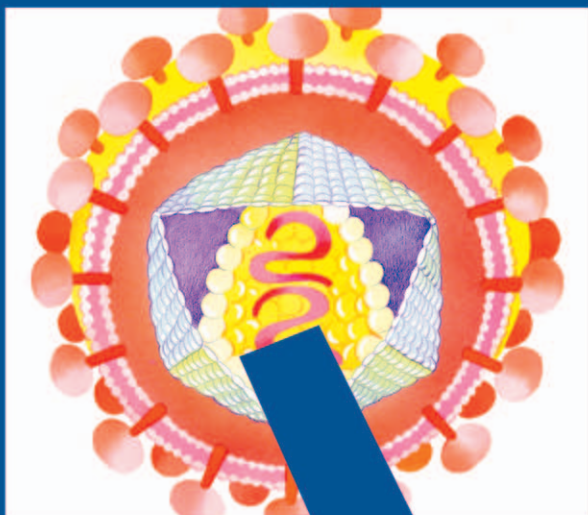


QUADERNO

PROBLEMATICHE EMERGENTI DI GESTIONE CLINICA

IN^{N°2} HIV

VERSO LA SEMPLIFICAZIONE DELLA STRATEGIA ANTIRETROVIRALE



CON INTERVENTI DI:

M. Moroni
S. Rusconi
S. Carbonara
S. Carosella
M. D'Abbraccio
G. D'Ettore
R. Gulminetti
S. Nozza
C. Rossi
J. Vecchiet

■ **Ruolo terapeutico della semplificazione con 3 NRTI nel paziente HIV+ "difficile"**

PAG 3

■ **Come semplificare le scelte terapeutiche**

PAG 8

■ **Il paziente HIV+ "difficile":** intollerante, psichiatrico, epatopatico, non aderente alla terapia, detenuto, tossicodipendente, coinfecto (HCV-HBV)

PAG 10

DIRETTORE

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

FACULTY

Sergio Carbonara Clinica di Malattie Infettive, Università degli Studi, Bari, Glip
(Gruppo di Lavoro Infettivologico Penitenziario)

Sinibaldo Carosella Dipartimento di Malattie Infettive, Ospedale Amedeo di Savoia, Torino

Maurizio D’Abbraccio IV Divisione di Malattie Infettive, Dipartimento di Malattie Infettive ad Alta
complessità e correlate all’AIDS, A.O. “D. Cotugno”, Napoli

Gabriella D’Ettore Dipartimento di Malattie Infettive e Tropicali, Università di Roma “La Sapienza”

Roberto Gulminetti Istituto di Clinica di Malattie Infettive, Università degli Studi, Pavia

Silvia Nozza IRCCS San Raffaele, Divisione di Malattie Infettive, Milano

M. Cristina Rossi Divisione di Malattie Infettive, Ospedale, Treviso

Jacopo Vecchiet Clinica Malattie Infettive, Università “G. D’Annunzio”, Chieti

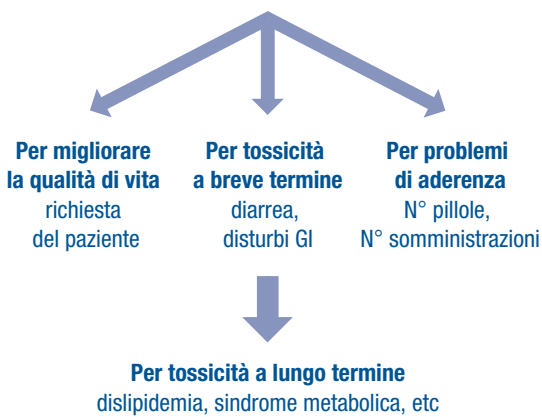
SEGRETERIA SCIENTIFICA

Stefano Rusconi Divisione clinicizzata di Malattie Infettive, A.O. Polo Universitario L. Sacco, Milano

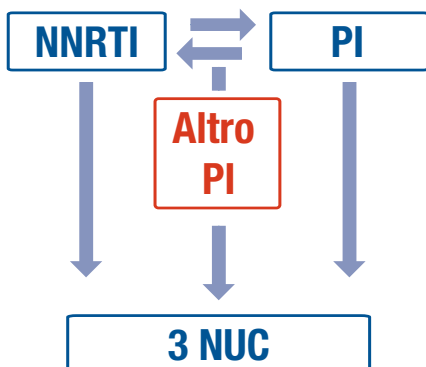
Ruolo terapeutico della semplificazione con 3 NRTI nel paziente HIV+ "difficile"

MAURO MORONI E STEFANO RUSCONI,
 DIPARTIMENTO DI SCIENZE CLINICHE "LUIGI SACCO",
 SEZIONE DI MALATTIE INFETTIVE E IMMUNOPATOLOGIA,
 UNIVERSITÀ DEGLI STUDI, MILANO

1 LA SEMPLIFICAZIONE NEI PAZIENTI CON SOPPRESSIONE VIROLOGICA



2 STRATEGIE DI SEMPLIFICAZIONE DELLA HAART



La natura cronica dell'infezione da HIV-1 richiede al momento attuale il mantenimento della terapia anti-retrovirale *quoad vitam* poichè le strategie di interruzione strutturata della terapia sono state messe in discussione anche recentemente. Il beneficio terapeutico è strettamente correlato ad un'aderenza farmacologica ottimale. E' comunque necessario considerare che l'alto numero di compresse/capsule, le limitazioni dietetiche e gli effetti tossici provocati dall'uso dei farmaci sono senza dubbio fattori che possono compromettere l'aderenza a lungo termine. Da qui derivano i molteplici sforzi compiuti ormai da un vasto numero di Clinici nel considerare, proporre ai pazienti e conseguentemente sperimentare svariate strategie di semplificazione terapeutica, tutte mosse da un forte razionale scientifico.

Queste strategie sono state disegnate allo scopo di mantenere (da qui il termine di induzione-mantenimento) la soppressione della replicazione virale e

LA TERAPIA ANTIRETROVIRALE LONG TERM SI ASSOCIA AD EFFETTI COLLATERALI (TOSSICITÀ) E PROGRESSIVA PERDITA DI ADERENZA NELLA MAGGIOR PARTE DEI PAZIENTI

contemporaneamente migliorare la qualità di vita dei pazienti, l'aderenza al trattamento e ridurre le tossicità farmacologiche (figura 1).

La strategia di semplificazione proposta per prima ha riguardato la sostituzione dell'inibitore della proteasi (PI) con un inibitore non-nucleosidico della trascrittasi inversa (NNRTI), con una sostanziale riduzione del numero di compresse e un miglioramento nella gestione degli effetti metabolici relativi ai PI. Un passaggio successivo della semplificazione si è concretizzato con l'avvento delle combinazioni farmacologiche a dose fissa, quali zidovudina-lamivudina (ZDV-3TC), abacavir (ABC)-ZDV-3TC (TZV), ABC-3TC e tenofovir-emtricitabina (TDF-FTC). (figura 1) Queste combinazioni hanno notevolmente facilitato l'assunzione della terapia antiretrovirale da parte dei nostri pazienti, ma è soltanto TZV che contiene tre composti antiretrovirali (ABC/3TC/ZDV) che riassumono in sé le caratteristiche per una combinazione altamente efficace e ben tollerata.

Nuove strategie terapeutiche di semplificazione riguardano l'uso di regimi terapeutici che non impiegano PI o NNRTI, atti a non determinare le tossicità di classe di queste ultime 2 categorie, migliorare l'aderenza e ridurre anche i costi della terapia antiretrovirale.

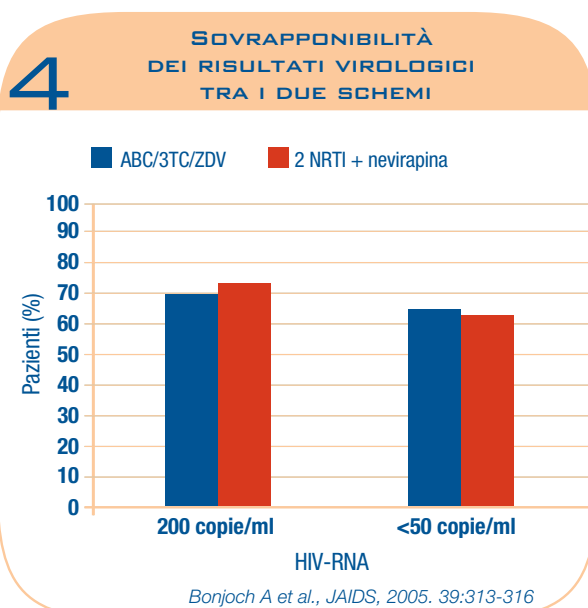
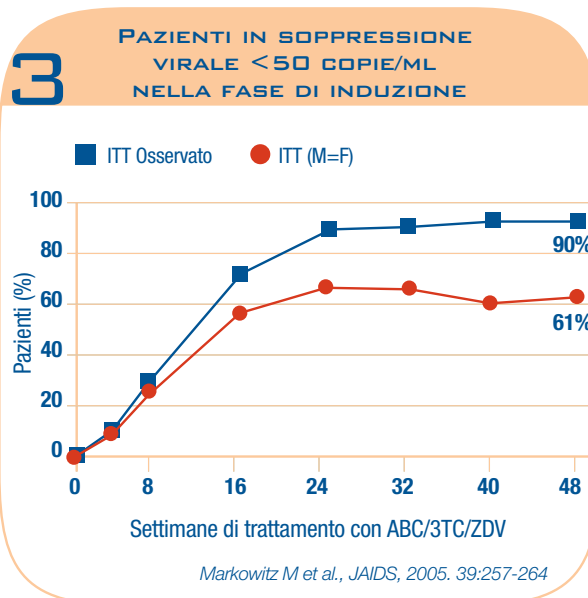
Sono stati condotti diversi studi che hanno previsto l'impiego di regimi terapeutici di semplificazione contenenti ABC.

- Lo studio ESS40013 ha esaminato un regime di induzione a 4 farmaci seguito da 2 regimi di mantenimento con TZV+efavirenz (EFV) *versus* TZV da solo in pazienti *naive*. Dopo un regime di induzione con TZV+EFV, la semplificazione di TZV da solo ha mantenuto il controllo virologico e la risposta immunologica, riducendo il carico lipidico a digiuno e gli eventi avversi associati alla TARV e migliorando l'aderenza (figura 3).

- Lo studio SimplifiHAART ha considerato la semplificazione con 3 NRTI *versus* 2 NRTI+nevirapina (NVP) nei pazienti in successo terapeutico dopo terapia di prima linea. I 2 gruppi di trattamento sono apparsi analoghi in termini di soppressione virale con HIV-RNA < 200 cp/ml (figura 4); entrambe le strategie hanno migliorato il profilo lipidico.

- Lo studio Trizal è stato uno studio di semplificazione in pazienti randomizzati a mantenere il proprio regime terapeutico basato su PI o NNRTI o a ricevere TZV. Alla settimana 48 di follow-up il 22% dei soggetti in ciascun gruppo aveva mostrato un fallimento virologico. I pazienti trattati con TZV hanno mostrato un beneficio sul versante metabolico, con una diminuzione significativa del livello di trigliceridi e di cole-

LA STRATEGIA DI SEMPLIFICAZIONE SI CONCRETIZZA NELL'USO DELLE COMBINAZIONI A DOSE FISSA EFFICACI E BEN PIÙ TOLLERATE COME ABC/3TC/ZDV



sterolo totale (figura 5).

