probabilmente l'eccessiva ampiezza). Atazanavir è risultato migliore per quanto riguarda gli effetti indesiderati sul profilo lipidico. La mutazione primaria che conferisce resistenza a questo farmaco è la I50L, particolarmente interessante per il fatto che non comporta riduzione della sensibilità

ad altri PI, incluso amprenavir e, anzi, potrebbe anche migliorarla in alcuni casi. Amprenavir seleziona un'altra mutazione esattamente nel medesimo codone, I50V, probabilmente sulla base di un meccanismo diverso rispetto ad atazanavir (Colunno et al. 2002). Sulla base di questi dati dunque, atazanavir potrebbe diventare una buona opzione per la terapia di prima linea. L'incremento della bilirubina sembra essere un problema frequente. Il meccanismo patogenetico di questa alterazione sembra riconducibile a quello della sindrome di Gilbert (come anche avviene per indinavir); si osservano, infatti, aumentati livelli ematici di bilirubina indiretta a causa di un ridotto processo di coniugazione a livello epatico. Ad oggi, non sono stati osservati gravi problemi epatici correlati a questa alterazione, ma è prudente uno scrupoloso monitoraggio. Studi su volontari sani hanno permesso d'escludere rilevanti interazioni farmacocinetiche tra rifabutin ed atazanavir. Al contrario, efavirenz può ridurre i livelli ematici di atazanavir agendo come induttore del citocromo CYP3A4 (Preston et al. 2002). In caso di concomitante terapia con efavirenz sarà perciò necessario aumentare il dosaggio di atazanavir. L'aggiunta di 200 mg di ritonavir può ovviare gli effetti negativi dell'interazione fra atazanavir ed efavirenz, forse, però, a spese della perdita del beneficio sul metabolismo lipidico.

***Tipranavir*** è il primo inibitore delle proteasi non peptidico, caratterizzato da buona efficacia su virus resistenti agli altri PI (Larder et al. 2000). In uno studio che includeva 41 pazienti con precedenti trattamenti comprendenti almeno due PI, tipranavir si è dimostrato ancora efficace su 35 pazienti (Schwartz et al. 2002). Solo la contemporanea presenza delle mutazioni puntiformi V82T ed L33 era associata a riduzione della sensibilità. La biodisponibilità orale di tipranavir non è molto buona e si rende sempre

necessario il potenziamento farmacologico con minidosi di ritonavir (con conseguente inibizione del citocromo CYP3A4), come dimostrato nello studio su 113 volontari sani. Ritonavir aumenta la Cmax di almeno 4 volte e la Cmin di almeno 20 volte.

**Mozenavir** (DMP-450) è un inibitore delle proteasi a struttura ciclica, caratterizzato da una buona solubilità, inizialmente sviluppato da Dupont ed ora venduto a Triangle. Il dosaggio necessario renderà difficile la preparazione di una singola capsula (Sierra-Madero 2001).

A causa poi della breve emivita, saranno probabilmente necessarie, come per indinavir, tre somministrazioni al dì. Anche il profilo di resistenza è simile. In un piccolo studio di fase I/II condotto su 50 pazienti, l'efficacia virologica è risultata sovrapponibile a quella di indinavir.

Fortunatamente, l'allungamento dell'intervallo Q-T (osservato nella fase di sperimentazione sui cani), non si è verificato nelle fasi successive.

Numerosi altri PI sono già nelle fasi precoci di sperimentazione, per esempio, **TMC 114** e **TMC 126** di Tibotec, caratterizzati da un profilo d'efficacia esteso soprattutto a ceppi virali resistenti agli altri PI. Gli studi sono in fase II.

### **Bibliografia: nuovi NRTI, NNRTI, PI**

1. Arasteh K, Wood R, Muller M, et al. GW420867X administered to HIV-1- infected patients alone and in combination with lamivudine and zidovudine. HIV Clin Trials 2001, 2:307-16.  
<http://amedeo.com/lit.php?id=11590533>
2. Bethell RC, Allard B, De Muys JM, et al. BCH-13520, a new heterosubstituted nucleoside analogue, is an effective inhibitor of drug-resistant HIV-1. Abstract 386, 9th CROI 2002, Seattle, USA.  
<http://63.126.3.84/2002/Abstract/13340.htm>
3. Blum MR, Moxham CP, Kargl DJ, et al. A pharmacokinetic interaction evaluation of MKC-442 and nelfinavir in healthy male and female volunteers. Abstract 12380, 12th International AIDS Conference 1998, Geneva, Switzerland.

4. Cahn P, Percival L, Phanuphak P, et al. Phase II 24-week data from study AI424-008: Comparative results of BMS-232632, stavudine, lamivudine as HAART for treatment-naive HIV-infected patients. Abstract 5, 1st IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment 2001, Buenos Aires, Argentina.
5. Chong Y, Borroto-Esoda K, Furman PA, Schinazi RF, Chu CK. Molecular mechanism of DAPD/DXG against zidovudine- and lamivudine-drug resistant mutants: a molecular modelling approach. *Antivir Chem Chemother* 2002, 13:115-28. <http://amedeo.com/lit.php?id=12238529>
6. Colonna RJ, Friborg J, Rose RE, Lam E, Parkin N. Identification of amino acid substitutions correlated with reduced atazanavir susceptibility in patients treated with atazanavir-containing regimens. *Antiviral Ther* 2002, 7:S4. Abstract 4.
7. Corbett AH, Rublein JC. DAPD. *Curr Opin Investig Drugs* 2001, 2:348-53. <http://amedeo.com/lit.php?id=11575703>
8. Delehanty J, Wakeford C, Hulett L, et al. A phase I/II randomized, controlled study of FTC versus 3TC in HIV-infected patients. Abstract 16, 6th CROI 1999, Chicago, USA.
9. Fujiwara T, Sato A, el-Farrash M, et al. S-1153 inhibits replication of known drug-resistant strains of HIV-1. *Antimicrob Agents Chemother* 1998,42:1340-5. Original-Artikel <http://aac.asm.org/cgi/content/full/42/6/1340?view=full&pmid=9624472>
10. Gazzard B, Pozniak A, Arasteh K, et al. TMC125, A next-generation NNRTI, demonstrates high potency after 7 days therapy in treatment-experienced HIV-1-infected individuals with phenotypic NNRTI resistance. Abstract 4, 9th CROI 2002, Seattle, USA. <http://63.126.3.84/2002/Abstract/14022.htm>
11. Hawley P, Diniz-Piraino S, Paxton W, et al. Absence of risk of vasculitis in a HIV population taking capravirine—results of an active monitoring plan. Abstract TuPeB4549. XIV International AIDS Conference 2002, Barcelona, Spain
12. Jeffrey S, Corbett J, Bachelier L. In vitro NNRTI resistance of recombinant HIV carrying mutations observed in efavirenz treatment failures. Abstract 110, 6th CROI Chicago 1999, USA.
13. Johnson D, Sanne I, Baraldi E, et al. A phase II, open-label study to evaluate the antiviral activity, safety, and tolerability of emivirine (EMV, MKC-442) and stavudine + didanosine. Abstract 502, 39th ICAAC 1999, San Francisco, USA.
14. Kim EY, Vrang L, Oberg B, Merigan TC. Anti-HIV type 1 activity of 3'-fluoro-3'-deoxythymidine for several different multidrug-resistant mutants. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2001, 17:401-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=11282008>

15. Larder BA, Hertogs K, Bloor S, et al. Tipranavir inhibits broadly protease inhibitor-resistant HIV-1 clinical samples. *AIDS* 2000, 14:1943-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=10997398>
16. McCallister S, Sabo J, Galitz L, Mayers D. An open-label steady state investigation of the pharmacokinetics of tipranavir and ritonavir and their effects on cytochrome P-450 (3A4) activity in normal healthy volunteers (BI 1182.5). Abstract 434, 9th CROI 2002, Seattle, USA. <http://63.126.3.84/2002/Abstract/13434.htm>
17. McCreedy B, Borroto-Esoda K, Harris J, et al. Genotypic and phenotypic analysis of HIV-1 from patients receiving therapy containing two NRTIs in combination with the NNRTI, emivirine (MKC-442). Abstract 1173, 39th ICAAC 1999, San Francisco, USA.
18. Mewshaw JP, Myrick FT, Wakefield DA, et al. Dioxolane guanosine, the active form of the prodrug diaminopurine dioxolane, is a potent inhibitor of drug-resistant HIV-1 isolates from patients for whom standard nucleoside therapy fails. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002, 29:11-20. <http://amedeo.com/lit.php?id=11782585>
19. Molina J, Perusat S, Ferchal F, et al. Once-daily combination therapy with emtricitabine, didanosine and efavirenz in treatment-naive HIV-infected adults: 64-week follow-up of the ANRS 091 trial. Abstract 321, 8th CROI 2001, Chicago, USA.
20. Piliero P, Cahn C, Pantaleo G, et al. Atazanavir: A Once-Daily Protease Inhibitor with a Superior Lipid Profile: Results of Clinical Trials Beyond Week 48. Abstract 706, 9th CROI 2002, Seattle, USA. <http://63.126.3.84/2002/Abstract/13827.htm>
21. Pollard R, Ive P, Farthing C, et al. Stavudine XR vs stavudine IR as part of potent antiretroviral combination therapy: 24-week safety and antiviral efficacy. Abstract 411, 9th CROI 2002, Seattle, USA. <http://63.126.3.84/2002/Abstract/13559.htm>
22. Preston S, Piliero P, O'Mara E, et al. Evaluation of steady-state interaction between atazanavir and efavirenz. Abstract 443, 9th CROI 2002, Seattle, USA. <http://63.126.3.84/2002/Abstract/13543.htm>
23. Robinson BS, Riccardi KA, Gong YF, et al. BMS-232632, a highly potent HIV protease inhibitor that can be used in combination with other available antiretroviral agents. *Antimicrob Agents Chemother* 2000, 44:2093-2099. Original-Artikel:<http://aac.asm.org/cgi/content/full/44/8/2093?view=full&pmid=10898681>
24. Rodriguez-French A, Nadler J, and the Neat Study Team. The NEAT Study: GW433908 efficacy and safety in anti-retroviral therapy naive subjects, preliminary 24-week results. Abstract H-166, 42th ICAAC 2002, San Diego, USA.

25. Ruiz N, Nusrat R, Lauenroth-Mai E, et al. Study DPC 083-203, a phase II comparison of 100 and 200 mg once-daily DPC 083 and 2 NRTIs in patients failing a NNRTI-containing regimen. Abstract 6, 9th CROI 2002, Seattle, USA.  
<http://63.126.3.84/2002/Abstract/13700.htm>
26. Saag M, Cahn P, Raffi F, et al. A randomized, double-blind, multicenter comparison of emtricitabine QD to stavudine BID. Abstract LB1, 42nd ICAAC 2002, San Diego, USA.
27. Sankatsing S, Weverling G, van't Klooster G, et al. TMC125 monotherapy for 1 week results in a similar initial rate of decline of HIV-1 RNA as therapy with a 5-drug regimen. Abstract 5, 9th CROI 2002, Seattle, USA.  
<http://63.126.3.84/2002/Abstract/13427.htm>
28. Schinazi RF, Mellors J, Bazmi H, et al. DPC 817: a cytidine nucleoside analog with activity against zidovudine- and lamivudine-resistant viral variants. *Antimicrob Agents Chemother* 2002, 46:1394-401. <http://amedeo.com/lit.php?id=11959574>
29. Schwartz R, Kazanjian P, Slater L. Resistance to tipranavir is uncommon in a randomized trial of tipranavir/ritonavir in multiple PI-failure patients (BI 1182.2). Abstract 562, 9th CROI 2002, Seattle, USA. <http://63.126.3.84/2002/Abstract/13757.htm>
30. Sierra-Madero J. Antiviral activity, safety and pharmacokinetics of mozenavir (DMP 450), a novel cyclic urea protease inhibitor, in combination with d4t and 3tc in treatment-naïve hiv-1 infected patients (study DMP102). Abstract 2, 1st IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment 2001, Buenos Aires, Argentina.
31. Squires K, Gatell J, Piliero P, et al. AI424-007: 48-week safety and efficacy results from a phase II study of a once-daily HIV-1 protease inhibitor, BMS-232632. Abstract 15, 8th CROI 2001, Chicago, USA.
32. Squires KE, Thiry A, Giordano M, for the AI424-034 International Study Team. Atazanavir QD and efavirenz QD with fixed-dose ZDV+3TC: Comparison of antiviral efficacy and safety through wk 24 (AI424-034). Abstract H-1076, 42nd ICAAC 2002, San Diego, USA.
33. Szczech GM, Furman P, Painter GR, et al. Safety assessment, in vitro and in vivo, and pharmacokinetics of emivirine, a potent and selective nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor of HIV type 1. *Antimicrob Agents Chemother* 2000, 44:123-30. <http://amedeo.com/lit.php?id=10602732>
34. Thomas S, Cass L, Prince W, Segal M. Brain and CSF entry of the novel non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor, GW420867X. *Neuroreport* 2000, 11:3811-5.  
<http://amedeo.com/lit.php?id=11117496>

35. Tremblay C, Poulain D, Hicks JL, et al. T-20 and DAPD have synergistic in vitro anti-HIV interactions. Abstract 393, 9th CROI 2002, Seattle, USA. <http://63.126.3.84/2002/Abstract/13137.htm>
36. Wire MB, Ballow C, Preston S, et al. An assessment of plasma amprenavir pharmacokinetics following administration of two GW433908 and ritonavir regimens in combination with efavirenz in healthy adult subjects (APV10010). Abstract 443, 9th CROI 2002, Seattle, USA. <http://63.126.3.84/2002/Abstract/13503.htm>
37. Wolfe P, Hawley P, Boccia G, et al. Safety and efficacy of capravirine versus placebo in HIV-infected patients failing a NNRTI-containing regimen: results of a phase II, double blind, placebo controlled trial. Abstract 323, 8th CROI 2001, Chicago, USA. <http://www.retroconference.org/2001/abstracts/abstracts/abstracts/323.htm>

## ***Antiretrovirali che bloccano l'entrata di HIV-1 nella cellula***

Tre sono i passaggi cruciali nel meccanismo d'ingresso del virus HIV nei linfociti T CD4+:

- il legame di HIV al recettore CD4; questa fase, denominata "attachment" costituisce l'obiettivo dei cosiddetti inibitori dell'attacco
- il legame ai corecettori (antagonisti dei corecettori),
- la fusione del virus con la cellula (inibitori della fusione).

Pur non essendo l'attività antivirale di questi farmaci particolarmente entusiasmante, essi costituiscono una buona opportunità, soprattutto se si considera che si tratta di farmaci nuovi e con diverso meccanismo d'azione.

### **Inibitori dell' attacco**

**BMS-806** è un inibitore delle fasi precoci dell'interazione tra virus e cellula che, indipendentemente dai corecettori, si lega in modo specifico e reversibile alla gp120 evitando che il virus si ancori ai linfociti T CD4+ (Lin et al. 2002). È caratterizzato da una buona biodisponibilità orale e da un basso legame con le plasmaproteine ed ha dimostrato una buona tollerabilità negli studi sull'anima-

le. La speranza è che abbia un effetto additivo e, forse, anche sinergico con altri inibitori che bloccano l'entrata di HIV nella cellula. L'iniziale entusiasmo per questo farmaco si è però parzialmente affievolito.

**Pro-542** è una proteina solubile "*antibody-like fusion*", che non consente l'attacco del virus sulla superficie della cellula legandosi alla gp120. Studi di fase I ne hanno dimostrato la buona tollerabilità e l'efficacia nel determinare riduzione della carica virale anche dopo una sola iniezione (Jacobson et al. 2000). Pro-542 è stato già sperimentato anche sui bambini (Shearer et al. 2000). Nel modello animale del topo SCID, Pro-542 ha mostrato una rilevante efficacia (Franti et al. 2002). Purtroppo la necessità di somministrazione parenterale costituisce, al momento, un problema che dovrà essere affrontato in futuro.

### **Antagonisti dei corecettori**

**SCH-C** è un antagonista del corecettore CCR5, con biodisponibilità orale e potente attività *in vitro* verso numerosi ceppi di HIV (Strizki et al. 2001). Nei volontari sani sono stati descritti effetti collaterali quali aritmie, allungamento dell'intervallo QT, che si sono però verificati soprattutto alle alte dosi, mentre non si sono presentati a dosaggi più bassi, tant'è che l'FDA ha acconsentito a proseguirne lo sviluppo, con ulteriori fasi di sperimentazione. In uno studio pilota su 12 pazienti, che avevano ricevuto SCH-C per 10 giorni alla dose 25 mg/per due al dì, tutti i pazienti presentavano un decremento della carica virale di almeno 0,5 log e 4 di più di 1,0 log (Reynes et al. 2002); questo effetto permaneva anche a distanza di giorni dalla sospensione del trattamento. Purtroppo, sono già stati descritti dei mutanti virali resistenti a SCH-C, con resistenza crociata nei confronti anche di altri antagonisti del corecettore CCR5 (Riley et al. 2002, Xu et al. 2002). **SCH-D** sembrerebbe essere più potente e meglio tollerato rispetto a SCH-C; dovrebbe avere, quindi, mag-



giori probabilità di ulteriore sviluppo (Chen et al. 2002). Anche per questo farmaco, però, i primi risultati sembrerebbero indicare possibile sviluppo di resistenza (probabilmente per mezzo di modifiche nel gene *env* di HIV).

**Pro-140** è un antagonista del corecettore CCR5, che agisce come un anticorpo monoclonale (Trkola et al. 2001). In studi sul modello animale del topo SCID, una singola somministrazione è già in grado di determinare significativi decrementi della viremia dose correlati (Franti et al. 2002). Dati clinici e di tollerabilità non sono ancora disponibili.

**AMD-3100** è un antagonista del corecettore CXCR4, (come il **T-22**), ma i dati disponibili sono piuttosto scoraggianti. In uno studio piuttosto laborioso, che prevedeva l'infusione continua del farmaco per 10 giorni, su 12 pazienti non è stata rilevata riduzione della carica virale e si è osservata una serie di effetti collaterali come trombocitopenia, ipotensione ortostatica ed aritmia (Hendrix et al. 2002). In realtà, AMD-3100 sembra efficace nei confronti dei virus con tropismo per il corecettore CXCR4 (Scholset al. 2002, van Rij et al. 2002). L'unico paziente che ha dimostrato un decremento della carica virale, ospitava una popolazione virale costituita esclusivamente da questo tipo di virus e il calo dopo 11 giorni era pari 0,87 log e a 1,34 log dopo 18 giorni. Mutazioni che conferiscono resistenza, sono state descritte sia per AMD-3100 che per T-22. Non è certo che lo sviluppo di AMD-3100 continui, ma altri composti analoghi, con possibilità di somministrazione orale, sono in preparazione.

### Inibitori della fusione

**T-20 (Enfuvirtide, Fuzeon®)**: quasi tutti i giorni i media ne parlano e anche i pazienti spesso domandano se è il caso di iniziare il nuovo farmaco e, se no, perché. T-20 è il prototipo degli inibitori della fusione: si tratta di un peptide relativamente grosso che comprende 36 aminoacidi; pertanto, si rende necessaria la sua somministrazione sotto-

cute come per l'insulina. Si lega ad una struttura intermedia, presente sulla superficie della cellula *target*, e costituita dal complesso che si evidenzia dopo che è avvenuto il legame con la gp41. Nel corso di uno dei primi studi, i pazienti HIV positivi avevano ricevuto diversi dosaggi di T-20 per via endovenosa in monoterapia e si era osservato un decremento della carica virale dose dipendente: per le dosi di 100 mg due volte al dì, la riduzione della carica virale era di quasi 2 log (Kilby et al. 1998).

Tuttavia, l'impraticabilità delle due dosi endovenose giornaliere rendeva necessario il suo utilizzo sottocute, sempre due volte al dì. Attraverso questa via di somministrazione, 78 pazienti pesantemente pretrattati, ricevevano T-20 in aggiunta ad una HAART stabile, per mezzo di una pompa da insulina o tramite due iniezioni giornaliere sottocute (Kilby et al. 2002). Nuovamente, si osservava un buon effetto, dose dipendente, sul decremento della carica virale in entrambi i gruppi, anche se la massima soppressione, 1,6 log, era più contenuta rispetto ai pazienti trattati precedentemente con infusione continua. Inoltre, l'effetto era di breve durata: dopo 28 giorni la carica virale ritornava ai livelli di partenza. Il principale effetto collaterale era la reazione in sede d'iniezione, peraltro, solitamente modesta. Il farmaco sembrava essere ben tollerato anche nel lungo periodo (Lalezari et al. 2000). Successivamente, nell'ambito dello studio T20-205, 70 pazienti, per la maggior parte con precedenti trattamenti che includevano PI, hanno ricevuto iniezioni sottocute di T-20 (50 mg per due al dì), per 48 settimane. Solo una minoranza interrompeva la terapia per insorgenza di effetti collaterali e, dopo 48 settimane, era ancora evidente un costante effetto antivirale in almeno un terzo dei pazienti; coloro che avevano ricevuto in concomitanza altri farmaci nuovi oltre a T-20, risultavano ottenere il maggiore beneficio. Nel primo studio di fase II (T20-206) del quale sono disponibili i dati a 48 settimane, 71 pazien-

ti NNRTI-naive hanno ricevuto dosi variabili di T-20 in associazione ad un nuovo schema HAART (Lalezari et al. 2002). In questo studio, l'effetto additivo del T-20 nel contribuire all'efficacia antivirale del regime terapeutico era più debole, ma ancora presente, sebbene l'intenzione dello studio non fosse quella di dimostrare differenze nei diversi gruppi di terapia. Tuttavia, questo stesso studio ha dimostrato che la semplice aggiunta di T-20 ad una terapia stabile può determinare un vantaggio. Sempre in questo studio, circa due terzi dei pazienti hanno manifestato reazioni localizzate nel punto d'iniezione (solitamente modeste), ma, in generale, T20 è stato ben tollerato. Durante l'estate 2002, i risultati preliminari ed inaspettatamente positivi dei primi studi di fase III hanno, invece, attirato l'attenzione dei media su questo nuovo farmaco (Henry et al. 2002, Clotet et al. 2002). TORO 1 (T-20 *versus* il solo trattamento di base ottimizzato), precedentemente denominato studio T20-301, ha incluso 491 pazienti in Nord America e Brasile.

Lo studio prevedeva una randomizzazione 2:1 a 90 mg x 2 al dì di T-20 sottocute o meno, su una base di HAART ottimizzata (Henry et al. 2002). Quasi tutti i pazienti arruolati nello studio erano stati pesantemente pretrattati ed erano portatori di virus multiresistenti. I risultati ottenuti sono stati sorprendenti: l'aggiunta di T-20 riduceva chiaramente la carica virale rispetto al gruppo con "sola" terapia HAART ottimizzata. A 24 settimane, la riduzione della carica virale era di 1,70 log nel gruppo con T-20, rispetto a 0,76 log dei controlli; una sorprendente differenza di 0,93 log. Nel protocollo TORO 2 (T20-302), lo stesso disegno di studio veniva applicato su 504 pazienti in Europa ed in Australia (Clotet et al. 2002). La riduzione della carica virale a 24 settimane risultava di 1,43 *versus* 0,65 log; ancora una differenza di 0,78 log.

*Conclusioni preliminari e prospettive di T-20:* i pazienti con carica virale ancora ben controllata o che abbiano

ancora opzioni terapeutiche con i farmaci "classici" della HAART, probabilmente, non necessitano immediatamente di T-20. Per la terapia di salvataggio invece, T-20 sembrerebbe piuttosto utile, anche se bisogna precisare che, in questa situazione, non si possono fare miracoli e che, dopo un anno di terapia, il decremento della carica virale si mantiene intorno a 1 log. Sebbene non siano disponibili studi con endpoints clinici, i pazienti che attualmente non hanno altre opzioni terapeutiche sembrano poter trarre vantaggio da questa molecola. T-20 è stato registrato negli USA nel marzo 2003, ma, probabilmente, non sarà disponibile subito per tutti i pazienti in quanto vi sono considerevoli problemi legati alla sua produzione. Sulla base di quanto affermato da Roche, questo è uno dei più complicati farmaci che abbiano mai prodotto: sono necessari ben 106 passaggi nel suo processo di sintesi. Questo fatto, presumibilmente, si tradurrà in un prezzo particolarmente elevato; ci si può aspettare che il costo di uno schema terapeutico comprendente T-20 possa essere doppio rispetto a uno che non includa il nuovo farmaco. T-20, certamente, non è una molecola così sensazionale come era stata inizialmente descritta, ma, per il clinico, costituisce una conferma dell'efficacia del meccanismo d'azione. In futuro, la possibile combinazione di diversi inibitori dell'entrata del virus nella cellula, che speriamo possano avere azione sinergica con la restante HAART, potrebbe essere in grado d'inibire la replicazione di HIV in modo ancor più efficace rispetto alla tradizionale HAART.

**T-1249** è il secondo componente della classe degli inibitori della fusione ad essere stato sviluppato e sembra più promettente di T-20. T-1249 è un peptide che si lega alla "hairpin-structure" della gp41, prevenendo così la fusione tra il virus e la membrana cellulare. Possiede caratteristiche farmacocinetiche favorevoli che consentono un'u-

nica somministrazione giornaliera ed un'efficacia che si estende anche ai ceppi virali con resistenza per T-20 (Lambert et al. 1999). Sono disponibili, al momento, dati dello studio di fase I/II (Eron et al. 2001, Gulick et al. 2002). 72 pazienti pesantemente pretrattati hanno ricevuto una monoterapia con T-1249 sottocute per 14 giorni, in dosi che variavano da 6,25 mg a 50 mg al dì (in dose singola o in due somministrazioni giornaliere). Si è ottenuta una riduzione della carica virale proporzionata alla dose usata con un massimo decremento di 1,4 log (con il dosaggio di 50 mg). La reazione locale nel punto d'iniezione si è verificata nel 40% dei pazienti ed in un caso si è osservata neutropenia di grado quarto; non è chiaro se l'unico caso che ha presentato febbre e rash sia da considerarsi una reazione da ipersensibilizzazione. La selezione di ceppi virali resistenti a T-1249 è possibile *in vitro*.

### **Inibitori dell'integrasi**

L'integrasi è uno dei tre enzimi chiave la cui sintesi è regolata dal gene HIV *pol*. Questo enzima partecipa al processo d'integrazione del DNA virale nel genoma della cellula ospite (Nair 2002). Pur essendo questo un buon target (in quanto le cellule umane probabilmente non contengono l'integrasi), lo sviluppo di nuovi ed efficaci farmaci di questa classe sembra difficile e la ricerca fa passi molto lenti (Debyser et al. 2002). Negli ultimi anni un buon numero di questi farmaci sono apparsi all'orizzonte, per scomparire però subito dopo.

**S-1360**, sviluppato da Shionogi/Glaxo, sembra promettente (Yoshinaga et al. 2002). Nel corso di studi *in vitro* (con *MTT assay*), S-1360 si è dimostrato efficace nei confronti di una varietà di ceppi virali HIV, inclusi quelli con mutazioni per tutti gli NRTI e i PI.

Sembrerebbe, inoltre, esservi sinergismo con zidovudina, lamivudina, nevirapina e nelfinavir. Altri studi effet-

tuati sull'animale (topi, ratti, cani), hanno dimostrato che, finora, la molecola presenta una minima tossicità ed, essendo di dimensioni ridotte, potrà verosimilmente prestarsi alla somministrazione orale. S-1360 ha inoltre dimostrato di essere discretamente tollerato nelle prime prove su volontari sani (Fujiwara 2002).

Merck sta sviluppando nuove ricerche sugli inibitori della integrasi e, dopo alcune iniziali difficoltà, i prototipi di una nuova classe di farmaci sono pronti per la sperimentazione in studi clinici (Hazuda 2002). La nuova classe di farmaci (naftiridina-7-carboxamide), pare caratterizzata da una buona biodisponibilità. L-870812 e L-870810 sono attualmente i farmaci più promettenti.

Nel modello animale in scimmie infettate con SIV, si è osservato un decremento della la carica virale di almeno 1 log in 4 animali su 6. Studi di fase I sono stati avviati sulla scorta di questi dati preliminari.

### ***Bibliografia: inibitori dell'entrata, inibitori dell'integrasi***

1. Chen Z, Hu B, Huang W. HIV-1 mutants less susceptible to SCH-D, a novel small-molecule antagonist of CCR5. Abstract 396, 9th CROI 2002, Seattle, USA.  
<http://63.126.3.84/2002/Abstract/13946.htm>
2. Clotet B, Lazzarin A, Cooper D, et al. Enfuvirtide (T-20) in combination with an optimized background (OB) regimen vs. OB alone in patients with prior experience resistance to each of the three classes of approved antiretrovirals in Europe and Australia. Abstract LbOr19A, XIV International AIDS Conference 2002, Barcelona, Spain.
3. Debyser Z, Cherepanov P, Van Maele B, et al. In search of authentic inhibitors of HIV-1 integration. Antivir Chem Chemother 2002, 13:1-15. <http://amedeo.com/lit.php?id=12180645>

4. Eron J, Merigan T, Kilby M, et al, for the T1249-101 Study Group. A 14day assessment of the safety, pharmacokinetics, and antiviral activity of T-1249, a peptide inhibitor of membrane fusion. Abstract 14, 8th CROI 2001, Chicago, USA.
5. Franti M, Nagashima K, Maddon P, et al. The CCR5 co-receptor inhibitor PRO 140 effectively controls established HIV-1 infection in vivo. Abstract 403, 9th CROI 2002, Seattle, USA. <http://63.126.3.84/2002/Abstract/13641.htm>
6. Franti M, O'Neill T, Maddon P, et al. PRO 542 (CD4-IgG2) has a profound impact on HIV-1 replication in the Hu-PBL-SCID mouse model. Abstract 401, 9th CROI 2002, Seattle, USA. <http://63.126.3.84/2002/Abstract/13664.htm>
7. Fujiwara T. Phase 1 multiple oral dose safety and pharmacokinetic study of S-1360, an HIV integrase inhibitor with healthy volunteers. Abstract TuPeB4431, XIV International AIDS Conference 2002, Barcelona, Spain.
8. Franti M, O'Neill T, Maddon P, et al. PRO 542 (CD4-IgG2) has a profound impact on HIV-1 replication in the hu-PBL-SCID mouse model. Abstract 401, 9th CROI 2002, Seattle, USA. <http://63.126.3.84/2002/Abstract/13664.htm>
9. Gulick R, Eron J, Bartlett JA, et al. Complete analysis of T1249-101: Safety, pharmacokinetics, and antiviral activity of T-1249, a peptide inhibitor of HIV membrane fusion. Abstract H-1075, 42nd ICAAC, San Diego, USA.
10. Hazuda D. Integrase inhibitors. Abstract MoOrA137, XIV International AIDS Conference 2002, Barcelona, Spain.
11. Hendrix C, Collier AC, Lederman M, et al. AMD-3100 CXCR4 receptor blocker fails to reduce HIV viral load by > 1 log following 10-day continuous infusion. Abstract 391, 9th CROI 2002, Seattle, USA. <http://63.126.3.84/2002/Abstract/13704.htm>
12. Henry K, Lalezari J, O'Hearn M, et al. Enfuvirtide (T-20) in combination with an optimized background (OB) regimen vs. OB alone in patients with prior experience resistance to each of the three classes of approved antiretrovirals in North America and Brazil. Abstract LbOr19B, XIV International AIDS Conference 2002, Barcelona, Spain.
13. Jacobson JM, Lowy I, Fletcher CV, et al. Single-dose safety, pharmacology, and antiviral activity of the HIV type 1 entry inhibitor PRO 542 in HIV-infected adults. *J Infect Dis* 2000, 182:326-329. <http://amedeo.com/lit.php?id=10882617>
14. Kilby JM, Hopkins S, Venetta TM, et al. Potent suppression of HIV-1 replication in humans by T-20, a peptide inhibitor of gp41-mediated virus entry. *Nat Med* 1998, 4:1302-1307. <http://amedeo.com/lit.php?id=9809555>

15. Kilby JM, Lalezari JP, Eron JJ, et al. The safety, plasma pharmacokinetics, and antiviral activity of subcutaneous enfuvirtide (T-20), a peptide inhibitor of gp41-mediated virus fusion, in HIV-infected adults. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2002, 18:685-93. <http://amedeo.com/lit.php?id=12167274>
16. Lalezari J, Cohen C, Eron J, and the T20-205 study group. Forty eight week analysis of patients receiving T-20 as a component of multidrug salvage therapy. Abstract LbPp116, XIII International AIDS Conference 2000, Durban, South Africa.
17. Lalezari J, DeJesus E, Northfelt D, et al. A week 48 assessment of a randomized, controlled, open-label phase II trial (T20-206) evaluating 3 doses of T-20 in PI-experienced, NNRTI-naïve patients infected with HIV1. Abstract 418, 9th CROI 2002, Seattle, USA. <http://63.126.3.84/2002/Abstract/13592.htm>
18. Lambert DM, Zhou J, Medinas R, et al. HIV-1 isolates from patients treated with T-20 are sensitive to the second generation fusion inhibitor T1249. *Antiviral Ther* 1999, 4 (suppl 1):8.
19. Lin PF, Guo K, Fridell R, et al. Identification and characterization of a novel inhibitor of HIV-1 entry - II: Mechanism of Action. Abstract 10, 9th CROI 2002, Seattle, USA. <http://63.126.3.84/2002/Abstract/14126.htm>
20. Lin PF, Robinson B, Gong YF, et al. Identification and characterization of a novel inhibitor of HIV-1 entry - I: virology and resistance. Abstract 9, 9th CROI 2002, Seattle, USA. <http://63.126.3.84/2002/Abstract/14125.htm>
21. Nair V. HIV integrase as a target for antiviral chemotherapy. *Rev Med Virol* 2002, 12:179-93.
22. Reynes J, R. Rouzier R, Kanouni T. SCH C: safety and antiviral effects of a CCR5 receptor antagonist in HIV-1- infected subjects. Abstract 1, 9th CROI 2002, Seattle, USA. <http://63.126.3.84/2002/Abstract/14090.htm>
23. Riley J, Wojcik L, Xu S, Strizki J. Genotypic and phenotypic analysis of in vitro generated HIV-1 escape isolates to the CCR5 antagonist SCH-C. Abstract 397, 9th CROI 2002, Seattle, USA. <http://63.126.3.84/2002/Abstract/12846.htm>
24. Schols D, Claes S, De Clerq E, et al. AMD-3100, a CXCR4 antagonist, reduced HIV viral load and X4 virus levels in humans. Abstract 2, 9th CROI 2002, Seattle, USA. <http://63.126.3.84/2002/Abstract/13443.htm>
25. Shearer W, Israel R, Starr S, et al., for the PACTG Protocol 351 Study Team. Recombinant CD4-IgG2 in HIV type 1-infected children: phase 1/2 study. *J Infect Dis* 2000, 182:1774-1779. <http://amedeo.com/lit.php?id=11069253>
26. Strizki JM, Xu S, Wagner NE, et al. SCH-C (SCH 351125), an orally bioavailable, small molecule antagonist of the chemokine recep-



- tor CCR5, is a potent inhibitor of HIV-1 infection in vitro and in vivo. Proc Natl Acad Sci U S A 2001, 98:12718-12723. Original-Artikel: <http://www.pnas.org/cgi/content/full/98/22/12718>
27. Trkola A, Ketas TJ, Nagashima KA, et al. Potent, broad-spectrum inhibition of HIV type 1 by the CCR5 monoclonal antibody PRO 140. J Virol 2001, 75: 579-88. Original-Artikel: <http://jvi.asm.org/cgi/content/full/75/2/579?view=full&pmid11134270>
  28. van Rij RP, Visser JA, Naarding M, et al. In vivo evolution of X4 HIV-1 variants in the natural course of infection coincides with reduced sensitivity to CXCR4 antagonists. Abstract 395, 9th CROI 2002, Seattle, USA. <http://63.126.3.84/2002/Abstract/12981.htm>
  29. Xu S, Wojcik L, Strizki J. Antagonism of the CCR5 Receptor by SCH-C leads to elevated beta-chemokine levels and receptor expression in chronically treated PBMC cultures. Abstract 398, 9th CROI 2002, Seattle, USA. <http://63.126.3.84/2002/Abstract/12848.htm>
  30. Yoshinaga T, Sato A, Fujishita T, Fujiwara T. S-1360: in vitro activity of a new HIV-1 integrase inhibitor in clinical development. Abstract 8, 9th CROI 2002, Seattle, USA. <http://www.retroconference.org/2002/Abstract/13161.htm>

## ***L'immunoterapia e la sua rilevanza nella pratica clinica.***

Negli ultimi anni si è osservato come all'approccio terapeutico antivirale "convenzionale" HAART, si sia affiancata una strategia terapeutica di tipo immunologico e come, sempre più, la ricerca si stia indirizzando verso questo campo (Mitsuyasu 2002, Sereti et Lane 2001). Diversi studi sono stati pubblicati sull'utilizzo di interleuchina-2 o di idrossiurea. Per tutte queste terapie, tuttavia, mancano ancora le prove che confermino un reale beneficio clinico. Riportiamo di seguito alcuni importanti dati finora ottenuti.

### **Interleuchina-2**

Interleuchina-2 (IL-2, adesleukin, Proleukin®) è una citochina prodotta dalle cellule T attivate che induce la proliferazione e la produzione di altre citochine da parte delle

cellule T, B e NK (Paredes et al. 2002). Già in uso in campo oncologico da molti anni, è stata inizialmente utilizzata per l'infezione da HIV all'inizio degli anni novanta, sia per via endovenosa, che per infusione continua (Wood et al. 1993). Attualmente viene usata per via sottocutanea.

Il più importante effetto dell'IL-2 in campo HIV è l'aumento della conta delle cellule T CD4+ e CD8+, che, in alcuni casi, è veramente sorprendente (Kovacs et al 1996). Numerosi studi randomizzati hanno evidenziato questo significativo incremento dei CD4+. In seguito alla somministrazione d'IL-2, inizialmente aumentano le cellule T memoria CD45RO+ e, successivamente, le cellule T *naive* CD45RA+. Anche la durata media della vita di queste cellule risulta prolungata. IL-2 viene solitamente usata alle dosi di 4,5 milioni I.E., per via sottocutanea, per due volte al dì per 5 giorni, a cicli con intervalli di 6-8 settimane (Davey et al. 2000, Losso et al. 2000, Abrams et al. 2002, Lelezari et al. 2000, Hengge et al. 1998). È stato sperimentato anche l'utilizzo giornaliero a basse dosi (Smith 2001). Dopo 24 - 48 settimane, l'incremento di cellule T CD4+ era superiore di 100-250 unità nel gruppo trattato con IL-2, rispetto ai controlli, e la carica virale non risultava influenzata dalla somministrazione di IL-2. Sfortunatamente, l'attivazione delle cellule T non ha influenza sui "reservoirs" virali.

Infatti, in un primo momento, vi era speranza che IL-2 potesse essere usata per liberare dai cosiddetti "reservoirs" il virus HIV, così da determinare un "wash out" delle cellule latentemente infette (Chun et al. 1999). Oggi si sa che questo non si verifica.

Nell'ambito dello studio tedesco COSMIC, 56 pazienti in terapia HAART con conta di CD4+ superiore a 350 cells/ $\mu$ l, sono stati randomizzati a ricevere IL-2 o placebo, determinando la normalizzazione della conta CD4+, in un numero significativamente maggiore di pazienti, senza influenzare né la replicazione virale, né i livelli di DNA

provirale, né le cellule latentemente infette (Stellbrink et al. 1998, Stellbrink et al. 2002). In altri studi più ampi, la combinazione di IL-2 con la HAART si è dimostrata finora abbastanza sicura, anche se gli effetti indesiderati importanti sono numerosi: febbre, brividi e, talora, grave sindrome similinfluenzale, con mialgie. Tali effetti collaterali sono il risultato del rilascio di citochine indotto da IL-2 e, invariabilmente, si risolvono 2-3 giorni dopo la sospensione del farmaco. Paracetamolo, riposo e assunzione di soluzioni elettrolitiche possono essere utili per il recupero. Questi effetti collaterali, che sono più accentuati di quelli che si presentano dopo la somministrazione di interferone, non sono mai completamente eliminabili. Alcuni studiosi sono molto critici rispetto alla reale utilità della terapia con IL-2, considerando l'incremento della conta linfocitaria un mero effetto cosmetico ("le cellule T salgono ma il paziente sta male"), e pongono dubbi anche sull'effettiva qualità della risposta immune generata dal ripristino della conta delle cellule T CD4+ così ottenuta: le caratteristiche qualitative sono le medesime delle cellule T CD4+ "normali"? E, inoltre, il loro incremento numerico ha un impatto clinico nel prevenire la progressione della malattia verso l'AIDS? I pazienti hanno un reale beneficio clinico da una terapia così difficilmente sopportabile? Si sa poco, infine, sull'utilizzo di IL-2 a lungo termine; lo studio con il più lungo follow-up è in corso da tre anni (Gougeon et al. 2001). Due studi multinazionali attualmente in corso e denominati ESPRIT e SILCAAT, potrebbero dare risposta a questi interrogativi. Entrambi, infatti, intendono chiarire se, nel corso di parecchi anni, la terapia con IL-2 consenta o meno il raggiungimento di benefici clinici.

ESPRIT (<http://www.espritstudy.org>) è uno studio randomizzato nell'ambito del quale sono in trattamento circa 4.000 pazienti con una conta di almeno 300 CD4+/ $\mu$ l.

SILCAAT (<http://www.silcaat.com>) prevedeva invece l'ar-

ruolamento di 2000 pazienti con conte più basse (50-299 CD4+/ $\mu$ l) e carica virale <10.000 copie/ml, con un follow-up di 4 anni. Dopo l'arruolamento di 1957 pazienti, appartenenti a 137 centri in 11 nazioni, lo studio è stato malauguratamente interrotto nell'ottobre 2002, anche se i risultati potenzialmente ottenibili (lo studio SILCAAT includeva pazienti con conte di CD4+ basse!) avrebbero potuto essere molto importanti per i medici e per i pazienti. La decisione di sospendere lo studio SILCAAT probabilmente è di natura esclusivamente economica. Lo studio, infatti, cominciava ad essere troppo costoso per l'industria sponsor (Chiron), che, tuttavia, ora tenterà di ottenere la registrazione di IL-2 sulla base dei dati disponibili (obiettivo piuttosto difficile da realizzare); il comitato scientifico dello studio, coordinato da Clifford Lane, si è opposto fieramente all'interruzione e sta cercando di trasformare il progetto in uno studio accademico, così che non venga persa l'occasione per ottenere importanti risultati. Lo studio ESPRIT, invece, condotto sotto l'egida della NIH, per il momento, sta continuando. In conclusione, sulla scorta dei dati oggi disponibili, IL-2 deve essere ancora considerata con prudenza e, a nostro avviso, solo un piccolo numero di pazienti potrà avere l'indicazione per questa terapia: coloro che non hanno mostrato risposta immunologica con la HAART, quelli cioè la cui conta di CD4+ rimane costantemente sotto le 100 cellule/ $\mu$ l, nonostante un lungo periodo di soppressione completa della carica virale.

### **Idrossiurea (Litalir®)**

Idrossiurea è un vecchio chemioterapico a tossicità relativamente bassa, ancora oggi in uso in ematologia (soprattutto nella leucemia mieloide cronica). Inibisce la sintesi del DNA agendo sulla ribonucleotil-reduttasi, inducendo così una carenza intracellulare di deossinucleotidi trifosfato. Nel 1994 è stata dimostrata un'azione sinergi-

ca in associazione con didanosina. Uno studio svizzero randomizzato in doppio cieco, diventato molto famoso nel 1998 (Rutschmann et al. 1998), ha considerato 144 pazienti trattati con idrossiurea o placebo in associazione ad una terapia fissa con d4T e ddl. Dopo 12 settimane, il 54% dei pazienti trattati con idrossiurea aveva una carica virale < 200 copie/ml rispetto al 28% del gruppo placebo. Si era di fronte alla scoperta di un'opzione terapeutica nuova ed economica? Alla luce di quei risultati, inizialmente entusiasmanti, passò in secondo ordine l'osservazione che l'incremento delle cellule T CD4+ nel gruppo idrossiurea fosse solo di 28/ $\mu$ l rispetto a 107/ $\mu$ l nel gruppo placebo. L'idrossiurea divenne ancora più di moda dopo la pubblicazione del caso relativo al "paziente di Berlino": un paziente trattato con idrossiurea in associazione ad indinavir e didanosina durante l'infezione acuta e che aveva interrotto la terapia qualche mese dopo, manteneva spontaneamente una carica virale non rilevabile (Liszewicz et al. 1999). Era questo un sorprendente effetto dell'idrossiurea? In seguito, parecchi altri studi più piccoli, negli USA e in Argentina, sembrarono confermare questi risultati positivi osservati inizialmente in associazione con didanosina (Hellinger et al. 2000, Lori et al. 1999, Rodriguez et al. 2000). Sulla scorta di questi dati, molti medici cominciarono ad associare questo farmaco alla terapia in corso nei loro pazienti ed anche diversi bambini vennero posti in terapia con idrossiurea. Molti sperarono, inoltre, che la combinazione ddl+HU fosse finalmente "la" terapia facile ed economica da proporre per l'Africa. Queste iniziali aspettative furono però deluse rapidamente. Infatti, idrossiurea, seppure discretamente tollerata, in combinazione con didanosina e soprattutto stavudina, risultava essere una terapia piuttosto problematica. I dati a partire dall'inizio del 2000 segnalavano un importante effetto additivo in termini di neurotossicità periferica, con presenza di polineuropatie

in almeno 30/100 pazienti anno (Moore et al. 2000). In seguito, lo studio ACTG 5025 (Havlir et al. 2001), nell'ambito del quale si voleva valutare idrossiurea come "stabilizzante" del successo virologico ottenuto, (carica virale stabilmente non rilevabile), determinò un temporaneo abbandono di questo farmaco per la terapia antiretrovirale. Infatti, si osservarono tre decessi per pancreatite in pazienti che assumevano ddl+d4T(+IDV), tutti verificatisi nel gruppo con idrossiurea. Inoltre, un più alto tasso di fallimenti terapeutici era evidente nel gruppo con idrossiurea, probabilmente più in relazione alla tossicità che all'inefficacia virologica. Oggi sappiamo che il rischio di pancreatite in terapie con didanosina sembra essere di quattro volte superiore, se questa viene associata ad idrossiurea (Moore et al. 2001). Ulteriori studi randomizzati non sono poi riusciti a confermare l'efficacia sperata nell'infezione primaria (Zala et al. 2002).

Nell'ottobre 1999, BMS ha ricevuto un'ammonizione dalla FDA per aver troppo entusiasticamente promosso l'utilizzo di idrossiurea nella terapia antiretrovirale (<http://hiv.net/link.php?id=164>). A nostro avviso l'idrossiurea non dovrebbe essere utilizzata al di fuori di studi clinici.

## **Interferone**

L'attività antiretrovirale dell' interferone è nota da anni (Milvan 1996). Al dosaggio di 3 milioni I.E. al dì s.c., determina una diminuzione della carica virale di circa 0,5-1 log (Haas et al. 2000). A dosi più elevate, l'effetto potrebbe anche essere superiore (Hatzakis et al. 2001). L'utilizzo dell'interferone nella terapia antiretrovirale non è stato inizialmente molto considerato per la scomodità della somministrazione sottocute e gli importanti effetti indesiderati. Recenti segnalazioni ne raccomandano l'uso nella terapia di salvataggio e, ora che si è resa disponibile la formulazione pegilata con un'unica somministrazione

settimanale, è possibile prevedere un miglioramento dell'efficacia, in analogia a quanto osservato per la cura della epatite C. Negli ultimi anni Schering-Plough ha condotto alcuni studi con interferone pegilato per la registrazione come antiretrovirale. Tuttavia, come per IL-2, sono insorti diversi problemi e lo studio pilota multinazionale USA, condotto su pazienti *multi-experienced* è stato chiuso per mancanza di arruolamenti nell'ottobre 2002.

### Altre immunoterapie

Il prototipo di un vaccino terapeutico si è rivelato inefficace già parecchi anni fa. **Remune**<sup>®</sup>, un vaccino terapeutico costituito da un virus privato della gp120, messo a punto da una equipe guidata da Jonas Salk, sebbene immunogenico, non sembra aver prodotto nessun beneficio clinico (per esempio, prolungamento della vita o rallentamento della progressione di malattia). Proprio l'assenza di beneficio clinico ha determinato l'interruzione di uno studio multicentrico nel maggio 1999. Più di 2500 pazienti ne avevano preso parte, per un periodo medio di 89 settimane, con l'obiettivo di valutare l'effetto dell'aggiunta di Remune<sup>®</sup> ad una terapia HAART. Oltre alla mancanza di beneficio clinico, lo studio rilevava anche l'inefficacia sulla conta di CD4+ o sulla diminuzione della carica virale (Kahn et al. 2000). Si tratta, quindi, di un prodotto probabilmente obsoleto in merito al quale non sembrano esserci prospettive, anche se recenti studi condotti soprattutto in Thailandia, hanno prodotto dati che sembrerebbero evidenziare una certa efficacia.

**G-CSF** e **GM-CSF** sono stati spesso usati in pazienti HIV. G-CSF (fattore di stimolazione della crescita di colonie di granulociti o filgrastim) è in grado di ridurre significativamente il tasso d'infezioni batteriche nei pazienti HIV neutropenici (Kuritzkes et al. 1998). G-CSF, inoltre, migliora significativamente la sopravvivenza dei pazienti

ti con retinite da CMV, sebbene non ne sia noto il meccanismo (Davidson 2002). Non si è osservato, invece, alcun effetto sulla carica virale. GM-CSF (fattore di stimolazione della crescita delle colonie di granulociti macrofagi o sargramostim) ha mostrato, nell'ambito di studi randomizzati, in doppio cieco, un modesto effetto sulla carica virale (Skowron et al. 1999, Brites et al. 2000). Tali approcci terapeutici, comunque, non sono consigliabili al di fuori di studi clinici controllati, in quanto non ne è stata ancora confermata l'efficacia.

**Ciclosporina A (Sandimmune®)** - E' noto che l'immunosoppressione può condurre ad un aumento della replicazione virale di HIV. Sulla base di questo presupposto poggia l'ipotesi terapeutica d'utilizzo della ciclosporina per indurre una soppressione del sistema immunitario, allo scopo di provocare un rallentamento della replicazione virale stessa. Questo farmaco è abitualmente usato per la profilassi della reazione da rigetto nei trapianti allogenici. Tra il 1997 e il 1999, 28 pazienti HIV hanno ricevuto ciclosporina A, 4 mg/kg die o placebo per 12 settimane, associata o meno a terapia antiretrovirale (due analoghi nucleosidici; Calabrese et al. 2002). I risultati sono stati deludenti: ciclosporina A non ha avuto effetto, né sulla conta di CD4+ o CD8+, né sull'espressione dei marcatori di attivazione come CD38 o HLA-DR. In conclusione, ciclosporina A sembra non avere spazio nella terapia dell'infezione cronica da HIV; non è ancora stata sufficientemente valutata, invece, il suo utilizzo nella fase acuta dell'infezione. In prospettiva l'ipotesi d'utilizzo della strategia immunosoppressiva (CsA) ed immunostimolante (IL2) in combinazione, per la fase acuta dell'infezione da HIV, è prova chiara della distanza tra speranza e conoscenza scientifica.

**Micofenolato (Cellcept®)** è una molecola la cui azione si basa sui medesimi presupposti teorici descritti per idros-



siurea e ciclosporina A. Infatti, inibisce l'inosina-monofosfato-deidrogenasi ed è abitualmente utilizzata per la profilassi della reazione acuta da rigetto del trapianto allogenico di rene, cuore, fegato ed in alcune malattie autoimmuni. L'inibizione della proliferazione linfocitaria e la conseguente minore disponibilità di cellule *target*, teoricamente, dovrebbe determinare una minore replicazione virale di HIV. Almeno preliminarmente, i primi studi, su piccole coorti, sembrano confermare quest'effetto sulla carica virale (Margolis et al. 2002, Press et al. 2002); questi dati, tuttavia, restano da confermare mediante studi randomizzati.

**Cannabinoidi:** non risultano efficaci. Uno studio volto a verificare l'effetto di queste sostanze prevedeva, in associazione alla HAART, l'assegnazione dei pazienti ad uno di tre gruppi seguenti: fumo di marijuana, TCH (dronabino-lo, Marinol®) o placebo; dopo tre settimane non si è osservato alcun effetto, né sulla conta, né sulla funzionalità delle sottopopolazioni linfocitarie (Bredt et al. 2002).

**Interleuchina-12** IL-12 stimola i linfociti T e le cellule NK ad indurre una risposta di tipo Th1. In uno studio randomizzato di fase I, rIL-12 è stata somministrata alla dose di 100 ng/kg due volte alla settimana. IL-12 è stata ben tollerata, ma non si è osservata alcuna efficacia sulle sottopopolazioni linfocitarie, né sulla risposta antigene specifica, né sulla carica virale (Jacobson et al. 2002). Come per interleuchina 10, anche per interleuchina 12 non sembra esserci spazio per ulteriori ricerche in merito al suo utilizzo nell'ambito della terapia antiretrovirale (Angel et al. 2000).

## **Bibliografia**

1. Abrams DI, Bebchuk JD, Denning ET, et al. Randomized, open-label study of the impact of two doses of subcutaneous recombinant interleukin-2 on viral burden in patients with HIV-1 infection and CD4+ cell counts of  $\geq 300/\text{mm}^3$ : CPCRA 059. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002, 29: 221-31. <http://amedeo.com/lit.php?id=11873071>
2. Aladdin H, Ullum H, Katzenstein T, et al. Immunological and virological changes in antiretroviral naive HIV infected patients randomized to G-CSF or placebo simultaneously with initiation of HAART. *Scand J Immunol* 2000, 51:520-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=10792845>
3. Angel JB, High K, Rhame F, et al. Phase III study of granulocytemacrophage colony-stimulating factor in advanced HIV disease: effect on infections, CD4 cell counts and HIV suppression. Leukine/HIV Study Group. *AIDS* 2000, 14:387-95. <http://amedeo.com/lit.php?id=10770541>
4. Angel JB, Jacobson MA, Skolnik PR, A multicenter, randomized, doubleblind, placebo-controlled trial of recombinant human interleukin-10 in HIVinfected subjects. *AIDS* 2000, 14:2503-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=11101061>
5. Bredt BM, Higuera-Alhino D, Shade SB, et al. Short-term effects of cannabinoids on immune phenotype and function in HIV-1-infected patients. *J Clin Pharmacol* 2002, 42:825-895. <http://amedeo.com/lit.php?id=12412840>
6. Brites C, Gilbert MJ, Pedral-Sampaio D, et al. A randomized, placebocontrolled trial of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and nucleoside analogue therapy in AIDS. *J Infect Dis* 2000, 182: 1531-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=11023477>
7. Calabrese LH, Lederman MM, Spritzler J, et al. Placebo-controlled trial of Cyclosporin-A in HIV-1 disease: Implications for solid organ transplantation. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002, 29:359-362. <http://amedeo.com/lit.php?id=11917239>
8. Chun TW, Engel D, Mizell SB, et al. Effect of interleukin-2 on the pool of latently infected, resting CD4+ T cells in HIV-1-infected patients receiving HAART. *Nat Med* 1999, 5:651-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=10371503>
9. Davey RT JR, Murphy RL, Graziano FM, et al. Immunologic and virologic effects of subcutaneous interleukin 2 in combination with ART: A randomized controlled trial. *JAMA* 2000, 284: 183-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=10889591>
10. Davidson M, Min YI, Holbrook JT, et al. Use of filgrastim as adjuvant therapy in patients with AIDS-related cytomegalovirus retinitis. *AIDS* 2002, 16: 757-65. <http://amedeo.com/lit.php?id=11964532>

11. Dybul M, Hidalgo B, Chun TW, et al. Pilot study of the effects of intermittent interleukin-2 on HIV-specific immune responses in patients treated during recently acquired HIV infection. *J Infect Dis* 2002; 185: 61-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=11756982>
12. Emery S, Abrams DI, Cooper DA, et al. The evaluation of subcutaneous proleukin (interleukin-2) in a randomized international trial: rationale, design, and methods of ESPRIT. *Control Clin Trials* 2002; 23:198-220. <http://amedeo.com/lit.php?id=11943448>
13. Gougeon ML, Rouzioux C, Liberman I, et al. Immunological and virological effects of long term IL-2 therapy in HIV-1-infected patients. *AIDS* 2001, 15:1729-31. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=11546950>
14. Haas DW, Lavelle J, Nadler JP, et al. A randomized trial of interferon alpha therapy for HIV type 1 infection. *AIDS Res Hum Retrovir* 2000, 16:183-90. <http://amedeo.com/lit.php?id=10710206>
15. Hatzakis A, Gargalianos P, Kiosses V, et al. Low-dose IFN-alpha monotherapy in treatment-naive individuals with HIV-1 infection: evidence of potent suppression of viral replication. *J Interferon Cytokine Res* 2001, 21:861-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=11710999>
16. Havlir DV, Gilbert PB, Bennett K, et al. Effects of treatment intensification with hydroxyurea in HIV-infected patients with virologic suppression. *AIDS* 2001; 15: 1379-88. <http://amedeo.com/lit.php?id=11504959>
17. Hellinger JA, Iwane MK, Smith JJ, et al. A randomized study of the safety and antiretroviral activity of hydroxyurea combined with didanosine in persons infected with HIV type 1. *J Infect Dis* 2000, 181: 540-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=10669337>
18. Hengge UR, Goos M, Esser S, et al. Randomized, controlled phase II trial of subcutaneous interleukin-2 in combination with HAART in HIV patients. *AIDS* 1998; 12: F225-34. <http://amedeo.com/lit.php?id=9863864>
19. Jacobson MA, Spritzler J, Landay A, et al. A Phase I, placebo-controlled trial of multi-dose recombinant human interleukin-12 in patients with HIV infection. *AIDS* 2002, 16:1147-54. <http://amedeo.com/lit.php?id=12004273>
20. Kahn JO, Cherng DW, Mayer K, Murray H, Lagakos S. Evaluation of HIV1 immunogen, an immunologic modifier, administered to patients infected with HIV having 300 to 549 x 10(6)/L CD4 cell counts: A randomized controlled trial. *JAMA* 2000, 284:2193-202. <http://amedeo.com/lit.php?id=11056590>
21. Kovacs JA, Vogel S, Albert JM, et al. Controlled trial of interleukin-2 infusions in patients infected with the HIV. *N Engl J Med*. 1996, 335:1350-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=8857018>

22. Kuritzkes DR, Parenti D, Ward DJ, et al. Filgrastim prevents severe neutropenia and reduces infective morbidity in patients with advanced HIV infection: results of a randomized, multicenter, controlled trial. *AIDS* 1998, 12:65-74. <http://amedeo.com/lit.php?id=9456256>
23. Lafeuillade A, Hittinger G, Chadapaud S, et al. The HYDILE trial: efficacy and tolerance of a quadruple combination of reverse transcriptase inhibitors versus the same regimen plus hydroxyurea or hydroxyurea and in-terleukin-2 in HIV-infected patients failing PI-based combinations. *HIV Clin Trials* 2002, 3:263-71. <http://amedeo.com/lit.php?id=12187499>
24. Lalezari JP, Beal JA, Ruane PJ, et al. Low-dose daily subcutaneous in-terleukin-2 in combination with HAART in HIV+ patients: a randomized controlled trial. *HIV Clin Trials* 2000, 1:1-15. <http://amedeo.com/lit.php?id=11590500>
25. Lisziewicz J, Rosenberg E, Lieberman J, et al. Control of HIV despite the discontinuation of antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 1999, 340:1683-4.
26. Lori F, Jessen H, Lieberman J, et al. Treatment of HIV infection with hydroxyurea, didanosine, and a protease inhibitor before seroconversion is associated with normalized immune parameters and limited viral reservoir. *J Infect Dis* 1999, 180: 1827-32. <http://amedeo.com/lit.php?id=10558937>
27. Lori F, Malykh A, Cara A, et al. Hydroxyurea as an inhibitor of HIV-type 1 replication. *Science* 1994, 266:801-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=7973634>
28. Losso MH, Belloso WH, Emery S, et al. A randomized, controlled, phase II trial comparing escalating doses of subcutaneous interleukin-2 plus antiretrovirals versus antiretrovirals alone in HIV-infected patients with CD4+ cell counts  $\geq 350/\text{mm}^3$ . *J Infect Dis* 2000, 181:1614-21. <http://amedeo.com/lit.php?id=10823761>
29. Margolis DM, Kewn S, Coull JJ, et al. The addition of mycophenolate mofetil to antiretroviral therapy including abacavir is associated with depletion of intracellular deoxyguanosine triphosphate and a decrease in plasma HIV-1 RNA. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002, 31:45-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=12352149>
30. Mildvan D, Bassiakos Y, Zucker ML, et al. Synergy, activity and tolerability of zidovudine and interferon-alpha in patients with symptomatic HIV-1 infection: ACTG 068. *Antivir Ther* 1996; 1: 77-88. <http://amedeo.com/lit.php?id=11321183>
31. Mitsuyasu R. Immune therapy: non-HAART management of HIV-infected patients. *J Infect Dis* 2002, 185 (Suppl 2): S115-22. <http://amedeo.com/lit.php?id=12001032>

32. Moore RD, Keruly JC, Chaisson RE. Incidence of pancreatitis in HIV-infected patients receiving nucleoside reverse transcriptase inhibitor drugs. *AIDS* 2001, 15:617-20.
33. Moore RD, Wong WM, Keruly JC, McArthur JC. Incidence of neuropathy in HIV-infected patients on monotherapy versus those on combination therapy with didanosine, stavudine and hydroxyurea. *AIDS* 2000, 14: 273-8.  
<http://amedeo.com/lit.php?id=10716503>
34. Paredes R, Lopez Benaldo de Quiros JC, Fernandez-Cruz E, Clotet B, Lane HC. The potential role of interleukin-2 in patients with HIV infection. *AIDS Rev* 2002; 4:36-40.
35. Press N, Kimel G, Harris M, et al. Case series assessing the safety of mycophenolate as part of multidrug rescue treatment regimens. *HIV Clin Trials* 2002, 3:17-20.  
<http://amedeo.com/lit.php?id=11819181>
36. Rizzardì GP, Harari A, Capiluppi B, et al. Treatment of primary HIV-1 infection with cyclosporin A coupled with HAART. *J Clin Invest* 2002, 109:681-688.  
<http://amedeo.com/lit.php?id=11877476>
37. Rodriguez CG, Vila J, Capurro AF. Combination therapy with hydroxyurea versus without hydroxyurea as first line treatment options for antiretroviral-naïve patients. *HIV Clin Trials* 2000, 1:1-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=11590492>
38. Rutschmann OT, Opravil M, Iten A, et al. A placebo-controlled trial of didanosine plus stavudine, with and without hydroxyurea, for HIV infection. The Swiss HIV Cohort Study. *AIDS* 1998, 12: F71-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=9631134>
39. Rutschmann OT, Opravil M, Iten A, et al. Didanosine plus stavudine with or without hydroxyurea in HIV-1-infected patients: 1 year follow-up. *Antivir Ther* 1998, 3 (Suppl 4): 65-7.  
<http://amedeo.com/lit.php?id=10723515>
40. Sereti I, Lane HC. Immunopathogenesis of HIV: implications for immune-based therapies. *Clin Infect Dis* 2001, 32: 1738-55.  
<http://amedeo.com/lit.php?id=11360217>
41. Skowron G, Stein D, Drusano G, et al. The safety and efficacy of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (Sargramostim) added to indinavir- or ritonavir-based antiretroviral therapy: a randomized double-blind, placebo-controlled trial. *J Infect Dis* 1999, 180:1064-71.  
<http://amedeo.com/lit.php?id=10479132>
42. Smith KA. Low-dose daily interleukin-2 immunotherapy: accelerating immune restoration and expanding HIV-specific T-cell immunity without toxicity. *AIDS* 2001, 15 Suppl 2: S28-35..  
<http://amedeo.com/lit.php?id=11424974>

43. Stellbrink HJ, Hufert FT, Tenner-Racz K, et al. Kinetics of productive and latent HIV infection in lymphatic tissue and peripheral blood during triple-drug combination therapy with or without additional interleukin-2. *Antivir Ther* 1998, 3: 209-14. <http://amedeo.com/lit.php?id=10682140>
44. Stellbrink HJ, van Lunzen J, Westby M, et al. Effects of interleukin-2 plus highly active antiretroviral therapy on HIV-1 replication and proviral DNA (COSMIC trial). *AIDS* 2002, 16:1479-87. <http://amedeo.com/lit.php?id=12131185>
45. Wood R, Montoya JG, Kundu SK, Schwartz DH, Merigan TC. Safety and efficacy of polyethylene glycol-modified interleukin-2 and zidovudine in HIV type 1 infection: a phase I/II study. *J Infect Dis* 1993, 167:519-25. <http://amedeo.com/lit.php?id=8095058>
46. Zala C, Salomon H, Ochoa C, et al. Higher rate of toxicity with no increased efficacy when hydroxyurea is added to a regimen of stavudine plus didanosine and nevirapine in primary HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002, 29: 368-73. <http://amedeo.com/lit.php?id=11917241>

### 3. Principi e obiettivi della terapia antiretrovirale

Christian Hoffmann

Nel contesto di una valutazione periodica che includa la conta dei CD4+, la carica virale, gli esami routinari di laboratorio, i test di resistenza genotipici e fenotipici e il dosaggio dei livelli plasmatici dei farmaci, dev'essere sempre tenuto a mente il fine ultimo della terapia antiretrovirale:

***“Prolungare la vita del paziente,  
mantenendo nel contempo  
la migliore qualità possibile di salute e di vita”***

Questo paradigma suggerisce che non solo le infezioni opportunistiche e i tumori maligni, ma anche gli effetti collaterali della terapia, devono essere prevenuti per quanto possibile. Idealmente, il trattamento antiretrovirale dovrebbe avere una modesta o, meglio ancora, nessuna influenza sullo stile di vita quotidiana. Anche se un'elevata conta dei CD4+ e una bassa carica virale sono l'obiettivo primario di una terapia antiretrovirale, non va mai dimenticato il fatto che la condizione generale del paziente è almeno tanto importante quanto i risultati del laboratorio. Persino i pazienti, spesso, perdono di vista ciò che conta veramente. La risposta alla domanda del medico: “come sta?”, spesso è accompagnato da uno sguardo verso il risultato della conta dei CD4+ sul referto: “è ciò che vorrei sapere da Lei!”.

A volte potrebbe essere pertanto utile riflettere, da soli o insieme al paziente, su che cosa realisticamente si vuole ottenere dal trattamento antiretrovirale.

### *Successo e fallimento della terapia antiretrovirale*

Sia il successo, che il fallimento della terapia possono essere valutati secondo criteri diversi: virologici, immunologici o clinici. Di questi, l'indicatore più precoce è quello **virologico**, sia in termini di successo, che di insuccesso (decremento od incremento nella carica virale). Questo è seguito, spesso un pò più tardi, da una risposta **immunologica** di successo o d'insuccesso (aumento o decremento nella conta dei linfociti CD4+). La valutazione **clinica** di fallimento al trattamento, diviene evidente soltanto molto più tardi (prima si deteriorano i valori di laboratorio e poi il paziente!). In realtà, il successo di un trattamento, spesso, può essere evidenziato molto prima: molti pazienti affetti da sintomi costituzionali migliorano rapidamente in corso di HAART. Nella coorte svizzera, l'incidenza d'infezioni opportunistiche, dopo soli tre mesi dalla HAART, si è ridotta da 15,1 a 7,7 per 100 pazienti anno (Ledergerber et al, 1999). In una prospettiva di valutazione dell'efficacia clinica, in particolare nella prevenzione dell'AIDS, il successo immunologico è probabilmente almeno tanto importante quanto il successo virologico (Grabar et al. 2000, Piketty et al. 2001).

### **Successo e fallimento virologico**

In generale, oggi, la definizione di successo virologico è intesa come decremento della carica virale al di sotto del livello di rilevazione di 50 copie/ml. Più rapido e completo è il decremento della carica virale, più prolungato è l'effetto terapeutico (Kempf et al. 1998, Powderly et al. 1999, Raboud et al. 1998). Nello studio INCAS, il rischio relativo di fallimento terapeutico (qui definito come incremento al di sopra delle 5000 cp/ml), in pazienti che avevano raggiunto una carica virale < 20 copie/ml, era di 20 volte inferiore rispetto a quelli che non avevano mai raggiunto un livello al di sotto delle 400 copie/ml (Raboud et al. 1998). In corso di HAART, la carica virale diminuisce in due fasi



(vedere anche il capitolo sul monitoraggio): una fase iniziale, molto rapida, nella prima settimana, seguita da una seconda fase, nella quale la viremia plasmatica si riduce più lentamente. Un decremento al di sotto della soglia d'identificazione dovrebbe essere raggiunto in 3-4 mesi; in casi di carica virale basale molto elevata possono essere necessari 4-5 mesi. Una carica virale al di sopra del livello di rilevazione dopo sei mesi di trattamento è generalmente da considerarsi in termini di fallimento. Viene ancora considerato fallimento virologico una qualsiasi risalita della carica virale, confermata da una seconda determinazione, dopo un breve intervallo di tempo. In questi casi, un intervento migliorativo (verifica della compliance, cambiamento nel regime terapeutico) dovrebbe essere preso in considerazione.

Il *cut off* delle 50 copie è arbitrario. È infatti basato sull'attuale disponibilità dei test convenzionali per la misurazione della carica virale. Non è affatto provato che 60 copie/ml siano peggio di 30 copie/ml e che ciò possa essere indice di una più bassa probabilità di successo terapeutico. Le imprecisioni metodologiche devono essere tenute sempre in considerazione. Un singolo rialzo della carica virale ("*blip*") di basso livello (fino a 1000 copie/ml) è spesso irrilevante. Numerosi studi indicano che la replicazione, e persino lo sviluppo di resistenza, possono avvenire anche con carica virale non rilevabile. 50 copie /ml significa soltanto che 5 litri di sangue contengono circa 250.000 virus, ai quali si aggiungono quelli che si replicano negli organi linfoidi. Teoricamente, tuttavia, una viremia misurabile, anche se a livelli molto bassi, può tradursi nel lungo termine in un più alto rischio di selezione di ceppi resistenti.

In realtà, potrebbe esservi una differenza rilevante tra 100 e 10 copie rispetto al rischio di sviluppare una resistenza, ma non lo sappiamo. La morbilità e la mortalità, tuttavia, sembrano ridotte anche se la carica virale non si è abbassata al di sotto del livello di rilevazione (Mezzaroma et al.

1999, Deeks et al. 2000, Grabar et al. 2000). Questo dovrebbe essere tenuto a mente quando si tratta un soggetto con un numero limitato di opzioni terapeutiche. In questi casi potrebbe essere utile abbandonare la carica virale come misura d'efficacia terapeutica. In pazienti con virus multiresistenti può non essere possibile ottenere un successo virologico e, pertanto, stabilizzare la conta dei CD4+ dovrebbe rappresentare la priorità. Spesso, i pazienti rimangono immunologicamente stabili per periodi di tempo relativamente lunghi, anche con una soppressione virale insufficiente. I fattori di rischio predittivi di fallimento terapeutico più importanti sono: un lungo trattamento con farmaci antiretrovirali (resistenza indotta da mutazioni) e la non aderenza alla terapia (Deeks et al. 2000). Che la conta dei CD4+ al basale giochi un ruolo determinante non è ancora stato provato in maniera conclusiva; in diverse coorti non è stata rilevata, infatti, alcuna influenza di questo parametro (Cozzi Lepri et al. 2001, Phillips et al. 2001, Le Moing et al. 2002).

