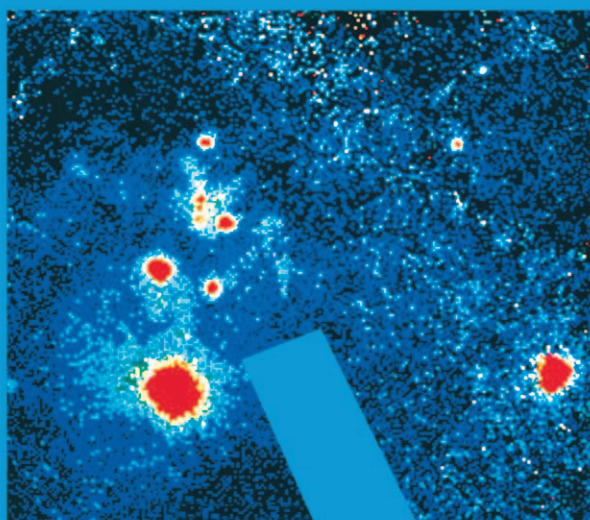




PROBLEMATICHE EMERGENTI DI GESTIONE CLINICA

QUADERNO IN N° 1 COINFEZIONE

COINFEZIONE HIV-EPATITE E MONITORAGGIO TERAPEUTICO DEGLI ARV



IN COLLABORAZIONE CON
R. Bruno
G. Di Perri

- **Coinfezione HIV-epatite e farmaci antiretrovirali**
- **Monitoraggio terapeutico dei farmaci antiretrovirali**

PAG 3

PAG 16

DIRETTORE

Mauro Moroni

Cattedra di Malattie Infettive e Tropicali, Università degli Studi, Milano

FACULTY

Raffaele Bruno

Divisione di Malattie Infettive Tropicali, IRCCS San Matteo, Pavia

Giovanni Di Perri

Clinica di Malattie Infettive, Università di Torino

Introduzione

La gestione clinica dei soggetti co-infetti con virus HIV e virus dell'Epatite è complessa e molteplice. Esiste una stretta interconnessione fra i differenti virus: condividono, infatti, le stesse vie di trasmissione. La replicazione virale HCV è più rapida in pazienti HIV+, poiché la funzione immunitaria è alterata. Le proteine virali HCV alterano la risposta immunitaria ad HIV.

La presenza persistente di virus B causa una cronica immuno-attivazione che può condurre ad una incrementata replicazione del virus HIV. Ciò provocherebbe una più rapida progressione della malattia da HIV [98].

Si stima che in Italia ci siano circa sessantamila co-infetti HIV/HCV, circa diecimila HIV/HBV e circa novemila HIV/HBV/HCV.

La prevalenza della positività HBsAg è circa 5-8 % tra i pazienti HIV positivi [99].

Se si analizzano i dati sulla storia naturale dei soggetti co-infetti, si può concludere che l'infezione da HIV determina un tasso elevato di cirrosi scompensata ed un'accelerazione della progressione della fibrosi indotta da HBV, HCV ed altri virus epatici. Il rischio di end-stage liver disease e di mortalità per causa epatica in pazienti con HIV/HBV sembra essere aumentato proprio dalla co-infezione [100].

Tale quadro pone oggi il problema di individuare nei pazienti co-infetti approcci che possano limitare la progressione della patologia. Non si tratta soltanto di lettura ed interpretazione di dati clinici, ma anche di buona pratica clinica. Nel paziente co-infetto HIV-epatite è cruciale una giusta valutazione di tempi, modalità e caratteristiche della terapia.

Coinfezione HIV-epatite e farmaci antiretrovirali

RAFFAELE BRUNO

DIVISIONE DI MALATTIE INFETTIVE TROPICALI,
IRCCS SAN MATTEO, PAVIA

La terapia antiretrovirale altamente attiva (Highly active antiretroviral therapy, HAART), che comprende combinazioni di farmaci appartenenti alle classi Inibitori della Trascrittasi Inversa (reverse transcriptase inhibitors, RTI) e Inibitori della Proteasi (protease inhibitors, PI) ha ridotto in maniera significativa la morbilità e la mortalità dei pazienti con infezione da virus della Immunodeficienza Umana di tipo 1 (human immunodeficiency virus HIV-1) ed è considerata ad oggi lo standard of care per la cura di questa malattia [1-3]. La HAART permette una notevole riduzione della quantità di virus circolante, ossia una riduzione della carica virale (HIV RNA plasmatico), un incremento della conta dei CD4 T-cell, ed un recupero della immunità specifica [4,5]. Una importante limitazione a questo approccio terapeutico è la potenziale tossicità dei farmaci che compongono il regime HAART, tossicità che può esitare in una ridotta aderenza (compliance) del paziente alla terapia. E' infatti noto come l'aderenza sia un parametro molto importante nell'ottica di limitare la comparsa di ceppi virali resistenti, ed assicurare in ultima analisi una prolungata soppressione virale.

E' ormai documentato come l'aumento dei valori degli enzimi epatici sia un effetto collaterale della maggior parte dei farmaci antiretrovirali [6,7]. L'epatotossicità severa nei pazienti HIV positivi in terapia con HAART è una ragione frequente di interruzione terapeutica [8]. Il rischio di comparsa di tossicità epatica in pazienti in terapia HAART varia dal 2% al 14% se si considera l'intera popolazione

trattata [9,10].

La classe degli Inibitori della Proteasi è stata particolarmente associata alla comparsa di tossicità epatica in alcuni soggetti [10-24]. Il rischio di epatotossicità è aumentato significativamente nei pazienti HIV-positivi co-infetti con virus dell'epatite virale, in particolare quei pazienti in terapia con HAART comprendenti nevirapina e PI [10-13,25-30]. Il ruolo della co-infezione da virus dell'Epatite C (HCV) e dell'Epatite B (HBV) nella comparsa di epatotossicità da farmaci in pazienti HIV-1-positivi è notevolmente rilevante, dal momento che i pazienti con infezione da HIV-1 sono comunemente affetti anche da infezione da HCV e/o HBV [31-35]. I virus HIV-1, HCV ed HBV condividono infatti simili vie di trasmissione [36-37].

Vengono qui presentati alcuni dati di studi clinici

LA TERAPIA
ANTIRETROVIRALE
LONG TERM SI ASSOCIA
AD EFFETTI COLLATERALI
E PROGRESSIVA PERDITA
DI ADERENZA IN MOLTI
PAZIENTI

prospettici e retrospettivi, che hanno valutato il ruolo dei regimi HAART contenenti PI nel determinare tossicità epatica in pazienti HIV positivi in terapia antiretrovirale [11-13,18,28,29].

Tali evidenze suggeriscono come l'epatotossicità sia un effetto collaterale significativo della terapia HAART contenente Inibitori della proteasi, con un potenziale di rischio che varia fra i PI attualmente in commercio.

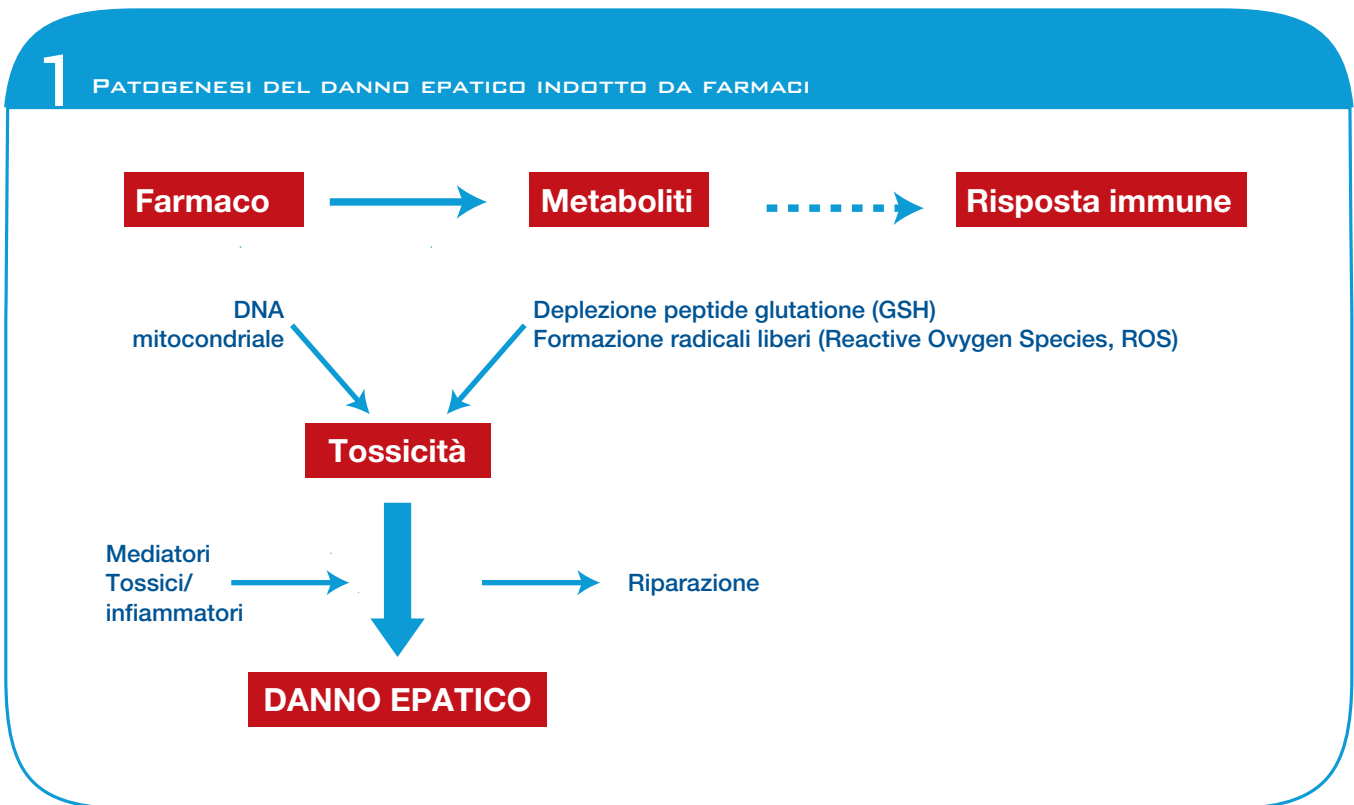
E' importante notare come, ad oggi, i dati a lungo termine riguardano l'associazione PI con Inibitori Nucleosici della Tracrittasi Inversa (NRTI), con pochi o nessun dato disaggregato sui PI senza NRTI. Questa è sicuramente una limitazione, in quanto la presenza di NRTI è un confondente laddove i farmaci NRTI stessi giocano sicuramente un ruolo nel determinare l'epatotossicità.

Altri possibili confondenti nel determinare l'epatossicità delle terapie HAART contenenti PI nei pazienti HIV-positivi sono la presenza di co-infezione, la tossicodipendenza e l'abuso di alcool. E' bene perciò considerare queste informazioni nel momento in cui si disegnano algoritmi terapeutici di gestione del paziente HIV positivo.