Altre sperimentazioni cliniche controllate hanno considerato la strategia di mantenimento con una combinazione terapeutica contenente ABC.

N. Clumeck e collaboratori hanno confrontato ABC con un PI, riscontrando una ripresa della replicazione virale nel 12% dei pazienti che hanno ricevuto ABC, una diminuzione dei livelli di colesterolo totale e trigliceridi ed un aumento della qualità della vita e dell'aderenza nel 91% dei pazienti trattati con ABC. M Opravil e colleghi hanno confrontato TZV con un PI, riscontrando una ripresa della replicazione virale nel 15% dei pazienti che hanno ricevuto ABC ed una diminuzione dei livelli di colesterolo totale e trigliceridi. E Chiesa e collaboratori hanno riportato i dati del nostro Istituto sulle strategie di semplificazione alcuni anni fa. Il 9.1% dei pazienti ha riscontrato un fallimento virologico e il 5.3% dei pazienti ha interrotto il regime terapeutico che includeva ABC principalmente per intolleranza. Nel complesso, i pazienti semplificati traevano un beneficio immuno-virologico. F Maggiolo e colleghi hanno, invece, applicato una strategia di semplificazione che includesse anche la possibilità di somministrare la HAART una volta al giorno. Il 10% dei pazienti che hanno ricevuto ABC ha mostrato una ripresa della replicazione virale e parallelamente una diminuzione dei livelli di colesterolo totale, mentre il livello dei trigliceridi rimaneva invariato, come pure la modificazione della corporatura.

Considerate queste precedenti sperimentazioni, è importante ora rivalutare la collocazione di TZV all'interno della terapia antiretrovirale, identificando gli scenari più appropriati per sfruttare appieno le potenzialità di questo farmaco (figura 6).

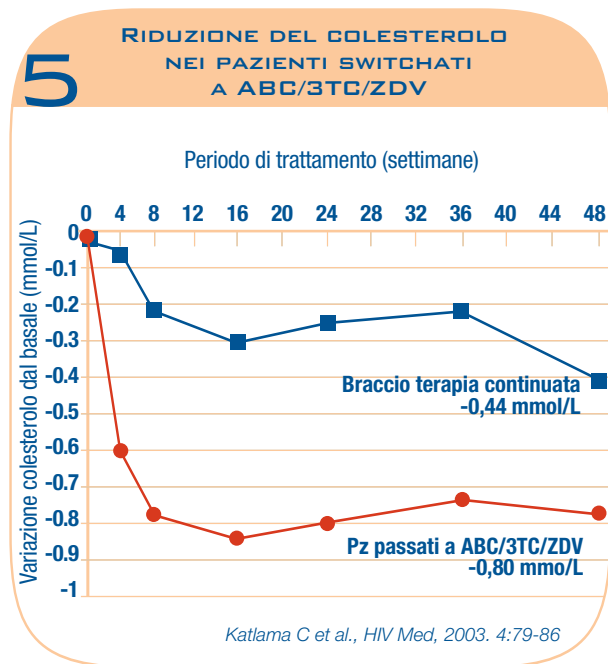
E' indispensabile identificare accuratamente il paziente candidato al trattamento con 3 inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTI): soggetti non esposti precedentemente a regimi sub-ottimali contenenti NRTI, con HIV-RNA <100.000 cp/ml, con linfociti CD4 >350/mm³ e con un potenziale vantaggio nei confronti dell'aderenza, derivante da un regime terapeutico estremamente semplificato.

Questo regime terapeutico possiede una notevole semplicità di somministrazione e non presenta interazioni con il cibo o con altri farmaci eventualmente somministrati, quali metadone o rifampicina.

Esaminiamo ora in quali scenari è possibile identificare un ruolo "rinnovato" di TZV.

Semplificazione

Esiste la possibilità di attuare una strategia di semplificazione a TZV in pazienti in prima linea terapeutica



6 POSSIBILI SOLUZIONI E VANTAGGI

- Migliorata qualità della vita
- Aumento aderenza alla terapia
- Miglioramento del quadro metabolico

■ Recente evidenza dell'opzione con 3 NRTIs in pazienti con ridotte opzioni terapeutiche e alti valori di CD4+

ESISTE LA POSSIBILITÀ DI ATTUARE UNA STRATEGIA DI SEMPLIFICAZIONE A TZV IN PAZIENTI IN 1° LINEA TERAPEUTICA CON SUCCESSO VIROLOGICO E UN TEST DI RESISTENZA GENOTIPICA EVIDENZIANTE 1 O 2 TAM

con successo virologico e un test di resistenza genotipica evidenziante 0 o 1 TAM prima di intraprendere la terapia antiretrovirale. La determinazione delle resistenze dovrà essere effettuata su RNA plasmatico in

soggetti con al massimo un periodo di 2 anni dall'infezione acuta da HIV-1. La scelta di questi pazienti, in grado di rispondere positivamente ad una strategia di semplificazione terapeutica, dovrà essere effettuata a monte, in modo da evidenziare i soggetti che potranno essere sottoposti ad una semplificazione terapeutica con TZV o TZV + TDF in condizioni di sicurezza. Sarà opportuno controllare questi pazienti con una metodica ultra sensibile di determinazione dell'HIV-RNA (<50, <20, <5, <2 cp/ml) per definire un parametro predittivo di risposta virologica a medio-lungo termine. Parallelamente è necessario stabilire a priori una strategia terapeutica come opzione in caso di fallimento virologico (HIV-RNA >500 cp/ml). Un esempio proponibile di tale strategia è il regime terapeutico comprendente 3TC + didanosina (ddl) + un PI potenziato da ritonavir (rtv).

Intolleranza

Un altro scenario è quello rappresentato dai soggetti HIV-positivi che manifestano un'intolleranza agli NNRTI. Nei pazienti che hanno risposto ai primi regimi terapeutici contenenti un NNRTI ma che si dimostrano intolleranti per svariati motivi (allergie, effetti sul sistema nervoso centrale, rialzo degli indici di funzionalità epatica, dislipidemie) la semplificazione con un regime terapeutico contenente esclusivamente nucleosidici può essere un'opzione. Come nella situazione precedente, ciò è vero specialmente quando particolari mutazioni legate alla resistenza (TAM) sono assenti. Rimane da accertare se siano necessari quattro farmaci (TZV + TDF) o se TZV da solo possa raggiungere il medesimo risultato clinico e immuno-virologico.

DOT (Somministrazione diretta della terapia)

Situazioni di disagio sociale: Ser.T., pazienti psichiatrici o tossicodipendenti, carcerati

Anche in questo caso ci troviamo davanti ad uno scenario in cui può essere difficile la corretta assunzione della terapia antiretrovirale. Condizioni di disagio sociale, come in caso di pazienti psichiatrici o tossicodipendenti, o soggetti detenuti, sono a volte barriere quasi insuperabili a una corretta assunzione degli antiretrovirali. Una situazione parallela può essere quella di un'assunzione terapeutica direttamente osservata (DOT). In tutte queste situazioni, l'inizio di una HAART o la semplificazione con un regime terapeutico contenente esclusivamente nucleosidici può essere un'opzione proponibile. Un tale regime terapeutico può essere facilmente controllato sia dal punto di vista clinico che laboratoristico, elemento che senza dubbio ne facilita l'assunzione.

IL PAZIENTE CANDIDATO ALLA TERAPIA CON 3 NRTI HA RICEVUTO IN PRECEDENZA TERAPIE ATTIVE CON QUESTI FARMACI ED È IN CONDIZIONI VIRO-IMMUNITARIE CONSERVATE

Bassa aderenza

Sebbene dati recenti abbiano sollevato qualche dubbio sull'uso diffuso della terapia antiretrovirale basata sull'uso esclusivo degli analoghi nucleosidici, non tutti i regimi con nucleosidici sono uguali. Alcuni regimi antiretrovirali, quali ABC/3TC/ZDV, hanno mostrato buoni risultati quando impiegati nella strategia di semplificazione e nell'induzione-mantenimento dopo una potente terapia atta a sopprimere la replicazione virale. Quando esiste un problema di aderenza ai farmaci, o quando il paziente non è in grado di assumere gli NNRTI, un regime basato su tre analoghi nucleosidici rimane un'opzione valida. Sono disponibili altri regimi a 3 NRTI (ABC+3TC+TDF, ABC+ddl+TDF, ddl+3TC+TDF) dotati di un potere soppressivo nei confronti di HIV, ma gravati da una più bassa barriera genetica per lo sviluppo di resistenze, specialmente nei confronti della mutazione K65R a livello della trascrittasi inversa. L'inclusione di un analogo timidinico diminuisce il rischio potenziale di sviluppare tale mutazione.

LA SEMPLIFICAZIONE CON ABC/3TC/ZDV È EFFICACE IN MOLTI SCENARI MA NON DEVE ESSERE UTILIZZATA PRECEDENTEMENTE IN PAZIENTI SOTTOPOSTI A TERAPIE SUBOTTIMALI, INTOLLERANTI O RESISTENTI

Epatopatie

Un regime terapeutico che includa ABC/3TC/ZDV potrebbe essere più tollerato dai soggetti con infezione cronica dai virus che causano un'epatopatia cronica (HCV e HBV). La prevalenza dei soggetti coinfectati da tali virus è molto elevata nel nostro Paese, considerando il numero elevato dei soggetti che hanno contratto l'infezione da HIV tramite la tossicodipendenza. È noto che questi soggetti hanno ampie limitazioni all'assunzione di terapie antiretrovirali complesse, a causa di un alterato metabolismo epatico. L'uso di una combinazione semplice basata su ABC/3TC/ZDV potrebbe consentire la corretta assunzione della terapia antiretrovirale, senza comportare un aggravamento degli effetti collaterali per questi pazienti.

Abbiamo mostrato come la strategia di semplificazione possa portare ad un miglioramento della qualità di vita in pazienti HIV+ precedentemente sottoposti a molteplici trattamenti antiretrovirali. In particolare, la semplificazione con TZV si è dimostrata efficace in molte occasioni ma non deve essere raccomandata ai soggetti che sono stati precedentemente trattati con terapie considerate sub-ottimali o che hanno mostrato intolleranza o resistenza a ABC, ZDV o 3TC. In conclusione, la semplificazione con TZV ha mostrato, e potenzialmente può mostrare in futuro per determinate situazioni, una potenza antivirale simile a quella di altre combinazioni terapeutiche più articolate facenti parte della HAART *standard*, ma con una somministrazione più facile per il paziente e gravata da minori effetti collaterali. Accanto ad un'indubbia semplicità e potenza, rimane imperativa per il Clinico l'attenta considerazione dei regimi terapeutici da somministrare e la giudiziosa valutazione dei pazienti a cui somministrarli. Ciò è vero soprattutto considerando le caratteristiche farmacologiche che talvolta controindicano la semplificazione e che possono causare effetti negativi nel soggetto HIV+ che si affida alle nostre cure.

