

# QUADERNO

PROBLEMATICHE EMERGENTI DI GESTIONE CLINICA

## IN HIV N°4

### MIGLIORAMENTO DELLA STRATEGIA TERAPEUTICA DELLA CART CON ENFUVIRTIDE

Adriano Lazzarin  
 Mauro Moroni  
 Stefano Aquaro  
 Antonella Castagna  
 Massimo Clementi  
 Mario Clerici  
 Giovanni Di Perri  
 Sergio Lo Caputo  
 Paolo Maggi  
 Stefano Rusconi

■ Possibili meccanismi di risposta immune	PAG 5
■ Risultati clinici nei pazienti trattati con ENF	PAG 8
■ Enfuvirtide: significato della mutazione dell' <i>env domain</i>	PAG 13
■ Mutazioni associate a resistenza nei pazienti trattati con enfuvirtide	PAG 17
■ Analisi degli studi registrativi (recenti) con enfuvirtide	PAG 21
■ Aggiornamento sul profilo di tollerabilità	PAG 25
■ L'impiego di enfuvirtide nel paziente <i>naïve</i> con gravi deficit immunitari ( <i>advanced-naïve, AIDS-presenter</i> )	PAG 30
■ Novità per gli <i>high exposed patients</i>	PAG 34
■ Enfuvirtide: possibili alternative al suo impiego corrente	PAG 37

## FACULTY

## COORDINAMENTO SCIENTIFICO

<b>Adriano Lazzarin</b>	Divisione di Malattie Infettive, IRCCS Centro S. Raffaele del Monte Tabor, Università Vita-Salute San Raffaele, Milano
<b>Mauro Moroni</b>	Cattedra di Malattie Infettive e Tropicali, Università degli Studi, Milano
<b>Stefano Aquaro</b>	Dipartimento di Farmaco-Biologia, Università della Calabria, Rende (CS); Dipartimento di Medicina Sperimentale, Università di Roma "Tor Vergata"
<b>Antonella Castagna</b>	Divisione di Malattie Infettive, IRCCS Centro S. Raffaele del Monte Tabor, Università Vita-Salute, Milano
<b>Massimo Clementi</b>	Laboratorio Microbiologia e Virologia, IRCCS Centro S. Raffaele del Monte Tabor, Università Vita-Salute San Raffaele, Milano
<b>Mario Clerici</b>	Cattedra di Immunologia, Università degli Studi di Milano
<b>Giovanni Di Perri</b>	Clinica di Malattie Infettive, Università degli Studi di Torino
<b>Sergio Lo Caputo</b>	Unità Operativa di Malattie Infettive, Ospedale S.M. Annunziata, Antella (FI)
<b>Paolo Maggi</b>	Clinica delle Malattie Infettive, Policlinico Universitario di Bari
<b>Stefano Rusconi</b>	Divisione Clinicizzata di Malattie Infettive, A.O. Polo Universitario L. Sacco, Milano

# Introduzione

**Adriano Lazzarin**

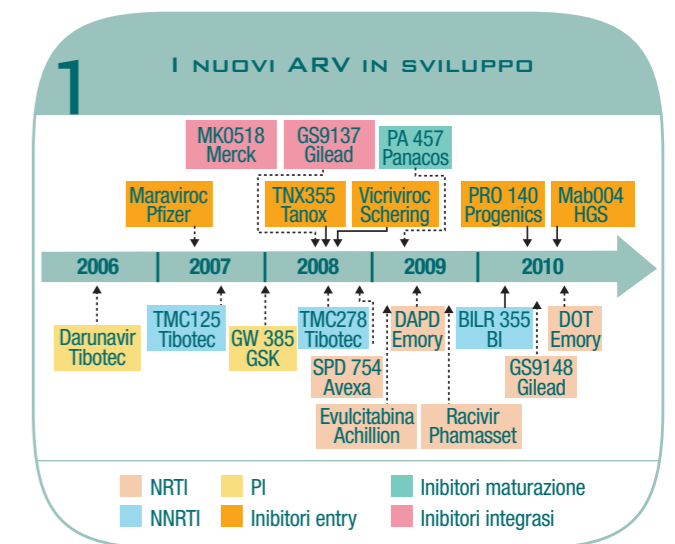
Divisione di Malattie Infettive,  
IRCCS Centro S. Raffaele del Monte Tabor,  
Università Vita-Salute S. Raffaele, Milano

La terapia antiretrovirale è notevolmente cambiata in questi ultimi cinque anni ed il cambiamento non consiste soltanto nell'arricchimento della lista dei nuovi farmaci antiretrovirali immessi in commercio, ma anche nella continua riqualificazione degli obiettivi che si vogliono raggiungere con il trattamento antiretrovirale e nei disegni di strategie terapeutiche per ottenerli.