### **Quanto può durare il successo virologico?**

Si conosce poco su quanto a lungo i trattamenti rimangono efficaci. Se si valutano sei anni durante i quali la HAART è stata praticata, un numero sorprendentemente alto di pazienti trattati continua ad avere una carica virale al di sotto del livello di rilevazione. Uno dei pochi studi con un lungo periodo di follow up ha valutato 336 pazienti *naive* per trattamenti antiretrovirali che avevano raggiunto una carica virale al di sotto delle 50 copie/ml, entro le 24 settimane (Phillips et al. 2001). Dopo 3,3 anni, il rischio di *rebound* virale era relativamente alto pari al 25,3%. Un'analisi più dettagliata ha mostrato però che una larga quota di pazienti che avevano avuto un rialzo della carica virale, avevano interrotto la HAART. Un vero fallimento virologico si era osservato in soli 14 pazienti, con un rischio del 5,2%, dopo 3,3 anni. Ancora più importante, è il fatto

che il rischio di fallimento virologico diminuisce in maniera significativa nel tempo. Quindi, se il trattamento non viene interrotto la carica virale può rimanere al di sotto del livello d'identificazione per molti anni.

### **"Blips": si tratta di fallimento virologico?**

Con il termine di *blip* si intende un rialzo transitorio della viremia. Questo fenomeno si osserva nel 20-40% dei pazienti, ed è spesso causa di preoccupazione sia per il paziente, che per il medico.

In senso stretto, se si definisce successo virologico il raggiungimento di una viremia inferiore alle 50 copie/ml, il riscontro di *blips* viremici dovrebbe indicare il fallimento virologico della terapia antiretrovirale. Tuttavia, dati sempre più corposi indicherebbero che questi *blips* non dovrebbero avere conseguenze, almeno nel medio termine, e non sarebbero quindi predittivi di fallimento immunologico e clinico (Havlir et al. 2001, Moore et al. 2002, Sklar et al. 2002). Questo, peraltro, sembrerebbe essere vero sia per i pazienti in prima linea terapeutica, che per quelli che hanno sperimentato più linee di trattamento. Tuttavia, sarà necessario un follow-up più lungo per escludere che i pazienti che hanno sperimentato *blips* viremici siano a maggior rischio per lo sviluppo di resistenze. Almeno uno studio recente ha dimostrato, infatti, come il rischio di fallimento virologico fosse di circa il doppio dopo 18 mesi (Greub et al. 2002). In ogni caso, in base a quanto finora acquisito, il riscontro di *blips* non richiede un cambio di terapia. La loro rilevazione, tuttavia, potrebbe dare al medico l'opportunità di ridiscutere con il paziente la compliance. Va, infine, ricordato che la viremia può aumentare in caso di vaccinazioni (Kolber et al. 2002).

### **Successo e fallimento immunologico**

Il successo immunologico è generalmente definito come un incremento nella conta dei CD4+. Una definizione più precisa al momento non esiste. In funzione dello studio,

un incremento di 50, 100 o 200 linfociti T CD4+, o un incremento sopra ai 200 o 500 CD4+/ $\mu$ l sono stati definiti via, via come successo immunologico. Il fallimento è generalmente definito come l'assenza di un incremento o il decremento nella conta dei CD4+ in pazienti in trattamento HAART. Predire una risalita della conta dei CD4+ nei pazienti in corso di HAART è molto difficile, in quanto vi sono significative variazioni individuali. Come per il decremento della carica virale, l'incremento della conta dei CD4+ avviene in due fasi. Dopo un primo, di solito rapido, incremento nel corso dei primi tre-quattro mesi, ulteriori risalite sono molto meno pronunciate. In uno studio prospettico, che ha coinvolto circa 1000 pazienti, la conta dei CD4+ nei primi tre mesi è aumentata con una mediana di 21,2 cellule/ $\mu$ l al mese; nei mesi successivi tale incremento è stato solo di 5,5 cellule/ $\mu$ l (Le Moing et al. 2002). I dati non sono risultati invece conclusivi per dimostrare se più bassi livelli di CD4+ al basale, correlino o meno con un più basso incremento dei CD4+ stessi. In ogni caso, la normalizzazione nella conta dei CD4+ ( $> 500$  / $\mu$ l) risulta essere meno probabile e/o richiede tempi più lunghi, se la conta dei CD4+ era più bassa all'inizio della terapia (Kauffmann et al. 2002 Valdez et al. 2002). Un successo terapeutico immunologico non necessariamente si correla con la massima soppressione virale. Anche soppressioni parziali della viremia possono determinare un netto miglioramento della conta dei CD4+ (Kauffmann et al. 1998; Mezzaroma et al. 1999). Neppure il livello della carica virale basale sembra significativo. Ciò che sembra essere cruciale è che la carica virale deve rimanere più bassa rispetto all'inizio del trattamento (Deeks et al. 2002).

### **Risposta discordante**

Il fallimento a raggiungere uno o due degli obiettivi terapeutici (clinico, immunologico e virologico) viene definito come risposta discordante. Alcuni pazienti possono avere

un successo virologico, senza un miglioramento immunologico, continuando ad avere una conta dei linfociti CD4+ molto bassa, nonostante una carica virale costantemente non rilevabile (Piketty et al. 1998, Renaud et al. 1999, Gabran et al. 2000, Piketty et al. 2001).

Al contrario, la HAART può essere immunologicamente estremamente efficace ed indurre un significativo aumento nella conta dei linfociti CD4+, mentre la carica virale rimane costantemente rilevabile. La frequenza di tali risposte discordanti è riportata nella tabella sottostante:

**Tabella 3.1:** risposta al trattamento (studi di coorte)\*

Risposta alla HAART	Piketty et al. n = 150	Grabar et al. n = 2236
Risposta virologica e immunologica	60 %	48 %
Discordante: solo risposta immunologica	19 %	19 %
Discordante: solo risposta virologica	9 %	17 %
Nessuna risposta	12 %	16 %

\* Risposta immunologica: aumento dei linfociti CD4+ > 100/μl dopo 30 mesi (Piketty et al. 2001) o > 50/μl dopo 6 mesi (Grabar et al. 2000).

Risposta virologica: costantemente inferiore a 1 log rispetto al basale o < 500 copie/ml (Piketty et al. 2001) o < 1000 copie/ml (Grabar et al. 2000).

La risposta immunologica è spesso moderata, se confrontata alla risposta virologica, particolarmente nei pazienti anziani. Con l'aumento dell'età, il sistema immunitario diventa meno capace di rigenerarsi, probabilmente a causa di fenomeni di regressione timica (Lederman et al. 2000). Vari studi hanno dimostrato che la probabilità di non ottenere un incremento della conta dei CD4+, aumenta proporzionalmente all'età dei pazienti e con il progressivo decremento nella grandezza del timo, rilevata mediante TAC (Goetz et al. 2001, Marimoutou et al. 2001, Piketty et al. 2001, Teiera et al. 2001, Viard et al. 2001)

### **Considerazioni pratiche per l'utilizzo e la valutazione della carica virale e della conta dei linfociti CD4+**

- La carica virale, da quando può essere misurata, è il più importante parametro per il monitoraggio del trattamento antiretrovirale.
- Se possibile, usare sempre lo stesso tipo di test (nello stesso laboratorio), ricordando che vi è una notevole variabilità metodologica (superiore al mezzo logaritmo!).
- L'efficacia virologica dovrebbe essere verificata dopo un mese dall'inizio o dalla modificazione della HAART.
- La carica virale dovrebbe essere inferiore alle 50 copie/ml dopo tre mesi (al più tardi dopo i sei mesi con una carica virale molto alta al basale); se così non fosse bisogna ricercarne la causa!
- Maggiore è il decremento nella carica virale, maggiore è la durata della risposta.
- Transitori, lievi incrementi nella carica virale (*blips*), spesso, non hanno significato; ma la carica virale dovrebbe essere monitorizzata ad intervalli ravvicinati (2-4 settimane).
- Più sono anziani i pazienti, maggiore è la probabilità di una risposta discordante (carica virale bassa senza un significativo incremento nella conta dei CD4+).
- L'incremento nella conta dei linfociti CD4+, indice di successo immunologico, è difficile da prevedere. I linfociti T CD4+ sono, probabilmente, il fattore maggiormente predittivo per il rischio individuale a sviluppare l'AIDS.
- Una volta raggiunta una conta dei CD4+ superiore ai 400-500/ $\mu$ l, i controlli possono essere effettuati meno di frequente. Bisogna tenere in mente che, più alta è la conta dei CD4+, maggiore può essere la variabilità da una misurazione all'altra (il che può determinare nel paziente od un falso senso di euforia o una preoccupazione non giustificata).

## Successo e fallimento clinico del trattamento antiretrovirale

Il successo clinico di un trattamento dipende dalla sua efficacia virologica e immunologica. Nei singoli pazienti, una risposta clinica non è sempre facile da valutare. In ogni caso non vi sono modi sicuri per dimostrare cosa sarebbe potuto accadere se la terapia non fosse stata avviata. Inoltre, un paziente asintomatico potrebbe non riscontrare alcun beneficio, e può essere difficile trovare delle buone argomentazioni per convincerlo a continuare il trattamento, quando si presentino degli effetti secondari che, almeno temporaneamente, possono influire sulla sua qualità di vita. Il successo clinico è quasi sempre valutato mediante degli *endpoints* clinici (malattie che definiscono l'AIDS, decesso), sebbene anche il miglioramento clinico che si ottiene in soggetti con segni e sintomi costituzionali possa essere considerato come un successo clinico (Tabella 3.2).

**Tabella 3.2:** rischio di progressione clinica della malattia in base alla risposta virologica e immunologica. Vedi tabella precedente per le definizioni. Tra parentesi, intervallo di confidenza 95%.

	Grabar et al. 2000	Piketty et al. 2001
CD4+ al basale (mediana)	150	73
	Rischio relativo	Rischio relativo
Risposta virologica e immunologica	1	1
Solo risposta immunologica	1,6 (1,0-2,5)	6,5 (1,2-35,8)
Solo risposta virologica	2,0 (1,3-3,1)	9,7 (1,6-58,4)
Nessuna risposta	3,4 (2,3-5,0)	51,0 (11,3-229,8)

L'entità della risposta virologica è anch'essa di grande importanza. Nella coorte svizzera, il 6,6% dei pazienti con una carica virale costantemente al di sotto del livello di identificazione, presentava manifestazioni di AIDS o morivano dopo 30 mesi, contro il 9% dei soggetti che presentavano una risalita nella carica virale e il 20,1% di quelli in cui la carica virale non era mai scesa al di sotto del livello

lo di rilevazione (Ledergerber et al. 1999). L'importanza di avere una risposta virologica completa, sostenuta nel tempo per ottenere un successo clinico, è stata osservata anche in altre coorti (Salzberg et al. 1999 Thiebaud et al. 2000). L'insuccesso clinico è di solito definito come lo sviluppo di condizioni associate all'AIDS o come decesso. Un evento patologico non è, tuttavia, sempre indicativo d'insuccesso clinico. Un buon esempio è rappresentato dalla sindrome da immunoricostruzione dove, un'infezione preesistente, subclinica, diviene manifesta durante le prime settimane che seguono l'inizio di una terapia antiretrovirale. D'altra parte, se un paziente accusa importanti effetti secondari, o se muore a causa di questi stessi, questo deve essere considerato come un insuccesso terapeutico.

## Conclusioni

Ogni specialista del campo ha assistito ai grandi cambiamenti resi possibili dall'introduzione della HAART (Tabella 3.3). In molte aree, l'incidenza di AIDS si è ridotta

**Tabella 3.3:** caso clinico (donna, 41 anni) che dimostra i miglioramenti ottenuti con la HAART\*

		Linfociti T CD4+	Carica virale
Feb 95	AZT+ddc	23 (4%)	NA
Nov 96	AIDS: toxoplasmosi, MAC, esofagite da candida	12 (1%)	815000
Feb 97	D4T+3TC+SQV	35 (8%)	500
Giu 97	Interruzione della HAART legata a polineuropatia		
Lug 97	AZT+3TC+IDV	17 (4%)	141000
Mar 98		147 (22%)	<50
Mar 99	AZT+3TC+IDV+NVP	558 (24%)	100
Mar 00		942 (31%)	<50
Mar 02		1132 (33%)	<50

\* Eccellente immunoricostruzione nonostante una grave iniziale immunodeficienza e alcune malattie definenti l'AIDS. Tutte le profilassi primarie/secondarie (MAC, toxoplasma, PCP) sono state interrotte.



a meno di un decimo (Mocroft et al. 2000). Attualmente in molti paesi occidentali, quasi tutti i casi di AIDS si manifestano in pazienti che non sono trattati con terapia antiretrovirale (di solito perché non a conoscenza della loro infezione). L'incidenza di mortalità è scesa a livelli molto inferiori a quella rilevata pochi anni fa (Mocroft et al. 2002)(Tabella 3.4).

Tabella 3.4: diminuzione nella morbilità e mortalità in differenti coorti

	Luogo (n)	Pazienti (periodo)	Mortalità (/100pa)	Morbilità (/100pa)
Palella 1998	USA (1255)	<100 CD4+ (1/94-6/97)	29.4 → 8.8	21.9 → 3.7*
Ledergerber 1999	Svizzera (2410)	3 mesi prima vs 3 mesi dopo la HAART (9/95-12/97)	NA	15.1 → 7.7
Mocroft 2000	Europa (7331)	Tutti (94-98)	NA	30.7 → 2.5
Mocroft 2002	Europa (8556)	Tutti (94-01)	15.6 → 2.7	NA

\* MAC, PCP, CMV. Mortalità/Morbilità per 100 pa = pazienti anno

I dati da studi prospettici e controllati su questo drammatico cambiamento sono, tuttavia, ancora relativamente frammentari e vi sono pochi studi randomizzati con obiettivi primari di tipo clinico (Hammer et al. 1997, Cameron et al. 1998, Stellbrink et al. 2000). I risultati ottenuti in questi studi, che, peraltro, hanno permesso la commercializzazione degli inibitori della proteasi, erano, tra l'altro, ancora dimensionalmente modesti a causa del loro disegno originale. In uno di questi studi, 1090 pazienti con malattia clinicamente avanzata hanno ricevuto una formulazione liquida di ritonavir o placebo in aggiunta al trattamento in corso; la probabilità di sviluppare AIDS o di morte, su un follow up di 29 settimane, è stata del 21,9% nel braccio di ritonavir e quasi il doppio nel gruppo del pla-

cebo (Cameron et al. 1998). Nello studio SV14604, il più vasto studio di questo tipo, che ha coinvolto 3485 pazienti, la frequenza di AIDS o di morte si riduceva di circa il 50% nel gruppo che riceveva AZT+ddc+SQV HGC, rispetto al gruppo in terapia con due soli farmaci (Stellbrink et al. 2000). A seguito del successo della terapia antiretrovirale il numero di eventi clinici ora rilevabili è fortunatamente molto più basso. Da ciò deriva che la durata di ogni studio attuale atto a verificare il beneficio clinico di una combinazione di farmaci, rispetto ad un'altra, è necessariamente molto più lunga. Probabilmente, molto raramente questi tipi di studi verranno effettuati in futuro (Raffi et al. 2001). SILCAAT, un vasto studio multicentrico che ha arruolato circa 2000 pazienti con meno di 300 linfociti T CD4+, è terminato nell'ottobre 2002 poichè gli eventi clinici rilevati erano risultati troppo bassi per determinare qualsiasi differenza significativa. Per quanto riguarda le infezioni ed i tumori opportunistici, l'avvento della HAART, ha influenzato sia la loro storia clinica, che la loro incidenza. Patologie quali la criptosporidiosi o la leucoencefalite multifocale possono ora essere curate, mentre il sarcoma di Kaposi può essere mandato in remissione completa senza una terapia specifica. Le profilassi per la pneumocistosi, la toxoplasmosi, l'infezione da CMV o la micobatteriosi atipica, possono essere interrotte con sicurezza.

## **Bibliografia**

1. Cameron DW, Heath-Chiozzi M, Danner S, et al. Randomised placebo-controlled trial of ritonavir in advanced HIV-1 disease. The Advanced HIV Disease Ritonavir Study Group. *Lancet* 1998, 351:543-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=9492772>
2. Cozzi Lepri A, Phillips AN, d'Arminio Monforte A, et al. When to start HAART in chronically HIV-infected patients: evidence from the ICONA study. *AIDS* 2001, 15:983-90. <http://amedeo.com/lit.php?id=11399980>
3. Deeks SG, Barbour JD, Grant RM, Martin JN. Duration and predictors of CD4 T-cell gains in patients who continue combination therapy despite detectable plasma viremia. *AIDS* 2002, 16: 201-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=11807304>

4. Deeks SG. Determinants of virological response to antiretroviral therapy: implications for long-term strategies. *Clin Infect Dis* 2000, 30 Suppl 2: S177-84. <http://amedeo.com/lit.php?id=10860903>
5. Freedberg KA, Losina E, Weinstein MC, et al. The cost effectiveness of combination antiretroviral therapy for HIV disease. *N Engl J Med* 2001, 344:824-31. <http://amedeo.com/lit.php?id=11248160>
6. Goetz MB, Boscardin WJ, Wiley D, Alkasspoles S. Decreased recovery of CD4 lymphocytes in older HIV-infected patients beginning HAART. *AIDS* 2001, 15:1576-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=11504992>
7. Grabar S, Le Moing V, Goujard C, et al. Clinical outcome of patients with HIV-1 infection according to immunologic and virologic response after 6 months of HAART. *Ann Intern Med* 2000, 133: 401-10. <http://amedeo.com/lit.php?id=10975957>
8. Greub G, Cozzi-Lepri A, Ledergerber B, et al. Intermittent and sustained low-level HIV viral rebound in patients receiving potent antiretroviral therapy. *AIDS* 2002, 16:1967-9.
9. Hammer SM, Squires KE, Hughes MD, et al. A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with HIV infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less. ACTG 320 Study Team. *N Engl J Med* 1997, 337:725-33. <http://amedeo.com/lit.php?id=9287227>
10. Havlir DV, Bassett R, Levitan D, et al. Prevalence and predictive value of intermittent viremia with combination HIV therapy. *JAMA* 2001, 286:171-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=11448280>
11. Hosseinipur M, Cohen MS, Vernazza PL, Kashuba AD. Can antiretroviral therapy be used to prevent sexual transmission of HIV type 1? *Clin Infect Dis* 2002, 34: 1391-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=11981736>
12. Kaufmann D, Pantaleo G, Sudre P, Telenti A. CD4-cell count in HIV-1-infected individuals remaining viraemic with HAART. *Swiss HIV Cohort Study. Lancet* 1998, 351:723-4.
13. Kaufmann G, Perrin L, Pantaleo G. CD4 T-lymphocyte recovery in individuals with advanced HIV-1 infection receiving potent antiretroviral therapy for 4 years: The Swiss HIV Cohort Study. Abstract LB4, 9th CROI 2002, Seattle, USA. <http://www.retroconference.org//2002/Abstract/14064.htm>
14. Kempf DJ, Rode RA, Xu Y, et al. The duration of viral suppression during protease inhibitor therapy for HIV-1 infection is predicted by plasma HIV-1 RNA at the nadir. *AIDS* 1998, 12: F9-14. <http://amedeo.com/lit.php?id=9543434>
15. Kolber MA, Gabr AH, De La Rosa A, et al. Genotypic analysis of plasma HIV-1 RNA after influenza vaccination of patients with previously undetectable viral loads. *AIDS* 2002, 16: 537-42. <http://amedeo.com/lit.php?id=11872996>

16. Kotler DP, Shimada T, Snow G, et al. Effect of combination anti-retroviral therapy upon rectal mucosal HIV RNA burden and mononuclear cell apoptosis. *AIDS* 1998, 12:597-604  
<http://amedeo.com/lit.php?id=9583599>
17. Le Moing V, Chene G, Carrieri MP, et al. Predictors of virological rebound in HIV-1-infected patients initiating a protease inhibitor-containing regimen. *AIDS* 2002, 16:21-9.  
<http://amedeo.com/lit.php?id=11741159>
18. Le Moing V, Thiebaut R, Chene G, et al. Predictors of long-term increase in CD4(+) cell counts in HIV-infected patients receiving a protease inhibitor-containing antiretroviral regimen. *J Infect Dis* 2002, 185: 471-80. <http://amedeo.com/lit.php?id=11865399>  
Ledergerber B, Egger M, Erard V, et al. AIDS-related opportunistic illnesses occurring after initiation of potent antiretroviral therapy: the Swiss HIV Cohort Study. *JAMA* 1999, 282: 2220-6.  
<http://amedeo.com/lit.php?id=1060597>
19. Ledergerber B, Egger M, Opravil M. et al. Clinical progression and virological failure on HAART in HIV-1 patients: a prospective cohort study. *Lancet* 1999, 353: 863 -868.
20. Lederman MM, McKinnis R, Kelleher D, et al. Cellular restoration in HIV infected persons treated with abacavir and a protease inhibitor: age inversely predicts naive CD4 cell count increase. *AIDS* 2000, 14: 2635-42. <http://amedeo.com/lit.php?id=11125881>
21. Liuzzi G, Chirianni A, Bagnarelli P, et al. A combination of nucleoside analogues and a protease inhibitor reduces HIV-1 RNA levels in semen: implications for sexual transmission of HIV infection. *Antivir Ther* 1999, 4:95-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=10682154>
22. Marimoutou C, Chene G, Mercie P, et al. Prognostic factors of combined viral load and CD4+ cell count responses under triple antiretroviral therapy, Aquitaine cohort, 1996-1998. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001,27:161-7.<http://amedeo.com/lit.php?id=11404538>
23. Mezzaroma I, Carlesimo M, Pinter E, et al. Clinical and immunologic response without decrease in virus load in patients with AIDS after 24 months of HAART. *Clin Infect Dis* 1999, 29:1423-30. <http://amedeo.com/lit.php?id=10585790>
24. Mocroft A, Katlama C, Johnson AM, et al. AIDS across Europe, 1994-98: the EuroSIDA study. *Lancet* 2000, 356:291-6.  
<http://amedeo.com/lit.php?id=11071184>
25. Mocroft A, Brettle R, Kirk O, et al. Changes in the cause of death among HIV positive subjects across Europe: results from the EuroSIDA study. *AIDS* 2002, 16:1663-71.  
<http://amedeo.com/lit.php?id=12172088>
26. Moore AL, Youle M, Lipman M, et al. Raised viral load in patients with viral suppression on HAART: transient increase or treatment failure? *AIDS* 2002, 16:615-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=11873005>
27. Palella FJ JR, Delaney KM, Moorman AC, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced HIV infection. *N Engl J*

- Med 1998, 338:853-60. <http://amedeo.com/lit.php?id=9516219>
28. Phillips AN, Miller V, Sabin C, et al. Durability of HIV-1 viral suppression over 3.3 years with multi-drug antiretroviral therapy in previously drug-naïve individuals. *AIDS* 2001, 15: 2379-84. <http://amedeo.com/lit.php?id=11740188>
  29. Phillips AN, Staszewski S, Weber R, et al. HIV viral load response to ART according to the baseline CD4 cell count and viral load. *JAMA* 2001, 286:2560-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=11722270>
  30. Piketty C, Castiel P, Belec L, et al. Discrepant responses to triple combination antiretroviral therapy in advanced HIV disease. *AIDS* 1998, 12:745-50. <http://amedeo.com/lit.php?id=9619806>
  31. Piketty C, Weiss L, Thomas F, et al. Long-term clinical outcome of HIV-infected patients with discordant immunologic and virologic responses to a protease inhibitor-containing regimen. *J Infect Dis* 2001, 183:1328-35. <http://amedeo.com/lit.php?id=11294663>
  32. Powderly WG, Saag MS, Chapman S, et al. Predictors of optimal virological response to potent ART. *AIDS* 1999, 13:1873-80. <http://amedeo.com/lit.php?id=10513645>
  33. Raboud JM, Montaner JS, Conway B, et al. Suppression of plasma viral load below 20 copies/ml is required to achieve a long-term response to therapy. *AIDS* 1998, 12: 1619-24. <http://amedeo.com/lit.php?id=9764780>
  34. Raboud JM, Rae S, Vella S, et al. Meta-analysis of two randomized controlled trials comparing combined zidovudine and didanosine therapy with combined zidovudine, didanosine, and nevirapine therapy in patients with HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999, 22:260-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=10770346>
  35. Raffi F, Chene G, Lassalle R, et al. Progression to AIDS or death as endpoints in HIV clinical trials. *HIV Clin Trials* 2001, 2:330-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=11590536>
  36. Renaud M, Katlama C, Mallet A, et al. Determinants of paradoxical CD4 cell reconstitution after protease inhibitor-containing antiretroviral regimen. *AIDS* 1999, 13:669-76. <http://amedeo.com/lit.php?id=10397561>
  37. Salzberger B, Rockstroh J, Wieland U, et al. Clinical efficacy of protease inhibitor based antiretroviral combination therapy--a prospective cohort study. *Eur J Med Res* 1999, 4:449-55. <http://amedeo.com/lit.php?id=10585299>
  38. Sendi PP, Bucher HC, Harr T, et al. Cost effectiveness of HAART in HIV-infected patients. *Swiss HIV Cohort Study*. *AIDS* 1999, 13:1115-22. <http://amedeo.com/lit.php?id=10397543>
  39. Sklar PA, Ward DJ, Baker RK, et al. Prevalence and clinical correlates of HIV viremia ('blips') in patients with previous suppression below the limits of quantification. *AIDS* 2002, 16:2035-41. <http://amedeo.com/lit.php?id=12370502>
  40. Stellbrink HJ, Hawkins DA, Clumeck N, et al. Randomised, multi-centre phase III study of saquinavir plus zidovudine plus zalcitabine

in previously untreated or minimally pretreated HIV-infected patients. Clin Drug Invest 2000, 20:295-307.

41. Teixeira L, Valdez H, McCune JM, et al. Poor CD4 T cell restoration after suppression of HIV-1 replication may reflect lower thymic function. AIDS 2001, 15:1749-56.  
<http://amedeo.com/lit.php?id=11579235>
42. Thiebaut R, Morlat P, Jacqmin-Gadda H, et al. Clinical progression of HIV-1 infection according to the viral response during the first year of antiretroviral treatment. Groupe d'Epidemiologie du SIDA en Aquitaine (GECSA). AIDS 2000, 14:971-8.  
<http://amedeo.com/lit.php?id=10853978>
43. Valdez H, Connick E, Smith KY, et al. Limited immune restoration after 3 years' suppression of HIV-1 replication in patients with moderately advanced disease. AIDS 2002, 16:1859-66.  
<http://amedeo.com/lit.php?id=12351945>
44. Viard JP, Mocroft A, Chiesi A, et al. Influence of age on CD4 cell recovery in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy. Evidence from the EuroSIDA study. J Infect Dis 2001, 183: 1290-4. <http://amedeo.com/lit.php?id=11262215>

### *L'eradicazione: è possibile?*

Ad oggi, l'eradicazione di HIV, nel senso di una cura definitiva, è un'ipotesi irrealistica. Sebbene fino alla fine del 1997 molti ancora sognassero la possibilità di eradicare questo virus, attualmente, i maggiori ricercatori del campo sono sempre di più inclini al pessimismo.

Il problema risiede nel *pool* dei linfociti T CD4+ latente-mente infetti, che, probabilmente, rappresenta un *reservoir* per tutta la durata della vita. Il tempo di emivita di questo *reservoir* è di 44 mesi e, in accordo con le più recenti stime, una sua eradicazione impiegherebbe dai 60-73 anni (Finzi et al. 1999). Persino dopo anni di soppressione virale al di sotto delle 20-50 copie/ml, può essere evidente la trascrizione virale nelle cellule (Dornadula et al. 1999, Furtado et al. 1999, Zhang et al. 1999, Sharkey et al. 2000). Questo è vero, in particolare, per le cellule del sangue, ma vale anche per i linfonodi ed lo sperma (Lafeuillade et al. 2001, Nunnaro et al. 2002). Diverse strategie sono state sperimentate nel tentativo di ripulire questi *reservoir* di cellule lentamente infette (IL-2,

idrossiurea, OKT), ma tutti sono falliti (Kulkosky et al. 2002, Pomerantz et al. 2002). Alla conferenza mondiale sull'AIDS di Barcellona Bob Siliciano ha dipinto un quadro a tinte scure della situazione (Siliciano 2002). L'eradicazione non è possibile con i farmaci attualmente a disposizione. I *reservoirs* non possono essere eliminati. Le cellule latentemente infette differiscono da quelle non infettate solo per minuscoli dettagli, che sono difficilmente rilevabili con gli attuali metodi e che non possono essere colpiti in modo specifico. L'eliminazione dei *reservoirs*, o anche la completa eliminazione delle cellule memoria infette, è risultata infruttuosa, troppo tossica ed a lungo andare troppo pericolosa. Speriamo che nel prossimo futuro si possano dedicare dei nuovi capitoli a questo argomento.

### *Altri aspetti importanti della HAART*

Oltre agli obiettivi descritti sopra (virologici, immunologici e clinici), ulteriori aspetti devono essere presi in considerazione in relazione alla terapia antiretrovirale. Sebbene non siano scopo primario della HAART, le seguenti problematiche sono, comunque, estremamente importanti: riduzione dei costi, prevenzione, miglioramento dell'aderenza alla terapia (sfide costanti per chi si occupa di HIV quotidianamente).

#### **La riduzione dei costi**

Le terapie antiretrovirali sono costose. I singoli farmaci costano tra \$ 250 e \$ 1.000 al mese, dipendendo sia dal tipo di farmaco che dal paese dove lo stesso è prescritto. Persino all'interno delle singole classi di farmaci vi sono differenze importanti. In alcuni paesi Crixivan® è relativamente economico, circa la metà del prezzo di Agenerase®. Un trattamento combinato di Trizivir® con Kaletra® raggiunge la cifra di circa \$ 2.000 a mese.

Come prescrittori è quindi importante avere un'idea dei

costi e interrogarsi sulla politica dei prezzi di alcune compagnie farmaceutiche. Per esempio perché in Germania Invirase® boosterizzato costa circa il doppio rispetto al Fortovase® boosterizzato?

Nonostante gli alti costi, gli effetti benefici della HAART rimangono indiscutibili. come dimostrato da alcune stime realistiche che, assumendo una spesa compresa tra \$13.000 e \$23.000, per punto di QUALY (qualità aggiustata per anno di vita, Freedberg et al. 2001), risultano relativamente economiche rispetto a molte altre terapie. Inoltre, la HAART permette di evitare trattamenti costosi per la cura delle malattie opportunistiche e l'ospedalizzazione. In uno studio tedesco, effettuato tra il 1997 e il 2001, la spesa annuale per paziente è diminuita da \$35,865 a \$24,482 (Stoll et al. 2002). Molti pazienti sono in grado di riprendere un'attività lavorativa e ciò comporta un'ulteriore diminuzione dei costi (Sendi et al. 1999). Dal momento che la HAART è costosa, quando si cambia uno schema terapeutico, magari solo per ridurre il numero delle compresse o limitare la sua tossicità a lungo termine, è corretto, a nostro parere, chiedere al paziente di finire le scorte in suo possesso, prima d'iniziare la nuova terapia. Pazienti con un'assicurazione privata ovviamente lo apprezzeranno, tuttavia anche pazienti a carico del sistema pubblico devono essere a conoscenza dei costi sostenuti (non per determinare un senso di colpa o per caricarli delle insufficienze del sistema sanitario, ma per renderli coscienti del valore del loro trattamento!). Inizialmente, dovrebbe essere prescritta solo una scatola di compresse, persino se, per esempio, una scatola di Retrovir®, alla dose standard (dopo 15 anni dal suo brevetto!) dura soltanto per 20 giorni. Soltanto con questi accorgimenti si può evitare che un paziente, che abbia avuto un'intolleranza farmacologica, rimanga con molti farmaci inutilizzati. In ogni caso, dovrebbe essere evitata una prescrizione di farmaci che superi i tre mesi.



## **Prevenzione**

Più è bassa la carica virale, meno il paziente è infettivo. Uno studio prospettico condotto in Uganda su 415 coppie discordanti, ha dimostrato che, delle 90 nuove infezioni avvenute in un periodo di osservazione di 30 mesi, nessuna è stata contratta da un partner con una carica virale inferiore alle 1500 copie/ml. Il rischio d'infezione aumenta per un fattore di 2,45 per ogni logaritmo di carica virale (Quinn et al. 2000). In uno studio thailandese condotto su 493 pazienti, questo fattore è risultato di 1,81, e, in questo caso, nessuna infezione era avvenuta sotto la soglia di 1094 copie/ml (Tovanabutra 2002). Entro certi limiti la HAART può servire come un'efficace misura preventiva (Hosseinipur et al. 2002). A questo proposito, la maggior parte dei pazienti sono interessati a sapere se "devo ancora utilizzare il preservativo?". La risposta, in ogni caso, è: "Sì!", anche se studi recenti hanno dimostrato che il decremento della carica virale nel sangue e nel liquido seminale sono approssimativamente paralleli (Liuzzi et al. 1999).

Lo stesso fenomeno sembra essere vero anche per quanto riguarda la mucosa vaginale e anorettale; tuttavia, il rischio individuale rimane difficile da stabilire (Lampinen et al. 2000, Cu-Uvin et al. 2000). Inoltre, i livelli di carica virale nel sangue ed in altri fluidi corporei non sempre correlano tra di loro. Negli anni recenti gli effetti preventivi della HAART sembrano aver determinato un incremento dei comportamenti a rischio. Alcuni studi dimostrano che un incremento dei comportamenti a rischio di solo il 10% annullerebbe tutto il guadagno della HAART (Blower et al. 2001)

Nella coorte francese PRIMO, i cosiddetti contatti a rischio tra pazienti sono aumentati dal 5% al 21%, tra il 1998 ed il 2001 (Desquilbet et al. 2002). Piccole epidemie di sifilide tra soggetti HIV positivi sono ormai riportate regolarmente in ogni grande città degli USA e dell'Europa. Ugualmente preoccupante è il fenomeno di trasmissione di virus multiresistenti.

## La “compliance” come obiettivo della terapia

La compliance è il tallone d’Achille della terapia antiretrovirale. La non-compliance alla terapia è tra i principali, se non il più importante, fattore di fallimento terapeutico. Insufficienti livelli plasmatici di farmaco e la parziale soppressione virale sono le condizioni che favoriscono lo sviluppo della resistenza virale. La compliance è definita come consenso e accettabilità da parte del paziente ad un determinato regime terapeutico. A metà degli anni '90 un nuovo termine “politicamente corretto” è stato però adottato: “aderenza”. Questo termine descrive il lavoro di collaborazione tra il clinico ed il paziente per ottenere un trattamento che sia accettabile per entrambi ed enfatizza, correttamente, che non soltanto il paziente può essere responsabile del fallimento terapeutico. Il termine di aderenza, include tutti i fattori che possono influenzare il “rimanere” in un determinato regime terapeutico in termini di “accettabilità”. In ogni caso, qualunque termine si usi, rimangono certi due aspetti:

1. se il 5% dei farmaci non viene assunto, il successo della terapia diviene precario
2. i clinici di solito sovrastimano la compliance dei loro pazienti.

“Pazienti a rischio” di una scarsa aderenza, non sono solo i soggetti che abusano di alcool o di stupefacenti o quelli che lamentano effetti indesiderati causati dai farmaci, ma anche, in modo particolare, i pazienti affetti da depressione e i soggetti di più giovane età (Murri et al.2001, Frank 2002). Fattori favorevoli sono, invece, l’esperienza del medico, la fiducia del paziente negli effetti benefici della HAART ed il supporto sociale. La razza, il sesso o lo stadio della malattia non sembrano essere così rilevanti. Il concetto individuale di malattia e di salute, l’accettazione della medicina moderna e la paura degli effetti secondari, sono ulteriori considerazioni da effet-

tuare. Comunque, tutti questi fattori sono estremamente variabili ed, alla fine, la compliance è difficilmente prevedibile nei casi singoli (Lerner et al. 1998).

Negli ultimi anni, l'importanza della regolare assunzione dei farmaci è stata dimostrata in numerosi studi. In uno studio su 99 pazienti, nel quale l'aderenza era stata valutata mediante l'uso di un sistema di monitoraggio elettronico, la percentuale di fallimento terapeutico è stata del 22% in pazienti con almeno il 95% di compliance (95% della dose presa). Le percentuali di fallimento in pazienti con 80-94% o <80% di compliance erano, rispettivamente, dell'80% e del 61%. In questo stesso studio, il 41% dei pazienti erano stati valutati erroneamente dai loro medici relativamente alla loro reale compliance.

Il personale infermieristico sembra avere una migliore sensibilità nei confronti dei pazienti, con un giudizio errato soltanto nel 30% dei casi (Paterson et al. 2000). L'importanza della compliance è anche dimostrata dai successi ottenuti in pazienti in trattamento direttamente osservato (DOT). Uno studio condotto in un istituto di correzione in Florida ha dimostrato che, a 48 settimane, il 100% dei soggetti in DOT aveva una carica virale <400 cp/ml, rispetto all'81% di un gruppo di controllo non monitorizzato della popolazione generale (Fischl et al. 2001). La non compliance non determina soltanto un fallimento virologico. Vi sono anche conseguenze immunologiche. In un'analisi su due studi prospettici, i pazienti con una compliance rispettivamente del 100%, 80-99% e 0-79% avevano manifestato una riduzione della carica virale di 2,77, 2,33 e 0,67 log dopo un anno. Nello stesso periodo la risalita della conta di linfociti CD4+ era stata rispettivamente di 179, 159 e 53 cellule/ $\mu$ l (Mannheimer, 2002). Infine, la non compliance non solo influenza la conta dei CD4+ e la carica virale, ma anche ha effetti clinici. In uno studio spagnolo, i pazienti che non avevano preso più del 10% dei loro farmaci, mostravano un incre-

mento di quattro volte del rischio di mortalità (Garcia 2002). Questi dati sono stati confermati da diversi altri studi (Maher et al. 1999, Hogg et al. 2000). I ricoveri ospedalieri sono, inoltre, meno frequenti in pazienti con alta compliance (Paterson et al. 2000). Infine, va considerato che il rischio di trasmissione di ceppi virali resistenti è aumentato in pazienti non complianti.

I meccanismi favorevoli allo sviluppo di resistenza dovrebbero essere sempre spiegati ai pazienti. Si dovrebbe sottolineare che, diversamente da altre malattie croniche, le mutazioni che determinano resistenza non scompaiono una volta che si sono sviluppate. Il diabete e l'ipertensione, patologie nelle quali dimenticanze occasionali dell'assunzione della terapia possono essere tollerate, possono essere degli esempi di confronto efficaci.

Per quanto riguarda l'HIV, anche brevi periodi d'interruzione possono invece avere delle conseguenze irreversibili. Può risultare utile dare ai pazienti una possibilità, offerta da varie associazioni di supporto, di discutere in gruppo tutte le problematiche inerenti il trattamento antiretrovirale.

### **Se la compliance rimane bassa**

Nonostante tutti gli sforzi, alcuni pazienti non sono in grado di migliorare la loro aderenza alla terapia. I medici o altro personale sanitario devono essere in grado di non offendersi se un paziente non vuole partecipare agli avanzamenti della medicina.

Anche se può risultare difficile accettare altri punti di vista sulla vita e sui trattamenti, la tolleranza e l'accettazione dovrebbero rimanere fondamentali per una corretta interazione di tutta l'equipe sanitaria con i pazienti. Alcuni sanitari, specialmente quelli che trattano popolazioni selezionate in ambito accademico, qualche volta dimenticano la realtà della pratica medica routinaria.

L'applicazione rigida dei principi della medicina moderna, di solito, non aiuta in questi casi, e mette il paziente sotto una pressione ancora più dannosa. Il problema se un paziente non aderente debba continuare o meno una terapia antiretrovirale non è di facile soluzione. Da una parte vi sono pazienti che traggono beneficio persino da una terapia subottimale, dall'altra i farmaci sono costosi e non dovrebbero essere prescritti troppo facilmente. Quando le risorse sono limitate, i farmaci disponibili dovrebbero essere prescritti con prudenza.

Si dovrebbe, inoltre, prestare attenzione al commercio illegale: vi sono state recentemente delle segnalazioni di pazienti che avevano cambiato gli antiretrovirali con altre sostanze (metadone, etc) o avuto soldi in cambio delle loro prescrizioni (vi sono dappertutto delle pecore nere!). Dove vi sono buone ragioni per dubitare della compliance o dell'onestà del paziente dovrebbe essere effettuato il dosaggio plasmatico dei farmaci.

### **Dodici consigli per migliorare la compliance**

1. Ogni paziente dovrebbe ricevere un piano di trattamento scritto (leggibile!). Dovrebbe, inoltre, esservi incluso un numero telefonico del medico per chiamate in caso di problemi.
2. I pazienti ed i medici dovrebbero essere d'accordo sul piano terapeutico. Preoccupazioni del paziente su argomenti di importanza rilevante dovrebbero essere discussi subito.
3. I pazienti devono avere l'impressione che il regime terapeutico viene scelto in base alle loro specifiche necessità e non assegnato a caso.
4. La spiegazione relativa a un nuovo trattamento richiede tempo e non dovrebbe essere fatta di fretta; bisogna dare una risposta a tutte le domande poste.

5. Dovrebbe essere chiarita la ragione del perché la compliance è così importante. È opportuno ripetere tali spiegazioni e non limitarle solo a quando s'inizia o si modifica una terapia.
6. Dovrebbero essere spiegati i potenziali effetti secondari e cosa fare per prevenirli e/o controllarli.
7. Gruppi di supporto od altri tipi di assistenza dovrebbero essere utilizzati ed offerti.
8. E' importante ribadire al paziente di ritornare se incontra dei problemi con la HAART; è meglio valutarli insieme piuttosto che avere un paziente che prova a gestirli da solo al proprio domicilio.
9. Il paziente deve essere a conoscenza che il regime terapeutico deve essere assunto interamente.
10. Le prescrizioni dovrebbero essere verificate allo scopo di avere un'idea di massima della compliance. Eventuali irregolarità nell'assunzione dovrebbero essere discusse apertamente.
11. Soprattutto durante le fasi iniziali della terapia, il paziente dovrebbe essere immediatamente informato del successo del trattamento, in termini di riduzione della carica virale e incremento della conta dei CD4+.
12. Trattare la depressione!

### I "Duesbergiani"

Un caso speciale è rappresentato dai pazienti che rifiutano di principio tutte le terapie antiretrovirali. Questi pazienti sono spesso trattati da dottori che si denominano "Duesbergiani" (da Peter Duesberg, un virologo americano, che nega la correlazione tra HIV e AIDS). Può essere stressante assistere ed osservare questi pazienti andare incontro alla loro rovina!

Il *counselling* dovrebbe essere dettagliato e corredato di

documentazione scritta, laddove possibile. Riportiamo un esempio dalla nostra pratica quotidiana del 2001:

*un paziente di 40 anni si presenta con un'anamnesi positiva per infezione da HIV, riscontrata da molti anni e mai trattata. I linfociti T CD4+ sono pari a 30 cell/ml ed una RMN mostra un'encefalite da toxoplasma che si risolve pressoché completamente dopo 4 settimane di trattamento specifico (persistono ancora alcune lesioni isolate visibili alla RMN). Al momento della dimissione il paziente si trova in discrete condizioni generali. Rifiuta categoricamente d'iniziare una terapia antiretrovirale, che è invece raccomandata da tutte le linee guida. Il suo medico di base lo aveva allertato contro ogni trattamento anti HIV ("si può morire di AZT e gli altri farmaci non sono molto meglio"); rifiuta inoltre anche gli antibiotici. Per questo motivo non accetta la profilassi secondaria per la toxoplasmosi, e qualsiasi altro trattamento per la concomitante diarrea (crisposporidiosi?), la dermatite seborroica, la candidasi orofaringea ed una perdita significativa di peso (infezione da MAC?).*

*Dopo poco tempo muore.*

In casi come questo chiediamo ai pazienti di firmare un documento per confermare che avevano ricevuto un'adeguata informazione. Ogni paziente può e deve decidere per se stesso (se pienamente orientato), ma deve essere adeguatamente informato delle conseguenze delle sue azioni.

È importante dare il messaggio al paziente che, se dovesse cambiare idea, può tornare indietro! Il confronto scientifico con i "medici duesbergiani" è risultato, nella nostra esperienza, inconcludente ed ha comportato un reale spreco di tempo e di energie. Fortunatamente, questi casi sono oggi meno frequenti. L'iniziale scetticismo riguardo la HAART è diminuito significativamente alla luce dei chiari successi degli ultimi anni. E vi sono (grazie a Dio!) meno problemi con Peter Duesbuerg.

## ***Bibliografia: principi e obiettivi della terapia antiretrovirale***

1. Blower SM, Aschenbach AN, Gershengorn HB, Kahn JO. Predicting the unpredictable: transmission of drug-resistant HIV. *Nat Med* 2001, 7:1016-20.  
<http://amedeo.com/lit.php?id=11533704>
2. Cu-Uvin S, Caliendo AM, Reinert S, et al. Effect of HAART on cervicovaginal HIV-1 RNA. *AIDS* 2000, 14: 415-21.  
<http://amedeo.com/lit.php?id=10770544>
3. Desquilbet L, Deveau C, Goujard C, et al. Increase in at-risk sexual behaviour among HIV-1-infected patients followed in the French PRIMO cohort. *AIDS* 2002, 16:2329-33  
<http://amedeo.com/lit.php?id=12441806>
4. Dornadula G, Zhang H, Van Uiter B, et al. Residual HIV-1 RNA in blood plasma of patients taking suppressive HAART. *JAMA* 1999, 282:1627-32. <http://amedeo.com/lit.php?id=10553788>
5. Finzi D, Blankson J, Siliciano JD, et al. Latent infection of CD4+ T cells provides a mechanism for lifelong persistence of HIV-1, even in patients on effective combination therapy. *Nat Med* 1999, 5: 512-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=10229227>
6. Fischl M, Castro J, Monroig R, et al. Impact of directly observed therapy on long-term outcomes in HIV clinical trials. Abstract 528, 8th CROI 2001, Chicago, USA. <http://hiv.net/link.php?id=203>
7. Frank I. Once-daily HAART: toward a new treatment paradigm. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002 Sep 1,31 Suppl 1:S10-5, discussion S24-5. Review.
8. Friedland GH, Williams A. Attaining higher goals in HIV treatment: the central importance of adherence. *AIDS* 1999, 13 Suppl 1: S61-72. <http://amedeo.com/lit.php?id=10546786>
9. Furtado MR, Callaway DS, Phair JP, et al. Persistence of HIV-1 transcription in peripheral-blood mononuclear cells in patients receiving potent antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 1999, 340:1614-22. <http://amedeo.com/lit.php?id=10341273>
10. Garcia de Olalla P, Knobel H, Carmona A, et al. Impact of adherence and HAART on survival in HIV-infected patients. *J Acquir Imm Defic Syndr* 2002, 30:105-10.  
<http://amedeo.com/lit.php?id=12048370>
11. Hogg R, Yip B, Chan K. Non-adherence to triple combination therapy is predictive of AIDS progression and death in HIV-positive men and women. Abstract TuOrB419, 13th International AIDS Conference 2000, Durban, South Africa.
12. Hosseinipour M, Cohen MS, Vernazza PL, Kashuba AD. Can anti-



- retroviral therapy be used to prevent sexual transmission of HIV type 1? *Clin Infect Dis* 2002, 34:1391-5.  
<http://amedeo.com/lit.php?id=11981736>
13. Kulkosky J, Nunnari G, Otero M, et al. Intensification and stimulation therapy for HIV type 1 reservoirs in infected persons receiving virally suppressive HAART. *J Infect Dis* 2002, 186:1403-11. <http://amedeo.com/lit.php?id=12404155>
  14. Lafeuillade A, Khiri H, Chadapaud S, Hittinger G, Halfon P. Persistence of HIV-1 resistance in lymph node mononuclear cell RNA despite effective HAART. *AIDS* 2001, 15:1965-9.  
<http://amedeo.com/lit.php?id=11600824>
  15. Law MG, Prestage G, Grulich A, Van de Ven P, Kippax S. Modelling the effect of combination antiretroviral treatment on HIV incidence. *AIDS* 2001, 15:1287-94.  
<http://amedeo.com/lit.php?id=11426074>
  16. Lerner BH, Gulick RM, Dubler NN. Rethinking nonadherence: historical perspectives on triple-drug therapy for HIV disease. *Ann Intern Med* 1998, 129:573-8.  
<http://amedeo.com/lit.php?id=9758579>
  17. Maher K, Klimas N, Fletcher MA. Disease progression, adherence, and response to protease inhibitor therapy for HIV infection in an Urban Veterans Affairs Medical Center. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999, 22:358-63.  
<http://amedeo.com/lit.php?id=10634197>
  18. Mannheimer S, Friedland G, Matts J, et al. The consistency of adherence to antiretroviral therapy predicts biologic outcomes for HIV-infected persons in clinical trials. *Clin Infect Dis* 2002, 34:1115-21. <http://amedeo.com/lit.php?id=11915001>
  19. Murri R, Ammassari A, De Luca A, et al. Self-reported nonadherence with antiretroviral drugs predicts persistent condition. *HIV Clin Trials* 2001,2:323-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=11590535>
  20. Nunnari G, Otero M, Dornadula G, et al. Residual HIV-1 disease in seminal cells of HIV-1-infected men on suppressive HAART: latency without on-going cellular infections. *AIDS* 2002, 16:39-45.  
<http://amedeo.com/lit.php?id=11741161>
  21. Paterson DL, Swindells S, Mohr J. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med* 2000, 133:21-30.  
<http://amedeo.com/lit.php?id=10877736>
  22. Pomerantz RJ. Reservoirs of HIV type 1: the main obstacles to viral eradication. *Clin Infect Dis* 2002, 34: 91-7.  
<http://amedeo.com/lit.php?id=11731950>
  23. Quinn TC, Wawer MJ, Sewankambo N, et al. Viral load and heterosexual transmission of HIV type 1. *N Engl J Med* 2000, 342:9219. <http://amedeo.com/lit.php?id=10738050>

24. Schwarze S. Getretener Quark wird breit, nicht stark: Was man von den "AIDS-Skeptikern" wirklich lernen kann. <http://hiv.net/2010/news2001/n1219.htm>
25. Sharkey ME, Teo I, Greenough T, et al. Persistence of episomal HIV-1 infection intermediates in patients on HAART. *Nat Med* 2000, 6: 76-81. <http://amedeo.com/lit.php?id=10613828>
26. Siliciano R. Prospects for the eradication or long-term control of HIV infection. Abstract MoOr103, XIV International AIDS Conference 2002, Barcelona, Spain.
27. Stoll M, Claes C, Schulte E, et al. Direct costs for the treatment of HIVinfection in a German cohort after the introduction of HAART. *Eur J Med Res* 2002, 7:463-271
28. Stolte IG, Coutinho RA. Risk behaviour and sexually transmitted diseases are on the rise in gay men, but what is happening with HIV? *Curr Opin Infect Dis* 2002, 15:37-41. <http://amedeo.com/lit.php?id=11964904>
29. Tovanabutra S, Robison V, Wongtrakul J, et al. Male viral load and heterosexual transmission of HIV-1 subtype E in northern Thailand. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2002. 29:275-83. <http://amedeo.com/lit.php?id=11873077>
30. Vernazza PL, Troiani L, Flepp MJ, et al. Potent antiretroviral treatment of HIV-infection results in suppression of the seminal shedding of HIV. *AIDS*2000, 14:117-21. <http://amedeo.com/lit.php?id=10708281>
31. Walsh JC, Horne R, Dalton M. Reasons for non-adherence to ART: patients' perspectives provide evidence of multiple causes. *AIDS Care* 2001, 13:709-720. <http://amedeo.com/lit.php?id=11720641>
32. Zhang L, Ramratnam B, Tenner-Racz K, et al. Quantifying residual HIV-1 replication in patients receiving combination anti-retroviral therapy. *N Engl J Med* 1999, 340: 1605-13. <http://amedeo.com/lit.php?id=10341272>

## 4. Quando iniziare una terapia antiretrovirale

Cristian Hoffman

*“È il problema più importante nella terapia dell’HIV” (A. Fauci).*

L’indicazione ad iniziare la terapia antiretrovirale si basa su rilevazioni cliniche, la conta dei CD4+ e la carica virale. La combinazione di questi tre fattori determina se la terapia debba essere iniziata oppure se può ancora essere ritardata. Ad un primo sguardo appare evidente che più basso è il valore dei CD4+ e più alta è la carica virale, maggiore è il rischio di AIDS (Mellors et al. 1997, Lyles et al. 2000) e più urgente diventa l’indicazione al trattamento.

Nonostante ciò, il momento migliore per iniziare una terapia antiretrovirale è, ancora oggi, oggetto di un dibattito serrato. Il rischio di AIDS deve essere pesato con il rischio di tossicità a lungo termine e con quello della possibile selezione di resistenze. Dopo la fase del *“colpischi presto e duro”* del 1996, che raccomandava l’inizio della terapia già negli stadi precoci dell’infezione, oggi siamo in un momento in cui molti operatori sanitari sono diventati più prudenti.

Le preoccupazioni della tossicità a lungo termine, il concetto che l’eradicazione non può essere ottenuta in un prossimo futuro hanno condotto a linee guida meno rigide (USA: Yeni et al, 2002, British guidelines: HIVA 2001 <http://www.bhiva.org/guidelines.pdf>).

Le linee guida attuali provvedono a fornire dei riferimenti e, comunque, non sono scritte nella pietra. Una decisione deve essere presa caso per caso, anche se alcuni consulenti di assicurazioni sanitarie tendono ad ignorarlo e ad usare tali linee guida a loro vantaggio. In alcuni casi la terapia può essere iniziata prima di quanto raccomandato dalle linee guida, mentre in altri la terapia potrebbe o dovrebbe

essere ritardata. Alcune linee guida nazionali raccomandano un trattamento più precoce (linee guida statunitensi, Yeni et al. 2002), rispetto ad altre. Le linee guida britanniche (BHIVA 2001), invece, raccomandano di ritardare il trattamento fintanto che la conta dei CD4+ non sia inferiore ai 200/ $\mu$ l (o in seguito a un loro rapido decremento).

**Tabella 4.1:** British HIV Association (BHIVA): linee guida per il trattamento di adulti HIV positivi con terapia antiretrovirale (HIV MED 2001; 2: 276-313)

Presentazione	Markers surrogati	Raccomandazioni
Infezione primaria		Se trattamento viene preso in considerazione, partire il più presto possibile, certamente entro 6 mesi dal contagio; se possibile arruolare in un trial clinico
Infezione cronica asintomatica	CD4 >350 cell/ $\mu$ l con ogni carica virale	Ritardare il trattamento
	CD4+ tra 200-350	All'interno di questo range, iniziare il trattamento tenedo presente la percentuale del declino dei CD4+, i sintomi, il desiderio del paziente e la carica virale
	CD4<200 cellule con ogni carica virale	Trattare
Malattia severa/ricorrente HIV correlata o AIDS		Trattare

### *Esperienze dalla pratica quotidiana*

Persino quando l'indicazione ad una HAART sembra ovvia, un colloquio approfondito con il paziente dovrebbe contribuire a chiarire se lo stesso è realmente pronto ad iniziare il trattamento. Il problema è non tanto iniziare una HAART quanto, piuttosto, continuarla, giorno dopo giorno, mese dopo mese.

La decisione d'iniziare un trattamento è spesso fatta in maniera prematura. In alcuni casi, il paziente si sente sotto pressione o permette ad altri di farlo. Una singola bassa conta di CD4+, un'influenza prolungata che sembra indicare un sistema immune indebolito ("non ho mai avuto niente del genere prima d'ora"), risultati di nuovi studi, una promettente molecola di cui si parla nei giornali ("ho sentito parlare bene del T20"), un partner che ha iniziato una terapia, non sono motivi validi per iniziare un trattamento. Come regola generale, bisognerebbe sempre darsi del tempo prima d'iniziare una HAART. Il paziente ben informato, è quello che avrà una migliore compliance. Riteniamo che un paziente che debba iniziare una HAART necessiti di diversi incontri con il medico. Con due eccezioni: i pazienti con un'infezione acuta da HIV e quelli con un'immunodeficienza severa o AIDS. Ma, persino in presenza di condizioni che definiscono l'AIDS, la terapia antiretrovirale può essere ritardata di alcuni giorni, dopo la cura delle infezioni acute. Se è programmata una lunga vacanza, ed i risultati del laboratorio non sono troppo negativi, è meglio ritardare la terapia, per monitorarne al meglio la risposta e gli eventuali effetti secondari. D'altra parte va considerato il fatto che, spesso, i pazienti trovano un motivo dopo l'altro (stress al lavoro, esami, cambio di lavoro, etc) per procrastinare l'inizio del trattamento. Possono avere un timore irrazionale o semplicemente delle false aspettative in relazione alla HAART e sulle sue conseguenze.

### **Iniziare una terapia antiretrovirale in pazienti sintomatici**

Attualmente, vi è unanime consenso sul fatto che ogni paziente sintomatico debba iniziare una terapia antiretrovirale. Tutte le infezioni opportunistiche indicanti una immunodeficienza avanzata: la citomegalovirosi, le infezioni da MAC, la toxoplasmosi o la pneumocistosi, ed anche i tumori AIDS correlati, dovrebbero determinare un rapido

inizio della terapia, specialmente se non sono disponibili trattamenti specifici come nel caso della leucoencefalite multifocale progressiva (PML). Il termine "sintomatico", che comunemente si applica ai pazienti in stadio C della classificazione CDC (con AIDS) ed in stadio B (sintomatici senza AIDS), può generare a volte confusione. L'herpes zooster (stadio B), per esempio, può presentarsi in caso di modesto deficit immunitario e non indica necessariamente un grave deterioramento della risposta immunitaria.

La trombocitopenia od i sintomi costituzionali, possono avere anche altre cause. Un altro esempio: la tubercolosi, che definisce una condizione di AIDS, e pertanto costituisce un'indicazione alla terapia, è un'infezione opportunistica che può presentarsi senza o solo con una moderata immunodeficienza. Nella nostra esperienza è sempre giustificato aspettare ad avviare una HAART in pazienti con una buona conta dei CD4+. Le linee guida britanniche (<http://www.bhiva.org/guidelines.pdf>) specificano che la tubercolosi polmonare è una possibile eccezione, nella quale il trattamento può essere differito. Un caso paradigmatico è specificato nella tabella seguente:

**Tabella 4.2:** caso clinico

		CD4+ (%)	Carica virale
Mag 95	Tubercolosi polmonare	330 (27)	ND
Feb 96	Fine del trattamento antitubercolare. Il paziente rifiuta la HAART (raccomandata)	437 (29)	ND
Ott 97	Il paziente rifiuta la HAART (raccomandata)	402 (33)	29500
Ott 98	Il paziente rifiuta la HAART (raccomandata)	440 (30)	13000
Ott 99	Il paziente rifiuta la HAART (raccomandata)	393 (29)	13500
Ott 00	Il paziente rifiuta la HAART (raccomandata)	520 (30)	12500
Gen 02	Il curante non vuole iniziare una HAART	521 (29)	7440

ND: non disponibile

D'altra parte, raccomandiamo che i pazienti con malattia di Hodgkin, condizione che non compare nelle linee guida, vengano sicuramente trattati con HAART, indipendentemente dalla conta dei CD4+ (Hoffmann et al. 2002).

## Iniziare una terapia antiretrovirale in pazienti asintomatici

Il livello soglia di 350 CD4+/ $\mu$ l è importante in molte linee guida. Sopra tale livello, l'indicazione è semplice: aspettare. Complicazioni importanti in questa fase sono molto rare. Tuttavia, esistono pochi dati riguardanti pazienti con CD4+ > 350 cell/ $\mu$ l; un'analisi per dati singoli appaiati sulla coorte svizzera indica un piccolo, sebbene significativo, beneficio clinico della HAART, se iniziata sopra tale livello (Opravil et al. 2002). Attualmente, in ogni caso, la maggior parte dei clinici preferisce iniziare la HAART in fasi più avanzate di malattia.

## La risposta virologica è meno duratura nei soggetti con bassa conta CD4+ e alta carica virale?

Molti studi di coorte hanno dimostrato che la risposta virologica è inferiore se all'inizio del trattamento la conta dei CD4+ è bassa e la carica virale alta (Cassado et al. 1998, Mocroft et al. 1998, Chaisson et al. 2000, Grabar et al. 2000, Le Moing et al. 2000, Yamashita et al. 2001, Showron et al. 2001). I difensori dell'inizio precoce della HAART citano spesso questi dati. Tuttavia dimenticano tre punti importanti:

**Primo**, ciò non risulta confermato in due larghi studi di coorte nei quali erano stati studiati solo pazienti *naïve* (Cozzi Lepri et al. 2001, Phillips et al. 2001). Tali studi confermano la nostra osservazione che anche un paziente *naïve*, con alta carica virale e bassa conta CD4+, ha buone probabilità d'ottenere una sufficiente e prolungata soppressione virale. Da questo punto di vista i valori iniziali di laboratorio sono poco importanti (soprattutto se il paziente risulta

aderente alla terapia!). Nello studio di coorte francese APROCO, nel quale è stata rilevata grande differenza di risposta alla terapia tra i pazienti *naïve* e quelli *experienced* (Le Moing et al. 2002), i pazienti *naïve* con alta carica virale al basale mostravano un *trend* negativo di risposta non significativo. In realtà, la carica virale e la conta dei CD4+ hanno un valore predittivo negli studi di coorte nei quali la maggior parte dei pazienti inclusi (fino al 91%) risultavano pretrattati con NRTI, il che indica una sola cosa: nei pazienti con mono o duplice terapia protratta nel tempo, il successo virologico alla HAART può essere compromesso. L'utilizzo precedente di analoghi nucleosidici rappresenta quindi un indiscutibile fattore di rischio d'insuccesso terapeutico in molte coorti (Casado et al. 1998, Deeks et al. 1999, Chaisson et al. 2000, Grabar et al. 2000, Le Moing et al. 2000). Fortunatamente, oggi, sono pochi i pazienti in mono o duplice terapia che iniziano una HAART!

**Secondo**, il rischio relativo di fallimento virologico è spesso aumentato solo in pazienti con una immunosoppressione grave ( $<50-100$  CD4+/ $\mu$ l) o con carica virale molto alta ( $>100000$  cp/ml). Sopra i 200 CD4+ cell/ $\mu$ l o per una carica virale inferiore alle 100000 cp/ml, non sono rilevabili differenze significative.

**Terzo**, difficilmente questi studi tengono in considerazione la compliance del paziente. Un paziente che inizia una HAART in condizioni di emergenza a 30 CD4+/ $\mu$ l (e che presumibilmente si sia presentato ad un medico appena prima o subito dopo una manifestazione clinica definente l'AIDS), potrebbe avere una concezione differente di malattia e stato di salute e quindi avere, in genere, una compliance minore rispetto a chi, invece, abbia costantemente ricercato il confronto con il medico avendo una buona conta di CD4+ ed inizi una HAART dopo una adeguata riflessione. L'aderenza è risultata, infatti, un indicatore predittivo importante in uno dei pochi studi nel quale era stata inclusa (Le Moing et al. 2002).



### **La risposta immunologica è meno duratura nei soggetti con bassa conta CD4+ ed alta carica virale?**

Molti fattori influenzano l'incremento della conta dei CD4+: la durata dell'immunospressione, l'età, le dimensioni timiche o l'entità dell'involuzione timica. Occorre tener conto di questi parametri all'inizio di una HAART? Incredibilmente, parecchi studi di coorte non hanno trovato alcun tipo d'associazione tra questi fattori (Yamashita 2001, Pezzotto et al. 2001, Cozzi Lepri et al. 2001). Tutti questi studi hanno comunque dimostrato che la risalita della conta dei CD4+ è simile, anche se, in genere, i livelli rimangono più bassi nei pazienti con una bassa conta dei CD4+ iniziale. Anche nella nostra esperienza l'immunoricostituzione è raramente completa con bassi valori iniziali; maggiore è stato il danno subito dal sistema immunitario, minore è la probabilità di un completo recupero. Nella coorte svizzera, una bassa conta basale di CD4+ è risultata un chiaro fattore di rischio per il non raggiungimento di livelli di CD4+ superiori a 500 cell/μl, a quattro anni di distanza (Kaufmann et al. 2002). In altri studi si è invece osservato che circa 10-15% dei pazienti presenta una risposta discordante: la risposta virologica alla HAART risulta estremamente efficace, ma la conta dei CD4+ rimane bassa (Piketty et al. 1998, Renaud et al. 1999). Un inizio tardivo della terapia può comportare che la ricostituzione di una risposta antigene-specifica rimanga squilibrata, sia nei confronti di HIV, che nei confronti degli agenti opportunisti o di altri patogeni. Numerosi studi suggeriscono che l'immunoricostituzione qualitativa non avviene contemporaneamente all'immunoricostituzione quantitativa (Gochorov et al. 1998, Tortatjada et al. 2000, Lederman et al. 2001, Lange et al. 2002). Quali sono però le conseguenze cliniche di queste osservazioni? Perché i sintomi costituzionali e molte delle patologie definenti l'AIDS si risolvono in modo rapido con l'aumento dei CD4+? Perché pazienti in precedenza gravemente

immunodeficienti possono interrompere con una certa sicurezza i trattamenti profilattici non appena i CD4+ risultano superiori alle 200 cell/ $\mu$ l? Queste osservazioni cliniche sembrano contraddire quanto ci dice il laboratorio in merito ad una ricostituzione immunitaria limitata.

### **Quando il rischio di progressione clinico della malattia rimane elevato dopo l'inizio di una HAART?**

Quasi tutti gli studi mostrano una chiara correlazione tra la conta dei CD4+ all'inizio della HAART e le percentuali di casi di AIDS e di morte. (Hogg et al. 2000, Cozzi Lepri et al. 2001, Kaplan et al. 2001, Phillips et al. 2001, Sterling et al. 2001, Egger et al. 2002). Soprattutto pazienti con una conta di CD4+ molto bassa (< 50/ $\mu$ l) continuano ad essere a rischio di AIDS (Hogg et al. 2000). In altri studi di coorte il maggior rischio di AIDS e di morte continua ad essere più elevato con una conta di CD4 < 200 cell/ $\mu$ l (Phillips et al. 2001, Sterling et al. 2001). Uno studio italiano di coorte ha mostrato che un aumentato rischio di progressione era associato con una conta CD4+ che non risaleva e rimaneva al di sotto dei 50 CD4+/ $\mu$ l (Cozzi Lepri et al. 2001). Fino ad ora il più vasto studio su questo argomento è stato pubblicato nel 2002 dalla ART Cohort Collaboration. In questo studio sono stati raggruppati i dati di diverse coorti per un totale di circa 13000 pazienti analizzati (Egger et al. 2002). La conta dei CD4+ al basale è significativamente correlata alla probabilità di manifestare AIDS od alla morte del paziente. Comparati ai pazienti che avevano iniziato la HAART sotto la soglia dei CD4+ < 50 cell/ $\mu$ l, il rischio era tanto minore quanto più alto era il valore dei CD4+ al basale (*Tabella 4.3*). Va notata la differenza modesta tra i gruppi al di sopra delle 200 cell/ $\mu$ l. La carica virale al basale è risultata rilevante solo per livelli molto alti, al di sopra delle 100000 cp/ $\mu$ l. In ogni caso, tutte le coorti mostrano livelli percentuali molto bassi di morbilità e di mortalità. Va considerato che, comunque, il perio-

**Tabella 4.3:** rischio di progressione di malattia nello studio ART Cohort Collaboration (Egger et al.2002)

Conta dei CD4+ al basale cell/ $\mu$ l	Rischio relativo
50-99 versus < 50	0,74 (0,62-0,89)
100-199 versus < 50	0,52 (0,44-0,63)
200-349 versus < 50	0,24 (0,20-0,30)
> 350 versus < 50	0,18 (0,14-0,22)

do d'osservazione è stato di solito breve, inferiore ai tre anni. Nel lungo periodo potranno essere dimostrate alcune differenze più significative.

### Al di sotto dei 200 CD4+/ $\mu$ l

Gli studi di coorte disponibili danno una chiara evidenza per un inizio della terapia al di sotto dei 200 CD4+/ $\mu$ l (il livello soglia, sotto il quale ogni trattamento non dovrebbe essere ulteriormente ritardato).

Maggiore è il deficit immunitario più lungo è il tempo necessario per un miglioramento durante una HAART; fino ad allora i pazienti rimangono a rischio. Un sistema immunitario estremamente compromesso non può essere ricostruito rapidamente. Tuttavia, anche in queste circostanze il rischio di sviluppare AIDS, dopo l'inizio di una HAART è solo lievemente aumentato. In un'analisi su pazienti *naïve* in tre vasti studi di coorte europei (la coorte svizzera, la coorte clinica di Francoforte e quella di EuroSIDA), in pazienti con meno di 200 CD4+ cell/ $\mu$ l all'inizio del trattamento, sono stati registrati 8,3 nuovi casi di AIDS/100 pazienti anno, mentre l'incidenza nei pazienti con >350 CD4+ cell/ $\mu$ l risultava pari a 1,8/100 pazienti anno. La percentuale di mortalità era di 2,9 versus 0,7/100 pazienti anno. Al di sotto delle 200 CD4+ cell/ $\mu$ l il rischio d'infezioni gravi aumenta con il tempo, ed un rapido inizio della HAART diviene urgente. Anche in questi casi, comunque, può essere iniziata nel giro di settimane piuttosto che di giorni. È diventata nostra pratica

usuale iniziare dapprima una profilassi per la pneumocistosi in pazienti che si presentano per la prima volta con una conta di CD4+ < 200 cell/μl. Le prime due o tre settimane sono utilizzate per i necessari accertamenti diagnostici (esame del fundus, radiogramma del torace, ultrasonografia addominale) e per un adeguato *counseling* del paziente. Si considera, inoltre, se il paziente possa essere o meno un possibile candidato per un eventuale trial clinico, infine, si tenta di ottenere informazioni circa la situazione psicosociale del paziente (vedere Capitolo 5). La HAART viene quindi iniziata solo dopo aver ottenuto tutte queste informazioni.