Bibliografia

- Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC, et al.** Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatients Study Investigators. *N Engl J Med*, 1998. 338:853-860.
- Mocroft A, Gill MJ, Davidson W et al.** Predictors of viral response and subsequent virological treatment failure in patients with HIV starting a protease inhibitors. *AIDS*, 1998. 12:2161-2167.
- El-Sadr W for the SMART Study Group.** Inferior clinical outcomes with episodic CD4-guided antiretroviral therapy aimed at drug conservation (DC) in SMART study: consistency of finding in all patient subgroups. *XVI International AIDS Conference*. 2006. Toronto, Canada: International AIDS Society, abstract WEAB0204.

LA SEMPLIFICAZIONE
CON 3 NRTI MOSTRA
UNA POTENZA ANTIVI-
RALE SIMILE ALLE
ALTRE COMBINAZIONI,
MA CON UNA SOMMINI-
STRAZIONE PIÙ SEM-
PLICE E MENO EVENTI
AVVERSI

Markowitz M, Hill-Zabala C, Lang J, et al. Induction with abacavir/lamivudine/zidovudine plus efavirenz for 48 weeks followed by 48-week maintenance with abacavir/lamivudine/zidovudine alone in antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients. *JAIDS* 2005. 39:257-264.

Bonjoch A, Parades R, Galvez J, et al. Antiretroviral treatment simplification with 3 NRTIs or 2 NRTIs plus nevirapine in HIV-1-infected patients treated with successful first-line HAART. *JAIDS* 2005. 39:313-316.

Katlama C, Fenske S, Gazzard B, et al. TRIZAL study: switching from successful HAART to Trizivir (abacavir-lamivudine-zidovudine combination tablets): 48 weeks efficacy, safety and adherence results. *HIV Med* 2003. 4:79-86.

Clumeck N, Goebel F, Rozemaum 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.

Opravil M, Hirschel B, Lazzarin A, et al. A randomized trial of simplified maintenance therapy with abacavir, lamivudine, and zidovudine in human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis* 2002. 185:1251-1260.

Chiesa E, Bini T, Adorni F, et al. Simplification of protease inhibitor-containing regimens with efavirenz, nevirapine or abacavir: safety and efficacy outcomes. *Antiviral Ther* 2003. 8:27-35.

Maggiolo F, Ripamonti D, Gregis G et al. Once-a-day therapy for HIV infection: a controlled, randomized study in antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients. *Antiviral Ther* 2003. 8:339-346.

Come “semplificare” le scelte terapeutiche

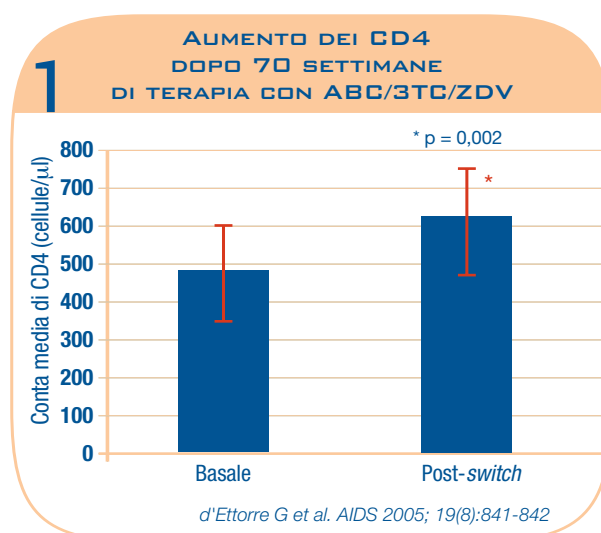
GABRIELLA D'ETTORRE,
 DIPARTIMENTO DI MALATTIE INFETTIVE E TROPICALI,
 UNIVERSITÀ DI ROMA “LA SAPIENZA”

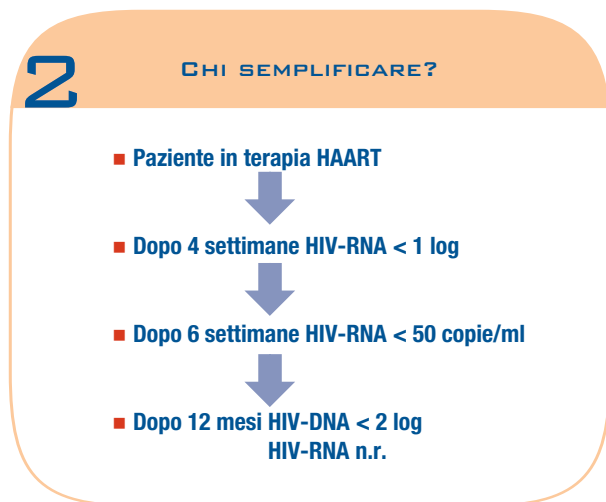
L'EFFICACIA A LUNGO TERMINE DI UNA TERAPIA ANTIRETROVIRALE È IL RISULTATO DI SICUREZZA, TOLLERABILITÀ E MANEGGEVOLEZZA DELLO SCHEMA PRESCELTO

Nei pazienti con infezione da HIV le strategie di semplificazione vengono applicate con obiettivi differenti: con l'obiettivo di migliorare la qualità della vita, o per ridurre la tossicità a breve (diarrea, disturbi GI) o a lungo termine (dislipidemia, disturbi metabolici) o per risolvere i problemi di aderenza. La tossicità e la mancata aderenza sono tra i motivi più comuni di interruzione della HAART e ad oggi gli eventi avversi di grado 4 sono più frequenti delle patologie definenti l'AIDS. Tra i farmaci antiretrovirali, quelli maggiormente associati allo sviluppo di tossicità sono gli inibitori della proteasi e gli analoghi non nucleosidici. Oggi, grazie alla disponibilità di molti farmaci, le strategie di semplificazione sono diverse: se in prima linea vengono utilizzati gli inibitori non nucleosidici, si può *switchare* ai PI, o viceversa, oppure scegliere terapie *once daily* con PI o la strategia con 3 nucleosidici. In particolare, esiste la possibilità di semplificare ad ABC/3TC/ZDV nei pazienti in prima linea terapeutica e con successo virologico, con 0 o 1 TAM. Dalla metanalisi di Bucher sulle diverse scelte di semplificazione non mirata (2002), emerge che tutti gli

studi clinici condotti ottengono il successo, indicando così l'opportunità di operare questa scelta terapeutica. La casistica del Dipartimento di Malattie Infettive e Tropicali, dell'Università di Roma La Sapienza, comprende 37 pazienti HIV+ in HAART da 24 mesi, con 3 NRTI e un PI, con viremia plasmatica non rilevabile (< 50 copie/ml). I CD4 pre-HAART erano pari a 230 cell/mm³ e la carica virale a 322.400 copie/ml, mentre prima della semplificazione erano pari a 434 e < 50 copie/ml rispettivamente.

La strategia di semplificazione comprendeva abacavir/3TC/ZDV + TDF: a 24 mesi tutti i pazienti mantenevano una soppressione virologica costante (HIV-DNA), con risposta immunologica migliorata. Dopo 24 mesi di semplificazione della terapia con ABC/3TC/ZDV + TDF la carica virale è rimasta non rilevabile, mentre il numero totale dei CD4 è ulteriormente aumentato, passando da 344 a 577 cell/mm³ e ottenendo, quindi, un buon successo terapeutico. La decisione di associare TDF con ABC/3TC/ZDV nasce dall'incompatibilità tra





la mutazione K65R (legata a TDF) e le TAMs: il virus deve, quindi, scegliere uno dei due *pathway* di mutazioni, favorendo la resistenza verso uno o l'altro farmaco, ma mantenendo la sensibilità nei confronti dell'altro farmaco.

Anche utilizzando il solo ABC/3TC/ZDV il risultato viro-immunologico viene mantenuto: la seconda casistica di pazienti in semplificazione seguiti presso il Dipartimento di Malattie Infettive e Tropicali, Università di Roma La Sapienza, comprende 15 soggetti *responders* alla terapia con inibitori della proteasi, con conta di CD4 di 395 cellule/mm³ e passati a 2 NRTI + 1 PI per 24 settimane. La risposta virologica alla strategia di semplificazione con ABC/3TC/ZDV è stata buona, con l'88% dei pazienti con HIV-RNA < 50 copie/ml a distanza di 27 mesi di *follow up*, solo 3 pazienti erano in fallimento virologico. I livelli di CD4 rimanevano immutati (intorno a 450-500 cell/mm³) ed il profilo lipidico indicava la riduzione dell'utilizzo di farmaci ipolipemizzanti.

Il gruppo dell'Università la Sapienza di Roma ha pubblicato di recente su *AIDS* un'altra casistica, di 21 pazienti in trattamento con PI + 2 NRTI da 12 mesi, con CD4 pari a 211 cellule/mm³ e HIV-RNA di 192.000 copie/ml. Prima della semplificazione, le caratteristiche cliniche erano le seguenti: CD4 475 cell/mm³, HIV-RNA < 50 copie/ml, valori medi di colesterolo e trigliceridi nella norma, 13 pazienti (62%) erano in terapia con farmaci ipolipemizzanti. A 70 settimane di *follow up* di semplificazione con abacavir/3TC/ZDV + TDF, si è verificato un incremento dei CD4 in presenza di un HIV-RNA soppresso, con una riduzione dell'uso di ipolipemizzanti al 38% (p<0.005). Non sono state osservate modificazioni per quanto riguarda la lipodistrofia, probabilmente perché il tempo di *follow up* non era sufficientemente lungo (figura 1).

In base a queste esperienze, emerge che il paziente da semplificare con questo schema terapeutico è un

paziente che ha fatto un solo regime terapeutico, in soppressione virologica duratura, non esposto in precedenza a terapie ARV subottimali e in assenza di mutazioni genotipiche archiviate, con l'obiettivo di migliorare l'aderenza, di ridurre la tossicità farmacologica e di garantire la durabilità del successo terapeutico (figura 2).

Un possibile algoritmo in questo paziente prevede l'esecuzione del test di HIV-RNA dopo 4 settimane dalla semplificazione (con < 1 log), con riduzione < 50 copie/ml, e dopo 12 mesi conferma all'HIV-DNA (per valori < 2 log) e HIV-RNA non rilevabile.

Uno dei limiti più importanti della strategia di semplificazione risiede nella storia delle resistenze del paziente, è difficile trovare un paziente pretrattato con nessuna o una sola TAM. Nel paziente soppresso si pone il problema delle mutazioni archiviate e, per la non fattibilità della ricerca di tutte queste mutazioni, è importante basarsi su elementi che correlino con il mantenimento della soppressione virale, come una terapia antiretrovirale efficace.

Bibliografia

Reisler R et al. Grade 4 events are as important as AIDS events in the era of HAART. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 34: 4.
 Klein MB et al. The impact of initial highly active antiretroviral therapy on future treatment sequences in HIV infection. *AIDS* 2004 Sep 24;18(14):1895-904.
 Bucher C et al. Meta-analysis of randomized controlled trials of simplified versus continued protease inhibitor-based antiretroviral therapy in HIV-1-infected patients. *AIDS* 2003; 17: 2451-2459.
 D'Etterre G et al. Switching from protease inhibitors to a single-class regimen of abacavir/lamivudine/zidovudine plus tenofovir in patients with HIV load suppression *AIDS* 2005; 19(8): 841-842.