L'EPATOSSICITÀ,
MISURATA COME
AUMENTO DI ALT
E AST, COMPARE
PIÙ FREQUENTEMENTE
NEI PAZIENTI COINFETTI

Epatossicità: dati di incidenza

In tutti gli studi citati, l'epatotossicità è stata misurata come aumento delle AST (aspartato aminotransferasi) e/o delle ALT (alanino aminotransferasi); in alcuni studi prospettici è stato valutata anche la gamma-glutamil transferasi [13]. In tutti gli studi è stata osservata una epatotossicità severa, definita come aumento delle aminotransaminasi >5



o >10 volte del valore superiore di normalità (Upper Level of Normalità, ULN). Una severa epatotossicità è comparsa più frequentemente nei pazienti co-infetti con virus dell'epatite rispetto ai pazienti non co-infetti. Nei lavori rispettivamente di Sulkowski et al [18] ed Aceti et al, un numero di 83 (53,9%) e 38 pazienti (4,8%) sono stati colpiti da epatotossicità severa nella popolazione dei co-infetti rispetto a 56 (38,9%) e 6 pazienti (1,1%) nella popolazione non co-infetta. Nel lavoro di Sulkowsky et al [19], il 63% dei casi di epatotossicità era relativo ai pazienti co-infetti con virus HCV. In uno studio retrospettivo di Núñez e coll [29] in 10/96 (10%) dei pazienti in terapia con PI è stata rilevata una severa epatotossicità, e nel 9% di quelli che ricevevano PI e NNRTI. Nel lavoro di Gonzales-Requena [39] l'incidenza cumulativa di tossicità epatica severa legata all'utilizzo di lopinavir (LPV)/ritonavir(r) dopo 12 mesi era del 4% (4/99) e tutti i casi di tossicità epatica sono stati registrati in pazienti co-infetti con HCV, e tutti presentavano aumento enzimi epatici al basale. Tra i pazienti HCV positivi, l'incidenza cumulata di tossicità epatica associata a LPV è stata del 8% (4/51), significativamente più alta ($p=0,027$) rispetto a quella rilevata nei pazienti non co-infetti con HCV. In ogni caso, non è stata rilevata una associazione fra livelli plasmatici di LPV ed epatotossicità.

Fattori di rischio

Una revisione sistematica della letteratura supporta l'ipotesi di un aumentato rischio di epatotossicità associata con la presenza di co-infezione HCV e/o HBV (**tabella 1**). Sulkowski e coll [18] riportano una percentuale di epatotossicità severa in 83/154 pazienti co-infetti (46,6%), mentre nei non co-infetti tale proporzione è uguale a 56/144 (38,9%) ($P = 0,009$). Aceti e coll [12] registrano epatotossicità in 117/785 pazienti co-infetti (14,9%) versus una proporzione di 30/540 (5,6%) nei pazienti non co-infetti dopo 6 mesi di terapia, mentre la stessa epatotossicità è stata rilevata dopo 12 mesi di terapia in 90/604 (14,9%) dei pazienti co-infetti versus 27/604 (4,5%) dei soggetti senza co-infezione ($P < 0,0001$ sia a 6 che a 12 mesi). Lo studio retrospettivo di Núñez e coll [29] ha identificato la coinfezione con HCV (risk ratio=3,99; intervalli di confidenza (IC) 95%, 1,32-12,09; $P = 0,014$) come uno dei principali fattori predittivi di danno epatico. Nell'analisi

multivariata condotta da Savés et al [26], la presenza di co-infezione da HBV (hazard ratio=3,0; Intervalli di confidenza (IC) 95%=1,4-6,2) e co-infezione da HCV (hazard ratio=3,2; Intervalli di confidenza 95%= 1,7-6,2), così come episodi di citolisi epatica in anamnesi (hazard ratio=2,3; Intervalli di confidenza (IC) 95%=1,2-4,4) e livelli basali di ALT (hazard ratio=2,4, Intervalli di confidenza 95%=1,2-4,8, per valori uguali a 51-100 IU/L, e hazard ratio=3,3, Intervalli di confidenza 95%=1,4-7,4 per valori uguali a 101-200 IU/L) erano associati in maniera significativa alla comparsa di citolisi epatica severa.

Rodriguez-Rosado e coll [10], allo stesso modo, rilevano come l'infezione da HCV sia un predittore indipendente di epatotossicità con livelli di transaminasi aumentati più di due volte in 16/76 pazienti (21,1%) con epatite cronica C versus un rapporto di 4/54 (7,4%) in soggetti senza infezione cronica da HCV ($P = 0,03$).

Analogamente, in uno studio su 560 soggetti HIV-1-positivi in terapia HAART, la presenza di epatite cronica HCV ed HBV è stata identificata come fattori di rischio indipendente per la comparsa di aumento dei livelli di transaminasi di grado 4 (AST o ALT ≥ 10 volte il limite superiore di normalità (upper limit of normal, ULN ed un incremento assoluto di livelli di trasaminasi > 200 IU/mL).

Gli hazard ratios in questo studio sono stati 9,2 e 5,0, rispettivamente [40]. Nel lavoro di Meraviglia et al [38], 58 dei 71 pazienti con un aumento degli enzimi epatici presentavano una co-infezione HCV e/o HBV.

Di contro, lo studio di Bonfanti e coll [13] non ha

POSSIBILI CONFONDENTI
NEL DETERMINARE
L'EPATOTOSSICITÀ
DELLA HAART SONO
LA TOSSICODIPENDENZA
E L'ALCOL

1

COMPARSA DI EPATOTOSSICITÀ IN PAZIENTI HIV-POSITIVI IN TERAPIA

	incidenza di epatotossicità						
	den Brinker[28]	Sulkowski[18]	Monforte[11]	Bonfanti[13]	Aceti[12]	Saves[26]	Sulkowski[19]
Epatotossicità totale	70 (17.8%)	139 (46.6%)	61 (4.9%)	(5.8 [5.7-5.9])	147 (11.1%)	N/A	N/A
Con coinfezione	13 (44.8%)	83 (53.9%)	46 (8.6%)		117 (14.9%) P < 0.0001		65%
	19 (33.3%)		5 (11.1%)		90 (14.9%) P < 0.0001		
			47 (4.5%)		54 (18.7%) P < 0.0001		
Senza coinfezione	38 (12.4)	56 (38.9%) P = 0.009 ^h	3 (6.5%)		30 (5.6%)		35%
					24 (6.2%)		
					5 (3.0%)		
Epatotossicità severa	N/A	139 (46.6%)	61 (4.9%)	(2.7 [2.6-2.8])	44 (3.2%)	23 (2.2)	148 (12.7%)
Con coinfezione		83 (53.9%)	46 (8.6%)		38 (4.8%) P < 0.0001	21 (91.3%)	
			5 (11.1%)		27 (4.5%) P < 0.0001		
			47 (4.5%)		17 (5.9%) P < 0.0001		
Senza coinfezione		56 (38.9%)	3 (6.5%)		6 (1.1%)	2 (8.7%)	
					1 (0.2%)		
					0 (0%)		
Epatotossicità lieve	N/A				103 (7.8%)	N/A	N/A
Con coinfezione					79 (10.1%) P < 0.0001		
					63 (10.4%) P = 0.01		
					37 (12.8%) P < 0.0002		
Senza coinfezione					24 (4.5%)		
					23 (5.7%)		
					5 (3.0%)		

rilevato una correlazione statisticamente significativa (P=0,06) tra epatotossicità e positività HBV, quest'ultima misurata come presenza di HbsAg, non rilevando un ulteriore impatto della co-infezione con HBV/HCV sulla epatotossicità. Comunque i ricercatori hanno riferito che la presenza di aumentata citolisi all'inizio dello studio, misurata in termini di incremento dei valori di trasaminasi al basale, era correlata in maniera significativa con lo svilup-

po di epatotossicità (rate ratio=2,6; P < 0,001) e con la positività al test per rilevare anticorpi HCV (rate ratio=2,5; P < 0,001). Nella analisi univariata di Núñez e coll [29], la coinfezione da HBV non ha dimostrato di essere un significativo fattore di rischio ai fini della comparsa di aumento severo di transaminasi.

Gli autori hanno ipotizzato che questa mancanza di associazione potrebbe essere il risultato dell'uso di

E' IMPORTANTE
VALUTARE LA
PRESENZA DI
TOSSICODIPENDENZA
E ABUSO DI ALCOL
NEI PAZIENTI COINFETTI

lamivudina come componente della terapia HAART in quasi tutti i pazienti, data la sua attività contro il virus HBV [41]. Nello studio di Gonzales-Requena [39] nessuno dei portatori HBsAg positivi ha sviluppato tossicità epatica severa durante terapia con LPV/r.

Il valore delle transaminasi elevato al basale era predittivo del successivo aumento degli enzimi epatici (rischio relativo=1,05, IC 95%=1,01-1,08, per ogni 10 IU/L di incremento; P = 0,01; hazard ratio=7,41, IC 95%=4,88-11,22, per ogni 10 IU/L di incremento; P < 0,01), come riportato da den Brinker e coll [28] e da Monforte e coll [11] rispettivamente, applicando modelli univariati di rischio proporzionale di Cox [42]. Nella analisi multivariata di Monforte e coll, i valori basali di ALT sono una variabile indipendente nel determinare danno epatico severo, come evidenziato da un rischio (hazard ratio) di 5,27 per ogni incremento di 10 IU/L nei livelli di ALT [11]. Il modello multivariato applicato dalla coorte svizzera di 560 pazienti in terapia HAART ed inclusi nello Swiss HIV Cohort Study ha supportato questa conclusione, ossia che un valore elevato di ALT al basale sia una fattore indipendente di rischio per aumenti significativi (grado 4) di transaminasi (come definito sotto), (hazard ratio=1,05 per ogni aumento di 10 IU/mL del valore delle ALT) [40].

E' degno di nota come i risultati del lavoro prospettico di Sulkowski e coll [18] non abbiano evidenziato una chiara relazione fra co-infezione HIV-epatite cronica e comparsa di tossicità epatica. Tra i pazienti co-infetti, l'88% non lamentava significati-

vi effetti epatotossici. Probabilmente la scarsa numerosità spiega questa discrepanza tra altri studi ed il lavoro di Sulkowski et al [18]. Una successiva analisi condotta per questo studi ha evidenziato l'associazione epatotossicità ed utilizzo di PI, specialmente ritonavir (adjusted odds ratio=8,6; IC 95% =3,0-24,6) (vedi anche Inibitori della Proteasi, pag seguente).

Sulkowski e coll hanno anche individuato come un incremento di CD4 > 0.05 x 10⁹/L fosse associato ad una severa epatotossicità, al contrario dei pazienti con un minore recupero di CD4 oppure un decremento della conta linfocitaria (odds ratio=3,0; IC 95%=0,9-10,3) [18].

Analisi univariate hanno identificato come la tossicodipendenza sia una variabile indipendente nel determinare la comparsa di tossicità epatica [11, 12]. Nello studio di Monforte e coll i tossicodipendenti erano più a rischio di sviluppare citolisi epatica severa rispetto ad altre categorie a rischio come gli eterosessuali (hazard ratio=5,27; IC 95%=2,57-10,80) [11].