L'eccezionale risposta data dalla comunità scientifica, dall'industria farmaceutica, dagli organismi di salute pubblica e soprattutto dai pazienti per migliorare le performances già considerevoli delle prime generazioni di HAART non può e non deve limitarsi a considerare le novità un semplice allargamento dell'armamentario terapeutico disponibile.

L'elenco dei nuovi farmaci in arrivo anche in Italia nei prossimi mesi in Expanded Access Programs (raltegravir, maraviroc, etravirina) oltre a quelli attualmente disponibili (darunavir) e di quelli che iniziano ad affacciarsi agli studi registrativi come vicriviroc, TMC 278, GS9137 (elvucitabina), brecanavir, ecc. (Figura 1) non deve indurre alla tentazione di impiegarli in modo superficiale con la sola finalità di rimediare agli inconvenienti (tossicità e convenienza) o ai limiti (potenza ed efficacia su ceppi di HIV resistenti) della attuale terapia antiretrovirale di combinazione (cART).

Tra i molti argomenti attualmente dibattuti in questo rinnovato scenario con la breve rassegna che segue questa introduzione vorremmo focalizzare l'attenzione

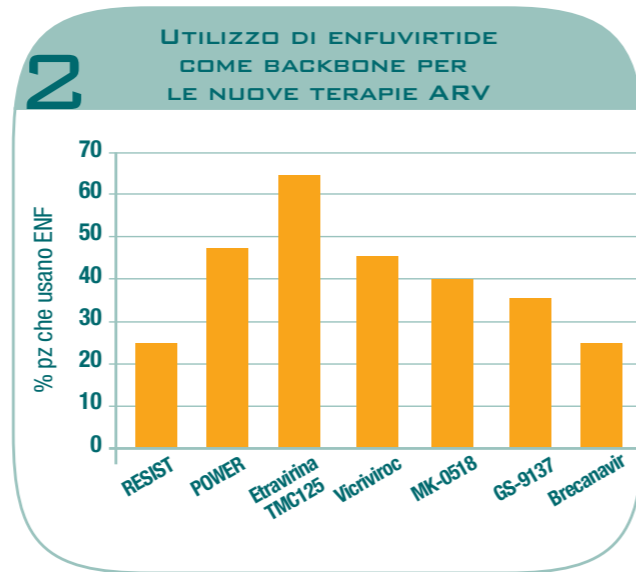


ne del lettore principalmente sulla classe di ARV che ha rivoluzionato gli schemi di HAART (gli inibitori dell'entry) ed in particolare su uno dei protagonisti (al momento probabilmente il principale) della new wave di antiretrovirali: enfuvirtide (ENF). Quando "all'inizio del terzo millennio" sono iniziati gli studi registrativi TORO, ENF rappresentava per i pazienti con resistenze a PI, NNRTI e NA, una opportunità terapeutica imperdibile (forse l'ultima) sulla quale costruire uno schema di trattamento che potesse garantire una efficacia accettabile. I risultati convincenti di questi studi (per alcuni aspetti sorprendenti, come ad esempio sul fronte della immunoricostruzione), non hanno soltanto messo a disposizione un

nuovo farmaco, ma hanno introdotto e reso possibili alcune regole di comportamento nel management del paziente HIV positivo High Exposed (HEXP) agli ARV fino ad allora impensabili.

Alcuni aspetti caratteristici del disegno degli studi TORO come l'uso dello score genotipico e fenotipico, la selezione di almeno un farmaco attivo da usare in combinazione con quello in sperimentazione (con conseguente eliminazione della monoterapia funzionale che aveva fino ad allora guidato il principio dell'intensificazione per i regimi di salvataggio), il roll-over verso il trattamento in aperto in caso di fallimento virologico del paziente nel braccio di controllo (e la conseguente messa in discussione dell'uso di placebo per pazienti con queste caratteristiche), l'obiettivo della viremia al di sotto dei limiti di determinabilità inizialmente <400 copie/mL e quindi <50 copie/mL di HIV RNA) e del raddoppio dei CD4 rispetto al basale sono criteri ormai imprescindibili per disegnare studi registrativi con i nuovi farmaci antiretrovirali. Come imprescindibile è diventato considerare ENF tra i possibili componenti lo schema di terapia da impiegare nei pazienti trattati sia nel braccio con il farmaco in studio, che in quelli del braccio di controllo.