DOCUMENTATA
L'EFFICACIA DELLO
SWITCH DALLA
HAART CONTENENTE
UN PI A
ABC/3TC/ZDV + TDF
IN PAZIENTI HIV+
SOPPRESSI

Il paziente intollerante

JACOPO VECCHIET,
 CLINICA MALATTIE INFETTIVE,
 UNIVERSITÀ "G. D'ANNUNZIO", CHIETI

Un altro scenario emergente è rappresentato dai pazienti HIV-positivi che rispondono agli inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa e agli inibitori della proteasi, ma manifestano un'intolleranza: in questi pazienti il ricorso a 3 NRTI rappresenta un'opzione interessante, soprattutto in assenza di TAMs.

L'intolleranza è un problema emergente nei pazienti HIV+ ed è legata sia alla tossicità dei farmaci, che al carico posologico e alla complessità della terapia, alle eventuali restrizioni dietetiche e all'impatto negativo sulla qualità della vita del paziente. Nel tentativo di migliorare la propria qualità di vita, il paziente può decidere di ridurre o non seguire la terapia, con un risvolto negativo sullo sviluppo di farmacoresistenza, che determina il fallimento terapeutico.

Sono molti gli antiretrovirali, il cui uso è correlato allo sviluppo di tossicità e sicuramente il ricorso alla semplificazione è una delle strategie più studiate.

Le proteasi che il virus utilizza sono molto simili ad alcuni enzimi coinvolti nel metabolismo mitocondriale; l'inibitore della proteasi, quindi, non è in grado di identificare quali proteasi inibire, diminuendo così da un lato la capacità inibitoria del virus ma con un conseguente danno apoptotico con accumulo di acidi grassi sulla membrana lipoproteica e, quindi, con un danno ai trigliceridi, accumulo epatico di grassi e lipodistrofia.

Nel caso degli NRTI, è noto che la polimerasi gamma viene fortemente coinvolta in questo danno metabolico, con una riduzione-inibizione del DNA mitocondriale, essenziale nel ciclo di Krebs e coinvolgimento dell'apoptosi.

Molti autori hanno identificato nello *switch* dai PI ad abacavir, efavirenz, nevirapina vantaggi diversi: un'efficacia viro-immunologica comparabile agli schemi contenenti PI a 104 settimane di *follow up*, la riduzione di due volte del rischio di non aderenza alla terapia, la riduzione dei livelli plasmatici di colesterolo e di trigliceridi. Anche le terapie *once daily* sono un'opzione interessante in questi casi, così come le interruzioni strutturate di terapia, guidate dai CD4, per il ripristino del sistema immunologico, e le strategie di indu-

1 PRINCIPALI CAUSE DI INTOLLERANZA AI FARMACI ANTIRETROVIRALI

- Tossicità (mitocondriale, dismetabolica, cardiovascolare, g.i.)
- Elevato numero di compresse
- Complessità degli schemi posologici
- Restrizioni dietetiche
- Impatto negativo sulla qualità di vita del paziente



PER RIDURRE O LIMITARE GLI EFFETTI COLLATERALI, SI PUÒ RICORRERE ALLO SWITCH DEL PI A ABC, EFV, NVP, A TERAPIE ONCE DAILY, A INTERRUZIONI STRUTTURATE DI TERAPIA O A STRATEGIE DI INDUZIONE - MANTENIMENTO

IN CASO DI RISPOSTA IMMUNOLOGICA INSUFFICIENTE ALLA HAART NEI PAZIENTI NAIVE, SI DEVE CONSIDERARE LO SWITCH AGLI NRTI

2

TAKE HOME MESSAGES

- **Considerare switch a NRTI in caso di risposta immunologica insufficiente alla HAART nei pazienti "NAIVE" agli analoghi timidinici.**

De Jesus E et al., Clin Infect Dis 2004

- **Impatto positivo sulla tollerabilità (dislipidemia, insulino-resistenza, lipodistrofia).**

Martinez et al., N Engl J Med, 2003

- **Impatto positivo sull'aderenza da 3NRTI vs PI.**

Katlama C et al., HIV Med 2003

zione-mantenimento. Il razionale di questi schemi si basa sul rapido abbattimento della viremia plasmatica con un approccio terapeutico più potente ed aggressivo (induzione), che conduca ad un consolidamento del risultato iniziale ottenuto mediante la semplificazione (mantenimento).

L'esperienza clinica di Chieti coinvolge pochi pazienti ma è interessante dal punto di vista concettuale: i 9 pazienti avevano un'età intorno ai 40 anni, con fattore di rischio principale l'eterosessualità, a dimostrazione di come l'epidemia stia cambiando, con un'infezione più o meno recente ed un assetto lipidico e valori di transaminasi nella norma. I valori immunologici e viremici indicavano la necessità dell'inizio di una terapia antiretrovirale. Gli schemi più utilizzati comprendevano 2 NRTI + 1 PI. Dopo alcuni mesi dall'inizio della terapia, i pazienti hanno sviluppato un aumento del colesterolo e dei trigliceridi e delle transaminasi. Particolarmente importante sottolineare la buona condizione immunitaria dei pazienti.

La strategia di semplificazione attuata ha previsto l'introduzione di abacavir nei casi in cui il medico lo riteneva necessario o in cui il paziente stesso lo richiedeva, di fronte a problematiche diverse. Dopo 6 mesi dalla modifica della terapia, i valori di colesterolo e trigliceridi, e anche di transaminasi, sono rientrati nella norma, la viremia si è mantenuta al di sotto delle 400 copie/ml e si è evidenziato un buon ripristino immunologico, sia a livello dei CD4 che dei CD8.

In letteratura esistono, molte esperienze di *switch* agli NRTI in caso di risposta immunologica insufficiente alla HAART nei pazienti *naive* agli analoghi timidinici. Sicuramente un altro dato da considerare è l'impatto positivo sulla tollerabilità: con questa strategia di semplificazione si è in grado di migliorare il danno dislipidemico ed insulino-resistente che, in relazione alla cronicità della terapia, non può che peggiorare nel lungo termine. Qualche perplessità esiste sulla lipodistrofia come manifestazione di accumulo, men-

tre è certo l'impatto positivo sulla aderenza, grazie alla maggiore capacità di seguire regolarmente la terapia antiretrovirale prescritta.

Bibliografia

Carr A et al., Images in clinical medicine. Lipodystrophy associated with an HIV-protease inhibitor. *N Engl J Med.* 1998 Oct 29;339(18):1296
 Brinkman K et al., Adverse effects of reverse transcriptase inhibitors: mitochondrial toxicity as common pathway. *AIDS* 1998 Oct 1;12(14):1735-44.
 Maggiolo F, Ripamonti D, Gregis G et al. Once-a-day therapy for HIV infection: a controlled, randomized study in antiretroviral-naive HIV-1-infected patients. *Antiviral Ther* 2003. 8:339-346.
 Clumeck N, Goebel F, Rozembaum 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.
 De Jesus E et al., Abacavir versus zidovudine combined with lamivudine and efavirenz, for the treatment of antiretroviral-naive HIV-infected adults. *Clin Infect Dis* 2004 Oct 1;39(7):1038-46.
 Martinez E et al., Substitution of nevirapine, efavirenz, or abacavir for protease inhibitors in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 2003 Sep 11;349(11):1036-46
 Katlama C, Fenske S, Gazzard B, et al. TRIZAL study: switching from successful HAART to Trizivir (abacavir-lamivudine-zidovudine combination tablets): 48 weeks efficacy, safety and adherence results. *HIV Med* 2003. 4:79-86.

CONFERME PER LO SWITCH AGLI NRTI IN CASO DI RISPOSTA INSUFFICIENTE NEI PAZIENTI NAIVE AI TIMIDINICI, CON UN IMPATTO POSITIVO SU TOLLERABILITÀ E ADERENZA

Il paziente psichiatrico

SINIBALDO CAROSELLA,
 DIPARTIMENTO DI MALATTIE INFETTIVE, OSPEDALE AMEDEO
 DI SAVOIA, TORINO

Circa la metà dei pazienti con infezione da HIV necessita di un intervento psichiatrico, le patologie principali sono la depressione maggiore, la demoralizzazione, i disturbi bipolari, seguiti da delirio, disturbi ossessivo-compulsivi, disturbi da utilizzo di sostanze, attacchi di panico. Sicuramente l'infezione da HIV ha un'azione diretta sul SNC, con danni causati dalle infezioni opportunistiche a livello encefalico, effetti indesiderati dei farmaci antiretrovirali, abuso di sostanze psicotrope. Non è ancora del tutto chiaro l'impatto della HAART sui disturbi del tono dell'umore, sicuramente la riduzione dell'aderenza è una problematica importante, così come quella delle interazioni tra farmaci psichiatrici e HAART. Globalmente i PI sono ben tollerati, mentre gli NNRTI sono di più difficile gestione ed efavirenz è gravato da un rischio di depressione maggiore, gli NRTI sono per lo più maneggevoli e gli effetti psichiatrici sono poco frequenti e dose-correlati.

Presso l'ambulatorio di Torino sono stati seguiti 30 pazienti con problemi psichiatrici maggiori, di questi 10 sono o sono stati, per almeno 3 mesi, in terapia con l'associazione ABC/3TC/ZDV per semplificazione dai PI (4 *naive* e 6 *experienced*): 9/10 pazienti hanno ricevuto diagnosi e terapia psichiatrica all'ingresso in ambulatorio.

LA TERAPIA CON
 ABC/3TC/ZDV È UNA
 OPZIONE TERAPEUTICA
 SEMPLICE DA ASSUMERE,
 POCO TOSSICA,
 CON SCARSE INTERAZIONI
 CON I FARMACI PSICOTROPI
 ED EFFICACE

Queste le diagnosi: schizofrenia paranoide, trattata con antipsicotici + SSRI, depressione maggiore (4), trattata con SSRI + benzodiazepine, e un paziente ha sviluppato encefalopatia HIV-correlata e ha ricevuto HAART + benzodiazepine. Sei pazienti erano coinfezti con HCV, 4 erano *naive* alla HAART (CD4 426, viremia 4,7 log), e 6 *experienced* (CD4 media 481, viremia media < 50 copie/ml). Ad un *follow up* di 24 mesi, l'andamento viro-immunologico mostra un controllo della replicazione ed un miglioramento immunitario significativo, con un aumento dei trigliceridi.