### Sopra la soglia dei 200 CD4+ cell/μl

Sopra i 200 CD4+ la situazione diviene più complicata. La maggior parte degli studi non sono stati ancora in grado di dimostrare in modo definitivo l'evidenza del beneficio

**Tabella 4.4:** studi sull'influenza della conta dei CD4+ al basale sul successo al trattamento in pazienti con conta CD4+ tra 200-350 cell/μl e >350 cell/μl

	Minore AIDS; decessi?	Maggiore incremento nella conta CD4+?	Migliore risposta virologica?
Coorte Canadese (Chaisson 2000, n=553)	ND	ND	No (tendenza)
Coorte Italiana (Cozzi Lepri 2001, n=1421)	No	No	No
CDC database, USA (Kaplan 2001, n=10885)	No	ND	ND
Coorte di Baltimora (Sterling 2001, n=530)	No	ND	ND
Coorte Svizzera, Francoforte, EuroSIDA (Philips 2001, n=3226)	No	ND	No
Coorte Svizzera (analisi per sottogruppi appaiati) (Opravil 2002; n=2x283)	Si RR=2.10	ND	ND

ND: non disponibile

d'iniziare precocemente una terapia (in particolare, sopra i 350 CD4+ cell/ $\mu$ l). La tabella 4.4 riassume gli studi su questo argomento. Nella metanalisi delle tre coorti europee citate sopra, la differenza è minima. Il tasso percentuale di AIDS è di 2,3 *versus* 1,8, mentre il tasso di mortalità è di 1,0 *versus* 0,7 per 100 pazienti anno. In realtà, sarebbero necessari larghi studi randomizzati per rilevare una differenza significativa tra i due gruppi di pazienti. Tuttavia, sorprendentemente, uno studio caso-controllo svizzero ha dimostrato una differenza significativa (Opravil et al, 2002). 283 pazienti, che avevano iniziato una HAART con una conta CD4+ superiore a 350 cell/ $\mu$ l, sono stati confrontati per età, sesso, conta CD4+, carica virale e gruppo di rischio con pazienti controllo, che non erano stati trattati per almeno 12 mesi. Nel follow up a circa tre anni, il rischio di AIDS era più che raddoppiato nel gruppo dei non trattati. I fattori di un inizio precoce del trattamento hanno trovato abbondanza di argomenti a loro supporto in questo studio! Al di là dei considerevoli problemi metodologici legati al disegno di questo studio, quando si guardi più da vicino i 42 pazienti classificati CDC B ed i 10 casi di AIDS osservati nel gruppo dei pazienti non trattati, ci si deve chiedere la leucoplachia orale (8 casi), la candidosi orale (10), l'herpes zoster (9), la trombocitopenia (9) ed alcuni casi di tubercolosi, polmonite ed esofagite da candida, siano un evento peggiore rispetto agli effetti secondari della terapia antiretrovirale iniziata precocemente? Infatti, oltre un terzo (35%) dei pazienti trattati ha interrotto la terapia, 51 dovuti a problemi gastrointestinali, 25 legati a disturbi del sistema nervoso centrale ed a problemi renali, o a lipodistrofia. Vi è un reale beneficio clinico nel partire precocemente con la terapia? Se si tiene conto della tossicità dei farmaci e la conseguente perdita della qualità di vita, l'eventuale beneficio ottenuto sembrerebbe ottenuto a caro prezzo. In conclusione, i risultati

oggi disponibili, nonostante tutte le loro limitazioni, sembrano supportare l'attuale tendenza nell'indicare l'inizio della terapia sopra i 200 CD4+ cell/μl. In accordo con le linee guida americane, in pazienti con CD4+ compresi tra 200-350 cell/μl, si dovrebbe prendere in considerazione l'eventuale riscontro di un'alta carica virale (>50000 cp/μl), l'entità di perdita dei CD4+ (>100/anno), la potenziale aderenza del paziente alla terapia, il rischio individuale di sviluppare una tossicità (Yeni et al. 2002). La valutazione del rischio cambia poi in funzione alla disponibilità di nuove combinazioni dotate di una migliore tollerabilità a lungo termine. La valutazione dell'indicazione al trattamento deve essere, pertanto, continuamente riesaminata alla luce dei nuovi sviluppi.

### **Suggerimenti pratici per iniziare una terapia antiretrovirale in pazienti asintomatici**

- Sotto le 200 CD4+ cell/μl, il trattamento dovrebbe essere iniziato il prima possibile. Comunque, anche in questo caso, si può prendere del tempo per conoscere il paziente, fornire un appropriato *counselling*, iniziare una profilassi primaria e completare gli accertamenti diagnostici. Normalmente non è necessario iniziare la terapia entro pochi giorni!
- Al di sopra delle 200 CD4+ cell/μl vi è maggior disponibilità di tempo; va presa in considerazione la storia individuale del paziente.
- Una diminuzione di 80-100 CD4+ per anno è importante. Non ritardare troppo a lungo!
- Vi è una considerevole variabilità nei valori di laboratorio. Pertanto, la determinazione dei CD4+ (specialmente se compresi tra i 200-350/μl) dovrebbe essere sempre ripetuta prima d'iniziare una HAART.
- Sopra i 350 CD4+/μl: aspettare. Monitorizzare con una frequenza almeno trimestrale.

- Più alta è la carica virale, più frequentemente bisogna controllare la conta dei CD4+: per una carica virale >50000 cp/ml bisognerebbe effettuare un controllo almeno ogni due mesi.
- Un inizio di terapia può essere giustificato per livelli superiori a 350 CD4+ cell/ $\mu$ l solo se la carica virale è molto alta, la conta dei CD4+ sta diminuendo rapidamente o su richiesta del paziente (dopo un accurato *counselling*)
- Valutare sempre se un paziente può essere disponibile ad un arruolamento in un trial clinico

### Argomenti a favore e contro di un inizio PRECOCE della HAART (> 350 CD4+ cell/ $\mu$ l)

- "Più bassa è la conta dei CD4+, maggiore è il rischio" (**Contro:** questa affermazione si applica soprattutto a pazienti con un'immunosoppressione severa, nei quali non è in discussione l'inizio della terapia. Con una HAART precoce maggiore è la probabilità che si verifichi tossicità a lungo termine!).
- "Bassi CD4+, spesso, determinano una risposta immunologica meno soddisfacente. Ad un certo punto il danno al sistema immunitario è irreversibile!" (**Contro:** questo è vero soprattutto per pazienti che si presentano con danno del sistema immunitario già avanzato. Tuttavia, la risposta virologica non sembra inferiore se si tratta di pazienti naive al trattamento).
- "Più a lungo si aspetta, maggiore diventa l'adattamento del virus, attraverso la selezione di *quasispecies* e di varianti che sfuggono al controllo immunitario e, pertanto, maggiore sarà la difficoltà di trattamento" (**Contro:** interessante ipotesi di lavoro: ma dove sono i dati clinici a supporto?).
- "Peggiori sono le condizioni cliniche del paziente peggiore è la tollerabilità alla HAART" (**Contro:** vecchio detto validato dalla pratica clinica. Ma vale anche per i pazienti asintomatici?).

- "HIV dovrebbe essere trattato il prima possibile come ogni altra malattia infettiva". (**Contro:** *HIV non è simile ad alcun'altra malattia infettiva. HIV non può essere curato come molte altre malattie di origine batterica. Gli herpes virus, per i quali non vi è alcuna cura, sono trattati solo quando necessario*).
- "È stato dimostrato che i pazienti sono meno infettivi quando sono in cura". (**Contro:** *Il fatto di essere in trattamento potrebbe favorire comportamenti a rischio. Inoltre, il rischio di trasmissione di mutazioni primarie per resistenza verrebbe aumentato*).

### **Argomenti a favore e contro un inizio TARDIVO della HAART (<200 CD4+ cell/μl)**

- "Prima si inizia, più presto e con più sicurezza si avranno effetti secondari" (**Contro:** *questo potrebbe essere vero. Il reale problema è: può un anno in più senza terapia, ma con aumentato rischio di sviluppare AIDS, fare realmente una differenza?*).
- "Prima si inizia più alto è il rischio di sviluppare resistenze nel lungo periodo". (**Contro:** *OK, ma... i pazienti con buona compliance, che hanno una soppressione virale adeguata, hanno buona probabilità di non sviluppare alcuna resistenza per molti anni!*).
- "Anche un sistema immunitario compromesso può rigenerarsi: le profilassi possono essere interrotte in sicurezza dopo la risalita della conta dei CD4+". (**Contro:** *può essere vero per alcuni pazienti, ma non per tutti. Inoltre, vi sono indicazioni che la risposta qualitativa rimane comunque alterata*).
- "Non è mai troppo tardi per iniziare una terapia tra 200-350 CD4+ cell/μl". (**Contro:** *chi può essere così sicuro? Alcune patologie definenti l'AIDS possono avvenire, anche se raramente, in questo scenario; non vi è certezza che la PML o il linfoma non si sviluppino e se ciò dovesse verificarsi sarebbe difficile da giustificare*).



## **Bibliografia**

1. BHIVA Writing Committee, BHIVA Executive Committee. British HIV Association (BHIVA) guidelines for the treatment of HIV-infected adults with antiretroviral therapy. *HIV Med* 2001, 2:276-313.
2. Casado JL, Perez-Elias MJ, Antela A, et al. Predictors of long-term responses to protease inhibitor therapy in a cohort of HIV-infected patients. *AIDS*. 1998, 12:F131-F135.  
<http://amedeo.com/lit.php?id=9708403>
3. Chaisson RE, Keruly JC, Moore RD. Association of initial CD4 cell count and viral load with response to HAART. *JAMA* 2000, 284:3128-29. Originalarbeit:  
<http://jama.ama-assn.org/issues/v284n24/ffull/jlt1227-6.html#rc1r5>
4. Cozzi Lepri A, Phillips AN, d'Arminio Monforte A, et al. When to start HAART in chronically HIV-infected patients: evidence from the ICONA study. *AIDS* 2001, 15:983-90.  
<http://amedeo.com/lit.php?id=11399980>
5. Deeks SG, Hecht FM, Swanson M, et al. HIV RNA and CD4 cell count response to protease inhibitor therapy in an urban AIDS clinic: response to both initial and salvage therapy. *AIDS* 1999, 13:F35-43. <http://amedeo.com/lit.php?id=10397555>
6. Egger M, May M, Chene G, et al. Prognosis of HIV-1-infected patients starting HAART: a collaborative analysis of prospective studies. *Lancet* 2002, 360:119-29.  
<http://amedeo.com/lit.php?id=12126821>
7. Gorochov G, Neumann AU, Kereveur A, Parizot C, Li T, Katlama C et al. Perturbation of CD4+ and CD8+ T-cell repertoires during progression to AIDS and regulation of the CD4+ repertoire during antiviral therapy. *Nat Med* 1998, 4: 215-21.  
<http://amedeo.com/lit.php?id=9461196>
8. Grabar S, Pradier C, Le Corfec E, et al. Factors associated with clinical and virological failure in patients receiving a triple therapy including a protease inhibitor. *AIDS* 2000, 14:141-9.  
<http://amedeo.com/lit.php?id=10708284>
9. Hoffmann C, Chow KU, Wolf E, et al. HIV-associated Hodgkin's Disease in the era of HAART - is there an improvement in survival? Abstract 504, DGHO München 2002.
10. Hogg RS, Yip B, Chan KJ, et al. Rates of disease progression by baseline CD4 cell count and viral load after initiating triple-drug therapy. *JAMA* 2001, 286:2568-77. Originalarbeit:  
<http://jama.ama-assn.org/issues/v286n20/ffull/joc10361.html>
11. Kaplan JE, Hanson DL, Jones JL, Dworkin MS. Viral load as an independent risk factor for opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents. *AIDS* 2001, 15:1831-6.  
<http://amedeo.com/lit.php?id=11579245>

12. Kaufmann G, Perrin L, Pantaleo G. CD4 T-lymphocyte recovery in individuals with advanced HIV-1 infection receiving potent antiretroviral therapy for 4 years: The Swiss HIV Cohort Study. Abstract LB4, 9th CROI 2002, Seattle, USA. <http://www.retroconference.org//2002/Abstract/14064.htm>
13. Lange CG, Valdez H, Medvik K, Asaad R, Lederman MM. CD4+ Tlymphocyte nadir and the effect of highly active antiretroviral therapy on phenotypic and functional immune restoration in HIV-1 infection. *Clin Immunol* 2002, 102:154-61. <http://amedeo.com/lit.php?id=11846457>
14. Le Moing V, Chene G, Carrieri MP, et al. Predictors of virological rebound in HIV-1-infected patients initiating a protease inhibitor-containing regimen. *AIDS* 2002, 16:21-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=11741159>
15. Ledergerber B, Egger M, Opravil M, et al. Clinical progression and virological failure on highly active antiretroviral therapy in HIV-1 patients: a prospective cohort study. *Swiss HIV Cohort Study. Lancet* 1999, 353:863-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=10093977>
16. Lederman MM. Immune restoration and CD4+ T-cell function with antiretroviral therapies. *AIDS* 2001, Suppl 2:S11-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=11424971>
17. Lyles RH, Munoz A, Yamashita TE, et al. Natural history of HIV type 1 viremia after seroconversion and proximal to AIDS in a large cohort of homosexual men. *J Infect Dis* 2000, 181:872-880. <http://amedeo.com/lit.php?id=10720507>.
18. Mellors JW, Munoz AM, Giorgi JV, et al. Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. *Ann Intern Med.* 1997, 126:946-954. <http://amedeo.com/lit.php?id=9182471>.
19. Miller V, Staszewski S, Sabin C, et al. CD4 lymphocyte count as a predictor of the duration of HAART-induced suppression of HIV load. *J Infect Dis* 1999, 180:530-3. <http://amedeo.com/lit.php?id=10395876>
20. Mocroft A, Devereux H, Kinloch-de-Loes S, et al. Immunological, virological and clinical response to highly active antiretroviral therapy treatment regimens in a complete clinic population. *AIDS* 2000, 14:1545-1552.
21. Mocroft A, Gill MJ, Davidson W, Phillips AN. Predictors of a viral response and subsequent virological treatment failure in patients with HIV starting a protease inhibitor. *AIDS* 1998, 12:2161-2167.
22. Opravil M, Ledergerber B, Furrer H, et al. Clinical efficacy of early initiation of HAART in patients with asymptomatic HIV infection and CD4 cell count > 350 x 10(6)/l. *AIDS* 2002, 16:1371-81. <http://amedeo.com/lit.php?id=12131214>
23. Pezzotti P, Pappagallo M, Phillips AN, et al. Response to HAART

- according to duration of HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001, 26:473-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=11391168>
24. Phillips AN, Staszewski S, Weber R, et al. HIV viral load response to ART according to the baseline CD4 cell count and viral load. *JAMA* 2001,286:2560-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=11722270>
  25. Piketty C, Castiel P, Belec L, et al. Discrepant responses to triple combination antiretroviral therapy in advanced HIV disease. *AIDS* 1998,12:745-50. <http://amedeo.com/lit.php?id=9619806>
  26. Powderly WG, Saag MS, Chapman S, Yu G, Quart B, Clendenin NJ. Predictors of optimal virological response to potent antiretroviral therapy. *AIDS* 1999,13:1873-1880.
  27. Powderly WG. Long-term exposure to lifelong therapies. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002, 29 Suppl 1: S28-40. <http://amedeo.com/lit.php?id=11832699>
  28. Renaud M, Katlama C, Mallet A, et al. Determinants of paradoxical CD4 cell reconstitution after protease inhibitor-containing antiretroviral regimen. *AIDS* 1999, 13:669-76. <http://amedeo.com/lit.php?id=10397561>
  29. Skowron G, Street JC, Obee EM. Baseline CD4+ cell count, not viral load, correlates with virologic suppression induced by potent antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001, 28: 313-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=11707666>
  30. Staszewski S, Morales-Ramirez J, Tashima KT, et al. Efavirenz plus zidovudine and lamivudine, efavirenz plus indinavir, and indinavir plus zidovudine and lamivudine in the treatment of HIV-1 infection in adults. *N Engl J Med* 1999, 341:1865-1873.
  31. Sterling TR, Chaisson RE, Moore RD. HIV-1 RNA, CD4 T-lymphocytes, and clinical response to HAART. *AIDS* 2001, 15:2251-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=11698698>
  32. Tortajada C, Garcia F, Plana M, Gallart T, Maleno MJ, Miro JM et al. Comparison of T-cell subsets' reconstitution after 12 months of highly active antiretroviral therapy initiated during early versus advanced states of HIV disease. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000, 25: 296-305. <http://amedeo.com/lit.php?id=11114829>
  33. Wit FW, van Leeuwen R, Weverling GJ. et al. Outcome and predictors of failure of HAART: One-year follow-up of a cohort of HIV type 1-infected persons. *J Inf Dis* 1999, 179: 790-798. <http://amedeo.com/lit.php?id=10068573>
  34. Yamashita TE, Phair JP, Munoz A, et al. Immunologic and virologic response to HAART in the Multicenter AIDS Cohort Study. *AIDS* 2001, 15:735-46. <http://amedeo.com/lit.php?id=11371688>
  35. Yeni PG, Hammer SM, Carpenter CC, et al. Antiretroviral treatment for adult HIV infection in 2002: updated recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. *JAMA* 2002, 288: 222-35. <http://amedeo.com/lit.php?id=12095387>.

## 5. Come iniziare una terapia antiretrovirale

Christian Hoffmann

### *Approccio pratico al primo regime terapeutico. Regole importanti.*

Il più comune regime iniziale consiste in due analoghi nucleosidici combinati sia con un PI (possibilmente boosterizzato), sia con un NNRTI od un terzo analogo nucleosidico. Nessuna combinazione si è dimostrata chiaramente superiore ad un'altra, ed in una metanalisi di 23 studi clinici su 3257 pazienti, gli effetti immunologici e virologici sono risultati comparabili per la maggior parte dei regimi. Sempre in questo studio, un fattore importante è stato semplicemente il numero delle compresse assunte: meno compresse sono meglio (Bartlett et al. 2001). La scelta del regime deve tener conto delle necessità individuali del paziente, della compliance, delle patologie e terapie concomitanti. Tuttavia, non sempre la terapia più semplice è la migliore. **I dieci punti importanti** da considerare per un regime iniziale sono:

1. Il primo "colpo" deve essere un buon "colpo"; la carica virale deve diminuire e risultare non rilevabile in 3-6 mesi.
2. Il regime iniziale deve idealmente prevedere non più di due somministrazioni giornaliere
3. Se vi sono problemi di compliance deve essere preso in considerazione un regime "once-daily" (anche se i dati a questo proposito sono ancora limitati)
4. Un regime iniziale non deve comprendere tutte e tre

le classi, allo scopo di salvaguardare future opzioni terapeutiche.

5. Bisogna cercare di evitare farmaci le cui tossicità posano sovrapporsi; inoltre, più farmaci allergenici non dovrebbero essere dati in una sola volta.
6. Ciascun paziente dovrebbe prendere la HAART che è in grado di assumere!
7. Non insistere su combinazioni teoricamente superiori, se la realtà ci spinge verso un'altra decisione.
8. Tutti i farmaci dovrebbero essere iniziati nello stesso giorno.
9. Tutti i pazienti dovrebbero essere incoraggiati a partecipare a studi clinici!
10. I vantaggi e gli svantaggi delle differenti combinazioni dovrebbero essere discussi con il paziente; per questo deve essere garantito un tempo sufficiente.

### *Che cosa bisogna chiarire prima d'iniziare una HAART?*

#### **Il problema del numero di somministrazioni**

Può veramente un paziente prendere farmaci due, tre o persino quattro volte al giorno? È realistico in considerazione della sua situazione professionale o sociale? Se siamo in dubbio un regime più semplice è preferibile e, presumibilmente, più efficace. Non ci si può aspettare, per esempio, che pazienti tossicodipendenti possano prendere da dieci a dodici compresse al giorno per molti anni, seguendo rigidamente un protocollo. Tuttavia, anche questi pazienti necessitano di trattamento e sono in corso studi con combinazioni che permettono la monosomministrazione giornaliera. Nei tossicodipendenti, regimi di monosomministrazione giornaliera direttamente osservata (DOT), sono risultati estremamente efficaci (Haberl et al. 1998, Proenca et al. 2000, Conway et al. 2002). Per molti pazienti il numero delle compresse, o la

necessità di assumerle con il cibo, sono fattori decisivi. Nei regimi iniziali raccomandati il numero di compresse varia da 2 a 16 al giorno. Molte persone trovano inaccettabile il fatto di dover prendere delle pillole ad orari fissi o a stomaco vuoto oppure con cibo ricco di grassi. Oggi i pazienti sono molto più esigenti rispetto a tre o quattro anni fa, ed è giusto che sia così! Persino la grandezza delle compresse o delle capsule può essere un problema per alcuni. Bisogna pertanto discutere a fondo di tutti questi problemi prima d'iniziare una terapia antiretrovirale.

### Malattie concomitanti

Prima d'iniziare la terapia ogni paziente deve essere accuratamente interrogato ed esaminato alla ricerca di possibili malattie concomitanti. In particolare, devono essere prese in seria considerazione le epatiti croniche. Il rischio di una grave epatotossicità da nevirapina o da

*Tabella 5.1: malattie concomitanti che richiedono precauzioni con farmaci specifici. Non si tratta, tuttavia, di controindicazioni assolute.*

Patologia	Attenzione con
Epatite C attiva	Nevirapina, PI boosterizzati
Epatite B attiva	Nevirapina, PI boosterizzati (per contro: lamivudina e tenofovir sembrano avere effetti benefici)
Anemia	Zidovudina, possibile anche lamivudina
Polineuropatia	Stavudina, zalcitabina, didanosina
Patologia renale	Indinavir, possibile anche tenofovir
Diabete mellito	PI (specialmente pazienti con diabete non insulino dipendente rischiano di acquisire un diabete insulino dipendente)
Ipertensione arteriosa	Indinavir
Infarto miocardico	PI (potenziale beneficio: nevirapina)
Psicosi, altre patologie del SNC	Efavirenz
Diarrea cronica	Nelfinavir, altri PI
Tossicodipendenza, terapia sostitutiva	No NNRTI, no ritonavir

ritonavir è più elevato in questi pazienti (Den Bricker et al. 2000, Martinez et al. 2001, Saves et al. 1999, Sulkowski et al. 2000 + 2002). Devono comunque essere considerate anche altre patologie (*tabella 5.1*).

### **Interazioni con altri farmaci**

Le interazioni farmacologiche sono importanti nella scelta dei regimi terapeutici HAART. Mentre le interazioni tra i farmaci antiretrovirali sono relativamente ben conosciute, le interazioni con altre molecole, possibilmente assunte nello stesso momento, sono molto meno ben definite. L'urgente necessità di una maggiore ricerca in questo campo, è stata recentemente dimostrata in uno studio nel quale era stata indagata la possibile interazione della HAART con le statine. In volontari sani, la misura di livelli plasmatici della simvastatina ha mostrato un aumento del 3059%, dopo la concomitante somministrazione di ritonavir o saquinavir (Fichenbaum et al. 2002). Molti farmaci andrebbero dunque accuratamente evitati in associazione con determinati antiretrovirali, dal momento che possono verificarsi delle reazioni imprevedibili. Tra questi sono inclusi alcuni contraccettivi. Se si debbono somministrare farmaci mielotossici (ganciclovir!), bisogna porre attenzione alla zidovudina. Pazienti che assumono aciclovir, possono manifestare problemi renali da indinavir in maniera più significativa (Herman et al. 2001). Può essere un problema la somministrazione di warfarin: il ritonavir ne abbassa i livelli plasmatici in maniera significativa (Libre et al. 2002). Altre possibili interazioni si osservano con farmaci per l'emicrania e con i procinetici intestinali ed i sedativi. Non è possibile, tuttavia, discutere in questa sede di ogni sostanza. Molte possibili interazioni sono descritte in altri capitoli. In casi singoli, bisogna controllare il foglio illustrativo del farmaco. Se un farmaco è già assunto dal paziente, l'inizio della HAART rappresenterà una buona occasione per

rivalutarne l'effettiva necessità. Stupefacenti o alcol possono inoltre interagire con la HAART. Per coloro che si trovano in programmi sostituitivi, la quota di metadone può essere significativamente incrementata da certi farmaci antiretrovirali quali nevirapina ed efavirenz. In misura minore, questo è anche vero per ritonavir e nelfinavir. Sono stati descritti alcuni decessi dopo la contemporanea somministrazione di ritonavir ed anfetamine, ecstasy e acido gamma idrossibutirrico (GHB, Samsonit® o "ecstasy liquido", Hales et al. 2000, Harrington et al. 1999). Il ritonavir, in particolare, può inibire il metabolismo di vari farmaci quali le anfetamine, le chetamine o l'LSD (vedere l'eccellente revisione in: Antoniu e Tseng 2002). I clinici ed i pazienti devono essere coscienti che è necessario avere una franca discussione sull'uso dei diversi farmaci prima d'iniziare la HAART. Marijuana e THC sembrano avere un basso potenziale d'interazione (Kosel et al. 2002).

### *Quali classi di farmaci devono essere utilizzati?*

La maggior parte delle combinazioni attualmente usate come regime iniziale comprendono due analoghi nucleosidici in associazione ad un PI o ad un NNRTI o ad un terzo analogo nucleosidico. Ogni altra combinazione è sperimentale e non giustificata nel contesto del normale uso clinico. I vantaggi ed i problemi di queste tre strategie sono evidenziati nella tabella sottostante.

### **Due analoghi nucleosidici più un PI**

Solo la combinazione di due nucleosidici più un inibitore della proteasi è sostenuta da dati di studi randomizzati con *endpoints* clinici. (Hammer et al. 1997, Cameron et al. 1998, Stellbrink, 2000). Ancora più importante, i dati di queste associazioni sono disponibili su un periodo di tempo più lungo rispetto alle altre combinazioni. Questi regimi, tuttavia, impongono al paziente un carico di compresse molto elevato ed effetti secondari relativamente



frequenti, che rendono l'aderenza problematica. Anche i dati relativi all'efficacia immunologica sono consistenti (Kaufmann et al. 2000), aspetto non ancora dimostrato in modo definitivo per NNRTI e gli analoghi nucleosidici.

### **Due analoghi nucleosidici più un NNRTI**

Gli NNRTI hanno un'efficacia uguale, se non addirittura superiore, sui marcatori surrogati rispetto alle combinazioni contenenti PI. Efavirenz si è dimostrato più efficace d'indinavir nello Studio 006, randomizzato, in doppio cieco (Staszewski et al. 1999). Tuttavia, in questo studio è stato osservato un elevato numero di *drop-out*, fatto che ha potuto contribuire a determinare la migliore performance di efavirenz. In un'analisi di coorte, efavirenz è risultato virologicamente, ma non immunologicamente o clinicamente superiore ai PI (Friedl et al. 2001). Nello studio ACTG 384, efavirenz è risultato superiore a nelfinavir. Nello studio spagnolo COMBINE, in aperto e randomizzato, è stata rilevata una tendenza in favore di nevirapina rispetto a nelfinavir, ma la differenza non è risultata statisticamente significativa (Podzamczak et al. 2002). Nello studio Atlantic, non sono emerse differenze tra nevirapina ed indinavir. I vantaggi dei regimi comprendenti NNRTI sono, soprattutto, il basso numero di compresse e la buona tollerabilità. Tuttavia, a differenza degli inibitori della proteasi, non sono disponibili dati con *endpoints* clinici. Mancano anche dati a lungo termine su pazienti gravemente immunodepressi. Uno svantaggio delle combinazioni comprendenti NNRTI è il rapido sviluppo di resistenza crociata di classe.

### **Tre analoghi nucleosidici**

AZT+3TC+Abacavir (Trizivir®) è la combinazione a tre nucleosidici più largamente studiata ed è disponibile in un'unica compressa. Almeno due studi hanno dimostrato che in pazienti con un'alta carica virale (>100000/ml)

**Tabella 5.2:** associazioni tra classi di farmaci: vantaggi e svantaggi

2 NRTI +PI	2 NRTI +NNRTI	3NRTI
↑ disponibilità di una mole di dati con endpoints clinici in pazienti con severa compromissione immunitaria	↑ equivalente, forse persino meglio dei PI nella soppressione della carica virale	↑ bassissimo numero di compresse, facile da assumere
↑ disponibilità di dati a lungo termine	↑ basso numero di compresse, possibile monosomministrazione giornaliera	↑ disponibilità di molte opzioni
↑ alta barriera genetica per la resistenza (sono necessarie diverse mutazioni)	↑ risparmio di PI	↑ poche interazioni
↓ alto numero di compresse, dosaggio poco flessibile	↓ efficacia clinica non provata (studi effettuati tramite marcatori surrogati)	↓ probabilmente combinazione meno potente (specialmente con cariche virali più elevate)
↓ frequenti interazioni farmacologiche	↓ non disponibilità di dati in pazienti con avanzata immunocompromissione	↓ non disponibilità di dati a lungo termine e di endpoints clinici
↓ alcune cross resistenze tra PI determinano limitate opzioni terapeutiche	↓ rapida insorgenza di resistenza completa di classe	
↓ tossicità a lungo termine, lipodistrofia, dislipidemie	↓ necessità di uno stretto monitoraggio iniziale (spec. per nevirapina), frequenti reazioni d'ipersensibilità	

l'efficacia è inferiore rispetto alle combinazioni comprendenti gli inibitori delle proteasi (Staszewski et al. 2001, Vibhagool et al. 2001). Questa tripla combinazione sembra pertanto leggermente meno potente. Sono stati pubblicati dati su altre triple combinazioni di nucleosidi-

ci. Lo studio Atlantic fornisce estesi dati controllati su d4T+ddi+3TC ed esistono anche studi con AZT+ddi+3TC (Lafeuillade et al. 1997). Il nostro gruppo ha una buona esperienza con d4T+ddi+abacavir (Hoffmann et al. 2000). Nel trial randomizzato CLASS, anche la combinazione di d4T+3TC+abacavir si è dimostrata efficace (Bartlet et al. 2002). In aggiunta ad un ridotto rischio d'interazioni farmacologiche, un regime a tre nucleosidici ha anche il vantaggio di un basso numero di compresse e consente il risparmio di NNRTI e PI per eventuali successivi trattamenti.

Studi che confrontano queste tre differenti strategie iniziali sono rari. Comprensibilmente le compagnie farmaceutiche hanno uno scarso interesse a sponsorizzare studi che possano eventualmente dimostrare l'inferiorità di uno dei loro prodotti. Questi studi sono pertanto, di solito, condotti in maniera indipendente, ma risultano lenti e, qualche volta, non ben monitorizzati.

**Studio Atlantic:** 298 pazienti sono stati randomizzati in aperto a ricevere d4T+ddi+3TC *versus* d4T+ddi+nevirapina *versus* d4T+ddi+indinavir (Squires et al. 2000). Dopo 48 settimane, rispettivamente il 49%, 49% e 40% dei pazienti hanno raggiunto una carica virale <50 copie/ml nell'analisi *intention to treat* (ITT). Nell'analisi *on treatment* (OT), si è avuta una differenza significativa a favore di indinavir su 3TC, una tendenza a favore di nevirapina su 3TC e nessuna differenza tra nevirapina e indinavir. Per le alte cariche virali basali, l'analisi ITT mostrava una carica virale inferiore ai limiti di rilevazione, rispettivamente nel 48%, 28% e 26%. Queste differenze non sono significative. Il disegno dello studio non è stato in grado di rilevare altre differenze.

**ACTG 384:** Questo studio intendeva chiarire alcuni aspetti d'importante rilevanza clinica: un regime a quattro far-

maci è meglio di uno a tre? I regimi contenenti PI sono superiori a quelli con NNRTI? Vi sono differenze tra d4T+ddi e AZT+3TC come associazione nucleosidica di base? Un totale di 980 pazienti sono stati randomizzati in sei braccia (Robbins et al. 2002, Shafer et al. 2002): AZT+3TC o d4T+ddi combinati con efavirenz o nelfinavir o con efavirenz+nelfinavir. Gli analoghi nucleosidici erano somministrati in doppio cieco, mentre gli altri farmaci in aperto. I dati preliminari dopo un follow up medio di 28 mesi (con un relativamente alto numero di *drop out*), sono molto interessanti ma confondenti. AZT+3TC sono risultati più efficaci di d4T+ddi, ma solo in combinazione con efavirenz e non con nelfinavir. Per contro, efavirenz è risultato superiore a nelfinavir ma solo in combinazione con AZT+3TC. I regimi a quattro farmaci sono sempre risultati superiori, tranne che nei confronti del singolo, più efficace regime HAART: AZT+3TC+efavirenz.

In questo braccio, tuttavia, si è osservata un'interruzione precoce in un alto numero di pazienti. La tossicità da d4T+ddi è risultata maggiore che con AZT+3TC.

**Studio CLASS:** in questo studio come base nucleosidica si è scelto ABC+3TC, in associazione ad amprenavir/ritonavir, efavirenz e stavudina. I dati delle prime 48 settimane sono disponibili per 297 pazienti (Bartlett et al. 2002). La viremia, valutata con un test con livello di rilevazione di 400 copie/ml, non ha evidenziato differenze. Usando, invece, un test ultrasensibile è stata dimostrata una differenza significativa a favore degli NNRTI. Anche nel sottogruppo di pazienti con carica virale >100000 copie/ml, i risultati ottenuti in pazienti che ricevevano NNRTI, sono risultati superiori. Interessante il fatto che non sono state rilevate differenze tra gli altri due bracci (regimi boosterizzati di PI *versus* tre nucleosidici), sebbene la percentuale di fallimento virologico appaia relativamente alta nel

braccio con triplice associazione di nucleosidici.

**INITIO:** si tratta di uno studio internazionale di quasi 1000 pazienti, per i quali sono stati usati diversi approcci, in uno studio randomizzato in aperto. I bracci di trattamento sono: d4T+ddi più efavirenz o nelfinavir o nelfinavir+efavirenz. La seconda linea è anch'essa predeterminata. I primi risultati di questo studio, che si prolungherà per diversi anni, sono previsti per il 2003. Lo svantaggio di questo studio è che i regimi terapeutici in studio sono divenuti in parte datati e, di conseguenza, probabilmente, vi sarà una alta percentuale di *drop out*.

Maggiori informazioni si possono trovare sul sito internet: <http://hiv.net/link.php?id=165>)

### *Regimi iniziali raccomandati*

Le possibili combinazioni iniziali di antiretrovirali, sono riassunte nella *tabella 5.3*

*Tabella 5.3: farmaci antiretrovirali raccomandati per il trattamento iniziale dell'infezione da HIV\**

Raccomandazioni	Colonna A	Colonna B
Fortemente raccomandati	Efavirenz Nevirapina Nelfinavir Ritonavir/ indinavir Ritonavir/ lopinavir Ritonavir/ saquinavir	Zidoudina più lamivudina Stavudina più lamivudina Zidovudina più didanosina
Raccomandati come alternative	Abacavir** Indinavir	Didanosina più lamivudina (stavudina più didanosina)

\* Combinazione delle linee guida US, britanniche e tedesche. Per dettagli sulle linee guida americane vedere "Guidelines for Using Antiretroviral Agent Among HIV-Infected Adult and Adolescent", MMWR 51 (RR07), <http://hiv.net/link.php?id=214>; per per linee guida britanniche, vedere <http://hiv.net/link.php?id=217>

\*\* Non esistono dati sufficienti sull'uso di abacavir oltre la sua combinazione fissa in Trizivir®

Da notare che molte altre combinazioni sono comunque possibili. Possono essere, tuttavia, accettabili in casi individuali o in protocolli di studio, ma raccomandazioni generali sul loro uso non possono essere date.

Attualmente, non possono essere accettati come terapia iniziale: ritonavir a dosaggio pieno (a causa degli effetti collaterali); amprenavir e saquinavir non boosterizzati (alto numero di compresse). Delavirdina e tenofovir non sono commercializzati per una terapia iniziale. Inoltre, non sussistono ancora sufficienti dati sull'uso di abacavir oltre la sua combinazione fissa in Trizivir®

### *Terapie iniziali efficaci*

#### **AZT+3TC più nevirapina o efavirenz**

Si tratta di combinazioni semplici ed efficaci che hanno successo anche quando confrontate con regimi comprendenti PI (Studio 006, COMBINE, ACTG 384). Inizialmente, si possono avere diarrea od allergie associate agli NNRTI. È necessario un opportuno monitoraggio dei possibili effetti a carico del sistema nervoso centrale con efavirenz. Un volta che è stata superata la prima settimana senza complicazioni, queste combinazioni possono spesso essere continuate per molti anni senza problemi di rilievo. Nonostante che negli studi che hanno portato alla commercializzazione di Combivir® non si siano osservate differenze in termini di tossicità (Eron et al. 2000), nella nostra esperienza abbiamo potuto verificare come la dose di 300 mg di zidovudina possa risultare troppo elevata per alcuni pazienti e determinare anemia. In questi casi, si può tentare con una prescrizione separata di AZT+3TC, abbassando la dose di AZT a 250 mg. Non bisogna, infatti, sostituire sempre immediatamente la zidovudina!

#### **AZT+3TC+ABC**

Si tratta della combinazione più semplice in termini di numero di compresse. Due compresse di Trizivir® al giorno

sono difficili da battere! È un regime da considerarsi non solo nei pazienti con difficoltà di compliance, ma anche in quelli con una lunga lista di altri farmaci da assumere ed un alto rischio per interazioni farmacologiche (terapia per tubercolosi e anti MAC, warfarin). La combinazione è di solito ben tollerata, anche se è necessario un intenso *counselling* per il rischio di sindrome da ipersensibilità associata ad abacavir. Solo recentemente, tuttavia, è stato descritto un caso di sindrome di Stevens Johnson (Bossi et al. 2002). In relazione alla dose di zidovudina, quanto detto per Combivir® si applica a Trizivir® (300 mg di zidovudina possono essere troppi per alcuni pazienti). Uno svantaggio di questo regime è che non sembra essere virologicamente potente come altre combinazioni. Nello studio CNAAB 3005, il regime AZT+3TC+ABC è stato confrontato, in doppio cieco, con AZT+3TC+indinavir. Sebbene a distanza di un anno la stessa percentuale di pazienti avesse raggiunto la soglia < 400 cp/ml, ad una analisi più accurata si sono evidenziate delle differenze importanti. Dei pazienti con >100000 copie/ml al basale, soltanto il 31% *versus* il 45% raggiungeva una carica virale al di sotto delle 50 copie/ml. Si trattava, però, appunto di uno studio in doppio cieco (tutti assumevano in totale 16 compresse al giorno, distribuite in tre dosi): non si è avuto, quindi, l'effetto positivo di una migliorata compliance con Trizivir® (Staszewski et al. 2001).

Nello studio CNA 3014, randomizzato, in aperto, l'inferiorità del braccio con abacavir non è stata così evidente (Vibhagool et al. 2001). Tuttavia, generalmente evitiamo di usare questa combinazione come trattamento iniziale nei casi in cui vi sia una carica virale molto alta e un'immunosoppressione significativa, a parte le eccezioni menzionate sopra. Alcuni clinici rifiutano in modo assoluto questa combinazione: la loro convinzione si basa soprattutto sui nuovi dati dello studio ACTG A5095 che confronta AZT+3TC+abacavir con AZT+3TC+efavirenz e

AZT+3TC+abacavir+efavirenz. Lo studio dimostra che il fallimento virologico è significativamente più probabile nel braccio AZT+3TC+abacavir.

### **AZT+ddi più nevirapina o efavirenz**

Per la combinazione AZT+ddi sono disponibili maggiori dati con nevirapina che con efavirenz. AZT+ddi+nevirapina è probabilmente la più vecchia combinazione della HAART. Era stata, infatti, testata tra il 1993 ed il 1996 nello studio ACTG 193A. In questo caso, si era dimostrata superiore nei pazienti con malattia avanzata (<50 CD4+ cell/µl), se comparata con mono o duplice terapia, relativamente sia alla sopravvivenza che alla progressione della malattia (anche se non significativa per quest'ultima; Henry et al. 1998). AZT+ddi+nevirapina è stata studiata anche nello studio INCAS e nell'ACTG 241 (Raboud et al. 1999, D'Aquila et al. 1996). Nello studio INCAS, AZT+ddi+nevirapina avevano determinato una diminuzione della carica virale sotto il livello di 20 copie nel 51% dei pazienti, dopo un anno, rispetto al 12% di quelli con AZT+ddi e lo 0% con AZT+nevirapina. Il tasso di progressione clinica era rispettivamente del 12%, 25% e 23% (non significativa,  $p=0,08$ ).

Nello studio ACTG 241 (AZT+ddi+nevirapina *versus* AZT+ddi da soli), infine, non è stata dimostrata alcuna tendenza in favore della triplice combinazione. Lo studio, tuttavia, non aveva sufficiente potenza statistica per dimostrare eventuali differenze.

### **d4T+3TC più nevirapina o efavirenz**

La base nucleosidica d4T+3TC è utile se vi sono problemi con l'ematopoiesi (anemia, leucopenia o trombocitopenia), o se questi sono ritenuti probabili. È adatta ai pazienti che ricevono una chemioterapia o il ganciclovir. Deve essere tenuta in considerazione la possibilità di neuropatia da d4T. L'efficacia antiretrovirale sembra essere buona; nello studio australiano OzCombo2, d4T+3TC in



combinazione con nevirapina sono risultati efficaci come d4T+ddi o AZT+3TC (French et al. 2002),

### **d4T+ddi più nevirapina o efavirenz**

Potrebbe diventare un'importante opzione per la terapia *once daily*, dopo la commercializzazione di d4T XR. Lo studio spagnolo Scan ha dimostrato che la combinazione d4T+ddi+nevirapina è efficace con didanosina e nevirapina in monosomministrazione giornaliera (Garcia et al. 2000). Nello studio australiano OzCombo2 d4T+ddi, in combinazione con nevirapina, sono risultati efficaci come d4T+3TC o AZT+3TC (French et al. 2002).

### **Due analoghi nucleosidici più saquinavir/ritonavir**

La combinazione AZT+ddC+saquinavir-HGC è stata la prima combinazione con inibitori della proteasi per la quale è stato dimostrato un beneficio in termini di sopravvivenza in uno studio randomizzato, di fatto il più largo studio randomizzato su HIV fino ad oggi (Stellbrink et al. 2002). Attualmente, tuttavia, saquinavir è generalmente prescritto nella forma boosterizzata in combinazione con altri analoghi nucleosidici. Senza ritonavir il numero di compresse è troppo elevato e la biodisponibilità di saquinavir è troppo bassa. Le capsule *soft gel* sembrano migliorare l'efficacia (Mitsuysu 1998), ma richiedono comunque un alto numero di compresse. La combinazione di 1000 mg di saquinavir + 100 mg di ritonavir, due volte al giorno, è stata recentemente approvata dalla FDA.

### **Due analoghi nucleosidici più lopinavir/ritonavir (LPV/r)**

Questa combinazione è diventata molto popolare. Nel primo ampio studio effettuato, la carica virale ad un anno, in circa l'80% dei pazienti trattati con lopinavir/ritonavir più d4T+3TC è risultata essere al di sotto delle 50 copie/ml (Murphy et al. 2001). Questo risultato è ottenibile anche con altri regimi. Tuttavia, in combinazione con d4T+3TC, lopinavir/ritonavir sembra superiore a nelfina-

vir, come dimostrato in uno studio randomizzato, in doppio cieco. A 48 settimane, il 67% *versus* 52% dei pazienti aveva una carica virale al di sotto delle 50 copie/ml (Walmsley et al. 2002). Rimane da verificare se questo farmaco sia realmente più efficace rispetto ad altri inibitori della proteasi boosterizzati. Si spera che i dati dallo studio MaxCmin2 chiariscano questo aspetto.

### **Due analoghi nucleosidici più indinavir/ritonavir**

I regimi HAART con indinavir sono tra quelli più estesamente sperimentati. La loro efficacia è stata provata in numerosi studi. E vi è almeno uno studio con endpoint clinici (Hammer et al. 1997). Nello studio AVANTI2, in doppio cieco, il 46% dei pazienti con AZT+3TC+indinavir aveva <20 copie/ml dopo 52 settimane di terapia, rispetto al 4% in AZT+3TC (AVANTI2, 2000). Anche se esiste un numero notevole di dati favorevoli sull'uso non boosterizzato di indinavir in pazienti naive (AVANTI2, STARTI+II, OzCombo1, Merck 035, ACTG 320, CNA 3005), oggi, indinavir non dovrebbe essere più prescritto se non boosterizzato. Le due combinazioni boosterizzate (800/100 e 400/400) sono ben sperimentate. In uno studio non controllato il numero di pazienti con viremia < 500 copie/ml, nell'analisi ITT è stata del 73% dopo 72 settimane (Lichterfeld et al. 2002). La tollerabilità di indinavir/ritonavir può essere problematica. In studi quali il BEST o il NICE, cambiare da indinavir a indinavir/ritonavir ha determinato un leggero aumento sia delle percentuali di *drop out* che degli effetti collaterali (Gatell et al. 2000, Harley et al. 2001, Shulman et al. 2002).

La tollerabilità è probabilmente più bassa rispetto a saquinavir/ritonavir. Quali analoghi nucleosidici devono essere dati insieme a indinavir/ritonavir? Probabilmente non ha molta importanza. Nello studio Start II era stata dimostrata una tendenza a favore di d4T+ddi *versus* AZT+3TC (Eron et al. 2000). Nello studio Start I, d4T+ddi e AZT+3TC erano

risultati pressoché equivalenti (Squires et al. 2000). Un ulteriore studio australiano non ha mostrato alcuna differenza tra d4T+3TC, AZT+3TC e d4T+ddi (Carr et al. 2000).

### **Due analoghi nucleosidici più nelfinavir**

Gli effetti virologici di combinazioni comprendenti nelfinavir sono ben studiate, specialmente in associazione a AZT+3TC. Nello studio registrativo in doppio cieco (Agouron 511), il 55% dei pazienti in nelfinavir aveva una carica virale al di sotto delle 50 copie/ml dopo 28 settimane *versus* il 4% nel gruppo con placebo (Saag et al. 2001). Nello studio AVANTI-3, anch'esso in doppio cieco e randomizzato, l'efficacia virologica di nelfinavir è risultata superiore di circa un logaritmo rispetto al placebo (Gartland 2001). Nello studio COMBINE, nelfinavir è equiparabile a nevirapina, anche se sembra esservi una tendenza in favore di nevirapina (Podczamzer et al. 2002). Nelfinavir, tuttavia, non sembra essere altrettanto efficace come gli inibitori delle proteasi boosterizzati. In una comparazione diretta con lipinavir/r, entrambi in associazione a d4T+3TC, nelfinavir è risultato meno efficace (Walmsley et al. 2002). Combinazioni che contengono nelfinavir comportano un alto numero di compresse e sono condizionate da una spiacevole diarrea. Tali associazioni sono pertanto usate meno frequentemente.

### **Combinazioni future**

Le combinazioni future dovranno essere più efficaci, più semplici e meglio tollerabili. Tuttavia, non ci si può sempre aspettare che vengano sviluppati nuovi farmaci!

Vi sono pertanto tre approcci in studio con i farmaci attualmente disponibili: regimi in monosomministrazione giornaliera, regimi senza analoghi nucleosidici e regimi che utilizzino più di tre farmaci attivi. Questi approcci presumibilmente determineranno importanti cambiamenti nella terapia antiretrovirale nei prossimi due anni.

### **Regimi senza analoghi nucleosidici**

L'aumentata conoscenza della tossicità mitocondriale, ha determinato un lento cambiamento della terapia antiretrovirale. Fino a poco tempo fa, gli analoghi nucleosidici erano considerati una componente essenziale di un regime di terapia antiretrovirale. Questo dogma, oggi, sembra diventato meno assoluto. Queste nuove considerazioni sono supportate da osservazioni come quella derivata da un lungo studio, nel quale i pazienti che ricevevano saquinavir/ritonavir avevano intensificato o meno il loro trattamento con analoghi nucleosidici (Cohen et al. 2002). I dati a cinque anni sono chiari. Vi è significativamente meno lipodistrofia nei pazienti in terapia con soli inibitori della proteasi (anche se si tratta di una HAART atipica). In accordo con l'opinione corrente, la sindrome lipodistrofica sembra essere causata soprattutto dalla combinazione di analoghi nucleosidici con gli inibitori della proteasi. Combinazioni di soli PI (per esempio: saquinavir/lopinavir/r) saranno probabilmente oggetto di numerosi studi nel prossimo futuro. Ad oggi, risultati di studi che hanno utilizzato combinazioni di PI con abacavir, l'analogo nucleosidico dotato probabilmente della minore tossicità mitocondriale, non sono risultati particolarmente impressionanti (Mc Mahon et al. 2001). Nello studio multicentrico EASIER, finalizzato a stabilire se gli analoghi nucleosidici sono necessari, i pazienti che ricevevano indinavir/ritonavir+efavirenz venivano randomizzati a ricevere o meno d4T. I primi risultati, in 74 pazienti, mostrano un'efficacia comparabile sui marcatori surrogati; d4T non ha determinato alcun effetto aggiuntivo (Stek et al. 2002). Nello studio BIKS, pazienti (alcuni di questi già con una certa esperienza di trattamento), hanno ricevuto una combinazione priva di analoghi nucleosidici con lopinavir/r ed efavirenz (Allavena et al. 2002); dati preliminari sembrano indicare l'efficacia di tale approccio.

Ad oggi, tuttavia, terapie prive di analoghi nucleosidici non possono essere raccomandate, almeno per quanto riguarda il trattamento iniziale. Probabilmente diventeranno sempre più importanti in futuro (Joly et al. 2002).

### **Monosomministrazione giornaliera**

Attualmente soltanto quattro farmaci sono registrati per la monosomministrazione giornaliera: didanosina, efavirenz, lamivudina e tenofovir. Altri candidati tra i nucleosidici sono la stavudina, che presto sarà lanciata come capsule a rilascio prolungato, ed abacavir. La nevirapina sembra avere una farmacocinetica favorevole (Van Heeswijk et al. 2000), ed è già stata usata in parecchi studi quali lo SCAN, VIRGO o l'Atlantic alla monodose di 400 mg (Raffi et al. 2000, Felipe et al. 2000). Se i dati dello studio 2NN, attesi per la metà del 2003, non mostreranno dati contrari, la registrazione di nevirapina in dosaggio monogiornaliero potrà avvenire nel prossimo futuro. Che dire degli inibitori della proteasi? Principalmente sono stati indagati dosaggi monogiornalieri di PI boosterizzati (peraltro gli analoghi nucleosidici in queste combinazioni erano ancora somministrati due volte al giorno). Una dose di 1600 mg di saquinavir più 100 mg di ritonavir sembra essere efficace (Kilby et al. 2000, Cardiello et al. 2002). Lo stesso si può dire di indinavir 1200 mg più 400 mg di ritonavir (Hugen et al. 2000). Nello studio M99-056, pazienti *naïve* per trattamenti erano randomizzati, sempre in associazione ad una combinazione base di d4T+3TC, a ricevere lopinavir/r in monosomministrazione giornaliera (1 x 6 capsule) od alla dose usuale di due volte al giorno (2 x 3 capsule). A 48 settimane, non si è dimostrata alcuna differenza sia in termini di successo che di effetti collaterali (Eron et al. 2002). Tutte queste combinazioni boosterizzate hanno in comune, tuttavia, ancora un alto numero di compresse o di capsule (da 6 a 9). Tali trattamenti, pertanto, non avranno probabilmente un grande impatto dal momento che,

presto, sarà disponibile un inibitore registrato per la monosomministrazione giornaliera quale atazanavir. Nei prossimi 12-24 mesi, dunque, avremo a disposizione nuove opzioni terapeutiche per la monosomministrazione giornaliera. I primi studi in pazienti *naïve* sono risultati promettenti (Tabella 5.4).

**Tabella 5.4:** studi "once -daily" in pazienti *naïve* per trattamenti antiretrovirali

	n	Combinazioni	Percentuale <50 copie/ml
Molina 2000	40	ddl +EFV+ emtricitabina	93% dopo 24 settimane
Mole 2001	10	ddl+ 3TC+ IDV 1200/ RTV 400	80% dopo 12 settimane
Maggiolo 2001	75	ddl+ 3TC+ EFV	77% dopo 48 settimane
Skowron 2002	11	ddl+ 3TC+ EFV+ AFV	91% dopo 48 settimane
Rosenbach 2002	25	ABC+ 3TC+ APV 1200/ RTV 300	In corso

I regimi in monosomministrazione giornaliera non saranno prescritti solo come terapia di inizio. Numerosi studi, infatti, stanno valutando la possibilità di semplificazione con questi regimi. I primi dati sembrano dimostrare come tale approccio sembri essere efficace. In uno studio spagnolo, pazienti in HAART stabile (> 6 mesi sotto le 200 copie/ml), sono stati randomizzati a continuare il loro trattamento due volte al giorno o cambiare in un regime di monosomministrazione giornaliero con ddi+TFV+NVP. Tra i 56 pazienti che hanno raggiunto le 24 settimane un solo paziente per ciascun gruppo ha presentato un aumento nella carica virale (Negredo et al. 2002). Nella nostra esperienza clinica un significativo incremento nell'aderenza si ottiene quando si passa dalle tre dosi giornaliere alle due, piuttosto che dalle due ad una. Una recente metanalisi mostra che la compliance dei pazienti in monosomministrazione giornaliera è migliore rispetto a quella

ottenuta con posologie di tre-quattro somministrazioni giornaliere, ma che la differenza rispetto alle due somministrazioni non è significativa (Claxson et al. 2001).

### **Intensificare la terapia con 4-5 antiretrovirali**

Il largo consenso che esiste per l'uso delle triplici combinazioni come terapia iniziale è stato recentemente rinforzato da una metanalisi (Jordan et al. 2002) di 58 studi clinici randomizzati, che mostra come il rischio relativo di progressione della malattia sia dello 0,6 rispetto ad una terapia duplice. Alcuni clinici, tuttavia, stanno verificando se un trattamento più aggressivo possa essere d'aiuto in alcuni pazienti. Il rapido sviluppo di resistenze, che si verifica specialmente nei pazienti con alta carica virale, è motivo di crescente preoccupazione. Un buon numero di medici ha già iniziato a trattare inizialmente con quattro o cinque antiretrovirali, per poi semplificare ad un regime a tre farmaci, una volta che la carica virale è scesa al di sotto dei livelli di rilevazione per alcuni mesi. Questo principio teorico non è stato, tuttavia, ancora validato. Vi sono delle prime indicazioni, da larghi studi randomizzati quali ACTG 384 o CLASS, che certe quadruplici terapie, per esempio, non sono più potenti delle classiche triplici terapie (Shafer et al. 2002, Bartlett et al. 2002). Al contrario, lo studio randomizzato ACTG 388 ha mostrato una differenza. 517 pazienti con un'infezione da HIV relativamente avanzata ( $CD4+ < 200$  cell/ $\mu$ l o con alta carica virale) sono stati randomizzati in tre differenti regimi tutti con una base di due nucleosidici: indinavir *versus* indinavir+efavirenz *versus* una combinazione di due PI, indinavir+nelfinavir. Il risultato più eclatante è stata la superiorità mostrata nel braccio indinavir+efavirenz. Questo studio è uno dei primi di questo genere e dimostra che una quadruplica terapia determina un miglioramento dell'efficacia. Il gruppo con due PI, anch'esso una quadruplica terapia, non ha avuto successo principal-

mente per un aumento degli effetti secondari, piuttosto che per lo sviluppo di resistenza (Fishl et al. 2002). Gli effetti secondari in pazienti *naïve* delle terapie intensificate sono, tuttavia, motivo di preoccupazione. Tali pazienti possono essere scoraggiati dal continuare la terapia sia dall'alto numero di farmaci da assumere che dagli effetti secondari. Rimane tuttora da stabilire se, e con quali farmaci, questi trattamenti intensificati possano essere giustificati. Nondimeno, questa opzione può essere discussa con pazienti ben informati e motivati. Si possono prendere in considerazione trattamenti intensificati soprattutto in pazienti gravemente immunocompromessi, ricoverati per la loro prima patologia definente l'AIDS, che si trovano nella necessità di avere una soppressione virale rapida e più duratura. Nella nostra esperienza anche terapie complicate diventano relativamente tollerate quando, sia il paziente che il medico, sono a conoscenza che il regime terapeutico sarà significativamente ridotto dopo poche settimane.

Nella nostra pratica clinica è risultata essere una buona combinazione AZT+3TC+ABC più un PI boosterizzato quale lopinavir/r.

### *Problemi riscontrati con l'inizio di una terapia antiretrovirale*

Tutte le mono o duplici terapie sono considerate subottimali, specialmente se costituite da analoghi nucleosidici. Anche l'associazione di un analogo nucleosidico più un NNRTI è risultata svantaggiosa nello studio INCAS (Montaner et al. 1998).

Dovrebbero essere inoltre evitate alcune situazioni evidenziate qui sotto.

#### **Combinazioni di analoghi nucleosidici**

I due analoghi timidinici d4T e AZT non dovrebbero essere associati all'interno di uno stesso regime, dal momento che



hanno effetti antagonisti; questo è stato recentemente dimostrato anche *in vivo* (Havir et al. 2000, Pollard et al. 2002). La stessa considerazione vale per i due analoghi citosinici 3TC e ddC. Le associazioni ddl+ddC e d4T+ddC dovrebbero essere evitate per l'aumentato rischio di effetti secondari (polineuropatia). Almeno uno studio, il francese MIKADO, ha dimostrato che la polineuropatia legata a d4T+ddC, in pazienti immunologicamente stabili, non è così frequente come precedentemente riportato (Katlama et al. 1998). Nonostante la combinazione d4T+ddl sia ancora attualmente raccomandata, è necessaria una nuova valutazione, in funzione dei nuovi dati sulla tossicità mitocondriale. Su questo punto vi saranno pertanto nuove discussioni negli anni a venire. Alcuni clinici, attualmente, rifiutano questa combinazione per la terapia iniziale. Oltre alla lipoatrofia, la polineuropatia, l'acidosi lattica e la pancreatite, vi sono recenti segnalazioni di debolezza progressiva di origine neuromuscolare che sono ulteriore causa di preoccupazione.

### Farmaci inadatti

La formulazione non boosterizzata di saquinavir HCG (Invirase®) è attualmente considerata inadatta per i livelli plasmatici troppo bassi ottenibili. Lo studio Euro-SIDA ha dimostrato che i pazienti in saquinavir HCG avevano un rischio di progressione significativamente maggiore di sviluppare AIDS (RR=1,30), rispetto a quelli in indinavir (Kirk et al. 2001). In maniera simile, lo studio randomizzato Master-1 ha dimostrato che saquinavir HCG è significativamente più debole di indinavir (Carosi et al. 2001).

Tuttavia, lo studio SV14604 con saquinavir HCG rimane ad oggi lo studio più ampio condotto con *endpoints* clinici. In associazione ad AZT+ddC ha dimostrato una riduzione di circa il 50% di AIDS, rispetto ad AZT+ddC (Stellbrink et al. 2000). Anche ritonavir come farmaco singolo è inadatto a causa dei suoi pesanti effetti collaterali, quando prescritto

a dosaggio pieno. Saquinavir-SGC (Fortovase®) non dovrebbe essere tenuto in considerazione a causa dell'alto numero di compresse; oggi non ci si può aspettare che un paziente assuma 3 x 6 capsule al giorno. Amprenavir (per il quale vi sono dati relativamente buoni; Goodgame et al. 2000), delavirdina e tenofovir dovrebbero essere esclusi dai regimi iniziali per i quali non sono registrati.

### **Iniziare contemporaneamente con abacavir ed un NNRTI**

Una combinazione con abacavir non dovrebbe comprendere anche un NNRTI. Entrambi possono causare delle reazioni d'ipersensibilità, difficilmente distinguibili l'una dall'altra. Nel caso di abacavir, anche il sospetto di reazione e/o ipersensibilità esclude la possibilità di riutilizzo. Se abacavir e un NNRTI devono necessariamente essere dati insieme in una nuova combinazione, l'inizio della terapia con i due farmaci dovrebbe essere distanziato di almeno 4-6 settimane.

### **Combinazioni di NNRTI**

Si conosce troppo poco circa la combinazione di due NNRTI. Non vi è un valido motivo perché due NNRTI debbano essere dati insieme. Tutti gli NNRTI agiscono in maniera non competitiva sullo stesso sito e, inoltre, tutti possono causare rash. I livelli di efavirenz sembrano abbassati significativamente in combinazione con nevirapina (Veldkmp et al. 2001). Questo è anche vero per delavirdina (Harris 2000). Tuttavia, in un primo studio pilota questa combinazione appare efficace.

Nel quadro di un disegno leggermente confuso sia pazienti *naive* che *experienced* per trattamenti hanno ricevuto una combinazione di NVP 400 mg+EFV 600 mg + ddi 400 mg, tutti in monosomministrazione giornaliera (Maggiolo et al. 2000). Anche in un altro studio questa combinazione si è dimostrata efficace (Jordan et al. 2000). I primi dati dello studio 2NN (The Double Non-Nucleoside Study), tuttavia, mostrano chiaramente che

la combinazione di efavirenz e nevirapina dovrebbe essere evitata.

### **Semplificare una HAART efficace a due farmaci**

Può una triplice terapia essere semplificata a duplice o addirittura a monoterapia? Sin dal 1998 la risposta è stata negativa. A quel tempo tre studi randomizzati erano stati pubblicati e non confermavano la teoria che l'infezione da HIV potesse essere trattata in maniera simile alla leucemia, mediante una fase intensiva d'induzione, seguita da una terapia di mantenimento meno tossica. Nello studio francese Trilège, 279 pazienti in terapia con HAART efficace erano stati randomizzati a tre bracci di differente intensità (Pialoux et al. 1998, Flander et al. 2002). A 18 mesi, 83 pazienti avevano una carica virale > 500 copie/ml (10 in AZT+3TC+IDV; 46 in AZT+3TC e 27 in AZT+IDV). In ogni caso i pazienti in temporanea duplice terapia non avevano apparentemente sviluppato alcun tipo di resistenza maggiore (Deschamps et al. 2000). Una percentuale di pazienti nel gruppo in duplice terapia sono stati poi riportati ai regimi iniziali. E partire con una quadruplica terapia semplificandola ad una duplice? Anche questo approccio è fallito. Nello studio ADAM (Reijers et al. 1998), pazienti che erano stati trattati per parecchi mesi con d4T+3TC più saquinavir e nelfinavir, interrompevano gli analoghi nucleosidici oppure continuavano con quattro farmaci. Un'analisi *ad interim* ha determinato la brusca sospensione dello studio: dopo 12 settimane la carica virale era diventata rilevabile in 9/14 (64%) dei "semplificatori" versus 1/11 (9%) di coloro che continuavano il trattamento!

Il terzo studio, che ha definitivamente distrutto tutte le speranze di questa strategia di induzione/mantenimento, è stato l'ACTG 343, che ha reclutato 316 pazienti con una carica virale <200 copie/ml da oltre due anni. I pazienti erano randomizzati a continuare a ricevere AZT+3TC+IDV o alla semplificazione con AZT+3TC o solo indinavir. Il tasso

di fallimento (carica virale >200 copie/ml) è stato del 23% in entrambi i bracci di mantenimento *versus* solo il 4% di quelli che continuavano la terapia (Havliv et al. 1998).

Per quanto affascinante, questo approccio sembra condannato, almeno in pazienti con alta carica virale al basale. Tuttavia, il caso non è ancora definitivamente chiuso per quanto riguarda le doppie combinazioni di PI. Il loro successo nelle terapie di salvataggio (vedere il capitolo a riguardo), ha suggerito che tali trattamenti potrebbero essere efficaci. Nello studio Prometheus, pazienti *naïve* per PI e d4T (ed in parte completamente *naïve* per ogni trattamento), erano stati randomizzati ad un regime costituito da saquinavir/ritonavir più/meno d4T. Dopo 48 settimane, 88% *versus* 91% dei pazienti, all'analisi *on-treatment*, aveva una carica virale <400 copie/ml. Tuttavia, nei pazienti con un'alta carica virale, anche la strategia con due-PI si è rivelata precaria (Gisolf et al., 2000).

### **Inizio graduale della terapia antiretrovirale**

Tutti i farmaci dovrebbero essere iniziati simultaneamente. Diversi studi hanno valutato l'approccio graduale.

Nello studio Merck 035, era stata dimostrata una differenza altamente significativa tra pazienti che avevano ricevuto tre farmaci contemporaneamente e coloro che erano partiti con soli due farmaci (Gulick et al. 1998).

Lo studio CNA3003 (Ait-Khaled, 2002) fornisce un ulteriore esempio: 173 pazienti *naïve* per trattamenti erano stati randomizzati, in doppio cieco, ad una combinazione di AZT+3TC+ABC *versus* AZT+3TC. Alla 16 settimana i pazienti in duplice terapia potevano cambiare, in aperto, ad AZT+3TC+ABC o aggiungere ulteriori farmaci antiretrovirali se la carica virale era superiore a 400 copie/ml. Alla 16 settimana la carica virale era sotto le 400 copie/ml nel 62% in triplice terapia *versus* il 10% in duplice terapia. Inoltre, nel braccio in duplice terapia 37 pazienti (*versus* 3) avevano sviluppato la mutazione M184V. Sebbene abacavir

rimanesse efficace nella maggior parte dei casi dove era stato aggiunto e le TAMs fossero un'eccezione, questo caso dimostra come le mutazioni si sviluppino rapidamente. Pertanto, iniziare la triplice terapia gradualmente, come a volte avviene per la preoccupazione dei molti effetti collaterali, è sbagliato e pericoloso.

## **Bibliografia**

1. M, Rakik A, Griffin P, et al. Mutations in HIV-1 reverse transcriptase during therapy with abacavir, lamivudine and zidovudine in HIV-1-infected adults with no prior antiretroviral therapy. *Antivir Ther* 2002, 7:43-51. <http://amedeo.com/lit.php?id=12008787>
2. Allavena C, Lafeuillade A, Bentana M, et al. Lopinavir/ritonavir-efavirenz: preliminary assessment of a potent nucleoside-sparing dual antiretroviral regimen. Abstract 5798, XIV International AIDS Conference 2002, Barcelona, Spain.
3. Antoniou T, Tseng AL. Interactions between recreational drugs and antiretroviral agents. *Ann Pharmacother* 2002, 36:1598-613. <http://amedeo.com/lit.php?id=12243611>
4. AVANTI 2. Randomized, double-blind trial to evaluate the efficacy and safety of zidovudine plus lamivudine versus zidovudine plus lamivudine plus indinavir in HIV-infected antiretroviral-naive patients. *AIDS* 2000, 14:367-74. <http://amedeo.com/lit.php?id=10770538>
5. Bartlett JA, DeMasi R, Quinn J, Moxham C, Rousseau F. Overview of the effectiveness of triple combination therapy in antiretroviral-naive HIV-1 infected adults. *AIDS* 2001, 15: 1369-77. <http://amedeo.com/lit.php?id=11504958>
6. Bartlett JA, Johnson J, Herrera G, et al. Abacavir/lamivudine in combination with efavirenz, amprenavir/ritonavir or stavudine: ESS40001(CLASS) preliminary 48 week results. Abstract TuOrB1189, XIV International AIDS Conference 2002, Barcelona, Spain.
7. Bartlett JA, Johnson J, Herrera G, Sosa N, Rodriguez AE, Shaefer MS. Abacavir/lamivudine in combination with efavirenz, amprenavir/ritonavir or stavudine: ESS40001 (CLASS) preliminary 48 week results. Abstract TuOrB1189, XIV International AIDS Conference 2002, Barcelona, Spain.
8. Bossi P, Roujeau JC, Bricaire F, Caumes E. Stevens-Johnson syndrome associated with abacavir therapy. *Clin Infect Dis* 2002,35:902.

9. Cardiello PG, van Heeswijk RP, Hassink EA, et al. Simplifying protease inhibitor therapy with once-daily dosing of saquinavir soft-gelatin cap-sules/ritonavir (1600/100 mg): HIVNAT study. *J AIDS* 2002, 29:464-70. <http://amedeo.com/lit.php?id=11981362>
10. Carosi G, Castelli F, Suter F, et al. Antiviral potency of HAART regimens and clinical success are not strictly coupled in real life conditions: evidence from the MASTER-1 study. *HIV Clin Trials* 2001, 2:399-407. <http://amedeo.com/lit.php?id=11673814>
11. Carr A, Chuah J, Hudson J, et al. A randomised, open-label comparison of three HAART regimens including two nucleoside analogues and indinavir for previously untreated HIV-1 infection: the OzCombo1 study. *AIDS* 2000, 14:1171-80. <http://amedeo.com/lit.php?id=10894281>
12. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther* 2001, 23:1296-310. <http://amedeo.com/lit.php?id=11558866>
13. Cohen C, Shen Y, Rode R, et al. Effect of Nucleoside (NRTI) intensification on prevalence of morphologic abnormalities (moas) at year 5 of ritonavir plus saquinavir therapy in an HIV-infected cohort. Abstract 683, 9th CROI 2002, Seattle, USA.
14. Conway B, Prasad J, Reynolds R, et al. Nevirapine and protease inhibitor-based regimens in a directly observed therapy program for intravenous drug users. Abstract 545, 9th CROI Seattle, USA. <http://63.126.3.84/2002/Abstract/13231.htm>
15. D'Aquila RT, Hughes MD, Johnson VA, et al. Nevirapine, zidovudine, and didanosine compared with zidovudine and didanosine in patients with HIV-1 infection. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1996, 124:1019-30.. <http://amedeo.com/lit.php?id=8633815>
16. Den Brinker M, Wit FW, Wertheim-van Dillen PM, et al. Hepatitis B and C virus co-infection and the risk for hepatotoxicity of HAART in HIV-1 infection. *AIDS* 2000, 14: 2895-902. <http://amedeo.com/lit.php?id=11153671>
17. Descamps D, Flandre P, Calvez V, et al. Mechanisms of virologic failure in previously untreated HIV-infected patients from a trial of induction/maintenance therapy. Trilege. *JAMA* 2000, 283: 205-11. <http://amedeo.com/lit.php?id=10634336>
18. Eron JJ JR, Murphy RL, Peterson D, et al. A comparison of stavudine, didanosine and indinavir with zidovudine, lamivudine and indinavir for the initial treatment of HIV-1 infected individuals: selection of thymidine analog regimen therapy (START II). *AIDS* 2000, 14: 1601-10. <http://amedeo.com/lit.php?id=10983647>
19. Eron JJ, Bernstein B, King M. Once-daily vs twice-daily kaletra (lopinavir/ritonavir) in antiretroviral-naïve HIV+ patients: 48-week follow-up. Abstract 409, 9th CROI 2002, Seattle, USA.