Nella figura 2 sono sinteticamente rappresentate le percentuali di pazienti che hanno fatto uso di ENF negli studi più noti condotti in questi ultimi anni con i nuovi antiretrovirali (che verranno più analiticamente discusse in altre parti di questo Quaderno) con la finalità di "leggere" criticamente quanto i notevoli successi ottenuti dai "nuovi arrivati" siano da condividere o meno con i compagni di viaggio impiegati e dal tipo di studio disegnato. Una piacevole constatazione è quella di vedere realizzati in un consistente numero di pazienti (studi di fase III ed expanded access) quei principi (uso di almeno due farmaci attivi e raggiungimento della undetectability di HIV RNA) che ormai anche le linee guida riportano e di osservare tassi di successo virologico superiori al 50%. A questa informazione va aggiunta quella non meno importante che



una elevata percentuale di pazienti che vengono arruolati hanno già fatto nel passato una cART che comprendeva ENF e che il quadro immunologico dei pazienti che entrano nei trial di terapia di salvataggio è migliorato in questi ultimi anni.

In questo contesto non vanno trascurati alcuni aspetti peculiari di ENF che solo la pratica clinica poteva mettere in risalto (risposta immune particolarmente marcata, dinamica della comparsa e caratteristiche delle mutazioni nel dominio di env e management delle injection site reactions), che verranno trattati specificamente con l'intento di fornire al lettore quelle informazioni e relative interpretazioni dei meccanismi che le determinano, che talvolta la letteratura scientifica non tratta in modo semplice e sintetico.

Agli autori di questo Quaderno è sembrato utile ed opportuno fornire agli specialisti che operano in questo campo una aggiornata e ragionata sintesi delle informazioni al momento disponibili sui risultati ottenuti in questi anni con ENF.

La parte più originale (e interessante) è quella che affronta il possibile impiego innovativo di ENF (advanced naive, uso intermittente, recycling) per ottimizzare e personalizzare gli schemi di terapia antiretrovirale al fine di migliorarne i risultati.

## Possibili meccanismi di risposta immune

Mario Clerici

Cattedra di Immunologia,  
Università degli Studi di Milano

HIV è un retrovirus e ciò comporta che l'infezione del target cellulare da parte di HIV risulti nella integrazione del materiale genetico virale in quello della cellula ospite. Da questo momento in poi la risposta immune non è più in grado di aggredire HIV, che resta *embedded* ed intoccabile all'interno della cellula. Da questa considerazione, derivano le constatazioni che l'eradicazione dell'infezione è inattuabile, e che un efficace agente terapeutico o un possibile vaccino debbano essere in grado di proteggere la cellula impedendone l'infezione. Farmaci che agiscono a valle di questo passo o vaccini non preventivi ma piuttosto terapeutici saranno in grado, al massimo, di impedire la produzione di nuove particelle virali, ma non saranno capaci di curare l'infezione.

### Effetto cito-protettivo

Enfuvirtide è il solo composto capace di prevenire la penetrazione del virus HIV nella cellula target, ed è dunque il primo, e finora il solo, di una auspicabile serie di prodotti a funzione non prettamente "antivirale" ma piuttosto "cellulo-protettoria". Enfuvirtide raggiunge questo effetto grazie alla sua natura di peptide biomimetico disegnato per inibire la fase finale della fusione di HIV alla cellula bersaglio (1). In particolare, dopo il legame di gp120 al recettore CD4 una serie di eventi biomolecolari porta alla fusione della proteina virale gp41 con la membrana cellulare eucariotica. Enfuvirtide si lega a gp41 in corrispondenza del domain HR1, domain altamente conservato e dunque ottimo target terapeutico. Il complesso che si forma tra HR1 e enfuvirtide impedisce di fatto la penetrazione del capsido virale nella cellula (1). L'osservazione che il meccanismo inibitorio di enfuvirtide è indipendente dal tropismo virale per CCR5 o CXCR4 rende questo farmaco potenzialmente assai più potente di composti finalizzati ad inibire selettivamente il *binding* di ceppi

R5- o X4-tropici ai rispettivi co-recettori. Enfuvirtide, dunque, è in grado di agire nei confronti di entrambe le componenti della famosa quasispecie virale infettante, e di proteggere sia le cellule CCR5-che quelle CXCR4-positive (ed ovviamente anche quelle - la stragrande maggioranza- esprimenti entrambi le proteine).

### 1 ENFUVIRTIDE: PECULIARITÀ ED ASPETTI FAVOREVOLI

- Molecola ad azione "cito protettiva"
- Molecola a bassa tossicità sistemica
- Molecola diretta contro un target (HR1) altamente conservato
- Efficace contro ceppi R5 ed X4 tropici
- Ottime proprietà immunomodulatorie
- Efficace sul numero e sulla qualità dei linfociti T CD4+ e CD8+