Aceti e coll hanno segnalato come la tossicodipendenza sia una fattore indipendente per epatotossicità quando si considera l'intera popolazione dei pazienti HIV-positivi. (odds ratio=1,95; IC 95%=1,17-3,27; P = 0,0108), ma allo stesso tempo non hanno trovato significative differenze di epatotossicità con o senza tossicodipendenza, quando veniva analizzata l'intera popolazione dei pazienti co-infetti HIV-HCV e/o HBV [12].

Nel lavoro prospettico di Meraviglia e coll [38], l'utilizzo di droghe endovenose è considerato un fattore di rischio associato alla comparsa di enzimi epatici elevati (P=0,0006; RR=2,22; IC 95%=1,405-3,510). L'abuso di alcol è riconosciuto come un fattore di rischio indipendente per epatotossicità, come riportato in analisi univariata. Gli autori hanno notato come il consumo di alcol fosse un fattore di rischio indipendente associato alla comparsa di epatotossicità dopo 6 mesi dall'inizio della terapia (odds ratio=1,7; IC 95%=1,13-2,54; P = 0,010). In questo studio è stata registrata una significativa differenza nell'incidenza di epatotossicità complessiva tra i consumatori di alcol sia co-infetti che mono-infetti (21/133 versus 1/33; P = 0,04), sebbene la comparsa di tossicità epatica fosse la stessa in caso di tossicità lieve o moderata [12]. Allo stesso modo, l'analisi retrospettiva multivariata di

Nuñez e coll [29] ha identificato come l'abuso di alcol fosse il fattore di rischio maggiore (risk ratio=5,87; IC 95% 1,49-23,15; P = 0,011), seguito dalla infezione da HCV (risk ratio=3,99; IC 95%=1,32-12,09; P = 0,014) e l'età avanzata (risk ratio=1,11; IC 95%=1,04-1,18; P = 0,001).

Bisogna inoltre considerare che l'insulino-resistenza associata all'infezione da HIV ed all'impiego di farmaci antiretrovirali può determinare nella stragrande maggioranza dei casi steatosi epatica, con gradi variabili di infiammazione e fibrosi. L'insulino-resistenza si accompagna di solito ad una costellazione di anomalie riguardanti, oltre al metabolismo glucidico, anche il metabolismo lipidico e la presenza di ipertensione ed obesità; la combinazione di queste viene pertanto a delineare una sindrome, la sindrome metabolica o sindrome X. Tale quadro è molto frequente nei pazienti HIV positivi e concorre a velocizzare la storia naturale dell'epatopatia HCV correlata.

Tossicità di classe

NNRTI (Inibitori Non Nucleosidici della Trascrittasi Inversa)

Per i farmaci appartenenti a questa classe sono stati riportati tassi di comparsa di epatotossicità compresi tra il 6% ed il 10% [40]. Il meccanismo alla base della epatotossicità per NNRTI comprende una iniziale reazione da ipersensibilità appena dopo l'inizio della terapia ed è più comune nelle donne e negli afro-americani, con una incidenza tardiva con meccanismo di base sconosciuto più comune nei pazienti co-infetti [30]. La nevirapina è più epatotossico rispetto agli altri farmaci di questa classe, con diversi casi riportati di tossicità epatica severa e decessi [40]. Nelle raccomandazioni terapeutiche del Centers for Disease Control and Prevention, si afferma che l'utilizzo di nevirapina dovrebbe essere precluso nei regimi di profilassi post-esposizione, proprio per il rischio di tossicità severa e scompenso epatico in volontari sani.

NRTI (Inibitori Nucleosidici della Trascrittasi Inversa)

La maggior parte degli NRTI sono potenzialmente in grado di provocare danno epatico attraverso un meccanismo di danno mitocondriale. Tra gli NRTIs, stavudina e didanosina (DDI) sono stati più spesso associati a epatotossicità severa e questa combinazione dovrebbe essere preclusa.

All'esame istologico sono stati spesso visti segni di steatosi, più comunemente nelle donne e nelle persone obese. I farmaci con un più basso livello di inibizione della polimerasi-gamma mitocondriale come abacavir, tenofovir, e lamivudina sembrano avere un profilo migliore di tollerabilità epatica. Nei pazienti con infezione cronica da HBV concomitante, l'interruzione di lamivudina, emtricitabina, o tenofovir potrebbe causare dei flare nella replicazione virale di HBV, con conseguente marcato aumento degli enzimi epatici, che in rari casi può portare ad una significativa morbilità e mortalità. Un 'warning' che richiama tale effetto collaterale è incluso nella scheda tecnica di questi farmaci.

TRA I NUCLEOSIDICI
INIBITORI DELLA
TRASCRIPTASI INVERSA
(NRTI) LA STAVUDINA
E LA DIDANOSINA SONO
PIÙ SPESSO
EPATOTOSSICI

PI (Inibitori della Proteasi)

Come noto, il Ritonavir a dose terapeutica è stato associato ad un alto rischio di citolisi ed aumento dei corrispondenti enzimi epatici. L'incidenza di enzimi elevati (numero casi/100 pazienti) è compresa tra 11,7 e 27,3 per il ritonavir e 11,6 e 32,1 per ritonavir/saquinavir, mentre l'incidenza per nelfinavir, indinavir e saquinavir è compresa tra a 0-9,8, 1,3 e 8,8, e 3,7 e 14,3 rispettivamente (con esclusione dei dati di Savés et al [26], che invece sono basati solo sulla comparsa di severa epatotossicità).

Nello studio di Bonfanti e coll [13] il rischio relativo era uguale a 2,2 (IC 1,4-2,5; $P < 0.001$) per il ritonavir dose piena e 1,6 (0,9-3,0; $P = 0.13$) per la combinazione ritonavir/saquinavir confrontata con 0,7 (0,4 - 1,3; $P = 0,25$), 0,7 (0,4-1,3; $P = 0,07$), e 0,9 (0,6-1,6; $P = 0,97$) per quanto riguarda il nelfinavir, l'indinavir ed il saquinavir, rispettivamente. Il lavoro di Wit e coll [40] ha applicato un modello di analisi multivariata su dati retrospettivi, identificando l'utilizzo di ritonavir come fattore di rischio indipendente (hazard ratio=4,9; IC=2,0-12,1; $P = 0,0007$).

Tra gli studi di fase III con utilizzo di HAART contenente PI, l'utilizzo di ritonavir è stato associato ad un tasso di comparsa di epatotossicità del 9% [43], confrontato al 2-3% per indinavir [44,45]. Nel lavoro di Aceti et al [46] un minor numero di soggetti non co-infetti ha sviluppato tossicità epatica rispetto ai soggetti co-infetti. In ogni caso, ritonavir a dose piena era associato ad un più alto rischio di tossicità epatica nel gruppo dei co-infetti. È importante notare come i lavori pubblicati e citati descrivano l'utilizzo di ritonavir a dose piena terapeutica, che come è noto da anni non è più utilizzato nella pratica clinica corrente.

Nelle schede tecniche dei farmaci PI approvati dalla US FDA nelfinavir [47], indinavir [48], atazanavir [49], ritonavir [50], lopinavir/ritonavir [51], saquinavir [52], amprenavir, fosamprenavir [53] e tipranavir [54], sono disponibili i dati sulla incidenza di tossicità epatica che per questi varia da 1 a 2 casi per 100 pazienti per quel che concerne nelfinavir, che ha dimostrato l'incidenza più bassa intra-classe, fino a valori compresi tra 2,2 e 9,5 per lopinavir/ritonavir.

Tra gli studi qui riportati, Sulkowski et al [18] hanno osservato che il rischio relativo di epatotossicità severa in pazienti che assumevano PI era più del

I FARMACI CON UN PIÙ BASSO LIVELLO DI INIBIZIONE DELLA POLYMERASIS-GAMMA MITOCONDRIALE COME ABACAVIR, TENOFVIR, E LAMUVIDINA SEMBRANO AVERE UN PROFILO MIGLIORE DI TOLLERABILITÀ EPATICA

doppio rispetto ai pazienti a cui veniva somministrato uno schema con NRTI (adjusted odds ratio=8.6; IC 95%=3,0-24,6).

Il rischio di epatotossicità associato a ritonavir può essere ridotto riducendo la dose.

La "baby dose" di ritonavir (≤ 200 mg BID), come è noto, è ampiamente usata per modificare la farmacocinetica degli altri PI come lopinavir e indinavir, in modo da ottenere una minor frequenza di dosaggio ed una maggior efficacia terapeutica [55-58] Sulkowski e coll [22,23] hanno segnalato un'incidenza di severa epatotossicità (cambiamenti di grado 3 o 4 nei valori di ALT/AST sieriche) in pazienti HIV positivi in terapia con PI con o senza ritonavir. Il rischio più alto è stato osservato in pazienti in trattamento con saquinavir/ritonavir (800 mg/d) e indinavir/ritonavir (200-400 mg/d).

Nessun incremento di rischio è stato osservato per i pazienti che assumevano nelfinavir o lopinavir/ritonavir. In aggiunta, questo studio ha mostrato che l'incidenza di epatotossicità di grado 3-4 era più alta nei pazienti HCV-positivi (8,7%), confrontata con HCV-negativi (4%) (rischio relativo 2.0; IC 95%=1,44-2,78). Tra i pazienti HCV/HIV positivi, l'83% non mostrava segni di epatotossicità, sebbene il rischio fosse due volte più alto in questa popolazione di soggetti rispetto ai pazienti con solo infezione da HIV.

Gli autori concludevano che l'uso di PI non dovrebbe essere precluso alla popolazione dei co-infetti. In uno studio di 19 pazienti HIV-1 positivi con coinfezione HCV o HBV in terapia per almeno 6 mesi con indinavir e almeno due NRTI, la "baby dose" di

ritonavir non sembra influenzare i test di funzionalità epatica [59].

Lopinavir è un PI che ha dimostrato di essere ben tollerato e soprattutto una potente attività antivirale contro il virus HIV-1 quando co-somministrato con ritonavir [60-62]. Durante una recente indagine retrospettiva condotta su un gruppo di pazienti co-infetti HIV/HCV in terapia HAART contenente LPV/r oppure Nelfinavir (NFV), sono stati valutati l'impatto di queste terapie su carica virale HIV-RNA ed eventuale comparsa di flare di enzimi epatici [63]. I risultati dicono che 8/41 pazienti (19,5%) nel braccio di pazienti trattati con NFV e 2/29 pazienti (6,9%) nel braccio con lopinavir/ritonavir hanno avuto aumento di ALT di grado 3. La differenza in termini di aumento di ALT fra i due gruppi non era statisticamente significativa alla settimana 48. La percentuale di pazienti con epatotossicità ed in terapia con NFV era comunque più alta in questo studio rispetto a studi precedenti, e questo potrebbe riflettere la bassa numerosità campionaria in questa sotto-analisi.