20. Eron JJ, Yetzer ES, Ruane PJ, et al. Efficacy, safety, and adherence with a twice-daily combination lamivudine/zidovudine tablet formulation, plus a protease inhibitor, in HIV infection. *AIDS* 2000, 14: 671-81. <http://amedeo.com/lit.php?id=10807190>
21. Felipe G, Hernando K, Antonia SM, et al. An open randomized study comparing D4T + DDI and nevirapine (qD) vs. D4T+DDI and nevirapine BID in antiretroviral-naive, chronic HIV-1-infected patients in very early stages: Spanish scan study. Final Results. Abstract 1156, XIII International AIDS Conference 2000, Durban, South Africa.
22. Fichtenbaum CJ, Gerber JG, Rosenkranz SL, et al. Pharmacokinetic interactions between protease inhibitors and statins in HIV seronegative volunteers: ACTG Study A5047. *AIDS* 2002, 16:569-77. <http://amedeo.com/lit.php?id=11873000>
23. Fischl M, Ribaud H, Collier C, et al. A randomized trial comparing 2 4drug antiretroviral regimens with a 3-drug regimen in advanced hiv disease. Abstract 41, 9th CROI 2002, Seattle, USA. <http://63.126.3.84/2002/Abstract/12847.htm>
24. Flander P, Raffi F, Descamps D, et al. Final analysis of the Trilege induction-maintenance trial: results at 18 months. *AIDS* 2002, 16:561-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=11872999>
25. Frank I. Once-daily HAART: toward a new treatment paradigm. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002, Suppl 1:10-5. <http://63.126.3.84/2002/Abstract/13596.htm>
26. French M, Amin J, Roth N, et al. Randomized, open-label, comparative trial to evaluate the efficacy and safety of three antiretroviral drug combinations including two nucleoside analogues and nevirapine for previously untreated HIV-1 Infection: the OzCombo 2 study. *HIV Clin Trials* 2002, 3:177-85. <http://amedeo.com/lit.php?id=12032876>
27. Friedl AC, Ledergerber B, Flepp M, et al. Response to first protease inhibitor- and efavirenz-containing antiretroviral combination therapy. The Swiss HIV Cohort Study. *AIDS* 2001, 15: 1793-800. <http://amedeo.com/lit.php?id=11579241>
28. Garcia F, Knobel H, Sambat MA, et al. Comparison of twice-daily stavudine plus once- or twice-daily didanosine and nevirapine in early stages of HIV infection: the scan study. *AIDS* 2000, 14:2485-94. <http://amedeo.com/lit.php?id=11101059>
29. Gartland M. AVANTI 3: a randomized, double-blind trial to compare the efficacy and safety of lamivudine plus zidovudine versus lamivudine plus zidovudine plus nelfinavir in HIV-1-infected antiretroviral-naive patients. *Antivir Ther* 2001, 6:127-34. <http://amedeo.com/lit.php?id=11491417>
30. Gisolf EH, Jurriaans S, Pelgrom J, et al. The effect of treatment

intensification in HIV-infection: a study comparing treatment with ritonavir/saquinavir and ritonavir/saquinavir/stavudine. Prometheus Study Group. *AIDS* 2000, 14:405-13. <http://amedeo.com/lit.php?id=10770543>

31. Goodgame JC, Pottage JC Jr, Jablonowski H, et al. Amprenavir in combination with lamivudine and zidovudine versus lamivudine and zidovudine alone in HIV-1-infected antiretroviral-naive adults. Amprenavir PROAB3001 International Study Team. *Antivir Ther* 2000, 5: 215-25. <http://amedeo.com/lit.php?id=11075942>
32. Gulick RM, Mellors JW, Havlir D, et al. Simultaneous vs sequential initiation of therapy with indinavir, zidovudine, and lamivudine for HIV-1 infection: 100-week follow-up. *JAMA* 1998, 280:35-41.
33. Gulick RM, Mellors JW, Havlir D, et al. Treatment with indinavir, zidovudine, and lamivudine in adults with HIV infection and prior antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 1997, 337: 734-9. <http://amedeocom/lit.php?id=9287228>
34. Haas DW, Arathoon E, Thompson MA, et al. Comparative studies of two-times-daily versus three-times-daily indinavir in combination with zidovudine and lamivudine. *AIDS* 2000, 14: 1973-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=10997402>
35. Haberl A, Gute P, Carlebach A, et al. Once-daily therapy (NVP/DDI/3TC) for the IVDU HIV-1 infected population of the Frankfurt HIV cohort. Abstract 22398, 12th World AIDS Conference 1998, Geneva, Switzerland. Hoffmann, Kamps, et al.
36. Hales G, Roth N, Smith D. Possible fatal interaction between protease inhibitors and methamphetamine. *Antivir Ther* 2000, 5:19.
37. Hammer SM, Squires KE, Hughes MD, et al. A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with HIV infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less. AIDS Clinical Trials Group 320 Study Team. *N Engl J Med* 1997, 337: 725-33. <http://amedeo.com/lit.php?id=9287227>
38. Harrington RD, Woodward JA, Hooton TM, Horn JR. Life-threatening interactions between HIV-1 protease inhibitors and the illicit drugs MDMA and gamma-hydroxybutyrate. *Arch Intern Med* 1999, 159:2221-4.
39. Harris M. Evaluation of the pharmacokinetics of the concurrent administration of two NNRTIs, nevirapine/delavirdine and nevirapine/efavirenz, in patients receiving multi-drug rescue therapy. Abstract 14, 3rd International Workshop on Salvage Therapy for HIV Infection 2000, Chicago, USA.
40. Havlir DV, Marschner IC, Hirsch MS, et al. Maintenance antiretroviral therapies in HIV infected patients with undetectable plasma HIV RNA after triple-drug therapy. ACTG 343 Team. *N Engl J Med* 1998, 339:1261-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=9791141>



41. Havlir DV, Tierney C, Friedland GH, et al. In vivo antagonism with zidovudine plus stavudine combination therapy. *J Infect Dis* 2000, 182:321-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=10882616>
42. Henry K, Erice A, Tierney C, et al. A randomized, controlled, double-blind study comparing the survival benefit of four different reverse transcriptase inhibitor therapies (three-drug, two-drug, and alternating drug) for the treatment of advanced AIDS. ACTG 193A Study Team. *J AIDS Hum Retrovirol* 1998,19:339-49. <http://amedeo.com/lit.php?id=9833742>
43. Herman JS, Ives NJ, Nelson M, et al. Incidence and risk factors for the development of indinavir-associated renal complications. *J Antimicrob Chemother* 2001, 48:355-360.
44. Hoffmann C, Jaegel-Guedes E, Wolf E, et al. PI-sparing in ART-naive HIV+ patients: Efficacy and Tolerability of D4T/DDI plus Efavirenz (EFV) vs D4T/DDI plus Abacavir (ABC). Abstract WePeB4181, XIII International AIDS Conference 2000, Durban, South Africa
45. Hugen PW, Burger DM, ter Hofstede HJ, et al. Dose-finding study of a once-daily indinavir/ritonavir regimen. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000, 25: 236-45. <http://amedeo.com/lit.php?id=11115954>
46. Joly V, Descamps D, Yeni P. NNRTI plus PI combinations in the perspective of nucleoside-sparing or nucleoside-failing antiretroviral regimens. *AIDS Rev* 2002, 4:128-39. <http://amedeo.com/lit.php?id=12416447>
47. Jordan R, Gold L, Cummins C, Hyde C. Systematic review and metaanalysis of evidence for increasing numbers of drugs in anti-retroviral combination therapy. *BMJ* 2002, 324:757. <http://amedeo.com/lit.php?id=11923157>
48. Jordan W, Jefferson R, Yemofio F, et al. Nevirapine (NVP) + efavirenz (EFV) + didanosine (DDI): a very simple, safe, and effective once-daily HIV Medicine regimen. Abstract TuPeB3207, 13th International AIDS Conference 2000, Durban, South Africa.
49. Katlama C, Calves V, Pellegrin JL, et al: MIKADO: Saquinavir soft-gel capsule in combination with D4T/DDC. Abstract 12244, 12th World AIDS Conference 1998, Geneva, Switzerland.
50. Kaufmann D, Pantaleo G, Sudre P, Telenti A. CD4-cell count in HIV-1-infected individuals remaining viraemic with HAART. *Lancet* 1998, 351:723-4.
51. Kilby JM, Sfakianos G, Gizzi N, et al. Safety and pharmacokinetics of once-daily regimens of soft-gel capsule saquinavir plus minidose ritonavir in HIV-negative adults. *Antimicrob Agents Chemother* 2000,44:2672-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=10991842>

52. Kirk O, Mocroft A, Pradier C, et al. Clinical outcome among HIV-infected patients starting saquinavir hard gel compared to ritonavir or indinavir. *AIDS* 2001, 15: 999-1008. <http://amedeo.com/lit.php?id=11399982>
53. Kosel BW, Aweeka FT, Benowitz NL, et al. The effects of cannabinoids on the pharmacokinetics of indinavir and nelfinavir. *AIDS* 2002, 16:543-50. <http://amedeo.com/lit.php?id=11872997>
54. Lichterfeld M, Nischalke HD, Bergmann F, et al. Long-term efficacy and safety of ritonavir/indinavir at 400/400 mg twice a day in combination with two nucleoside reverse transcriptase inhibitors as first line antiretroviral therapy. *HIV Med* 2002, 3:37-43. <http://amedeo.com/lit.php?id=12059949>
55. Libre JM, Romeu J, Lopez E, Sirera G. Severe interaction between ritonavir and acenocoumarol. *Ann Pharmacother* 2002, 36:621-3. 11918509
56. Maggiolo F, Migliorino M, Caprioli S, et al. Once-a-day therapy for HIV infection. Abstract 1167, XIII International AIDS Conference 2000, Durban, South Africa.
57. Maggiolo F, Migliorino M, Maserati R, et al. Virological and immunological responses to a once-a-day antiretroviral regimen with didanosine, lamivudine and efavirenz. *Antivir Ther* 2001, 6: 249-53. <http://amedeo.com/lit.php?id=11878406>
58. Martinez E, Blanco JL, Arnaiz JA, et al. Hepatotoxicity in HIV-1-infected patients receiving nevirapine-containing antiretroviral therapy. *AIDS* 2001, 15:1261-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=11426070>
59. McMahon D, Lederman M, Haas DW, et al. Antiretroviral activity and safety of abacavir in combination with selected HIV-1 protease inhibitors in therapy-naive HIV-1-infected adults. *Antivir Ther* 2001, 6: 105-14. <http://amedeo.com/lit.php?id=11491415>
60. Mitsuyasu RT, Skolnik PR, Cohen SR, et al. Activity of the soft gelatin formulation of saquinavir in combination therapy in antiretroviral-naive patients. NV15355 Study Team. *AIDS* 1998, 12:F103-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=9708399>
61. Mole L, Schmidgall D, Holodniy M. A pilot trial of indinavir, ritonavir, didanosine, and lamivudine in a once-daily four-drug regimen for HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001, 27: 260-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=11464145> Hoffmann, Kamps, et al.
62. Molina JM, Ferchal F, Rancinan C, et al. Once-daily combination therapy with emtricitabine, didanosine, and efavirenz in HIV-infected patients. *J Infect Dis* 2000, 182: 599-602. <http://amedeo.com/lit.php?id=10915095>
63. Montaner JS, Reiss P, Cooper D, et al. A randomized, double-blind trial comparing combinations of nevirapine, didanosine, and zidovudine for HIV-infected patients: the INCAS Trial. *JAMA* 1998, 279: 930-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=9544767>

64. Moyle G, Pozniak A, Opravil M, et al. The SPICE study: 48-week activity of combinations of saquinavir soft gelatin and nelfinavir with and without nucleoside analogues. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000, 23: 128-37. <http://amedeo.com/lit.php?id=10737427>
65. Murphy RL, Brun S, Hicks C, et al. ABT-378/ritonavir plus stavudine and lamivudine for the treatment of antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection: 48-week results. *AIDS* 2001, 15: F1-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=11192874>
66. Negro E, Ribera E, Viciano P, et al. QD multicenter study: simplification therapy with once daily NVP+DDI+TDF. Abstract LbPeB9017, XIV International AIDS Conference 2002, Barcelona, Spain.
67. No authors listed. An open-label randomized trial to evaluate different therapeutic strategies of combination therapy in HIV-1 infection: design, rationale, and methods of the INITIO. *Control Clin Trials* 2001, 22:160-75.
68. Pialoux G, Raffi F, Brun-Vezinet F, et al. A randomized trial of three maintenance regimens given after three months of induction therapy with zidovudine, lamivudine, and indinavir in previously untreated HIV-1-infected patients. *Trilege. N Engl J Med* 1998, 339: 1269-76. <http://amedeo.com/lit.php?id=9791142>
69. Podzamczar D, Ferrer E, Consiglio E, et al. A randomized clinical trial comparing nelfinavir or nevirapine associated to zidovudine/lamivudine in HIV-infected naive patients (the Combine Study). *Antivir Ther* 2002, 7:81-90.
70. Pollard RB, Tierney C, Havlir D, et al. A phase II randomized study of the virologic and immunologic effect of zidovudine + stavudine versus stavudine alone and zidovudine + lamivudine in patients with >300 CD4 cells who were antiretroviral naive (ACTG 298). *AIDS Res Hum Retroviruses* 2002, 18:699-704. <http://amedeo.com/lit.php?id=12167276>
71. Proenca P, Sa S, Xavier A, et al. Once daily therapy with nevirapine/didanosine/ lamivudine in a non adherent population Abstract Tu3231, 13th World AIDS Conference 2000, Durban, SouthAfrica. <http://www.iaac2000.org/abdetail.asp?ID=TuPeB3231>
72. Raboud JM, Rae S, Vella S, et al. Meta-analysis of two randomized controlled trials comparing combined zidovudine and didanosine therapy with combined zidovudine, didanosine, and nevirapine therapy in patients with HIV. INCAS study team. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999, 22: 260-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=10770346>
73. Raffi F, Reliquet V, Ferre V, et al. The VIRGO study: nevirapine, didanosine and stavudine combination therapy in antiretroviral-naive HIV-1-infected adults. *Antivir Ther* 2000, 5: 267-72.
74. Reijers MH, Weverling GJ, Jurriaans S, et al. Maintenance therapy after quadruple induction therapy in HIV-1 infected individuals: ADAM study. *Lancet* 1998, 352: 185-90. <http://amedeo.com/lit.php?id=9683207>

75. Robbins G, Shafer R, Smeaton L, et al. Antiretroviral strategies in naive HIV+ subjects: comparisons of sequential 3-drug regimens (ACTG 384). Abstract LbOr20A, XIV International AIDS Conference 2002, Barcelona, Spain.
76. Rosenbach KA, Allison R, Nadler JP. Daily dosing of HAART. *Clin Infect Dis* 2002, 34: 686-92.  
<http://amedeo.com/lit.php?id=11823957>
77. Ruane P, Parenti D, Hesselthaler S, et al. The PI-sparing compact quad regimen of Combivir/abacavir/efavirenz is potent and well-tolerated in antiretroviral therapy (ART) naive subjects with high viral loads: 24-week data. Abstract 221, 1st IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment 2001, Buenos Aires, Argentina.
78. Saag MS, Tebas P, Sension M, et al. Randomized, double-blind comparison of two nelfinavir doses plus nucleosides in HIV-infected patients (Agouron study 511). *AIDS* 2001, 15:1971
79. Saravolatz LD, Winslow DL, Collins G, et al. Zidovudine alone or in combination with didanosine or zalcitabine in HIV-infected patients with the AIDS or fewer than 200 CD4 cells per cubic millimeter. *N Engl J Med* 1996, 335:1099-106.  
<http://amedeo.com/lit.php?id=8813040>
80. Saves M, Vandentorren S, Daucourt V, et al. Severe hepatic cytotoxicity: incidence and risk factors in patients treated by antiretroviral combinations. Aquitaine Cohort, France, 1996-1998. *AIDS* 1999, 13: F115-21. <http://amedeo.com/lit.php?id=10597772>
81. Shafer R, Robbins G, Smeaton L, et al. Antiretroviral strategies in naive HIV+ subjects: comparison of 4-drug versus sequential 3-drug regimens (ACTG 384). Abstract LbOr20B, XIV International AIDS Conference 2002, Barcelona, Spain.
82. Shafer R, Robbins G, Smeaton L, et al. Antiretroviral strategies in naive HIV+ subjects: comparison of 4-drug versus sequential 3-drug regimens (ACTG 384). Abstract LbOr20B, XIV International AIDS Conference 2002, Barcelona, Spain.
83. Skowron G, Kuritzkes DR, Thompson MA, et al. Once-daily quadrupledrug therapy with adefovir dipivoxil, lamivudine, didanosine, and efavirenz in treatment-naive HIV type 1-infected patients. *J Infect Dis* 2002, 186:1028-33.  
<http://amedeo.com/lit.php?id=12232846>
84. Squires K, Johnson V, Katlama C, et al. The Atlantic Study: a randomized, open-labeled trial comparing two protease inhibitor (PI)-sparing antiretroviral strategies versus a standard PI-containing regimen, final 48 week data. Abstract LbPeB7046, XIII International AIDS Conference 2000, Durban, South Africa.
85. Squires KE, Gulick R, Tebas P, et al. A comparison of stavudine plus lamivudine versus zidovudine plus lamivudine in combination with indinavir in antiretroviral naive individuals with HIV infec-

- tion: selection of thymidine analog regimen therapy (START I). *AIDS* 2000, 14: 1591-600. <http://amedeo.com/lit.php?id=10983646>
86. Staszewski I S, Keiser P, Montaner J, et al. Abacavir-lamivudine-zidovudine vs indinavir-lamivudine-zidovudine in antiretroviral-naive HIVinfected adults: A randomized equivalence trial. *JAMA* 2001, 285: 115563. <http://amedeo.com/lit.php?id=11231744>
  87. Staszewski I S, Keiser P, Montaner J, et al. Abacavir-lamivudine-zidovudine vs indinavir-lamivudine-zidovudine in antiretroviral-naive HIVinfected adults: A randomized equivalence trial. *JAMA* 2001, 285: 115563. <http://amedeo.com/lit.php?id=11231744>
  88. Staszewski S, Morales-Ramirez J, Tashima KT, et al. Efavirenz plus zidovudine and lamivudine, efavirenz plus indinavir, and indinavir plus zidovudine and lamivudine in the treatment of HIV-1 infection in adults. *N Engl J Med* 1999, 341:1865-73. <http://amedeo.com/lit.php?id=10601505>
  89. Staszewski S, Morales-Ramirez J, Tashima KT, et al. Efavirenz plus zidovudine and lamivudine, efavirenz plus indinavir, and indinavir plus zidovudine and lamivudine in the treatment of HIV-1 infection in adults. Study 006 Team. *N Engl J Med* 1999, 341:1865-73. <http://amedeo.com/lit.php?id=10601505>
  90. Stek M, Hirschel B, Benetucci J, et al. European and South American study of indinavir, efavirenz and ritonavir (EASIER). Abstract Lb2208, XIV International AIDS Conference 2002, Barcelona, Spain.
  91. Stellbrink HJ, Hawkins DA, Clumeck N, et al. randomised, multi-centre phase iii study of saquinavir plus zidovudine plus zalcitabine in previously untreated or minimally pretreated HIV-infected patients. *Clin Drug Invest* 2000, 20:295-307.
  92. Sulkowski MS, Thomas DL, Chaisson RE, Moore RD. Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with HIV and the role of hepatitis C or B virus infection. *JAMA* 2000, 283: 74-80. <http://amedeo.com/lit.php?id=10632283>
  93. Sulkowski MS, Thomas DL, Mehta SH, Chaisson RE, Moore RD. Hepatotoxicity associated with nevirapine or efavirenz-containing antiretroviral therapy: role of hepatitis C and B infections. *Hepatology* 2002, 35:182-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=11786975>
  94. Van Heeswijk RP, Veldkamp AI, Mulder JW, et al. The steady-state pharmacokinetics of nevirapine during once daily and twice daily dosing in HIV-1-infected individuals. *AIDS* 2000, 14:F77-82. <http://amedeo.com/lit.php?id=10853971>
  95. Veldkamp AI, Harris M, Montaner JS, et al. The steady-state pharmacokinetics of efavirenz and nevirapine when used in combination in HIV type 1-infected persons. *J Infect Dis* 2001, 184: 37-42. <http://amedeo.com/lit.php?id=11398107>

96. Vibhagool A, Cahn P, Schechter M, et al. Abacavir/Combivir is comparable to Indinavir/Combivir in HIV-1-infected antiretroviral therapy naïve adults: preliminary results of a 48-week open label study (CNA3014). Abstract 63, 1st IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment 2001, Buenos Aires, Argentina. HIV Medicine 2003 - [www.HIVMedicine.com](http://www.HIVMedicine.com)
97. Walmsley S, Bernstein B, King M, et al. Lopinavir-ritonavir versus nelfinavir for the initial treatment of HIV infection. *N Engl J Med* 2002, 346:2039-46. <http://amedeo.com/lit.php?id=12087139>

## **6. Quando cambiare una terapia antiretrovirale**

Christian Hofmann

Una terapia antiretrovirale viene cambiata per tre ragioni principali:

1. per fallimento virologico
2. per comparsa di effetti indesiderati
3. per tossicità a lungo termine  
(o per preoccupazione al riguardo)

Cambi nella terapia antiretrovirale sono molto frequenti, specialmente nei primi uno o due anni. Il trattamento richiede delle modifiche approssimativamente in un paziente su due nel primo anno di terapia. In una coorte inglese, il 44% dei pazienti aveva modificato il regime terapeutico dopo 14 mesi (Mocroft et al. 2001); in uno studio tedesco il 53% dei pazienti aveva cambiato i farmaci dopo solo un anno, principalmente per effetti secondari (Fatkenhuer et al. 2001).

### *Gestione del fallimento virologico*

Ogni cambiamento nella terapia legato al fallimento virologico richiede esperienza. Le modifiche devono essere attentamente spiegate al paziente, che è spesso scettico. La HAART dovrebbe essere cambiata rapidamente in caso d'insufficiente soppressione virale e/o quando si verifichi un incremento della viremia plasmatica, dal momento che ogni terapia subottimale determina un aumentato rischio di sviluppo di nuove mutazioni di resistenza, che possono compromettere future opzioni terapeutiche. In caso di chiaro fallimento virologico deve essere presa una

decisione senza ulteriori ritardi; più si aspetta maggiori diventano le difficoltà! Un'insufficiente soppressione virale significa una carica virale  $>50$  copie/ml. Alcuni clinici, tuttavia, tollerano una viremia superiore a 500 - 1000 copie/ml. In pazienti con buone opzioni terapeutiche e buona compliance riteniamo che ciò sia poco saggio (le poche eccezioni sono descritte sotto). L'argomento frequentemente usato dal paziente "ma io sto bene!", deve essere ignorato. In caso di fallimento clinico (progressione della malattia) o di fallimento immunologico (un mancato incremento o una diminuzione dei linfociti CD4+), nei quali la carica virale è al di sotto della 50 copie/ml, il vantaggio di un cambio terapeutico è incerto; la HAART da sola può difficilmente migliorare questa situazione, dal momento che agisce solo inibendo la replicazione virale.

Alcuni problemi devono essere valutati quando si considerino le necessità del singolo paziente:

**a) Quali sono le ragioni che determinano un incremento o un insufficiente decremento della carica virale?**

Una carica virale  $>50$  copie/ml non significa necessariamente che si siano sviluppate delle mutazioni di resistenza. Potrebbe significare che i livelli plasmatici dei farmaci sono insufficienti. La compliance è anch'essa molto importante. Le difficoltà nel seguire un determinato regime terapeutico andrebbero discusse apertamente: è un problema di numero di compresse? Sarebbe meglio un trattamento in monosomministrazione giornaliera? Vi sono altre ragioni come, per esempio, la depressione? I rischi di sviluppare resistenze per la scarsa compliance dovrebbero essere sottolineati. Se la carica virale non diminuisce al di sotto del livello di rilevazione o se risale durante una terapia di prima linea in un paziente aderente, il trattamento dovrebbe essere cambiato il prima possibile.



**b) Quanto rapido deve essere il cambio della terapia?**  
Regimi con NNRTI sono estremamente sensibili. Vi è un pericolo di resistenza crociata ed un rapido cambio di terapia è essenziale. Anche con lamivudina è possibile un rapido sviluppo di resistenza. Regimi contenenti PI senza gli NNRTI possono permettere tempi un pò più allungati. Tuttavia, bisogna sempre ricordare che più alta è la carica virale al momento della modifica terapeutica, più basse sono le probabilità di successo. Non bisogna mai, quindi, aspettare troppo a lungo.

**c) Quali opzioni ha il paziente e quali sono le conseguenze del cambio della terapia?**

Maggiori sono le opzioni ancora disponibili più rapidamente devono essere usate. Alcune terapie possono essere facilmente intensificate (per esempio: aggiungendo abacavir più un NNRTI) ed in tali casi la decisione di cambiare un regime è semplice. In altre situazioni, può avere significato continuare la terapia in pazienti che prendano tre analoghi nucleosidici. Questo può chiaramente portare ad una resistenza agli NRTI, ma permette un risparmio degli NNRTI e dei PI. In altri casi ancora, un'intensificazione della terapia può non essere fattibile. Infine, pazienti già in trattamento con farmaci di tutte e tre le classi, di solito hanno poche opzioni e l'obiettivo di ottenere una carica virale sotto il livello d'identificazione deve essere abbandonato (vedere anche "terapia di salvataggio").

### *Modifiche legate agli effetti collaterali*

Non ogni effetto collaterale necessita di una modifica immediata del regime terapeutico. Bisogna sempre tenere a mente che il numero dei farmaci a disposizione è limitato. Disturbi gastrointestinali, che normalmente avvengono nelle prime settimane, non sono pericolosi e, spesso, migliorano spontaneamente o possono essere trattati in

maniera sintomatica. Lo stesso è vero per altri effetti secondari (vedere il capitolo "La gestione degli effetti collaterali"). Tuttavia, certi effetti secondari necessitano quasi sempre d'interruzione della HAART:

- Grave diarrea che persiste nonostante l'uso di loperamide (di solito dovuta a nelfinavir, saquinavir o ritonavir)
- Nausea importante che persiste nonostante metoclopramide e che richiede un trattamento continuo e determini una perdita di peso (di solito dovuta a zidovudina o a didanosina)
- Anemia severa (zidovudina)
- Pancreatite (didanosina, possibile anche per lopinavir/r)
- Acidosi lattica (più spesso da d4T+ddl; meno frequentemente da altri analoghi nucleosidici)
- Allergie severe con interessamento delle mucose e febbre (abacavir, NNRTI, amprenavir)
- Insufficienza renale, nefrolitiasi e coliche renali ricorrenti (indinavir)
- Epatotossicità con transaminasi >100 U/l (nevirapina, ritonavir)

### *Carica virale sotto il livello di rilevazione. La preoccupazione per la lipodistrofia*

Negli ultimi anni molti clinici hanno iniziato a cambiare combinazioni contenenti PI, sostituendo il PI con un NNRTI o con un terzo analogo nucleosidico (Murphy et Smith 2002).

La decisione era dovuta alla preoccupazione riguardo alle complicazioni metaboliche, attribuite prevalentemente ai PI o al desiderio di semplificare la terapia per migliorarne l'aderenza. Molti studi di "switch", non controllati, hanno affollato le conferenze negli ultimi due anni. Alcuni studi randomizzati sono invece riassunti nella *tabella 6.1*.

**Tabella 6.1:** studi randomizzati di passaggio dai PI ad altri farmaci\*

Gruppo	n	Cambio a	Quando	Virologia	Effetti cambio
Barriero 2000	135	NVP	24	Cambio vantaggioso	Invariati i lipidi; LD migliorata
Martinez 2001	93	EFV		Tendenza sfavorevole al cambio	Lipidi parzialmente migliorati; LD migliorata; LA peggiorata
Becker 2001	346	EFV	48	Cambio vantaggioso	Invariati i lipidi; LD migliorata
Carr 2001	81	ABC+NVP + ADF+HU	24	n.s.	Lipidi migliorati; LD migliorata; LA peggiorata
Clumeck 2001	211	ABC	24	Cambio vantaggioso	Lipidi migliorati
Ruiz 2001	106	NVP	48	n.s.	Lipidi migliorati; LD invariata
Negredo 2002	77	NVP o EFV	48	n.s.	Lipidi migliorati solo con NVP; LD invariata
Opravil 2002	163	ABC	84	Tendenza contro il cambio	Lipidi migliorati
Fisac 2002	92	NVP o EFV o ABC	48	NVP/EFV simili, tendenza contro ABC	Lipidi migliorati spc. nel braccio con NVP; LD invariata

\* In tutti gli studi la randomizzazione era *versus* l'interruzione dei PI. Il disegno di tutti gli studi era in aperto. Al momento del cambio tutti i pazienti dovevano essere in terapia con PI da parecchi mesi con una carica virale al di sotto del livello di rilevazione. In tutti gli studi la qualità di vita (se testata) era migliorata nel gruppo un cui era avvenuto il cambio.

LD= lipodistrofia; LA= lipoatrofia; n.s.= non significativo

L'impressione generale è che cambiare da un regime contenente PI ad uno contenente NNRTI sia sicuro, sia immunologicamente che virologicamente. La qualità di vita è generalmente migliore. Devono, tuttavia, essere tenuti in considerazione i possibili effetti collaterali: la nevirapina causa epatotossicità e rash nel 5-10% dei pazienti ed efavirenz causa effetti collaterali a carico del sistema nervoso centrale.

I livelli dei lipidi sono significativamente migliorati dalla nevirapina, mentre per efavirenz tale effetto è molto meno evidente. Se la lipodistrofia possa essere migliorata da tali strategie è, tuttavia, ancora poco chiaro. Cambiare a tre analoghi nucleosidici può determinare un aumento rischio di fallimento virologico, specialmente in pazienti precedentemente trattati o in presenza di mutazioni che conferiscono resistenza agli NRTI.

## 7. Come cambiare una terapia antiretrovirale

Christian Hoffmann

La decisione di cambiare una terapia efficace, ma poco tollerata a causa degli effetti collaterali è di solito corretta. Il farmaco sospettato dovrebbe essere rimpiazzato con uno della stessa classe d'appartenenza. Nascono delle difficoltà se i farmaci alternativi sono controindicati a causa delle potenziali tossicità, o se si sospetta la presenza di mutazioni che conferiscono resistenza. In alcuni casi, la comparsa di effetti secondari può essere utilizzata come un'opportunità per semplificare o ridurre il carico delle compresse.

Quando si cambia la terapia a causa di un fallimento terapeutico, si applicano le stesse modalità di quando si inizia la terapia. Bisogna pertanto considerare i problemi di

**Tabella 7.1:** cambio in presenza di mutazioni di resistenza (modificata da Soriano 2000)

Farmaco precedente	Mutazione di resistenza	Nuovo farmaco
Nelfinavir	D30N	Altri PI
Nelfinavir	L90M	Non saquinavir; nuovi PI boosterizzati, preferibilmente LPV/r
Nevirapina	Y181C	Efavirenz
Nevirapina	K103N	No NNRTI
Stavudina	Nessuna	Zidovudina
Stavudina	215, 41	Didanosina, Lamivudina
Stavudina	MDR*	Didanosina

\* MDR= multiresistenza farmacologica

compliance, di dosaggio, di malattie concomitanti e le possibili interazioni farmacologiche. La storia dei trattamenti precedenti e, possibilmente, la conoscenza delle mutazioni esistenti, sono anch'esse molto importanti.

I principi base sono: "più presto avviene il cambio meglio è", "maggiore è il numero dei farmaci cambiati più alta è la probabilità di successo". I test di resistenza, per quanto auspicabili prima di ogni cambio terapeutico, non sono sempre praticabili. In certi casi, sembra fattibile una prescrizione in sequenza di farmaci all'interno di una stessa classe come è stato dimostrato per nelfinavir, nevirapina e stavudina. La *tabella 7.1* mostra le possibilità di trattamento in presenza di singole mutazioni di resistenza. Se l'incremento della carica virale è modesto, il successo terapeutico può esser ottenuto persino con cambi semplici (se effettuati rapidamente). Nel caso di due analoghi nucleosidici e di un NNRTI, per esempio, un trattamento può essere semplicemente intensificato aggiungendo abacavir o tenofovir. In uno studio controllato con placebo, il 41% dei pazienti, in terapia HAART stabile, con carica virale compresa tra 400 e 5000 copie/ml, raggiungeva una viremia <400 copie/ml alla 48 settimana, dopo l'aggiunta di solo abacavir (Katlama et al. 2001). Questi risultati possono persino essere migliori con criteri più rigorosi (per esempio, un cambio di terapia non a 5000 ma già a 500 copie/ml). L'aggiunta di tenofovir ad una HAART stabile riduce la carica virale di 0,62 log (Scooley et al. 2002). Abbiamo una buona esperienza con questo approccio nei casi con un minimo aumento della carica virale, appena sopra le 500 copie/ml, in assenza di TAM. Tuttavia, su questo argomento non vi sono dati controllati. Nei pazienti che sono stati trattati esclusivamente con NRTI (in particolare dopo un prolungato periodo di trattamento), questa strategia non è valida. Di solito, esistono multiple mutazioni che conferiscono resistenza, cosicché è necessario un cambio terapeutico completo. Almeno due studi randomizzati (e parziali-

mente in cieco), hanno dimostrato che il risultato migliore si ottiene cambiando con un NNRTI più un PI più almeno un analogo nucleosidico. Questo è stato dimostrato per nelfinavir più efavirenz e per indinavir più efavirenz. (Albrecht et al. 2001). In pazienti precedentemente trattati con NRTI o NNRTI bisogna usare un PI. Si entra nell'ambito della terapia di salvataggio quando fallisce un regime contenente un PI (vedere il prossimo capitolo: "Terapia di salvataggio")

**Tabella 7.2:** cambi di terapia iniziale senza conoscere le mutazioni di resistenza\*

<b>Fallimento di terapia iniziale</b>	<b>Se viremia</b>	<b>Cambio potenzialmente efficace</b>
3 nucleosidici	50-500	2 nuovi NRTI + TDF+ NNRTI
	>500	2 nuovi NRTI + NNRTI (possibilmente più PI)
2 NRTI+ 1 NNRTI	50-500	3 NRTI + TDF + continuare NNRTI
	>500	2 nuovi NRTI + PI (NNRTI in funzione della resistenza)
2 NRTI + 1 PI	50-500	Possibilmente nuovo PI boosterizzato o boosterizzare l'attuale PI
	>500	2 nuovi NRTI + NNRTI + possibilmente TDF (più possibilmente nuovi PI boosterizzati o boosterizzare l'attuale PI)
2 NRTI + 1 PI (boosterizzato)	<50	2 nuovi NRTI + NNRTI + possibilmente TDF

\* Nota: vi sono dati insufficienti su tutti questi cambi. In casi singoli, possono essere opportune altre modifiche oppure semplicemente aspettare

## **Bibliografia**

1. Albrecht MA, Bosch RJ, Hammer SM, et al. enz, or both after the failure of nucleoside treatment of HIV infection. *N Engl J Med* 2001, 345:398-407.  
<http://amedeo.com/lit.php?id=11496850>
2. Barreiro P, Soriano V, Blanco F, et al. Risks and benefits of replacing protease inhibitors by nevirapine in HIV-infected subjects under long-term successful triple combination therapy. *AIDS* 2000, 14: 807-12. <http://amedeo.com/lit.php?id=10839588>
3. Becker S, Rachlis A, Gill J, et al. Successful Substitution of Protease Inhibitors with Efavirenz in patients with undetectable viral loads - A prospective, randomized, multicenter, open-label study (DMP 049). Abstract 20, 8th CROI 2001, Chicago. <http://www.retroconference.org/2001/abstracts/abstracts/abstracts/20.htm>
4. Carr A, Cooper DA. Adverse effects of antiretroviral therapy. *Lancet* 2000, 356: 1423-30
5. Carr A, Hudson J, Chuah J, et al. HIV protease inhibitor substitution in patients with lipodystrophy: a randomized, controlled, open-label, multicentre study. *AIDS* 2001, 15: 1811-22.  
<http://amedeo.com/lit.php?id=11579243>
6. Clumeck N, Goebel F, Rozenbaum W, et al. Simplification with abacavirbased triple nucleoside therapy versus continued protease inhibitorbased HAART in HIV-1-infected patients with undetectable plasma HIV-1 RNA. *AIDS* 2001, 15: 1517-26.  
<http://amedeo.com/lit.php?id=11504984>
7. Fätkenheuer G, Römer K, Cramer P, Franzen C, Salzberger B. High rate of changes of first antiretroviral combination regimen in an unselected cohort of HIV-1 infected patients. Abstract 50, 8th ECCAT 2001, Athens, Greece.
8. Fisac C, Fumero E, Crespo M, et al. Metabolic and body composition changes in patients switching from a PI-containing regimen to Abacavir, Efavirenz or Nevirapine. 12 month results of a randomized study (Lipnefa). Abstract ThPE7354, XIV International AIDS Conference 2002, Barcelona, Spain.
9. Haas DW, Fessel WJ, Delapenha RA, et al. Therapy with efavirenz plus indinavir in patients with extensive prior nucleoside reverse-transcriptase inhibitor experience: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Infect Dis* 2001,183:392-400.  
<http://amedeo.com/lit.php?id=11133370>
10. Katlama C, Clotet B, Plettenberg A, et al. Intensification of stable background therapy with abacavir in antiretroviral therapy experienced patients: 48-week data from a randomized, double-blind trial. *HIV Med* 2001, 2:27-34.  
<http://amedeo.com/lit.php?id=117373738>



11. Martinez E, Romeu J, Garcia-Viejo A, et al. An open randomized study on the replacement of HIV-1 protease inhibitors by efavirenz in chronically suppressed HIV-1-infected patients with lipodystrophy. Abstract 668, 8th CROI 2001, Chicago, USA. <http://www.retroconference.org//2001/abstracts/abstracts/abstracts/668.htm>
12. Mocroft A, Phillips AN, Miller V, et al. The use of and response to secondline protease inhibitor regimens: results from the EuroSIDA study. *AIDS* 2001, 15:201-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=11216928>
13. Mocroft A, Youle M, Moore A, et al. Reasons for modification and discontinuation of antiretrovirals: results from a single treatment centre. *AIDS* 2001, 15:185-94. <http://amedeo.com/lit.php?id=11216926>
14. Murphy RL, Smith WJ. Switch studies: a review. *HIV Med* 2002, 3:146-55. Review. <http://amedeo.com/lit.php?id=12010362>
15. Negredo E, Cruz L, Paredes R, et al. Virological, immunological, and clinical impact of switching from protease inhibitors to nevirapine or to efavirenz in patients with HIV infection and long-lasting viral suppression. *Clin Infect Dis.* 2002, 34:504-10. <http://amedeo.com/lit.php?id=11797178>
16. Opravil M, Hirschel B, Lazzarin A, et al. A randomized trial of simplified maintenance therapy with abacavir, lamivudine, and zidovudine in HIV infection. *J Infect Dis* 2002, 185: 1251-60. <http://amedeo.com/lit.php?id=12001042>
17. Ruiz L, Negredo E, Domingo P, et al. Antiretroviral treatment simplification with nevirapine in protease inhibitor-experienced patients with HIV-associated lipodystrophy: 1-year prospective follow-up of a multicenter randomized, controlled study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001, 27: 229-36. <http://amedeo.com/lit.php?id=11464141>
18. Schooley RT, Ruane P, Myers RA, Tenofovir DF in antiretroviral-experienced patients: results from a 48-week, randomized, double-blind study. *AIDS* 2002, 16:1257-63. <http://amedeo.com/lit.php?id=12045491>
19. Soriano V. Sequencing antiretroviral drugs. *AIDS* 2001, 15: 547-551.
20. Van Heeswijk RP, Veldkamp AI, Mulder JW, et al. Once-daily dosing of saquinavir and low-dose ritonavir in HIV-1-infected individuals: a pharmacokinetic pilot study. *AIDS* 2000, 14: F103-10. <http://amedeo.com/lit.php?id=10894270>

## 8. La terapia di salvataggio

Christian Hoffmann

Il termine "terapia di salvataggio" è mal definibile. Si tratta di un concetto attualmente abbastanza confuso, sia in oncologia che nel campo della malattia da HIV/AIDS, che può essere riferito a diverse situazioni. Alcuni clinici parlano di terapia di salvataggio solamente quando vi è l'evidenza di un fallimento di tutte le classi di farmaci antiretrovirali, mentre altri definiscono "salvataggio" tutte le terapie impiegate a partire dalla seconda linea. Ad oggi, quindi, non si è raggiunto un consenso unanime nella definizione di "terapia di salvataggio". Noi parliamo di terapia di salvataggio quando almeno un regime di terapia antiretrovirale contenente un inibitore della proteasi è fallito. Gli studi clinici sulle strategie di salvataggio sono, inoltre, estremamente problematici, soprattutto in considerazione del fatto che è difficile trovare popolazioni omogenee di pazienti sufficientemente ampie. Benché i pazienti viremici multiresistenti non siano difficili da trovare, ogni singolo paziente ha una storia individuale di trattamento diversa, differenti mutazioni di resistenza e, quindi, diversi prerequisiti per un trattamento di salvataggio. In ogni centro che segua un buon numero di pazienti, vengono utilizzati più di 30-40 differenti schemi di trattamento. Il risultato di tutto ciò è che, ad oggi, sono stati condotti pochi studi randomizzati. Lo studio OPTIMA (OPTions In Management with Antiretrovirals), attualmente, sta valutando, in 1700 pazienti, differenti strategie, quali la Mega- HAART o l'interruzione terapeutica di tre mesi, prima d'iniziare una nuova HAART. I risultati di

**Tabella 8.1:** studi randomizzati di terapie di salvataggio\*

	n	Terapia precedente	Regime di salvataggio	End point viremico	Successo
Hammer 2002	481	1-3 PI	ABC+EFZ+APV+AFV +2°PI	<200 a 24 sett	23% 35%
Gulick 2000	277	IDV, no NNRTI	RTV/SQV+DLV	<500 a 16 sett	33%
			RTV/SQV+AFV		20%
			RTV/SQV+DLV+AFV		31%
			NFV+SQV+DLV		47%
			NFV+SQV+AFV		16%
		NFV+SQV+DLV+AFV	36%		
Jensen-Fangel 2001	56	1 PI, no NNRTI	NFV+2NRTIs	<200 a 36 sett	22%
			NFV+NVP+2NRTI		52%
Raguin 2002	37	PI, NNRTI	LPV/r+APV LPV/r+APV+RTV	<50 a 26 sett	32% 61%

\* Il successo viremico è definito come "viremia non rilevabile" ad un certo momento della terapia. Tutti i pazienti hanno avuto precedente esposizione agli NRTI.  
AFV= adefovir

questo studio, tuttavia, non saranno disponibili a breve per cui, ad oggi, bisogna far riferimento a quegli studi non controllati che generalmente descrivono casistiche di 20-100 pazienti in terapia di salvataggio. Un'importante conclusione, tuttavia, sembra derivare anche da questi studi non controllati: l'evidenza che un'alta viremia, nei pazienti che hanno fallito un regime contenente un inibitore delle proteasi, sembra determinare una minor probabilità di risposta agli eventuali regimi di salvataggio (Chavanet et al. 2001, Deeks et al. 1999, Hall et al. 1999, Parades et al. 1999, Mocroft et al. 2001). Inoltre, più tempo ha avuto il virus per accumulare resistenze, più difficile risulta essere la possibilità di risposta. Diversi studi hanno dimostrato come, solitamente, solo il 30-50% dei pazienti che hanno fallito con un regime contenente inibitore delle proteasi, siano in grado di raggiungere livelli di viremia non rilevabile con un regime successivo booste-

rizzato, quale quello con ritonavir/saquinavir (Deeks et al. 1998, Fatkenheuer et al. 1999, Hall et al. 1999, Paredes et al. 1999). Le risposte a ritonavir/saquinavir sembrano essere lievemente migliori se il regime precedente conteneva nelfinavir (Tebas et al. 1999); questo è probabilmente dovuto alla mutazione D30N, specifica per nelfinavir. I pochi studi randomizzati apparsi in letteratura su regimi di salvataggio sono riassunti nella *tabella 8.1*.

L'ACTG 398, recentemente pubblicato (Hammer et al. 2002) risulta essere, ad oggi, lo studio randomizzato condotto sul maggior numero di pazienti in terapia di salvataggio: 481 pazienti con viremia > alle 1000 copie/ml e con precedente estesa esposizione agli antiretrovirali. Questi pazienti sono stati randomizzati a ricevere o meno un secondo PI (scelto in base al precedente trattamento).

I dati conclusivi dello studio confermavano le precedenti osservazioni: solo il 31% dei pazienti scendeva sotto le 200 copie/ml alla 24 settimana. Nel gruppo che assumeva due PI, la percentuale di risposta risultava significativamente migliore (35% *versus* 23%). In generale, possiamo dire che, fino all'introduzione tra gli antiretrovirali di lopinavir/r, la risposta ai regimi di salvataggio era estremamente modesta (Battegay et al. 1999).

### *Regimi di salvataggio con lopinavir/ritonavir (LPV/r)*

L'introduzione nell'armamentario degli antiretrovirali di lopinavir/ritonavir (Kaletra®), ha avuto un impatto estremamente significativo sulle terapie di salvataggio. Anche se l'utilizzo di lopinavir/r può, per certi versi, essere contestabile nei pazienti *naive* per il rischio di sviluppare dislipidemia, non vi sono oggi certamente dubbi sul fatto che questa rimane la molecola di scelta per le terapie di salvataggio. La sua barriera genetica è alta (Kempf et al. 2001), e anche pazienti esposti precedentemente a pesanti trattamenti antiretrovirali possono trarne beneficio. Regimi contenenti lopinavir/r devono, quindi, essere sem-

pre presi in considerazione dopo un fallimento di regimi contenenti PI.

La risposta è spesso sorprendentemente buona e tanto migliore, quanto maggiori risultano essere i livelli plasmatici del farmaco (Boffitto et al. 2002). Almeno 5-7, se non 8 mutazioni di resistenza ai PI sono necessarie perché possa fallire un regime con LPV/r (Kempf et al. 2001, Masquelier et al. 2002). In 70 pazienti che avevano fallito con un regime contenente un PI, il calo della viremia osservato è stato impressionante: 1,4 log con la sola sostituzione del PI con LPV/r (Benson et al. 2002). Un realistico esempio della frequente, stupefacente efficacia di lopinavir/r è riportato nella tabella sottostante.

*Tabella 8.2: esempio di successo di LPV/r in un trattamento di salvataggio*

Data	HHART	CD4+	Viremia
Mar 93	AZT	320	ND
Gen 95	AZT+ddc	190	ND
Mag 96	AZT+3TC+SQV	97	ND
Feb 97	d4T+3TC+IDV	198	126500
Ago 97	d4T+3TC+NFV	165	39500
Mar 98	d4T+ddl+SQV/RTV+HU	262	166000
Sett 98		238	44000
Lug 00	AZT+3TC+NVP+LPV/r	210	186000
Ott 00		385	< 50
Ott 02		685	< 50

Questo esempio illustra diverse situazioni: insufficiente risposta i nuovi regimi dopo il fallimento della HAART con il primo PI; insufficiente soppressione virale per due anni con stabilità dei CD4+ e, infine, risposta duratura a lopinavir/r dopo quattro anni di trattamento subottimale con inibitori delle proteasi! In questo caso, anche la possibile ipersuscettibilità agli NNRTI (vedi più avanti) potrebbe essere un fattore che ha favorito il successo del nuovo regime terapeutico. Al momento del cambio con lopinavir/r era evidente resistenza genotipica e fenotipica a molti NRTI e a diversi PI.

### *Terapia di salvataggio con doppio boosting*

Un ulteriore approccio alla terapia di salvataggio è quello di utilizzare basse dosi di ritonavir per boosterizzare non solo lopinavir, ma anche un altro PI come saquinavir o amprenavir o indinavir. I dati *in vitro* mostrano come questa strategia sia, probabilmente, più efficace con l'utilizzo di saquinavir per una possibile sinergia tra i due farmaci (Molla et al. 2002). I dati di farmacocinetica mostrano come la mini dose di ritonavir contenuta in Kaletra®, sembri essere sufficiente per 1000 mg di saquinavir somministrati due volte al giorno (Sthepan et al. 2002). La farmacocinetica sfavorevole dimostrata tra amprenavir e lopinavir/r (Back et al. 2002), non sembra infatti riprodursi con l'associazione lopinavir/r e saquinavir. La precedente associazione tuttavia, sembra poter essere efficace con l'aggiunta di un ulteriore *boosting* di 200 mg di ritonavir (Raguin et al. 2002). Ancora, un piccolo studio osservazionale, ha mostrato risposte migliori con la combinazione lopinavir/r+saquinavir rispetto a lopinavir/r +amprenavir (Zala et al 2002). In uno studio tedesco, in pazienti pesantemente pretattati (mediana 9 diversi trattamenti!), passati per differenti ragioni (tossicità, resistenza) ad un nuovo regime con lopinavir/r + saquinavir, 19/33 pazienti hanno raggiunto una viremia non rilevabile dopo 24 settimane (Staszewski et al. 2002). Alcuni di questi pazienti avevano però interrotto la HAART prima di iniziare il nuovo regime di salvataggio.

### *Mega, Giga-HAART*

Seguendo lo slogan "di più, meglio", molti studi hanno riportato l'utilizzo di differenti combinazioni "intensificate" di antiretrovirali che sono state in seguito definite con i termini di "Mega-HAART" o "Giga-HAART", combinazioni che, in alcuni casi, sono risultate efficaci. Tuttavia, il reale impatto di questi studi non controllati è ancora da

definire. Con regimi contenenti 5 o 6 antiretrovirali si è potuta osservare una sufficiente soppressione virale in percentuali variabili tra il 22 ed il 52% (Grossman et al. 1999, Miller et al. 2000, Montaner et al. 2001, Piketty et al. 2002, Youle et al. 2002). Un altro punto in discussione è poi stato il seguente: un'interruzione di trattamento, prima d'iniziare uno di questi regimi, può portare un ulteriore beneficio? Forse, ma non ne abbiamo ancora una chiara evidenza. Nello studio GIGHAART (Katlama et al. 2002), pazienti con numerosi precedenti trattamenti antiretrovirali e malattia da HIV avanzata ( $<100$  CD4+ cells/ $\mu$ l, e VL  $>50000$  copie/ml), dopo interruzione di trattamento fino a otto settimane, venivano trattati con una combinazione di 7-8 antiretrovirali: 3-4 analoghi nucleosidici, idrossiurea e tre inibitori della proteasi. Nel gruppo che aveva interrotto la terapia i risultati in termini di riduzione della viremia erano migliori: 0,29 *versus* 1,08 log. Questi risultati, tuttavia, necessitano di ulteriori conferme e molte altre domande necessitano di risposta. I regimi Mega HAART, in generale, non sono oggi individualizzati. Il loro eventuale successo è comunque funzione di tre variabili: resistenza, livelli plasmatici e aderenza. L'ultima variabile, peraltro, è difficilmente ottenibile con gli attuali regimi. Oggi, pertanto, è possibile proporre una Mega-HAART solo a pazienti ben informati ed estremamente motivati. In queste condizioni, inoltre, le interazioni sono difficilmente prevedibili e sarebbe necessario, quando possibile, monitorare i livelli plasmatici. Molti PI, tuttavia, possono essere associati ad altri farmaci in modo abbastanza sicuro senza causare significative interazioni o tossicità (van Heeswijk et al. 2001, Eron et al. 2001). In ogni caso, a dispetto di tutte le discussioni relative alla Mega o Giga-HAART, nella maggior parte di questi pazienti, l'obiettivo primario che ci si prefigge con la prescrizione di un regime HAART, e cioè quello di ottenere una viremia non rilevabile, deve essere abbandonato. A volte è auspicabile non danneggiare

troppo il paziente ed attendere che vengano rese disponibili nuove opzioni terapeutiche. In quest'ottica, è consigliabile far seguire questi pazienti presso grossi centri, dove i nuovi farmaci sono disponibili più precocemente e dove i clinici sono più abituati a gestire regimi terapeutici complicati. Infine, sprecare un nuovo farmaco alla volta è sconsigliato: se possibile è più opportuno utilizzarne almeno due assieme!

### *Ipersensibilità agli NNRTI*

I ceppi virali sono considerati ipersensibili a determinati agenti quando l'IC50 (50% della concentrazione inibitoria) per quel farmaco, è inferiore a quella del ceppo selvaggio in un test di resistenza fenotipica. Questo fenomeno, i cui correlati biochimici sono ancora oggetto di dibattito, avviene abbastanza raramente con gli inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa, ma risulta relativamente frequente con gli NNRTI, e più spesso con quei virus che hanno sviluppato mutazioni di resistenza agli analoghi nucleosidici. L'ipersensibilità agli NNRTI è stata descritta, per la prima volta, nel gennaio 2000, quando venne riscontrato che alcuni pazienti NNRTI *naive*, in terapia di salvataggio, mostravano una risposta particolarmente soddisfacente (Whitcomb 2000). Diversi studi prospettici hanno poi confermato queste osservazioni (Albrecht et al. 2001, Haubrich et al. 2002, Katzenstein et al. 2002, Mellors et al. 2002). In un'analisi pubblicata recentemente, condotta su oltre 17000 campioni di sangue, in pazienti NRTI *naive*, la prevalenza d'ipersensibilità a delavirdina, efavirenz e nevirapina è stata rispettivamente del 5%, 9% e 11%. Nei pazienti esposti agli NRTI la stessa prevalenza è risultata nettamente superiore, con percentuali del 29%, 26% e 21% (Whitcomb et al. 2002). Sembra dunque esserci un'evidenza che i pazienti con ipersensibilità agli NNRTI possano mostrare una migliore risposta virologica. Di 177 pazienti pesantemente pretrattati (ma NNRTI *naive*), il



29% ha mostrato un'IC 50 più bassa per uno o più NNRTI (Haubrich et al. 2002). Dei 109 pazienti che hanno ricevuto un nuovo regime HAART contenente un nuovo NNRTI, quelli che avevano mostrato un'ipersensibilità, hanno avuto una risposta migliore. La viremia risultava significativamente più bassa anche dopo 12 mesi (1,2 *versus* 0,8 log) ed anche i CD4+ risultavano più elevati. Anche se il reale significato ed i correlati molecolari di questo fenomeno sono ancora da chiarire, la conseguenza è chiara: i pazienti con mutazioni per gli NRTI, e senza resistenze agli NNRTI, devono sempre ricevere un NNRTI nel loro nuovo regime terapeutico.

### *Note pratiche: terapia di salvataggio*

- Prima domanda: quali trattamenti ha ricevuto in precedenza il paziente e per quanto tempo? Se non è chiaro, un test di resistenza dovrebbe sempre essere eseguito (non eseguire test di resistenza durante le interruzioni terapeutiche!).
- Dopo aver verificato quanto sopra, usare quanto più possibile nuovi farmaci; attenzione agli effetti tossici!
- Non aspettare troppo a lungo a cambiare: il virus ha l'opportunità di accumulare resistenze; più alta è la viremia al momento dello *switch*, minore è la probabilità di successo.
- Utilizzare lopinavir/r; anche l'opzione del doppio *boosting*, preferibilmente con saquinavir è praticabile.
- Il paziente ha assunto NNRTI? Se no, è il momento! Se sì, e se vi è evidenza di resistenza agli stessi NNRTI non utilizzarli più.
- La storia clinica e i CD4+ permettono un'interruzione del trattamento?
- Non pretendere troppo dal paziente! Pochi sono in grado di reggere una Mega o Giga-HAART.

- Incoraggia il paziente! Gli inibitori dell'entrata, tipranavir e TMC 125 saranno presto disponibili. E' poi spesso possibile "ibernare" il paziente in attesa dei nuovi farmaci.
- Non sprecare immediatamente un nuovo singolo farmaco; se i CD4+ e le condizioni del paziente te lo permettono, attendi di aver a disposizione almeno un secondo nuovo antiretrovirale da associare.

## **Bibliografia**

1. Albrecht MA, Bosch RJ, Hammer SM, et al. Nelfinavir, efavirenz, or both after the failure of nucleoside treatment of HIV infection. *N Engl J Med* 2001, 345:398-407. <http://amedeo.com/lit.php?id=11496850>
2. Back D, Khoo S, Gibbons S. The role of therapeutic drug level monitoring in clinical practice. Abstract S20, 9th CROI 2002, Seattle, USA.
3. Battgay M, Harr T, Sponagel L. Salvage treatment against HIV. *Ann Med* 1999, 31: 253-260. <http://amedeo.com/lit.php?id=10480756>
4. Benson CA, Deeks SG, Brun SC, et al. Safety and antiviral activity at 48 weeks of lopinavir/ritonavir plus nevirapine and 2 nucleoside reverse transcriptase inhibitors in HIV type 1-infected protease inhibitor-experienced patients. *J Infect Dis* 2002, 185:599-607 <http://amedeo.com/lit.php?id=11865416>
5. Boffito M, Arnaudo I, Raiteri R, et al. Clinical use of lopinavir/ritonavir in a salvage therapy setting: pharmacokinetics and pharmacodynamics. *AIDS* 2002, 16:2081-3. <http://amedeo.com/lit.php?id=12370509>
6. Chavanet P, Piroth L, Grappin M, et al. Randomized salvage therapy with saquinavir-ritonavir versus saquinavir-nelfinavir for highly protease inhibitor-experienced HIV-infected patients. *HIV Clin Trials* 2001, 2:408-12. <http://amedeo.com/lit.php?id=11673815>
7. Deeks SG, Grant RM, Beatty GW, et al. Activity of a ritonavir plus saquinavir-containing regimen in patients with virologic evidence of indinavir or ritonavir failure. *AIDS* 1998, 12: F97-102. <http://amedeo.com/lit.php?id=9677159>
8. Deeks SG, Hecht FM, Swanson M, et al. HIV RNA and CD4 cell count response to protease inhibitor therapy in an urban AIDS clinic: response to both initial and salvage therapy. *AIDS* 1999, 13: F35-43. <http://amedeo.com/lit.php?id=10397555>

9. Eron JJ, Haubrich R, Lang W, et al. A phase II trial of dual protease inhibitor therapy: amprenavir in combination with indinavir, nelfinavir, or saquinavir. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001, 26: 458-61. <http://amedeo.com/lit.php?id=11391165>
10. Fätkenheuer G, Hoetelmans RM, Hunn N, et al. Salvage therapy with regimens containing ritonavir and saquinavir in extensively pretreated HIV-infected patients. *AIDS* 1999, 13: 1485-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=10465071>
11. Grossman H, Frechette G, Reyes F. Mega-HAART: complex protective regimens for HAART failure. *Antiviral Therapy* 1999, 4 (Supplement 1):Abstract 23, 2nd International Workshop on Salvage Therapy for HIV Infection 1999, Toronto, Canada.
12. Hall CS, Raines CP, Barnett SH, Moore RD, Gallant JE. Efficacy of salvage therapy containing ritonavir and saquinavir after failure of single protease inhibitor-containing regimens. *AIDS* 1999, 13: 1207-12. <http://amedeo.com/lit.php?id=10416524>
13. Hammer SM, Vaida F, Bennett KK, et al. Dual vs single protease inhibitor therapy following antiretroviral treatment failure: a randomized trial. *JAMA* 2002, 288: 169-80. <http://amedeo.com/lit.php?id=12095381>
14. Haubrich RH, Kemper CA, Hellmann NS, et al. The clinical relevance of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor hypersusceptibility: a prospective cohort analysis. *AIDS* 2002, 16:F33-40. <http://amedeo.com/lit.php?id=12370520>
15. Jensen-Fangel S, Thomsen HF, Larsen L, Black FT, Obel N. The effect of nevirapine in combination with nelfinavir in heavily pretreated HIV-1-infected patients: a prospective, open-label, controlled, randomised study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001, 27:124-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=11404533>
16. Katlama C, Dominguez S, Duvivier C, et al. Benefits of treatment interruption in patients with multiple therapy failures, CD4 cells <200/mm<sup>3</sup> and HIV RNA >50 000 cp/ml (GIGHAART ANRS 097). Abstract 5887, XIV International AIDS Conference 2002, Barcelona, Spain.
17. Katzenstein D, Bosch RJ, Wang N for the ACTG 364 Study Team. Baseline phenotypic susceptibility and virologic failure over 144 weeks among nucleoside RT inhibitor experienced subjects in ACTG 364. Abstract 591, 9th CROI 2002, Seattle, USA.
18. Kempf DJ, Isaacson JD, King MS, et al. Identification of genotypic changes in HIV protease that correlate with reduced susceptibility to the protease inhibitor lopinavir among viral isolates from protease inhibitor-experienced patients. *J Virol* 2001, 75:7462-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=11462018>
19. Masquelier B, Breilh D, Neau D, et al. HIV-1 genotypic and pharmacokinetic determinants of the virological response to lopinavir-ritonavir-containing therapy in protease inhibitor-expe-

- rienced patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2002, 46:2926-32. <http://amedeo.com/lit.php?id=12183249>
20. Mellors J, Bennett FVK, Hellmann NS for the ACTG 398 Study Team. Efavirenz hypersusceptibility improves virologic response to multidrug salvage regimens in ACTG 398. Abstract 45, 9th CROI 2002, Seattle, USA.  
<http://www.retroconference.org/2002/Abstract/12985.htm>
  21. Miller V, Cozzi-Lepri A, Hertogs K, et al. HIV drug susceptibility and treatment response to mega-HAART regimen in patients from the Frankfurt HIV cohort. *Antivir Ther* 2000, 5:49-55.  
<http://amedeo.com/lit.php?id=10846593>
  22. Mocroft A, Phillips AN, Miller V, et al. The use of and response to secondline protease inhibitor regimens: results from the EuroSIDA study. *AIDS* 2001, 15:201-9.  
<http://amedeo.com/lit.php?id=11216928>
  23. Molla A, Mo H, Vasavanonda S, Han L, et al. In vitro antiviral interaction of lopinavir with other protease inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother* 2002, 46:2249-53.  
<http://amedeo.com/lit.php?id=12069982>
  24. Montaner JS, Harrigan PR, Jahnke N, et al. Multiple drug rescue therapy for HIV-infected individuals with prior virologic failure to multiple regimens. *AIDS* 2001, 15:61-9.  
<http://amedeo.com/lit.php?id=11192869>
  25. Paredes R, Puig T, Arno A, et al. High-dose saquinavir plus ritonavir: long-term efficacy in HIV-positive protease inhibitor-experienced patients and predictors of virologic response. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999, 22:132-8.  
<http://amedeo.com/lit.php?id=10843526>
  26. Piketty C, Race E, Castiel P, et al. Phenotypic resistance to protease inhibitors in patients who fail on HAART predicts the outcome at 48 weeks of a five-drug combination including ritonavir, saquinavir and efavirenz. *AIDS* 2002, 14: 626-8.
  27. Raguin G, Chene G, Morand-Joubert L, et al. Salvage therapy with lopinavir/ritonavir, amprenavir +/- an additional boost with ritonavir in HIV infected patients with multiple treatment failure: Final 26-week results of Puzzle 1 - ANRS104 study. Abstract H-1078, 42th ICAAC 2002, San Diego, USA.
  28. Sadler BM, Gillotin C, Lou Y, et al. Pharmacokinetic study of HIV protease inhibitors used in combination with amprenavir. *Antimicrob Agents Chemother* 2001, 45:3663-8.
  29. Staszewski S, Daur B, Stephan C, et al. Switch to a simple boosted double protease inhibitor regimen of lopinavir/r and saquinavir without reverse transcriptase inhibitors after multiple therapy failures. Abstract 4427, XIV International AIDS Conference 2002, Barcelona, Spain.

30. Stephan C, Lutz T, Kurowski M, et al. Lopinavir/Ritonavir versus Ritonavir 100 mg boosted Saquinavir plasma levels. Abstract 4561, XIV International AIDS Conference 2002, Barcelona, Spain.
31. Tebas P, Patick AK, Kane EM, et al. Virologic responses to a ritonavir-saquinavir-containing regimen in patients who had previously failed nelfinavir. *AIDS* 1999, 13: F23-8.  
<http://amedeo.com/lit.php?id=10202820>
32. Van Heeswijk RP, Veldkamp A, Mulder JW, et al. Combination of protease inhibitors for the treatment of HIV-1-infected patients: a review of pharmacokinetics and clinical experience. *Antivir Ther* 2001,6:201-29.  
<http://amedeo.com/lit.php?id=11782591&dopt=1178403>
33. Whitcomb JM, Deeks S, Huang W. Reduced susceptibility to NRTI is associated with NNRTI hypersensitivity in virus from HIV-1-infected patients. Abstract 234, 7th CROI 2000, San Francisco, USA.  
<http://www.retroconference.org/2000/abstracts/234.htm>
34. Whitcomb JM, Huang W, Limoli K, et al. Hypersusceptibility to nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors in HIV-1: clinical, phenotypic and genotypic correlates. *AIDS* 2002, 16:F41-7.  
<http://amedeo.com/lit.php?id=12370521>
35. Youle M, Tyrer M, Fisher M, et al. Brief report: two-year outcome of a multidrug regimen in patients who did not respond to a protease inhibitor regimen. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002, 29:58-61.  
<http://amedeo.com/lit.php?id=11782591&dopt=Abstract>
36. Zala C, Patterson P, Coll P, et al. Virological response and safety at 48 weeks of double boosted protease inhibitors with lopinavir/r plus either saquinavir or amprenavir in heavily pretreated HIV infected patients. Abstract 4492, XIV International AIDS Conference 2002, Barcelona, Spain.

## **9. Quando interrompere una terapia antiretrovirale**

*Stato dell'arte sull'interruzione della terapia antiretrovirale*

Christian Hoffmann

Difficilmente in campo medico, negli ultimi anni, un argomento è stato oggetto di un così aspro dibattito come quello relativo all'interruzione della terapia antiretrovirale. Tuttavia, nonostante questa discussione si sia sviluppata in modo estremamente approfondito, cercando di chiarire sia i possibili rischi che i possibili vantaggi, molti punti sono ancora oggi confusi, tant'è che, spesso, tra molti clinici, non è ancora chiara la distinzione tra i concetti di:

- Interruzione strutturata della terapia (STI)
- Trattamento intermittente strutturato (SIT)
- Vacanza terapeutica
- Irregolare assunzione dei farmaci
- Interruzione permanente del trattamento

Le ragioni e gli obiettivi di un'interruzione terapeutica possono, infatti, essere estremamente differenti.

Quando viene discusso il razionale o il rischio dell'interruzione di un trattamento antiretrovirale, dovrebbe sempre essere chiaro il perché ciò accade:

- per volontà del paziente
- per favorire la compliance da parte dello stesso paziente
- per ridurre la tossicità a lungo termine
- per motivi immunologici
- come strategia ai fini di una successiva terapia di salvataggio

Bisogna, inoltre, non ignorare che molte delle interruzioni avvengono senza che il medico curante ne sia a conoscenza. Per questo motivo le interruzioni terapeutiche sono, oggi, un importante aspetto della terapia antiretrovirale sia nel caso in cui vengano approvate dal medico, sia nel caso in cui, viceversa, non lo siano. Opporsi in modo categorico ad un'interruzione terapeutica, significa oggi disconoscere la realtà. Questo capitolo riassume i principali dati emersi in questo settore negli anni più recenti e si riferisce solo ai pazienti con malattia cronica da HIV (per quanto riguarda le raccomandazioni relative all'infezione acuta si dovrà far riferimento allo specifico capitolo)

### *Quali variazioni possiamo riscontrare nella viremia e nella conta dei CD4+ durante un'interruzione del trattamento antiretrovirale?*

Quasi tutti i pazienti che interrompono il trattamento evidenziano una risalita dei valori della viremia in un lasso di tempo di poche settimane, anche i pazienti che hanno avuto consecutivamente, per anni una carica virale inferiore ai limiti di rilevazione (Davey et al. 1999, Chun et al. 2000). Generalmente, la viremia risale a livelli identificabili entro 10-20 giorni (Davey et al. 1999, Harrigan et al. 1999, Garcia et al. 1999). Il tempo di raddoppio della viremia plasmatica è di circa 1,6-2 giorni. La carica virale a livello dei compartimenti come, per esempio, il sistema nervoso centrale riflette quanto avviene nel plasma (Garcia et al. 1999, Neumann et al. 1999, Smith et al. 2001); in modo analogo, probabilmente, questo avviene nello sperma e nel fluido vaginale. I pazienti devono quindi essere informati del maggior rischio di trasmissione per via sessuale dell'infezione. Occasionalmente, è possibile osservare un iniziale importante rialzo della carica virale (De Jong et al. 1997, Birk et al. 2001). Solo dopo alcune settimane la viremia si stabilizza sui valori rilevabili prima dell'inizio del trattamento (Hatano et al. 2000). Questa popolazione virale evi-

dentemente non proviene dai *reservoirs* di latenza; probabilmente esiste un'altra popolazione dalla quale questi nuovi virus emergono in un così breve spazio di tempo (Chun et al. 2000, Ho 2000, Imamichi et al. 2001). Le interruzioni del trattamento possono determinare seri danni immunologici. I CD4+ spesso diminuiscono fino a raggiungere i valori pre-trattamento in tempi estremamente rapidi. In uno studio su 68 pazienti è stato osservato come si ritornasse ai valori pre-trattamento dei CD4+ in sole 25 settimane (Phillips et al. 2001). Svanisce così rapidamente il successo di una HAART. In realtà, il calo dei CD4+ varia da paziente a paziente, ma, in molti, è possibile osservare un calo di 200-300 cellule in poche settimane. È stato anche rilevato come tanto più veloce era stata la ricostituzione dei CD4+ durante la HAART, tanto più rapida era la discesa degli stessi durante l'interruzione (Sabin et al. 2001, Tebas et al. 2002). Anche l'età sembra poter giocare un ruolo importante: i pazienti più anziani mostrano un deterioramento immunologico maggiore. La ripresa della terapia dopo interruzione, inoltre, non sembra essere accompagnata da una nuova rapida risalita dei valori dei CD4+. In uno studio prospettico, controllato, è stato osservato chiaramente uno svantaggio nei pazienti del braccio con interruzione del trattamento. Dopo un follow-up di 18 mesi, i pazienti di questo gruppo mostravano una perdita media di CD4+ di 120 cellule/ $\mu$ l, rispetto a quelli che non interrompevano la terapia (Jaeger et al. 2002).

### *I rischi: sviluppo delle resistenze, problemi clinici*

La comparsa di resistenze deve essere presa in considerazione ogniqualvolta vi sia replicazione virale in presenza di livelli di farmaco subottimali e quando i mutanti resistenti hanno vantaggio selettivo nei confronti del virus selvaggio. Vi è la preoccupazione dello sviluppo di resistenze durante il periodo di *washout* tra la sospensione del trattamento (aumento della viremia con insufficienti



livelli plasmatici dei farmaci) e la ripresa dello stesso (replicazione continua nonostante i sufficienti livelli plasmatici). Tuttavia, nel caso di una singola interruzione del trattamento, la probabilità di sviluppare resistenze nel singolo paziente non sembra essere particolarmente elevata, come dimostrato in uno studio francese, il COMET, nel 1999. In dieci pazienti, non è stato osservato lo sviluppo di resistenze durante l'interruzione, e dopo la reintroduzione degli antiretrovirali, la viremia risultava soppressa senza problemi (Neumann et al. 1999). Tuttavia, non vi sono oggi certezze sul fatto che l'interruzione non determini in ogni caso lo sviluppo di ceppi virali resistenti, che potrebbero necessitare di un tempo più lungo per prevalere sul *wild-type*. Modelli matematici mostrano come, almeno dal punto di vista teorico, questo rischio non sia basso, specialmente quando la viremia raggiunge livelli elevati (Dorman et al. 2000, Bonhoeffer et al. 2000). Nuovi, più recenti studi hanno dimostrato come ripetute interruzioni del trattamento possano determinare un maggior rischio di resistenza, specialmente agli NNRTI o alla lamivudina (Martinez-Picado et al. 2002, Metzner et al. 2002, Schweighardt et al. 2002). In realtà, questi studi mancano di un gruppo di controllo che permetta di quantificare in modo preciso il rischio. La *tabella 9.1* riporta la storia di un paziente, clinicamente stabile, al quale la terapia antiretrovirale è stata interrotta per alcune settimane. I fenomeni autoimmuni osservati in concomitanza alla sospensione della terapia antiretrovirale, come verificatosi in questo paziente, non sono stati descritti in precedenza. La rapida risalita della carica virale, tuttavia, può occasionalmente determinare una sindrome i cui sintomi possono essere simili a quelli osservati durante un'infezione acuta da HIV-1, con linfadenopatia, febbre, astenia e malessere (Colven et al. 2000, Kilby et al. 2000, Zeller et al. 2001). Durante l'interruzione del trattamento il rischio di AIDS è basso. Nella coorte svizzera, per esempio, il rischio

**Tabella 9.1:** esempio sviluppo di resistenze dopo ripetute interruzioni di trattamento\*

Data	HAART/Commenti	CD4+	Viremia
Giu 97	AZT/3TC/SQV	288	67.000
Ott 99	Interr HAART, paziente sogg. bene	540	<50
Dic 99	Diagnosi ipertir. autoimmune	400	63.000
Gen 00	AZT/3TC/NVP (+carbimazolo)	260	74.000
Feb 00	Anemia (Hb7,3 g/dl) nuova interr. HAART	347	1.500
Mar 00	d4T/3TC/NVP (+carbimazolo)		
Apr 00	K103N, M184V	360	2.400

\* Durante la prima interruzione della terapia antiretrovirale, il paziente ha sviluppato un ipertiroidismo su base autoimmune, il cui trattamento ha comportato una severa anemia dopo la reintroduzione della HAART; per questo motivo la stessa HAART veniva sospesa una seconda volta. Il risultato è stato lo sviluppo di mutazioni di resistenza alla classe degli NNRTI ed alla lamivudina.

di progressione della malattia non risultava infatti aumentato (Taffe et al. 2002). Anche nella nostra esperienza non è stato osservato un aumentato rischio di progressione AIDS dopo 18 mesi in 127 pazienti che hanno interrotto la HAART, rispetto ad un gruppo di controllo di 252 pazienti (Jaeger et al. 2002). Si trattava, tuttavia, di soggetti immunologicamente stabili.

Al contrario, più basso è il valore di CD4+, più elevato sembra essere il rischio di progressione della malattia, come mostrato in un piccolo studio nel quale, in una coorte di pazienti significativamente immunocompromessi, sono stati osservati diversi episodi di patologie definenti l'AIDS (Deeks et al. 2001).