ENFUVIRTIDE POSSIEDE UNA SERIE DI CARATTERISTICHE FAVOREVOLI SULLA RISPOSTA IMMUNE CHE LO RENDONO UNICO TRA GLI ARV



## Effetto sinergico con i nuovi farmaci

Poiché enfuvirtide e le nuove molecole finalizzate a prevenire il *binding* di HIV ai corecettori agiscono su due diverse fasi del processo che permette la penetrazione di HIV all'interno della cellula ospite, è logico ipotizzare ed auspicare che protocolli terapeutici prossimi e venturi valutino il possibile effetto sinergico di una combinazione antivirale che comprenda sia enfuvirtide che composti CCR5 o CXCR4-specifici. In quest'ottica appare importante ricordare come recenti dati hanno dimostrato che l'effetto antivirale in vitro di peptidi antisenso diretti contro uno dei *loops* di CCR5 sia fortemente potenziato dal contemporaneo utilizzo di enfuvirtide (2). Lo studio MOTIVATE, presentato al CROI di Los Angeles, ha però stabilito, analizzando i sottogruppi di pazienti, che la riduzione della carica virale a 24 settimane con maraviroc è stata simile nei pazienti che assumevano enfuvirtide o meno (3).

L'associazione di molecole di questo tipo sarebbe, inoltre, in grado di impedire la perdita di efficacia antivirale di enfuvirtide secondaria alla emergenza di ceppi mutati nella regione HR1, poiché tali ceppi mantengono intatta la suscettibilità nei confronti di altri composti con azione inibitoria sulla fusione di HIV alla cellula (4).

## Effetti immunomodulanti

Dalle proprietà "cito protettive" di enfuvirtide derivano gli effetti di questo farmaco sulla quantità e sulla qualità dei T linfociti CD4 circolanti. La terapia di combinazione che prevede l'uso di enfuvirtide, dunque, sembra associarsi ad un migliore recupero di T linfociti CD4+ rispetto a quanto osservato nei gruppi di controllo (5-6-7). Potenzialmente ancora più interessante è una serie di risultati che derivano da un *trial* clinico condotto in pazienti plurifalliti randomizzati in modo da aggiungere enfuvirtide alla terapia in corso, oppure ad iniziare una nuova terapia basata sul doppio inibitore delle proteasi (8).

Nel gruppo enfuvirtide si osservava una significativamente migliore riduzione dei linfociti CD8+/38+/RO+. Questa osservazione è finalisticamente assai interessante poiché è stato dimostrato che questa popolazione linfocitaria è predittiva di: 1) progressione della infezione ad AIDS indipendentemente dalla viremia plasmatica e dal valore dei CD4 circolanti; 2) incremento di viremia plasmatica in pazienti non trattati; e 3) scarsa risposta alla terapia antivirale (9,10). Negli stessi pazienti trattati con enfuvirtide si verificava anche un incremento, anche esso significativo, della produzione di IL12 *gag*-specifico e della percentuale dei linfociti CD8+/perforina+, sempre in risposta a *gag*. Questi risultati confermano dunque che l'utilizzo

di enfuvirtide, impedendo la propagazione del virus e riducendo il *pool* di cellule infettate da HIV, si associa ad una robusta immunomodulazione anche nello scenario, senz'altro non favorevole, del paziente plurifallito. L'effetto di enfuvirtide sulle cellule T CD8+ appare assai interessante alla luce delle recenti osservazioni che indicano come gli antivirali "classici", ossia NRTI, NNRTI e PI possano essere dotati di effetti relativamente tossici sulla sintesi delle molecole litiche caratteristiche di queste cellule. Una volta di più la non-penetrazione di enfuvirtide nella cellula *target* e la sua capacità di agire in modo "cito-protettivo" e non invasivo sembrano riflettersi in un importante beneficio immunologico. L'effetto benefico dell'utilizzo di un farmaco come enfuvirtide, che non penetra nella cellula, è osservabile non solo a livello immunologico ma anche quando si studino parametri metabolici cellulari. Un recente lavoro ha, infatti, chiaramente dimostrato come lo *switch* terapeutico da protocolli che utilizzano farmaci caratterizzati da un elevato profilo di tossicità mitocondriale ad uno con bassa tossicità (enfuvirtide+TDF+ SQV/r) si associ ad un significativo miglioramento dei principali parametri di salute mitocondriale inclusi la sintesi proteica ed il consumo di ossigeno (11).

## Nuove prospettive

Dal punto di vista immunologico, l'utilizzo di composti mimetici riveste un grande fascino ed apre ad una serie di affascinanti prospettive. Una delle speculazioni più concrete, se ci è concesso il paradosso, è la seguente: 1) enfuvirtide "mima" gp41, ossia è una immagine riflessa di gp41; 2) enfuvirtide è una proteina *non-self* e dunque dovrebbe indurre la produzione di anticorpi contro di esso (anti-enfuvirtide); 3) gli anticorpi anti-enfuvirtide dovrebbero naturalmente riconoscere enfuvirtide, e di conseguenza interagire con gp41, potenziando ed amplificando, dunque,