1 EFFETTI PSICHIATRICI DELL'HAART

- **PI:** globalmente ben tollerati
amprenavir, indinavir, ritonavir, atazanavir, lopinavir+ritonavir → possibili disturbi del tono dell'umore, **saquinavir:** possibile depressione
- **NNRTI:** gestione difficile
efavirenz: possibili depressione maggiore e ideazioni suicide, più frequenti in pazienti con problemi psichiatrici pre-HAART
nevirapina: non report di effetti psichiatrici
- **NRTI:** per lo più maneggevoli
abacavir: non effetti psichiatrici
lamivudina: possibili alterazioni dell'umore e insonnia, ma non frequenti
zidovudina: disturbi del sonno, depressione, delirio non frequenti ma possibili e dose-correlati
didanosina: possibili ansia, disturbi del sonno, alterazioni del tono dell'umore, psicosi
stavudina: possibili disturbi del sonno, alterazioni del tono dell'umore, delirio
tenofovir: non report di effetti psichiatrici

Harry, Int J of STD & AIDS 2000; Treisman, AIDS 2002; Colebunders, AIDS 1999; Lang, Encephale 2001; Peyriere, AIDS 2001; Sabato, AIDS 2002

Treisman, AIDS 2002

2

INTERAZIONI TRA FARMACI PSICOTROPI E HAART

| | |
|---|--|
| ■ Ritonavir (a livello della famiglia del citocromo P450) | ↑ concentrazioni ematiche di triciclici; paroxetina; fluvoxamina; venlafaxina; risperidone |
| ■ PI e NNRTI | ↑ effetto delle benzodiazepine ↑ e livelli ematici di inibitori selettivi del reuptake serotonina (SSRI) es: sertralina, fluoxetina etc. |
| ■ PI e NNRTI | inducono il metabolismo del metadone |
| ■ Erba di S. Giovanni | ↓ livelli ematici di PI e NNRTI |

James, AIDS TR News 2000; Piscitelli, Lancet 2000; Antoniou, Ann Pharmacol 2002; Overall, www.rcpsych.ac.uk 2004

Quattro pazienti (2 naive e 2 experienced) sono stati persi durante il follow-up, un paziente ha sospeso la terapia per riacutizzazione della patologia psichiatrica (delirio), un paziente con diagnosi di schizofrenia paranoide ha presentato remissione completa della sintomatologia acuta. Aderenza e qualità della vita, valutate mediante la somministrazione di questionari self-reported, conta delle pillole e aiuto dei familiari ed altre strutture sanitarie, sono risultate buone.

E' stato valutato, per i medesimi aspetti, un gruppo di controllo di 10 pazienti HIV+ senza patologie psichiatriche e in terapia per poter valutare eventuali comparse di disturbi psichiatrici correlabili alla HAART: i pazienti avevano una media di 193 (naive) e 373.1 CD4 (experienced) e la viremia media era di 4.6 log (naive) e soppressa negli experienced. Solo 3 pazienti experienced hanno segnalato un aumento di colesterolo. La media dei CD4 è aumentata a 369 cell/mm³ nei pazienti naive e a 542 negli experienced, e la viremia si è azzerata anche nei pazienti naive, con un profilo di tollerabilità molto buono. Nessun paziente nei 2 gruppi ha presentato alterazioni degli indici di funzionalità epatica, renale e dell'assetto lipidico per tutto il periodo monitorato, né ha presentato patologie di carattere psichiatrico o sospeso il follow-up. Anche in questi pazienti aderenza e qualità della vita, valutati con strumenti simili, sono risultate buone.

Una terapia con 3 o più nucleosidici può, quindi, rappresentare la carta vincente in questa particolare popolazione di pazienti HIV positivi, in quanto è un'opzione terapeutica semplice da assumere, poco tossica, con scarse interazioni con farmaci psicotropi, ed efficace.

Bibliografia

- Treisman GJ, Neurologic and psychiatric complications of antiretroviral agents. *AIDS* 2002 Jun 14;16(9):1201-15
- Harry TC, Indinavir use: associated reversible hair loss and mood disturbance. *Int J STD AIDS* 2000 Jul;11(7):474-6.
- Colebounders R, Reply to Gonzalez and Overall: Lest we forget: neuropsychiatry and the new generation anti-HIV drugs. *AIDS* 1999 May 7;13(7):869
- Sabato S et al, Efavirenz-induced catatonia. *AIDS* 16(13):1841-1842,

3

TAKE HOME MESSAGES

- I **disturbi psichiatrici**, dovuti a fattori molteplici, (azione diretta HIV sul SNC, infezioni opportunistiche, effetti indesiderati da farmaci, disturbi psichiatrici preesistenti, abuso di sostanze psicotrope) sono **molto frequenti nell'infezione da HIV**, e richiedono **psicoterapia e/o terapia farmacologica**
- Nel trattare farmacologicamente questi pazienti, si deve valutare se HAART **aggraverà** la psicosi, se **aumenterà tossicità** farmaci antipsicotici, se farmaci **antipsicotici ridurranno efficacia** HAART e/o viceversa, e come **mantenere un'aderenza adeguata** al trattamento antiretrovirale

4

TAKE HOME MESSAGES

- Poco meno della metà dei nostri pazienti psichiatrici è stata persa al follow up della HAART: il **problema psichiatrico è e resta prevalente rispetto a quello dell'HIV in fase asintomatica**
- E' molto difficile valutare con chiarezza l'influenza della HAART sulla malattia psichiatrica: **i numeri esigui non permettono ancora di affermare che i disturbi psichiatrici globalmente si riducano**
- I pazienti psichiatrici in HAART con buona aderenza presentano **efficacia e tossicità paragonabile a quella della popolazione non psichiatrica**
- Una ART con 3 NRTI **non pare indurre problemi psichiatrici di rilievo nei pazienti normali al basale**

September 6, 2002
 Piscitelli SC et al, Indinavir concentrations and St John's wort. *Lancet* 2000; 355(9203):547-8
 Antoniou T Interactions between recreational drugs and antiretroviral agents. *Ann Pharmacother* 2002 Oct;36(10):1598-613.

Il paziente epatopatico

MAURIZIO D'ABBRACCIO,
 IV DIVISIONE DI MALATTIE INFETTIVE, DIPARTIMENTO DI
 MALATTIE INFETTIVE AD ALTA COMPLESSITÀ E CORRELATE
 ALL'AIDS, A.O. "D. COTUGNO", NAPOLI

Tutti i farmaci antiretrovirali (ARV) attualmente disponibili (ad eccezione di enfuvirtide) sono responsabili di tossicità epatica anche severa. Lo spettro della tossicità epatica è estremamente ampio: aumento delle ALT si osserva nel 14-20% dei pazienti che iniziano HAART ma solo il 2-10% è costretto ad interrompere (transitoriamente o definitivamente) o a modificare il regime antiretrovirale. Pazienti con coinfezione HIV/HBV e/o HCV hanno un rischio relativo 3.7 volte superiore di sviluppare tossicità epatica di grado 3-4 rispetto ai soggetti monoinfetti. La diagnosi differenziale è spesso complicata perché le cause di ipertransaminasemia in questi pazienti possono essere svariate e non è sempre facile stabilire un rapporto causa-effetto tra danno epatico e utilizzo di un dato farmaco, dal momento che esso fa per lo più parte di una combinazione di ARV (con interazioni non sempre conosciute) ed è talora co-somministrato con altri farmaci per differenti patologie.

Gli antiretrovirali determinano tossicità epatica attraverso 2 meccanismi fondamentali (figura 1): una reazione da ipersensibilità, che si estrinseca nelle prime 6 settimane di terapia ed una tossicità diretta, per accumulo del farmaco, ad insorgenza più tardiva (dopo il primo mese). Ricordiamo poi che tossicità epatica anche severa può aversi nell'ambito di una sindrome da ricostituzione immunitaria, di frequente osservazione nei pazienti con coinfezione HIV/HBV. Gli inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTI) in particolare, esplicano danno epatico con lo sviluppo di steatosi, nell'ambito della "sindrome da tossicità mitocondriale con acidosi lattica" per alterazione della funzione mitocondriale ed inibizione dell'enzima responsabile della replicazione mitocondriale del DNA (DNA- γ -polimerasi). La deplezione del DNA mitocondriale indotta dagli NRTI, riduce l'attività della catena respiratoria cellulare e inibisce i meccanismi catabolici ossigeno-dipendenti come la produzione del piruvato e

UNO SCHEMA TERAPEUTICO CON ABC/3TC/ZDV POTREBBE ESSERE PIÙ TOLLERATO DAI SOGGETTI CON INFEZIONE CRONICA DA VIRUS CHE CAUSANO EPATOPATIA CRONICA (HCV E HBV)

l'ossidazione degli acidi grassi; ne conseguono aumento intracellulare di trigliceridi ed acidi grassi non esterificati e steatosi microvescicolare.

E nel soggetto con epatopatia? E' noto che questi soggetti hanno grosse limitazioni all'assunzione delle terapie antiretrovirali (figura 2). L'epatopatia (purchè non severa e/o con segni di insufficienza epatica) non dovrebbe, però, rappresentare una controindicazione all'uso di ABC+3TC+ZDV qualora siano rispettati i requisiti sopra esposti.

Nel paziente con coinfezione HIV/HBV TZV si propone in associazione a tenofovir nei casi in cui si renda necessario trattare entrambe le patologie.

Qualche cautela si impone nel soggetto con coinfezione HIV/HCV in trattamento con interferone pegilato e ribavirina (RBV) per il rischio di tossicità midollare additiva con zidovudina (ZDV). Questo, ricordando che la RBV antagonizza in vitro gli effetti antivirali di ZDV e che viene consigliata "cautela" quando la RBV stessa viene associata agli NRTI (specie didanosina) per il rischio di acidosi lattica. La recente opportunità di uti-

L'USO DELLA COMBINAZIONE FISSA BASATA SU ABC/3TC/ZDV PUÒ PERMETTERE LA CORRETTA ASSUNZIONE DELLA TERAPIA ANTIRETROVIRALE SENZA PEGGIORARE GLI EFFETTI COLLATERALI

1

MECCANISMO DI TOSSICITÀ EPATICA DEGLI ARV

| Caratteristiche | Early onset | Late onset |
|-----------------------------------|-------------------------------|--------------------------------------|
| Intervallo | 1-6 settimane | 4-8 settimane |
| Meccanismo patogenetico | Reazione da ipersensibilità | Effetto tossico diretto per accumulo |
| Ruolo coinfezione HCV | No | Si |
| Ruolo della conta di CD4 | Si | No |
| Farmaci più comunemente coinvolti | Abacavir, nevirapina, (F-APV) | d4T, ddl, nevirapina, RTV, TPV/r |

2

ARV NELL'EPATOPAZIENTE

| NRTI | NNRTI | PI | Inib. entry |
|-------------------------------------|---------|---|-------------|
| ABC 3TC FTC ZDV TDF (?) | EFV (?) | NFV f-APV LPV/rit ATV/rit SQV/rit | Enfuvirtide |
| d4T, ddl, ddC | NVP | Ritonavir, IDV/rit, TPV/rit | |

lizzo dei fattori di stimolazione midollare (eritropoietina, G-CSF) associata ad uno stretto monitoraggio del paziente, potrebbe contribuire a proseguire ambedue i trattamenti senza necessità di modificare *in toto* o in parte il regime ARV.

Negli ultimi anni è aumentato il numero di sieropositivi che presentano una steatosi epatica con o senza citolisi. Le cause di steatosi in questi pazienti sono molteplici: HAART (contenente nucleosidici), abuso di alcol e/o farmaci, sovrappeso, gravidanza, concomitanti malattie dismetaboliche (diabete, iperlipidemie). Ricordiamo, infine, che l'infezione da genotipo 3 di HCV si associa di per sé a steatosi epatica.

L'uso di TZV nel paziente con steatosi lieve-moderata si basa sul presupposto che sia lamivudina che abacavir (ABC) sono fra gli NRTI con minor tossicità mitocondriale; quanto alle riserve sulla sicurezza di ZDV ricorderemo che quest'ultima è certamente dotata di minor effetto tossico sui mitocondri se paragonata a stavudina.