### *Interruzione strutturata della terapia su richiesta del paziente per ridurre la tossicità.*

L'interruzione della terapia può comportare alcuni vantaggi psicologici (Tuldra et al. 2001). Molti pazienti si sentono momentaneamente sollevati dal peso di un trattamento continuo che, oggi, sembra debba accompagnare il paziente per tutta la vita. La richiesta d'interruzione

della terapia deve essere, in ogni caso, considerata in modo serio dal clinico. Probabilmente, un paziente che esprime un tale desiderio prima o dopo lo soddisfa: è quindi meglio che questo tentativo sia "strutturato"! Quali possono essere le conseguenze di questa scelta? I lipidi (colesterolo, trigliceridi), aumentati durante una HAART, calano in modo abbastanza rapido dopo l'interruzione (Hatano et al. 2000, Jaeger et al. 2002). Quest'azione, tuttavia, non dovrebbe comportare una significativa riduzione del rischio cardiovascolare. Anche i valori aumentati dei lattati e delle transaminasi possono trarre vantaggio dalla sospensione della HAART (Jaeger et al. 2002). In molti pazienti, sintomi quali la stanchezza o l'astenia scompaiono rapidamente. Un recente studio ha mostrato come il DNA mitocondriale venga rigenerato durante l'interruzione della terapia antiretrovirale (Cote et al. 2002). Al contrario, non vi sono evidenze di regressione della lipodistrofia. Brevi periodi di sospensione della HAART non sono accompagnati da cambiamenti morfologici (Hatano et al. 2000). La risoluzione della lipodistrofia non sembra certa nemmeno dopo periodi più prolungati d'interruzione: noi, per esempio, abbiamo osservato un paziente che, durante il trattamento dell'infezione acuta, dopo circa un anno e mezzo aveva presentato una *buffalo hump*, e che, a due anni dalla sospensione, non ha evidenziato alcun segno di regressione.

### *Interruzione strutturata della terapia per ragioni immunologiche*

Probabilmente nessun paziente HIV positivo è diventato così famoso come quel paziente al quale, a Berlino, era stata riscontrata un'infezione acuta con circa 80000 copie/ml, e al quale era stata iniziata una HAART con didanosina, indinavir e idrossiurea: il virus diveniva rapidamente non più identificabile nel plasma. A causa di alcuni problemi e due brevi interruzioni del trattamento, la

HAART veniva quindi interrotta definitivamente dopo 176 giorni. Sorprendentemente, anche in assenza di trattamento antiretrovirale, la viremia rimaneva al di sotto dei livelli di rilevazione nel plasma, per oltre quattro anni. Benché il virus fosse ancora identificabile nei linfonodi, il che escludeva la possibilità di un'eradicazione dell'infezione, secondo l'opinione di molti esperti, il sistema immune del "paziente di Berlino" era in grado di controllare l'infezione (Lisziewicz et al. 1999). Ma perché? Era dovuto al precoce inizio della HAART, all'idrossiurea, o alle interruzioni del trattamento? In base al fatto che questa strategia sembrava promettente nei pazienti con infezione acuta (vedi anche il capitolo relativo all'infezione acuta), vi furono quindi una serie di tentativi atti a verificare la possibilità di migliorare la risposta immune HIV-specifica, attraverso la strategia dell'interruzione temporanea del trattamento, anche nei pazienti con infezione cronica. Secondo l'ipotesi della "vaccinazione endogena", un rialzo temporaneo della carica virale durante l'interruzione, avrebbe dovuto appunto rafforzare la risposta immune HIV specifica permettendo, alla fine, il controllo dell'infezione solo grazie al sistema immunitario. Anche se molti immunologi ritenevano questa una teoria senza senso (in altre infezioni sono necessari solo stimolo antigenici minimali per generare una risposta immune sufficiente), i primi rapporti, durante il 2000 ed il 2001, sembravano incoraggianti. Numerosi piccoli studi, generalmente su gruppi di 2-6 pazienti, venivano ampiamente discussi; ogni successiva interruzione permetteva di osservare l'allungamento del tempo al *rebound* virologico e lo stesso *rebound* sembrava essere via via quantitativamente meno importante.

In parallelo si poteva osservare un miglioramento della risposta CD4+ e CD8+ HIV specifica (Carcelain et al. 2000, Haslett et al. 2000, Garcia et al. 2001, Lori et al. 2000, Ortiz et al. 1999, Papasavas et al. 2000, Ruiz et al. 2001). La STI veniva, infine, finalmente valutata in uno studio collabo-

rativo svizzero-spagnolo su numeri più consistenti (Hirschel et al. 2002, Oxenius et al. 2002). In questo studio 133 pazienti venivano monitorizzati su 4 cicli della durata di 10 settimane ciascuno (otto settimane di HAART e due settimane d'interruzione). Dopo 40 settimane la HAART veniva definitivamente interrotta. Il protocollo aveva come *endpoint* primario una carica virale < 5,000 copie/ml in assenza di HAART dopo 52 settimane. Il raggiungimento di questo *endpoint* veniva osservato in 21/99 pazienti. Tuttavia, 5/21 pazienti avevano una bassa viremia anche prima d'iniziare la HAART. Ancor più importante, nessuno dei 32 pazienti che, prima d'iniziare la HAART aveva avuto una viremia > di 60000 copie/ml, era stato in grado di soddisfare l'end point primario. Questo primo studio sull'interruzione strutturata della terapia nel paziente cronico, mostrava, in definitiva, che ripetute interruzioni strutturate della HAART potevano abbassare il set point virale solo in pochi pazienti, specialmente in quelli con bassa viremia al basale. Inoltre, anche se segnalazioni aneddotiche dicono il contrario, diversamente da quanto è possibile osservare durante l'infezione acuta, il miglioramento della risposta immune HIV specifica sembra essere improbabile, in un contesto d'infezione cronica da HIV-1. Le interruzioni strutturate di terapia su base immunologia sono quindi, oggi, non giustificate e potenzialmente dannose.

### *Interruzione strutturata della terapia in un contesto di resistenza multipla ai farmaci antiretrovirali*

In molti pazienti con resistenza multipla, un'interruzione del trattamento determina una graduale ricomparsa in circolo del virus selvaggio, con progressiva perdita dei ceppi resistenti. Per questo motivo l'utilizzo dei test per la valutazione delle resistenze in questo contesto è di scarso aiuto: i ceppi virali con mutazioni di resistenza scompaiono, infatti, in circa due settimane dall'interruzione della HAART (Devereux et al. 1999). Questo *shift* è poi partico-

larmente pronunciato nei pazienti con modico danno immunitario. Al contrario il tempo allo *shift* risulta più lungo nei pazienti con stadio di malattia più avanzato e con maggior durata di trattamento (Miller et al. 2000, Izopet et al. 2000). Le mutazioni di resistenza relative agli inibitori della proteasi sono le prime a scomparire, mentre quelle per gli NNRTI sono quelle che impiegano il maggior tempo; gli inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa, probabilmente, incidono di meno sulla *fitness* virale rispetto agli altri antiretrovirali (Delaugerre et al. 2001, Deeks et al. 2001, Birk et al. 2001). In questa situazione, il virus selvaggio torna a prevalere sui ceppi mutati. Non appena viene riassunta la terapia, però, questi stessi ceppi virali con mutazioni di resistenza ai diversi antiretrovirali tornano ad essere identificabili nel plasma. Un piccolo studio ha mostrato come le mutazioni, in realtà, non scompaiano durante il rapido rialzo della carica virale successivo all'interruzione del trattamento, ma, piuttosto, durante quella fase di crescita più lenta, antecedente al raggiungimento del *plateau* virale. La persistenza dei ceppi mutati in questa prima fase, indicherebbe perciò la capacità degli stessi di replicare in modo efficace (Birk et al. 2001). Ad oggi, almeno due studi hanno dimostrato come questo *shift* determinato dall'interruzione della HAART, possa favorire l'impostazione di una terapia di salvataggio. Nella coorte di Francoforte lo *shift* veniva appunto associato ad un miglioramento della risposta ai regimi di salvataggio (Miller et al. 2000). Nello studio francese definito con il termine di GIGHAART (Katlama et al. 2002), i pazienti che avevano interrotto il trattamento prima d'intraprendere una terapia di salvataggio, mostravano una riduzione della viremia più significativa dopo 24 settimane, rispetto al gruppo di controllo (1,08 log *versus* 0,29). Qualsiasi tuttavia il vantaggio a lungo termine di una simile strategia, rimane però ancora poco chiaro. Va considerato, inoltre, il rischio dell'interruzione

terapeutica nei pazienti con grave danno a carico del sistema immunitario. Nei pazienti con *shift* verso il *wild type*, la carica virale risale rapidamente ed i T helper crollano più velocemente (Deeks et al. 2001). Questo è stato confermato da altri studi (Hawley-Foss et al. 2001) e dalla nostra stessa esperienza. I pazienti con resistenza multipla continuano a trarre beneficio clinico dalla continuazione del trattamento stesso, benché la loro viremia non sia sufficientemente soppressa (vedi anche il capitolo sulla terapia di salvataggio). I virus multiresistenti sembrano essere meno aggressivi. In pazienti con grave immunodepressione e a rischio d'infezioni opportunistiche, l'interruzione strutturata della terapia non è perciò consigliata. Lo sforzo da farsi, al contrario, è quello di contenere quanto più e il più a lungo possibile la replicazione virale.

### *Interruzione strutturata della terapia: una strategia per il futuro?*

In una prima fase successiva ad un'interruzione della HAART, la replicazione virale, in genere, continua a rimanere bassa. La viremia plasmatica, infatti, ritorna ai livelli pre-trattamento, solo dopo circa 4-6 settimane. Il rischio di sviluppare resistenza è presumibilmente inferiore quando i livelli di replicazione virale sono inferiori (Bonhoeffer et al. 2000). Questo può significare che interruzioni di trattamento estremamente brevi possono essere utilizzate al fine di ridurre i costi e la tossicità a lungo termine? In uno studio pilota del NIH sull'ipotesi di un trattamento strutturato intermittente, 10 pazienti con infezione cronica da HIV, con più di 300 CD4+ cellule/ $\mu$ l e un viral load < 50 copie/ml, sono stati assegnati ad un trattamento con una combinazione di antiretrovirali che prevedeva l'utilizzo di stavudina, lamivudina, ritonavir ed indinavir (un regime relativamente potente ed in grado di prevenire l'emergenza di resistenze). Il protocollo prevedeva la somministrazione di questi farmaci per 7 giorni, seguita da

un'interruzione per altri 7 giorni, per un periodo di 44 settimane. Il sorprendente risultato osservato è stato che, né i livelli di viremia, né il DNA provirale, risultavano aumentati. Il numero dei CD4+ e la risposta immune rimanevano invariate, suggerendo agli Autori l'ipotesi che il sistema immune, probabilmente, non subiva danni a causa della brevità di queste sospensioni (Dybul et al. 2001). Alcuni pazienti, tuttavia, mostravano *blips* (temporaneo aumento della viremia)  $> 100$  copie/ml.

Ad oggi, è comunque impossibile prevedere se questa strategia possa essere causa di selezione di resistenze nel lungo periodo. Un più ampio studio ha arruolato ad oggi 90 pazienti randomizzati all'intermittenza o alla continuazione della HAART. Se questa ipotesi avrà successo potrà cambiare in modo radicale l'approccio alla terapia antiretrovirale: il 50% dei farmaci potrà essere risparmiato in quei pazienti che raggiungono una buona soppressione virale. Un altro approccio sperimentale è attualmente in corso di verifica negli USA attraverso lo studio SMART (<http://hiv.net/link.php?id=167>).

Seimila pazienti con  $> 350$  CD4+ cellule/ $\mu$ l verranno arruolati in due bracci: in un braccio i pazienti continueranno a ricevere la loro HAART, nell'altro interromperanno il trattamento e la terapia verrà ripresa quando i CD4 saranno  $< 250$ / $\mu$ l. Visto l'elevato numero di pazienti previsti i primi risultati non potranno essere disponibili a breve. Tuttavia, anche questo studio ha le potenzialità per modificare in modo radicale l'approccio attuale alla terapia antiretrovirale.

### *Interruzione permanente*

I pazienti che, sull'onda dell'euforia nata dal congresso di Vancouver, hanno incominciato precocemente la HAART (con CD4 elevati), secondo le recenti linee guida possono interrompere il trattamento? Uno studio osservazionale, condotto su 101 pazienti presso la Johns Hopkins



University, ha mostrato che ciò era possibile in molti di questi pazienti. Il 67% di questi stessi pazienti sono rimasti senza trattamento per un periodo medio di 74 settimane. E' stato inoltre osservato come tanto più alti erano i CD4+ al momento di iniziare la terapia, tanto più lungo era il periodo di sospensione della HAART (Parish et al. 2002). La tabella successiva mostra uno di questi esempi.

**Tabella 9.2:** esempio d'interruzione permanente della HAART dopo inizio precoce del trattamento

Data	HAART/Commenti	CD4+	Viremia
03/96	d4T+3TC (diverse interruzioni)	330	15,000
03/97	d4T+3TC+SQV (alcune interruzioni)	300	< 500
08/99	Lunga interruzione (9 sett)	380	< 50
11/99	ddl+3TC+NVP	491	110
09/00	Sospensione	438	< 50
02/01	no HAART	390	250
07/02	no HAART	397	1,900
10/02	no HAART	268	800

La bassa viremia osservata negli ultimi anni è sorprendente: il paziente ha beneficiato delle numerose interruzioni del trattamento?

(Nota. La viremia è stata valutata con diverse metodiche allo scopo di escludere eventuali errori: la percentuale dei CD4 è risultata variabile del 13-15% per l'intero periodo)

Tuttavia, ad oggi, non esistono dati chiari sui vantaggi o svantaggi legati ad un'interruzione della HAART in questo tipo di pazienti. La decisione se sospendere o meno può essere fatta solo sul singolo caso.

### *Note pratiche sull'interruzione del trattamento*

- Non cercare di convincere i pazienti ad interrompere la terapia; ad oggi non vi sono dati chiari sul rapporto rischio/beneficio.
- Coloro che non hanno problemi con la HAART non devono interromperla; le STI per ragioni immunologiche ("autovaccinazione") non hanno alcun significato nel paziente con infezione cronica.
- La volontà del paziente deve essere rispettata; in ogni caso dovranno essere garantite informazioni relative ad una possibile comparsa di una sintomatologia come quella che accompagna l'infezione acuta da HIV, ad una possibile perdita di CD4+ e alla possibile comparsa di ceppi virali resistenti.
- I pazienti devono sapere dell'aumentato rischio di ripresa dell'infezione (anche dopo un lungo periodo di soppressione virale completa); in assenza di HAART, la viremia torna ai livelli iniziali entro 4-6 settimane.
- CD4+ e viremia devono essere controllate mensilmente durante le interruzioni.
- Il rischio di selezionare resistenze è probabilmente maggiore con i regimi NNRTI (interrompere gli NNRTI uno o due giorni prima se possibile; considerare l'emivita del farmaco).
- Evitare le interruzioni nei pazienti con grave compromissione immunitaria; i benefici nelle strategie di salvataggio non sono stati dimostrati.
- L'impiego dei test di resistenza durante le interruzioni di terapia è inutile; in queste situazioni emerge solo il virus *wild type*.

## **Bibliografia**

1. Birk M, Svedhem V, Sonnerborg A. Kinetics of HIV-1 RNA and resistance-associated mutations after cessation of antiretroviral combination therapy. *AIDS* 2001, 15: 1359-68.  
<http://amedeo.com/lit.php?id=11504957>
2. Bonhoeffer S, Rembiszewski M, Ortiz GM, Nixon DF. Risks and benefits of structured antiretroviral drug therapy interruptions in HIV-1 infection. *AIDS* 2000, 14:2313-22.  
<http://amedeo.com/lit.php?id=11089619>
3. Chun TW, Davey RT Jr, Engel D, Lane HC, Fauci AS. Re-emergence of HIV after stopping therapy. *Nature* 1999, 401:874-5.
4. Chun TW, Davey RT Jr, Ostrowski M, et al. Relationship between preexisting viral reservoirs and the re-emergence of plasma viremia after discontinuation of HAART. *Nat Med* 2000, 6:757-761.  
<http://amedeo.com/lit.php?id=10888923>
5. Colven R, Harrington RD, Spach DH, Cohen CJ, Hooton TM. Retroviral rebound syndrome after cessation of suppressive ART in three patients with chronic HIV infection. *Ann Intern Med* 2000, 133: 430-4. <http://amedeo.com/lit.php?id=10975960>
6. Cote HC, Brumme ZL, Craib KJ, et al. Changes in mitochondrial DNA as a marker of nucleoside toxicity in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 2002, 346:811-20.  
<http://amedeo.com/lit.php?id=11893792>
7. Davey RT Jr, Bhat N, Yoder C, et al. HIV-1 and T cell dynamics after interruption of HAART in patients with a history of sustained viral suppression. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999, 96:15109-14.  
<http://amedeo.com/lit.php?id=10611346>
8. De Jong MD, de Boer RJ, de Wolf F, et al. Transient overshoot of HIV-1 viraemia after early discontinuation of antiretroviral treatment: role of target cell availability. *AIDS* 1997, 11:F79-84  
<http://amedeo.com/lit.php?id=9302437>
9. Deeks SG, Wrin T, Liegler T, et al. Virologic and immunologic consequences of discontinuing combination antiretroviral-drug therapy in HIV-infected patients with detectable viremia. *N Engl J Med* 2001, 344: 47280. <http://amedeo.com/lit.php?id=11172188>
10. Delaugerre C, Valantin MA, Mouroux M, et al. Re-occurrence of HIV-1 drug mutations after treatment re-initiation following interruption in patients with multiple treatment failure. *AIDS* 2001, 15: 2189-91. <http://amedeo.com/lit.php?id=11684940>
11. Devereux HL, Youle M, Johnson MA, Loveday C. Rapid decline in detectability of HIV-1 drug resistance mutations after stopping therapy. *AIDS* 1999, 13: F123-7.  
<http://amedeo.com/lit.php?id=10630517>
12. Dorman KS, Kaplan AH, Lange K, Sinsheimer JS. Mutation takes no

vacation: can structured treatment interruptions increase the risk of drug-resistant HIV-1? *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000, 25: 398-402. <http://amedeo.com/lit.php?id=11141239>

13. Dybul M, Chun TW, Yoder C, et al. Short-cycle structured intermittent treatment of chronic HIV infection with highly active antiretroviral therapy: effects on virologic, immunologic, and toxicity parameters. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001, 98: 15161-6. Original-Artikel: <http://www.pnas.org/cgi/content/full/98/26/15161>
14. Garcia F, Plana M, Ortiz GM, et al. The virological and immunological consequences of structured treatment interruptions in chronic HIV-1 infection. *AIDS* 2001, 15: F29-40. <http://amedeo.com/lit.php?id=11416735>
15. Garcia F, Plana M, Vidal C, et al. Dynamics of viral load rebound and immunological changes after stopping effective antiretroviral therapy. *AIDS* 1999, 13: F79-86 <http://amedeo.com/lit.php?id=10449278>
16. Harrigan PR, Whaley M, Montaner JS. Rate of HIV-1 RNA rebound upon stopping antiretroviral therapy. *AIDS* 1999; 13: F59-62. <http://amedeo.com/lit.php?id=10371167>
17. Haslett PA, Nixon DF, Shen Z, et al. Strong HIV-specific CD4+ T cell responses in a cohort of chronically infected patients are associated with interruptions in anti-HIV chemotherapy. *J Infect Dis* 2000, 181: 1264-72. <http://amedeo.com/lit.php?id=10751137>
18. Hatano H, Miller KD, Yoder CP, et al. Metabolic and anthropometric consequences of interruption of HAART. *AIDS* 2000, 14: 1935-42. <http://amedeo.com/lit.php?id=10997397>
19. Hatano H, Vogel S, Yoder C, et al. Pre-HAART HIV burden approximates post-HAART viral levels following interruption of therapy in patients with sustained viral suppression. *AIDS* 2000, 14: 1357-63. <http://amedeo.com/lit.php?id=10930150>
20. Hawley-Foss N, Mbisa G, Lum JJ, et al. Effect of cessation of HAART during a discordant response: implications for scheduled therapeutic interruptions. *Clin Infect Dis* 2001, 33: 344-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=11438900>
21. Hirschel B, Fagaard C, Oxenius A, et al. SSITT: a prospective trial of treatment interruption in HIV infection. Abstract 528, 9th CROI 2002, Seattle, USA
22. Ho DD, Zhang L. HIV-1 rebound after anti-retroviral therapy. *Nat Med* 2000, 6:736-737. <http://amedeo.com/lit.php?id=11919491>
23. Imamichi H, Crandall KA, Natarajan V, et al. HIV type 1 quasi species that rebound after discontinuation of HAART are similar to the viral quasi species present before initiation of therapy. *J Infect Dis* 2001, 183: 36-50. <http://amedeo.com/lit.php?id=11106537>
24. Izopet J, Massip P, Souryis C, et al. Shift in HIV resistance genotype after treatment interruption and short-term antiviral effect fol-

- lowing a new salvage regimen. *AIDS* 2000, 14: 2247-55.
25. Jaeger H, Wolf E, Hoffmann C, et al. CD4 disadvantage and improved blood lipids in a large controlled 18-month trial of treatment interruptions (TIs). Abstract WePeB5880, XIV International AIDS conference 2002, Barcelona, Spain.
  26. Katlama C, Dominguez S, Duvivier C, et al. Benefits of treatment interruption in patients with multiple therapy failures, CD4 cells <200 /mm<sup>3</sup> and HIV RNA >50 000 cp/ml (GIGHAART ANRS 097). Abstract 5887, XIV International AIDS Conference 2002, Barcelona, Spain.
  27. Kilby JM, Goepfert PA, Miller AP, et al. Recurrence of the acute HIV syndrome after interruption of ART in a patient with chronic HIV infection: A case report. *Ann Intern Med* 2000, 133: 435-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=10975961>
  28. Lisziewicz J, Rosenberg E; Lieberman J, et al. Control of HIV despite the discontinuation of antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 1999, 340:1683-4.
  29. Lori F, Lewis MG, Xu J, et al. Control of SIV rebound through structured treatment interruptions during early infection. *Science* 2000, 290:1591-3.
  30. Lori F, Lisziewicz J. Structured treatment interruptions for the management of HIV infection. *JAMA* 2001, 286: 2981-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=11743839>
  31. Lori F, Maserati R, Folli A, et al. Structured treatment interruptions to control HIV-1 infection. *Lancet* 2000, 355: 287-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=10675080>
  32. Martinez-Picado J, Morales-Lopetegi K, Wrin T, et al. Selection of drug-resistant HIV-1 mutants in response to repeated structured treatment interruptions. *AIDS* 2002, 16:895-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=11919491>
  33. Metzner KJ, Bonhoeffer S, Fischer M, et al. Detection of minor populations of drug-resistant viruses in patients undergoing structured treatment interruptions. *Antiviral Therapy* 2000, 7(suppl 1): S73
  34. Miller V, Sabin C, Hertogs K, et al. Virological and immunological effects of treatment interruptions in HIV-1 infected patients with treatment failure. *AIDS* 2000, 14: 2857-67 <http://amedeo.com/lit.php?id=11153667>
  35. Neumann AU, Tubiana R, Calvez V, et al. HIV-1 rebound during interruption of HAART has no deleterious effect on reinitiated treatment. *AIDS* 1999, 13: 677-83. <http://amedeo.com/lit.php?id=10397562>
  36. Ortiz GM, Nixon DF, Trkola A, et al. HIV-1-specific immune responses in subjects who temporarily contain virus replication after discontinuation of HAART. *J Clin Invest* 1999, 140, R: 13-18. <http://amedeo.com/lit.php?id=10491418>

37. Oxenius A, Price DA, Gunthard HF, et al. Stimulation of HIV-specific cellular immunity by structured treatment interruption fails to enhance viral control in chronic HIV infection. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002, 99:13747-52. <http://amedeo.com/lit.php?id=12370434>
38. Pappasavvas E, Ortiz GM, Gross R, et al. Enhancement of HIV type 1-specific CD4 and CD8 T cell responses in chronically infected persons after temporary treatment interruption. *J Infect Dis* 2000, 182:766-775. <http://amedeo.com/lit.php?id=10950770>
39. Parish MA, Tarwater P, Lu M, Raines C, Gallant JE. Prolonged treatment interruption after immunologic response to HAART. Abstract 1439, XIV International AIDS Conference 2002, Barcelona, Spain.
40. Phillips A, Youle M, Tyrer M, et al. CD4 count changes in people interrupting HAART therapy after a CD4 count increase. Abstract 361, 8th CROI 2001, Chicago, USA. <http://www.retroconference.org/2001/abstracts/abstracts/abstracts/361.htm>
41. Ruiz L, Carcelain G, Martinez-Picado J, et al. HIV dynamics and T-cell immunity after three structured treatment interruptions in chronic HIV-1 infection. *AIDS* 2000, 15: F19-27. <http://amedeo.com/lit.php?id=11416734>
42. Sabin A, Phillips A, Fusco J, et al. The effect of treatment interruption in pts. with virologic failure: results from a multi-cohort collaborative study. Abstract 365, 8th CROI 2001, Chicago, USA.. <http://www.retroconference.org/2001/abstracts/abstracts/abstracts/365.htm>
43. Schweighardt B, Ortiz GM, Grant RM, et al. Emergence of drug-resistant HIV-1 variants in patients undergoing structured treatment interruptions. *AIDS* 2002, 16:2342-2344.
44. Taffe P, Rickenbach M, Hirschel B, et al. Impact of occasional short interruptions of HAART on the progression of HIV infection: results from a cohort study. *AIDS* 2002, 16: 747-55. <http://amedeo.com/lit.php?id=11964531>
45. Tebas P, Henry K, Mondy K, et al. Effect of prolonged discontinuation of successful antiretroviral therapy on CD4+ T cell decline in HIV-infected patients: implications for intermittent therapeutic strategies. *J Infect Dis* 2002, 186:851-4. <http://amedeo.com/lit.php?id=12198623>
46. Tuldra A, Fumaz CR, Ferrer MJ, et al. Psychological impact of structured treatment interruptions in patients with prolonged undetectable HIV-1 viral loads. *AIDS* 2001, 15: 1904-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=11579263>
47. Zeller V, Charlois C, Duvivier C, et al. Pseudo-primary infection syndrome following discontinuation of antiretroviral therapy. *Antivir Ther* 2001, 6: 191-3. <http://amedeo.com/lit.php?id=11808754>

## 10. Monitoraggio

Christian Hofmann

Quali parametri devono essere inclusi nella routine di laboratorio per il monitoraggio dell'infezione da HIV? Che cosa ci si può attendere dai risultati? Questa parte è dedicata alla valutazione del significato dei CD4+, della viremia, degli esami della routine relativa ai parametri ematologici e biochimici e dei livelli plasmatici. Il significato e l'utilizzo in clinica dei test di resistenza saranno oggetto di un successivo capitolo.

### *Viremia (viral load)*

Il *viral load* è il parametro che indica la quantità di copie virali che circolano nel sangue. Assieme alla conta dei CD4+, è il marcatore surrogato più importante nel monitoraggio dell'infezione da HIV (Hughes et al. 1997, Mellors et

Numero di copie	Log <sub>10</sub>
10	1.0
50	1.7
100	2.0
500	2.7
1000	3.0
10000	4.0
50000	4.7
100000	5.0
1000000	6.0

al. 1997, Lyles et al. 2000, Ghani et al. 2001), poiché può fornire al clinico le informazioni utili a valutare quale sia il momento più opportuno per iniziare una HAART e a determinare il successo o meno della stessa. Altri marcatori surrogati utilizzati in passato, quali l'antigene p 24, la neopterinina o la  $\beta_2$ -microglobulina sono oggi obsoleti. I test atti a rilevare la viremia misurano la quantità di HIV-RNA, che correla in modo diretto con il numero di virus presenti.

Le unità di misura è il numero copie virali/ml. La variazione di uno o più logaritmi ( $\text{Log}_{10}$ ) indica l'aumento o la diminuzione delle copie virali di uno o più decimali.

### *Valutazione della viremia*

Quanto più elevata è la viremia, tanto maggiore è il rischio di diminuzione dei CD4+, con conseguente progressione della malattia e comparsa d'infezioni opportunistiche (Mellors et al. 1997, Lyles et al. 2000). Una viremia superiore a 100000 copie/ml (5,0 log), è generalmente ritenuta elevata; al contrario un viral load inferiore a 10000 copie (4,0 log), viene generalmente considerato basso. Questi parametri, tuttavia, non possono essere presi in modo assoluto; devono essere invece considerati come livelli di riferimento. Il rapporto tra viremia plasmatica e modificazioni dell'assetto immunitario variano, infatti, da soggetto a soggetto. Vi sono alcuni pazienti il cui livello di CD4+ rimane stabile per un tempo relativamente lungo, a fronte di un'elevata viremia, e altri nei quali è evidente un rapido calo di CD4+, nonostante i livelli di virus in circolo si mostrino relativamente bassi. Il viral load è generalmente più basso nelle donne rispetto agli uomini. In una metanalisi, la differenza era del 41% o 0,23 log (95% intervallo di confidenza 0,16-0,31 log; Napravnik et al. 2002). La ragione di ciò non è chiara. Se questa osservazione sia poi un'importante indicazione per il trattamento è ancora oggetto di discussione.

### *Metodi*

Tre tecniche sono oggi utilizzate per la valutazione della viremia: *Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction* (RT-PCR); *branched-chain DNA* (b-DNA); *Nucleic Acid Sequence-Based Amplification* (NASBA). Queste tecniche differiscono tra di loro, sia in termini di livello d'identificazione, sia in termini di intervallo di rilevazione (*linear range*) nel quale la misura sia attendibile o riproducibile (vedi tabella 10.1). In tutti, una minima quantità di RNA



virale viene primariamente amplificata per essere poi misurata. Per tutti e tre i metodi la variabilità *intra-assay* è abbastanza buona e ci si può aspettare una riproducibilità dei valori; tuttavia, variazioni metodologiche devono essere prese in considerazione nell'interpretazione dei risultati. Differenze inferiori a 0,3-0,5 log non sono considerate significative. Per esempio, una diminuzione da 4,3 a 3,9 log (corrispondente ad una diminuzione da 20000 a 8000 copie/ml), non significa necessariamente una caduta della viremia. Lo stesso vale per un aumento del *viral load*. Cambi fino a tre volte possono perciò essere irrilevanti. I pazienti che, sentendo semplicemente dei numeri, senza conoscerne a fondo il significato, spesso si preoccupano eccessivamente o, viceversa, diventano inopportunamente ottimisti; devono essere informati chiaramente di questa possibile evenienza.

Tabella 10.1: metodi per la misurazione della viremia

Compagnia	Roche/Abbott	Bayer/Chiron	Organon
Metodo	RT-PCR	b-DNA	Nuclissens HIV-1 QT
Linear range	400-750000 ultrasensibile: 50-75000	100-500000	40-10000000
Confrontabilità	Valori superiori x2 rispetto a b-DNA (versione 2.0 e 3.0)	Valori circa 50% PCR (versione 2.0 e 3.0)	Valori appross. simili PCR
Vantaggi	Meno falsi positivi rispetto a B-DNA	Buono per tutti i sottotipi (A-G) tecnicamente relativamente semplice	Buono per tutti i sottotipi; ampio range

Diverse differenze esistono, dunque, tra questi tre metodi (Coste et al. 1996); cambiare dall'uno all'altro è, perciò, poco opportuno. I valori di viremia ottenuti con una b-DNA sono generalmente del 50% inferiori a quelli rilevati con PCR. I differenti sottotipi vengono, inoltre, identificati con una diversa sensibilità con ciascuna delle diverse tecniche (Parekh et al. 1999); bisogna essere particolarmente

attenti, in particolare, nei pazienti africani ed asiatici con ceppi virali non B, specialmente quelli nei quali, al primo riscontro, la viremia sembri essere inaspettatamente bassa. In questi casi, l'utilizzo di differenti metodiche potrebbe essere opportuno. Tuttavia, le nuove versioni di questi test, che utilizzano *primers* migliori, sono probabilmente superiori e mostrano un'adeguata sensibilità anche nella rilevazione dei sottotipi di HIV meno comuni. Tutti hanno poi un intervallo di rilevazione ampio. Vi sono due test in PCR: lo standard e l'ultrasensibile. L'intervallo di rilevazione di quest'ultimo ha un limite superiore di 75000 copie/ml e va perciò utilizzato solo se ci attendiamo una bassa viremia. Per quanto riguarda la rilevazione della viremia plasmatica, deve essere rispettata la seguente regola: "un metodo, un laboratorio!" Il laboratorio, inoltre, deve avere una sufficiente esperienza e processare routinariamente un ampio numero di campioni. La determinazione della viremia deve essere fatta nel minor tempo possibile dopo il prelievo di sangue, ed è estremamente importante che questo sangue sia stato raccolto, centrifugato ed inviato in laboratorio in modo corretto.

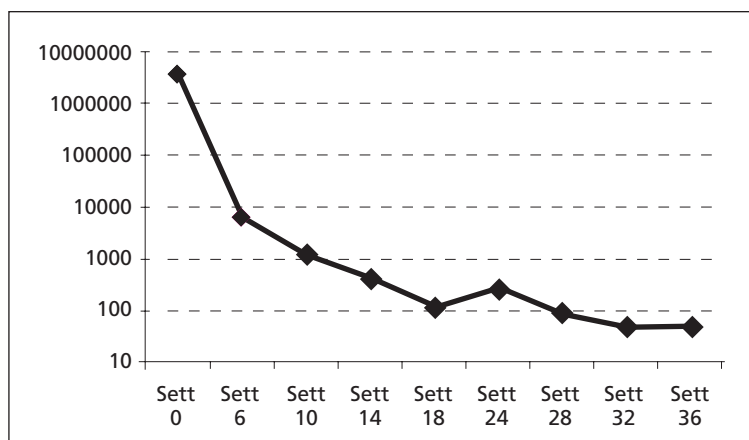
### **Fattori che possono influenzare la variabilità della viremia**

A parte la variabilità relativa alla metodologia utilizzata, la viremia può essere influenzata da una serie di altri fattori legati all'ospite: le vaccinazioni e le infezioni intercorrenti. Durante le infezioni opportunistiche acute, la viremia può risultare particolarmente elevata. Uno studio ha mostrato come in corso di tubercolosi attiva, la carica virale fosse da 5 a 160 volte superiore (Goletti et al. 1996). In queste situazioni, la determinazione del *viral load* non ha alcun significato. Anche a seguito di vaccinazioni, per esempio, l'antinfluenzale (O'Brien et al. 1995) o l'antipneumococcica (Farber et al. 1996), la viremia può essere transitoriamente aumentata (Kolber et al. 2002). Generalmente, si possono osservare i picchi più elevati da

una a tre settimane dopo la vaccinazione; di conseguenza, è opportuno che un controllo della viremia non venga ripetuto prima di quattro settimane dalla vaccinazione.

### Cinetica virale durante una HAART

L'introduzione della misurazione della viremia nel 1996-1997 ha cambiato radicalmente l'approccio alla terapia antiretrovirale. Gli studi fondamentali di David Ho e del suo gruppo, in quel periodo, misero in luce come HIV avesse una caratteristica e significativa dinamica *in vivo* (Ho et al. 1995, Perelson et al. 1996). Successivamente, si poté osservare come le variazioni della viremia, durante un trattamento antiretrovirale, rispecchiassero chiaramente le dinamiche del processo di produzione ed eliminazione virale. La concentrazione di HIV-1 nel plasma si riduce generalmente del 99% entro due settimane dall'inizio della HAART (Perelson et al. 1997). La caduta della viremia ha una cinetica bifasica: nelle prime fasi (entro le prime



**Figura 1.** Tipica dinamica bifasica del calo della viremia dopo introduzione della HAART: la viremia era inizialmente molto elevata ed ha raggiunto livelli inferiori alle 50 copie/ml in sole 32 settimane. Da notare un temporaneo rialzo alla 24 settimana che potrebbe essere dovuto alla variabilità intrinseca della metodica utilizzata. La HAART non è stata cambiata

tre, sei settimane) si può osservare una rapida discesa; successivamente, la viremia scende in modo più graduale, in uno spazio temporale più lungo (Wu et al. 1999). Un'altra osservazione è che, in generale, tanto più elevata è la viremia al basale, tanto più lungo è il tempo nel quale si raggiungono i livelli di non identificazione. In uno studio, l'intervallo di variabilità è stato di 15 giorni per una viremia iniziale di 1000 copie/ml e di 113 giorni per un *viral load* al basale di un milione di copie/ml (Rizzardì et al. 2000).

La *figura 1* mostra la bifasicità tipica del calo della viremia, dopo l'introduzione di un trattamento HAART (in questo caso di circa 4 milioni di copie/ml). Diversi studi hanno cercato di valutare se la durata del successo di un trattamento antiretrovirale possa essere predetta precocemente durante il trattamento stesso (Demeter et al. 2001, Kitchen et al. 2001, Lepri et al. 2001, Thiabut et al. 2000). In uno studio relativo a 124 pazienti, la diminuzione inferiore a 0,72 log dopo una settimana di terapia, era predittiva di fallimento virologico in più del 99% dei pazienti (Polis et al. 2001). Tuttavia, questo ha poca rilevanza clinica e, nella nostra opinione, la rilevazione della viremia dopo solo una o due settimane di trattamento non determina alcun vantaggio. Nella nostra pratica clinica la viremia viene determinata mensilmente nei primi mesi, fino a quando non si siano raggiunti i livelli di non identificazione (l'obiettivo principale del trattamento stesso!). Successivamente, la viremia viene determinata ogni tre mesi. Dopo l'inizio della HAART, la viremia dovrebbe essere inferiore alle 5000 copie/ml dopo un mese. Valori più elevati sono predittivi di fallimento dell'obiettivo di raggiungere i livelli di non identificazione (Maggiolo et al. 2000). Oltre che nel plasma, la carica virale può essere rilevata, con una minor sensibilità, in altri liquidi biologici (per esempio, liquor, secreto vaginale e sperma). Queste determinazioni, tuttavia, vengono fatte solo a scopo di studio e non in modo routinario.

### *Note pratiche per un corretto utilizzo della determinazione della viremia plasmatica*

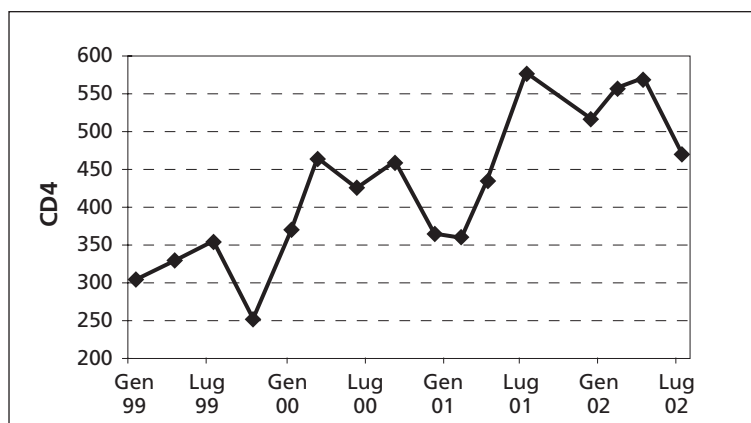
- Usare, se possibile, una sola metodica commerciale per la determinazione della viremia.
- Servirsi possibilmente di laboratori con esperienza.
- Attenzione alla variabilità intrinseca delle singole metodiche (fino a mezzo log); renderne partecipe il paziente!
- Determinare la viremia ogni quattro settimane dopo l'inizio della HAART fino a quando la carica virale non ha raggiunto i livelli non rilevabili (< 50 copie/ml).
- Rilevare quindi la viremia ad intervalli di tempo maggiori; in caso di HAART efficace è sufficiente ogni tre mesi!
- In assenza di trattamento è sufficiente determinare la viremia ogni tre mesi.
- Non richiedere una viremia poco dopo una vaccinazione o durante un' infezione acuta.
- Ricordarsi delle possibili differenze legate ai differenti sottotipi (in alcuni casi può essere utile utilizzare un' altra metodica).

### *Linfociti CD4+*

I linfociti CD4+, sono T-linfociti che esprimono in superficie il recettore CD4. Questa sottopolazione linfocitaria è anche comunemente definita con il termine di T-helper. Assieme alla determinazione della carica virale plasmatica, la conta dei CD4+ è il principale parametro, o marcatore surrogato, utilizzato nel monitoraggio della malattia da HIV. Questo marcatore permette soprattutto di stimare il rischio individuale per lo sviluppo dell'AIDS. Ogni paziente con infezione dimostrata da HIV deve essere sottoposto ad almeno una rilevazione dei CD4+ ogni sei mesi! Due valori predittivi di riferimento dei CD4+ sono generalmente accettati dalla maggior parte degli esperti: sopra le 400-500 CD4+ cell/ $\mu$ l, le malattie opportunistiche definenti l'AIDS sono estremamente rare; sotto le 200 CD4+ cell/ $\mu$ l, il

rischio di sviluppare malattie AIDS correlate aumenta proporzionalmente alla durata dell'immunosoppressione stessa. Diversi aspetti devono essere presi in considerazione durante la valutazione della misurazione (solitamente con citofluorimetro) dei CD4+. Il campione di sangue deve essere processato entro le 18 ore. I valori normali devono essere tra 400 e 500 cell/ $\mu$ l, a seconda del laboratorio.

La determinazione dei CD4+ deve essere fatta di norma sempre nello stesso laboratorio. Tanto più alto è il livello dei CD4+, tanto maggiore è la variabilità. Differenze di 50-100 cell/ $\mu$ l sono relativamente frequenti. In uno studio, per valori di CD4+ pari a 500/ $\mu$ l, l'intervallo di confidenza 95% variava tra 297 e 841/ $\mu$ l. A 200 CD4+ cell/ $\mu$ l, lo stesso intervallo di confidenza 95% risultava compreso tra 118 e 337/ $\mu$ l (Hoover 1993). La misurazione dei CD4+ deve essere ripetuta solo in caso di valori francamente improbabili. Fino a quando poi la viremia rimane sotto i limiti di rilevazione non è il caso di preoccuparsi, anche in caso di un maggior calo dei CD4+ stessi. In questi casi, i valori relativi (percentuale dei CD4+) ed il rapporto CD4/CD8 dovrebbero essere presi in considerazione, in quanto parametri meno suscet-



**Fig 2.** Esempio di variabilità dei CD4+ in un paziente in un periodo di quattro anni. In questo stesso periodo la viremia era costantemente inferiore alle 50 copie/ml e la HAART non è mai stata cambiata.

tibili di fluttuazioni. In generale, con valori di CD4+ > 500 cell/μl, ci si aspetta una percentuale superiore al 29%, mentre con riscontro di CD4+ inferiori a 200 cell/μl, la percentuale risulta inferiore al 14%. Va considerato poi che, i valori di CD4+, l'intervallo di normalità e il valore del rapporto, variano da laboratorio a laboratorio. I clinici, spesso, dimenticano che per il paziente i valori dei CD4+ sono di vitale importanza (andare dal medico e discutere i risultati degli esami è fonte di notevole stress per molti pazienti). Comunicare ad un paziente un cattivo risultato in modo superficiale può comportare una reazione depressiva da parte dello stesso. All'inizio, il paziente deve essere sempre informato della possibile variabilità dei CD4+, sia fisiologica che legata al metodo ed al laboratorio. In caso di inaspettati ottimi risultati, dovrà essere compiuto ogni sforzo per contenere l'euforia del paziente. Nel lungo termine, questi accorgimenti permetteranno di evitare lunghe discussioni e risparmieranno al paziente inutili fluttuazioni dell'umore. In base alla nostra esperienza, infine, non riteniamo opportuno che i risultati relativi ai CD4+ vengano comunicati al paziente dal personale non medico (a maggior ragione, se con poca esperienza nella gestione del paziente HIV positivo). È nostra opinione che, una volta che i CD4+ abbiano raggiunto valori entro i limiti di normalità, sia sufficiente una loro determinazione ogni 6 mesi.

### **Fattori che influenzano la variabilità dei CD4+**

A parte quelli legati alla metodica utilizzata ed al laboratorio, diversi altri fattori influenzano la variabilità della conta dei CD4+: le infezioni intercorrenti, la leucopenia di diversa origine, l'utilizzo di steroidi o di altri agenti immunosoppressori. Anche un'importante attività fisica (maratona!), gli interventi chirurgici e le gravidanze sono in grado di determinare una conta di CD4+ con valori inferiori alla norma. Vi sono poi fluttuazioni fisiologiche giornaliere: i CD4+ sono più bassi attorno a mezzogiorno e più

elevati alle 8 di sera (Malone et al. 1990). Anche lo stress psicologico, infine, sembra avere un effetto negativo.

### **Cinetica dei linfociti CD4+ durante la HAART**

In analogia a quanto è stato possibile osservare per la viremia, anche i CD4+ mostrano una bifasicità nella loro risalita, dopo l'inizio di una HAART (Renaud et al. 1999, Le Moing et al. 2002), con un rapido incremento osservabile durante i primi tre, quattro mesi, ed un successivo più lento incremento. In uno studio relativo a circa 1000 pazienti, i CD4+ aumentavano di 21/ $\mu$ l ogni mese per i primi tre mesi. Nei 21 mesi successivi l'incremento risultava invece pari a 5,5 CD4+ cell/ $\mu$ l per mese (Le Moing et al. 2002). Il rapido aumento della popolazione dei CD4+ che si osserva nella prima fase è, probabilmente, dovuto ad una redistribuzione, seguita poi da una nuova produzione di linfociti T *naïve* (Pakker et al. 1998). Anche una diminuita apoptosi, inoltre, sembra poter giocare un ruolo importante (Roger et al. 2002). Diversi fattori possono influenzare l'ampiezza dell'immunoricostituzione. Il grado della soppressione virale sembra giocare un ruolo fondamentale: tanto più bassa è la carica virale, tanto migliore sembra poter essere l'immunoricostituzione (Le Moing et al. 2002). L'aumento assoluto dei CD4+, inoltre, è maggiore se i CD4+ al basale sono elevati (Kaufman et al 2000).

I linfociti T *naïve* ancora presenti al momento d'iniziare un trattamento antiretrovirale, sono un fattore particolarmente importante in una prospettiva di immunoricostituzione di lunga durata (Notermans et al. 1999). Anche l'età sembra essere importante. Tanto più grande è il timo e tanto più attiva è la funzione timica ed il processo di timopoesi, tanto più significativa è la risalita dei CD4+ (Kolte et al. 2002). A causa della degenerazione timica dovuta all'età, l'aumento dei CD4+ nei soggetti più anziani non è così evidente come in quelli di più giovane età (Viard et al. 2001). Tuttavia, nella nostra esperienza abbiamo potuto



osservare sia giovani di 20 anni con insufficiente ricostituzione immunitaria, sia sessantenni con ottimo incremento dei CD4+. Oltre alla conta dei CD4+, vi sono diverse altre metodiche che permettono di valutare, sia dal punto di vista qualitativo che quantitativo, la funzione immunitaria, per esempio in risposta alla stimolazione con antigeni specifici. (Gorochov et al. 1998, Lederman 2001, Lange et al. 2002). A questo proposito, un'ottima revisione è stata recentemente pubblicata (Telenti 2002). Questi metodi, tuttavia, non sono oggi necessari per la diagnostica di routine.

### **Note pratiche per l'utilizzo e la valutazione della conta dei linfociti CD4+**

- Come già indicato per la rilevazione della viremia, servirsi di un solo laboratorio (con esperienza!).
- Tanto più elevati sono i valori assoluti, tanto maggiore è la variabilità (considerare i possibili fattori che possono influenzare la variabilità stessa); confrontare i valori relativi (percentuale) ed il rapporto CD4/CD8.
- Non confondere il paziente comunicandogli un'apparente calo dei CD4+; se la soppressione virale è buona, questo possibile calo non è correlato all' HIV.
- Se la viremia è inferiore ai limiti di rilevazione, la misurazione dei CD4+ ripetuta ogni 3 mesi può essere sufficiente.
- Discutere sempre con il paziente i risultati relativi ai CD4+ ed alla viremia.

### ***Altri esami di routine: cosa bisogna monitorare durante l'anno?***

Oltre ai CD4+ ed alla viremia, diversi altri parametri di laboratorio devono essere controllati in un paziente con infezione da HIV. Le raccomandazioni che seguono, sono indicate per i pazienti clinicamente asintomatici, con

esami di laboratorio di routine normali, in trattamento stabile da diversi mesi o che non stanno assumendo terapia. Certamente, se viene iniziata o cambiata una HAART, o se si rilevano manifestazioni cliniche, sarà necessario un monitoraggio più stretto. A seconda del problema clinico, poi, potranno essere necessari ulteriori esami. Un esame obiettivo completo deve essere eseguito regolarmente. (spesso questo permette di rilevare lesioni da sarcoma di Kaposi o presenza di una candidosi orale!). Tanto più bassi sono i CD4+, tanto più frequentemente il paziente deve essere controllato.

**Tabella 10.2:** controlli minimali annuali in un paziente HIV positivo asintomatico

	Paziente in HAART; n° volte anno	Paziente non in trattamento; n° volte anno
Emocromo, LDH, ALT, AST, γGT, creatinina, bilirubina, fosfatasi alcalina, lipasi, glicemia	4-6 x	2-4 x
Viremia	4 x	2-4 x
CD4+	2-4 x	2-4 x
Profilo lipidico	1-2 x	1 x
Esame obiettivo	2-4 x	1-2 x
Esame ginecologico	1 x	1 x
Fundus se CD4+ < 200/μl	2-4 x	4 X (e HAART)

Nei pazienti con CD4+ < 200 cell/μl, in generale, valutiamo il fundus oculare ogni tre, sei mesi, allo scopo di escludere una possibile retinite da CMV. Una stretta collaborazione con un oculista esperto è essenziale. Tanto migliori sono i CD4+, tanto meno frequente è necessario controllare il fondo dell'occhio.

Un controllo ginecologico periodico con un PAP test è auspicabile per le donne sieropositive (vedi anche le linee guida europee: <http://hiv.net/link.php?id=185>). Queste linee guida, molto frequentemente, tuttavia, sono inter-

pretate in modo differente. Nella nostra esperienza, a meno che non vi siano sospetti specifici, radiogrammi di routine, ecografie, sierologie multiple o misurazioni periodiche dei lattati non sono necessari. In particolare, i pazienti con buon assetto immunitario vanno lasciati in pace! Un controllo elettrocardiografico annuale è indicato in quei pazienti con un profilo a rischio per eventi cardiovascolari. Il test con tubercolina (Mendel-Mantoux skin test con 5 unità una volta all'anno) è opportuno solo se inizialmente negativo.

*Dosaggio terapeutico del farmaco (TDM).  
Quando devono essere misurati i livelli plasmatici del farmaco?*

I livelli plasmatici individuali di molti antiretrovirali possono variare in modo considerevole per diverse ragioni (per esempio: compliance, metabolismo, assorbimento). Livelli plasmatici sufficienti di ogni singolo antiretrovirale sono essenziali per il successo di un trattamento HAART (Acosta et al. 2000). Nello studio VIRADAPT, le concentrazioni adeguate degli inibitori delle proteasi, erano più importanti della conoscenza del profilo di resistenza (Durant et al. 2000). L'importanza di sufficienti livelli plasmatici è stata ben dimostrata anche per gli NNRTI (Marzolini et al. 2001, Veldkamp et al. 2001). Il rovescio della medaglia è che livelli troppo elevati del farmaco nel plasma sono correlati ad un aumento della tossicità. Segnalazioni di tossicità renale con indinavir (Dielemann et al. 1999), disturbi gastrointestinali con ritonavir (Gatti et al. 1999), tossicità epatica con nevirapina (Gonzalez et al. 2002), o problemi a carico del sistema nervoso centrale con efavirenz (Marzolini et al. 2001), sono stati associati ad elevati livelli plasmatici dell'antiretrovirale in questione. Noi abbiamo potuto osservare come i pazienti che manifestavano rash cutaneo dopo somministrazione di nevirapina, avessero elevati livelli della stessa nel plasma.

La misurazione delle concentrazioni del farmaco nel siero o nel plasma (Therapeutic Drug Monitoring, TDM) è perciò diventata un'importante risorsa nella gestione della terapia antiretrovirale (Back et al. 2002, Burger et al. 2002). A causa della crescente complessità delle terapie antiretrovirali, la TDM per i PI e per gli NNRTI diventerà una risorsa sempre più importante nel prossimo futuro. Alcuni problemi, tuttavia, ne limitano oggi un uso più esteso. Per quanto riguarda, per esempio, gli NRTI, la metodica è poco sensibile, poiché gli stessi vengono convertiti in metaboliti attivi solo a livello intracellulare. Valutare la TDM degli NNRTI o dei PI può pertanto fornire informazioni relative a solo uno dei componenti di una HAART in fallimento. Altri problemi includono non solo ceppi virali con differenti livelli di resistenza, differenti concentrazioni inibitorie, variabilità del legame proteico e variabilità dei livelli plasmatici tempo-dipendenti, ma anche problemi intrinseci alla metodologia utilizzata, così come alla mancanza di limiti chiaramente definiti. Ad oggi, quindi, la misurazione e l'interpretazione della TDM devono essere affidate a centri specializzati. La misurazione dei livelli plasmatici è attualmente indicata nelle seguenti situazioni:

- combinazioni complesse di antiretrovirali somministrate in concomitanza ad altri farmaci con i quali si possono verificare interazioni
- mancanza d'efficacia di un regime HAART
- sospetto di problemi relativi all'assorbimento
- tossicità
- significativa insufficienza epatica

## **Bibliografia**

1. Acosta EP, Kakuda TN, Brundage RC, Anderson PL, Fletcher CV. Pharmacodynamics of HIV type 1 protease inhibitors. *Clin Infect Dis* 2000, Suppl 2:S151-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=10860900>
2. Back D, Gatti G, Fletcher C, et al. Therapeutic drug monitoring in HIV infection: current status and future directions. *AIDS* 2002, Suppl 1:S5-37. Review. <http://amedeo.com/lit.php?id=12035820>
3. Burger DM, Aarnoutse RE, Hugen PW. Pros and cons of therapeutic drug monitoring of antiretroviral agents. *Curr Opin Infect Dis* 2002, 15:17-22. <http://amedeo.com/lit.php?id=11964901>
4. Coste J, Montes B, Reynes J, et al. Comparative evaluation of three assays for the quantitation of HIV type 1 RNA in plasma. *J Med Virol* 1996, 50:293-302. <http://amedeo.com/lit.php?id=8950685>
5. Demeter LM, Hughes MD, Coombs RW, et al. Predictors of virologic and clinical outcomes in HIV-1-infected patients receiving concurrent treatment with indinavir, zidovudine, and lamivudine. ACTG Protocol 320. *Ann Intern Med* 2001, 135: 954-64. <http://amedeo.com/lit.php?id=11730396>
6. Dieleman JP, Gyssens IC, van der Ende ME, de Marie S, Burger DM. Urological complaints in relation to indinavir plasma concentrations in HIV-infected patients. *AIDS* 1999, 13:473-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=10197375>
7. Durant J, Clevenbergh P, Garraffo R, et al. Importance of protease inhibitor plasma levels in HIV-infected patients treated with genotypic-guided therapy: pharmacological data from the Viradapt Study. *AIDS* 2000, 14:1333-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=10930147>
8. Farber CM, Barath AA, Dieye T. The effects of immunization in HIV type 1 infection. *N Engl J Med* 1996, 335:817; discussion 818-9.
9. Gatti G, Di Biagio A, Casazza R, et al. The relationship between ritonavir plasma levels and side-effects: implications for therapeutic drug monitoring. *AIDS* 1999, 13:2083-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=10546861>
10. Ghani AC, de Wolf F, Ferguson NM, et al. Surrogate markers for disease progression in treated HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001; 28: 226-31.. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=11694828>
11. Goletti D, Weissman D, Jackson RW, et al. Effect of Mycobacterium tuberculosis on HIV replication. Role of immune activation. *J Immunol* 1996, 157:1271-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=8757635>
12. Gonzalez de Requena D, Nunez M, Jimenez-Nacher I, Soriano V. Liver toxicity caused by nevirapine. *AIDS* 2002, 16:290-1. <http://amedeo.com/lit.php?id=11807315>

13. Gorochov G, Neumann AU, Kereveur A, et al. Perturbation of CD4+ and CD8+ T-cell repertoires during progression to AIDS and regulation of the CD4+ repertoire during antiviral therapy. *Nat Med* 1998, 4: 215-21. <http://amedeo.com/lit.php?id=9461196>
14. Ho DD, Neumann AU, Perelson AS, et al. Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection. *Nature* 1995, 373:123-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=7816094>
15. Hoover DR. Would confirmatory retesting of CD4+ cells to verify AIDS status be too expensive? *J Acquir Immune Defic Syndr* 1993, 6:537-9.
16. Hughes MD, Johnson VA, Hirsch MS, et al. Monitoring plasma HIV-1 RNA levels in addition to CD4+ lymphocyte count improves assessment of antiretroviral therapeutic response. ACTG 241 Protocol Virology Substudy Team. *Ann Intern Med* 1997; 126: 929-38.. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=9182469>
17. Kaufmann GR, Bloch M, Zaunders JJ, Smith D, Cooper DA. Long-term immunological response in HIV-1-infected subjects receiving potent antiretroviral therapy. *AIDS* 2000, 14: 959-69. <http://amedeo.com/lit.php?id=10853977>
18. Kitchen CM, Kitchen SG, Dubin JA, Gottlieb MS. Initial virological and immunologic response to HAART predicts long-term clinical outcome. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 466-72. <http://amedeo.com/lit.php?id=11462181>
19. Kolber MA, Gabr AH, De La Rosa A, et al. Genotypic analysis of plasma HIV-1 RNA after influenza vaccination of patients with previously undetectable viral loads. *AIDS* 2002, 16: 537-42. <http://amedeo.com/lit.php?id=11872996>
20. Kolte L, Dreves AM, Ersboll AK, et al. Association between larger thymic size and higher thymic output in HIV-infected patients receiving HAART. *J Infect Dis* 2002, 185:1578-85. <http://amedeo.com/lit.php?id=12023763>
21. Lange CG, Valdez H, Medvik K, Asaad R, Lederman MM. CD4+ Tlymphocyte nadir and the effect of HAART on phenotypic and functional immune restoration in HIV-1 infection. *Clin Immunol* 2002, 102:154-61. <http://amedeo.com/lit.php?id=11846457>
22. Le Moing V, Thiebaut R, Chene G, et al. Predictors of long-term increase in CD4(+) cell counts in HIV-infected patients receiving a protease inhibitor-containing antiretroviral regimen. *J Infect Dis* 2002, 185: 471-80. <http://amedeo.com/lit.php?id=11865399>
23. Lederman MM. Immune restoration and CD4+ T-cell function with antiretroviral therapies. *AIDS* 2001, Suppl 2:S11-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=11424971>
24. Lepri AC, Miller V, Phillips AN, et al. The virological response to HAART over the first 24 weeks of therapy according to the pre-therapy viral load and the weeks 4-8 viral load. *AIDS* 2001, 15: 47-54. <http://amedeo.com/lit.php?id=11192867>

25. Lyles RH, Munoz A, Yamashita TE, et al. Natural history of HIV type 1 viremia after seroconversion and proximal to AIDS in a large cohort of homosexual men. *J Infect Dis* 2000, 181:872-880. <http://amedeo.com/lit.php?id=10720507>
26. Maggiolo F, Migliorino M, Pirali A. Duration of viral suppression in patients on stable therapy for HIV-1 infection is predicted by plasma HIV RNA level after 1 month of treatment. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000, 25:36-43. <http://amedeo.com/lit.php?id=11064502>
27. Malone JL, Simms TE, Gray GC, et al. Sources of variability in repeated T-helper lymphocyte counts from HIV type 1-infected patients: total lymphocyte count fluctuations and diurnal cycle are important. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1990, 3:144-51. <http://amedeo.com/lit.php?id=1967309>
28. Marzolini C, Telenti A, Decosterd LA, et al. Efavirenz plasma levels can predict treatment failure and central nervous system side effects in HIV-1-infected patients. *AIDS* 2001, 15: 71-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=11192870>
29. Mellors JW, Munoz AM, Giorgi JV, et al. Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. *Ann Intern Med* 1997, 126:946-954. <http://amedeo.com/lit.php?id=9182471>
30. Napravnik S, Poole C, Thomas JC, Eron JJ Jr. Gender difference in HIV RNA levels: a meta-analysis of published studies. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002, 31:11-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=12352145>
31. Notermans DW, Pakker NG, Hamann D, et al. Immune reconstitution after 2 years of successful potent ART in previously untreated HIV type 1 infected adults. *J Infect Dis* 1999, 180: 1050-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=10479130>
32. O'Brien WA, Grovit-Ferbas K, Namazi A, et al. HIV-type 1 replication can be increased in peripheral blood of seropositive patients after influenza vaccination. *Blood* 1995, 86:1082-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=7620162>
33. Pakker NG, Notermans DW, de Boer RJ, et al. Biphasic kinetics of peripheral blood T cells after triple combination therapy in HIV-1 infection: a composite of redistribution and proliferation. *Nat Med* 1998, 4: 208-14. <http://amedeo.com/lit.php?id=9461195>
34. Parekh B, Phillips S, Granade TC, et al. Impact of HIV type 1 subtype variation on viral RNA quantitation. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1999, 15:133-42. <http://amedeo.com/lit.php?id=10029245>
35. Perelson AS, Essunger P, Cao Y, et al. Decay characteristics of HIV-1-infected compartments during combination therapy. *Nature* 1997, 387:188-91. <http://amedeo.com/lit.php?id=9144290>

36. Perelson AS, Neumann AU, Markowitz M, Leonard JM, Ho DD. HIV-1 dynamics in vivo: virion clearance rate, infected cell life-span, and viral generation time. *Science* 1996, 271:1582-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=8599114>
37. Polis MA, Sidorov IA, Yoder C, et al. Correlation between reduction in plasma HIV-1 RNA concentration 1 week after start of antiretroviral treatment and longer-term efficacy. *Lancet* 2001, 358: 1760-5 <http://amedeo.com/lit.php?id=11734232>
38. Renaud M, Katlama C, Mallet A, et al. Determinants of paradoxical CD4 cell reconstitution after protease inhibitor-containing antiretroviral regimen. *AIDS* 1999, 13:669-76. <http://amedeo.com/lit.php?id=10397561>
39. Rizzardi GP, DeBoer RJ, Hoover S, et al. Predicting the duration of antiretroviral treatment needed to suppress plasma HIV-1 RNA. *J Clin Invest* 2000, 105:777-782. <http://amedeo.com/lit.php?id=10727446>
40. Roger PM, Breittmayer JP, Durant J, et al. Early CD4(+) T cell recovery in HIV-infected patients receiving effective therapy is related to a downregulation of apoptosis and not to proliferation. *J Infect Dis* 2002, 185: 463-70. <http://amedeo.com/lit.php?id=11865398>
41. Telenti A. New developments in laboratory monitoring of HIV-1 infection. *Clin Microbiol Infect* 2002, 8:137-43. <http://amedeo.com/lit.php?id=12010168>
42. Thiebaut R, Morlat P, Jacqmin-Gadda H, et al. Clinical progression of HIV-1 infection according to the viral response during the first year of antiretroviral treatment. *AIDS* 2000, 14: 971-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=10853978>
43. Veldkamp AI, Weverling GJ, Lange JM, et al. High exposure to nevirapine in plasma is associated with an improved virological response in HIV-1-infected individuals. *AIDS* 2001; 15: 1089-95. <http://amedeo.com/lit.php?id=11416710>
44. Viard JP, Mocroft A, Chiesi A, et al. Influence of age on CD4 cell recovery in HIV-infected patients receiving HAART: evidence from the EuroSIDA study. *J Infect Dis* 2001, 183: 1290-4. <http://amedeo.com/lit.php?id=11262215>
45. Walter EA, Gilliam B, Delmar JA, et al. Clinical implications of identifying non-B subtypes of HIV type 1 infection. *Clin Infect Dis* 2000, 31:798-802.
46. Wu H, Kuritzkes DR, McClernon DR, et al. Characterization of viral dynamics in HIV type 1-infected patients treated with combination antiretroviral therapy: relationships to host factors, cellular restoration, and virologic end points. *J Infect Dis* 1999, 179: 799-807. <http://amedeo.com/lit.php?id=10068574>



## Capitolo 4

### La gestione degli effetti collaterali

Christiane Schieferstein

Gli effetti collaterali determinati dalla HAART sono un problema comune nella gestione della malattia da HIV.

Il risultato è che il trattamento di quest'infezione è diventato un esercizio d'equilibrio tra i benefici di una durevole soppressione della replicazione virale ed i rischi di tossicità legata all'uso dei farmaci. Più del 50% dei pazienti cambiano terapia nei primi mesi di HAART a causa degli effetti collaterali. Circa il 20% di tutti i pazienti rifiuta di iniziare un terapia antiretrovirale, a causa della preoccupazione per gli effetti collaterali (Higleyman 2000).

Il paziente dovrebbe essere informato in dettaglio su tutti i potenziali effetti indesiderati, in modo che lo stesso paziente sia in grado di riconoscerli e informarne rapidamente il curante. Questa informazione dettagliata può contribuire a salvare la vita del paziente, come, per esempio, nei casi d'ipersensibilità ad abacavir o nelle situazioni di polineuropatia irreversibile, condizioni che possono essere risolte con una diagnosi precoce. Essere preparati ad affrontare i possibili problemi e mettere in atto le potenziali soluzioni, migliora sia l'accettabilità da parte del paziente, sia la sua aderenza alla HAART. Tuttavia, i pazienti non dovrebbero essere spaventati da troppe informazioni (quanto riportato nel foglietto illustrativo è spesso più che sufficiente!). In alcuni casi, può essere utile distinguere tra i sintomi legati all'infezione da HIV e gli effetti collaterali associati alla terapia antiretrovirale.

Un'accurata anamnesi, con un'approfondita indagine sull'utilizzo di altri farmaci (compresi quelli non convenzionali), è fondamentale. Devono quindi essere sempre presi in considerazione l'intensità, la variabilità e la riproducibilità dei sintomi (prima di affermare che i sintomi sono dovuti al trattamento, bisogna sempre escludere altre possibili cause!). Va comunque sottolineato come la maggior parte dei pazienti sia in grado di ben tollerare, anche per diversi anni, una HAART. Tuttavia, il monitoraggio continuo da parte di uno specialista, anche nei pazienti asintomatici, è comunque raccomandato ogni tre mesi. Il controllo standard prevede un'accurata anamnesi, un attento esame obiettivo, la misurazione dei parametri vitali e la rilevazione del peso corporeo.

### ***Effetti collaterali a carico dell'apparato gastrointestinale***

Quelli a carico dell'apparato gastrointestinale sono gli effetti collaterali più comunemente associati a tutti gli antiretrovirali (NRTI, NNRTI, in particolare PI) e si possono osservare più frequentemente all'inizio di un trattamento HAART. I sintomi più tipici includono dolore addominale, perdita dell'appetito, diarrea, nausea, vomito, meteorismo e costipazione (questi ultimi meno frequenti). La nausea è un sintomo comune nei regimi contenenti zidovudina; diarrea viene riportata frequentemente con zidovudina, didanosina e tutti i PI, in particolare nel finavir, saquinavir e lopinavir/r. Oltre a limitare la normale attività quotidiana, gli effetti collaterali a carico dell'apparato gastrointestinale, possono causare disidratazione, malnutrizione, e bassi livelli plasmatici dei farmaci assunti. In molti casi, i sintomi appaiono all'inizio del trattamento. I pazienti vanno informati che questi sintomi, in generale, scompaiono in quattro, sei settimane. Se i disturbi gastrointestinali compaiono per la prima volta dopo un lungo periodo di trattamento HAART, è probabile che le

cause siano diverse dalla HAART stessa. Se la somministrazione a stomaco vuoto è causa di nausea e vomito, occorre ricordare che molti antiretrovirali possono essere tranquillamente assunti con il cibo. Quando, invece, un farmaco (per esempio, didanosina, indinavir, rifampicina) deve essere assunto a stomaco vuoto, modiche quantità di cibo a basso contenuto di grassi (per esempio crackers salati), possono contribuire a ridurre la nausea. Anche bevande a base di ginger, camomilla, menta o qualche caramella possono, a volte, essere utili. Bisogna invece porre attenzione all'utilizzo di cibi grassi e prodotti caseari. Caffè, alcool, cibi molto piccanti, aspirina e fumo dovrebbero, se possibile, essere evitati. Se fosse necessario un trattamento sintomatico, la metclorpropamide ha mostrato di essere efficace. Possono essere utilizzati anche cimetidina, o ranitidina. I farmaci antiemetici non vanno assunti al bisogno, ma con regolarità, preferibilmente 30-45 minuti prima della HAART. Dopo alcune settimane, in genere, le dosi possono essere lentamente ridotte. In caso di diarrea, vanno escluse altre cause d'origine infettiva o una possibile intolleranza al lattosio. Compresse di *oat bran* sono risultate essere utili e di basso costo nel controllo della diarrea associata all'assunzione degli inibitori della proteasi. Queste compresse devono essere assunte assieme alla terapia antiretrovirale (dose giornaliera 1500 mg). La diarrea associata a nelfinavir può trarre beneficio da un supplemento di calcio, somministrato come carbonato di calcio al dosaggio di 500 mg bid. La pietra angolare del trattamento sintomatico della diarrea è, tuttavia, la loperamide (4 mg prima dose, quindi 2 mg fino ad un massimo di 16 mg/die), che riduce i movimenti intestinali. Se la loperamide non è efficace si può utilizzare, in alternativa, la tintura di oppio. Anche il pancrelipasi, un enzima pancreatico sintetico, è risultato efficace nel controllo della diarrea associata ai PI. In alcuni casi è possibile utilizzare la combinazione di diversi farmaci. Se si verifica una signifi-

cativa disidratazione, con perdita di elettroliti è possibile ricorrere alla coca-cola, ai crackers salati, agli integratori che vengono utilizzati dagli sportivi, alle tisane di erbe o a soluzioni elettrolitiche (Sherman et al. 2000, Bartlett et al. 2001, Carr et al. 2001, Highleyman 2002, Schwarze 2002).

### ***Disturbi del sistema nervoso centrale***

Fino al 40% dei pazienti in terapia con efavirenz può presentare sintomatologia riferibile al sistema nervoso centrale (vertigini, insonnia, incubi notturni, depressione, modificazioni del comportamento, depersonalizzazione). Questi effetti indesiderati sono generalmente presenti durante i primi giorni/settimane di trattamento.

La sospensione del trattamento, si rende necessaria in circa il 3% dei pazienti. Vi è un'associazione tra i livelli plasmatici di efavirenz e le manifestazioni a carico del sistema nervoso (Marzolini et al. 2001). Il lorazepan è in grado di ridurre questi effetti indesiderati e l'aloperidolo sembra efficace nel controllare gli attacchi di panico e egli incubi notturni. I pazienti devono essere informati sulla natura di questi sintomi e rassicurati sul fatto che, in genere, si risolvono in modo spontaneo, in un breve arco di tempo. Questi effetti indesiderati, peraltro, sono raramente osservati con gli altri NNRTI (Highleyman 2000).

### ***Polineuropatia periferica***

La polineuropatia periferica è causata prevalentemente dagli analoghi nucleosidici quali zalcitabina, didanosina e stavudina. In genere, è caratterizzata da una paralisi sensitivo-motoria distale, a distribuzione simmetrica.

I pazienti lamentano parestesie, dolore a carico di mani e piedi, che esordisce generalmente dopo alcuni mesi di trattamento. Lo stesso HIV può essere responsabile di una polineuropatia periferica, ma la forma indotta dal trattamento risulta essere, di norma, più precoce. I pazienti devono essere invitati a chiamare il loro medico non appe-

na si presenti la tipica sintomatologia. Fattori favorenti lo sviluppo di neuropatia, quali il deficit di B12, l'abuso di alcool, il diabete o un trattamento con farmaci potenzialmente neurotossici (per esempio, isoniazide) dovrebbero essere gestiti nel modo più opportuno. I sintomi, in genere, cominciano a regredire entro i primi due mesi dalla sospensione del farmaco ritenuto responsabile della neuropatia; tuttavia, in alcuni casi, possono peggiorare inizialmente e, quindi, risultare irreversibili. Il trattamento della neuropatia è difficile e, ad oggi, non esiste una terapia specifica. Oltre al trattamento sintomatico, sono stati utilizzati metodi quali l'agopuntura o la stimolazione nervosa transcutanea, con successo variabile. Vanno evitate le scarpe strette e la posizione eretta per lungo tempo; una doccia fredda prima di coricarsi può ridurre i disturbi. Il ruolo dei fattori ricombinanti di crescita del nervo è ancora da definire (McArthur et al. 2000).