SI APRONO NUOVE PROSPETTIVE DI UTILIZZO SULLA BASE DELLE CARATTERISTICHE CITO-PROTETTIVE DELL'INIBITORE DELLA FUSIONE

2

## ENFUVIRTIDE: PROSPETTIVE TERAPEUTICHE

- Utilizzo in prima linea in pazienti naive
- Utilizzo durante la interruzione strutturata di terapia
- Utilizzo nella PEP (*post exposure prophylaxis*)
- Utilizzo topico mucosale con finalità preventiva (?)
- Utilizzo in pazienti experienced in associazione con inibitori di CCR5 e/o CXCR4
- Aumento della emivita
- Somministrazione transdermica controllata e continuativa con microdevices fluidici

l'effetto del farmaco. Uno studio recente ha dimostrato come anticorpi anti-gp41 e enfuvirtide *cross*-reattivi sono presenti nella maggioranza dei pazienti HIV-infetti (e sono, dunque, chiaramente inefficaci nel prevenire la trasmissione dell'infezione) (12). Lo studio ha anche suggerito che in quei pazienti, nei quali il trattamento con enfuvirtide induce la diminuzione del titolo di questi anticorpi *cross*-reattivi, si osservi anche una più spiccata riduzione della viremia plasmatica. Questi dati sembrano contraddire la possibilità di effetti terapeutici mediati da anticorpi anti-gp41. Peraltro, questi dati sono perfettibili in quanto la metodica utilizzata non permette di riconoscere gli anticorpi anti-enfuvirtide da quelli anti-gp41, in questo lavoro, inoltre, non sono state effet-

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Kilby JM, Hopkins S, Venetta TM, et al. Potent suppression of HIV-1 replication in humans by T-20, a peptide inhibitor of gp41-mediated virus entry. *Nature Med* 1998; 4:1302-1310.
- 2) Imai M, Baranyi L, Okada N, Okada H. Inhibition of HIV-1 infection by synthetic peptides derived CCR5 fragments. *BBRC* 2007; 353:851-856.
- 3) Lalezari JP et al. 14° CROI 2007 (Abst. 104bLB).
- 4) Ray N, Harrison JE, Blackburn LA et al. Clinical resistance to enfuvirtide does not affect susceptibility of human immunodeficiency virus type 1 to other classes of entry inhibitors. *J Vir* 2007; 81:3240-3250.
- 5) Lalezari JP, Eron JJ, Carlson M, et al. A phase II clinical study of the long-term safety and antiviral activity of enfuvirtide-based antiretroviral therapy. *AIDS* 2003; 17: 691-698.
- 6) Lalezari JP, Henry K, O'Hearn M, et al. Enfuvirtide, an HIV-1 fusion inhibitor, for drug-resistant HIV infection in North and South America *NEJM* 2003; 348:2175-2185. 2003.
- 7) Lazzarin A, Clotet B, Cooper D, et al. Efficacy of enfuvirtide in patients infected with drug-resistant HIV-1 in Europe and Australia. *NEJM* 2003; 348:2186-2195.
- 8) Lo Caputo S et al. Submitted for publication.
- 9) Bofill M, Mocroft A, Lipman M, et al. Increased numbers of primed activated CD8+CD38+CD45RO+ T cells predict the decline of CD4+ T cells in HIV-1-infected patients. *AIDS* 1996; 10: 827-834.
- 10) Viganò A, Saresella M, Rusconi S, Ferrante P, Clerici M. Expression of CD38 on CD8 T cells predicts maintenance of high viraemia in HAART-treated HIV-1-infected children. *Lancet* 1998; 352:1905-08.
- 11) Mirot O, Garrabou G, Lopez S, et al. Metabolic and mitochondrial effects of switching antiretroviral-experienced patients to enfuvirtide, tenofovir and saquinavir/ritonavir. *Antivir Therapy* 2006; 11:625-630.
- 12) Walmsley S, Henry K, Katlama C, et al. Enfuvirtide (T-20) cross-reactive glycoprotein 41 antibody does not impair the efficacy or safety of enfuvirtide. *J Inf Dis* 2003; 188:1827-1833.

tuate valutazioni immunologiche. La possibilità che enfuvirtide induca un processo virtuoso tramite la produzione di anticorpi *cross*-reattivi con componenti del complesso di fusione virale resta dunque aperta. Tale possibilità dovrebbe però essere verificata nella infezione primaria, dunque in un contesto terapeutico ben diverso da quello nel quale si utilizza attualmente enfuvirtide.

## Conclusioni

Enfuvirtide è, in definitiva, un ottimo farmaco con modalità di azione e possibilità immunologiche uniche; le squisite peculiarità di questa molecola ci devono stimolare ad utilizzarla con modalità nuove ed in scenari clinici più estesi e "creativi" degli attuali. Quali, dunque, le possibili prospettive terapeutiche per questo farmaco, che finora è stato usato quasi solamente in un'ottica di "rescue"?