La terapia con TZV in questo *setting* di pazienti va comunque prescritta sotto stretta osservazione e con periodici controlli dei parametri epatofunzionali, di colestasi e della lattacidemia oltre alla esecuzione, ogni 4-6 mesi, di ecotomografia epato-bilio-splenica. Il trattamento con TZV deve essere, invece, evitato nei soggetti dediti ad abuso alcolico per il rischio di aumentata tossicità di abacavir.

Bibliografia

Sulkowski MS, Thomas DL, Chaisson RE. Elevated liver enzymes following initiation of antiretroviral therapy. *JAMA* 2000;283:2526-2527.
 DHHS Guidelines - May, 2006
 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.
 Núñez M, Lana R, Mendoza JL. Risk factors for severe hepatic injury after introduction of highly active antiretroviral therapy. *JAIDS* 2001;27:426-431.

Il paziente non aderente alla terapia antiretrovirale

M. CRISTINA ROSSI,
DIVISIONE DI MALATTIE INFETTIVE, TREVISO

L'aderenza al trattamento rappresenta un cardine essenziale nel successo della terapia antiretrovirale. Il mantenimento di un'aderenza ottimale è la garanzia del successo terapeutico, grazie a livelli farmacocinetici nel *range* adeguato per la soppressione di isolati virali sia mutati che resistenti. Nella prima condizione, l'aderenza terapeutica consente la prevenzione della selezione di varianti resistenti ai farmaci e, nella seconda, l'accumulo di resistenze ancora più difficili da controllare con le terapie antiretrovirali attualmente a disposizione.

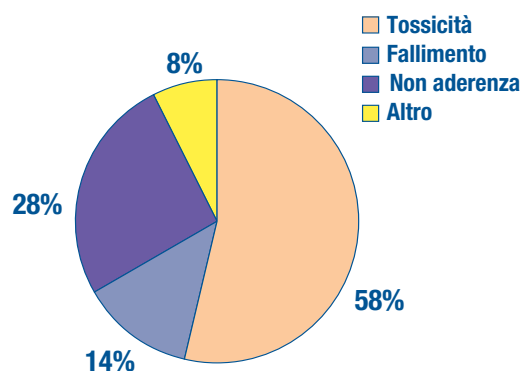
La problematica principale per il paziente non aderente, a parte il rischio già citato dello sviluppo di resistenze farmacologiche insormontabili, è il deterioramento immunologico. Molto spesso questi pazienti si trovano ad assumere l'ennesimo regime terapeutico, con scarsa, se non nulla, efficacia, e parallelamente con un quadro immunologico in continuo peggioramento, ponendo il paziente a serio rischio di progressione clinica.

La semplificazione terapeutica, in mancanza del reperimento di un regime che consenta l'ottenimento del risultato virologico e nella gestione di pazienti con una scarsa tolleranza a complessi regimi terapeutici, rappresenta talora l'unica opzione percorribile.

Alcuni schemi di terapia antiretrovirale, come ABC/3TC/ZDV (TZV), hanno ottenuto buoni risultati quando utilizzati nelle strategie di semplificazione quando altri regimi terapeutici hanno fallito o come induzione-mantenimento dopo una terapia potente mantenuta almeno fino alla soppressione della replicazione virale. In presenza di problemi di aderenza ai farmaci, lo schema basato su 3 nucleosidici resta un'opzione valida.

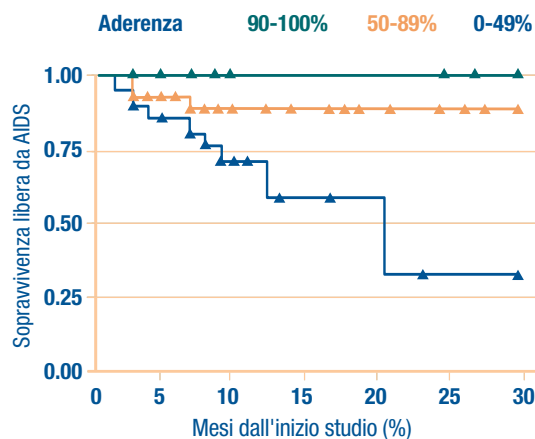
Ne sono un esempio i dati della Divisione di Malattie Infettive, Ospedale di Treviso, a cui afferiscono circa 600 pazienti di cui il 10% è in terapia con TZV. La pre-

1 STUDIO ICONA: CAUSE DI INTERRUZIONE DELLA ARV



d'Arminio Monforte A et al., AIDS 2000; 14:499-507

2 CORRELAZIONE TRA ADESIONE E SOPRAVVIVENZA LIBERA DA AIDS



p = 0,0012

Differenza di aderenza 10% = riduzione rischio AIDS 21%

Bangsberg et al, AIDS 2001; 15:11810-1183

scrizione di TZV è stata motivata da esigenze di semplificazione per effetti collaterali, di mantenimento dell'aderenza, di semplificazione in assenza di effetti collaterali, di gestione di pazienti con problematiche psichiatriche o da prescrizione in soggetti *naïve* alla terapia per trattamento antiretrovirale.

Anche la semplificazione in assenza di effetti collaterali, in pazienti che avevano ottenuto la soppressione della replicazione virale, è stata decisa dallo specialista infettivologo e/o dal paziente, allo scopo di garantire l'aderenza nel tempo - criterio essenziale - e, quindi, il successo viro-immunologico duraturo.

All'altro estremo dello spettro terapeutico, i pazienti ad alto rischio di **NON** aderenza, appartengono ad una delle seguenti categorie: non convinti della terapia (40%), extra-comunitari (30%) e tossicodipendenti (30%). Se questi ultimi vanno possibilmente inseriti in un programma di assistenza socio-sanitaria integrata, i primi 2 gruppi trarrebbero tutti i benefici dall'esecuzione di un *counselling* mirato e puntuale.

I soggetti che possono teoricamente derivare i maggiori vantaggi da una semplificazione sono i soggetti poco tolleranti (che presentano ad es. effetti collaterali gastrointestinali o reazioni cutanee) - non informati per cui non convinti - e il gruppo dei pazienti *AIDS presenting*, spesso con altre profilassi da assumere contemporaneamente.

In conclusione, la terapia antiretrovirale è attualmente tra le più complesse terapie croniche esistenti. La **NON** aderenza rappresenta una delle principali cause di fallimento. Il numero di compresse/capsule è uno dei principali fattori che hanno un forte impatto sull'aderenza. Per queste ragioni l'impiego di TZV è indicato per risolvere situazioni cliniche complesse, che richiedono un'attenzione particolare alla ricerca dell'aderenza.

Bibliografia

D'Arminio Monforte A et al, Insights into the reasons for discontinuation of the first highly active antiretroviral therapy (HAART) regimen in a cohort of antiretroviral naive patients. I.CO.N.A. Study Group. Italian Cohort of Antiretroviral-Naive Patients. *AIDS* 2000 Mar 31;14(5):499-507.

Bangsberg DR et al, Non-adherence to highly active antiretroviral therapy predicts progression to AIDS. *AIDS* 2001;15: 1181-1183

Clumeck N, Goebel F, Rozemaum 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.

3

IL RUOLO DI ABC/3TC/ZDV NEI PAZIENTI POCO ADERENTI

- **La terapia ARV è attualmente tra le terapie croniche più complesse esistenti**
- **La non aderenza rappresenta una delle principali cause di fallimento**
- **Il n° di pillole è uno dei principali fattori che hanno forte impatto sull'aderenza**
- **Tra le terapie attuali, Trizivir è una delle più semplici per modalità di assunzione**
- **Indicazioni**
 - pazienti ad alto rischio di non aderenza
 - nelle semplificazioni per garantire l'aderenza nel tempo

4

CONCLUSIONI

Nella nostra esperienza ABC/3TC/ZDV è stato utilizzato con buoni risultati:

- in pazienti ad alto rischio di NON aderenza
- nelle semplificazioni in assenza di effetti collaterali per garantire l'aderenza nel tempo
- nelle semplificazioni in presenza di effetti collaterali

Selezionare il paziente che può assumere ABC/3TC/ZDV è fondamentale: l'anamnesi farmacologica, la genotipizzazione e/o la ricerca delle mutazioni archiviate nel DNA, sono dati essenziali per ottenere buone risposte immuno-virologiche

ABC/3TC/ZDV È INDICATO NELLE SITUAZIONI PIÙ COMPLESSE, COME I SOGGETTI POCO TOLLERANTI E CON BASSA ADERENZA ALLA TERAPIA ARV

Il paziente detenuto

SERGIO CARBONARA,
 CLINICA DI MALATTIE INFETTIVE, UNIVERSITÀ DEGLI STUDI,
 BARI, GLIP (GRUPPO DI LAVORO INFETTIVOLOGICO PENITENZIARIO)

Già nel 2002, i dati epidemiologici individuavano, in un'indagine effettuata in 8 istituti penitenziari italiani, nella problematica HIV/AIDS del soggetto detenuto il dato allarmante della prevalenza 30 volte maggiore rispetto alla popolazione generale (7.5% *versus* 0.25%).

Il soggetto detenuto riassume in sé le caratteristiche delle popolazioni di difficile raggiungimento dagli interventi socio-sanitari: soggetti senza fissa dimora, tossicodipendenti, alcolisti, basso livello socio-culturale/analfabeti, patologie mentali maggiori, patologie mentali minori non trattate, immigrati da Paesi in via di sviluppo.

La detenzione nelle carceri presenta una serie di criticità comportamentali e relazionali: vari tipi di rifiuto, sia della malattia per ignoranza o altre problematiche psico-sociali, che dei controlli clinici e della terapia per mancanza di *privacy*, per non mostrarsi deboli nei confronti del "branco", per calcolo (benefici giudiziari attesi determinati da grave malattia). In carcere sono frequenti le scorrette assunzioni terapeutiche: per dimenticanza/problematiche psicologiche, per incomprensione, per dimostrazione, per ribellione; esistono simulazioni e autolesionismi, tutti fenomeni che complicano il quadro e mettono a rischio un intervento che sia vantaggioso per il paziente.

Esistono, inoltre, criticità ambientali ed organizzative: i trasferimenti per motivi di giustizia, per punizione o per sfollamento della casa circondariale, le conflittualità con la custodia e, soprattutto, con i detenuti, l'organizzazione sanitaria carente per personale, per errata/incongrua somministrazione dei farmaci antiretrovirali (mancato rispetto degli orari, improvvisa indisponibilità dei farmaci), difficile interazione con le A.S.L. e gli Assessorati regionali e, da ultimo ma forse più importante, continua riduzione delle risorse (*budget*).

Di fronte a questa situazione non propriamente facile è necessario implementare interventi che garantiscano ed incentivino l'aderenza terapeutica. Chiaramente stiamo parlando di farmaci che sono diretti all'infezione da HIV/AIDS, ma pensiamo anche a tutta una serie di farmaci

1

STRATEGIE/INTERVENTI PER MIGLIORARE L'ADERENZA ALLA TERAPIA ANTIRETROVIRALE

- **Schemi semplificati** : < pillole, < dosi, farmaci non modificabili da cibo/fluidi, facile conservazione, facile somministrazione
- **Terapie condizioni associate**: depressione, ansia, disturbi psicotici
- **Buona tollerabilità / gestione eventi avversi**
- **Educazione del paziente / supporto psicologico**
- **Rinforzi all'educazione**: materiali cartacei, calendari, stickers etc
- **Reminders, sveglie, conta pillole**
- **ART direttamente osservata**
(Directly observed ART, DOT/DOART/DOHAART)

I REGIMI SEMPLIFICATI AUMENTANO L'ADERENZA E FAVORISCONO L'APPLICABILITÀ DELLA TERAPIA DIRETTAMENTE OSSERVATA

diretti a patologie croniche e spesso invalidanti.