### ***Tossicità renale***

La tossicità renale è comune con l'utilizzo di indinavir ed è causata dalla precipitazione di cristalli di indinavir, che possono essere riscontrati nelle urine anche nel 20% dei pazienti; circa il 10% di questi può presentare nefrolitiasi (non evidente al controllo radiografico), che esordisce con la sintomatologia caratteristica della colica renale (dolore al dorso ed al fianco o dolore addominale basso con irradiazione all'inguine e/o ai testicoli). È anche possibile riscontrare ematuria. L'insufficienza renale è rara (Olyaei et al. 2000, Kopp 2002). Il paziente va visitato e devono essere richiesti un esame delle urine, i parametri di funzionalità renale e un'ecografia. Nella fase acuta: terapia analgesica endovenosa (per esempio, metamizolo 1-2,5g o diclofenac 100-150 mg, in combinazione a farmaci spasmolitici (per esempio, butilscolamina 20 mg e.v). Questa terapia è in grado di risolvere i sintomi in maniera abbastanza rapida e può essere ripetuta dopo un breve

tempo, qualora persistessero gli stessi sintomi. In caso di insuccesso si possono somministrare 50-100 mg di petidina ev o im. L'apporto di liquidi dev'essere moderato durante la colica. In via profilattica, è raccomandata l'introduzione di 1,5 litri di acqua al giorno; la quantità dev'essere aumentata durante la stagione calda e in caso d'assunzione d'alcool. Non è generalmente necessario sospendere la terapia dopo una singola colica. Al contrario, episodi ripetuti devono comportare il cambio di terapia. Anche gli antinfiammatori non steroidei, i chinoloni, foscarnet, aciclovir, sulfamidici (cotrimossazolo, sulfadazina) e allopurinolo, possono essere causa di nefrolitiasi, e vanno quindi usati con prudenza in associazione ad indinavir (Boubaker et al. 1998).

### ***Tossicità epatica***

Un aumento degli enzimi epatici può essere causato dai farmaci, da virus epatotropi o dall'abuso di alcool. L'alterazione delle transaminasi si può osservare nel 2-18% dei pazienti in HAART, indipendentemente dalle classi in uso (Bartlett et al. 2001). Tossicità epatica con grave insufficienza è stata osservata durante il trattamento con nevirapina e con PI, indinavir e ritonavir; pazienti con malattia epatica preesistente dovrebbero assumere questi farmaci solo sotto stretto controllo (Sulkowski et al. 2000/2002).

È possibile rilevare una differente tossicità epatica e in momenti differenti, a seconda delle classi di antiretrovirali in uso. Gli analoghi nucleosidici determinano una steatosi epatica, dovuta probabilmente a tossicità mitocondriale, che si può osservare dopo oltre sei mesi di trattamento (Carr et al. 2001). Gli NNRTI, determinano una reazione d'ipersensibilità in genere entro le prime 12 settimane. In uno studio, una grave tossicità epatica è stata osservata nel 15,6% di pazienti trattati con nevirapina e nell'8% di quelli in terapia con efavirenz. Sempre in questo studio, i pazienti che assumevano contemporanea-

mente PI e quelli confetti con HBV e/o HCV hanno mostrato un rischio più elevato di epatotossicità (Sulkowski et al. 2002). Gli inibitori della proteasi possono causare danno epatico in ogni momento durante il trattamento (anche in questo caso i pazienti con epatopatia cronica virale sono a maggior rischio). Una possibile causa è la sindrome da immunoricostruzione determinata, appunto, dalla HAART (incremento dell'attività citolitica in risposta al virus epatico). Tra i PI, quello più epatotossico sembrerebbe essere ritonavir (Sulkowski et al. 2000). La funzionalità epatica andrebbe monitorizzata ogni due settimane, all'inizio di un trattamento con nevirapina o con PI (forse anche con maggior frequenza nei pazienti con danno epatico preesistente). Un controllo mensile è sufficiente per gli altri antiretrovirali. Se AST e ALT sono moderatamente elevate ( $<3,5$  x i valori normali superiori), in assenza di una sintomatologia clinica, il trattamento va proseguito sotto stretto controllo. Se i valori delle transaminasi sono superiori a 3,5 volte i valori normali, occorreranno approfondimenti diagnostici che dovranno comprendere anche un'ecografia addominale. In caso di coinfezione con HBV o HCV, bisognerà prendere in considerazione la possibilità di trattare queste condizioni. In presenza di altri deficit preesistenti della funzione epatica, può essere opportuno determinare i livelli degli antiretrovirali nel plasma (TDM).

### ***Anemia, leucopenia***

Il 5-10% dei pazienti trattati con zidovudina sviluppa anemia (Carr et al. 2001). La leucopenia è meno frequente. Più a rischio risultano essere i pazienti con malattia da HIV avanzata e precedente mielosoppressione, quelli in trattamento chemioterapico o quelli che stanno assumendo altri farmaci potenzialmente mielotossici. Un controllo mensile dell'emocromo è importante, poiché un'anemizzazione può verificarsi anche dopo anni di

trattamento antiretrovirale. L'utilizzo di eritropoietina o di G-CSF è una possibile opzione, ma dovrebbe essere evitato per il maggior tempo possibile, a causa dei costi elevati. L'anemia è meno frequente nei pazienti trattati con stavudina, lamivudina, abacavir. Leucopenia è stata descritta con indinavir, abacavir e tenofovir.

### ***Reazioni allergiche***

Le reazioni da ipersensibilità (HSR) sono approssimativamente 100 volte più frequenti nei pazienti con infezione da HIV rispetto alla popolazione normale (Roujeau et al. 1994). Queste reazioni si possono verificare con tutti gli NNRTI, con abacavir e con amprenavir. Nevirapina e delavirdina causano un modico rash nel 15-20% dei pazienti; di questi, il 7% interrompe il trattamento. Le reazioni cutanee sono meno frequenti con efavirenz, e solo il 2% interrompe il trattamento per questo motivo (Carr et al 2001). Abacavir può causare reazioni da ipersensibilità (HSR) in circa il 2-4 % dei pazienti; questa reazione può mettere in pericolo la vita (Hewitt 2002). Una predisposizione genetica ad una HSR da abacavir è in corso di valutazione. Due studi hanno dimostrato una correlazione da un tipo HLA-type (particolarmente HLA-B 57) e la reazione da ipersensibilità a questa molecola (Hetherington et al. 2002, Mallal et al. 2002).

### ***Allergie agli NNRTI***

La reazione agli NNRTI, una reazione sistemica che, in genere, si presenta con un rash eritematoso, maculopapulare, confluyente e pruriginoso, distribuito prevalentemente al tronco e agli arti superiori, è solitamente reversibile. La febbre può precedere il rash. Altri sintomi includono mialgia (a volte severa), astenia e ulcerazione delle mucose. La reazione allergica, in genere, compare alla seconda o terza settimana di trattamento. Se la sintomatologia compare dopo otto settimane di terapia va verifi-



cata la responsabilità di altri farmaci. Reazioni gravi quali la sindrome di Stevens-Johnson, la *toxic epidermal necrolysis* (Lyell) o l'epatite anitterica sono rare. Circa il 50% delle reazioni allergiche da NNRTI si risolve con la sospensione della terapia. Gli antistaminici possono essere utili. Il trattamento deve essere immediatamente sospeso in caso d'interessamento delle mucose, comparsa di bolle, esfoliazione, alterazione delle transaminasi (> 5 volte i limiti superiori) o febbre > 39°C. In uno studio controllato in doppio cieco *versus* placebo il trattamento profilattico con steroidi non sembra poter determinare vantaggi nella prevenzione delle reazioni allergiche associate a nevirapina (Knobel et al. 2001).

### *Reazione da ipersensibilità da abacavir*

Il rash associato alla reazione da ipersensibilità ad abacavir (HSR) è spesso discreto, in contrasto a quello che si osserva con nevirapina o efavirenz (Hewitt 2002). L'80% dei pazienti presenta febbre. Altri sintomi frequenti includono malessere generalizzato (che peggiora di giorno in giorno!), disturbi gastrointestinali quali nausea, vomito, diarrea e dolore addominale. Sintomi a carico dell'apparato respiratorio quali faringodinia, tosse e dispnea, alterazioni dell'emocromo, aumento delle transaminasi, della fosfatasi alcalina, della creatinina e LDH spesso accompagnano l'HSR. Non è frequente l'eosinofilia. È stato descritto un caso di sindrome di Stevens-Johnson (Bossi et al. 2002). L'HSR compare con una mediana di 8 giorni, entro le 6 settimane, nel 93% dei casi. La diagnosi di HSR è clinica. La diagnosi differenziale con un'infezione intercorrente è spesso clinica. I criteri che fanno pendere la diagnosi sulla HSR includono: la comparsa dei sintomi entro le 6 settimane dall'inizio del trattamento, il peggioramento dopo ogni assunzione del farmaco, la presenza di disturbi gastrointestinali. Se l'assunzione di abacavir viene immediatamente interrotta, l'HSR è completamen-

te reversibile in pochi giorni. Se l'HSR non viene diagnosticata può essere fatale. Oltre la sospensione dell'abacavir, possono essere indicati altri trattamenti di supporto quali l'idratazione e l'uso di steroidi. Una volta che è stabilita una diagnosi di HSR, il *rechallenge* con abacavir può essere fatale ed è sicuramente controindicato. Se, invece, vi è stato solo il sospetto di HSR da abacavir il *rechallenge* è possibile. Il trattamento con abacavir richiede, in ogni caso, un dettagliato *counseling*. Il paziente deve sapere chi poter contattare in caso di sospetta HSR, possibilmente anche durante le ore notturne e nel fine settimana. È importante, tuttavia, non spaventare il paziente a tal punto che lo stesso decida autonomamente di sospendere la terapia.

### *Acidosi lattica*

Rispetto all'iperlattacidemia asintomatica, che si verifica in circa il 15% dei pazienti trattati con NRTI (Carr et al. 2001, Gerard et al. 2000), l'acidosi lattica è rara, ma può mettere in pericolo la vita del paziente. Si osserva più frequentemente nei pazienti in trattamento con stavudina e didanosina. I fattori di rischio sono l'obesità, il sesso femminile e la gravidanza. Si pensa che gli NRTI determinino tossicità mitocondriale attraverso l'inibizione della DNA polimerasi mitocondriale. L'incidenza è di circa 3,9/1000 NRTI pazienti/anno (John et al. 2001). I sintomi clinici, aspecifici, che includono astenia, nausea e vomito, dolore addominale perdita di peso e dispnea, possono comparire in modo acuto o, al contrario, gradualmente. Il prelievo ematico può mostrare elevati livelli di lattato con o senza acidosi metabolica (il sangue deve essere prelevato in una provetta fredda con fluoro-ossalato ed il trasporto deve avvenire in ghiaccio e giungere in laboratorio rapidamente per essere processato entro quattro ore); CPK, LDH, lipasi, amilasi,  $\gamma$ GT e anion gap possono essere aumentati, mentre i bicarbonati possono risultare diminuiti. Un'astea-

tosì epatica può essere rilevata con un esame ecografico o con una tomografia assiale. Uno studio ha mostrato come i livelli dei lattati sierici fossero significativamente aumentati dopo l'inizio di un trattamento con NRTI, e come rimasero stabili tra 1,5 e 3 mmol/l (John et al. 2001). Sono stati descritti casi di grave acidosi lattica senza che vi fosse una precedente iperlattatemia. I lattati non vanno perciò monitorizzati routinariamente, poichè non sono predittivi; al contrario, potrebbero indurre il clinico a sospendere inopportuno la terapia (Brinkman 2000). La determinazione dei livelli dei lattati, invece, dovrebbe essere immediatamente valutata nei pazienti sintomatici con astenia, perdita di peso, dolore addominale, nausea, vomito e comparsa di dispnea. Valori compresi tra 2 e 5 mmol/l, sono da considerarsi "*watchful waiting*", ed è quindi indicato un monitoraggio regolare (Brinkman 2001). Se il profilo di resistenze lo permette, può essere utile un cambio degli NRTI, (per esempio, *switch* da d4T/ddl ad abacavir, zidovudina o tenofovir). A livelli superiori a 5 mmol/l, gli NRTI vanno immediatamente interrotti e va iniziata una terapia di supporto (per esempio, correzione dell'acidosi). La mortalità dei pazienti con livelli di lattato sopra 10 mmol/l è di circa l'80% (Carr et al. 2001). Diversi farmaci sono stati proposti per il trattamento dell'acidosi lattica, inclusi complessi vitaminici B, coenzima Q10, vitamina C e L-carnitina. Si tratta però di *case-report* e non di studi. In un piccolo studio, 6 pazienti sono stati trattati con successo con complesso vitaminico B in vena (100 mg tiamina, 20 mg riboflavina, 200 mg nicotinamide, 20 mg piridossina, 20 mg dexapantenolo), più L-carnitina (1000 mg) due volte al giorno (Brinkman 2000). Questo trattamento veniva somministrato per via venosa fino a quando i livelli di lattato erano inferiori 3 mmol/l e, quindi, continuato per os. La normalizzazione dei lattati veniva osservata dopo circa 8 settimane dalla sospensione del trattamento (Bartlett et al. 2001).

## ***Pancreatite***

Oltre all' acidosi lattica, un'altra condizione potenzialmente fatale è la pancreatite, anch'essa dovuta probabilmente a tossicità mitocondriale. Non è diversa dalle pancreatiti di altra natura, sia dal punto di vista clinico che laboratoristico. È causata, più frequentemente, da didanosina e, occasionalmente, da stavudina, lamivudina e zalcitabina. L'associazione di stavudina più didanosina più idrossiurea comporta un elevato rischio di pancreatite. Anche il consumo di alcool e trattamenti con pentamidina risultano essere altri fattori di rischio. Il trattamento antiretrovirale deve essere immediatamente interrotto. Il trattamento della pancreatite è quello standard: i sintomi ed i parametri di laboratorio migliorano rapidamente (Carr et al. 2001).

## ***Osteonecrosi***

L'osteonecrosi (o necrosi avascolare) si osserva in circa lo 0,4% dei pazienti HIV positivi, ed è perciò significativamente più frequente che nella popolazione generale (Cheonis 2002). È stata ipotizzata una correlazione con l'uso dei PI, senza però una chiara evidenza. I fattori di rischio sono l'abuso di alcool, l'iperlipidemia, il trattamento steroideo, l'ipercoagulabilità, l'emoglobinopatia, i traumi, l'abuso di nicotina e la pancreatite cronica.

La sede più comune è la testa del femore, meno frequentemente la testa dell'omero. Nelle fasi iniziali i pazienti possono essere asintomatici, poi lamentano dolore da carico, seguito da un progressivo peggioramento con impotenza funzionale. La necrosi della testa del femore determina dolore a livello dell'anca e all'inguine che può irradiarsi al ginocchio. Tutti i pazienti in HAART, specialmente quelli con fattori di rischio (steroidi!) dovrebbero essere sottoposti a stretto monitoraggio, qualora manifestassero questo tipo di sintomatologia dolorosa. Anche i soggetti con dolore osseo o articolare modesto dovrebbe-

ro essere valutati precocemente con risonanza magnetica. La risonanza magnetica è più sensibile rispetto alla tradizionale radiografia. Una diagnosi precoce può risparmiare al paziente dolore, impotenza funzionale e intervento chirurgico. Se la diagnosi viene confermata, il paziente dovrebbe essere riferito ad un ortopedico, il più presto possibile. Ci sono differenti strategie di trattamento per ridurre il dolore e il danno all'osso e all'articolazione, metodi che dipendono dallo stadio della malattia, dalla localizzazione e dalla gravità. Negli stadi precoci, la riduzione dell'attività e del carico è spesso sufficiente. Una decompressione chirurgica è una possibile opzione; diversi buchi sulla testa o sul collo del femore possono favorire lo sviluppo di una nuova vascolarizzazione con miglioramento della sintomatologia. Negli stadi più avanzati, la probabilità di successo diminuisce proporzionalmente all'estensione della necrosi. L'osteotomia ha lo svantaggio di ridurre la possibilità di movimento del paziente per un lungo periodo di tempo. Nei casi più gravi, un'endoprotesi completa può essere necessaria. Tutti i fattori di rischio devono essere identificati ed eliminati. Se possibile vanno sospesi gli steroidi. Deve essere interrotto il trattamento con PI. La fisioterapia è raccomandata. Gli antinfiammatori non steroidei (ibuprofen) sono il trattamento di scelta per il dolore.

### ***Osteopenia/osteoporosi***

I pazienti HIV positivi hanno una densità ossea ridotta rispetto ai soggetti normali. La densità ossea è misurabile con tecniche radiologiche di assorbimento (per esempio, DEXA scan) o con tecniche a ultrasuoni. I risultati vengono riportati come deviazione standard rispetto al valore medio del giovane adulto sano (T-score). Valori tra 1 e 2,5 sono indice di osteopenia, valori superiori a 2,5 di osteoporosi. Oltre all'infezione da HIV, altri fattori quali la malnutrizione, la diminuzione del grasso tissutale, il tratta-

mento steroideo, l'immobilizzazione e la HAART con PI e NRTI sembrano poter giocare un ruolo nella patogenesi di queste forme. Osteopenia e osteoporosi sono spesso asintomatici. L'osteoporosi è più frequente a livello vertebrale, degli avambracci e dell'anca.

In tutti i pazienti con AIDS devono essere prescritti i seguenti esami: radiogramma standard (anteroposteriore e laterale) della colonna, una DEXA della colonna e dell'anca, il dosaggio del calcio fosfato e della fosfatasi alcalina. L'osteopenia dovrebbe essere trattata con 1000 I.E. di vitamina D/die e con una dieta ricca di calcio o con compresse di calcio 1200 mg/die. I pazienti devono fare esercizio fisico e ridurre l'alcool e il fumo. In caso di osteoporosi si possono utilizzare gli aminobifosfonati (Bartl 2002, Tebas et al. 2000, Cheonis 2001).

### ***Lipodistrofia, dislipidemia***

Gli effetti collaterali della HAART a lungo termine includono disordini metabolici quali lipodistrofia, iperlipemia e resistenza insulinica. Vi sono poi disordini multipli per i quali l'eziologia non è chiaramente definita. Molte situazioni non possono essere chiaramente attribuite ad un determinato farmaco o a una classe di farmaci. Per i dettagli vedi il capitolo sulla sindrome lipodistrofica.

### ***Iperglicemia, diabete mellito***

Mentre l'iperlipidemia è generalmente riscontrabile durante i primi mesi di trattamento, elevati livelli glicemici sono osservabili anche più tardi. L'iperglicemia è dovuta allo sviluppo di resistenza insulinica come nel diabete di tipo II. Il meccanismo è probabilmente legato all'*impairment* del trasporto del glucosio e/o della fosforilazione intracellulare del glucosio stesso. L'iperglicemia viene osservata in pazienti trattati con PI, specialmente con indinavir e, meno frequentemente, con NRTI (Hardy et al. 2001, Modest et al. 2001). Età avanzata, alto indice di

massa corporea, ipercolesterolemia e ipertrigliceridemia sono associate ad un rischio più elevato di sviluppo di resistenza insulinica. Pazienti con questi fattori di rischio, o diabete mellito preesistente, necessitano di uno stretto monitoraggio. I pazienti vanno informati sui sintomi di sospetto quali polidipsia, polifagia e poliuria. I livelli glicemici, in genere, diminuiscono alla sospensione della terapia antiretrovirale. Se poi ritornino o meno entro l'intervallo di normalità non è ancora chiaro. Non ci sono, infine, dati sufficienti per definire se i PI vadano sospesi in caso di nuova diagnosi di diabete mellito. Diabete con danno oculare, renale e cardiovascolare è raro.

### ***Aumento del rischio emorragico nel paziente emofilico***

Pazienti HIV con emofilia A o B, in trattamento con inibitori della proteasi, possono avere episodi di sanguinamento spontaneo a livello delle articolazioni e dei tessuti molli; raramente sono stati riportati sanguinamenti a livello intracranico e gastrointestinale, con una mediana di 22 giorni dall'inizio della HAART. L'eziologia non è chiara (Bartlett et al. 2001).

## **Bibliografia**

1. Bartl R. Osteoporose bei AIDS-Patienten: Rationale Diagnostik und Therapie. In: Hoffmann C, Jäger H (Hrsg.): AIDS. Die Auseinandersetzung geht weiter. Landsberg/ Lech: Verlag Moderne Industrie, 2002.
2. Bartlett JG, Gallant JE. 2001 - 2002 Medical Management of HIV Infection. Published by John Hopkins University, Division of Infectious Diseases. 2001. <http://hiv.net/link.php?id=16>
3. Bossi P, Roujeau JC, Bricaire F, et al. Stevens-Johnson syndrome associated with abacavir therapy. *Clin Infect Dis* 2002, 35:902
4. Boubaker K, Sudre P, Bally F, et al. Changes in renal function associated with indinavir. *AIDS* 1998, 12:F249-54. <http://amedeo.com/lit.php?id=9875572>
5. Brinkman K, Vrouwenraets S, Kauffmann R, et al. Treatment of nucleoside reverse transcriptase inhibitor-induced lactic acidosis. *AIDS* 2000, 14:2801-2.
6. Brinkman K. Management of hyperlactatemia: no need for routine lactate measurements. *AIDS* 2001, 15:795-7.
7. Carr A, Cooper DA. Adverse effects of antiretroviral therapy. *Lancet* 2001, 356:1423-1430. <http://amedeo.com/lit.php?id=11052597>
8. Carr A, Morey A, Mallon P, et al. Fatal portal hypertension, liver failure, and mitochondrial dysfunction after HIV-1 nucleoside analogue-induced hepatitis and lactic acidemia. *Lancet* 2001, 357:1412-4. <http://amedeo.com/lit.php?id=11356442>
9. Carr A, Samaras K, Thorisdottir A, et al. Diagnosis, prediction, and natural course of HIV-1 protease-inhibitor-associated lipodystrophy, hyperlipidaemia, and diabetes mellitus: a cohort study. *Lancet* 1999, 353:2093-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=10382692>
10. Cheonis N. Osteonecrosis and HIV Disease. *BETA*. 2002 Winter; 15:22-9. <http://www.sfaf.org/treatment/beta/b49/b49osteonecrosis.html>
11. Cheonis N. Osteoporosis and HIV Disease. *BETA*. 2001 Summer-Fall; 14:26-34. <http://hiv.net/link.php?id=17>
12. Coopman SA, Johnson RA, Platt R, Stern RS. Cutaneous disease and drug reactions in HIV infection. *N Engl J Med*. 1993, 328:1670-4. <http://amedeo.com/lit.php?id=8487826>
13. Gerard Y, Maulin L, Yazdanpanah Y, et al. Symptomatic hyperlactatemia: an emerging complication of antiretroviral therapy. *AIDS* 2000, 14:2723-30. <http://amedeo.com/lit.php?id=11125891>
14. Hardy H, Esch LD, Morse GD. Glucose disorders associated with HIV and its drug therapy. *Ann Pharmacother* 2001, 35:343-51. <http://amedeo.com/lit.php?id=11516363>



15. Hetherington S, Hughes AR, Mosteller M, et al. Genetic variations in HLA-B region and hypersensitivity reactions to abacavir. *Lancet* 2002, 359:1121-2. <http://amedeo.com/lit.php?id=11943262>
16. Hewitt RG. Abacavir hypersensitivity reaction. *Clin Infect Dis* 2002, 34:1137-42. <http://amedeo.com/lit.php?id=11915004>
17. Highleyman L. Adverse effects associated with antiretroviral therapy. *BETA*, Spring, 2000. <http://hiv.net/link.php?id=18>
18. Highleyman L. Managing nausea, vomiting, and diarrhea. *BETA*. 2002 Spring;15(2):29-39. <http://hiv.net/link.php?id=15>
19. John M, Moore CB, James IR, et al. Chronic hyperlactatemia in HIV infected patients taking ART. *AIDS* 2001, 15:795-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=11371686>
20. Knobel H, Miro JM, Domingo P, et al. Failure of a short-term prednisone regimen to prevent nevirapine-associated rash: a double-blind placebo controlled trial. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001, 28:14-18. <http://amedeo.com/lit.php?id=11579272>
21. Kopp JB. Renal Dysfunction in HIV-1-infected Patients. *Curr Infect Dis Rep* 2002, 4:449-460. <http://amedeo.com/lit.php?id=12228033>
22. Lichterfeld M, Spengler U, Rockstroh J. Hepatotoxizität der anti-retroviralen Therapie. *Arzneimitteltherapie*. 2001, 19:250-258.
23. Mallal S, Nolan D, Witt C, Masel G, et al. Association between presence of HLA-B\*5701, HLA-DR7, and HLA-DQ3 and hypersensitivity to HIV-1 reverse-transcriptase inhibitor abacavir. *Lancet* 2002, 359:727-32. <http://amedeo.com/lit.php?id=11888582>
24. Marzolini C, Telenti A, Decosterd LA, et al. Efavirenz plasma levels can predict treatment failure and central nervous system side effects in HIV-1-infected patients. *AIDS* 2001, 15:71-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=11192870>
25. McArthur JC, Yiannoutsos C, Simpson DM, et al. A phase II trial of nerve growth factor for sensory neuropathy associated with HIV infection. *ACTG Team 291. Neurology* 2000, 54:1080-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=10720278>
26. Modest GA, Fuller J. Abacavir and diabetes. *N Engl J Med* 2001, 344:142-4.
27. Olyaei AJ, deMattos AM, Bennett WM. Renal toxicity of protease inhibitors. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2000, 9:473-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=10990364>
28. Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med* 1994, 331:1272-85.
29. Schwarze S. Die "dunkle Seite der HAART" - Nebenwirkungen und wie man sie in den Griff bekommt. In: Hoffman C, Jäger H (Hrsg.): *AIDS. Die Auseinandersetzung geht weiter*. Landsberg/Lech: Verlag Moderne Industriemi, 2002.

30. Sherman DS, Fish DN. management of protease inhibitor - associated Diarrhea. *Clin Infect Dis* 2000, 30:908-14. <http://amedeo.com/lit.php?id=10854364>
31. Sulkowski MS, Thomas DL, Chaisson RE, et al. Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with HIV and the role of Hepatitis C or B Infection. *JAMA* 2000, 283: 74 - 80. <http://amedeo.com/lit.php?id=10632283>
32. Sulkowski MS, Thomas DL, Mehta SH, et al. Hepatotoxicity associated nevirapine or efavirenz-containing antiretroviral therapy: role of Hepatitis C and B Infection. *Hepatology* 2002, 35:182-189. <http://amedeo.com/lit.php?id=11786975>
33. Tebas P, Powderly WG, Claxton S, et al. Accelerated bone mineral loss in HIV-infected patients receiving potent antiretroviral therapy. *AIDS* 2000, 14:F63-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=10770534>

## Capitolo 5

### La sindrome lipodistrofica

Georg M. N. Behrens e Reinhold E. Schmidt

#### **Background**

La sindrome lipodistrofica correlata all'infezione da HIV, generalmente denominata semplicemente lipodistrofia, costituisce una rilevante complicazione nella terapia anti-retrovirale, soprattutto per l'alta prevalenza con cui si manifesta. Vi sono attualmente buone evidenze che le anomalie metaboliche associate comportino un significativo rischio cardiovascolare, le cui conseguenze, a lungo termine, non sono ancora ben conosciute. Inoltre, parecchi studi segnalano che le modificazioni corporee osservate hanno un impatto negativo sulla qualità di vita dei pazienti, fatto che condiziona l'aderenza alla terapia stessa. Ad oggi, tuttavia, si hanno ancora poche certezze in merito alla patogenesi, prevenzione, diagnosi e trattamento della lipodistrofia. Attualmente si pensa che la patogenesi della sindrome riconosca un'origine multifattoriale, nell'ambito della quale l'infezione da HIV, la terapia antiretrovirale e fattori inerenti l'ospite, sono tutti elementi determinanti. La mancanza di una chiara definizione clinica è correlata alla eterogeneità delle manifestazioni; ciò limita chiaramente la diagnosi e le possibilità di confrontare i dati dei vari studi. Le strategie di prevenzione e terapia di questa sindrome sono finora limitate e di scarso successo; si tratta di raccomandazioni generali in merito a modificazioni dietetiche ed esercizio fisico, modificazioni delle associazioni farmacologiche nella

composizione della terapia antiretrovirale (sostituzione dei PI con NNRTI o *switch* da d4T ad AZT o abacavir), ed, infine, utilizzo di farmaci metabolicamente attivi. Vengono riassunti di seguito patogenesi, diagnosi e opzioni terapeutiche della sindrome lipodistrofica, sulla base dei dati derivanti dagli studi a disposizione.

### ***Manifestazioni cliniche***

La lipodistrofia è stata inizialmente segnalata come una condizione clinica caratterizzata da un accumulo di grasso sottocutaneo generalizzato o localizzato in sedi specifiche. Le forme di lipodistrofia non associate all'infezione da HIV, come quelle congenite o familiari, hanno una prevalenza molto bassa. Generalmente, queste ultime sono caratterizzate da complesse anomalie del metabolismo e sono di difficile trattamento. Il termine "sindrome lipodistrofica" in ambito HIV è stato introdotto per identificare un complesso di disturbi che comprendono l'abnorme ridistribuzione del grasso corporeo e le anomalie metaboliche osservate nei pazienti HIV positivi, in terapia con inibitori delle proteasi (Carr et al. 1998). In seguito, altre anomalie come l'osteopenia e l'iperlattacidemia sono state incluse nell'ambito della sindrome lipodistrofica, ma, tuttora, a distanza di anni dalla sua prima segnalazione, non vi è ancora consenso sulla definizione di questa sindrome. Pertanto, la diagnosi di lipodistrofia si basa più sull'interpretazione personale di osservazioni cliniche che su una classificazione standard, anche perché, a complicare ulteriormente il problema, le modificazioni della distribuzione del grasso hanno una evoluzione dinamica e le caratteristiche cliniche sono incostanti nel tempo. La lipodistrofia associata all'infezione da HIV, include sia alterazioni cliniche che metaboliche. I segni clinici più evidenti sono la perdita di grasso a livello sottocutaneo (lipoatrofia) a livello del viso (periorbitale, temporale) ed a livello degli arti, quest'ultimo determina l'anomala evidenzia-

zione dei vasi venosi che si presentano come se si trattasse di varicosità. La perdita di grasso in periferia può accompagnarsi ad accumulo a livello viscerale con conseguenti disturbi gastrointestinali. L'accumulo di grasso esclusivamente a livello viscerale, come singola manifestazione della redistribuzione, si presenta in un numero limitato di casi, mentre, al contrario di quanto inizialmente riportato, l'accumulo dorsocervicale sembra essere più esteso rispetto alla popolazione di controllo, anche se non ha un'alta prevalenza. (Zolopa et al. 2003). Un problema che colpisce le pazienti HIV positive, correlato alla sindrome lipodistrofica, è l'aumento di volume delle mammelle, che può essere accompagnato anche da dolore e senso di tensione. Non è chiaro se la ginecomastia, osservata nei pazienti di sesso maschile, sia da riferire ugualmente ad una manifestazione di lipodistrofia. Vi sono evidenze che gradualmente si accumulano, in base alle quali, potrebbe emergere che le più importanti componenti cliniche della lipodistrofia (lipoatrofia, accumulo centrale di adiposità e la combinazione dei due) siano il risultato di processi patogenetici diversi. La prevalenza della lipodistrofia è stimata, in base a studi *cross-sectional*, intorno al 30-50%. In uno studio prospettico, in un periodo di 18 mesi, la prevalenza risultava del 17%. La lipodistrofia è stata osservata più frequentemente nei pazienti in terapia con schemi che contengono inibitori delle proteasi, sebbene quasi tutte le combinazioni di farmaci antiretrovirali siano implicate nel fenomeno della redistribuzione del grasso. Il rischio di sviluppare la sindrome aumenta con la durata della terapia, l'età ed il livello di immunodepressione dei pazienti. La lipodistrofia è stata osservata in corso di terapia, sia nella fase acuta che in quella cronica di malattia così come anche nella profilassi post-esposizione. Da notare che anche nella popolazione pediatrica si è osservata la redistribuzione del grasso, già poco tempo dopo l'avvio di terapia antiretrovirale. L'evoluzione clini-

ca della sindrome lipodistrofica nel singolo individuo è variabile. La perdita di grasso sottocutaneo è stata osservata anche in terapia con i soli NRTI, ma si evidenzia più rapidamente se la terapia è composta da NRTI e PI. Singoli *case reports* hanno segnalato la comparsa di sindrome lipodistrofica anche nei pazienti che non hanno mai fatto terapia antiretrovirale. Spesso alterazioni metaboliche complesse sono associate alla lipodistrofia: insulinoresistenza, ridotta tolleranza al glucosio, diabete di tipo 2, ipertrigliceridemia, ipercolesterolemia, incremento degli acidi grassi liberi (FFA) e diminuzione delle lipoproteine ad alta densità (HDL). Spesso queste alterazioni metaboliche compaiono o peggiorano prima dell'esordio clinico della lipodistrofia. La prevalenza dell'insulinoresistenza e dell'intolleranza glucidica è descritta in letteratura pari al 20-50%, in base allo studio considerato e alle modalità di misurazione dei parametri. I pazienti lipodistrofici hanno il più alto tasso di disturbi metabolici. Il diabete conclamato è meno frequente con una prevalenza tra 1 e 6%.

Le iperlipidemie sono frequenti effetti indesiderati in corso di terapia antiretrovirale, soprattutto in caso di combinazioni che includano PI. Molti pazienti HIV positivi, spesso, hanno già di base bassi livelli di HDL che, pertanto, non diminuiscono in terapia. Le ipertrigliceridemie sono le più frequenti alterazioni lipidiche; presenti isolate o in associazione con ipercolesterolemia, solitamente raggiungono un plateau e poi lo mantengono per parecchie settimane dopo l'inizio o l'interruzione della terapia antiretrovirale. Tutti i PI potenzialmente causano iperlipidemia, anche se con qualche differenza: amprenavir (Agenerase®) sembra essere meno frequentemente associato a dislipidemia, mentre ritonavir (Norvir®) causa spesso ipertrigliceridemia, generalmente correlata ai livelli ematici di farmaco. Incrementi fino al 200% dei trigliceridi e del 30-40% del colesterolo sono stati descritti a breve termine dopo terapia con ritonavir, similmente a quanto

si verifica nei volontari sani. Le alterazioni del profilo lipidico indotte dalla terapia sono caratterizzate da incremento delle lipoproteine a bassa densità (LDL) e bassissima densità (VLDL). Una caratterizzazione più dettagliata degli incrementi delle lipoproteine, rivela che si tratta di apolipoproteina B, CIII ed E. Livelli elevati di lipoproteina (a) sono stati descritti in pazienti in terapia con PI. Durante la terapia con efavirenz (Sustiva<sup>®</sup>, Stocrin<sup>®</sup>) si osserva incremento modesto della colesterolemia, mentre ciò non è caratteristico della terapia con nevirapina (Viramune<sup>®</sup>) o con NRTI. Importante sottolineare comunque che l'infezione da HIV di per sé può associarsi ad alterazioni del metabolismo lipidico. Nel corso della progressione della malattia, i livelli di colesterolo totale e di HDL si riducono, mentre i trigliceridi aumentano, verosimilmente in relazione all'aumentata concentrazione di citochine (TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$ ) e all'aumentata lipogenesi; inoltre, entra in causa anche una ridotta clearance dei trigliceridi postprandiali. Recentemente, ulteriori segni e sintomi sono stati descritti in associazione alla sindrome lipodistrofica, ma la loro correlazione con la redistribuzione dei grassi e le modificazioni metaboliche non è stata ancora del tutto chiarita. Pertanto, nei prossimi studi si dovrà valutare se condizioni quali secchezza della cute, unghie incarnite, necrosi asettica del femore, osteopenia oppure osteoporosi, siano realmente inquadrabili nell'ambito della lipodistrofia o se siano dovute alla patologia virale di base.

### ***HAART, lipodistrofia e rischio cardiovascolare***

La redistribuzione dei grassi e i disturbi a carico del metabolismo glucidico e lipidico costituiscono una situazione che clinicamente ricorda la "sindrome metabolica" osservata nei pazienti HIV-negativi. Questa condizione clinica include sintomi come adiposità centrale, insulino-resistenza e iperinsulinemia, iperlipidemia (alti livelli di LDL, Lp(a), ipertrigliceridemia e bassi livelli di HDL) ed ipercoagulopa-

tia. Dato che la sindrome metabolica è stata chiaramente correlata con il rischio cardiovascolare, vi sono crescenti motivi di preoccupazione che la terapia antiretrovirale possa essere quindi potenzialmente in grado di aumentare il rischio di infarto del miocardio nei pazienti HIV positivi. Questi timori sono ulteriormente sostenuti dall'osservazione di un crescente numero di pazienti in HAART con valori della pressione arteriosa elevati, e con livelli elevati di attivatore tissutale del plasminogeno (tPA) e d'inibitore dell'attivatore del plasminogeno-1 (PAI-1) nei pazienti con lipodistrofia. Sebbene molti dei principali studi retrospettivi siano giunti a risultati inconcludenti, dati più recenti da un ampio studio internazionale (D:A:D), hanno fornito evidenza di un aumento del rischio relativo d'infarto del miocardio del 27%, durante i primi 7 anni di HAART (Friis-Møller et al. 2003). Da notare, comunque, che in questo studio l'età, il sesso maschile, il fumo e la preesistente malattia coronarica, sono associati ad un maggior rischio di eventi cardiovascolari rispetto alla HAART. Parecchi altri studi, che includono indagini ultrasonografiche, sono volti a valutare lo spessore dell'intima carotidea o la funzionalità dell'endotelio vasale quali parametri predittivi del rischio cardiovascolare. Alcuni di questi studi hanno evidenziato anomalie nei risultati dei test usati che si possono correlare all'utilizzo dei PI o alla presenza di dislipidemia (Currier et al. 2003). Per poter però confermare queste osservazioni preliminari, sarà necessario un lungo periodo di follow-up. Sebbene attualmente vi siano indicazioni che la terapia antiretrovirale si associ ad un aumentato tasso di malattia coronarica, l'utilizzo degli antiretrovirali, sembra determinare un beneficio in termini di soppressione di carica virale e di recupero immunologico, con conseguente riduzione di morbilità e mortalità associate all'HIV, tali da giustificare l'utilizzo della HAART secondo le attuali linee-guida. Resta inteso, comunque, che la preesistenza di fattori di rischio cardiovascolari nei singoli pazienti,



costituisce il motivo per una più attenta considerazione sulla decisione di avviare la HAART o per l'opzione di una sua modifica. Sono state proposte delle raccomandazioni simili a quelle del National Cholesterol Education Program (NECP) per i pazienti non-HIV, anche per i pazienti in terapia antiretrovirale con presenza di analoghi fattori rischio. Chiaramente, ulteriori studi sono necessari per verificare che queste indicazioni siano applicabili anche ai pazienti HIV e per determinare la validità clinica dell'utilizzo di agenti ipolipemizzanti. Ancor più rilevante è il fatto che vi siano ancora troppo poche informazioni rispetto alle possibili interazioni farmacologiche fra agenti ipolipemizzanti e antiretrovirali, e che queste si basano su studi pilota che coinvolgono un numero ridotto di pazienti. Il sommarsi dei fattori di rischio preesistenti nel paziente a quelli correlati alla terapia, meriteranno sempre maggiore attenzione in relazione al progressivo miglioramento della morbilità e mortalità dovute ad HIV ottenuto grazie alla HAART, tenendo conto che l'aumento di età dei pazienti che sono in trattamento con antiretrovirali, aggiunge un rilevante ulteriore fattore di rischio cardiovascolare.

### ***Patogenesi***

Per una migliore comprensione della patogenesi delle complesse alterazioni metaboliche della lipodistrofia, è utile separare i singoli aspetti: ridistribuzione del grasso e degli adipociti, metabolismo lipidico e metabolismo dei carboidrati. Questo perché la sindrome lipodistrofica non è un'entità stereotipa, ma piuttosto un'amalgama di diversi quadri clinici con patogenesi multifattoriale. Studi recentemente pubblicati hanno fornito due fondamentali conclusioni. La prima: lipoatrofia e lipoaccumulazione sono il risultato di due meccanismi patogenetici divergenti e solo parzialmente sovrapponibili. La seconda: NRTI, NNRTI, PI, ed anche singoli farmaci nell'ambito di ciascuna classe, contribuiscono alla sindrome lipodistrofica, ciascu-

no con caratteristiche ed espressione individuali, mediante meccanismi differenti, anche se probabilmente sinergici e sovrappoventisi.

### *NRTI e lipodistrofia*

Le caratteristiche della redistribuzione del grasso nei pazienti con terapia esclusivamente a base di NRTI si differenziano da quelle che si osservano nei pazienti in terapia con PI. La perdita di grasso periferico è l'aspetto preponderante nei pazienti in trattamento con NRTI, sebbene alcuni rari studi descrivano un minimo incremento del grasso viscerale, di entità nettamente inferiore a quello osservato nei pazienti in PI. Sembra invece che nei pazienti in terapia con soli NRTI l'alterazione, abitualmente minima, dei livelli di trigliceridemia sia indicativa di un basso impatto sul metabolismo lipidico. Il livello elevato di acidi grassi liberi postprandiali, osservato nei pazienti con lipodistrofia, unitamente a dati derivanti da esperimenti *in vitro*, hanno condotto a formulare l'ipotesi che gli NRTI possano impedire il legame con le proteine di trasporto (FABP) che sono responsabili della captazione cellulare e del trasporto dei grassi. Al contrario, l'associazione di stavudina (Zerit®) alla terapia con duplice PI non ha comportato un ulteriore aumento dei livelli di colesterolo totale o di trigliceridi. La terapia a lungo termine con NRTI causa tossicità mitocondriale. Le manifestazioni cliniche di questo effetto indesiderato sono la steatosi epatica, la lattacidemia grave e la polineuropatia. Come tentativo di spiegazione patogenetica di questi sintomi è stata proposta la "*pol-g hypothesis*", che successivamente è stata proposta anche nel caso della lipoatrofia in corso di NRTI (Brinkmann et al. 1999). Nel mantenimento di un adeguato equilibrio bioenergetico cellulare, tutte le cellule metabolicamente attive dipendono dalla persistente sintesi di DNA mediata da una polimerasi g mitocondrio dipendente. I mitocondri richiedono un costante

apporto di nucleosidi per questo processo. La DNA polimerasi g mitocondriale possiede attività sia DNA che RNA dipendente. Quest'ultima è probabilmente responsabile dell'attività della trascrittasi inversa di HIV e, pertanto, è suscettibile d'interazioni con gli NRTI. Sulla base di dati sperimentali è noto che per la ricaptazione intramitocondriale di NRTI, la successiva fosforilazione ed incorporazione nel DNA, occorre che alcuni passaggi farmacodinamici vengano espletati. Questi procedimenti includono l'attività timidinchinasi, la specificità del trasporto di desossinucleotidi della membrana mitocondriale ed altri ancora; essi sembrerebbero differenti per zidovudina (Retrovir®) rispetto a stavudina (Zerit®), cosa che spiega la preponderanza delle manifestazioni di lipodistrofia nel caso di terapia con stavudina. Il meccanismo della disfunzione mitocondriale NRTI-indotta che è stato ipotizzato, si basa su una inibizione competitiva, l'incorporazione nel mtDNA il danneggiamento con conseguente deplezione di mtDNA, l'inibizione di enzimi mitocondriali, lo sbilanciamento del meccanismo di fosforilazione ossidativa e l'induzione di apoptosi. La deplezione di mtDNA e le modificazioni strutturali dei mitocondri che comportano un aumento del tasso di apoptosi negli adipociti del sottocute, sono stati confermati da alcuni studi. Nonostante la correlazione sperimentale tra tossicità mitocondriale ed il tessuto adiposo come potenziale organo bersaglio, non è ben noto fino a che punto il danno mitocondriale contribuisca alla redistribuzione dei grassi. Al contrario, ben definita è la correlazione fra danno mitocondriale e le altre manifestazioni degli effetti collaterali da NRTI come miopatia, iperlattacidemia, steatosi microvescicolare e steatoepatite con acidosi lattica.

### *Inibitori delle proteasi e lipodistrofia*

I PI sono responsabili della maggioranza delle alterazioni

metaboliche della sindrome lipodistrofica. Numerosi studi indicano un incremento dei livelli di trigliceridi totali, di lipoproteine ricche di trigliceridi (VLDL), accompagnati da incremento di LDL dopo inizio di terapia con PI (Walli et al. 1998). Viceversa, nella maggioranza degli studi, questi parametri migliorano significativamente alla sospensione della terapia con PI o dopo cambio della terapia ad abacavir (Ziagen®) o nevirapina (Viramune®).

Le modifiche dell'assetto lipidico si associano frequentemente ad alterazioni del metabolismo glucidico con iperinsulinemia e/o insulino resistenza. Sulla base di esperimenti *in vitro*, si suppone che i PI come saquinavir (Invirase®/Fortovase®), indinavir (Crixivan®) e ritonavir (Norvir®) siano in grado d'inibire la degradazione proteosomale della apolipoproteina B, causando un accumulo intracellulare della stessa ed un eccessivo rilascio in risposta agli acidi grassi liberi FFA (Liang et al. 2001). L'utilizzo di isotopi stabili *in vivo*, ha permesso ad alcuni autori di dimostrare un drammatico incremento del *turnover* di FFA, un aumento della lipolisi ed una diminuzione della clearance di VLDL e chilomicroni (Shekar et al. 2002). Questo assetto indirizza verso l'inibizione del metabolismo lipidico mediato dall'insulina, dato che l'insulina normalmente inibisce la lipolisi da una parte, e dall'altra, aumenta la captazione di FFA, la sintesi di trigliceridi e l'ossidazione dei grassi rispetto alla ossidazione glucidica. Non è però chiaro se la diminuita azione insulinica possa condurre a dislipidemia o se l'iperlipidemia sia la responsabile della ridotta funzione insulinica e della resistenza periferica all'insulina.

Probabilmente, entrambi i meccanismi sono importanti visto che alcuni PI (per esempio, indinavir) inducono insulinoresistenza senza che siano presenti concomitanti alterazioni del metabolismo lipidico, almeno nella terapia a breve termine (Noor et al. 2001, Noor et al. 2002), mentre altri PI (per esempio, ritonavir) causano principalmente

iperlipidemia senza che si verifichino importanti modificazioni del metabolismo glucidico (Purnell et al. 2000). Comunque non sono ancora disponibili studi comparativi riguardanti l'associazione di diversi PI caratterizzati da insulinoresistenza. È ragionevole pensare che le anomalie dell'assetto lipidico, in particolare l'incremento di FFA, contribuisca in modo sostanziale alla resistenza insulinica, sia periferica che centrale, dei muscoli scheletrici e del fegato, probabilmente a causa di un accumulo di lipidi in questi organi (Gan et al. 2002). Data questa ipotesi, il grasso viscerale sarebbe il risultato di un adattamento del corpo all'aumento dei livelli di FFA ed un tentativo di minimizzare il danno lipotossico ad altri organi. Parecchi esperimenti *in vitro* hanno indicato che quasi tutti i PI sono potenzialmente in grado di determinare insulinoresistenza negli adipociti. Nella terapia a breve termine con indinavir nei volontari sani si verifica una condizione acuta e reversibile di insulinoresistenza che è stata determinata in un "euglycemic-hyperinsulinemic clamp". Questi effetti sono molto probabilmente dovuti all'inibizione del trasporto del glucosio mediato da GLUT-4, che è il principale sistema di trasporto implicato nella captazione cellulare di glucosio insulino-stimolata nell'uomo (Murata et al. 2002). In alcuni pazienti con lipodistrofia, un'ulteriore inibizione di fosforilazione del glucosio può contribuire alla insulinoresistenza (Behrens et al. 2002). Questo è probabilmente dovuto a una diminuita soppressione insulino-mediata della lipolisi ed al conseguente incremento dei livelli di FFA (Behrens et al. 2002, Van der Valk et al. 2001). La resistenza periferica all'insulina può anch'essa essere causa di un aumento del dispendio energetico basale a riposo. Indinavir può anche indurre insulinoresistenza inibendo la translocazione, l'elaborazione o la fosforilazione della *sterol regulatory element-binding protein 1c* (SREBP-1c) (Caron et al. 2001, Bastard et al. 2002). SREBP-1, direttamente o tramite il *peroxisome proliferat-*

*tor activated receptor g* (PPARg), regola la captazione e la sintesi di FFA, la differenziazione e maturazione di adipociti e, infine, la captazione di glucosio da parte degli adipociti. La funzione di questi fattori sembrerebbe alterata in modo del tutto simile anche nelle lipodistrofie di tipo ereditario.

## **Diagnosi**

Sia la mancanza di una definizione precisa, sia l'incertezza relativa alla patogenesi e alle conseguenze a lungo termine, hanno determinato una discussione sulle linee guida più appropriate per la gestione della sindrome lipodistrofica e delle sue anomalie metaboliche nel paziente HIV. Fuori dagli studi, la diagnosi è prevalentemente clinica. Questo appare sufficiente nella pratica routinaria, specialmente quando i cambiamenti delle caratteristiche fisiche del paziente sono rapidi o severi. Tuttavia, nell'ambito di studi, in particolare quelli epidemiologici e d'intervento, sono necessarie misurazioni riproducibili. Tuttavia, ad oggi, non vi sono tecniche che abbiano mostrato una sufficiente sensibilità, specificità o valore predittivo tali da definire in modo definitivo la sindrome lipodistrofica. La definizione proposta da Carr et al. (1999) è quella più frequentemente utilizzata (*Tabella 1*). Un recente studio multicentrico ha proposto un modello che tiene conto di età, sesso, durata dell'infezione da HIV, stadio HIV, rapporto "waist to hip", anion gap, HDL, rapporto tra grasso del tronco e periferia, percentuale del grasso delle gambe, rapporto grasso intraaddominale ed extraaddominale. Con l'uso di questi parametri la diagnosi di lipodistrofia ha una sensibilità del 79% e l'80% di specificità. Benché questo modello sia quello che per numerosità di parametri meglio si adatta alla ricerca, modelli alternativi, che valutano solo dati clinici e metabolici, sono ragionevolmente meglio utilizzabili per la pratica comune (Per informazioni: <http://www.med.unsw.edu.au/nchecr>).

**Tabella 1.** Possibili segni e sintomi della lipodistrofia associata ad HIV (Secondo Carr et al. 1999). Tutti i criteri da A a D devono essere valutati e almeno una condizione A o B deve essere presente.

- 
- A** Uno o più sintomi (riportati dal paziente, esame obiettivo) comparsi dopo l'inizio della HAART
1. Perdita grasso cutaneo periferico (volto, arti superiori, arti inferiori)
  2. Accumulo centrale di grasso (addome, dorso, aumento mammelle nelle donne)
- 
- B** Una o più modificazioni metaboliche dall'inizio della HAART:
1. Trigliceridi >200 mg/dl (5,3 mmol/l)
  2. Colesterolo >200 mg/dl (2,2 mmol/l)
  3. Peptide C >7,5 ng/ml (2,5 nmol/l)
  4. Ridotto metabolismo del glucosio
    - glicemia a digiuno 110-126 mg/dl (6,1-7,0 mmol/l)
    - intolleranza glucidica 140-200 mg/dl (7,8-11,1 mmol/l)
    - diabete mellito:
      - glicemia a digiuno  $\geq$  126 mg/dl (7,0 mmol/l),
      - 2-ore glucosio  $\geq$  200 mg/dl (11,1 mmol/l)
  5. Iperlattatemia > 2,1 mmol/l
- 
- C** No malattie definenti l'AIDS attive o patologie gravi negli ultimi tre mesi
- 
- D** No terapia steroidea in atto o trattamenti con immunomodulatori
- 

Nonostante i limiti intrinseci a ciascuna di queste, diverse tecniche sono in grado di misurare la distribuzione regionale del grasso: la DEXA (*dual energy x-ray absorptiometry*), la tomografia assiale computerizzata, la risonanza magnetica e l'ecografia. Le misurazioni antropometriche sono sicure, facili, economiche e più semplici da eseguire rispetto alla diagnostica per immagini. La circonferenza addominale così come il diametro sagittale sembrano essere più sensibili e specifici rispetto al rapporto "waist-to-hip".

Misurazioni ripetute dello "skin fold thickness" possono essere utili per il monitoraggio individuale a lungo termine ma devono essere eseguite da personale esperto. Le tec-

niche per immagini (DEXA, RNM, TAC) riescono a differenziare i tessuti in base alla loro densità. Misurazioni "single-slice" dell'addome e delle estremità (*subcutaneous adipose tissue* = SAT, *visceral adipose tissue* = VAT), usate per calcolare il grasso corporeo regionale o totale, sono basate su ricostruzioni tridimensionali più complesse. Le limitazioni di queste tecniche sono soprattutto legate al loro alto costo e all'esposizione a raggi. Di conseguenza, RNM e TAC, nella pratica clinica routinaria, devono essere riservate solo a pazienti selezionati (estesi accumuli dorsocervicali, diagnosi differenziale con processi infettivi o neoplasie). La DEXA è appropriata per la misurazione del grasso appendicolare ed è stata utilizzata con successo in studi epidemiologici; SAT e VAT non possono essere valutati con DEXA, fatto che ne limita l'applicazione per la valutazione delle variazioni del grasso del tronco. L'utilizzo degli ultrasuoni per la misurazione dei diversi compartimenti adiposi, inclusi quelli del volto, richiede un'esperienza notevole; ad oggi, questa tecnica è stata solo minimamente applicata nei pazienti HIV. L'impedenziometria bioelettrica per valutare la composizione dell'intera massa corporea non è consigliata in un'ottica di valutazione del grasso corporeo. I pazienti vanno costantemente valutati ed esaminati per i fattori di rischio cardiovascolare: fumo, ipertensione, adiposità, diabete di tipo II, storia familiare. Il dosaggio dei lipidi nel sangue è raccomandato dopo un digiuno di almeno 8 ore. Colesterolo totale, trigliceridi, LDL e HDL dovrebbero essere valutati prima dell'inizio o allo *switch* ad un nuovo potente regime di terapia antiretrovirale e ripetuti ogni 3-6 mesi. Anche la glicemia deve essere controllata agli stessi tempi. L'OGTT (*oral glucose tolerance test*) risulta essere un buon strumento per la valutazione di un'insulina resistenza o di un'intolleranza al glucosio. Un OGTT è comunque indicato in pazienti con sospetta resistenza insulinica, quali quelli con adiposità (BMI > 27 kg/m<sup>2</sup>), storia di diabete gestazionale, glicemia a digiuno compresa



tra 110 e 126 mg. La diagnosi di diabete si basa sul riscontro di livelli glicemici a digiuno > 126 mg/dl, glicemia > 200/dl, indipendentemente dal digiuno o livelli > 200 mg/dl, a due ore con OGTT. Devono comunque essere tenuti in considerazione altri fattori di rischio di sviluppo di iperlipidemia e/o insulino resistenza quali consumo d'alcool, disfunzione tiroidea, malattia epatica o renale, ipogonadismo, concomitante terapia quale quella con steroidi, betatablocanti, tiazide, ecc.

### **Terapia**

Ad oggi, molti tentativi per migliorare o, addirittura, riportare alla normalità la distribuzione dei grassi, modificando il trattamento antiretrovirale, hanno avuto solo modici successi. In particolare, la perdita del grasso periferico appare poco responsiva alle diverse strategie sperimentate. I danni metabolici sono, invece, sono più facilmente reversibili (*Tabella 2*).

**Tabella 2.** Opzioni terapeutiche per il trattamento della sindrome lipodistrofica HIV e le complicazioni metaboliche associate

---

Cambiamento dello stile di vita (riduzione assunzione grassi saturi e colesterolo, aumento attività fisica, astensione dal fumo)

Modifica della terapia antiretrovirale [sostituzione PI, sostituzione stavudina(Zerit®)]

Statine (per esempio, Atorvastatina o Pravastatina)

Fibrati (per esempio, Gemfibrozil o Bezafibrato)

Metformina (per esempio, Glucophage®)

Ormoni della crescita ricombinanti (per esempio, Serostim®)

Intervento chirurgico

---

Il beneficio clinico della riduzione dei lipidi ematici o di risensibilizzazione all'insulina rimane, tuttavia, tutto da dimostrare nei pazienti HIV con lipodistrofia. In un'ottica d'aumento potenziale del rischio cardiovascolare nei pazienti in trattamento HAART, l'American AIDS clinical trial group (ACTG) ha pubblicato una serie di raccoman-

dazioni basate sul National Cholesterol Education Program (NCEP) per la prevenzione primaria e secondaria della malattia coronaria nei pazienti sieronegativi (*tabella 3*). Inoltre, raccomandazioni più dettagliate sono state pubblicate da un comitato di esperti della International AIDS Society-USA Panel. Queste informazioni, tuttavia, dovrebbero essere considerate preliminari, in quanto redatte sulla scorta di studi condotti su un numero limitato di pazienti e di breve durata.

**Tabella 3:** raccomandazioni preliminari per il trattamento delle iperlipidemie associate alla HAART

Categoria a rischio (FR)	Raccomandazioni		
	LDL auspicabile	Dieta se LDL	Trattamento farmacologico se LDL
No diabete, no malattia cardiovas. (MCV)			
< 2 FR	< 160 mg/dl	≥ 160 mg/dl	≥ 190 mg/dl
≥ 2 FR	< 130 mg/dl	≥ 130 mg/dl	≥ 160 mg/dl
MCV	< 100 mg/dl	≥ 100 mg/dl	≥ 130 mg/dl
Diabete mellito			
No MCV, no FR	< 100 mg/dl	> 100 mg/dl	≥ 130 mg/dl
MCV o FR	< 100 mg/dl	> 100 mg/dl	> 100 mg/dl

Età (maschi ≥45 anni, femmine ≥55 anni o menopausa prematura senza rimpiazzo ormonale, storia familiare per malattia cardiovascolare precoce, fumo di sigaretta ipertensione (≥140/90 mm Hg o in trattamento antiipertensivo), HDL <40 mg/dl (1.0 mmol/l); se HDL è >60 mg/dl (1,6 mmol/l), sottrarre un fattore di rischio dal totale (adattata da Dubé et al. 2000 and Schambelan et al. 2002)

### *Cambiamento dello stile di vita*

Gli interventi dietetici devono essere la prima opzione terapeutica per il controllo dell'iperlipidemia, specialmente per l'ipertrigliceridemia. Qualora possibile, una restrizione dei grassi totali al 25-35% del fabbisogno calorico dovrebbe essere parte del trattamento, eventualmente in aggiunta a farmaci specifici. È comunque buona

norma contattare uno specialista dietologo. Pazienti con ipertrigliceridemia importante (1000 mg/dl) possono essere trattati con una dieta a basso contenuto di grassi, astensione dall'alcool (riduzione anche del rischio di pancreatite). Un'attività fisica regolare può avere effetti positivi, oltre che nell'abbassare il livello di trigliceridi e ridurre il rischio di insulinoresistenza, anche sulla redistribuzione del grasso corporeo. Infine, tutti i pazienti vanno invitati ad astenersi dal fumo di sigaretta.

### *Interventi specifici*

Visti i dati che indicano come probabilmente i PI contribuiscano in modo importante allo sviluppo di disturbi metabolici, diversi tentativi di ridurre questi effetti collaterali sono stati fatti sostituendo gli stessi PI con nevirapina, efavirenz, o abacavir. In verità, questi studi di *switch* hanno dimostrato un miglioramento, ma non normalizzazione, dei livelli dei lipidi serici e/o dell'insulino-resistenza, senza miglioramento delle anomalie lipodistrofiche (anche le tecniche di immagine hanno evidenziato qualche minimo miglioramento!). Alcuni studi hanno poi dimostrato come tale strategia abbia comunque permesso di mantenere una completa soppressione virale dopo il cambio della HAART; molti di questi studi, tuttavia, non avevano un gruppo di controllo. I maggiori vantaggi sui parametri metabolici sono stati osservati con il rimpiazzo dell'inibitore della proteasi con nevirapina o abacavir. Questa opzione non è, tuttavia, sempre perseguibile e il beneficio clinico (viro-immunologico) di una tale opzione deve essere ipotizzato in funzione della storia farmacologia precedente. Quando le opzioni sono limitate, gli antiretrovirali potenzialmente problematici in un'ottica di danno metabolico non dovrebbero essere comunque sospesi per evitare di esacerbare gli stessi. In questo caso, deve essere invece presa in considerazione la possibilità di trattare farmacologicamente il dismetabolismo.

Gli ipolipemizzanti orali sono consigliati per il trattamento dell'ipertrigliceridemia, aumento delle LDL o per entrambi. Inibitori dell'HMG-CoA reduttasi sono stati utilizzati in associazione alla dieta in pazienti con aumento di colesterolo totale e LDL. Molte statine (così come itraconazolo eritromicina, diltiazem, ecc) usano la stessa via metabolica dei PI attraverso il sistema del citocromo P450 3A4 e sono quindi suscettibili ad incrementare i livelli plasmatici con rischio maggiore di tossicità epatica e muscolare.

Sulla scorta dei limitati dati di farmacocinetica, atorvastatina e pravastatina, alle dosi di 20-40 mg/die, sono quelli oggi indicati per i pazienti in HAART. Vanno invece evitate lovastatina e simvastatina, per la loro potenziale interazione con i PI. Gemfibrozil o fenofibrati sono efficaci nel ridurre i livelli di trigliceridi, e vanno presi in considerazione nei pazienti con severa ipertrigliceridemia (>1000 mg/dl). Queste molecole hanno un effetto di supporto nell'attività della lipoprotein-lipasi e quindi possono abbassare i livelli di LDL. A dispetto dell'effetto sinergico potenziale, la somministrazione concomitante di questi analoghi e delle statine in pazienti HAART dovrebbe essere usata con prudenza e solo in pazienti selezionati, poiché entrambi possono causare rabdomiolisi. Sembra invece essere razionale iniziare una terapia con le statine e, successivamente, dopo quattro mesi, introdurre gli analoghi, qualora la risposta alle stesse statine sia insufficiente. L'acido niacnico si è mostrato solo minimamente in grado di controllare l'iperlipidemia indotta da HAART e quindi oggi non è raccomandato in questo tipo di pazienti. Infine, deve comunque essere rilevato il fatto che poco si sa sugli effetti a lungo termine di una terapia ipolipemizzante e sul loro impatto sull'outcome di danno vascolare nei pazienti HIV con ipertrigliceridemia moderata o grave. La metformina è stata valutata per il trattamento della lipodistrofia. Alcuni studi hanno mostrato un effetto positivo su parametri relativi all'insulinoresistenza e una potenziale riduzione, benché

cl clinicamente poco rilevante, del grasso intra-addominale (ma anche di quello sottocutaneo). Tiazolidinedioni, quali rosiglitazone o pioglitazone, hanno mostrato una potenzialità di migliorare l'insulinorestenza attraverso la stimolazione della PPAR e altri meccanismi. Rosiglitazone è risultato efficace nel trattamento dell'anomala distribuzione dei grassi delle lipodistrofie genetiche. Risultati preliminari in pazienti HIV, tuttavia, hanno mostrato solo minimi miglioramenti sulla distribuzione dei grassi e un aumento della sensibilità insulinica. Gli ormoni della crescita ricombinanti (per esempio, Serostim®) alle dosi di 6 mg/d s.c. in 8-12 settimane, hanno mostrato efficacia nel ridurre il grasso viscerale in piccoli studi. Questi risultati, tuttavia, sono scomparsi dopo la sospensione del trattamento. Sono in corso studi con dosi ridotte di mantenimento. I possibili effetti collaterali legati all'uso di questi ormoni includono artralgia, edema periferico, resistenza insulinica e iperglicemia. Gli interventi chirurgici (liposuzione) per il trattamento locale sono risultati efficaci, ma appaiono associati ad un maggior rischio d'infezione secondaria e ad una successiva ricomparsa dell'accumulo di grasso. Per la lipoatrofia del volto, sono state sperimentate iniezioni sottocutanee di acido polilattico e grasso autologo (Valantin et al. 2003, Lafaurie M et al. 2003). Sono tuttavia necessari ulteriori studi per validare questo meto-

## **Bibliografia**

Bastard JP, Caron M, Vidal H, Jan V, Auclair M, Vigouroux C et al. Association between altered expression of adipogenic factor SREBP1 in lipoatrophic adipose tissue from HIV-1-infected patients and abnormal adipocyte differentiation and insulin resistance. *Lancet* 2002; 359(9311):1026-1031.

Behrens G, Dejam A, Schmidt H, Balks HJ, Brabant G, Korner T, Stoll M, Schmidt RE. Impaired glucose tolerance, beta cell function and lipid metabolism in HIV patients under treatment with protease inhibitors. *AIDS* 1999; 13:F63-70.

Behrens GM, Stoll M, Schmidt RE. Lipodystrophy syndrome in HIV infection: what is it, what causes it and how can it be managed? *Drug Saf* 2000; 23:57-76.

Behrens GMN, Boerner A-R, Weber K, v d Hoff J, Ockenga J, Brabant G, Schmidt RE. Impaired glucose phosphorylation and transport in skeletal muscle causes insulin resistance in HIV-1 infected patients with lipodystrophy. *J Clin Invest* 2002; 110:1319-1327.

Brinkman K, Smeitink JA, Romijn JA, Reiss P. Mitochondrial toxicity induced by nucleoside-analogue reverse-transcriptase inhibitors is a key factor in the pathogenesis of antiretroviral-therapy-related lipodystrophy. *Lancet* 1999;354:1112-1115.

Caron M, Auclair M, Vigouroux C, Glorian M, Forest C, Capeau J. The HIV protease inhibitor indinavir impairs sterol regulatory element-binding protein-1 intranuclear localization, inhibits preadipocyte differentiation, and induces insulin resistance. *Diabetes* 2001; 50(6):1378-1388.

Carr A, Emery S, Law M, Puls R, Lundgren JD, Powderly WG. An objective case definition of lipodystrophy in HIV-infected adults: a case-control study. *Lancet* 2003;361:726-35

Carr A, Samaras K, Burton S, Law M, Freund J, Chisholm DJ, Cooper DA. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. *AIDS* 1998; 12:F51-8.

Carr A, Samaras K, Thorisdottir A, Kaufmann GR, Chisholm DJ, Cooper DA. Diagnosis, prediction, and natural course of HIV-1 protease-inhibitor-associated lipodystrophy, hyperlipidaemia, and diabetes mellitus: a cohort study. *Lancet* 1999; 353:2093-9.

Currier J, Kendall M, Henry K, Torriani F, Storey S, Shikuma C, Mickelberg K, Alston B, Basar M, Zackin R, Hodis H. Carotid intima-media thickness in HIV-infected and uninfected adults: ACTG 5078. Abstracts of the 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, 2003, Feb 10-14, abstract 131.

Dube MP, Sprecher D, Henry WK, Aberg JA, Torriani FJ, Hodis HN, Schouten J, Levin J, Myers G, Zackin R, Nevin T, Currier JS. Preliminary guidelines for the evaluation and management of dyslipidemia in adults infected with human immunodeficiency virus and receiving antiretroviral therapy: recommendations of the Adult AIDS Clinical Trial Group Cardiovascular Disease Focus Group. *Clin Infect Dis* 2000; 31:1216-24.

Friis-Møller N, Weber R, D'Arminio Monforte A, El-Sadr W, Reiss P, Dabis F, Morfeld L, De Witt S, Pradier C, Calvo G, Law M, Kirk O, Sabin

C, Lundgren JD. Exposure to HAART is associated with an increased risk of myocardial infarction: the D:A:D study. Abstracts of the 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, 2003, Feb 10-14, abstract 130.

Gan SK, Samaras K, Thompson CH, Kraegen EW, Carr A, Cooper DA, Chisholm DJ. Altered myocellular and abdominal fat partitioning predict disturbance in insulin action in HIV protease inhibitor-related lipodystrophy. *Diabetes* 2002;51:3163-9.

John M, Nolan D, Mallal S. Antiretroviral therapy and the lipodystrophy syndrome. *Antivir Ther* 2001;6:9-20.

Lafaurie M, Dolivo M, Boulu D, Finel H, Porcher R, Madelaine I, Molina JM. Treatment of facial lipoatrophy with injections of polylactic acid in HIV-infected patients. Abstracts of the 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, 2003, Feb 10-14, abstract 720

Liang J-S, Distler O, Cooper DA, Jamil H, Deckelbaum RJ, Ginsberg HN, Struley SL. HIV protease inhibitors protect apolipoprotein B from degradation by the proteasome: A potential mechanism for protease inhibitor-induced hyperlipidemia. *Nat Med* 2001; 7:1327-1331

Mallal SA, John M, Moore CB, James IR, McKinnon EJ. Contribution of nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors to subcutaneous fat wasting in patients with HIV infection. *AIDS* 2000; 14:1309-16.

Meininger G, Hadigan C, Laposata M, Brown J, Rabe J, Louca J et al. Elevated concentrations of free fatty acids are associated with increased insulin response to standard glucose challenge in human immunodeficiency virus-infected subjects with fat redistribution. *Metabolism* 2002; 51(2):260-266.

Murata H, Hruz PW, Mueckler M. Indinavir inhibits the glucose transporter isoform Glut4 at physiologic concentrations. *AIDS* 2002; 16(6):859-863.

Nolan D, John M, Mallal S. Antiretroviral therapy and the lipodystrophy syndrome, part 2: concepts in aetiopathogenesis. *Antivir Ther* 2001; 6:145-60.

Noor MA, Lo JC, Mulligan K, Schwarz JM, Halvorsen RA, Schambelan M et al. Metabolic effects of indinavir in healthy HIV-seronegative men. *AIDS* 2001; 15(7):F11-F18.

Noor MA, Seneviratne T, Aweeka FT, Lo JC, Schwarz JM, Mulligan K et al. Indinavir acutely inhibits insulin-stimulated glucose disposal in humans: a randomized, placebo-controlled study. *AIDS* 2002; 16(5):F1-F8.

Purnell JQ, Zambon A, Knopp RH, Pizzuti DJ, Achari R, Leonard JM et al. Effect of ritonavir on lipids and post-heparin lipase activities in normal subjects. *AIDS* 2000; 14(1):51-57.

Saint-Marc T, Partisani M, Poizot-Martin I, Rouviere O, Bruno F, Avellaneda R, Lang JM, Gastaut JA, Touraine JL. Fat distribution evaluated by computed tomography and metabolic abnormalities in patients undergoing antiretroviral therapy: preliminary results of the LIPOCO study. *AIDS*. 2000; 14:37-49.

Schambelan M, Benson CA, Carr A, Currier JS, Dube MP, Gerber JG, Grinspoon SK, Grunfeld C, Kotler DP, Mulligan K, Powderly WG, Saag MS. Management of metabolic complications associated with antiretroviral therapy for HIV-1 infection: recommendations of an International AIDS-Society-USA panel. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 31:257-275.

Sekhar RV, Jahoor F, White AC, Pownall HJ, Visnegarwala F, Rodriguez-Barradas MC, Sharma M, Reeds PJ, Balasubramanyam A. Metabolic basis of HIV-lipodystrophy syndrome. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2002;283:E332-7.

Valantin MA, Aubron-Olivier C, Ghosn J, Laglenne E, Pauchard M, Schoen H, Katz P, Costagliola D, Katlama C. Polylactic acid implants (New-Fillà) in the correction of facial lipoatrophy in HIV-infected patients (VEGA study): results at 72 weeks. Abstracts of the 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, 2003, Feb 10-14, abstract 719

Van der Valk M, Bisschop PH, Romijn JA, Ackermans MT, Lange JM, Endert E et al. Lipodystrophy in HIV-1-positive patients is associated with insulin resistance in multiple metabolic pathways. *AIDS* 2001; 15(16):2093-2100.