Le potenzialità terapeutiche di enfuvirtide potrebbero e dovrebbero essere analizzate in profondità in pazienti *naive*, ed in particolare in prima linea. Le proprietà "citoprotettive" di enfuvirtide lo rendono, poi, potenzialmente ottimale in un quadro di PEP (*post-exposure prophylaxis*). Enfuvirtide, infatti, impedirebbe la penetrazione del virus nella cellula bersaglio e non la replicazione del virus come, invece, fanno i farmaci attualmente usati per la PEP. In quest'ottica, potrebbe anche essere interessante valutare la possibilità di utilizzare enfuvirtide, risolte le possibili problematiche fisico-chimiche, in prodotti di barriera per uso topico mucosale.

## Risultati clinici nei pazienti trattati con ENF

Stefano Rusconi

Divisione Clinicizzata di Malattie Infettive, Dipartimento di Scienze Cliniche, Università degli Studi, Ospedale Luigi Sacco, Milano

- Enfuvirtide è il primo inibitore della fusione per il trattamento dell'infezione da HIV.
- L'uso del farmaco è consigliato, insieme ad altri agenti antiretrovirali, per pazienti pre-trattati che mostrano un'attiva replicazione virale nonostante la terapia antiretrovirale in corso.
- Gli studi TORO 1 e 2 hanno dimostrato una maggiore efficacia immuno-virologica di enfuvirtide + OBR versus OBR, senza presentare una tollerabilità e sicurezza inferiore, fino a 96 settimane di studio.
- Enfuvirtide è indicato per i pazienti pediatrici, non possiede significative interazioni farmacologiche e pertanto è impiegabile nel soggetto epatopatico, nefropatico o con TB/MAC senza aggiustamenti di dosaggio.
- Dal punto di vista della farmacoeconomia, il profilo costo-efficacia è favorevole, paragonabile a trattamenti ampiamente accettati per altre patologie.
- Non "tenere di riserva" enfuvirtide ad oltranza, quando i pazienti ne trarranno un beneficio limitato.

### Dal "banco" di laboratorio al paziente

La mortalità e la morbilità associata all'infezione da parte di HIV-1 è diminuita drasticamente in seguito all'avvento dell'*highly active antiretroviral therapy* (HAART), che attualmente significa la combinazione tra 2 inibitori nucleosidici o nucleotidici della trascrittasi inversa (NRTI) e un inibitore della proteasi (PI) o un inibitore non-nucleotidico della trascrittasi inversa (NNRTI). Vi sono comunque diversi fattori, quali la resistenza, la scarsa tollerabilità, gli effetti collaterali a lungo termine, che possono seriamente compromettere l'assunzione della HAART e pertanto comprometterne l'efficacia sostenuta nel tempo. L'uso auspicato dei test di resistenza nel guidare le scelte terapeutiche indica che le mutazioni nei geni RT e PRO sono comuni nelle persone che hanno ricevuto la lunga a terapia antiretrovirale e sono evidenziabili più frequentemente tra gli individui con infezione recente, ancora prima di iniziare ad assumere i far-

maci antiretrovirali. Di conseguenza, le persone con scarse o assenti opzioni terapeutiche rappresentano una presenza costante nei nostri ambulatori, di cui non si prevede la diminuzione. La messa a punti di nuove classi farmacologiche che hanno l'obiettivo di inibire passaggi differenti del ciclo replicativo di HIV e che sono attivi nei confronti di isolati virali resistenti a NRTI, NNRTI e PI è cruciale per garantire l'efficacia della HAART finché necessaria. Enfuvirtide (sviluppato da Trimeris e commercializzato da Roche) è il primo inibitore della fusione (3) approvato dall'FDA, EMEA, Ministero della Salute, per l'impiego in combinazione con gli altri antiretrovirali per il trattamento dell'infezione da HIV negli adulti e nei pazienti pediatrici da 6 anni in su.

Enfuvirtide è un peptide sintetico composto da 36 aminoacidi che previene il completamento della fusione tra le proteine di membrana di HIV e la cellula ospite (1, 2). HIV contiene una glicoproteina di membrana, che consiste di un trimero che comprende una glicoproteina di superficie chiamata gp120 e una proteina transmembrana chiamata gp41. Successivamente al legame tra la glicoproteina di membrana e il recettore CD4, si verifica un cambiamento nella conformazione della gp120 che permette un'interazione più stretta tra la gp120 e i co-recettori per HIV (CCR5 e CXCR4) situati sulla superficie della cellula CD4+. Questa interazione produce un cambiamento nella conformazione della gp41 che porta alla formazione di 6 eliche proteiche nella gp41 (composte da HR1 e HR2). HR1 e HR2 formano una struttura a forcina (*hairpin*) che permette la formazione di un poro di fusione attraverso cui il materiale genetico di HIV entra nella cellula CD4+. Enfuvirtide è un analogo sintetico di HR2 e si lega a HR1, impedendo la formazione dell'*hairpin* necessaria per la fusione delle membrane virali e cellulari.