Atazanavir è un PI da poco tempo disponibile con un favorevole profilo lipidico, se confrontato con i PI attualmente disponibili. Per questo motivo è utilizzato nei pazienti con dislipidemia [64,65]. Può essere causa di iperbilirubinemia indiretta, attraverso un meccanismo di inibizione della UDP-glucuronosil transferasi (UGT). L'incidenza di epatotossicità nello studio registrativo è stata di 2-7/100 dei pazienti esposti [24].

Fosamprenavir è un altro PI recentemente commercializzato, usato per la terapia dei pazienti naïve ed experienced. La formulazione precedente (Amprenavir) era somministrata mediante un numero elevato di compresse, sebbene il dosaggio potesse essere aggiustato secondo i valori dello score Child Pough.

Gli studi registrativi di Fosamprenavir hanno valutato l'uso del farmaco con (studio SOLO) [96] e senza il booster di Ritonavir (Studio NEAT) [97]. Nei pazienti naïve l'incidenza di aumento di ALT varia dal 6% al 8%, [53, 96,97]. In una sottoanalisi degli studi SOLO e APV 30005 si sono valutati i dati dei pazienti con e senza co-infezione da HBV e HCV e non si sono riscontrate differenze tra i due gruppi per quanto riguarda la segnalazione di eventi avversi [95].

Tipranavir è il PI più recente, ed ha dimostrato di

essere efficace su virus che hanno già sviluppato resistenza agli altri PI [66, 67].

Poiché Tipranavir è rapidamente metabolizzato, gli studi di fase III con questo farmaco hanno investigato la somministrazione di Tipranavir con ritonavir, in modo da incrementare l'esposizione al farmaco. In uno studio multicentrico, doppio cieco di fase III, dove erano investigate tre dosaggi di Tipranavir con ritonavir (500 mg/100 mg, 500 mg/200 mg, and 750 mg/200 mg; tutti due volte al giorno BID), una percentuale del 11% e del 27% dei pazienti ha avuto rispettivamente aumento di ALT di grado 3/4 ALT ed aumento dei trigliceridi [68]. Ulteriori indagini cliniche sono necessarie per valutare il grado di potenziale epatotossicità di atazanavir e tipranavir.

Meccanismi di epatotossicità

I meccanismi alla base della presenza di epatotossicità durante terapia antiretrovirale sono speculativi (**figura 1**). In aggiunta, nell'analizzare completamente i dati sulla incidenza di epatotossicità, è necessario valutare una serie di variabili come la definizione stessa di epatotossicità, la tipologia di pazienti inclusi negli studi, le precedenti terapie, i farmaci concomitanti, l'abitudine all'alcol, la tossicodipendenza, la durata del follow-up. Allo stesso modo, è importante considerare la tipologia di studio, in quanto sia gli studi randomizzati che quelli puramente osservazionali comportano una serie di limiti (**figura 2**) [69].

L'aumentata epatotossicità potrebbe semplicemente riflettere una maggiore vulnerabilità epatica dovuta alla co-infezione con epatite B e/o C [25,70,71] oppure, in alternativa, una ri-attivazione

FOSAMPRENAVIR È STATO VALUTATO CON E SENZA RITONAVIR. IN UNA SOTTO ANALISI SONO STATI STUDIATI I COINFETTI HBV ED HCV SENZA DIFFERENZE IN EVENTI AVVERSI

L'INCIDENZA DI TOSSICITÀ EPATICA NEI PAZIENTI CHE ASSUMONO PI VARIA DA 1-2 CASI PER CENTO PAZIENTI FINO A VALORI TRA 2,2 E 9,5

immuno-mediata della replicazione virale associata alla sindrome da ricostituzione immunitaria che segue l'inizio della HAART.

Sebbene i meccanismi non siano stati chiariti, una possibile spiegazione potrebbe essere un incremento nella replicazione virale HCV e/o un aumento della attività citotossica dei linfociti T. La conta aumentata di CD4 e CD8 potrebbe portare ad un aumentata lisi degli epatociti infettati da HBV e HCV, con conseguente movimento di transaminasi seriche ed aumento della carica virale dei virus epatici [72,77].

La comparsa di questa specifica attività umorale ha suggerito l'ipotesi che l'epatite vista nei pazienti co-infetti possa essere una 'sindrome da ricostituzione immunitaria'. Anche tra i pazienti con bassi livelli di CD4 si è osservata una aumentata incidenza di epatotossicità severa.

La teoria della immuno-ricostituzione non è comunque supportata in maniera uniforme dai dati clinici. Aceti e coll [12] hanno osservato come l'epatotossicità fosse più comune nei pazienti che non rispondevano alla HAART e, di conseguenza, coloro che rispondevano alla terapia dimostravano una diminuzione dei valori di transaminasi seriche. In questi pazienti, il miglioramento della patologia epatica segue l'aumento dei CD4, a perciò sembra che la ricostituzione riduca la replicazione HCV. Una arresto della progressione clinica verso la fibrosi è stata vista anche in pazienti co-infetti in terapia con PI. [78] Del resto, la replicazione HIV potrebbe portare alla produzione del fattore fibrogenico e al decremento di quello antifibrogenico, come diretta con-

sequenza di un effetto citopatico diretto e di un alterazione nella produzione di citochine [79,80].

Il rischio di una citotossicità diretta potrebbe essere ridotto dall'utilizzo in terapia anti-HBV di alcuni NRTI che agiscono come inibitori della HBV-DNA polimerasi, come lamivudina, adefovir dipivoxyl e tenofovir. Questo non è possibile per la coinfezione con HCV, anche se report aneddotici segnalano una clearance di HCV-RNA in paziente durante terapia HAART (specialmente ritonavir) [81].

Bibliografia

1. Mocroft A, Vella S, Benfield TL for the EuroSIDA Study Group. *Changing patterns of morbidity and mortality across Europe in patients infected with HIV-1*. Lancet. 1998; 352: 1725-1730.
2. Palella Jr FJ, Delaney KM, Moorman AC. *Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection*. HIV Outpatient Study Investigators. N Engl J Med. 1998; 338: 853-860.
3. Saag M, Gersten M, Chang Y. *Long term virological and immunological effect of the HIV protease inhibitor Viracept (nelfinavir mesylate) in combination with zidovudine (AZT) and lamivudine (3TC) [abstract]*. Program and Abstracts of the Infectious Disease Society of America 35th Annual Meeting; 1997 September 13-16; San Francisco, CA.
4. Hammer SM, Squires KE, Hughes MD. *A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with human immunodeficiency virus infection and CD4 cell counts of 200 per cubic centimeter or less*. N Engl J Med. 1997; 337: 725-733.
5. Jacobson MA, French M. *Altered natural history of AIDS-related opportunistic infections in the era of potent combination antiretroviral therapy*. AIDS 1997;12 suppl A: 5157-5163.
6. Notermans DW, Leeuwen R, Lange J. *Treatment of HIV infection: tolerability of commonly used antiretroviral agents*. Drugs Exp. 1996; 15 (3): 176-187.
7. Lee BL, Safrin S. *Interactions and toxicities of drugs used in patients with AIDS*. Clin Infect Dis. 1992; 14: 773-779.
8. Piroth L, Grappin M, Waldner A. *Discontinuing protease inhibitor therapy for intolerance. Longitudinal study of 309 patients*. Presse Med. 1999; 28: 381-387.
9. Flexner C. *HIV-protease inhibitors*. N Engl J Med. 1998; 338: 1281-1292.
10. Rodriguez-Rosado R, Garcia-Samaniego J, Soriano V. *Hepatotoxicity after introduction of highly acti-*

ve antiretroviral therapy. *AIDS*. 1998; 12: 1256.

11. **Monforte A, dArminio Bugarini R.** Low frequency of severe hepatotoxicity and association with HCV coinfection in HIV-positive patients treated with HAART. *JAIDS*. 2001; 28(2): 114-123.

12. **Aceti A, Pasquazzi C, Zechini B.** Hepatotoxicity development during antiretroviral therapy containing protease inhibitors in patients with HIV: the role of hepatitis B and C virus infection. *JAIDS*. 2002; 29(1): 41-48.

13. **Bonfanti P, Landonio S, Ricci E.** Risk factors for hepatotoxicity in patients treated with highly active antiretroviral therapy. *JAIDS*. 2001; 27(3): 316-318.

14. **Carr A, Cooper DA.** Adverse effects of antiretroviral therapy. *Lancet*. 2000; 356: 1423-1430.

15. **Fellay J, Boubaker K, Ledergerber B.** Prevalence of adverse events associated with potent antiretroviral treatment: Swiss HIV Cohort Study. *Lancet*. 2001; 358: 1322-1327.

16. **Sulkowski MS, Thomas DL, Chaisson RE.** Elevated liver enzymes following initiation of antiretroviral therapy [letter]. *JAMA*. 2000; 283: 2526-2527.

17. **Gisolf EH, Dreezen C, Danner SA.** Risk factors for hepatotoxicity in HIV-1-infected patients receiving ritonavir and saquinavir with or without stavudine. *Clin Infect Dis*. 2000; 31: 1234-1239.

18. **Sulkowski MS, Thomas DL, Chaisson RE.** Hepatotoxicity associated with antiviral therapy in adults infected with human immunodeficiency virus and the role of hepatitis C or B virus infection. *JAMA*. 2000; 283: 74-80.

19. **Sulkowski MS, Metha SH, Chaisson RE.** Hepatotoxicity associated with protease inhibitors-based antiretroviral regimens with or without concurrent ritonavir. *AIDS*. 2004; 18: 2277-2284.

20. **Arribas JR, Ibanez C, Ruiz-Antoran B.** Acute hepatitis in HIV-infected patients during ritonavir treatment. *AIDS*. 1998; 12: 1722-1724.

21. **Picard O, Rosmorduc O, Cabane J.** Hepatotoxicity associated with ritonavir [letter]. *Ann Intern Med*. 1998; 129: 670-671.

22. **Sulkowski MS, Thomas DL, Mehta SH.** (2003) Hepatotoxicity associated with the antiretroviral therapy (ART) containing protease inhibitors with and without pharmacokinetic boosting by low-dose ritonavir (RTV). *Hepatology*. 2003; 38 (4 suppl 1): 698a. Abstract 1125.

23. **Sulkowski MS.** Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy containing HIV-1 protease inhibitors. *Semin Liver Dis*. 2003; 23(2): 183-194.

24. **Sulkowski MS.** Drug-induced liver injury associated with antiretroviral therapy that includes HIV-1 protease

inhibitors. *Clin Infect Dis*. 2004; 38 suppl 2:S90-97.

25. **Matsuda J, Gohchi K.** Severe hepatitis in patients with AIDS and hemophilia B treated with indinavir. *Lancet*. 1997; 349: 924-925.

26. **Savés M, Vandentorren S, Daucourt V.** Severe hepatic cytolysis: incidence and risk factors in patients treated by antiretroviral combinations, Aquitaine cohort, France, 1996-1998. *AIDS*. 1999; 13: 115-121.