Walli R, Herfort O, Michl GM, Demant T, Jager H, Dieterle C et al. Treatment with protease inhibitors associated with peripheral insulin resistance and impaired oral glucose tolerance in HIV-1-infected patients. *AIDS* 1998; 12(15):F167-F173.

Zolopa A, Benson C, Bacchetti P, Tien PC, Grunfeld C. Buffalo hump in men with HIV infection: larger, but not more common. Abstracts of the 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, 2003, Feb 10-14, abstract 734.



## Capitolo 6

### I test di resistenza

Eva Wolf

L'emergenza di ceppi virali resistenti è una delle più importanti cause di fallimento terapeutico. Se la resistenza si sviluppa nei confronti di plurime classi farmacologiche, le possibilità di riuscire a costruire una terapia antiretrovirale di successo si riducono di molto, ed il successo delle terapie di salvataggio è, solitamente, di breve durata. La rapidità di sviluppo delle resistenze è correlata alla rapida replica virale (circa 10 milioni di nuove particelle virali vengono prodotte ogni giorno!; Perelson et al. 1996) e al tasso d'errore dell'enzima trascrittasi inversa, che risulta eccezionalmente alto. Tutto ciò conduce ad un alto grado di mutazioni ed alla costante produzione di nuovi ceppi virali, anche in assenza di pressione farmacologica. In presenza di farmaci antiretrovirali, vengono invece selezionati come dominanti i ceppi resistenti (Drake et al. 1993).

#### ***I test di resistenza***

Sono disponibili due sistemi per la rilevazione della resistenza o della suscettibilità ai farmaci: il test genotipico ed il test fenotipico. Entrambi sono commercializzati (**i test genotipici**: HIV-1 TrueGene™, *Visible Genetics*; ViroSeq™; *Applied Biosystems*; ViroGene™ *LabCorp/Virco*; GenoSure™, *LabCorp*; GENChec™, *Virco*; GeneSeq™, *Virologic*; InnoLipa®, *Bayer*; **i test fenotipici**: Antivirogram®, *Virco*; PhenoSense™, *ViroLogic*; Phenoscript™, *VIRalliance*).

Il costo (in relazione al tipo di test utilizzato) varia da 350 a

500 euro per i genotipici e raddoppia per i fenotipici. In entrambi i tipi di test è necessaria la presenza di una replicazione virale almeno superiore alle 500-1000 copie/ml.

### *Fenotipizzazione*

Il test per la determinazione fenotipica della resistenza consente la precisazione diretta e quantitativa della sensibilità del ceppo virale in studio di ogni singolo farmaco. Viene infatti rilevata l'entità della replicazione virale in colture cellulari, in presenza di concentrazioni crescenti di farmaco e confrontata con quella del ceppo *wild-type*. Le concentrazioni di farmaco sono espresse come IC50 (la concentrazione che inibisce la replicazione dei ceppi virali del 50%). La suscettibilità del virus al farmaco è espressa come IC50 confrontata con il cosiddetto valore di *cut-off*. Il valore di *cut-off* indica quel fattore di incremento della IC50 del ceppo in studio, rispetto al *wild-type*, al quale il virus può essere ancora considerato suscettibile al farmaco. Chiaramente, la determinazione del *cut-off* è cruciale per l'interpretazione dei risultati! Attualmente sono in uso tre differenti *cut-offs*. Il *cut-off* tecnico: è una misura della variabilità correlata alla metodologia del test ed è approssimativamente 2,5 volte maggiore della IC50. Il *cut-off* biologico, rappresenta la variabilità inter-individuale di ceppi virali di pazienti HAART-*naïve* ed è lievemente più alto rispetto a quello tecnico; non consente comunque di dare un risultato che permetta di prevedere la risposta clinica nei confronti di un certo farmaco. Il *cut-off* clinico indica fino a che livello di IC50 ci si possa aspettare ancora un successo virologico. Gli svantaggi del test fenotipico, sono il lungo intervallo di tempo necessario per avere una risposta e il costo dell'esame.

### *Genotipizzazione*

I test genotipici sono basati sull'analisi delle mutazioni associate a resistenza, che possono essere individuate

mediante sequenziamento diretto del genoma di HIV amplificato o mediante specifiche tecniche di ibridazione con *wild-type* o oligonucleotidi mutanti. I test genotipici rilevano solo mutanti virali che costituiscano almeno il 20-30% della popolazione virale totale, e consentono una misurazione indiretta della resistenza ai farmaci.

Le mutazioni associate a una ridotta suscettibilità ai farmaci sono ben note per la maggioranza dei farmaci anti-retrovirali disponibili, ma l'alto numero di diversi *patterns* di resistenza, comprendente anche mutazioni compensatorie, rende particolarmente difficile la definizione del grado di resistenza ad ogni singolo farmaco. L'analisi dei *patterns* di resistenza genotipica si basa su confronto fra i dati fenotipici e genotipici. Sono infatti stati disposti studi *in vitro*, osservazioni cliniche e test in doppio, allo scopo di studiare la resistenza fenotipica di ceppi con mutazioni genotipiche note. Alcuni dei più importanti *databases* che riguardano i profili di resistenza ed i sistemi interpretativi sono liberamente disponibili sui seguenti siti:

Stanford-Database: <http://hiv.net/link.php?id=24>

Los Alamos-Database: <http://hiv.net/link.php?id=25>

geno2pheno (Arevir): <http://hiv.net/link.php?id=26>.

Gli stessi fornitori commerciali dei sistemi per determinare la resistenza virale allegano le linee guida per l'interpretazione dei risultati (per esempio: VirtualPhenotype™, Virco; TruGene™, Visible Genetics; Retrogram™, Virology Networks).

## **Background**

Nell'ambito delle sequenze nucleotidiche del genoma di HIV, ciascun gruppo costituito da tre nucleotidi, denominato codone, definisce un particolare aminoacido nella sequenza proteica. Le mutazioni di resistenza sono descritte con un numero che indica la posizione del codo-

ne e due lettere, di cui quella prima del numero indica l'aminoacido specificato dal codone nel ceppo *wild-type*, mentre quella dopo, indica l'aminoacido corrispondente al codone mutato.

### *Meccanismi di sviluppo della resistenza*

**NRTI:** gli analoghi nucleosidici e nucleotidici (NRTI) sono profarmaci, diventano cioè attivi solo dopo fosforilazione. Gli analoghi nucleotidici richiedono solo due passaggi di fosforilazione rispetto ai tre necessari per gli analoghi nucleosidici. Gli analoghi fosforilati esercitano una azione competitiva con i nucleosidici naturali dNTP (desossinucleosidi trifosfati). L'incorporazione dell'analogo nucleosidico fosforilato nel DNA provirale blocca l'allungamento della catena e la sua interruzione. Due sono i meccanismi biochimici che stanno alla base della resistenza (De Mendoza et al. 2002). L'*inibizione sterica* dovuta all'insorgenza della mutazione, conduce al riconoscimento da parte della trascrittasi inversa delle differenze strutturali tra NRTI e dNTP. Incorporazione di NRTI viene invece prevenuta a favore dei dNTP (come nel caso della mutazione M184V; Naeger 2001). La *fosforolisi* mediata da ATP (adenosina trifosfato) o pirofosfato causa la rimozione dalla catena del DNA formata dagli NRTI già incorporati. Quest'ultimo meccanismo è alla base della resistenza correlata alle seguenti mutazioni: M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y and K219Q (Meyer et al. 2000). La fosforolisi è alla base della cross-resistenza tra NRTI, seppur con differenze d'espressione tra i diversi farmaci (AZT, d4T > ABC > ddC, ddl > 3TC).

**PI:** la resistenza a questa classe di farmaci si sviluppa solitamente in modo lento e graduale in quanto richiede l'accumulo di diverse mutazioni, questo fenomeno è stato definito come barriera genetica. Viene solitamente fatta una distinzione fra mutazioni primarie e secondarie. Le prime

interessano il sito attivo dell'enzima proteasi, riducendo la capacità degli inibitori di fissarsi all'enzima stesso. Le mutazioni primarie causano anche una minore attività della proteasi. Le mutazioni secondarie sono localizzate fuori dal sito attivo, e compaiono successivamente alle primarie conferendo al ceppo una resistenza fenotipica. Hanno anche un'azione compensatoria sulla riduzione della *fitness* virale che caratterizza i ceppi mutati. La differenziazione tra mutazioni primarie e secondarie fornisce, tuttavia, solo una stima approssimativa del grado di resistenza presente.

### *Trasmissione di ceppi resistenti*

La reale rilevanza sul piano clinico di mutazioni già presenti prima di avviare la terapia non è ancora completamente chiarita. In uno studio retrospettivo su 115 pazienti, non è stata identificata alcuna resistenza fenotipica per PI, mentre è stata riscontrata nella classe NNRTI, in particolare, per nevirapina nel 10%, per delavirdina nel 25% e per efavirenz nel 4% dei pazienti. Meno dell'1% dei pazienti presentava resistenza fenotipica verso gli NRTI. Globalmente il 13% dei pazienti aveva, nel loro regime iniziale almeno un antiretrovirale con ridotta sensibilità (Miller et al. 1999). Il prevedibile effetto negativo di mutazioni preesistenti all'avvio della HAART, non è però stato confermato in uno studio retrospettivo su 34 sieroconversioni (Balotta et al. 1999).

### *Studi clinici*

La rilevanza clinica del riscontro di resistenze prima di un cambio di terapia è stata oggetto di numerosi studi che hanno affrontato il problema sotto diversi aspetti, considerando sia i test genotipici (Durant et al. 1999, Baxter et al. 1999, Tural et al. 2001), che quelli fenotipici (Cohen et al. 2000). I pazienti il cui medico era a conoscenza di mutazioni di resistenza ai farmaci prima di modificare la tera-

pia, hanno avuto un decremento della carica virale più significativo, rispetto a quelli che non avevano a disposizione queste informazioni.

## ***Interpretazione dei profili di resistenza genotipica***

### ***NRTI***

Per parecchi NRTI, come ad esempio lamivudina, e per gli NNRTI, anche una singola mutazione può determinare un alto grado di resistenza. (Havli et al. 1996, Schuurman et al. 1995). Per questa ragione questi farmaci devono essere utilizzati all'interno di una combinazione altamente efficace. Tuttavia, in un'analisi retrospettiva di cinque ampi studi, il risultato virologico finale della terapia non è risultato inferiore in caso di presenza della mutazione di resistenza M184V che determinerebbe anzi una riduzione della capacità replicativa virale (Sharma et al. 1999). In monoterapia con lamivudina, la carica virale dopo 52 settimane è rimasta di 0,5 log inferiore al basale, nonostante la precoce insorgenza della mutazione M184V (Eron et al. 1995). Il termine "TAM" (mutazioni per gli analoghi timidinici) è relativamente nuovo. Le TAM includono le seguenti mutazioni: M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y and K219Q, che erano state inizialmente descritte nel corso di terapia con zidovudina (Larder et al. 1989). Di recente, si è reso evidente che queste mutazioni si selezionano anche in corso di terapia con stavudina (Loveday et al. 1999). La presenza contemporanea di tre o più di queste mutazioni conferisce una rilevante resistenza alla stavudina (Shulman et al. 2001). Il termine "NAM" (mutazioni per gli analoghi nucleosidici), in genere, corrisponde a TAM, visto che queste mutazioni sono associate a resistenza crociata per tutti gli analoghi nucleosidici ad eccezione di lamivudina. I ceppi virali mutati isolati da pazienti che hanno fallito la terapia con zidovudina, lamivudina

o abacavir, hanno solitamente un livello misurabile di resistenza fenotipica. Due TAM determinano riduzione di sensibilità di 5,5 volte, tre NAM, di 29 volte e quattro o più NAM, maggiore di 100 volte. La possibilità di successo della terapia con abacavir scema in caso di presenza di riduzione della suscettibilità di 7 volte, cosa che si verifica quando compaiono almeno 3 NAM in associazione alla mutazione M184V (Harrigan et al. 2000). Meno frequentemente, si osserva, invece, lo sviluppo di resistenza fenotipica misurabile in corso di terapia con stavudina e didanosina che, se presente, risulta solitamente di un livello più moderato. (Larder et al. 2001). Il *cut-off* clinico per stavudina e didanosina, presumibilmente, si colloca al di sotto del *cut-off* tecnico, pertanto la resistenza fenotipica talora non è rilevabile, almeno in parte. I dati clinici indicano che tenofovir rimane attivo pur in presenza di NAM come D67, K70R, T215Y/F or K219Q/E. Comunque, in presenza di tre o più NAM, incluse M41L or L210W, ci si può attendere una ridotta risposta virologica (Drug Resistance Mutations Group IAS-USA 2001). La M184V, mutazione associata a lamivudina, così come L74V, osservata in corso di terapia con didanosina, e le mutazioni specifiche NNRTI, L100I e Y181C, possono avere un effetto antagonistico sullo sviluppo di resistenza (Vandamme et al. 1999). M184V induce risensibilizzazione a zidovudina e stavudina, purchè non vi siano più di tre altre mutazioni associate per zidovudina e stavudina (Shafer 1995, Naeger et al. 2001). In uno studio delle resistenze genotipiche e fenotipiche che ha incluso 9.000 campioni, il 94% dei casi con la mutazione M184V presentava un incremento di resistenza a lamivudina di 10 volte; la combinazione di M41L, L210W e T215Y, aumentava la resistenza a zidovudina di più di 10 volte nel 79% dei casi. Se era presente anche la M184V, solo il 52% dei casi aveva una resistenza superiore a 10 volte nei confronti di zidovudina (Larder et al. 1999a). La mutazione M184V esercita un'azione d'incremento

della sensibilità a tenofovir (Miller et al. 2001). Al contrario, la presenza di M184V, unitamente a multiple NAM o mutazioni in posizione 65, 74 o 115, aumenta la resistenza a didanosina, zalcitabina ed abacavir (Harrigan et al. 2000, Lanier et al. 2001). Le cosiddette resistenze polifarmacologiche (MDR) nei confronti di tutti i farmaci eccetto lamivudina, si stabilisce quando è presente una delle seguenti combinazioni: T69SSX, (cioè la mutazione T69S più l'inserzione di 2 aminoacidi, SS, SG o SA, nella posizione tra 69 e 70), più la mutazione associata a zidovudina Q151M, più un'altra mutazione MDR (V75I, F77L o F116; Masquelier et al. 2001). La mutazione MDR Q151M da sola determina una resistenza intermedia nei confronti di zidovudina, stavudina, didanosina, zalcitabina ed abacavir (Shafer 2002a). La sua prevalenza è inferiore al 5%. Al contrario, Q151M non determina perdita d'efficacia di tenofovir, mentre un aumento della resistenza di circa 20 volte per tenofovir si verifica in presenza della mutazione T69S (Miller et al. 2001). L'uso di didanosina o abacavir si associa alla comparsa della mutazione L74V che determina un incremento della resistenza di circa 2-5 volte nei confronti di didanosina o zalcitabina (Winters et al. 1997). La perdita d'efficacia di circa 2-3 volte per abacavir sembra non essere clinicamente rilevante, e perché questo si verifichi è necessario l'accumulo di altre mutazioni (Tisdale et al. 1997). La mutazione K65R comporta una resistenza per didanosina, abacavir, zalcitabina, lamivudina e tenofovir di livello intermedio (Shafer 2002a) ed anche una riduzione della fitness virale. La mutazione V75T che si associa ad un incremento di 5 volte della resistenza a stavudina, didanosina e zalcitabina è di rara osservazione (Lacey et al. 1994). In una ampia coorte di pazienti, la misurazione quantitativa della sensibilità ha dimostrato, che fino al 29% dei pazienti *NRTI-experienced* mostrano ipersensibilità a NNRTI (cioè una riduzione della concentrazione inibitoria di 0,3-0,6 punti). Una riduzione della sensibilità a



zidovudina o lamivudina si correla all'aumento della suscettibilità a NNRTI (Whitcomb et al. 2000). Comunque questi risultati, ad oggi, non hanno influenza sulle strategie terapeutiche.

### **NNRTI**

Una singola mutazione può conferire alti livelli di resistenza ad uno o più NNRTI. La mutazione K103N, relativamente frequente, determina un aumento di 20-30-volte della resistenza a tutti gli NNRTI disponibili (Petropoulos et al. 2000), pertanto, si raccomanda di non proseguire con la terapia che include NNRTI in presenza di questa mutazione. V106A determina un incremento di 30 volte della resistenza a nevirapina ed una resistenza intermedia ad efavirenz. A98G, K101E e V108 causano invece resistenza di basso grado a tutti gli NNRTI disponibili. Resistenza intermedia ad efavirenz e delavirdina, e di basso grado per nevirapina si verificano in presenza di mutazione L101I, mentre la Y181C/I causa un incremento di resistenza a nevirapina di 30 volte e una risposta solo temporanea a terapia con efavirenz.

G190A si associa ad un alto grado di resistenza a nevirapina ed intermedio per efavirenz e delavirdina. G190S e Y188C/L/H comportano resistenza di alto grado a nevirapina ed efavirenz (Shafer 2002b, De Mendoza et al. 2002).

### **PI**

Lo spettro di mutazioni per PI è ben conosciuto: le mutazioni primarie per saquinavir, nelfinavir, indinavir e ritonavir, sono abbastanza specifiche, ma ugualmente esiste un'ampia resistenza crociata. Se si modifica però precocemente la terapia con un diverso PI, prima che si accumulino troppe mutazioni di resistenza, le possibilità di risposta virologica sono buone. Polimorfismo nelle posizioni 10, 20, 36, 63, 71, 77 e 93 non conduce di per sé a resistenza, ma può avere azione compensatoria sulla ridotta attività

della proteasi, causata dalle mutazioni primarie (Nijhuis et al. 1999). Il profilo di resistenza tipico per nelfinavir comprende la mutazione primaria D30N che, con ulteriori mutazioni secondarie determina un lieve grado di resistenza crociata verso indinavir, ritonavir o saquinavir (Larder et al. 1999a). In caso di presenza di mutazioni M46I, V82A e L90M, in associazione a parecchie altre secondarie, si osserva la comparsa di resistenza a ritonavir nel 77% dei casi, a nelfinavir nel 73%, ad indinavir nel 53% ed a saquinavir nel 45%. Un'analisi retrospettiva dei fallimenti terapeutici nello studio NV15436, dimostra che la mutazione L90M era associata a resistenza verso saquinavir e nelfinavir (Craig et al. 1999). Il confronto della capacità replicativa di virus caratterizzati da singola mutazione D30N o L90M, con il ceppo *wild-type*, evidenzia una significativa perdita della fitness dei virus con mutazione D30N selezionata da nelfinavir. Al contrario, la mutazione L90M, selezionata da saquinavir, comporta solo una modesta riduzione della capacità replicativa, spesso compensata dal frequente presentarsi del polimorfismo L63P. Al contrario, la L63P difficilmente influenza la ridotta capacità replicativa dei mutanti D30N (Martines et al. 1999). G48V emerge principalmente in terapia con saquinavir e conduce a un aumento di 10 volte della resistenza a saquinavir; in combinazione con la mutazione L90M determina in un alto grado di resistenza, superiore a 100 volte, a saquinavir (Jakobson et al. 1995). V82A(T/F/S) si verifica principalmente in corso di terapia con indinavir e/o ritonavir e, in combinazione con altre mutazioni; determina resistenza crociata con altri PI (Shafer 2002c). Le mutazioni che si verificano frequentemente in corso di terapia con indinavir, come M46I/L63P/V82T/I84V o 10R/M46I/L63P/V82T/I84V, caratterizzano un virus con capacità replicative simili al *wild-type*. La mutazione I84V comporta resistenza a tutti i PI (Kempf et al. 2001). Il *pattern* di resistenza ad amprenavir è diverso rispetto a quello degli altri PI.

Frequentemente si presentano le mutazioni I50V, I54L o I54M, associate a ridotta suscettibilità a tutti i PI, ma particolarmente ad amprenavir (Snowden et al. 2000). In uno studio su 132 pazienti con esperienza di PI, il 71% presentava ridotta suscettibilità di almeno 2 volte ad 1-3 PI; il 37% dei campioni con ridotta suscettibilità a 4 PI era ancora sensibile ad amprenavir. Le mutazioni L10I/R/V/F, M46I/L, I54L/V, I84V e L90M sono associate a significativa resistenza ad amprenavir (Schmidt et al. 2000).

Per ora, non sono descritte mutazioni specifiche per lopinavir. Comunque le mutazioni in posizione 10, 20, 24, 46, 53, 54, 63, 71, 82, 84, 90 sono associate a ridotta sensibilità a tutti gli altri PI (Kempf et al. 2001). In particolare, le mutazioni K20M/R e F53L, in combinazione con parecchie altre, conducono a una significativa riduzione della sua sensibilità.

Le possibilità di risposta nei pazienti *PI-experienced* correla con il numero di mutazioni presenti. Fino a 5 mutazioni, l'IC50 aumenta mediamente di 2,7 volte, con 6-7 mutazioni di 13,5 volte e con almeno 8 mutazioni di 44 volte. Comunque lopinavir sembra mantenere una buona efficacia nonostante la resistenza crociata con indinavir, ritonavir, saquinavir e nelfinavir.

In un gruppo di pazienti *PI experienced*, il 63% ha dimostrato una riduzione della sensibilità ai precedenti PI di almeno un fattore pari a 4, mentre solo il 5% ha mostrato una significativa riduzione della sensibilità fenotipica a lopinavir. Anche la presenza di mutazioni come L10I/R, I54V, A71V/T, V82A/F/T, associata a riduzione di sensibilità a lopinavir non è correlata a una minore efficacia dello stesso dopo 6-12 mesi. Questa buona efficacia è dovuta probabilmente agli elevati livelli di lopinavir combinato con ritonavir che, per il virus *wild-type*, sono di almeno trenta volte superiori l'IC50 per tutto l'intervallo tra le somministrazioni e, in questo caso, ancora superano l'IC50 di un fattore di 12 (Kempf et al. 2000).

## Nuovi farmaci

Questa parte descrive il profilo di resistenza di alcune nuove molecole.

*AG1549 (capravirina)*, NNRTI di seconda generazione. Questo farmaco sembra essere attivo anche in presenza di Y181C, che è associata ad una diminuzione della sensibilità a nevirapina e delavirdina, o di K103N, che determina resistenza a tutti gli NNRTI oggi disponibili (Dezube et al. 1999, Potts et al. 1999).

*TMC 125*, NNRTI di seconda generazione, efficace nei confronti sia del virus *wild-type* sia dei virus con mutazioni per NNRTI: L100I, K103N, Y181C, Y188L e/o G190A/S (Gazzard et al. 2002).

*DPC083*, altro NNRTI di seconda generazione con una buona farmacocinetica. Attivo sia verso ceppi con singola mutazione, quale K100I or K103N, sia contro ceppi con mutazioni K103N + Y181C, K103N + V108I o K103N + P225H, isolati in pazienti falliti con nevirapina, delavirdina ed efavirenz (Fiske et al. 2000).

*Tipranavir (TPV)*, il primo inibitore della proteasi non peptidico che mostra una buona efficacia verso ceppi virali PI resistenti. I profili fenotipici eseguiti hanno mostrato come il 90% degli isolati con un alto livello di resistenza a ritonavir, saquinavir, indinavir e nelfinavir fossero ancora sensibili a tipranavir (Larder et al. 2000). In uno studio su 41 pazienti, pretrattati con almeno due PI, è stato osservato come un trattamento con TPV/RTV fosse efficace per almeno 48 settimane in 35 pazienti. Resistenza con una sensibilità a tripanavir superiore a 10 volte, è stata osservata in un solo paziente. Il numero ed il tipo delle mutazioni ai PI prima dell'inizio di TPV/RTV non erano associate alla successiva risposta virologica. In quattro di sei isolati con sensibilità ridotta si sono osservate le mutazioni puntiformi V82T e L33 (I, F, o V; Schwartz et al. 2002).

Vi sono pochi dati relativi al profilo di resistenza di atazanavir (Reyataz®), un nuovo azapeptide PI.

Vi è presumibilmente una resistenza crociata parziale verso altri PI. 30-67% degli isolati virali con ridotta sensibilità a 3-4 PI risultavano essere meno sensibile anche ad atazanavir (Colunno 2000). La mutazione primaria sembra essere in posizione 88 (N88S; Gong et al. 2000). In pazienti naive, trattati con atazanavir, lo sviluppo della mutazione I50L (spesso in associazione a A71V), da una parte determina una ridotta sensibilità ad atazanavir, dall'altra sembra favorire una migliore sensibilità ad amprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir e saquinavir (Colunno et al. 2002). In pazienti *PI-experienced*, l'accumulo di mutazioni, in particolare I84V, causa un'ulteriore ridotta sensibilità agli altri PI.

### **Riassunto**

Studi controllati hanno dimostrato come l'utilizzo dei test di resistenza sia in grado di migliorare il trattamento antiretrovirale nei pazienti HIV positivi. Le linee guida per il trattamento antiretrovirale, in generale, raccomandano di utilizzare questi test, ed i primi studi di farmacoeconomia mostrano come questi test siano *cost-effective* (Weinstein et al. 2001). Ad oggi, sia i test genotipici che quelli fenotipici hanno una buona validità sia *intra* che *inter-assay*. Tuttavia, la loro interpretazione è divenuta via via sempre più complessa e richiede un costante aggiornamento delle linee-guida.

La determinazione delle soglie di sensibilità clinicamente rilevanti è determinante per l'interpretazione dei test fenotipici. Anche se un fallimento terapeutico richiede la valutazione di altri fattori causali (compliance, metabolismo dei farmaci, livelli plasmatici), i test di resistenza sono fondamentali nella gestione del paziente in terapia antiretrovirale.

**Tabella 1:** mutazioni di resistenza per gli NRTI (modificata da ANRS - AC 11 Groupe Resistance, Sept. 2002, <http://hiv.net/link.php?id=138> e De Mendoza 2002, Shafer 2002a-c, Drug Resistance Mutations Group of the International AIDS Society-USA 2001)

NRTI	Mutazioni
Zidovudina	T215 Y/F (spec con altre TAM*) ≥3 seguenti mutaz: M41L, D67N, K70R, L210W, K219Q/E Q151M (spec. con A62V/F77L/F116Y) inserzioneT 69 SSX **
Stavudina	V75M/S/A/T T215Y/F (general. in comb. con altre TAM*) ≥3 TAM* Q151M (spec. con A62V/F77L/F116Y) inserzione T 69 SSX **
Abacavir	≥ 5 seguenti mutazioni M41L, D67N, L74V, M184V, L210W T215Y/F M184V+L74V+/-115F +/-K65R Q151M (spec. con A62V/F77L/F116Y) inserzione T 69 SSX **
Lamivudina	M184V/I inserzione T 69 SSX **
Didanosina	L74V T215 Y/F e ≥ 3 seguenti mutazioni: M41L, D67N, K70R, L210W, K219Q/E Q151M (spec con A62V/F77L/F116Y) Inserzione T 69 SSX ** K65R (resistenza parziale) M184V (resistenza parziale)
Zalcitabina	T69D/N/S L74V Q151M (spec con A62V/F77L/F116Y) inserzioneT 69 SSX ** K65R (resistenza parziale) M184V (resistenza parziale)
Tenofovir DF	Inserzione 69 SSX ** ≥ 3 TAM con M41L or L210W K65R (resistenza parziale)

\* TAM = mutazioni per gli analoghi timidinici

\*\* T69 SSX in combinazione con T215Y/F e altre TAM determina elevato grado di resistenza a tutti gli NRTI e a tenofovir

**Tabella 2:** mutazioni associate a resistenza agli NNRTI (modificata da ANRS - AC 11 Groupe Resistance, Sept. 2002, <http://hiv.net/link.php?id=138> e De Mendoza 2002, Shafer 2002a-c, Drug Resistance Mutations Group of the International AIDS Society-USA 2001).

<b>NNRTI</b>	<b>Mutazioni</b>
Efavirenz	L100I K101E K103N Y181C Y188L G190S/A P225H M230L
Nevirapina	A98G L100I K101E K103N V106A Y181C/I Y188C/H G190A/S M230L
Delavirdina	A98G L100I K101E K103N,T V106A Y181C Y188C/L M230L P236L

*In grassetto mutazioni associate a elevato grado di resistenza*

**Tabella 3:** mutazioni di resistenza ai PI (modificata da ANRS-AC11 Groupe Resistance, Sept. 2002, <http://hiv.net/link.php?id=138>, e De Mendoza 2002, Shafer 2002a-c, Drug Resistance Mutations Group of the International AIDS Society-USA 2001)

PI	Mutazioni primarie rilevanti*	Altre mutazioni associate a resistenza*
Indinavir	M46I/L V82A/F/S/T L84V	V32I, F53L, I54V/L, L90M
Saquinavir	G48V L84V L90M	F53L, I54V/L, V82A/F/S/T
Nelfinavir	D30N L84V N88S/D L90M	M46I/L, G48V, F53L, I54V/L, V82A/F/S/T
Ritonavir	V82A/F/S/T L84V	V32I, M46I/L, I50V, F53L, I54V/L, L90M
Amprenavir	I50V (spec.con M46I, I47V)	L10I, V32I, M46I/L, I47V, I54L/M/V, V82A/F/I/T/S, I84V, L90M
Lopinavir	≥ 6-8 seguenti mutazioni: L10F/I/R/V, K20M/R, L24I, M46I/L, I50V, F53L, I54L/T/V, L63P, A71I/L/V/T, V82A/F/T, I84V, L90M	
Atazanavir <i>Dati preliminari</i>	I50L -spesso in combinazione con A71V	I84V, N88S
Tipranavir <i>Dati preliminari</i>	≥ 3 seguenti mutazioni: L33I/F/V, V82T, I84V, L90M	

\* Mutazioni secondarie in posizione 10, 20, 36, 63, 71, 77 e 93, fuori dai siti attivi, possono aumentare la resistenza delle mutazioni primarie



## Bibliografia

1. Balotta C, Berlusconi A, Pan A, et al. Virologic and immunologic outcome in recent seroconverters bearing resistance-related mutations treated with NRTI or NRTI plus PI regimens. Abstract 370, 7th ECCATH 1999, Lisbon, Portugal.
2. Baxter JD, Mayers DL, Wentworth DN, Neaton JD, Merigan TC. A pilot study of the Short-term effects of antiretroviral management based on plasma genotypic antiretroviral resistance testing (GART) in patients failing antiretroviral therapy. Abstract LB8, 6th CROI 1999, Chicago, USA.
3. Chaix C, Grenier-Sennelier C, Durant J, et al. Economic Evaluation of drug resistance genotyping for the adaptation of treatment in HIV-infected patients in the VIRADAPT study. Abstract 105, 3rd International Workshop on HIV Drug Resistance and Treatment Strategies 1999, San Diego, CA, USA.
4. Cohen C, Kessler H, Hunt S, et al. Phenotypic resistance testing significantly improves response to therapy: final analysis of a randomized trial (VIRA 3001). *Antiviral Ther.* 2000, 5: (supl 3): 67. Abstract 84.
5. Colonna R et al. BMS-232632 sensitivity of a panel of HIV-1 clinical isolates resistant to one or more approved protease inhibitors. *Antiviral Therapy* 2000, 5: Abstract 8.
6. Colonna RJ, Friberg J, Rose RE, Lam E, Parkin N. Identification of amino acid substitutions correlated with reduced atazanavir susceptibility in patients treated with atazanavir-containing regimens. *Antiviral Ther* 2002, 7:54. Abstract 4.
7. Craig C, Goddard C, Whittaker L et al. HIV-1 genotype and phenotype during dual therapy (NV15436 sub-study). Abstract 103, 7th ECCATH 1999, Lisbon, Portugal.
8. De Mendoza C, Gallego O, Soriano V. Mechanisms of Resistance to Antiviral Drugs - Clinical Implications. *AIDS Rev* 2002, 4: 64-82. <http://amedeo.com/lit.php?id=12152520>
9. Dezube BJ, Jacobs MS, Leoung G, et al. A second generation non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor, AG1549, in patients with HIV1: a phase I study. Abstract 200, 7th ECCAT 1999, Lisbon, Portugal.
10. Drake JW. Rates of spontaneous mutation among RNA viruses. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1993, 90:4171-4175. <http://amedeo.com/lit.php?id=8387212>
11. Drug Resistance Mutations Group of the International AIDS Society-USA 2001. Special Contribution. *Drug Resistance Update.* Dec. 2001: Volume 9: Issue 6.
12. Durant J, Clevenbergh P, Halfon et al. Drug-resistance genotyping in HIV-1 therapy: the VIRADAPT randomised controlled trial. *Lancet* 1999, 353:2195-99. <http://amedeo.com/lit.php?id=10392984>

13. Eron JJ, Benoit SL, Jemsek J, et al. Treatment with lamivudine, zidovudine, or both in HIV-positive patients with 200 to 500 CD4+ cells per cubic millimeter. *N Engl J Med* 1995, 333:1662-1669. <http://amedeo.com/lit.php?id=7477218>
14. Fiske WD, Brennan JM, Harrison RR, et al. Pharmacokinetics of a Second-Generation NNRTI, DPC 083, after Multiple Oral Doses in Healthy Volunteers. Abstract 99, 7th CROI 2000, San Francisco, USA.
15. Gazzard B, Pozniak A, Arasteh K, et al. TMC125, a next-generation NNRTI, demonstrates high potency after 7 days therapy in treatment-experienced HIV-1-infected individuals with phenotypic NNRTI resistance. Abstract 4, 9th CROI 2002, Chicago, USA.
16. Gong YF, Robinson BS, Rose RE, et al. In vitro resistance profile of the HIV type 1 protease inhibitor BMS-232632. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2000, 44:2319-2316. <http://amedeo.com/lit.php?id=10952574>
17. Harrigan PR, Stone C, Griffin P, et al. Resistance profile of the HIV type 1 reverse transcriptase inhibitor abacavir (1592U89) after monotherapy and combination therapy. *J Infect Dis* 2000, 181:912-920. <http://amedeo.com/lit.php?id=10720512>
18. Havlir DV, Gamst A, Eastman S, Richman DD. Nevirapine-resistant HIV: kinetics of replication and estimated prevalence in untreated patients. *J Virol* 1996, 70:7894-7899. <http://amedeo.com/lit.php?id=8892912>
19. Jacobsen H, Yasargil K, Winslow DL, et al. Characterization of HIV type 1 mutants with decreased sensitivity to proteinase inhibitor Ro 31-8959. *Virology* 1995, 206:527-534. <http://amedeo.com/lit.php?id=7831807>
20. Kempf D, Xu Y, Brun S, et al. Baseline genotype and phenotype do not predict response to ABT-378/Ritonavir in PI-experienced patients at 24 and 48 weeks. Abstract 731, 7th CROI 2000, San Francisco, USA.
21. Kempf DJ, Isaacson JD, King MS, et al. Identification of genotypic changes in HIV protease that correlate with reduced susceptibility to the protease inhibitor lopinavir among viral isolates from protease inhibitor-experienced patients. *J Virol* 2001, 75:7462-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=11462018>
22. Lacey SF, Larder BA. Novel mutation (V75T) in HIV type 1 reverse transcriptase confers resistance to 2',3'-didehydro-2',3'-dideoxythymidine in cell culture. *Antimicrob. Agents Chemother* 1994, 38:1428-1432. <http://amedeo.com/lit.php?id=7522429>
23. Lanier ER, Kubota M, Yau L, et al. Diverse effects of NRTI-associated mutations on resistance to abacavir, stavudine and zidovudine in the ZORRO trial. Abstract 1761, 41st ICAAC 2001, Chicago, USA. <http://hiv.net/link.php?id=27>
24. Lange J, Hill A, Ait-Khaled M, et al. Does the M184V mutation affect the efficacy of HAART. Abstract 384, 7th ECCATH 1999, Lisbon, Portugal.

25. Larder B, de Vroey V, Dehertogh P, et al. Predicting HIV-1 phenotypic resistance from genotype using a large phenotype-genotype relational database. Abstract 106, 7th ECCATH 1999, Lisbon, Portugal.
26. Larder BA, Kemp SD. Multiple mutations in HIV-1 reverse transcriptase confer high-level resistance to zidovudine (AZT). *Science* 1989, 246:1155-1158. <http://amedeo.com/lit.php?id=2479983>
27. Larder BA, Bloor S. Analysis of clinical isolates and site-directed mutants reveals the genetic determinants of didanosine resistance. *Antivir Ther* 2001, 6:38.
28. Larder B, Hertogs K, Bloor S, et al. Tipranavir inhibits broadly protease inhibitor-resistant HIV-1 clinical samples. *AIDS* 2000; 14: 1943-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=10997398>
29. Loveday C, Devereux H, Hockett L, Johnson M. High prevalence of multiple drug resistance mutations in a UK HIV/AIDS patient population. *AIDS* 1999, 13: 627-628. <http://amedeo.com/lit.php?id=10203393>
30. Martinez-Picado J, Savara AV, Sutton L, et al. Replicative fitness of protease inhibitor-resistant mutants of HIV type 1. *J Virol* 1999, 73:3744-3752. <http://amedeo.com/lit.php?id=10196268>
31. Masquelier B, Race E, Tamalet C, et al. Genotypic and phenotypic resistance patterns of HIV type 1 variants with insertions or deletions in the reverse transcriptase (RT): multicenter study of patients treated with RT inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother* 2001, 45:1836-42. <http://amedeo.com/lit.php?id=11353634>
32. Meyer PR, Matsuura SE, Schinazi RF, So AG, Scott WA. Differential removal of thymidine nucleotide analogues from blocked DNA chains by HIV reverse transcriptase in the presence of physiological concentrations of 2'-deoxynucleoside triphosphates. *Antimicrob Agents Chemother* 2000, 44:3465-72. <http://amedeo.com/lit.php?id=11083661>
33. Miller V, Hertogs K, Bloor, et al. Prevalence of phenotypic and genotypic resistance in recently infected, antiretroviral inexperienced patients: The German HIV-research initiative cohort. Abstract 381, 7th ECCATH 1999, Lisbon, Portugal.
34. Miller MD, Margot NA, Hertogs K, Larder B, Miller V. Antiviral activity of tenofovir (PMPA) against nucleoside-resistant clinical HIV samples. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 2001, 20:1025-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=11562951>
35. Naeger LK, Margot NA, Miller MD. Increased drug susceptibility of HIV-1 reverse transcriptase mutants containing M184V and zidovudine associated mutations: analysis of enzyme processivity, chain-terminator removal and viral replication. *Antivir Ther* 2001, 6:115-26. <http://amedeo.com/lit.php?id=11491416>

36. Nijhuis M, Schuurman R, de Jong D, et al. Increased fitness of drug resistant HIV-1 protease as a result of acquisition of compensatory mutations during suboptimal therapy. *AIDS* 1999, 13:2349-59. <http://amedeo.com/lit.php?id=10597776>
37. Perelson AS, Neumann AU, Markowitz M, et al. HIV-1 dynamics in vivo: virion clearance rate, infected cell life-span, and viral generation time. *Science* 1996, 271:1582-1586. <http://amedeo.com/lit.php?id=8599114>
38. Petropoulos CJ, Parkin NT, Limoli KL, et al. A novel phenotypic drug susceptibility assay for HIV type 1. *Antimicrob Agents Chemother* 2000, 44:920-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=10722492>
39. Potts KE, Fujivara T, Sato A, et al. Antiviral activity and resistance profile of AG1549, a novel hiv-1 non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor. Abstract 12, 6th CROI 1999, Chicago, USA.
40. Schmidt B, Walter H, Marcus U, et al. Cross-Resistance to Amprenavir in PI-Treated Patients. Abstract 276, 7th CROI 2000, San Francisco, USA.
41. Schuurman R, Nijhuis M, van Leeuwen R, et al. Rapid changes in HIV type 1 RNA load and appearance of drug-resistant virus populations in persons treated with lamivudine (3TC). *J Infect Dis* 1995, 171:1411-1419. <http://amedeo.com/lit.php?id=7539472>
42. Shulman NS, Winters MA, Shafer RW, et al. Subtle changes in susceptibility to stavudine predict virologic response to stavudine monotherapy after zidovudine treatment. *Antiviral Ther* 2001, 6(Suppl 1):124. Abstract124.
43. Schwartz R, Kazanjian P, Slater L. resistance to tipranavir is uncommon in a randomized trial of tipranavir/ritonavir (tpv/rvt) in multiple PI-failure patients. Abstract 562, 9th CROI 2002, Chicago IL, USA.
44. Sharma PL, Crumpacker CS. Decreased processivity of HIV type 1 reverse transcriptase (RT) containing didanosine-selected mutation Leu74Val: a comparative analysis of RT variants Leu74Val and lami-vudine-selected Met184Val. *J Virol* 1999, 73:8448-56. <http://amedeo.com/lit.php?id=10482597>
45. Shafer RW, Iversen AK, Winters MA, et al. The AIDS Clinical Trials Group 143 Virology Team. Drug resistance and heterogeneous long-term virologic responses of HIV type 1-infected subjects to zidovudine and didanosine combination therapy. *J Infect Dis* 1995, 172:70-78. <http://amedeo.com/lit.php?id=7541064>
46. Shafer R. Stanford HIV RT and Protease Sequence Database 19982002a. <http://hiv.net/link.php?id=28>
47. Shafer R. Stanford HIV RT and Protease Sequence Database 19982002b. <http://hiv.net/link.php?id=29>

48. Shafer R. Stanford HIV RT and Protease Sequence Database 19982002c. <http://hiv.net/link.php?id=30>
49. Snowden W, Shortino D, Klein A, et al. Development of amprenavir resistance in NRTI-experienced patients: alternative mechanisms and correlation with baseline resistance to concomitant NRTIs [abstract 108]. *Antivir Ther* 2000; 5(Supplement 3):84.
50. Tural C, Ruiz L, Holtzer C, et al. Utility of HIV genotyping and clinical expert advice - The Havana trial. Abstract 434, 8th CROI 2001, Chicago, USA..
51. Tisdale M, Alnadaf T, Cousens D. Combination of mutations in HIV type 1 reverse transcriptase required for resistance to the carbocyclic nucleoside 1592U89. *Antimicrob Agents Chemother* 1997, 41:1094-1098. <http://amedeo.com/lit.php?id=9145875>
52. Vandamme AM, Van Laethen and de Clercq E. Managing resistance to anti-HIV drugs. *Drugs* 1999, 57:337/361.
53. Weinstein MC, Goldie SJ, Losina E, et al. Cost-Effectiveness of resistance testing in HIV. *Ann Intern Med* 2001, 134:440-450. <http://amedeo.com/lit.php?id=11255519>
54. Whitcomb J, Deeks S, Huang W, et al. Reduced susceptibility to NRTI is associated with NNRTI hypersensitivity in virus from HIV-1-infected patients. Abstract 234, 7th CROI 2000 San Francisco, CA, USA.
55. Winters MA, Shafer RW, Jellinger RA, et al. HIV type 1 reverse transcriptase genotype and drug susceptibility changes in infected individuals receiving dideoxyinosine monotherapy for 1 to 2 years. *Antimicrob. Agents Chemother* 1997, 41:757-762. <http://amedeo.com/lit.php?id=9087484>



## Capitolo 7

### Caratteristiche dei singoli antiretrovirali

Bernd Sebastian Kamps e Christian Hoffmann

#### **Abacavir (ABC)**

La reazione d'ipersensibilità, sebbene rara, complica l'utilizzo di abacavir e il medico dovrebbe sempre darne adeguata informazione al paziente. A parte questo problema, il farmaco è ben tollerato ed è caratterizzato da una minore tossicità mitocondriale rispetto agli altri NRTI, costituendo una buona opzione per le future terapie. Purtroppo esiste resistenza crociata con molti altri NRTI.

**Denominazione commerciale:** Ziagen®, Trizivir®

**Formulazioni:** Ziagen®: 300 mg compresse; 20 mg/ml soluzione orale, 240 ml

Trizivir®: compresse contenenti abacavir 300 mg, lamivudina 150 mg e zidovudina 300 mg

**Classe farmacologica:** inibitore nucleosidico della trascrittasi inversa

**Produttore:** GlaxoSmithKline

**Indicazione:** infezione da HIV

**Dosaggio orale:** 300 mg bid. Abacavir può essere assunto indipendentemente dai pasti.

**Effetti indesiderati:** Abacavir è causa della sindrome da ipersensibilizzazione (HSR), in circa il 2%- 6% dei pazienti. Essa si verifica abitualmente nelle prime sei settimane di terapia. Prurito e rash sono i sintomi più frequenti, ma possono non essere presenti e la sindrome può manifestarsi solo con febbre e malessere a lenta insorgenza. I sintomi a carico del sistema gastrointestinale (nausea, vomito, diar-

rea, dolore addominale) e la stanchezza possono essere presenti. Alterazioni degli indici di citolisi, insonnia e capogiri sono invece rari. Verosimilmente vi è una predisposizione genetica alla HSR.

**Commenti/avvertenze** : abacavir è controindicato nei casi di precedente riscontro di HSR e, dopo l'interruzione della terapia, nel caso in cui non si possa escludere una reazione d'ipersensibilizzazione. I pazienti devono essere adeguatamente informati dell'eventualità di HSR, senza però creare eccessivi timori. Nel caso in cui la sintomatologia sia modesta, abacavir non dovrebbe essere immediatamente sospeso, in quanto una banale infezione intercorrente potrebbe essere confusa con una HSR. La terapia pertanto, potrebbe essere proseguita per uno o due giorni, sotto stretta osservazione. Il *rechallenge* dopo una sospetta HSR è controindicato (potrebbe dare luogo a una seconda reazione più grave che può essere anche fatale).

I pazienti dovrebbero essere informati che è necessario consultare immediatamente il medico in caso si presentino almeno due dei seguenti sintomi:

- febbre
- mancanza di respiro, mal di gola o tosse
- rash (eritema e/o prurito)
- nausea o vomito o diarrea o dolori addominali
- estrema stanchezza o dolori diffusi o malessere generale

**Interazioni**: 0,7 g/kg di etanolo (equivalente a circa 0,5 l di vino) aumentano l'AUC di abacavir del 41% e l'emivita del 26%.

**Fonti su internet** : USA: <http://hiv.net/link.php?id=53>

## Bibliografia

1. Carr A, Workman C, Smith DE, et al. Abacavir substitution for nucleoside analogs in patients with HIV lipodystrophy: a randomized trial. JAMA 2002, 288: 207-15.  
<http://amedeo.com/lit.php?id=12095385>



2. Clumeck N, Goebel F, Rozenbaum W, et al. Simplification with abacavir-based triple nucleoside therapy versus continued protease inhibitor-based highly active antiretroviral therapy in HIV-1-infected patients with undetectable plasma HIV-1 RNA. *AIDS* 2001, 15: 1517-1526. <http://amedeo.com/lit.php?id=11504984>
3. Fallon J, Ait-Khaled M, Thomas DA, et al. HIV-1 genotype and phenotype correlate with virological response to abacavir, amprenavir and efavirenz in treatment-experienced patients. *AIDS* 2002, 16: 387-396. <http://amedeo.com/lit.php?id=11834950>
4. Hetherington S, Hughes AR, Mosteller M, et al. Genetic variations in HLA-B region and hypersensitivity reactions to abacavir. *Lancet* 2002, 359: 1121-2. <http://amedeo.com/lit.php?id=11943262>
5. Hewitt RG. Abacavir hypersensitivity reaction. *Clin Infect Dis* 2002, 34: 1137-42. <http://amedeo.com/lit.php?id=11915004>
6. Loeliger AE, Steel H, McGuirk S, Powell WS, Hetherington SV. The abacavir hypersensitivity reaction and interruptions in therapy. *AIDS* 2001. 15: 1325-6.
7. Mallal S, Nolan D, Witt C, et al. Association between presence of HLA-B\*5701, HLA-DR7, and HLA-DQ3 and hypersensitivity to HIV-1 reverse transcriptase inhibitor abacavir. *Lancet* 2002, 359: 727-32. <http://amedeo.com/lit.php?id=11888582>
8. Opravil M, Hirschel B, Lazzarin A, et al. A randomized trial of simplified maintenance therapy with abacavir, lamivudine, and zidovudine in HIV infection. *J Infect Dis* 2002, 185: 1251-60. <http://amedeo.com/lit.php?id=12001042>
9. Sankatsing SU, Prins JM. Agranulocytosis and fever seven weeks after starting abacavir. *AIDS* 2001, 15: 2464-5.
10. Toerner JG, Cvetkovich T. Kawasaki-like syndrome: abacavir hypersensitivity? *Clin Infect Dis* 2002; 34: 131-3.
11. Wasmuth JC, Herhaus C, Römer K, et al. Efficacy and safety of abacavir plus efavirenz as a salvage regimen in HIV-infected individuals after 48 weeks. *AIDS* 2002, 16: 1077-8.
12. Wit FW, Wood R, Horban A, et al. Prednisolone does not prevent hypersensitivity reactions in antiretroviral drug regimens containing abacavir with or without nevirapine. *AIDS* 2001, 15: 2423-2429. <http://amedeo.com/lit.php?id=11740193>

## ***Amprenavir (APV)***

A causa dell'elevato numero di compresse, amprenavir non boosterizzato è, oggi, difficilmente proponibile. Quando, invece, viene potenziato costituisce una valida opzione nella terapia di salvataggio, specialmente per il suo interessante profilo di resistenza. Quando sarà dispo-

nibile il profarmaco, fos-amprenavir, questa terapia diventerà sempre più considerata.

**Denominazione commerciale:** Agenerase®

**Formulazioni:** 50 mg capsule, 150 mg capsule, 15 mg/ml soluzione orale, 240 ml

**Classe farmacologica:** inibitore delle proteasi

**Produttore:** GlaxoSmithKline

**Indicazioni:** infezione da HIV precedentemente trattata con PI

**Dosaggio orale:** 8 capsule di amprenavir da 150 mg due volte al dì (1200 mg bid) o 4 capsule di amprenavir da 150 mg due volte al dì (600 mg BID) più ritonavir 100 mg due volte al dì o 8 capsule di amprenavir da 150 mg una volta al dì (1200 mg BID) più ritonavir 200 mg una volta al dì.

**Dosaggio di amprenavir soluzione:** 1,5 ml/kg due volte al dì.

**Nota importante:** la biodisponibilità di amprenavir soluzione orale è minore del 14% rispetto alla formulazione in capsule, pertanto Agenerase® capsule e soluzione orale non sono interscambiabili sulla base del dosaggio in milligrammi. Amprenavir soluzione va somministrata ad un dosaggio maggiore: 17 mg/kg tre volte al dì (=1.1 ml/kg x TID), fino ad un massimo di 2800 mg al dì.

**Dosaggio nell'insufficienza epatica:** va modificato in base al punteggio Child-Pugh; con score 5-8: 450 mg due volte al dì; con score 9-12: 300 mg due volte al dì.

**Effetti indesiderati:** principalmente gastrointestinali con nausea, vomito, diarrea, flatulenza, tenesmo, parestesie periorali. Occasionalmente cefalea, astenia; rash nel 5-10% dei pazienti, solitamente ad insorgenza nella seconda settimana di terapia; la sindrome di Stevens-Johnson è descritta raramente (<1%). In combinazione con ritonavir, è più frequente il rialzo dei livelli ematici di colesterolo, trigliceridi e transaminasi. Talora si manifesta bassa soglia di tolleranza al glucosio, ma il diabete mellito è raro. Lipodistrofia.

**Commenti/avvertenze:** amprenavir è controindicato in

gravidanza e nei bambini sotto i 4 anni e non deve essere usato in concomitanza ai seguenti farmaci: rifampicina, derivati ergotaminici, cisapride, bepridil, pimoziide, midazolam e triazolam. Dovrebbe, inoltre, essere evitata la concomitante somministrazione di amiodarone, warfarin, lidocaina, antidepressivi triciclici, chinidina, ciclosporine e tacrolimus. Amprenavir non è raccomandato in associazione con lovastatina, simvastatina, carbamazepina, fenobarbital, fentoina o sildenafil (Viagra®: incremento dell'incidenza di ipotensione, priapismo). Dovrebbe, inoltre, essere usato con cautela nei pazienti con anamnesi di allergia a sulfamidici. In caso di concomitante terapia con rifabutina è necessario ridurre la dose dell'antibiotico del 50%. Amprenavir dovrebbe essere preso a distanza di almeno 1 ora dall'assunzione di antacidi o didanosina. In caso di associazione con lopinavir va considerato un aggiustamento posologico (valutazione TDM). Amprenavir soluzione contiene 50% di propilen-glicol, in relazione a questo fatto è controindicato nei bambini sotto i 4 anni, nelle gravide, nei pazienti con insufficienza renale o in terapia con disulfiram o metronidazolo.

**Fonti su internet :**

*Capsule:* <http://hiv.net/link.php?id=61>,

*Soluzione:* <http://hiv.net/link.php?id=62>,

*Combinazione con ritonavir:* <http://hiv.net/link.php?id=63>

**Bibliografia**

1. Demarles D, Gillotin C, Bonaventure-Paci S, et al. Single-dose pharmacokinetics of amprenavir coadministered with grapefruit juice. *Antimicrob Agents Chemother* 2002, 46: 1589-90. <http://amedeo.com/lit.php?id=11959608>
2. Dube MP, Qian D, Edmondson-Melancon H, et al. Prospective, intensive study of metabolic changes associated with 48 weeks of amprenavir-based antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2002, 35: 475-81. <http://amedeo.com/lit.php?id=12145733>
3. Duval X, Lamotte C, Race E, et al. Amprenavir inhibitory quotient and virological response in HIV-infected patients on an amprenavir-containing salvage regimen without or with ritonavir.

Antimicrob Agents Chemother 2002, 46: 570-4.  
<http://amedeo.com/lit.php?id=11796381>

4. Fätkenheuer G, Römer K, Kamps R, Salzberger B, Burger D. Pharmacokinetics of amprenavir and lopinavir in combination with nevirapine in highly pretreated HIV-infected patients. *AIDS* 2001, 15: 2334-5.
5. Gallego O, Corral A, de Mendoza C, Soriano V. Prevalence of the HIV protease mutation N88S causing hypersensitivity to amprenavir. *Clin Infect Dis* 2002, 34:1288-9.
6. Khanlou H, Graham E, Brill M, Farthing C. Drug interaction between amprenavir and lopinavir/ritonavir in salvage therapy. *AIDS* 2002, 16: 797-8.
7. Mauss S, Schmutz G, Kuschak D. Unfavourable interaction of amprenavir and lopinavir in combination with ritonavir? *AIDS* 2002; 16: 296-7.
8. Pereira AS, Smeaton LM, Gerber JG, et al. The pharmacokinetics of amprenavir, Zidovudine, and Lamivudine in the genital tracts of men infected with HIV. *J Infect Dis* 2002; 186: 198-204.  
<http://amedeo.com/lit.php?id=12134255>
9. Prado JG, Wrin T, Beauchaine J, et al. Amprenavir-resistant HIV-1 exhibits lopinavir cross-resistance and reduced replication capacity. *AIDS* 2002, 16: 1009-17.  
<http://amedeo.com/lit.php?id=11953467>
10. Sadler BM, Gillotin C, Lou Y, et al. Pharmacokinetic study of HIV protease inhibitors used in combination with amprenavir. *Antimicrob Agents Chemother* 2001, 45: 3663-8.  
<http://amedeo.com/lit.php?id=11709366>
11. Zachary KC, Hanna GJ, D'Aquila RT. HIV type 1 hypersusceptibility to amprenavir in vitro can be associated with virus load response to treatment in vivo. *Clin Infect Dis* 2001, 33: 2075-7.  
<http://amedeo.com/lit.php?id=11700580>

## ***Atazanavir (AZV)***

Atazanavir è il primo PI in monosomministrazione giornaliera ed ha una potenza paragonabile a nelfinavir. Rispetto ai PI boosterizzati, atazanavir è lievemente meno potente, ma ha la caratteristica di un minor impatto sul profilo delle alterazioni lipidiche. Non è ancora certo se questo possa poi tradursi in un miglioramento anche sull'espressione della lipodistrofia.

**Denominazione commerciale:** Reyataz®

**Formulazione:** 200 mg capsule

**Classe farmacologica:** inibitore delle proteasi

**Produttore:** Bristol-Myers Squibb

**Indicazione:** infezione da HIV

**Dosaggio orale:** 400 mg al dì, se possibile con il pasto.

**Effetti indesiderati:** abbastanza frequente l'incremento della bilirubina indiretta, che finora però non ha limitato l'uso del farmaco. Diarrea in circa il 30% dei pazienti. Inoltre: nausea, vomito, cefalea, dolori addominali. Questi disturbi solitamente si risolvono entro le prime settimane di terapia. Diversamente dagli altri PI non si verifica dislipidemia. Gli effetti sulla lipodistrofia non sono ancora chiariti.

**Commenti/avvertenze:** la concomitante terapia con efavirenz riduce i livelli plasmatici di atazanavir. In uno studio (O'Mara et al. 2002) questo inconveniente è stato compensato con l'aggiunta di 200 mg di ritonavir.

La rifabutina non ha effetti sulla farmacocinetica di atazanavir.

## **Bibliografia**

1. Agarwala S, Mummaneni V, Randall D, et al. Pharmacokinetic effect of rifabutin on atazanavir with and without ritonavir in healthy subjects. Abstract 445, 9th CROI 2002, Washington, USA. <http://www.retroconference.org/2002/Abstract/13619.htm>
2. Murphy R et al. Switch to atazanavir from nelfinavir associated with cholesterol and triglyceride improvement: 12 week results from BMS AI424044. Fourteenth International AIDS Conference, Barcelona, abstract LbPeB9013, 2002. <http://hiv.net/link.php?id=65>
3. Piliro P, Cahn C, Pantaleo G, et al. Atazanavir: A Once-Daily Protease Inhibitor with a Superior Lipid Profile: Results of Clinical Trials Beyond Week 48. Abstract 706, 9th CROI 2002, Seattle, USA. <http://63.126.3.84/2002/Abstract/13827.htm>
4. Preston S, Piliro P, O'Mara E, et al. Evaluation of steady-state interaction between atazanavir and efavirenz. Abstract 443, 9th CROI 2002, Seattle, USA. <http://63.126.3.84/2002/Abstract/13543.htm>

5. Robinson BS, Riccardi KA, Gong YF, et al. BMS-232632, a highly potent HIV protease inhibitor that can be used in combination with other available antiretroviral agents. *Antimicrob Agents Chemother* 2000, 44:2093-99.  
<http://aac.asm.org/cgi/content/full/44/8/2093?view=full&pmid=10898681>
6. Squires KE, Thiry A, Giordano M, for the AI424-034 International Study Team. Atazanavir QD and efavirenz QD with fixed-dose ZDV+3TC: Comparison of antiviral efficacy and safety through wk 24 (AI424-034). Abstract H-1076, 42nd ICAAC 2002, San Diego, USA.

## **Combivir®**

**Formulazioni:** compresse contenenti 150 mg di lamivudina e 300 mg di zidovudina.

**Classe farmacologica:** inibitore nucleosidico della trascrittasi inversa.

**Produttore:** GlaxoSmithKline.

**Indicazione:** infezione da HIV.

**Dosaggio:** 1 compressa due volte al dì.

In caso di funzionalità renale ridotta (clearance della creatinina < 50 ml/min) e di anemia, dovrebbero essere utilizzati i due componenti singolarmente per poter fare gli opportuni aggiustamenti posologici.

**Avvertenze ed effetti indesiderati:** vedi capitolo su lamivudina e zidovudina.

**Fonti su internet:** USA: <http://hiv.net/link.php?id=68>

**Coviracil®** vedi emtricitabina

**Crixivan®** vedi indinavir

**d4T** vedi stavudina

**ddC** vedi zalcitabina

**ddI** vedi didanosina

## **Delavirdina (DLV)**

Delavirdina è di scarso utilizzo per la scomodità del dosaggio e per le interazioni farmacologiche, per cui è stata completamente marginalizzata rispetto altri due componenti della classe NNRTI, nevirapina ed efavirenz. Questo

farmaco avrebbe comunque alcune teoriche potenzialità: è molto ben tollerato (non epatotossicità né effetti sul SNC), incrementa i livelli ematici di indinavir e di saquinavir. Se fossero disponibili maggiori dati, delavirdina potrebbe essere un'alternativa a ritonavir per il *boosting*. Anche delavirdina presenta resistenza crociata di classe.

**Denominazione commerciale:** Rescriptor®

**Formulazioni:** 100 mg compresse; 200 mg compresse

**Classe farmacologica:** inibitori non-nucleosidici della trascrittasi inversa.

**Produttore:** Pfizer.

**Indicazioni:** infezione da HIV.

**Dosaggio orale:** 400 mg tre volte al dì.

**Effetti indesiderati:** rash, che usualmente si presenta entro le prime sei settimane di terapia. I casi lievi possono essere trattati mediante terapia sintomatica con antistaminici, mentre, in caso di reazioni sistemiche con febbre, congiuntivite, mialgie ed artralgie, delavirdina dovrebbe essere sospesa. Altri effetti indesiderati sono nausea ed aumento delle transaminasi.

**Commenti/avvertenze:** è controindicata la concomitante assunzione di rifabutina, rifampicina, carbamazepina, fenitoina, alprazolam, astemizolo, fenobarbital, cisapride, midazolam, terfenadina e triazolam.

Sono disponibili pochi dati sulle interferenze farmacocinetiche con nelfinavir, lopinavir e ritonavir, mentre sembra che i livelli di amprenavir vengano ridotti dalla delavirdina. Delavirdina interagisce con molti farmaci riducendo l'attività del citocromo CYP3A. Inoltre, aumenta la AUC di sildenafil, dapsona, claritromicina, chinidina e warfarin. I livelli di delavirdina vengono invece ridotti dai seguenti farmaci: didanosina, H2 bloccanti, carbamazepina, fenitoina ed antiacidi.

I pazienti dovrebbero essere informati che è possibile sciogliere le compresse di delavirdina in acqua.

**Fonti su internet:** USA: <http://hiv.net/link.php?id=178>

## **Bibliografia**

1. Castro JG, Gutierrez L. Rhabdomyolysis with acute renal failure probably related to the interaction of atorvastatin and delavirdine. *Am J Med* 2002; 112: 505.
2. Conway B. Initial therapy with protease inhibitor-sparing regimens: evaluation of nevirapine and delavirdine. *Clin Infect Dis* 2000, Suppl 2:S130-4. <http://amedeo.com/lit.php?id=10860897>
3. Harris M, Alexander C, O'Shaughnessy M, Montaner JS. Delavirdine increases drug exposure of ritonavir-boosted protease inhibitors. *AIDS* 2002; 16: 798-9.
4. Smith D, Hales G, Roth N, et al. A randomized trial of nelfinavir, ritonavir, or delavirdine in combination with saquinavir-SGC and stavudine in treatment-experienced HIV-1-infected patients. *HIV Clin Trials* 2001, 2:97-107. <http://amedeo.com/lit.php?id=11590517>
5. Wood R, Hawkins DA, Moyle G, et al. Second placebo-controlled study in naive individuals confirms the role of delavirdine in highly active antiretroviral, protease-sparing treatment. Abstract 624, 6th CROI 1999, Chicago, USA. <http://www.retroconference.org/99/abstracts/624.htm>

## **Didanosina (ddI)**

È un NRTI importante, ben studiato e frequentemente utilizzato. La sua associazione con stavudina può rivelarsi problematica per la tossicità cumulativa. La monosomministrazione è possibile, ma è sempre essenziale che il farmaco venga assunto a stomaco vuoto e che vengano rispettati gli intervalli con gli altri antiretrovirali.

**Denominazione commerciale:** Videx®

**Formulazioni:** compresse tamponate: 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg; EC capsule: 125 mg, 200 mg, 250 mg, 400 mg; 2 g/100 ml polvere per uso pediatrico; 4 g/200 ml polvere per uso pediatrico

**Classe farmacologica:** inibitore nucleosidico della trascrittasi inversa.

**Produttore:** Bristol-Myers Squibb.

**Indicazione:** infezione da HIV

**Dosaggio orale:** 400 mg al dì (se peso > 60 kg) o 250 mg al dì (se peso < 60 kg). Didanosina deve essere assunta a sto-



maco vuoto, almeno 2 ore dopo o 1 ora prima del pasto.

**Effetti indesiderati:** diarrea, nausea, cefalea, rash. Pancreatite, anche dopo prolungati periodi di trattamento! Polineuropatia periferica, raramente acidosi lattica, soprattutto se in combinazione con stavudina.

**Commenti/avvertenze:** pancreatite acuta e cronica sono controindicazioni all'uso di didanosina (attenzione nei pazienti che abusano di alcoolici!). Se possibile, è raccomandato evitare la concomitante terapia con farmaci che possono causare pancreatite (come per esempio la pentamidina per via endovenosa); occorre prestare attenzione anche in caso di concomitante terapia con: etambutolo, cisplatino, disulfiram, etionamide, isoniazide, vincristina, etc. (neuropatia periferica).

Indinavir, zalcitabina, dapsona, ketoconazolo, itraconazolo e tetracicline dovrebbero essere somministrate a distanza di 2 ore prima o dopo didanosina. La riduzione del dosaggio di didanosina è necessaria in caso di concomitante terapia con tenofovir! Dopo aver avviato la terapia con didanosina, occorre inizialmente un monitoraggio mensile di amilasi, emocromo, transaminasi e bilirubina. I pazienti vanno informati del rischio di pancreatite ed il farmaco dovrebbe essere interrotto nel sospetto di pancreatite, senza tentare la riesposizione.

**Fonti su internet:** USA: <http://hiv.net/link.php?id=86>

## Bibliografia

1. Conway B, Wainberg MA, Hall D, et al. Development of drug resistance in patients receiving combinations of zidovudine, didanosine and nevirapine. *AIDS* 2001, 15: 1269-74. <http://amedeo.com/lit.php?id=11426071>
2. Damle BD, Mummaneni V, Kaul S, Knupp C. Lack of effect of simultaneously administered didanosine encapsulated enteric bead formulation (Videx EC) on oral absorption of indinavir, ketoconazole, or ciprofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother* 2002, 46: 385-91. <http://amedeo.com/lit.php?id=11796346>

3. Hammer SM, Katzenstein DA, Hughes MD, et al. A trial comparing nucleoside monotherapy with combination therapy in HIV-infected adults with CD4 cell counts from 200 to 500/ul N Engl J Med 1996, 335:1081-90. <http://amedeo.com/lit.php?id=8813038>
4. Marzolini C, Chave JP, Telenti A, Brenas-Chinchon L, Biollaz J. Impaired absorption of rifabutin by concomitant administration of didanosine. AIDS 2001, 15: 2203-4.
5. Moyle GJ, Gazzard BG. Differing reverse transcriptase mutation patterns in individuals experiencing viral rebound on first-line regimens with stavudine/didanosine and stavudine/lamivudine. AIDS 2001, 15: 799-800.

## **Efavirenz (EFV)**

Efavirenz è un NNRTI di frequente utilizzo e d'incontestabile potenza antiretrovirale. Presenta una molteplicità di effetti indesiderati a livello del SNC, la cui patogenesi non è ancora ben chiarita. Inoltre, è caratterizzato da numerose interferenze con farmaci comunemente prescritti ai pazienti HIV positivi.

**Denominazione commerciale:** *Sustiva®*, *Stocrin®*

**Formulazioni:** 50 mg capsule; 100 mg capsule; 200 mg capsule; 600 mg capsule

**Classe farmacologica:** inibitore non nucleosidico della trascrittasi inversa.

**Produttore:** Bristol-Myers Squibb, MSD

**Indicazione:** infezione da HIV

**Dosaggio orale:** 600 mg al dì (3 capsule da 200 mg oppure 1 da 600 mg al dì), preferibilmente la sera prima di coricarsi.

**Effetti indesiderati:** incubi notturni, stato di confusione, capogiri, sonnolenza, ridotta capacità di concentrazione, insonnia, alterazioni della personalità. Questi disturbi si riducono e tendono a risolversi nel giro di poche settimane. Nelle prime settimane di terapia può presentarsi rash (15%), anche se i disturbi più gravi, come manifestazioni bollose, ulcerative o desquamative sono molto rare.

Si verificano, inoltre, alterazioni degli indici di funzionali-

tà epatobiliare, soprattutto  $\gamma$ GT; ipercolesterolemia, ipertrigliceridemia sono altri eventi indesiderati.

**Commenti/avvertenze:** controindicato in gravidanza! Sconsigliato in associazione ai seguenti farmaci: derivati ergotaminici, astemizolo, cisapride, midazolam, terfenadina e triazolam. Non dovrebbe essere somministrato in combinazione con la pillola contraccettiva e, dovrebbe essere associato a saquinavir o amprenavir, solo se potenziato farmacologicamente con ritonavir (insufficienti livelli plasmatici di saquinavir ed amprenavir).

Aggiustamenti posologici nelle terapie di combinazione con

- Lopinavir: aumentare lopinavir a 4 capsule due volte al dì.
- Indinavir: aumentare indinavir a 1000 mg tre volte al dì.
- Rifabutina: aumentare rifabutina da 450 a 600 mg/ al dì.
- Metadone: aumentare dose metadone.

In caso di passaggio da terapia con PI ad efavirenz, si raccomanda un periodo di sovrapposizione di una settimana. Efavirenz non dovrebbe essere assunto con pasto grasso, che può diminuire l'assorbimento del farmaco.

**Fonti su internet :** USA: <http://hiv.net/link.php?id=88>

## Bibliografia

1. Boffito M, Rossati A, Reynolds HE, et al. Undefined duration of opiate withdrawal induced by efavirenz in drug users with hiv infection and undergoing chronic methadone treatment. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2002, 18: 341-2.
2. Casado JL, Moreno A, Hertogs K, Dronda F, Moreno S. Extent and importance of cross-resistance to efavirenz after nevirapine failure. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2002, 18: 771-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=12167268>
3. Clotet B. Quality of life, emotional status, and adherence of HIV-1-infected patients treated with efavirenz versus protease inhibitor-containing regimens. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002, 29: 244-53. <http://amedeo.com/lit.php?id=11873073>
4. Estrada V, De Villar NG, Larrad MT, et al. Long-term metabolic consequences of switching from protease inhibitors to efavirenz

in therapy for HIV-infected patients with lipoatrophy. Clin Infect Dis 2002, 35: 69-76. <http://amedeo.com/lit.php?id=12060877>

5. Fundaro C, Genovese O, Rendeli C, Tamburrini E, Salvaggio E. Myelomeningocele in a child with intrauterine exposure to efavirenz. AIDS 2002, 16: 299-300.
6. Staszewski S, Morales-Ramirez J, Tashima KT, et al. Efavirenz plus zidovudine and lamivudine, efavirenz plus indinavir, and indinavir plus zidovudine and lamivudine in the treatment of HIV-1 infection in adults. Study 006 Team. N Engl J Med 1999, 341:1865-73. <http://amedeo.com/lit.php?id=10601505>

## **Emtricitabina (FTC)**

Emtricitabina è un NRTI ben tollerato con un profilo di resistenza paragonabile a lamivudina. Può essere somministrato una volta al dì.

**Denominazione commerciale:** *Coviracil*®

Negli USA richiesta di registrazione settembre 2002

**Classe farmacologica:** inibitore nucleosidico della trascrittasi inversa.

**Produttore:** Triangle Pharmaceuticals, ora Gilead

**Indicazione:** infezione da HIV

**Dosaggio orale:** 200 mg al dì

**Effetti indesiderati:** rari, più comunemente cefalea, nausea e disturbi gastrointestinali.

## **Bibliografia**

1. Benson C, et al. Overview of the comparative effectiveness of triple combination therapy regimens of emtricitabine (FTC) and lamivudine (3TC) in antiretroviral-naïve HIV-1 infected adults. XIV International AIDS Conference, Barcelona 2002. Abstract TuPeB4430. <http://hiv.net/link.php?id=91>
2. Delehanty J, Wakeford C, Hulett L, et al. A phase I/II randomized, controlled study of FTC versus 3TC in HIV-infected patients. Abstract 16, 6th CROI 1999, Chicago, USA.
3. Molina J, Perusat S, Ferchal F, et al. Once-daily combination therapy with emtricitabine, didanosine and efavirenz in treatment-naïve HIV-infected adults: 64-week follow-up of the ANRS 091 trial. Abstract 321, 8th CROI 2001, Chicago, USA. <http://www.retroconference.org/2001/abstracts/abstracts/abstracts/321.htm>

4. Van Der Horst C, Sanne I, Wakeford C, et al. Two randomized, controlled, equivalence trials of emtricitabine to lamivudine. Abstract 18, 8th CROI 2001, Chicago, USA.