## Studi registrativi fondamentali (TORO 1 e 2): l'efficacia

Gli studi TORO (Enfuvirtide *Versus Optimized Background Regimen Only*) hanno esaminato l'efficacia e la sicurezza della somministrazione di enfuvirtide più un regime di *background* ottimizzato (OBR) confrontandolo con un regime composto dal solo OBR come gruppo di controllo in soggetti HIV+ precedentemente trattati con antiretrovirali in maniera intensiva. I risultati dei 2 *trial* a 24 settimane hanno dimostrato che enfuvirtide aggiunto all'OBR è stato in grado di migliorare significativamente la risposta virologica al trattamento e ha incrementato le conte cellulari CD4 nel confronto con il braccio OBR (4,5). La percentuale di pazienti che hanno mantenuto o migliorato la risposta (basandosi sulla definizione di HIV-RNA <50 copie/mL, <400 copie/mL o una riduzione  $\geq 1.0 \log_{10}$  rispetto al *baseline*) dalla settimana 24 alla settimana 48 è risultata significativamente più alta nel braccio enfuvirtide + OBR rispetto al gruppo di controllo (30.9% vs. 14.4%;  $p < 0.0001$ ). Un numero più alto di soggetti con una recen-

ENFUVIRTIDE, AGGIUNTO ALL'OBR, MIGLIORA SIGNIFICATIVAMENTE LA RISPOSTA VIRO-IMMUNOLOGICA NEI PAZIENTI CON INFEZIONE DA HIV IN STADIO AVANZATO

te risposta alla settimana 48 è stato evidenziato nel gruppo trattato con enfuvirtide (figura 1). Questo gruppo di pazienti ha rappresentato proporzioni simili nei 2 bracci: HIV-1 RNA <50 copie/mL in 52 (43%) dei 121 pazienti nel braccio enfuvirtide e 11 (42%) dei 26 pazienti nel gruppo di controllo e HIV-1 RNA <400 copie/mL in 28 (14%) dei 201 pazienti nel braccio enfuvirtide e 5 (13%) dei 40

### 1 RISULTATI VIROLOGICI A 48 SETTIMANE DAGLI STUDI TORO

HIV-1 RNA	Enfuvirtide (n= 661)	Controlli (n= 334)	P
■ <50 copie/mL			
Risposta a sett 24, n (% pazienti totali)	105 (15.9)	21 (6.3)	<0.0001
Risposta mantenuta a sett 48, n (% di responders a 24 sett)	69 (65.7)	15 (71.4)	ns
Risposta a sett 48, n (% pazienti totali)	121 (18.3)	26 (7.8)	<0.0001
Risposta mantenuta a sett 24	69 (10.4)	15 (4.5)	ns
Nuova risposta, n (% pazienti totali)‡	52 (7.9)	11 (3.3)	na
■ <400 copie/mL			
Risposta a sett 24, n (% pazienti totali)	216 (32.7)	50 (15.0)	<0.0001
Risposta mantenuta a sett 48, n (% di responders a 24 sett)	173 (80.1)	35 (70.0)	ns
<400 copie/mL a sett 48, n (% pazienti totali)	201 (30.4)	40 (12.0)	<0.0001
Risposta mantenuta a sett 24	173 (26.2)	35 (10.5)	ns
Nuova risposta, n (% pazienti totali)‡	28 (4.2)	5 (1.5)	na
■ Riduzione $\geq 1.0 \log_{10}$ dal basale			
Risposta a sett 24, n (% pazienti totali)	312 (47.2)	83 (24.9)	<0.0001
Risposta mantenuta a sett 48, n (% di responders a 24 sett)	240 (76.9)	54 (65.1)	0.0277
Risposta a sett 48, n (% pazienti totali)	247 (37.4)	57 (17.1)	<0.0001
Risposta mantenuta a sett 24	240 (36.3)	54 (16.2)	ns
Nuova risposta, n (% pazienti totali)‡	7 (1.1)	3 (0.9)	na

Nota: \*Basata su categorie mutualmente esclusive: <50 copie/mL,  $\geq 50$  e <400 copie/mL, e riduzione dal basale di  $\geq 1.0 \log_{10}$  ma  $\geq 400$  copie/mL  
 † Basata su categorie non mutualmente esclusive: <50 copie/mL, <400 copie/mL, e riduzione 1.0  $\log_{10}$  dal basale;  
 ‡ Nuova risposta: pz con criteri di risposta particolare a sett 48 ma non a 24.  
 na = non stabilito ns = non significativo