27. **Savés M, Raffi F, Clevenbergh P.** Hepatitis B or hepatitis C virus infection co-infection and the risk for hepatotoxicity of highly active antiretroviral regimen in human immunodeficiency virus-infected patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2000; 44: 3451-3455.

28. **Den Brinker M, Wit FW, Werthelm-van Dillen PM.** Hepatitis B and C virus co-infection and the risk for hepatotoxicity of highly active antiretroviral therapy in HIV-1 infection. *AIDS*. 2000; 14: 2895-2902.

29. **Núñez M, Lana R, Mendoza JL.** Risk factors for severe hepatic injury after introduction of highly active antiretroviral therapy. *JAIDS*. 2001; 27: 426-431.

30. **Martinez E, Blanco JL, Arnaiz JA.** Hepatotoxicity in HIV-1-infected patients receiving nevirapine-containing antiretroviral therapy. *AIDS*. 2001; 15: 1261-1268.

31. **Dieterich DT.** Hepatitis C virus and human immunodeficiency virus: clinical issues in coinfection. *Am J Med*. 1999; 107: S79-84.

32. **Ockenga J, Tillmann HL, Trautwein C.** Hepatitis B and C in HIV-infected patients. Prevalence and prognostic value. *J Hepatol*. 1997; 27: 18-24.

33. **Zylberberg H, Pol S.** Reciprocal interactions between human immunodeficiency virus and hepatitis C virus infections. *Clin Infect Dis*. 1996; 23: 1117-1125.

34. **Diamondstone LS, Blakley SA, Rice JC.** Prognostic factors for all-cause mortality among hemophiliacs infected with human immunodeficiency virus. *Am J Epidemiol*. 1995; 142: 304-313.

35. **Perrillo RP, Regenstein FG, Roodman ST.** Chronic hepatitis B in asymptomatic homosexual men with antibody to the human immunodeficiency virus. *Ann Intern Med*. 1986; 105: 3382-3383.

36. **McNair AN, Main J, Thomas HC.** Interactions of the human immunodeficiency virus and the hepatotropic viruses. *Semin Liver Dis*. 1992; 12: 188-196.

37. **Horvath J, Raffanti SP.** Clinical aspects of the interactions between human immunodeficiency virus and the hepatotropic viruses. *Clin Infect Dis*. 1994; 18: 339-347.

38. **Meraviglia P, Schiavini M, Castagna A.** Lopinavir/Ritonavir treatment in HIV antiretroviral-experienced patients: evaluation of risk factors for liver enzyme eleva-

- tion. British HIV Association HIV medicine, 2004; 5: 334-343.
39. Gonzalez-Requena D, Nunez M, Jimenez-Nacher I. Liver toxicity of lopinavir-containing regimens in HIV-infected patients with or without hepatitis C coinfection. *AIDS Research and Human Retroviruses*, 2004; 7: 698-700.
 40. Wit FW, Weverling GJ, Weel J. Incidence of and risk factors for severe hepatotoxicity associated with antiretroviral combination therapy. *J Infect Dis*. 2002; 186: 23-31.
 41. Benhamou Y, Katlama C, Lunel F. Effects of lamivudine on replication of hepatitis B virus in HIV-infected men. *Ann Intern Med*. 1996; 125: 705-712.
 42. Cox DR. *Regression models and life tables*. J Royal Stat Soc B 1972; 34: 187-220.
 43. Cameron, DW, Heath-Chiozzi, M, Danner S. (1998). Randomised placebo-controlled trial of ritonavir in advanced HIV-1 disease. *Lancet*. 1998; 351: 543-549.
 44. Gulick RM, Mellors JD, Havlir D. (1997) Treatment with indinavir, zidovudine, and lamivudine in adults with human immunodeficiency virus infection and prior antiretroviral therapy. *N Engl J Med*. 1997; 337: 734-739.
 45. Pialoux G, Raffi F, Brun-Vezinet F. (1998) 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. *N Engl J Med*. 1998; 339: 1269-1278.
 46. Aceti A, Pasquazzi C, and the LIVERHAART Group. Development of hepatotoxicity in HIV patients switching at least one protease inhibitor. *International Journal of STD & AIDS* 2005; 16: 148-152.
 47. Viracept® (nelfinavir). Prescribing information-USA. San Diego, CA: Agouron Laboratories, 1999.
 48. Crixivan® (indinavir sulfate). Prescribing information-USA. Whitehouse Station, NJ: Merck and Co., 2001.
 49. Reyataz® (atazanavir sulfate). Prescribing information (USA). Princeton, NJ: Bristol Myers Squibb, 2003.
 50. Norvir® (ritonavir), prescribing information (USA). North Chicago, IL: Abbott Laboratories, 1999.
 51. Kaletra® (lopinavir/ritonavir) capsules and oral solution, prescribing information (USA). North Chicago, IL: Abbott Laboratories, 2000.
 52. Fortovase® (saquinavir). Prescribing information (USA). Nutley, NJ: Roche Laboratories, 1998.
 53. Lexiva® (fosamprenavir) Product Information: Lexiva™, fosamprenavir tablets. GlaxoSmithKline, Research Triangle Park, NC
 54. Katherine F. Croom and Susan J. Keam. *Tipranavir. A Ritonavir-Boosted Protease Inhibitor*. *Drugs* 2005; 65 (12): 1669-1677.
 55. Bergshoeff AS, Fraaij PL, van Rossum AM. Pharmacokinetics of indinavir combined with low-dose ritonavir in human immunodeficiency virus type 1-infected children. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004; 48(5): 1904-1907.
 56. Acosta EP, Bardeguet A, Zorrilla CD. Pharmacokinetics of saquinavir plus low-dose ritonavir in human immunodeficiency virus-infected pregnant women. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004; 48(2): 430-436.
 57. Hendrix CW, Fiske WD, Fuchs EJ. Pharmacokinetics of the triple combination of saquinavir, ritonavir, and efavirenz in HIV-positive patients. Abstract 79. Presented at the 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. January 30-February 2, 2000; San Francisco. Abstract 79.
 58. Tebas P, Patick AK, Kane EM. Virologic responses to a ritonavir-saquinavir-containing regimen in patients who had previously failed nelfinavir. *AIDS*. 1999; 13(2): F23-28.
 59. Vora S, Michon C, Junet C. Switch from indinavir to ritonavir-indinavir regimen in patients treated with highly active antiretroviral therapy co-infected with hepatitis C is not associated with alteration of liver function tests. *AIDS*. 2000; 14: 2795-2797.
 60. Walmsley S, Bernstein B, King M. m98-863 Study Team. Lopinavir-ritonavir versus nelfinavir for the initial treatment of HIV infection. *N Engl J Med*. 2002; 346(26): 2039-2046.
 61. Bongiovanni M, Bini T, Chiesa E. Lopinavir/ritonavir vs. indinavir/ritonavir in antiretroviral naive HIV-infected patients: immunovirological outcome and side effects. *Antiviral Res*. 2004; 62(1): 53-56.
 62. Cooper CL, van Heeswijk RP, Gallicano K, Cameron DW. A review of low-dose ritonavir in protease inhibitor combination therapy. *Clin Infect Dis*. 2003; 36(12): 1585-1589.
 63. Sherman KE, Shire NJ, Cernohous P. Evaluation of HCV RNA and liver injury in HCV/HIV coinfecting patients initiating lopinavir or nelfinavir-based therapy. Presented at the 11th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections; 2004 Feb 8-11; San Francisco CA. Poster 811.
 64. Wood R, Hamuphak P, Cahn P. (2004) Long-term efficacy and safety of atazanavir with stavudine and lamivudine in patients previously treated with nelfinavir or atazanavir. *J Acquir Immune Defic Syndr* 36: 684 - 692, 2004.
 65. Eholie SP, Lacombe K, Serfaty L. (2004) Acute hepatic cytolysis in an HIV-infected patient taking atazanavir. *AIDS* 18(11): 1610-1611. July 23, 2004.

66. Turner SR, Strohbach JW, Tommasi RA. *Tipranavir (PNU-140690): a potent, orally bioavailable nonpeptidic HIV protease inhibitor of the 5,6-dihydro-4-hydroxy-2-pyrone sulfonamide class.* J Med Chem 1998; 41(18): 3467-3476.
67. Back NK, van Wijk A, Remmerswaal D. *In-vitro tipranavir susceptibility of HIV-1 isolates with reduced susceptibility to other protease inhibitors (letter).* AIDS 2000; 14(1): 101-102.
68. Kohlbrenner V, Gathe J, Pierone G. (2003) *Tipranavir/ritonavir (TPV/R) demonstrates potent efficacy in multiple protease inhibitor (PI) experienced patients at 24 weeks: BI 1182.52.* Program and abstracts of the 9th European AIDS Conference (EACS), 1st EACS Resistance & Pharmacology Workshop; October 25-29; Warsaw, Poland. Abstract 7.2/2.
69. Sabin CA. *Pitfalls of assessing hepatotoxicity in trials and observational cohorts.* Clin Infect Dis, 2004; 38 (Suppl 2): 56-64.
70. Brau N, Leaf HL, Wiczorek RL. *Severe hepatitis in three AIDS patients treated with indinavir.* Lancet. 1997; 349: 924-925.
71. Vergis E, Patterson D, Singh N. *Indinavir-associated hepatitis in patients with advanced HIV infection.* Int J STD AIDS. 1998; 9: 53.
72. Vento S, Garofano T, Renzini C. *Enhancement of hepatitis C virus replication and liver damage in HIV coinfecting patients on antiretroviral combination therapy.* AIDS. 1998; 12: 116-117.
73. Carr A, Cooper DA. *Restoration of immunity to chronic hepatitis B infection in HIV-infected patient on protease inhibitor.* Lancet. 1997; 349: 995-996.
74. John M, Flanagan J, French MAH. *Hepatitis C virus-associated hepatitis following treatment of HIV-infected patients with protease inhibitors: an immune restoration disease?* AIDS. 1998; 12: 2289-2293.
75. Sepkowitz KA. *Effects of HAART on natural history of AIDS-related opportunistic disorders.* Lancet. 1998; 351: 228-230.
76. Gavazzi G, Bouchard O, Leclercq P, et al. *Enhancement of hepatitis C virus replication and liver damage in HIV coinfecting patients on antiretroviral combination therapy: differences between complete and partial virologic responders.* AIDS Res Hum Retroviruses. 2000; 16: 1021-1023.
77. Rutschmann O, Negro F, Hirschel B. *Impact of anti-retroviral treatment with HIV protease inhibitors in hepatitis C viremia in patients coinfecting with HIV.* J Infect Dis. 1998; 177: 783-785.
78. Benhamou Y, Bochet M, Di Martino V. *Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfecting patients.* Hepatology. 1999; 30: 1054-1058.
79. Ghany MG, Leisinger C, Laiger R. *Effect of human immunodeficiency virus infection on hepatitis C virus infection in hemophiliacs.* Dig Dis Sci. 1996; 41: 1265-72.
80. Cribier B, Schmitt C, Rey D. *Role of endogenous interferon in hepatitis C virus (HCV) infection and in coinfection by HIV and HCV.* Res Virol. 1996. 147: 263-6.
81. Michelet C, Chapplain JM, Petsaris O. *Differential effect of ritonavir and indinavir on immune response to hepatitis C virus in HIV-1 infected patients.* AIDS. 1999; 13: 1995-6.
82. Lorenzi P, Yerly S, Abderrakim K. *Toxicity, efficacy, plasma drug concentrations and protease mutations in patients with advanced HIV infection treated with ritonavir plus saquinavir.* AIDS. 1997; 11: 95-99.
83. Schapiro JM, Winters MA, Stewart F. *The effect of high-dose saquinavir on viral load and CD4+ T-cell counts in HIV-infected patients.* Ann Intern Med. 1996; 124: 1039-1050.
84. Hoetelmans RM, Reijers MH, Weverling GJ. *The effect of plasma drug concentrations on HIV-1 clearance rate during quadruple drug therapy.* AIDS. 1998; 12: F111-115.
85. Acosta EP, Havlir DH, Richman DD. *Pharmacodynamics (PD) of indinavir (IDV) in protease-naïve HIV- infected patients receiving ZDV and 3TC.* 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2000 Jan 30-Feb 2; San Francisco CA. Abstract 455.
86. Acosta EP, Henry K, Baken L. *Indinavir concentrations and antiviral effect.* Pharmacotherapy. 1999; 19: 708-712.
87. Gatti G, Di Biagio A, Casazza R. *The relationship between ritonavir plasma levels and side-effects: implications for therapeutic drug monitoring.* AIDS. 1999; 13: 2083-2089.
88. Regazzi MB, Villani P, Maserati R. *Pharmacokinetic variability and strategy for therapeutic drug monitoring of saquinavir (SQV) in HIV infected individuals.* Br J Clin Pharmacol. 1999; 47: 379-382.
89. Arribas J, Pulido F, Peng JZ. *Evaluation of the multiple-dose pharmacokinetics of Lopinavir/ritonavir (LPV/R) in HIV and HCV coinfecting subjects with mild or moderate hepatic insufficiency.* 9th European AIDS Conference (EACS); 2003; Warsaw, Poland. Abstract F2/6.