<http://www.retroconference.org/2001/abstracts/abstracts/abstracts/18.htm>

**Enfuvirtide** vedi T-20

**Epivir®** vedi lamivudina

**Fortovase®** vedi saquinavir

**Fuzeon®** vedi T-20

**Hivid®** vedi zalcitabina

### ***Indinavir (IDV)***

Molecola appartenente alla classe dei PI, ben studiata e di dimostrata efficacia. Il suo utilizzo è stato condizionato dall'insorgenza di problemi cutanei, renali ed intestinali. Caratterizzata da multipla resistenza crociata con gli altri PI, ha però una buona penetrazione a livello del SNC. Attualmente, per semplificare il dosaggio, il suo utilizzo è prevalentemente in associazione a booster di ritonavir.

**Denominazione commerciale:** *Crixivan®*

**Formulazioni:** 200 mg capsule; 333 mg capsule; 400 mg capsule

**Classe farmacologica:** inibitore delle proteasi

**Produttore:** Merck

**Indicazione:** infezione da HIV

**Dosaggio orale:** *in combinazione con ritonavir:* 800 mg due volte al dì (due capsule da 400 mg x 2) più ritonavir 100 mg due volte al dì (una capsula da 100 mg x 2) oppure 400 mg due volte al dì (una capsula da 400 mg x 2) più ritonavir 400 mg due volte al dì (quattro capsule da 100 mg x 2). *Senza il potenziamento farmacologico con ritonavir:* 800 mg tre volte al dì (due capsule da 400 mg x 3) un'ora prima o due ore dopo il pasto. *In caso di grave epatopatia:* 600 mg tre volte al dì (tre capsule da 200 mg x 3).

**Effetti indesiderati:** nefrolitiasi (fino al 25% dei pazienti). Meno frequenti sono: nefrotossicità con incremento dei livelli sierici di creatinina, diarrea, nausea e vomito. Abbastanza frequentemente i pazienti lamentano secchezza della cute, bocca ed occhi, unghie incarnite e paronichia, più raramente alopecia. Possibile anche iperbilirubinemia asintomatica, lipodistrofia, dislipidemia, alterazioni del metabolismo del glucosio.

**Commenti/avvertenze:** è controindicato il concomitante uso di rifampicina, astemizolo, terfenadina, cisapride, triazolam, derivati ergotaminici, simvastatina, lovastatina, erba di S. Giovanni.

Eventualmente si rendono necessari i seguenti adeguamenti posologici:

- Rifabutina: 1000 mg indinavir tre volte al dì + rifampicina 150 mg.
- Lopinavir: 600 mg indinavir due volte al dì.
- Ketoconazolo e itraconazolo: 600 mg indinavir tre volte al dì.
- Sildenafil: non superare la dose di sildenafil di 25 mg/48 ore.

Se non potenziato farmacologicamente, indinavir deve essere assunto a stomaco vuoto. Per prevenire la nefrolitiasi il paziente deve bere almeno 1,5 l di liquidi al dì e deve essere istruito in merito ai sintomi premonitori di impendente nefrolitiasi (ematuria, dolori al fianco).

L'insorgenza di nefrolitiasi e dei disturbi cutanei correla con i livelli plasmatici raggiunti.

Didanosina diminuisce l'assorbimento di indinavir e la combinazione dei due farmaci dovrebbe essere evitata. Se associato a ritonavir, indinavir può essere assunto due volte al dì con i pasti, mentre resta necessario mantenere un adeguato apporto idrico.

**Fonti su internet:** USA: <http://hiv.net/link.php?id=102>

## Bibliografia

1. Begovac J, Bayer K, Krpan D, Kusec V. Osteosclerosis and periosteal new bone formation during indinavir therapy. *AIDS* 2002, 16: 803-4.
2. Carr A, Chuah J, Hudson J, et al. A randomised, open-label comparison of three HAART regimens including two nucleoside analogues and indinavir for previously untreated HIV-1 infection: the OzCombo1 study. *AIDS* 2000, 14: 1171-80. <http://amedeo.com/lit.php?id=10894281>
3. Cohen Stuart JW, Schuurman R, Burger DM, et al. Randomized trial comparing saquinavir soft gelatin capsules versus indinavir as part of triple therapy (CHEESE study). *AIDS* 1999, 13: F53-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=10357371>
4. Deeks SG, Grant RM, Beatty GW, et al. Activity of a ritonavir plus saquinavir-containing regimen in patients with virologic evidence of indinavir or ritonavir failure. *AIDS* 1998, 12: F97-102. <http://amedeo.com/lit.php?id=9677159>
5. Dieleman JP, Sturkenboom MC, Jambroes M, et al. risk factors for urological symptoms in a cohort of users of the hiv protease inhibitor indinavir sulfate: The ATHENA Cohort. *Arch Intern Med* 2002, 162: 1493-501. <http://amedeo.com/lit.php?id=12090886>
6. Eron JJ JR, Murphy RL, Peterson D, et al. A comparison of stavudine, didanosine and indinavir with zidovudine, lamivudine and indinavir for the initial treatment of HIV-1 infected individuals: selection of thymidine analog regimen therapy (START II). *AIDS* 2000, 14: 1601-10. <http://amedeo.com/lit.php?id=10983647>
7. Gallego O, de Mendoza C, Perez-Elias MJ, et al. Drug resistance in patients experiencing early virological failure under a triple combination including indinavir. *AIDS* 2001, 15: 1701-1706. <http://amedeo.com/lit.php?id=11546946>
8. Gatell JM, Lange J, Arnaiz JA, et al. A randomized study comparing continued indinavir (800 mg tid) vs switching to indinavir/ritonavir (800/100 mg bid) in HIV patients having achieved viral load suppression with indinavir plus 2 nucleoside analogues The BID Efficacy and Safety Trial (BEST). Abstract WeOrB484, XIII International AIDS Conference 2000, Durban, South Africa.
9. Gerstoft J, Dragstedt UB, Cahn P. Final analysis of a randomised trial to evaluate safety and efficacy of indinavir/ritonavir versus saquinavir/ritonavir in adult HIV-1 infection: the MaxCmin1 trial. Abstract 2853, ICAAC 2002, San Diego, USA.
10. Gulick RM, Mellors JW, Havlir D, et al. 3-year suppression of HIV viremia with indinavir, zidovudine, and lamivudine. *Ann Intern Med* 2000;133:35-9. Abstract:<http://amedeo.com/lit.php?id=10877738>

11. Hammer SM, Squires KE, Hughes MD, et al. A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with HIV infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less. *N Engl J Med* 1997, 337:725-33.  
<http://amedeo.com/lit.php?id=9287227>
12. Kirk O, Mocroft A, Pradier C, et al. Clinical outcome among HIV-infected patients starting saquinavir hard gel compared to ritonavir or indinavir. *AIDS* 2001, 15: 999-1008.  
<http://amedeo.com/lit.php?id=11399982>
13. Kopp JB, Falloon J, Filie A, et al. Indinavir-associated interstitial nephritis and urothelial inflammation: clinical and cytologic findings. *Clin Infect Dis* 2002, 34: 1122-8.  
<http://amedeo.com/lit.php?id=11915002>
14. Lacarelle B. High indinavir Cmin is associated with higher toxicity in patients on indinavir-ritonavir 800/100 mg twice-daily regimen. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002, 29: 374-7.  
<http://amedeo.com/lit.php?id=11917242>
15. Nolan D, Upton R, McKinnon E, et al. Stable or increasing bone mineral density in HIV-infected patients treated with nelfinavir or indinavir. *AIDS* 2001, 15: 1275-1280.  
<http://amedeo.com/lit.php?id=11426072>
16. Noor MA, Lo JC, Mulligan K, et al. Metabolic effects of indinavir in healthy HIV-seronegative men. *AIDS* 2001, 15: F11-F18.  
<http://amedeo.com/lit.php?id=11399973>
17. Squires KE, Gulick R, Tebas P, et al. A comparison of stavudine plus lamivudine versus zidovudine plus lamivudine in combination with indinavir in antiretroviral naive individuals with HIV infection: selection of thymidine analog regimen therapy (START I). *AIDS* 2000, 14: 1591-600.  
<http://amedeo.com/lit.php?id=10983646>
18. Staszewski S, Morales-Ramirez J, Tashima KT, et al. Efavirenz plus zidovudine and lamivudine, efavirenz plus indinavir, and indinavir plus zidovudine and lamivudine in the treatment of HIV-1 infection in adults. Study 006 Team. *N Engl J Med* 1999, 341:1865-73.  
<http://amedeo.com/lit.php?id=10601505>
19. Voigt E, Wickesberg A, Wasmuth JC, et al. First-line ritonavir/indinavir 100/800 mg twice daily plus nucleoside reverse transcriptase inhibitors in a German multicentre study: 48-week results. *HIV Med* 2002, 3:277-282. <http://amedeo.com/lit.php?id=12444946>

**Invirase®** vedi saquinavir

**Kaletra®** vedi lopinavir



## **Lamivudina (3TC)**

Farmaco ben tollerato, ma a rapida insorgenza di resistenza, è frequentemente usato in combinazioni fisse come Combivir® e Trizivir®, è efficace anche nei confronti del virus dell'epatite B.

**Denominazione commerciale:** Epivir®, Combivir®, Trizivir®

**Formulazioni:** Epivir®: 150 mg compresse; 300 mg compresse, 10 mg/ml soluzione orale, 240 ml

Combivir®: compresse contenenti lamivudina 150 mg e zidovudina 300 mg

Trizivir®: compresse contenenti lamivudina 150 mg, zidovudina 300 mg ed abacavir 300 mg

**Classe farmacologica:** inibitore nucleosidico della trascrittasi inversa.

**Produttore:** GlaxoSmithKline

**Indicazione:** infezione da HIV

**Dosaggio orale di Epivir®:** 300 mg al dì, oppure 150 mg due volte al dì. In caso di ridotta clearance della creatinina si rende necessario un adeguamento posologico:

Clearance creatinina (ml/min)	Dose
30-49	150 mg qd
15-29	150 mg prima somministrazione, quindi 100 mg qd
5-14	150 mg prima somministrazione, quindi 50 mg qd
<5	50 mg prima somministrazione, quindi 25 mg qd

Il dosaggio pediatrico è di 4 mg/kg, fino ad una dose massima di 150 mg due volte al dì.

**Dosaggio orale di Combivir®:** 1 compressa due volte al dì, contenente lamivudina 150 mg e zidovudina 300 mg.

**Dosaggio orale di Trizivir®:** 1 compressa due volte al dì, contenente lamivudina 150 mg, zidovudina 300 mg ed abacavir 300 mg. Pazienti con clearance della creatinina < 50 ml/min o con insufficienza epatica non dovrebbero assumere le combinazioni commerciali fisse, ma, piuttosto, i singoli farmaci a dosaggio adeguato.

**Effetti indesiderati:** stanchezza, nausea, vomito, diarrea, cefalea, insonnia, mialgie ed artralgie, solitamente causati dagli altri farmaci presenti nella formulazione fissa preconfezionata (vedi sezione zidovudina ed abacavir). Neuropatia periferica, pancreatite ed acidosi lattica sono rare.

**Commenti/avvertenze:** il dosaggio di lamivudina richiede adeguamento in base alla funzionalità renale.

**Fonti su internet:** *Epivir*<sup>®</sup>: <http://hiv.net/link.php?id=49>

*Combivir*<sup>®</sup>: <http://hiv.net/link.php?id=50>

*Trizivir*<sup>®</sup>: <http://hiv.net/link.php?id=51>

## **Bibliografia**

1. Demeter LM, Hughes MD, Coombs RW, et al. Predictors of virologic and clinical outcomes in HIV-1-infected patients receiving concurrent treatment with indinavir, zidovudine, and lamivudine. *Ann Intern Med* 2001, 135: 954-964. <http://amedeo.com/lit.phpid=11730396>
2. Jankelevich S, Mueller BU, Mackall CL, et al. Long-term virologic and immunologic responses in HIV type 1-infected children treated with indinavir, zidovudine, and lamivudine. *J Infect Dis* 2001, 183: 1116-1120. <http://amedeo.com/lit.phpid=11237839>
3. Kirkland LR, Fischl MA, Tashima KT, et al. Response to lamivudine/zidovudine plus abacavir twice daily in antiretroviral-naïve, incarcerated patients with HIV infection taking directly observed treatment. *Clin Infect Dis* 2002, 34: 511-8. <http://amedeo.com/lit.phpid=11797179>
4. Mandelbrot L, Landreau-Mascaro A, Rekacewicz C, et al. Lamivudine/zidovudine combination for prevention of maternal-infant transmission of HIV-1. *JAMA* 2001, 285: 2083-93. <http://amedeo.com/lit.phpid=11311097>
5. Miller V, Stark T, Loeliger AE, Lange JM. The impact of the M184V substitution in HIV-1 reverse transcriptase on treatment response. *HIV Med* 2002, 3:135-45. <http://amedeo.com/lit.php?id=12010361>
6. Sension MG, Bellos NC, Johnson J, et al. Lamivudine 300 mg QD versus continued lamivudine 150 mg BID with stavudine and a protease inhibitor in suppressed patients. *HIV Clin Trials* 2002, 3:361-70. <http://amedeo.com/lit.php?id=12407485>
7. Thabut D, Thibault V, Benhamou Y, et al. Successful control of subfulminant hepatitis related to lamivudine-resistant hepatitis B virus in an HIV-infected patient. *AIDS* 2001, 15: 2463-4.

## **Lopinavir (LPV)**

Kaletra® è un inibitore delle proteasi molto efficace e caratterizzato da una discreta tollerabilità; è il farmaco ideale per le terapie di salvataggio ed ha un'efficacia sorprendente nei pazienti che hanno già multiple mutazioni di resistenza ai PI. Rimane invece ancora da dimostrare la sua superiorità, rispetto agli altri inibitori potenziati farmacologicamente, nei pazienti *naive*. Gli svantaggi associati all'utilizzo di Kaletra® sono costituiti da importanti incrementi dei livelli lipidici plasmatici e le interazioni con altri farmaci.

**Denominazione commerciale:** Kaletra®

**Formulazioni:** capsule contenenti 133,3 mg di lopinavir (LPV) + 33,3 mg di ritonavir (RTV); flaconi da 180 capsule. Soluzione contenente 80 mg di lopinavir + 20 mg di ritonavir per ml; flaconi da 160 ml.

Deve essere tenuto in frigorifero!

**Classe farmacologica:** inibitore delle proteasi.

**Produttore:** Abbott.

**Indicazione:** infezione da HIV .

**Dosaggio orale:** 3 capsule due volte al dì o, soluzione, 5 ml due volte al dì durante i pasti.

In combinazione con efavirenz o nevirapina, è necessario aumentare il dosaggio a 4 capsule due volte al dì o, soluzione, 6,5 ml due volte al dì. Dovrebbe essere fatto il monitoraggio dei livelli plasmatici!

**Effetti indesiderati:** principalmente diarrea, nausea e dislipidemia, ma anche cefalea ed incremento delle transaminasi.

**Commenti/avvertenze:** le interazioni farmacologiche sono numerose. Infatti, è controindicata la concomitante somministrazione di tutti i farmaci metabolizzati mediante il sistema enzimatico CYP3A o CYP2D6: flecainide, propafenone, astemizolo, terfenadina, derivati ergotaminici, cisapride, pimozide, midazolam, triazo-

lam. Rifampicina ed erba di S. Giovanni riducono l'efficacia di lopinavir.

Occorre prestare attenzione quando si associa con: lovastatina, simvastatina (miopatia, rabdomiolisi), carbamazepina, fenobarbital, fenitoina o sildenafil (ipotensione), amiodarone, warfarin, lidocaina, antidepressivi triciclici, chinidina, ciclosporina, tacrolimus. Soprattutto nei casi di coinfezione da virus dell'epatite B o C o quando vi siano gravi alterazioni della funzionalità epatica con incremento delle transaminasi, è indicato richiedere una misurazione dei livelli plasmatici di lopinavir. Quando lopinavir è associato a didanosina, quest'ultima deve essere assunta un'ora prima o due ore dopo lopinavir. La soluzione di lopinavir contiene alcool, per cui non va associata a disulfiram o metronidazolo; inoltre, occorre ricordare che lopinavir riduce l'efficacia della pillola contraccettiva.

Nell'associazione con rifabutina, si rende necessario ridurre la posologia del 75%: la rifabutina va prescritta a 150 mg ogni due giorni.

Può essere necessario incrementare le dosi di metadone.

**Fonti su internet:** USA: <http://hiv.net/link.php?id=116>

## **Bibliografia**

1. Benson CA, Deeks SG, Brun SC, et al. Safety and antiviral activity at 48 weeks of lopinavir/ritonavir plus nevirapine and 2 nucleoside reverse transcriptase inhibitors in HIV type 1--infected protease inhibitor--experienced patients. *J Infect Dis* 2002, 185: 599-607. <http://amedeo.com/lit.php?id=11865416>
2. Clarke S, Mulcahy F, Bergin C, et al. Absence of opioid withdrawal symptoms in patients receiving methadone and the protease inhibitor lopinavir-ritonavir. *Clin Infect Dis* 2002, 34: 1143-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=11915005>
3. Eyer-Silva WA, Neves-Motta R, Pinto JF, Morais-De-Sa CA. Inflammatory oedema associated with lopinavir-including HAART regimens in advanced HIV-1 infection: report of 3 cases. *AIDS* 2002, 16: 673-4.
4. Kempf DJ, Isaacson JD, King MS, Brun SC, Xu Y, Real K et al. Identification of genotypic changes in human immunodeficiency virus protease that correlate with reduced susceptibility to the protea-

se inhibitor lopinavir among viral isolates from protease inhibitor-experienced patients. J Virol 2001, 75: 7462-9.

<http://amedeo.com/lit.php?id=11462018>

5. Khanlou H, Graham E, Brill M, Farthing C. Drug interaction between amprenavir and lopinavir/ritonavir in salvage therapy. AIDS 2002, 16: 797-8.
6. Lascoux AS, Lesprit P, Bertocchi M, Levy Y. Inflammatory oedema of the legs: a new side-effect of lopinavir. AIDS 2001, 15: 819.
7. Molla A, Mo H, Vasavanonda S, Han L, Lin CT, Hsu A et al. In vitro antiviral interaction of lopinavir with other protease inhibitors. Antimicrob Agents Chemother 2002, 46: 2249-53.  
<http://amedeo.com/lit.php?id=12069982>
8. Prado JG, Wrin T, Beauchaine J, Ruiz L, Petropoulos CJ, Frost SD et al. Amprenavir-resistant HIV-1 exhibits lopinavir cross-resistance and reduced replication capacity. AIDS 2002, 16: 1009-17.  
<http://amedeo.com/lit.php?id=11953467>
9. Walsmsley S, Bernstein B, King M, et al. Lopinavir-ritonavir versus nelfinavir for the initial treatment of HIV infection. N Engl J Med 2002, 346: 2039-46. <http://amedeo.com/lit.php?id=12087139>

## **Nelfinavir (NFV)**

Si tratta di un farmaco relativamente ben tollerato e ben studiato, ma lievemente meno potente rispetto ai PI boosterizzati. Un regime terapeutico con nelfinavir, risulta meno potente di uno con NNRTI. I principali problemi sono l'elevato numero di compresse e l'elevata incidenza di diarrea. Dato il favorevole profilo di resistenza, (il fallimento di nelfinavir consente infatti di utilizzare ancora efficacemente altri PI), nelfinavir si presta bene per le terapie di prima linea.

**Denominazione commerciale:** Viracept®

**Formulazione:** compresse 250 mg;

polvere orale 50 mg/g, 144 g

**Classe farmacologica:** inibitore delle proteasi

**Produttore:** Roche

**Indicazione:** infezione da HIV .

**Dosaggio orale:** 1250 mg due volte al dì oppure 750 mg tre volte al dì con i pasti.

**Effetti indesiderati:** diarrea! Meteorismo e nausea sono

abbastanza comuni. Altri effetti indesiderati sono: lipodistrofia, dislipidemia, ridotta tolleranza al glucosio.

**Commenti/avvertenze:** controindicata la concomitante terapia con rifampicina, pillola anticoncezionale, astemizolo, terfenadine, cisapride, triazolam, derivati ergotamini, simvastatina, lovastatina ed erba di S. Giovanni.

In combinazione con rifabutina si rende necessario un adeguamento posologico: rifabutina ridotta a 150 mg al dì e nelfinavir aumentato a 1000 mg tre volte al dì.

**Metadone:** se insorge sindrome astinenziale, la dose di metadone può essere aumentata.

**Sildenafil:** massimo 25 mg/ ogni 48 ore.

Nelfinavir dovrebbe essere assunto con i pasti e la diarrea viene di solito ben controllata con l'utilizzo di loperamide (2 mg dopo ogni scarica fino ad un massimo di 16 mg/al dì). Non risulta utile il potenziamento farmacologico con ritonavir in quanto non si modifica significativamente il tasso plasmatico di nelfinavir.

**Fonti su internet:** USA: <http://hiv.net/link.php?id=118>

## Bibliografia

1. Albrecht MA, Bosch RJ, Hammer SM, et al. Nelfinavir, efavirenz, or both after the failure of nucleoside treatment of HIV infection. *N Engl J Med* 2001, 345: 398-407.  
<http://amedeo.com/lit.php?id=11496850>
2. Fitzgibbon JE, Gaur S, Walsman SM, et al. Emergence of drug resistance mutations in a group of HIV-infected children taking nelfinavir-containing regimens. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2001, 17: 1321-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=11602042>
3. Mortier E, Pouchot J, Vinceneux P, Lalande M. Ergotism related to interaction between nelfinavir and ergotamine. *Am J Med* 2001, 110: 594.
4. Phanuphak P. Dose-escalating study of the safety and pharmacokinetics of nelfinavir in HIV-exposed neonates. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002, 29: 455-63.  
<http://amedeo.com/lit.php?id=11981361>
5. Resch W, Ziermann R, Parkin N, Gamarnik A, Swanstrom R. Nelfinavir-resistant, amprenavir-hypersusceptible strains of HIV type 1 carrying an n88s mutation in protease have reduced infec-

tivity, reduced replication capacity. J Virol 2002, 76: 8659-66.  
<http://amedeo.com/lit.php?id=12163585>

6. Walsmley S, Bernstein B, King M, et al. Lopinavir-ritonavir versus nelfinavir for the initial treatment of HIV infection. N Engl J Med 2002, 346: 2039-46. <http://amedeo.com/lit.php?id=12087139>

## ***Nevirapina (NVP)***

Nevirapina è un NNRTI frequentemente prescritto. Come per tutti gli NNRTI, una sola mutazione puntiforme è sufficiente a causare resistenza di alto livello. Nevirapina è molto utile nella semplificazione della HAART. Il farmaco ha una buona tollerabilità a lungo termine ed un favorevole impatto sulle alterazioni del profilo lipidico. Il principale inconveniente, dopo quello della facilità di insorgenza di resistenza, è l'epatotossicità nei primi mesi di terapia. Nevirapina si è dimostrata efficace per la profilassi della trasmissione maternofetale.

**Denominazione commerciale:** *Viramune*®

**Formulazioni:** 200 mg compresse;

10 mg/ml sospensione, 240 ml

**Classe farmacologica:** inibitori non-nucleosidici della trascrittasi inversa

**Produttore:** Boehringer-Ingelheim

**Indicazione:** infezione da HIV

**Dosaggio orale:** 1 compressa due volte al dì. Occorre sempre avviare la terapia con un dosaggio ridotto! Questo accorgimento (1 compressa al dì per due settimane) riduce, infatti, la frequenza di insorgenza di rash. In caso di ripresa della terapia dopo interruzione non sembra invece, necessaria questa strategia se il farmaco è stato ben tollerato precedentemente. A causa della lunga emivita, nevirapina dovrebbe essere interrotta tre giorni prima rispetto agli altri farmaci con cui è associato, allo scopo di prevenire l'insorgenza di resistenza. Nevirapina può essere assunta indifferentemente a stomaco vuoto o con i pasti.

**Effetti indesiderati:** principalmente epatotossicità e rash.

Meno frequentemente: febbre, nausea, confusione, cefalea, mialgia. Questi effetti indesiderati possono presentarsi in associazione o meno con l'epatossicità ed il rash. Frequentemente si osserva incremento di  $\gamma$ GT.

Per il pronto riconoscimento dell'epatotossicità (che si presenta nel 15% dei casi (incremento delle transaminasi di almeno tre volte il livello superiore della norma), gli indici di funzionalità epatica vanno controllati per i primi due mesi ogni 15 giorni. In seguito, è sufficiente un monitoraggio mensile, in quanto più della metà dei casi di epatotossicità si verifica nei primi quattro mesi di terapia. In caso di epatotossicità, il trattamento deve essere interrotto fino alla diminuzione degli indici di funzionalità epatica entro i limiti iniziali. La terapia va riavviata alla dose di 200 mg die e il dosaggio standard a 200 mg due volte al dì va ripristinato dopo un prolungato periodo di osservazione. Se gli indici di citolisi nuovamente aumentano, il farmaco va definitivamente sospeso. Il sito web della EMEA, riporta dettagliatamente le linee guida in proposito: <http://hiv.net/link.php?id=120>.

L'eruzione cutanea, solitamente accompagnata da prurito, si manifesta preferibilmente entro le prime sei settimane di terapia e può essere trattata con antistaminici se non vi è interessamento delle mucose né alterazione delle transaminasi. Preparati topici possono essere utili per controllare il prurito. La somministrazione di nevirapina deve essere interrotta se si verifica un grave rash; in questo caso si possono utilizzare gli steroidi (prednisolone 1 mg/kg per 3-5 giorni). Nevirapina deve essere interrotta anche in caso si manifesti una sindrome sistemica caratterizzata da febbre, congiuntivite, mialgia, artralgie, malessere. Se il rash si sviluppa durante le prime due settimane di terapia, il dosaggio iniziale non deve essere aumentato fino a che il rash si risolve completamente. Non è raccomandata la somministrazione profilattica di steroidi.

**Commenti/avvertenze:** cautela nell'utilizzo in presenza



di malattie epatiche (monitoraggio dei livelli plasmatici del farmaco). Controindicata la contemporanea somministrazione di rifampicina, ketoconazolo, erba di S. Giovanni ed i contraccettivi orali. Tra i derivati azolici per uso antimicotico, si dovrebbe optare per il fluconazolo.

**Aggiustamenti posologici in caso di associazioni :**

*Indinavir*: aumentare il dosaggio di indinavir a 1000 mg tre volte al dì.

*Metadone*: in caso di comparsa della sindrome d'astinenza i dosaggi di metadone vanno aumentati.

*Lopinavir*: aumentare la dose di Kaletra® a 4 capsule due volte al dì (monitoraggio dei livelli plasmatici del farmaco!)

Nevirapina ha un profilo molto favorevole per la tollerabilità a lungo termine, in particolare per l'assetto lipidico. I livelli di  $\gamma$ GT sono quasi sempre aumentati nel trattamento a lungo termine: sono tollerabili livelli fino a 150 U/l. Nevirapina non dovrebbe essere utilizzata nella profilassi post esposizione.

**Fonti su internet:** USA: <http://hiv.net/link.php?id=121>

## **Bibliografia**

1. Antinori A, Baldini F, Girardi E, et al. Female sex and the use of antiallergic agents increase the risk of developing cutaneous rash associated with nevirapine therapy. *AIDS* 2001, 15: 1579-81. <http://amedeo.com/lit.php?id=11504993>
2. Clarke SM, Mulcahy FM, Tjia J, et al. Pharmacokinetic interactions of nevirapine and methadone and guidelines for use of nevirapine to treat Injection drug users. *Clin Infect Dis* 2001, 33. <http://amedeo.com/lit.php?id=11568856>
3. Conway B, Wainberg MA, Hall D, et al. Development of drug resistance in patients receiving combinations of zidovudine, didanosine and nevirapine. *AIDS* 2001, 15:1269-74. <http://amedeo.com/lit.php?id=11426071>
4. Domingo P, Matias-Guiu X, Pujol RM, et al. Switching to nevirapine decreases insulin levels but does not improve subcutaneous adipocyte apoptosis in patients with highly active antiretroviral therapy-associated lipodystrophy. *J Infect Dis* 2001, 184: 1197-201. <http://amedeo.com/lit.php?id=11598845>
5. Fagot JP, Mockenhaupt M, Bouwes-Bavinck JN, et al. Nevirapine and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal

necrosis. *AIDS* 2001, 15:1843-1848.

<http://amedeo.com/lit.php?id=11579247>

6. Fätkenheuer G, Romer K, Kamps R, Salzberger B, Burger D. Pharmacokinetics of amprenavir and lopinavir in combination with nevirapine in highly pretreated HIV-infected patients. *AIDS* 2001, 15: 2334-5.
7. Gonzalez de Requena D, Nunez M, Jimenez-Nacher I, Soriano V. Liver toxicity caused by nevirapine. *AIDS* 2002, 16: 290-1. <http://amedeo.com/lit.php?id=11807315>
8. Martinez E, Blanco JL, Arnaiz JA, et al. Hepatotoxicity in HIV-1-infected patients receiving nevirapine-containing antiretroviral therapy. *AIDS* 2001, 15: 1261-1268. <http://amedeo.com/lit.php?id=11426070>
9. Mirochnick M, Siminski S, Fenton T, Lugo M, Sullivan JL. Nevirapine pharmacokinetics in pregnant women and in their infants after in utero exposure. *Pediatr Infect Dis J* 2001, 20: 803-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=11734746>
10. Negro E, Cruz L, Paredes R, et al. Virological, immunological, and clinical impact of switching from PIs to nevirapine or to efavirenz in patients with HIV infection and long-lasting viral suppression. *Clin Infect Dis* 2002, 34: 504-10. <http://amedeo.com/lit.php?id=11797178>
11. Rey D, L'Heritier A, Lang JM. Severe ototoxicity in a health care worker who received postexposure prophylaxis with stavudine, lamivudine, and nevirapine after occupational exposure to HIV. *Clin Infect Dis* 2002, 34: 418-419.
12. Sinkala M, Stout JP, Vermund SH, Goldenberg RL, Stringer JS. Zambian women's attitudes toward mass nevirapine therapy to prevent perinatal transmission of HIV. *Lancet* 2001, 358: 1611-2. <http://amedeo.com/lit.php?id=11716891>
13. Suzuki K, Kaufmann GR, Mukaide M, et al. Novel deletion of hiv type 1 reverse transcriptase residue 69 conferring selective high-level resistance to nevirapine. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2001, 17: 1293-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=11559430>
14. Van der Valk M, Kastelein JJ, Murphy RL, et al. Nevirapine-containing antiretroviral therapy in HIV-1 infected patients results in an antiatherogenic lipid profile. *AIDS* 2001, 15: 2407-2414. <http://amedeo.com/lit.php?id=11740191>
15. Veldkamp AI, Weverling GJ, Lange JM, et al. High exposure to nevirapine in plasma is associated with an improved virological response in HIV-1-infected individuals. *AIDS* 2001, 15: 1089-1095. <http://amedeo.com/lit.php?id=11416710>
16. Wit FW, Wood R, Horban A, et al. Prednisolone does not prevent hypersensitivity reactions in antiretroviral drug regimens containing abacavir with or without nevirapine. *AIDS* 2001, 15: 2423-2429. <http://amedeo.com/lit.php?id=11740193>

**Norvir®** vedi Ritonavir

**Rescriptor®** vedi Delavirdina

**Retrovir®** vedi Zidovudina

### **Ritonavir (RTV)**

A causa dei suoi effetti indesiderati a livello gastrointestinale, questo farmaco è difficilmente accettabile a dosaggio pieno e raramente prescritto in questa forma, mentre è invece molto utilizzato in associazione ad altri PI allo scopo di potenziarli farmacologicamente (fenomeno abitualmente denominato "boosting"). In queste condizioni infatti, sono utilizzate dosi molto più basse e gli effetti indesiderati si manifestano ad un livello tollerabile. Devono essere ben considerate le interazioni con molti altri farmaci.

**Denominazione commerciale:** Norvir®

**Formulazioni:** 100 mg capsule; 80 mg/ml soluzione orale, 240 ml

**Classe farmacologica:** inibitori delle proteasi

**Produttore:** Abbott

**Indicazione:** infezione da HIV

**Dosaggio orale:** nei rari casi in cui ritonavir venga usato come singolo PI, il dosaggio è 600 mg due volte al dì (aumentando la dose nel corso di due settimane : 300 mg due volte al dì, giorni 1-2, 400 mg due volte al dì, giorni 3-5, 500 mg due volte al dì. giorni 6-13).

L'utilizzo ottimale di ritonavir, comunque, è per il potenziamento di altri PI!

Dosaggi giornalieri di alcune associazioni :

**Saquinavir** (Fortovase® o Invirase®): 100 mg ritonavir x 2 + 1000 mg saquinavir x 2 o 400 mg ritonavir x 2 + 400 mg saquinavir x 2

**Indinavir** (Crixivan®): 100 mg ritonavir x 2 + 800 mg indinavir x 2 o 400 mg ritonavir x 2 + 400 mg indinavir x 2

**Amprenavir** (Agenerase®): 100 mg ritonavir x 2 + 600 mg

amprenavir x 2 o 200 mg ritonavir die + 1200 mg amprenavir die

*Lopinavir* (Kaletra®): combinazione preconfezionata, vedi lopinavir.

**Effetti indesiderati:** molto frequentemente ai dosaggi pieni: nausea, vomito, diarrea, cefalea, parestesie periorali e sensazione di scosse agli arti. Incremento delle transaminasi e di  $\gamma$ GT; spesso importante dislipidemia, ridotta tolleranza al glucosio e, raramente, diabete mellito. Lipodistrofia nei casi di terapia a lungo termine.

**Commenti/avvertenze:** anche ai dosaggi più bassi come quelli "boosting", ritonavir manifesta multiple importanti interazioni con altri farmaci! È infatti controindicato l'uso concomitante dei seguenti farmaci: rifampicina, amiodarone, astemizolo, bepiridil, terfenadina, encainide, flecainide, cisapride, triazolam, ergotamina, simvastatina, lovastatina, quinidina e l'erba di S. Giovanni.

La terapia con sildenafil dovrebbe essere evitata.

Particolare cautela si deve porre con i seguenti farmaci (eventualmente sarebbe utile il monitoraggio dei livelli plasmatici di ritonavir e, se possibile, dei farmaci concomitanti): metadone, immunosoppressivi (ciclosporina, tacrolimus), macrolidi (eritromicina, claritromicina), steroidi, calcioantagonisti, antidepressivi triciclici, altri antidepressivi (fluoxetina, paroxetina, sertralina), neurolettici (aloperidolo, risperidone, tioridazina), antimicotici (ketoconazolo, itraconazolo), carbamazepina, tolbutamide, rifabutina, teofillina e warfarin.

**Fonti su internet:** USA: <http://hiv.net/link.php?id=3>

## **Bibliografia**

1. Benson CA, Deeks SG, Brun SC, et al. Safety and antiviral activity at 48 weeks of lopinavir/ritonavir plus nevirapine and 2 nucleoside reverse transcriptase inhibitors in HIV type 1--infected protease inhibitor--experienced patients. *J Infect Dis* 2002, 185: 599-607. <http://amedeo.com/lit.php?id=11865416>

2. Cameron DW, Heath-Chiozzi M, Danner S, et al. Randomised placebo-controlled trial of ritonavir in advanced HIV-1 disease. *Lancet* 1998, 351:543-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=9492772>
3. Cameron DW, Japour AJ, Xu Y, et al. Ritonavir and saquinavir combination therapy for the treatment of HIV infection. *AIDS* 1999, 13: 213-24. <http://amedeo.com/lit.php?id=10202827>
4. Clarke S, Mulcahy F, Bergin C, et al. Absence of opioid withdrawal symptoms in patients receiving methadone and the protease inhibitor lopinavir-ritonavir. *Clin Infect Dis* 2002, 34: 1143-5. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=11915005>
5. Deeks SG, Grant RM, Beatty GW, et al. Activity of a ritonavir plus saquinavir-containing regimen in patients with virologic evidence of indinavir or ritonavir failure. *AIDS* 1998, 12: F97-102. <http://amedeo.com/lit.php?id=9677159>
6. Duval X, Lamotte C, Race E, et al. amprenavir inhibitory quotient and virological response in HIV-infected patients on an amprenavir-containing salvage regimen without or with ritonavir. *Antimicrob Agents Chemother* 2002, 46: 570-4. <http://amedeo.com/lit.php?id=11796381>
7. Kempf DJ, Marsh KC, Kumar G, et al. Pharmacokinetic enhancement of inhibitors of the HIV protease by coadministration with ritonavir. *Antimicrob Agents Chemother* 1997, 41:654-60. <http://amedeo.com/lit.php?id=9056009>
8. Kirk O, Mocroft A, Pradier C, et al. Clinical outcome among HIV-infected patients starting saquinavir hard gel compared to ritonavir or indinavir. *AIDS* 2001, 15: 999-1008. <http://amedeo.com/lit.php?id=11399982>
9. Moreno S, Podzamczar D, Blazquez R, et al. Treatment of tuberculosis in HIV-infected patients: safety and antiretroviral efficacy of the concomitant use of ritonavir and rifampin. *AIDS* 2001; 15: 1185-7.
10. Saah AJ, Winchell GA, Nessly ML, Seniuk MA, Rhodes RR, Deutsch PJ. Pharmacokinetic profile and tolerability of indinavir-ritonavir combinations in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 2001, 45: 2710-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=11557459>
11. Sadler BM, Piliero PJ, Preston SL, Lloyd PP, Lou Y, Stein DS. Pharmacokinetics and safety of amprenavir and ritonavir following multiple-dose, co-administration to healthy volunteers. *AIDS* 2001, 15:1009-18. <http://amedeo.com/lit.php?id=11399983>
12. Spiegel M, Schmidauer C, Kampfl A, Sarcletti M, Poewe W. Cerebral ergotism under treatment with ergotamine and ritonavir. *Neurology* 2001, 57:743-4.
13. Walmsley S, Bernstein B, King M, et al. Lopinavir-ritonavir versus nelfinavir for the initial treatment of HIV infection. *N Engl J Med*

2002, 346: 2039-46. <http://amedeo.com/lit.php?id=12087139>

14. Wensing AM, Reedijk M, Richter C, Boucher CA, Borleffs JC. Replacing ritonavir by nelfinavir or nelfinavir/saquinavir as part of HAART leads to an improvement of triglyceride levels. *AIDS* 2001, 15:2191-3.

## **Saquinavir (SQV)**

Uno dei primi PI e l'unico disponibile in due formulazioni. Per quanto riguarda la tollerabilità viene considerato relativamente "buono" (ad eccezione dei problemi che può creare a livello gastrointestinale, non determina gravi inconvenienti, almeno nel breve termine). Molto poco accettabile risulta invece il carico di capsule, quando lo stesso non viene potenziato farmacologicamente. Alla scarsa biodisponibilità, che caratterizza la formulazione Invirase® è stato ovviato con l'introduzione di Fortovase®, (che però risulta essere meno tollerato) anche se occorre dire che, in base a dati recenti, Invirase®, che era stato quasi del tutto abbandonato, potenziato con ritonavir risulta avere la medesima efficacia. Piuttosto sorprendente il fatto che Invirase® sia significativamente più costoso. La resistenza crociata con altri PI è frequente.

**Denominazione commerciale:** Fortovase®, Invirase®

**Formulazioni:** 200 mg hard-gel capsule (Invirase®); 200 mg soft gel capsule (Fortovase®)

**Classe farmacologica:** inibitori della proteasi

**Produttore:** Hoffmann-La Roche

**Indicazione:** infezione da HIV

**Dosaggio orale:** Terapia senza potenziamento (solo in casi particolari):

1200 mg tre volte al dì (6 capsule x 3). Si preferisce generalmente associarlo a ritonavir :

Fortovase® o Invirase®: 1000 mg due volte al dì con ritonavir 100 mg due volte al dì, è l'associazione ottimale; in alternativa ritonavir 400 mg due volte al dì con Fortovase® o Invirase®. 400 mg due volte al dì.

**Effetti indesiderati:** principalmente gastrointestinali: diarrea, nausea, addominalgie, meteorismo. Raramente, incremento delle transaminasi o di  $\gamma$ GT, cefalea. Come per gli altri PI, a più lungo termine, può comparire lipodistrofia, dislipidemia e ridotta tolleranza al glucosio.

**Commenti/avvertenze:** è controindicata la concomitante terapia con rifampicina, astemizolo, terfenadina, cisapride, triazolam, ergotamina, simvastatina, lovastatina, e l'erba di S. Giovanni. Se non associato ad altri PI, saquinavir deve essere preso a stomaco pieno dopo il pasto.

**Fonti su internet:** USA: <http://hiv.net/link.php?id=132>

## Bibliografia

1. Cameron DW, Japour AJ, Xu Y, et al. Ritonavir and saquinavir combination therapy for the treatment of HIV infection. *AIDS* 1999, 13: 213-24. <http://amedeo.com/lit.php?id=10202827>
2. Cohen Stuart JW, Schuurman R, Burger DM, et al. Randomized trial comparing saquinavir soft gelatin capsules versus indinavir as part of triple therapy (CHEESE study). *AIDS* 1999, 13: F53-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=10357371>
3. Deeks SG, Grant RM, Beatty GW, et al. Activity of a ritonavir plus saquinavir-containing regimen in patients with virologic evidence of indinavir or ritonavir failure. *AIDS* 1998, 12: F97-102. <http://amedeo.com/lit.php?id=9677159>
4. Gerstoft J, Dragstedt UB, Cahn P. Final analysis of a randomised trial to evaluate safety and efficacy of indinavir/ritonavir versus saquinavir/ritonavir in adult HIV-1 infection: the MaxCmin1 trial. Abstract 2853, ICAAC 2002, San Diego, USA.
5. Gisolf EH, van Heeswijk RP, Hoetelmans RW, Danner SA. Decreased exposure to saquinavir in HIV-1-infected patients after long-term antiretroviral therapy including ritonavir and saquinavir. *AIDS* 2000, 14: 801-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=10839587>
6. Kurowski M, Sternfeld T, Hill A, Moecklinghoff C. comparative pharmacokinetics and short-term safety of twice daily (bid) fosvovase/ritonavir and invirase/ritonavir. Abstract 432, 9th CROI 2002, Seattle, USA. <http://63.126.3.84/2002/Abstract/13486.htm>
7. Mitsuyasu RT, Skolnik PR, Cohen SR, et al. Activity of the soft gelatin formulation of saquinavir in combination therapy in antiretroviral-naïve patients. NV15355 Study Team. *AIDS* 1998, 12:F103-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=9708399>

8. Piscitelli SC, Burstein AH, Welden N, et al. The effect of garlic supplements on the pharmacokinetics of saquinavir. *Clin Infect Dis* 2002, 34: 234-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=11740713>
9. Stellbrink HJ, Hawkins DA, Clumeck N, et al. Randomised, multi-centre phase III study of saquinavir plus zidovudine plus zalcitabine in previously untreated or minimally pretreated hiv-infected patients. *Clin Drug Invest* 2000, 20:295-307.

## **Stavudina (d4T)**

Stavudina è un analogo timidinico come la zidovudina. Soggettivamente la tollerabilità è buona e per lungo tempo è stata considerata equivalente alla zidovudina. Le nuove linee guida, tuttavia, sono oggi più caute in relazione all'emergenza della tossicità neurologica e mitocondriale (lipoatrofia, acidosi lattica), soprattutto nei casi d'associazione con didanosina. Stanno per essere messe a disposizione le nuove formulazioni per monosomministrazione con capsule da 75 mg e 100 mg.

**Denominazione commerciale:** Zerit®

**Formulazioni:** Capsule: 15 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg;

1 mg/ml soluzione orale, 200 ml

Capsule a rilascio prolungato: 37.5 mg, 50 mg, 75 mg e 100 mg, disponibili nel 2003

**Classe farmacologica:** inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa

**Produttore:** Bristol-Myers Squibb

**Indicazione:** infezione da HIV

**Dosaggio orale :** 40 mg due volte al dì (se peso corporeo > 60 kg), o 30 mg due volte al dì (se peso corporeo < 60 kg).

In caso d'insufficienza renale:

Peso	Clearance creatinina 26-50 ml/min	Clearance creatinina inferiore a 26 ml/min (inclusi pazienti in dialisi)*
<60 kg	15 mg bid	15 mg qd
>60 kg	20 mg bid	20 mg qd

\* Emodialisi: i pazienti devono assumere d4T dopo la dialisi, e sempre allo stesso orario nei giorni in cui non viene eseguita la dialisi



**Effetti indesiderati:** neuropatia periferica, soprattutto in associazione con didanosina (fino al 24%). In molti studi è stata riscontrata una correlazione tra utilizzo di stavudina e sviluppo di lipoatrofia maggiore; superiore a quella segnalata per altri NRTI. Altri effetti indesiderati, invece, sono meno frequenti che con zidovudina: diarrea, nausea, vomito, cefalea. Molto raro, ma potenzialmente fatale è lo sviluppo di acidosi lattica, che si verifica, più frequentemente quando vi è associazione con didanosina (soprattutto in gravidanza!). Ulteriori effetti indesiderati sono: steatosi epatica e pancreatite.

**Commenti/avvertenze:** stavudina non dovrebbe essere associata a zidovudina in quanto i due farmaci hanno effetto antagonistico. Possibilmente non andrebbero associate terapie neurotossiche come per esempio zalcitabina, etambutolo, cisplatino, isoniazide, vincristina, etc.). Stavudina può essere assunta a stomaco vuoto o dopo una piccola colazione. In caso si verificano sintomi di neuropatia periferica, il farmaco dovrebbe essere sospeso.

**Fonti su internet:** USA: <http://hiv.net/link.php?id=80>

## Bibliografia

1. Joly V, Flandre P, Meiffredy V, et al. Efficacy of Zidovudine compared to Stavudine, both in combination with Lamivudine and indinavir, in HIV-infected nucleoside-experienced patients with no prior exposure to Lamivudine, *Antimicrob Agents Chemother* 2002, 46: 1906-13. <http://amedeo.com/lit.php?id=12019107>
2. Rey D, L'Heritier A, Lang JM. Severe ototoxicity in a health care worker who received postexposure prophylaxis with stavudine, lamivudine, and nevirapine after occupational exposure to HIV. *Clin Infect Dis* 2002, 34: 418-419.
3. Rongkavilit C, Thaithumyanon P, Chuenyam T, et al. Pharmacokinetics of stavudine and didanosine coadministered with nelfinavir in HIV-exposed neonates. *Antimicrob Agents Chemother* 2001, 45: 3585-90. <http://amedeo.com/lit.php?id=11709344>
4. Shalit P, Farrell P, Lindgren P. Long-term safety and efficacy of nevirapine, stavudine and lamivudine in a real-world setting. *AIDS* 2001, 15: 804-5.

5. Yogev R, Lee S, Wiznia A, et al. Stavudine, nevirapine and ritonavir in stable antiretroviral therapy- experienced children with human immunodeficiency virus infection. *Pediatr Infect Dis J* 2002, 21: 119-125. <http://amedeo.com/lit.php?id=11840078>

**Sustiva®** vedi Efavirenz

## **T-20 (Enfuvirtide)**

T-20 è il prototipo di una nuova classe di farmaci: gli inibitori dell'ingresso intracellulare del virus. Generalmente ben tollerato, necessita però di somministrazione per via sottocutanea. Diventerà importante nelle terapie di salvataggio in futuro.

**Denominazione commerciale:** *Fuzeon®*

**Formulazioni:** fiale da 90 mg; in confezione per 30 giorni di terapia, che include tutto il materiale necessario per l'iniezione. La polvere viene ricostituita con acqua sterile e poi viene iniettata per via sottocutanea.

**Classe farmacologica:** inibitori della fusione

**Produttore:** Hoffmann-La Roche

**Indicazione:** T-20, in combinazione con altri agenti antiretrovirali, è indicato per la terapia dell'infezione da HIV in pazienti pluritrattati che presentano carica virale non controllata, nonostante la terapia antiretrovirale in corso.

**Dosaggio:** 90 mg sottocute due volte al dì. Nei bambini dai 6 ai 16 anni un dosaggio di 2 mg per kg di peso (massimo 90 mg), due volte al dì ha prodotto concentrazioni plasmatiche paragonabili a quelle osservate negli adulti che ricevono invece 90 mg due volte al dì.

**Effetti indesiderati:** generalmente ben tollerato se non per l'insorgenza di reazioni al sito d'iniezione che è l'effetto indesiderato più frequente e caratteristico. In uno studio clinico di fase III, la reazione al sito d'iniezione si è verificata almeno una volta nel 98% dei pazienti. Le caratteristiche della reazione sono dolore e indurimento nella sede di iniezione, eritema, noduli e cisti, prurito ed ecchi-

mosi; in questo caso si deve cambiare sede di puntura. Reazioni d'ipersensibilità si sono verificate (<1 %) e si sono ripresentate alla riesposizione. Sintomi di reazione allergica possono comprendere rash, febbre, nausea e vomito, brivido, ipotensione, ed incremento delle transaminasi.

## **Bibliografia**

1. Clotet B, Lazzarin A, Cooper D, et al. Enfuvirtide (T-20) in combination with an optimized background (OB) regimen vs. OB alone in patients with prior experience resistance to each of the three classes of approved antiretrovirals in Europe and Australia. Abstract LbOr19A. XIV International AIDS Conference 2002, Barcelona, Spain.
2. Henry K, Lalezari J, O'Hearn M, et al. Enfuvirtide (T-20) in combination with an optimized background (OB) regimen vs. OB alone in patients with prior experience resistance to each of the three classes of approved antiretrovirals in North America and Brazil. Abstract LbOr19B, XIV International AIDS Conference 2002, Barcelona, Spain.
3. Kilby JM, Hopkins S, Venetta TM, et al. Potent suppression of HIV-1 replication in humans by T-20, a peptide inhibitor of gp41-mediated virus entry. *Nat Med.* 1998, 4:1302-1307. <http://amedeo.com/lit.php?id=9809555>
4. Kilby JM, Lalezari JP, Eron JJ, et al. The safety, plasma pharmacokinetics, and antiviral activity of subcutaneous enfuvirtide (T-20), a peptide inhibitor of gp41-mediated virus fusion, in HIV-infected adults. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2002, 18:685-93. <http://amedeo.com/lit.php?id=12167274>
5. Lalezari J, Cohen C, Eron J, and the T20-205 study group. Forty eight week analysis of patients receiving T-20 as a component of multidrug salvage therapy. Abstract LbPp116, XIII International AIDS Conference 2000, Durban, South Africa.
6. Lalezari J, DeJesus E, Northfelt D, et al. A week 48 assessment of a randomized, controlled, open-label phase II trial (T20-206) evaluating 3 doses of T-20 in PI-experienced, NNRTI-naïve patients infected with HIV1. Abstract 418, 9th CROI 2002, Seattle, USA. <http://63.126.3.84/2002/Abstract/13592.htm>
7. Lalezari JP, Henry K, O'Hearn M, et al. Enfuvirtide, an HIV-1 Fusion Inhibitor, for Drug-Resistant HIV Infection in North and South America. *N Engl J Med* 2003; published at [www.nejm.org](http://www.nejm.org) on Mar 13, 2003. Full-text article: <http://hiv.net/link.php?id=215>

## **Tenofovir (TDF)**

Tenofovir DF è il profarmaco dell'analogo nucleotidico tenofovir, ed ha una buona biodisponibilità per via orale. È efficace anche nei confronti del virus dell'epatite B. Tenofovir, in base ai dati disponibili, ha una buona tollerabilità.

**Denominazione commerciale:** Viread®

**Formulazioni:** 300 mg compresse

**Classe farmacologica:** inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa.

**Produttore:** Gilead

**Indicazioni:** infezione da HIV in pazienti pretrattati (l'approvazione per l'utilizzo in prima linea è attesa per il 2003)

**Dosaggio orale:** 300 mg al dì, con il pasto.

**Effetti indesiderati:** generalmente ben tollerato. In parecchi studi gli effetti indesiderati sono paragonabili a quelli che si verificano nel braccio placebo. Rari l'incremento degli indici di funzionalità epatica e la leucopenia. Non è ancora noto se, nel lungo periodo, possa determinare alterazioni della densità ossea. Studi su animali hanno documentato un effetto sulla mineralizzazione ossea, a dosi 30 volte superiori a quella terapeutica. Diversamente da ciò che si è verificato con adefovir, non vi sono particolari problemi di nefrotossicità; tuttavia, non vi sono, per ora, dati a lungo tempo.

**Commenti Avvertenze:** tenofovir non dovrebbe essere prescritto a pazienti con clearance della creatinina clearance < 60 ml/min. In caso di danno renale lieve, gli indici di funzionalità renale andrebbero controllati mensilmente. La terapia con tenofovir ed altri farmaci eliminati per secrezione tubulare attiva potrebbe dar luogo a incremento delle concentrazioni di entrambi i farmaci (per esempio, cidofovir, aciclovir, valaciclovir, ganciclovir, valganciclovir). La concomitante terapia con tenofovir e didanosina potrebbe aumentare la C<sub>max</sub> la AUC di dida-

nosina del 28% e del 44% rispettivamente. Anche se finora i dati non hanno evidenziato un aumento degli effetti collaterali della didanosina si raccomanda di ridurre il dosaggio di ddl a 250 mg al dì. Tenofovir dovrebbe essere preso due ore prima o un'ora dopo l'assunzione di didanosina. Studi controllati in merito al suo utilizzo in gravidanza non sono ancora disponibili. Nel modello animale (scimmia), tenofovir si è dimostrato efficace nella profilassi della trasmissione maternofetale, ma ha anche causato alterazioni della crescita.

**Fonti su internet:** USA: <http://hiv.net/link.php?id=134>

## **Bibliografia**

1. Barditch-Crovo P, Deeks SG, Collier A, et al. Phase I/II trial of the pharmacokinetics, safety, and antiretroviral activity of tenofovir disoproxil fumarate in HIV-infected adults. *Antimicrob Agents Chemother* 2001, 45:2733-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=11557462>
2. Birkus G, Hitchcock JM, Cihlaret T. Mitochondrial toxicity of nrtis: in vitro assessment and comparison with tenofovir. Abstract 708, 9th CROI 2002, Seattle, USA. <http://63.126.3.84/2002/Abstract/13560.htm>
3. Bochet M, Tubiana R, Benhamou Y, et al. Tenofovir disoproxil fumarate suppresses lamivudine resistant HBV-replication in patients coinfecting with HIV/HBV. Abstract 675, 9th CROI 2002, Seattle, USA. <http://www.retroconference.org/2002/Abstract/13910.htm>
4. Margot NA, Johnson A, Cheng A, et al. Final 48-week genotypic and phenotypic analyses of study 907: tenofovir df (tdf) added to stable background regimens. Abstract 414, 9th CROI 2002, Seattle, USA. <http://63.126.3.84/2002/Abstract/13677.htm>
5. Miller MD, Margot NA, Hertogs K, Larder B, Miller V. Antiviral activity of tenofovir (PMPA) against nucleoside-resistant clinical HIV samples. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 2001, 20:1025-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=11562951>
6. Miller MD, Margot MA, Lu B. Effect of baseline nucleoside-associated resistance on response to tenofovir df (tdf) therapy: integrated analyses of studies 902 and 907. Abstract 43, 9th CROI 2002, Seattle, USA. <http://63.126.3.84/2002/Abstract/13490.htm>
7. Schooley RT, Ruane P, Myers RA, et al. Tenofovir DF in antiretroviral-experienced patients: results from a 48-week, randomized, double-blind study. *AIDS* 2002, 16:1257-63. <http://amedeo.com/lit.php?id=12045491>

8. Staszewski S, Gallant J, Pozniak AL, et al. Efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate versus stavudine when used in combination with lamivudine and efavirenz in HIV-1 infected patients naive to antiretroviral therapy: 48-week interim results. Abstract LB17, XIV International AIDS Conference 2002, Barcelona, Spain.

## ***Tipranavir***

Tipranavir è il primo PI non peptidico ed è caratterizzato da buona efficacia nei confronti di virus con mutazioni di resistenza agli altri PI. La sua biodisponibilità orale è bassa per cui è necessario associarlo a ritonavir per ottenere un potenziamento farmacologico. Tipranavir è ancora in fase di studio clinico.

**Classe farmacologica:** inibitore delle proteasi non peptidico

**Produttore:** Boehringer-Ingelheim

**Indicazione:** infezione da HIV

**Dosaggio orale:** Tipranavir è testato attualmente in studi di fase III al dosaggio di 500 mg due volte al dì più ritonavir 200 mg due volte al dì.

**Effetti indesiderati:** diarrea, vomito, cefalea, dolori addominali. Raramente si manifestano: capogiri, stanchezza ed incremento degli indici di citolisi epatica.

**Commenti/avvertenze:** è controindicata la concomitante terapia con rifampicina e delavirdina. Gli anticiduri riducono i livelli ematici di tipranavir del 30 %.

## ***Bibliografia***

1. Larder BA, Hertogs K, Bloor S, et al. Tipranavir inhibits broadly protease inhibitor-resistant HIV-1 clinical samples. AIDS 2000, 14:1943-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=10997398>
2. McCallister S, Sabo J, Galitz L, Mayers D. An open-label steady state investigation of the pharmacokinetics of tipranavir and ritonavir and their effects on cytochrome P-450 (3A4) activity in normal healthy volunteers (BI 1182.5). Abstract 434, 9th CROI 2002, Seattle, USA. <http://63.126.3.84/2002/Abstract/13434.htm>
3. Rusconi S, La Seta Catamancio S, Citterio P, et al. Susceptibility to PNU140690 (tipranavir) of HIV type 1 isolates derived from patients with multidrug resistance to other protease inhibitors.

Antimicrob Agents Chemotherapy 2000, 44:1328-32.

<http://amedeo.com/lit.php?id=10770770>

4. Schwartz R, Kazanjian P, Slater L. Resistance to tipranavir is uncommon in a randomized trial of tipranavir/ritonavir in multiple PI-failure patients (BI 1182.2). Abstract 562, 9th CROI 2002, Seattle, USA. <http://63.126.3.84/2002/Abstract/13757.htm>
5. Wang Y, Daenzer W, Wood R, et al. The safety, efficacy and viral dynamics analysis of tipranavir, a new-generation PI, in a phase II study in antiretroviral-naive HIV-1-infected patients. Abstract 673, 7th CROI, San Francisco, USA. <http://www.retroconference.org/2000/abstracts/673.htm>

## **Trizivir®**

Questa tripla combinazione ha permesso una notevole riduzione del numero di pillole da assumere.

Attualmente, costituisce la più semplice triplice terapia disponibile. Vedere anche la trattazione delle singole molecole costituenti: zidovudina, lamivudina ed abacavir.

**Formulazioni:** compresse contenenti ciascuna : 150 mg di lamivudina , 300 mg di zidovudina e 300 mg di abacavir.

**Classe farmacologica:** inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa

**Produttore:** GlaxoSmithKline

**Indicazione:** infezione da HIV

**Dosaggio orale:** 1 compressa due volte al dì. In caso di insufficienza renale (clearance della creatinina < 50 ml/min), devono essere somministrati i singoli farmaci con i dosaggi di lamivudina e zidovudina appropriatamente aggiustati.

**Effetti indesiderati:** prevalentemente di tipo gastrointestinale (vedere la trattazione dei singoli farmaci); per la reazione da ipersensibilizzazione vedere la trattazione di abacavir. Da tenere in considerazione un possibile effetto additivo sulla tossicità mitocondriale.

**Commenti/avvertenze:** monitorare adeguatamente il paziente per la possibilità d'insorgenza di reazione da ipersensibilità ad abacavir. Vedere la trattazione dei singoli farmaci.

**Fonti su internet** : USA: <http://hiv.net/link.php?id=51>

## **Bibliografia**

1. Kirkland LR, Fischl MA, Tashima KT, et al. Response to lamivudine-zidovudine plus abacavir twice daily in antiretroviral-naïve, incarcerated patients with HIV infection taking directly observed treatment. *Clin Infect Dis* 2002, 34: 511-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=11797179>
2. Opravil M, Hirschel B, Lazzarin A, et al. A randomized trial of simplified maintenance therapy with abacavir, lamivudine, and zidovudine in HIV infection. *J Infect Dis* 2002, 185: 1251-60. <http://amedeo.com/lit.php?id=12001042>
3. Staszewski I S, Keiser P, Montaner J, et al. Abacavir-lamivudine-zidovudine vs indinavir-lamivudine-zidovudine in antiretroviral-naïve HIV-infected adults: A randomized equivalence trial. *JAMA* 2001, 285: 1155-63. <http://amedeo.com/lit.php?id=11231744>
4. Vibhagool A, Cahn P, Schechter M, et al. Abacavir/Combivir (ABC/COM) is comparable to Indinavir/Combivir in HIV-1-infected antiretroviral therapy naïve adults: preliminary results of a 48-week open label study (CNA3014). Abstract 63, 1st IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment 2001, Buenos Aires, Argentina.

**Videx®** vedi Didanosina

**Viracept®** vedi Nelfinavir

**Viramune®** vedi Nevirapina

**Viread®** vedi Tenofovir

**Zerit®** vedi Stavudina

**Ziagen®** vedi Abacavir

## **Zalcitabina (ddC)**

E' stata uno dei primi farmaci antiretrovirali. Attualmente è di assai limitato utilizzo, sia per la scarsa maneggevolezza di dosaggio, che per la neurotossicità e la resistenza crociata con didanosina. Probabilmente è meno potente di didanosina e di stavudina.

**Denominazione commerciale:** *Hivid®*



**Formulazioni:** 0.375 mg compresse; 0.75 mg compresse

**Classe farmacologica:** inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa

**Produttore:** Hoffmann-La Roche

**Indicazione:** infezione da HIV

**Dosaggio orale:** 0,75 mg tre volte al dì. In caso di insufficienza renale è necessario un aggiustamento posologico: con clearance creatinina da 40 a 10 ml/min 0,75 mg due volte al dì, con CrCl < 10 ml/min 0,75 mg die.

**Effetti indesiderati:** neuropatia periferica (fino al 30%), stomatite con ulcerazioni orali (fino al 4%), pancreatite (<1%). Raramente rash, acidosi lattica, steatosi epatica.

**Commenti/avvertenze:** zalcitabina è controindicata in pazienti con storia di polineuropatia. Utilizzare con cautela in pazienti con precedenti episodi di pancreatite.

Zalcitabina non dovrebbe essere somministrata in concomitanza ad altri farmaci neurotossici: etambutolo, cisplatino, disulfiram, etionamide, isoniazide, vincristina.

Non è raccomandata l'associazione con didanosina e con stavudina in quanto vi sono dati molto limitati per ciò che concerne la resistenza crociata. L'associazione con zidovudina è preferibile.

**Fonti su internet:** USA: <http://hiv.net/link.php?id=84>

## **Bibliografia**

1. Adkins JC, Peters DH, Faulds D. Zalcitabine. An update of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and clinical efficacy in the management of HIV infection. *Drugs* 1997; 53: 1054-80. <http://amedeo.com/lit.php?id=9179531>

## **Zidovudina (AZT)**

È il farmaco antiretrovirale più vecchio e più studiato. Rimasto per qualche tempo in ombra a causa dei suoi effetti indesiderati a livello gastrointestinale e midollare, rimane ancora oggi un importante componente di molti schemi HAART ; in particolare ha una buona pene-

trazione nel SNC e una tossicità mitocondriale relativamente contenuta (buona tollerabilità a lungo termine!).

**Denominazione commerciale:**

*Retrovir*<sup>®</sup>, *Combivir*<sup>®</sup>, *Trizivir*<sup>®</sup>

**Formulazioni:** *Retrovir*<sup>®</sup>: 100 mg capsule, 250 mg capsule, 300 mg compresse; 10 mg/ml sciroppo, 240 ml; 20 ml fiale per uso endovenoso, 10 mg/ml

*Combivir*<sup>®</sup>: compresse contenenti 300 mg zidovudina e 150 mg lamivudina

*Trizivir*<sup>®</sup>: compresse contenenti 300 mg zidovudina, 150 mg lamivudina e 300 mg abacavir.

**Classe farmacologica:** inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa.

**Produttore:** GlaxoSmithKline

**Indicazione:** infezione da HIV . Prevenzione della trasmissione materno-fetale di HIV.

**Dosaggio:** 250 mg due volte al dì oppure 200 mg tre volte al dì. In *Combivir*<sup>®</sup> e *Trizivir*<sup>®</sup> 300 mg due volte al dì.

Clearance creatinine <20 ml/min: 300 mg due volte al dì o 400 mg die. Emodialisi: 300 mg die. Insufficienza epatica: 100 mg tre volte al dì.

**Effetti indesiderati:** nausea, vomito, disturbi addominali, cefalea, mialgia, capogiri. Anemia macrocitica (VGM quasi sempre elevato), raramente neutropenia. Si possono verificare anche incrementi di LDH, CPK e transaminasi. Rari gli episodi di acidosi lattica.

**Commenti/avvertenze:** da non associare a stavudina! Può manifestarsi un'aumentata mielotossicità quando viene assunto in concomitanza ad altri farmaci mielosoppressivi, soprattutto ganciclovir, ma anche cotrimoxazolo, dapsona, etoposide, pirimetamina, interferone, daunorubicina, vinblastina, vincristina, sulfadiazina, amfotericina B e ribavirina. La ribavirina antagonizza l'attività antivirale di zidovudina *in vitro*, pertanto dovrebbe essere evitata la loro concomitante assunzione.

Inizialmente è necessario un monitoraggio mensile del-

l'emocromo, transaminasi, CPK e bilirubina. I disturbi gastrointestinali possono essere corretti con sintomatici e solitamente regrediscono dopo qualche settimana. L'anemia può manifestarsi anche dopo mesi di terapia. Zidovudina dovrebbe essere sempre inclusa nello schema di profilassi della trasmissione materno-fetale!

**Fonti su internet:** USA:

*Retrovir*<sup>®</sup> tablets: <http://hiv.net/link.php?id=66>

*Retrovir*<sup>®</sup> IV infusion: <http://hiv.net/link.php?id=67>

*Combivir*<sup>®</sup>: <http://hiv.net/link.php?id=68>

*Trizivir*<sup>®</sup>: <http://hiv.net/link.php?id=69>

## Bibliografia

1. Blower S. Transmission of zidovudine resistant strains of HIV-1: the first wave. *AIDS* 2001, 15: 2317-8.
2. Burger DM, Meenhorst PL, Koks CHW, Beijnen JH. Drug interactions with Zidovudine. *AIDS* 1993, 7:445-60.
3. Conway B, Wainberg MA, Hall D, et al. Development of drug resistance in patients receiving combinations of zidovudine, didanosine and nevirapine. *AIDS* 2001, 15:1269-74. <http://amedeo.com/lit.php?id=11426071>
4. Dabis F, Elenga N, Meda N, et al. 18-Month mortality and perinatal exposure to zidovudine in West Africa. *AIDS* 2001, 15: 771-779. <http://amedeo.com/lit.php?id=11371692>
5. Ekpini RA, Nkengasong JN, Sibailly T, et al. Changes in plasma HIV-1-RNA viral load and CD4 cell counts, and lack of zidovudine resistance among pregnant women receiving short-course zidovudine. *AIDS* 2002, 16: 625-30. <http://amedeo.com/lit.php?id=11873007>
6. Fischl MA: The efficacy of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. A double-blind, placebo-con-trolled trial. *N Engl J Med* 1987, 317:185 -91. <http://amedeo.com/lit.php?id=3299089>
7. Gulick RM, Mellors JW, Havlir D, et al. Treatment with indinavir, zidovudine, and lamivudine in adults with HIV infection and prior antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 1997, 337:734-9.
8. Hester EK, Peacock JE Jr. Profound and unanticipated anemia with lamivudine-zidovudine combination therapy in zidovudine-experienced patients with HIV infection. *AIDS* 1998, 12:439-40.

9. Kirkland LR, Fischl MA, Tashima KT, et al. Response to lamivudine/zidovudine plus abacavir twice daily in antiretroviral-naïve, incarcerated patients with HIV Infection taking directly observed treatment. *Clin Infect Dis* 2002, 34: 511-8.  
<http://amedeo.com/lit.php?id=11797179>
10. Leroy V, Karon JM, Alioum A, et al. Twenty-four month efficacy of a maternal short-course zidovudine regimen to prevent mother-to-child transmission of HIV-1 in West Africa. *AIDS* 2002, 16: 631-41. <http://amedeo.com/lit.php?id=11873008>
11. Mandelbrot L, Landreau-Mascaro A, Rekeciewicz C, et al. Lamivudine/zidovudine combination for prevention of maternal-infant transmission of HIV-1. *JAMA* 2001, 285: 2083-93.  
<http://amedeo.com/lit.php?id=11311097>
12. Pellegrin I, Garrigue I, Caumont A, et al. Persistence of zidovudine resistance mutations in HIV-1 isolates from patients removed from zidovudine therapy for at least 3 years and switched to a stavudine-containing regimen. *AIDS* 2001, 15: 1071-3.
13. Songok EM, Kakimoto K, Genga I, et al. Prenatal short-course zidovudine reduces mortality in children born to HIV-positive mothers in rural Kenya. *J Infect Dis* 2001, 183: 1540-2.

## ***Autori***

### **Marcus Altfeld, M.D.**

Partners AIDS Research Center  
Massachusetts General Hospital  
Bldg. 149, 13th Street, 5th floor  
Charlestown, MA 02129  
USA  
Tel 617-724-2461  
Fax 617-726-5411

### **Georg Behrens, M.D.**

Immunology Division  
Walter And Eliza Hall Institute of Medical Research  
PO Royal Melbourne Hospital  
Parkville, 3050, Victoria  
Australia  
Fax 61-3-9347-0852  
behrens@wehi.edu.au

### **Mario Ostrowski, M.D.**

Clinical Sciences Division  
University of Toronto  
Medical Sciences Building, Rm 6271  
1 King's College Circle  
Toronto, ON M5S 1A8  
Canada  
Tel 416-946-5805  
Fax 416-978-8765  
E-mail m.ostrowski@utoronto.ca

**Autori**

**Andrea Rubbert, M.D.**

Medizinische Klinik I  
Universitätsklinik Köln  
Joseph-Stelzmann Str 9  
50924 Köln  
Germany  
Tel +49 221-478-5623  
Fax +49 221-478-6459

**Christiane Schieferstein, M.D.**

Medizinische Klinik II  
Uniklinikum Frankfurt  
Theodor-Stern-Kai 7  
60590 Frankfurt am Main  
Germany  
Tel +49 69-6301-0  
schieferstein@wildmail.com

**Reinhold E. Schmidt, M.D., Ph.D.**

Abteilung Klinische Immunologie  
Zentrum Innere Medizin der  
Medizinischen Hochschule Hannover  
Carl-Neuberg-Strasse 1  
30625 Hannover  
Germany  
Tel +49 511-532-6656  
Fax +49 511-532-9067  
Schmidt.Reinhold.Ernst@MH-Hannover.de

**Bruce D. Walker, M.D., Ph.D.**

Partners AIDS Research Center  
Massachusetts General Hospital  
Bldg. 149, 13th Street, 5th floor  
Charlestown, MA 02129  
USA

Tel 001 617-724-8332

Fax 001 617-726-4691

[bwalker@helix.mgh.harvard.edu](mailto:bwalker@helix.mgh.harvard.edu)

**Eva Wolf, Dipl. Phys. Univ., M.P.H.**

MUC Research GmbH  
Karlsplatz 8  
80335 München  
Germany

Tel +49 89-558 70 30

Fax +49 89-550 39 41