La strategia che meglio si adatta a questa tipologia di pazienti è la terapia antiretrovirale direttamente osservata (DOART) (**figura 1**). I risultati in seguito all'applicazione della DOART, confrontata con la SAT (*self-admi-*

LA SEMPLIFICAZIONE CON 3 NRTI TROVA UNA INDICAZIONE PECULIARE IN QUESTI PAZIENTI, RISPONDE AI REQUISITI DI SEMPLICITÀ E TOLLERABILITÀ E OTTIENE IL SUCCESSO TERAPEUTICO

nistered therapy), indicano un vantaggio sia in termini di soppressione virologica (HIV-RNA < 400 copie/ml: 62.1%) che di recupero immunologico (CD4 ≥200 cell/mmc: 94.6%).

La somministrazione di ABC/3TC/ZDV come DOART ha permesso, in un ampio studio statunitense, di raggiungere nel 75% dei soggetti analizzati un valore di HIV-RNA <50 copie/ml e di incrementare la conta dei CD4 di 110 cellule/mmc in media. Negli istituti di pena italiani tale strategia non è costantemente disponibile: la percentuale di DOART era del 41.5% e di DOART+ SAT del 17.8%. Il numero di detenuti sempre in DOART era del 61.3% e in DOART parziale era del 13.5%. L'applicazione della strategia direttamente osservata (figure 2 e 3) ha consentito, anche in Italia, il raggiungimento di un tasso di soppressione di HIV e di miglioramento immunologico più elevato. Le ragioni di mancata applicazione della DOART sono state organizzative nel 77.1% dei casi.

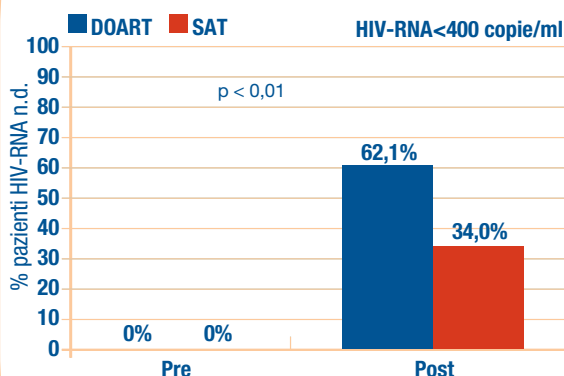
Per questi motivi, è più che mai necessario creare quelle condizioni che consentano la somministrazione in carcere di regimi antiretrovirali semplici ed efficaci, di cui TZV è un esempio paradigmatico. Tali interventi devono essere organizzativi ed anche, in misura massiccia, psico-educativi sia dei detenuti che del personale medico e di custodia.

Bibliografia

Babudieri S et al, Correlates of HIV, HBV, and HCV infections in a prison inmate population: results from a multicentre study in Italy *Journal of Medical Virology* 76:311-317 (2005)
 Hammet TM, HIV/AIDS and other infectious diseases among correctional inmates: transmission, burden, and an appropriate response. *Am J Public Health*. 2006 Jun;96(6):974-8
 Babudieri S., Aceti A, D'Offizi GP, Carbonara S, Starnini G. Directly observed therapy to treat HIV infection in prisoners. *JAMA* 2000; 282(2);179-80
 Kirkland RK et al., Response to lamivudine-zidovudine plus abacavir twice daily in antiretroviral-naive, incarcerated patients with HIV infection taking directly observed treatment *CID* 2002;34:511-8

2

TERAPIA ANTIRETROVIRALE NEI DETENUTI ITALIANI: SOPPRESSIONE VIROLOGICA

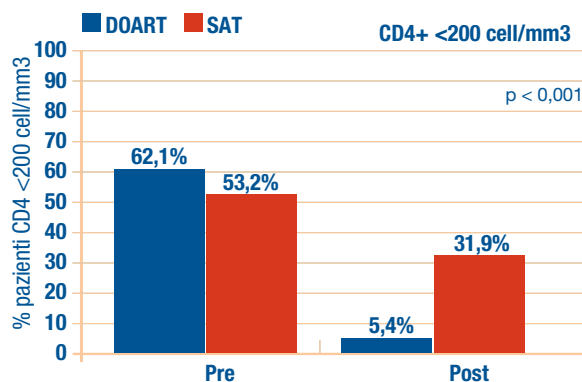


DOT: Directly Observed Therapy, SAT: Self-administered therapy

Babudieri S., Aceti A, D'Offizi GP, Carbonara S, Starnini G. *JAMA* 2000; 282(2);179-80

3

TERAPIA ANTIRETROVIRALE NEI DETENUTI ITALIANI: RECUPERO IMMUNITARIO



DOT: Directly Observed Therapy, SAT: Self-administered therapy

Babudieri S., Aceti A, D'Offizi GP, Carbonara S, Starnini G. *JAMA* 2000; 282(2);179-80

1

LA SEMPLIFICAZIONE DELLA HAART NELL'AMBIENTE PENITENZIARIO

- I regimi semplificati e ben tollerati di ART favoriscono un'aderenza elevata poiché in questo contesto:
 - consentono una maggiore applicabilità della DOART
 - sono meglio accettati dai detenuti, anche per le problematiche relazionali di questo ambiente
 - facilitano la continuità terapeutica dopo il ritorno nella comunità libera
- Una strategia di semplificazione ART basata sull'impiego di 3NRTI può trovare una indicazione peculiare in quanto:
 - risponde ai requisiti della semplicità posologica e tollerabilità sopra auspicati
 - l'alta efficacia derivante dall'elevato grado di aderenza è stata documentata in questo contesto

Il paziente tossicodipendente

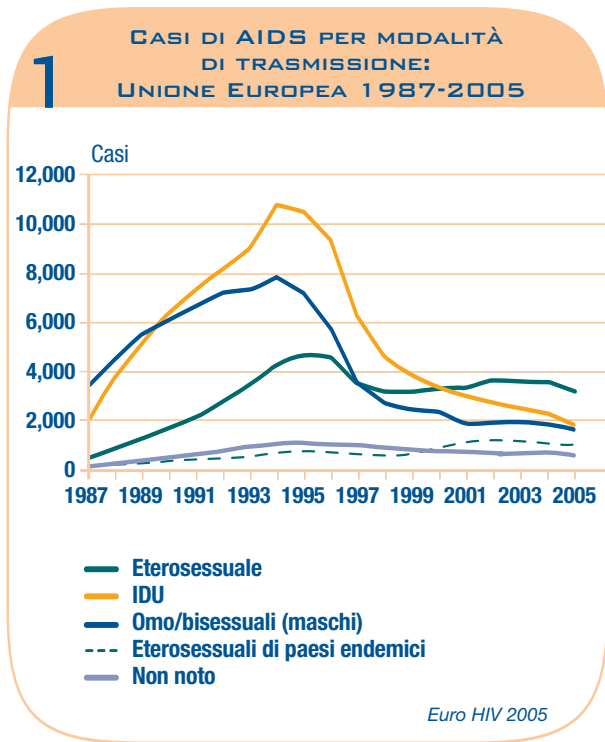
SILVIA NOZZA,
 IRCCS SAN RAFFAELE, DIVISIONE DI MALATTIE INFETTIVE,
 MILANO

Il soggetto tossicodipendente rappresenta costantemente una "sfida" per il medico infettivologo, tanto più quando il medico si trova nella necessità di far intraprendere il trattamento antiretrovirale. Non è certamente l'aspetto centrale di questo forum, ma possiamo indubbiamente affermare che il paziente HIV-positivo pone una serie di questioni correlate al suo stile di vita e pertanto richiede un'attenzione particolare da parte del medico infettivologo, che tenga in considerazione non solo gli aspetti sanitari ma anche quelli sociali. Il paziente HIV-positivo con problemi di tossicodipendenza rappresenta un paziente difficile per svariati motivi: l'alta prevalenza di co-infezioni con virus epatitici (HBV e HCV), la potenziale scarsa aderenza terapeutica e l'utilizzo di sostanze, sia per via endovenosa che per via inalatoria, che interagiscono con i farmaci antiretrovirali.

Nella gestione complessa del soggetto HIV-positivo con problematiche di tossicodipendenza si inserisce appieno la questione legata alla semplificazione della terapia antiretrovirale. Per la gestione dei pazienti tossicodipendenti candidati alla semplificazione, è necessario impostare una terapia antiretrovirale che possa garantire un'aderenza elevata, che sia priva di tossicità soprattutto epatica, a causa del problema delle coinfezioni.

La casistica seguita dal Centro San Luigi Gonzaga dell'IRCCS San Raffaele, comprende un totale di 4500 pazienti seguiti in ambulatorio, di cui 3000 in trattamento e 400 (8.9%) trattati con ABC/3TC/ZDV (TZV). Di questi soggetti 1000 (22.2%) sono tossicodipendenti e 45 ricevono TZV come trattamento antiretrovirale. Di questi soggetti 35 sono maschi e 10 femmine, l'età media è di 42 anni (33-52) e la terapia sostitutiva (metadone) è somministrata a 10 pazienti. La durata media dell'infezione da HIV è di 17 anni (3-22), il 100% dei soggetti è positivo per anticorpi per HCV e nel 95.5% è evidenziabile l'HCV-RNA circolante.

IL PAZIENTE HIV-POSITIVO CON PROBLEMI DI TOSSICODIPENDENZA RAGGRUPPA IN SÈ DIVERSE PROBLEMATICHE COME LA COINFEZIONE, LA BASSA ADESIONE, L'ABUSO DI SOSTANZE



LA TERAPIA CON ABV/3TC/ZDV È ADEGUATA PER QUESTI PAZIENTI, ANCHE GRAZIE AL COUNSELLING INFETTIVOLOGICO DIRETTO DA PARTE DEL MEDICO CURANTE

Questi pazienti hanno ricevuto TZV come regime terapeutico antiretrovirale, dopo avere esaminato attentamente la storia terapeutica e i fattori influenzanti globalmente l'aderenza; il tempo di esposizione alla terapia antiretrovirale è stato di 87 mesi (10-240), mentre quello a TZV è stato di 38 mesi (6-80). Il criterio principale nel valutare la fattibilità della terapia con TZV a questi soggetti è, a parte la tollerabilità, il successo virologico. Si è deciso di considerare come ottenimento della risposta virologica il livello di HIV-RNA <1000 copie/ml. Con questo limite, 38 su 45 soggetti hanno presentato un successo virologico. Il gruppo dei *responders* si è differenziato dai *non responders* anche per quanto riguarda la conta dei linfociti CD4: 563/mmc (136-1429) nei *responders* versus 132/mmc (63-192) nei *non responders*, oltre che naturalmente per il valore dell'HIV-RNA: <50 copie/mmc (<50-492) nei *responders* versus 33066 copie/ml (4128-41778) nei *non responders*.

L'esposizione alla terapia antiretrovirale è stata maggiore nel gruppo dei *non responders* rispetto ai *responders* (132 mesi versus 84 mesi), mentre la durata del trattamento con TZV è stata simile (48 mesi versus 38 mesi).