90. Bossi P, Peytavin G, Lamotte C. High indinavir plasma concentration in HIV-1 patients co-infected with hepatitis B or C virus receiving indinavir and ritonavir low dosages: A GENOPHAR Substudy. 10th Congress on Retroviruses and Opportunistic Infections 2003, Boston, USA, Abstract 546.
91. Regazzi M, Maserati R, Villani P. Clinical Pharmacokinetics of Nelfinavir and its Metabolite M8 in human immunodeficiency Virus (HIV)-Positive and HIV-Hepatitis C virus-coinfected subjects. Antimicrobial Agents and chemotherapy. 2005. Feb: 643-649.
92. Reijers MH, Weigel HM, Hart AA. Toxicity and drug exposure in a quadruple drug regimen in HIV-1 infected patients participating in the ADAM study. AIDS. 2000; 14: 59-67.
93. Tracy Swainston Harrison and Lesley J. Scott. Atazanavir. A Review of its Use in the Management of HIV Infection. Drugs 2005; 65 (16): 2309-2336
94. Cédric Arvieux and Olivier Tribut. Amprenavir or Fosamprenavir plus Ritonavir in HIV Infection. Pharmacology, Efficacy and Tolerability Profile. Drugs 2005; 65 (5): 633-659.
95. DeJesus E. et al. Safety of a Fosamprenavir/Ritonavir (FPV/r) containing regimen over 120 weeks in HIV-1 Infected Therapy-naïve Adults with or without Hepatitis B (HBV) and/or C (HCV) Co-infection The 3rd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, 2005 Abstract no. TuPe1.1C03.
96. Joseph C. Gathe Jra et al. SOLO: 48-week efficacy and safety comparison of once-daily fosamprenavir /ritonavir versus twice-daily nelfinavir in naive HIV-1-infected patients. AIDS 2004, 18:1529-1537.
97. Amalia Rodriguez-French, MD et al. The NEAT Study: A 48-Week Open-Label Study to Compare the Antiviral Efficacy and Safety of GW433908 Versus Nelfinavir in Antiretroviral Therapy-Naive HIV-1-Infected Patients. J Acquir Immune Defic Syndr o Volume 35, Number 1, January 1 2004.
98. Goicoechea M, Smith DM, Liu L et al. Determinants of CD4+ T Cell recovery during Suppressive Antiretroviral therapy: Association of Immune Activation, T cell Maturation Markers, and Cellular HIV-1 DNA. J Infect Dis. 2006; 194: 29-37.
99. Puoti M, Torti C et al. Natural history of chronic hepatitis B in co-infected patients. J Hepatology 2006; 44: S65-70.
100. Law WP, Duncombe CJ, Mahanontharit A, Boyd MA, Ruxrungtham K, Lange JM, Phanuphak P, Cooper DA, Dore GJ. Impact of viral hepatitis co-infection on response to antiretroviral therapy and HIV disease progression in the HIV-NAT cohort. AIDS; 2004 May 21; 18 (8): 1169-77.

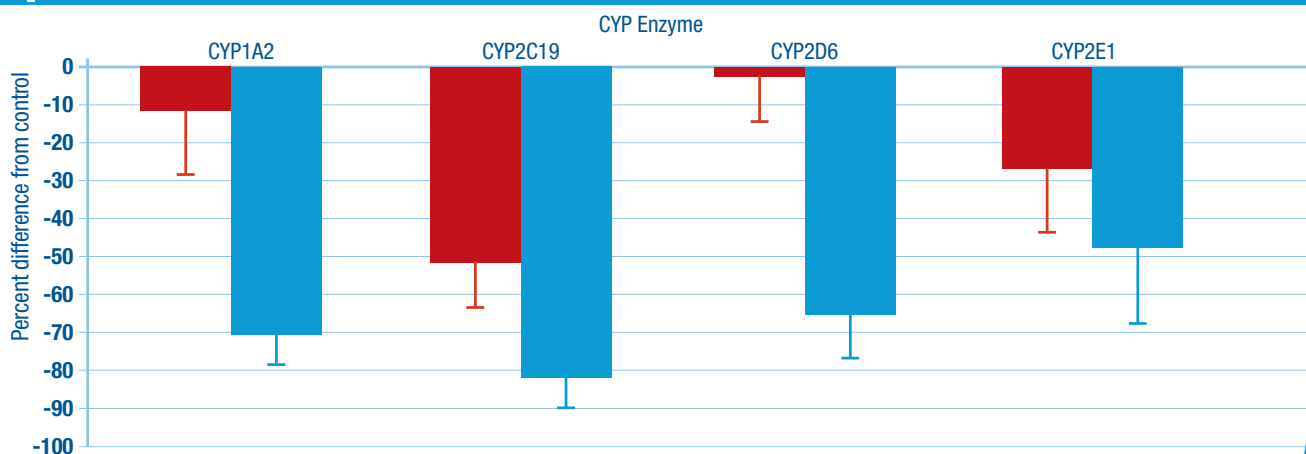
Monitoraggio terapeutico dei farmaci antiretrovirali

GIOVANNI DI PERRI,
 CLINICA DI MALATTIE INFETTIVE, UNIVERSITÀ DI TORINO

Il monitoraggio terapeutico (therapeutic drug monitoring, TDM) dei farmaci antiretrovirali è uno degli strumenti il cui impiego viene raccomandato dalle linee guida internazionali [1] allo scopo di ottimizzare la gestione di pazienti caratterizzati da criticità fisiopatologiche e metaboliche, tra i quali sono da comprendere i pazienti affetti da epatopatie. Nelle cellule epatiche risiedono infatti quei complessi sistemi metabolici responsabili della biotrasformazione di numerosi farmaci. Il riferimento in proposito è da intendersi soprattutto al sistema delle ossidasi a funzione mista (citocromo P 450) ed agli altri enzimi metabolizzanti non-citosolici che in ultima analisi trasformano le molecole originali in forme compatibili con i processi di eliminazione. Gli inibitori della proteasi (PI) e gli inibitori non-nucleosidici della transcriptasi inversa (NNRTIs) sono al

tempo stesso substrati nonché modulatori dell'azione di diversi isoenzimi del citocromo P 450, e nello stesso sistema integrato di metabolizzazione cellulare sono oggetto di ulteriore manipolazione da parte della glicoproteina P (PgP), alla quale sono attribuiti aspetti funzionali complementari a quelli del citocromo P 450. Le stesse entità funzionali sono rappresentate a livello della barriera d'assorbimento intestinale, ove modulano appunto la misura dell'ingresso dei farmaci nel circolo portale. Nel metabolismo dei PI, l'impiego di Ritonavir (RTV) con finalità di modulatore farmacocinetico ("booster"), si concretizza con l'aumento dell'assorbimento del PI co-somministrato grazie alla riduzione degli effetti esercitati in questa sede dagli isoenzimi del citocromo P 450 e dalla PgP. Può quindi essere proposta per i PI una doppia lettura

1 DIFFERENZA MEDIA (\pm SE) PERCENTUALE NELL'INDICE DI METABOLISMO FARMACOLOGICO RISPETTO AL GRUPPO DI CONTROLLO PER 4 METABOLITI IN SOGGETTI CON EPATOPATIA COMPENSATA (BARRE AZZURRE) E SCOMPENSATA (BARRE ROSSE)



Modif. da Frye R, Zgheib N, Matzke G, et al Liver disease selectively modulates cytochrome P450-mediated metabolism
Clinical Pharmacology and therapeutics 2006; 80(3): 235-45

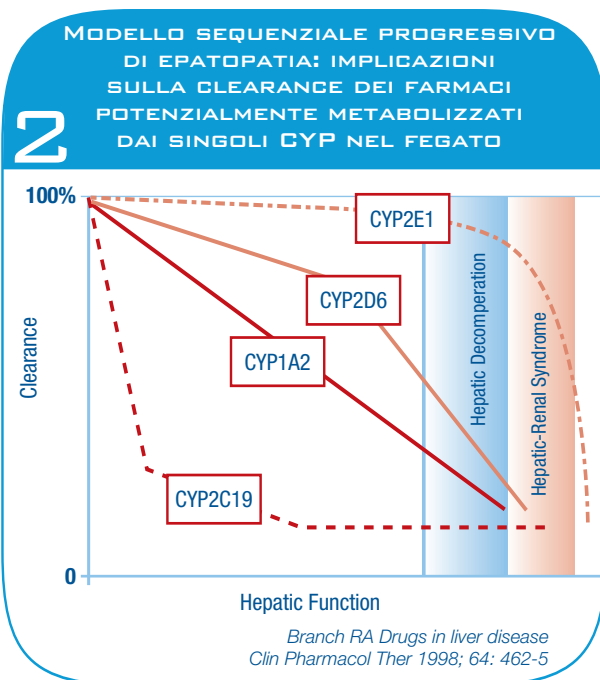
L'EFFICACIA A LUNGO TERMINE DI UNA TERAPIA ANTIRETROVIRALE È LA RISULTANTE DI SICUREZZA, TOLLERABILITÀ E MANEGGEVOLEZZA DELLO SCHEMA PRESCELTO

dell'effetto del RTV nel ruolo di booster, una prima relativa all'aumento dell'assorbimento (e.g. effetto prevalente per il Saquinavir), ed un'altra riconducibile alla riduzione del metabolismo e quindi della clearance (e.g. effetto prevalente per l'Indinavir). Ciò si traduce rispettivamente in un aumento prevalente della concentrazione massima qualora sia prevalente l'effetto sull'assorbimento, ed in una prolungata emivita di eliminazione laddove è invece l'effetto sulla clearance epatica a prevalere.