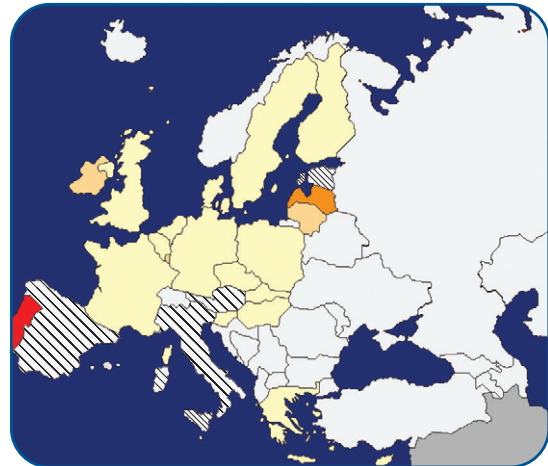
Nonostante il fallimento terapeutico, si è deciso di non modificare il regime terapeutico nei soggetti *non responders* per una scarsa aderenza, per interazioni con altre terapie e per la presenza in 4 soggetti di cirrosi epatica.

In sintesi, il trattamento con ABC/3TC/ZDV si è mostrato assolutamente adeguato per il paziente tossicodipendente, con un'evidente durabilità del successo virologico. Un concetto cardine che si mostrato vincente in questa tipologia di pazienti è stato il *counseling* diretto da parte del medico infettivologo, che non ruota nella cura del paziente ambulatoriale e che ha così modo di seguire il paziente continuativamente nella sua storia clinica.

2

NUOVE INFEZIONI DA HIV RIPORTATE NEI TOSSICODIPENDENTI EUROPEI

Casi di HIV per milione di abitanti



Euro HIV 2005

3

CONCLUSIONI

- L'84% dei pazienti TD in terapia con ABC/3TC/ZDV sono responders dal punto di vista virologico.
- Presentano una elevata aderenza alla terapia antiretrovirale.
- ABC/3TC/ZDV ha un profilo di scarsa tossicità.
- Presenta poche interazioni farmacologiche.
- Per ora viene utilizzata come terapia di semplificazione → applicabile nei naive?

Bibliografia

D'Arminio Monforte A et al, Insights into the reasons for discontinuation of the first highly active antiretroviral therapy (HAART) regimen in a cohort of antiretroviral naive patients. I.CO.N.A. Study Group. Italian Cohort of Antiretroviral-Naive Patients. *AIDS* 2000 Mar 31;14(5):499-507.

Wiessing L, Nardone A. Ongoing HIV and viral hepatitis infections in IDUs across the EU, 2001-2005. *Eurosurveillance* 2006; 11 (11): 061123

Clotet B et al, Adherence, quality of life, and general satisfaction with co-formulated zidovudine, lamivudine, and abacavir on antiretroviral-experienced patients. *HIV Clin Trials*. 2004 Jan-Feb;5(1):33-9.

Il paziente coinfecto (HCV-HBV)

ROBERTO GULMINETTI,
 ISTITUTO DI CLINICA DI MALATTIE INFETTIVE, UNIVERSITÀ
 DEGLI STUDI, PAVIA

Il paziente epatopatico con infezione da virus B o C, a volte anche B + C, è caratteristicamente presente nelle nostre casistiche e rappresenta un soggetto da gestire in maniera accurata e che richiede la considerazione di tutte le variabili che possono influenzarne l'evoluzione. Ci riferiamo non solo alla progressione di malattia, che nel paziente coinfecto può avere un'evoluzione più rapida, ma soprattutto alla risposta alla terapia antiretrovirale.

Si stima che a livello mondiale la sovrapposizione tra infezione da HIV e l'infezione cronica da epatite C interessi 10 milioni di soggetti. In Italia i dati della coorte ICONA (1997-2000) evidenziano una prevalenza di epatite B del 7.2% e di epatite C del 46.2%.

Il problema della epatotossicità è sia correlata al tempo di emergenza che alla definizione che viene applicata. A complicarne la definizione esiste il fenomeno del "lag-time", il livello delle transaminasi che evidenziano la tossicità, la frequenza dei controlli con cui monitoriamo i nostri pazienti e il concomitante uso di sostanze. Questo elemento comprende il consumo di alcol, droghe e farmaci non convenzionali, il cui uso viene frequentemente non riportato e pertanto può confondere il quadro quando si va ad analizzare l'effetto tossico di un nuovo regime antiretrovirale.

Riallacciandoci a quest'ultimo punto, l'introduzione della HAART ha notevolmente modificato il quadro della morbilità e della mortalità correlata all'infezione da HCV. I dati di N. Qurishi et al. riportati su *Lancet* nel 2003 hanno mostrato che la mortalità per cause epatiche ha subito una drastica riduzione tra i soggetti che ricevono la HAART per un lungo tempo di osservazione, 4000 giorni ($p = 0.005$). I dati italiani della coorte ICONA (P. Cicconi et al.) evidenziano che i pazienti coinfecti sono maggiormente a rischio di aumento degli enzimi epatici rispetto ai soggetti monoinfecti (ARR 5.07) senza influenza da parte della HAART, significando quindi che la somministrazione della terapia antiretrovirale non rappresenta un elemento aggra-

1 PREVALENZA DI COINFEZIONE EPATITICA NELLE COORTI OSSERVAZIONALI

| Coorte | N. pz | Follow-up (mesi) | Prevalenza (%) | |
|---------------------------------------|-------|------------------|-----------------|------------------|
| | | | HBV | HCV |
| Amsterdam ¹ (1996-2000) | 560 | 36 | 8.8 | 10.0 |
| CHORUS ¹ (1997-2002) | 1100 | 12 | 33 | 11.5 |
| ICONA ¹ (1997-2000) | 1255 | 18 | 7.2 | 46.2 |
| TARGET ¹ (1997-2001) | 2198 | 24 | 23 | -- |
| EuroSIDA ² (1994-2002) | -- | -- | 9.0 (n=5883) | 34.0 (n=4957) |

Becker S., *Clin Infect Dis*, 2004; 38 (suppl. 2):S49-S55,
²Rockstroh J, et al. 11th CROI.
 San Francisco, 2004. Abstract 799

POICHÉ NEL PAZIENTE COINFETTO IL METABOLISMO EPATICO DEI FARMACI PUÒ ESSERE COMPROMESSO, LA SCELTA INIZIALE DELLA HAART SI BASA SUL PROFILO DI TOSSICITÀ

NEL PAZIENTE COINFETTO LA TERAPIA CON ABC/3TC/ZDV HA UN RUOLO PARTICOLARE, GRAZIE AGLI SCARSI EFFETTI METABOLICI E AD UN'EMIVITA INTRACELLULARE OTTIMALE IN CASO DI TOSSICITÀ

vante della ridotta funzionalità epatica.

I dati della letteratura mondiale su questa categoria di soggetti considerati "fragili" sottolineano che i pazienti con coinfezione possono tollerare la combinazione HAART; la terapia HAART controlla la viremia plasmatica e l'immunità-specifica per HIV anche nei soggetti con coinfezione e i pazienti trattati con HAART hanno una mortalità ridotta a causa della riduzione della mortalità generale e di quella legata al fegato.

In realtà, quando decidiamo di trattare con HAART il paziente con coinfezione da virus epatitici dobbiamo sempre considerare che in questa tipologia di pazienti il metabolismo epatico dei farmaci può essere moderatamente o gravemente compromesso. In particolare, il sistema del citocromo p450 può avere perso la propria funzionalità, come pure i meccanismi delle proteine trasportatrici P-gp, MRPs e OATs, per cui è strettamente necessario monitorare la malattia epatica nei pazienti in HAART. Si raccomanda la scelta di farmaci con cui iniziare una HAART, tenendo sempre conto della sua potenziale tossicità, per cui è importante determinare il grado di epatopatia presente per evitare di compromettere l'efficacia e la durabilità. E' poi necessario considerare gli effetti collaterali a breve termine (10% di incidenza di effetti di grado 3 o 4 nell'aumento di AST/ALT, epatotossicità da nevirapina) e a lungo termine (evoluzione della fibrosi HCV-correlata, dati insufficienti per i nuovi PI/r). Da ultimo, ma non meno importante, bisogna trattare la coinfezione da HBV-HCV valutando la tempistica rispetto all'inizio della HAART, ad es. in presenza di un'infezione stabile da HIV è preferibile farsi carico prima della infezione da virus epatitico.

Tra i farmaci antiretrovirali da impiegare nel paziente coinfecto, ABC/3TC/ZDV (TZV) riveste un ruolo particolare. TZV presenta scarsi effetti metabolici e una emivita intracellulare ottimale in caso di tossicità. L'utilizzo di TZV va limitato alle epatiti Child A e B, limitando la tossicità

2

HAART NELLE COINFEZIONI HIV-HCV/HBV

- **Da non utilizzare**
 - i d-drugs, specialmente quando il paziente è candidato alla terapia anti HCV
- **Da utilizzare solo quando i benefici prevalgono sui rischi**
 - NVP in donne con > 250 CD4 o uomini con > 400 CD4
 - TPV/RTV
 - ZDV quando il paziente è candidato per la terapia anti HCV
- **Da poter utilizzare sempre**
 - TDF + FTC/3TC in HBsAg+ con HBV-DNA > 10.000 UI/ml o cirrosi

3

PERCHÉ TZV COME SEMPLIFICAZIONE NELLE COINFEZIONI HIV/HCV

- **Limitare l'utilizzo di TZV alle epatiti Child A e B**
- **Limitare tossicità HAART in pazienti coinfecti dopo che hanno raggiunto la soppressione virale**
- **Buon profilo di resistenze**
 - la presenza di ABC blocca il percorso di "svincolo terapeutico" del virus verso le TAMs, mentre la presenza di AZT lo blocca verso la via della K65R.
- **Scarsi effetti metabolici (Rave Study)**
- **Buona aderenza (basso numero di capsule)**
- **Emivita intracellulare ottimale per non durare a lungo in caso di tossicità**

HAART-correlata in pazienti coinfecti dopo che hanno raggiunto la soppressione virale.

Bibliografia

- Gulick RM, et al. Triple-nucleoside regimens versus efavirenz-containing regimens for the initial treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2004 Apr 29;350(18):1850-61
- Orkin C, et al. A randomized study comparing a three- and four-drug HAART regimen in first-line therapy (QUAD study). *J Antimicrob Chemother*. 2005;55:246-251.
- Markowitz M, Hill-Zabala C, Lang J, et al. Induction with abacavir/lamivudine/zidovudine plus efavirenz for 48 weeks followed by 48-week maintenance with abacavir/lamivudine/zidovudine alone in antiretroviral-naive HIV-1-infected patients. *JAIDS* 2005. 39:257-264.
- DHHS Guidelines, May 2006
- Becker S. Liver Toxicity in Epidemiological Cohorts *Clin Infect Dis*. 2004;38(suppl 2):S49-S55.
- Rockstroh J, et al. 11th CROI. San Francisco, 2004. Abstract 799.
- Birkus G, et al. Tenofovir diphosphate is a poor substrate and a weak inhibitor of rat DNA polymerases alpha, delta, and epsilon *Antimicrob Agents Chemother*. 2002;46:716-723.