I PI (come del resto gli NNRTIs) sono prevalentemente metabolizzati dall'isoforma CYP3A4 del citocromo P450, che rappresenta il 30-40% del contenuto totale di CYP del fegato, e sull'attività della stessa isoforma enzimatica tendono ad esercitare un effetto inibitorio (secondo una gerarchia che vede il RTV al primo posto), con l'eccezione del Tipranavir, la cui azione è invece induttrice.

Poiché esiste una certa variabilità nell'affinità tra ciascuna molecola e l'enzima, l'intensità di questa inibizione competitiva può essere debole (saquinavir, amprenavir), modesta (nelfinavir, indinavir) o particolarmente intensa (ritonavir). Questa proprietà è ovviamente anche alla base della significativa tendenza ad interagire con altri farmaci co-somministrati e metabolizzati dal sistema del CYP450, inclusi anche altri antiretrovirali.

Alcuni PI, come nelfinavir e ritonavir, hanno effetti significativi anche su altri CYP. Una modesta proporzione di ritonavir è metabolizzata da CYP2D [2], mentre nelfinavir interagisce anche con 2C9, 2C19 e 2D6 [3]; la scarsa sensibilità del NFV all'azione del RTV è appunto da attribuire al fatto che una signifi-



cativa percentuale del farmaco viene metabolizzata dall'isoenzima 2C19.

L'impatto reale dell'epatopatia sull'attività delle diverse isoforme di CYP450 non è ancora del tutto noto: per CYP2C19 e CYP2D6 sono state evidenziate differenze significative nell'indice metabolico tra soggetti con epatopatia compensata o scompensata [4] (**figura 1**), mentre i dati riguardanti CYP3A4 non sono totalmente concordi [5,6] nel dimostrare una deplezione significativa.

Alcuni modelli di epatopatia progressiva hanno teorizzato l'andamento della clearance dei farmaci sulla base della riduzione dell'attività delle diverse

NELLE CELLULE EPATICHE RISIEDONO COMPLESSI SISTEMI METABOLICI RESPONSABILI DELLA TRASFORMAZIONE DEI FARMACI. SU TALI COMPLESSI I FARMACI HANNO AZIONE DIVERSA

1 CONCENTRAZIONI PLASMATICHE MINIME SUGGERITE NEI PAZIENTI CON VIRUS WILD-TYPE [1]

Drug	Concentration (ng/mL)
Amprenavir o fosamprenavir	400 (measured as amprenavir concentration)
Atazanavir	150
Indinavir	100
Lopinavir/ritonavir	1000
Nelfinavir	800
Ritonavir	2100
Saquinavir	100-250
Efavirenz	1000

isoforme, sostenendo che alcune di queste (2C19) vengono perse abbastanza precocemente nella storia naturale dell'epatopatia, mentre altre persistono pressoché inalterate fino allo scompensamento clinico (figura 2).

L'alterazione della attività degli enzimi metabolici è solo uno dei punti che caratterizzano il paziente epatopatico dal punto di vista farmacocinetico: la ridotta capacità di sintesi delle proteine di trasporto ed il conseguente aumento della frazione libera di farmaco misurata nel plasma, il ridotto flusso ematico del fegato causato dall'aumento della componente fibrotica del parenchima e lo shift su

IL PAZIENTE EPATOPATICO DOVREBBE ESSERE ATTENTAMENTE SEGUITO ANCHE DA UN PUNTO DI VISTA DI FARMACOCINETICA MEDIANTE DETERMINAZIONE DELLE CONCENTRAZIONI

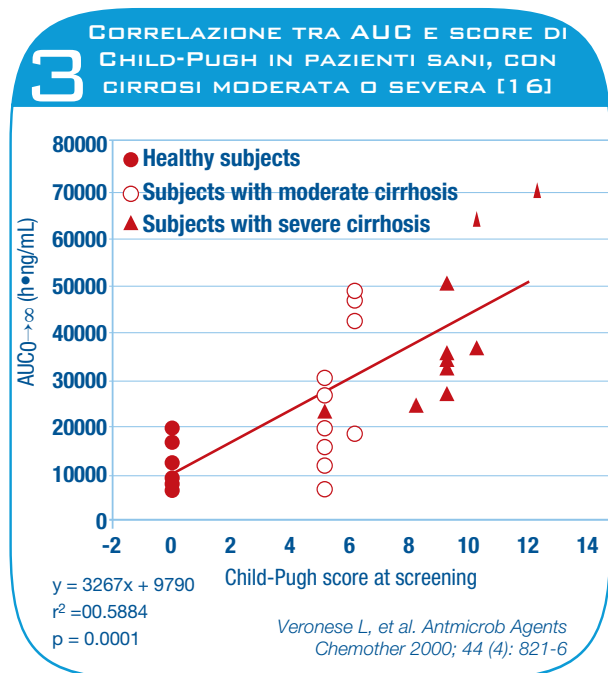
circoli collaterali tratteggiano un quadro fisiopatologico di particolare complessità nel quale non è agevole determinare il peso specifico relativo delle diverse componenti alterate.

Altri fattori, non legati particolarmente all'epatopatia, quali l'età, il genere, le varianti genetiche ed ambientali rendono particolarmente difficile prevedere le concentrazioni misurate di farmaco dopo la somministrazione di un dosaggio standard. Gli studi recenti nell'area della farmacogenetica e quindi della farmacogenomica ci illustrano efficacemente l'importanza di determinate varianti nel giustificare sensibili variazioni interindividuali dei parametri farmacocinetici.

Il monitoraggio terapeutico permette di valutare in quale regione della finestra terapeutica il paziente si trovi in un determinato momento della sua storia clinica, volendo intendere per finestra terapeutica quell'intervallo ideale di concentrazioni nel quale il rapporto rischio/beneficio risulta migliore.

La modifica del dosaggio somministrato sulla base delle determinazioni ottenute può essere ritenuta opportuna a condizioni che siano note le concentrazioni minime necessarie per mantenere l'efficacia del farmaco nell'inibire la replicazione virale e vi siano eventualmente anche riferimenti farmacocinetici che correlino determinati valori di concentrazione allo sviluppo di specifici effetti collaterali e/o al riscontro di alterazioni di indici di funzionalità d'organo.

Per quanto riguarda il primo punto, diversi studi hanno permesso di identificare il range di concentrazioni minime per i PI correntemente usati (tabella 1), e che costituiscono il limite di sicurezza al di sotto del quale il rischio di selezione di ceppi resistenti e di ripresa della replicazione diventa elevato. È fondamentale ricordare che tali concentrazioni sono riferite al paziente con virus wild-type e che la presenza di mutazioni nel genoma della proteasi tende a spostare in alto il valore della minima concentrazione da ritenere efficace. Un utile indice in tal senso è quello ottenibile attraverso il calcolo del quoziente inibitorio (IQ), ovverosia del rapporto (variamente definito) fra il valore della concentrazione realmente misurata al termine dell'intervallo di dosaggio e della concentrazione, misurata o più spesso stimata (sulla base della caratterizzazione genotipica), ritenuta quale la minima utile per sortire il desiderato effetto inibitorio sulla replicazione



virale. E' oggi evidente come, grazie ai farmaci disponibili ed alle relative modalità d'uso che vengono raccomandate, il quoziente inibitorio assume particolare importanza pratica nella gestione terapeutica del paziente plurifallito.

Diversi studi hanno cercato di mostrare l'esistenza di una correlazione tra concentrazioni elevate di farmaco e tossicità. Nel caso di indinavir [7] è stata chiaramente identificata una relazione tra Cmin elevata e il riscontro di tossicità renale, così come per efavirenz [8]. Nel primo caso si tratta di un vero e proprio rapporto soluto/solvente, che a determinati valori determina la precipitazione litiasica dello stesso farmaco, mentre nel secondo caso il meccanismo risulta ancora del tutto inesplorato. Un terzo fenomeno per il quale è identificabile una relazione dipendente dall'esposizione farmacologica concerne l'iperbilirubinemia da ATV, accadimento quest'ultimo di significato probabilmente solo cosmetico. Per gli altri farmaci, ed in particolare per i PIs, il problema rimane aperto, ed è verosimile che una risposta in tal senso possa solo venire da osservazioni di durata prolungata che possano prevedere la misura di eventuali effetti nell'area della tossicità metabolica e cardiovascolare. In tal senso sembrano indicare alcuni dati degli studi relativi alle grandi coorti, ma si tratta per lo più di alterazioni e/o eventi probabilmente correlabili anche a singole molecole in uso, ma certamente non - ancora - alla misura

della relativa esposizione farmacologica.

Uno studio pubblicato nel 1997 non ha dimostrato correlazioni tra le concentrazioni di saquinavir ed effetti collaterali nei soggetti trattati [9].

Per quanto riguarda lopinavir/ritonavir, i dati ottenuti fino ad ora non hanno permesso di ottenere risultati univoci: alcuni studi sembrano propendere per l'esistenza di una correlazione tra concentrazioni elevate e incremento dei trigliceridi e del colesterolo plasmatici [9,10], mentre altri non hanno confermato tale dato [11].

Uno studio sulla epatotossicità in soggetti trattati con lopinavir/ritonavir ha evidenziato un incremento degli indici di epatocitolisi significativamente maggiore nei soggetti co-infetti rispetto ai pazienti non epatopatici [12]. Tuttavia, tale incremento non ha mostrato alcuna relazione con le concentrazioni di lopinavir nel plasma.

Aranzabal e colleghi [13] hanno identificato nel grado di fibrosi epatica uno dei fattori di rischio più importanti per lo sviluppo di tossicità nei pazienti co-infetti. Tale dato è stato completato da uno studio di Moltò [14] nel quale sono state valutate le concentrazioni sia di lopinavir che di ritonavir in pazienti coinfetti e non coinfetti, con una sotto-analisi nei soggetti con fibrosi.

I risultati evidenziano parametri farmacocinetici simili in pazienti con e senza infezione da HCV per quanto riguarda lopinavir, mentre si segnala un incremento delle concentrazioni di ritonavir significativo nei soggetti co-infetti. Sia per quanto riguarda lopinavir che per ritonavir, inoltre, la presenza di fibrosi influenza in modo significativo le concentra-

UNO STUDIO SU FOSAMPRENAVIR IN MONOSOMMINISTRAZIONE HA PERMESSO DI MISURARE LA CONCENTRAZIONE DEL FARMACO E DI AGGIUSTARE IL DOSAGGIO

zioni e la clearance apparente. Un simile effetto a carico del RTV è stato documentato da uno studio di Peng [15], nel quale è inoltre stato verificato l'aumento delle concentrazioni di LPV libero, ovverosia non legato al veicolo proteico, dato quest'ultimo peraltro non facilmente interpretabile in quanto non corredato dalla misura della concentrazione del vettore proteico dei PIs, ovverosia dell'alfa2 glicoproteina acida (AAG) circolante.

Veronese e colleghi [16], in uno studio su amprenavir in monosomministrazione hanno misurato le concentrazioni di farmaco in relazione alla gravità dell'epatopatia misurata con lo score di Child-Pugh (**figura 3**).

La relazione lineare tra compromissione della funzionalità epatica e AUC di amprenavir ha permesso di stabilire quali modificazioni nel dosaggio del farmaco debbano essere operate sulla base della situazione clinico-laboratoristica del soggetto.

Conclusioni e commento

La presenza di epatopatia comporta indubbiamente delle devianze farmacocinetiche rispetto a quello che può altrimenti definirsi un profilo standard, o comunque atteso. Le incognite in questo ambito rimangono molteplici ed in gran parte insolite. Innanzitutto a livello interpretativo: trattandosi verosimilmente di un fenomeno multifattoriale non è chiara la misura del concorso dei diversi determinanti, ivi incluse le diverse e spesso mal esplorabili variabili individuali, modificabili e non. Ma ciò che più ci deve interessare in un più utile contesto applicativo è l'atteggiamento gestionale e terapeutico

da tenere. In pratica, sebbene vi siano sensibili differenze fra i diversi farmaci per quanto riguarda la misura in cui il profilo farmacocinetico di ciascuno viene a scostarsi da quanto atteso, non è chiaro se ed in che misura sia opportuna una modificazione o meglio una individualizzazione del dosaggio. E' noto infatti, e questo rimane un problema aperto anche al di fuori della tematica del paziente epatopatico e/o co-infetto, come non vi siano indicazioni validate circa la concentrazione massima dei PIs da non superare per non incorrere in fenomeni di tossicità; l'eccezione nefropatica rappresentata dall'IDV e quanto attribuito ad ATV in termini di iperbilirubinemia esulano da questo contesto. Una generica cautela ci dovrebbe orientare a non superare le concentrazioni che ci garantiscono un risultato di efficacia duratura, in quanto trattandosi di regimi terapeutici da mantenere in esercizio per tempi indefinitamente prolungati, è possibile che un convincente grado di evidenza di eventuale correlazione fra esposizione farmacologica e fenomeni di tossicità, possa risultare solo dopo molti anni di osservazione. In questo senso non ci è chiaro se, ad esempio, la sovraesposizione ai PIs comporti una più rapida evolutività della patologia epatica presente. Si tenga inoltre presente che in una buona percentuale di soggetti co-infetti le necessità di copertura farmacologica non sono quelle proprie del virus wild-type ma bensì di un'infezione già pluriselezionata da terapie precedenti, ed in questo senso l'obiettivo farmacocinetico si attesta a valori parametrici più alti. Il calcolo del rapporto rischio/beneficio viene quindi a complicarsi dalla necessaria integrazione con complesse variabili attribuibili alle prospettive evolutive delle due infezioni a breve e medio termine, dal grado di riserva funzionale residua del fegato ed anche dall'opportunità o meno di ricorrere alla terapia anti HCV, ivi compreso la non più sperimentale opzione del trapianto d'organo [17].

Ciò che indubbiamente ci manca per assumere con decisione una strategia in un senso o nell'altro è certamente l'effettuazione di sperimentazioni cliniche controllate che individuino il miglior bilancio complessivo del paziente co-infetto quale obiettivo primario dello studio. Approfondimenti verticalmente dedicati a questo obiettivo ci potranno inoltre permettere di formulare indicazioni circa la misura della modificazione dei dosaggi da tenere eventual-

LA PRESENZA DI EPATOPATIA COMPORTA DEVIANZE FARMACOCINETICHE. E' NECESSARIA UNA ATTENTA VALUTAZIONE DEL SINGOLO PAZIENTE DAL PUNTO DI VISTA GESTIONALE E TERAPEUTICO

mente in presenza di gradi diversi di compromissione o disfunzione epatica, stratificazione quest'ultima per adesso individuabile per il solo FosAPV.

Un recente spunto di approfondimento che ci viene dall'area epatologica porta ulteriori elementi di complessità e provvede a legare il già complesso quadro della co-infezione al metabolismo glicidico. Recenti evidenze infatti documentano come il valore di sensibilità all'insulina si correli sia all'evoluitività spontanea dell'epatite da HCV come, e soprattutto, alla probabilità di risposta terapeutica (PEG-IFN e RBV) in presenza di HCV di genotipo 1 [18]. In considerazione del fatto che la sensibilità insulinica può alterarsi in presenza di terapia antiretrovirale, anche in questo senso la scelta dei farmaci antiretrovirali da impiegare nel paziente co-infetto può rappresentare un fattore importante ai fini della prognosi complessiva [19] ed è quindi auspicabile che con le sperimentazioni che saranno necessarie in proposito si possa dare una risposta che sia comprensiva anche di questo aspetto.

Bibliografia

1. **DHHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents.** *Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents.* October 10, 2006.
2. **Kumar GN, Rodrigues D, Buko AM, et al.** *Cytochrome p450 metabolism of the HIV-1 protease inhibitor ritonavir (ABT-538) in human liver microsomes.* *J Pharmacol Exp Ther.* 1996; 277: 423-431.
3. **Bardsly-Elliot A, Plosker GL.** *Nelfinavir: an update on its use in HIV infection.* *Drugs.* 2000; 59: 581-620.
4. **Frye R, Zgheib N, Matzke G, et al.** *Liver disease selectively modulates cytochrome P450-mediated metabolism.* *Clinical Pharmacology and therapeutics* 2006; 80 (3): 235-45.
5. **Guengerich FP, Turvy CG.** *Comparison of levels of several human microsomal cytochrome P-450 enzymes and measures P450IIIa in patients with severe liver disease.* *Clin Pharmacol Ther* 1992; 51: 229-38.
6. **Lown K, Kolars J, Turgeon K, Merion R, Wrighton SA, Watkins PB.** *The erythromycin breath test selectively measures P450IIIa in patients with severe liver disease.* *Clin Pharmacol Ther* 1992; 51: 229-38.
7. **Solas C, Basso S, Poizot-Martin I, Ravaux I, Gallais H, Gastaut JA, Durand A, Lacarelle B.** *High indinavir C_{min} is associated with higher toxicity in patients on indinavir-ritonavir 800/100 mg twice-daily regimen.* *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2002 Apr 1; 29 (4).
8. **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.
9. **Lorenzi P, Yerly S, Abderrakim K, Fathi M, Rutschmann OT, von Overbeck J, Leduc D, Perrin L, Hirschel B.** *Toxicity, efficacy, plasma drug concentrations and protease mutations in patients with advanced HIV infection treated with ritonavir plus saquinavir.* *Swiss HIV Cohort Study.* *AIDS.* 1997 Oct; 11 (12): F95-9.
10. **Gonzalez de Requena D, Blanco F, Garcia-Benayas T, et al.** *Correlation between lopinavir plasma levels and lipid abnormalities in patients taking lopinavir/ritonavir.* *AIDS Patient Care STDS.* 2003; 17: 443-445.
11. **Torti C, Quiros-Roldan E, Regazzi-Bonora M, De Luca A, Lo Caputo S, Di Giambenedetto S, Patroni A, Villani P, Micheli V, Carosi G.** *Resistance and Dosage Adapted Regimens Study Group of the MASTER Cohort.* *Lipid abnormalities in HIV-infected patients are not correlated with lopinavir plasma concentrations.* *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2004 Mar 1; 35 (3): 324-6.
12. **Canta F, Marrone R, Bonora S, D'Avolio A, Sciandra M, Sinicco A, De Rosa FG, Di Perri G.** *Pharmacokinetics and hepatotoxicity of lopinavir/ritonavir in non-cirrhotic HIV and hepatitis C virus (HCV) co-infected patients.* *J Antimicrob Chemother.* 2005 Feb; 55 (2): 280-1.
13. **Aranzabal L, Casado JL, Moya J, Quereda C, Diz S, Moreno A, Moreno L, Antela A, Perez-Elias MJ, Dronza F, Marin A, Hernandez-Ranz F, Moreno A, Moreno S.** *Influence of liver fibrosis on highly active antiretroviral therapy-associated hepatotoxicity in patients with HIV and hepatitis C virus coinfection.* *Clin Infect Dis.* 2005 Feb 15; 40 (4): 588-93.
14. **Molto J, Valle M, Blanco A, Negredo E, Delavarga M, Miranda C, Miranda J, Domingo P, Vilaro J, Tural C, Costa J, Barbanoj MJ, Clotet B.** *Lopinavir/Ritonavir Pharmacokinetics in HIV and Hepatitis C Virus Co-Infected Patients without Liver Function Impairment: Influence of Liver Fibrosis.* *Clin Pharmacokinet.* 2007; 46 (1): 85-92.
15. **Peng JZ, Pulido F, Causemaker SJ, Li J, Lorenzo A, Cepeda C, Garcia Cabanillas JA, DaSilva B, Brun SC, Arribas J.** *Pharmacokinetics of lopinavir/ritonavir in HIV/hepatitis C virus-coinfected subjects with hepatic impairment.* *J Clin Pharmacol.* 2006 Mar; 46 (3): 265-74.
16. **Veronese L, Rautureau J, Sadler BM, Gillotin C, Petite JP, Pillegand B, Delvaux M, Masliah C, Fosse S,**

Lou Y, Stein DS. Single-dose pharmacokinetics of amprenavir, a human immunodeficiency virus type1 protease inhibitor, in subjects with normal or impaired hepatic function. *Antimicrob Agents Chemother* 2000 Apr; 44 (4): 821-6.

17. Guaraldi G, Cocchi S, Codeluppi M, Di Benedetto F, Bonora S, Pecorari M, Gennari W, Cautero N, Pinna AD, Gerunda GE, Esposito R. Role of therapeutic drug monitoring in a patient with human immunodeficiency virus infection and end-stage liver disease undergoing orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc.* 2005 Jul-Aug; 37 (6): 2609-10.

18. Romero-Gomez M. Insulin resistance and hepatitis C. *World J Gastroenterol.* 2006 Nov 28; 12 (44): 7075-80.

19. Palacios R, Merchante N, Macias J, Gonzalez M, Castillo J, Ruiz J, Marquez M, Gomez-Mateos J, Pineda JA, Santos J. Incidence of and risk factors for insulin resistance in treatment-naive HIV-infected patients 48 weeks after starting highly active antiretroviral therapy. *Antivir Ther.* 2006; 11 (4): 529-35.

20. Kumar GN, Rodrigues D, Buko AM, et al. Cytochrome p450 metabolism of the HIV-1 protease inhibitor ritonavir (ABT-538) in human liver microsomes. *J Pharmacol Exp Ther.* 1996; 277: 423-431.