Nelson M, Arastéh K, Clotet B, et al. Durable efficacy of enfuvirtide over 48 weeks in heavily treatment-experienced HIV-1-infected patients in the T-20 versus optimized background regimen only 1 and 2 clinical trials. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;40:404-412



pazienti nel gruppo di controllo (6). Più della metà dei pazienti (362 su 661) sono rimasti nel braccio enfuvirtide + OBR dopo 96 settimane di trattamento, il 47% ha interrotto la terapia, con la comparsa di reazioni al sito di iniezione (ISR) del 7.2%, con un'evidenza di morti inferiore all'1% e meno dell'1% di anomalie di laboratorio (figura 2). La disposizione dei pazienti alla settimana 96 ha evidenziato che 230 soggetti sono passati dal braccio OBR al braccio enfuvirtide + OBR, e tra questi circa il 50% è rimasto in terapia per circa un anno.

## La risposta virologica

La riduzione media dei livelli di HIV-RNA dal *baseline* alla settimana 48 è stata meno marcata nel gruppo *switch* rispetto al gruppo trattato con enfuvirtide fin dall'inizio dello studio (-1.1 versus -1.9 log<sub>10</sub>, analisi OT). Inoltre i soggetti che hanno iniziato enfuvirtide al *baseline* hanno mostrato un calo di HIV-RNA entro 2 settimane dall'inizio del trattamento (-1.5 log<sub>10</sub>) mentre i pazienti nel braccio OBR hanno mostrato un profilo più lento e meno marcato (-1.0 log<sub>10</sub> dal *baseline* alla settimana 24) (6). A 96 settimane di terapia comprendente enfuvirtide, il 17% dei pazienti presenta valori di HIV-RNA <50 copie/ml, mentre i pazienti trattati unicamente con OBR hanno presentato una percentuale dell'8% di HIV-RNA <50 copie/ml a 48 settimane.

## La risposta immunologica

L'aumento medio dei linfociti CD4 alla settimana 48 è stato più ridotto tra i pazienti del gruppo *switch* (+90/μL) rispetto a coloro che ricevevano enfuvirtide (+119/μL). Al momento dello *switch* il valore mediano di HIV-RNA era 5.0 log<sub>10</sub> e la conta mediana di linfociti CD4 era 99/μL (6). A due anni dall'inizio della terapia con enfuvirtide, il 31%

dei pazienti ha ottenuto un aumento di 100/μL CD4 versus il 10% dei soggetti nel braccio OBR dopo un anno. L'aumento del numero dei linfociti CD4 oltre 50/μL è stato ottenuto nel 51% dei soggetti trattati con enfuvirtide contro il 16% nel braccio OBR.

## Il profilo di sicurezza

Il 25.5% dei pazienti randomizzati a ricevere enfuvirtide versus il 36.6% tra i pazienti nel braccio OBR ha interrotto lo studio; la percentuale di pazienti che ha interrotto per ragioni di sicurezza (effetti collaterali, morte, anomalie di laboratorio) è stata 14.0% nel braccio enfuvirtide e 11.6% nel gruppo di controllo (7). Le ISR si sono verificate nel 98% dei pazienti trattati con enfuvirtide e hanno portato a sospensione del trattamento nel 4.4% dei pazienti. Gli effetti collaterali dovuti al trattamento per 100 pazienti/anno sono risultati inferiori nel braccio enfuvirtide (96.2) rispetto al gruppo di controllo (149.9). Gli effetti collaterali riportati più frequentemente sono stati diarrea, nausea ed astenia, significativamente meno frequenti nel braccio enfuvirtide versus OBR. L'insorgenza di polmonite si è verificata maggiormente nel braccio enfuvirtide (6.7 versus 0.6 episodi per 100 pazienti/anno), sebbene l'incidenza sia quella attesa nella popolazione studiata. La linfoadenopatia è stata anch'essa più frequente tra i soggetti che ricevevano enfuvirtide rispetto al braccio di controllo (7.1 versus 1.2 episodi per 100 pazienti/anno). Gli effetti collaterali tra il primo e il secondo anno di trattamento rimane basso, con la maggior parte degli eventi che non supera il 3%, confermando l'ottimo profilo di enfuvirtide. A 96 settimane non si è osservato un aumento delle reazioni di ipersensibilità, che rimangono attorno al 20%, sono di grado lieve-moderato, raramente causano dolore intenso o richiedono l'uso di analgesici (7) (figura 3).

## 2

### RISPOSTE VIRO-IMMUNOLOGICHE DEGLI STUDI TORO A 96 SETTIMANE

Parametro	Tipo analisi	Sett 24	Sett 48	Sett 72	Sett 96
■ HIV RNA <400 copie/mL	ITT: D/C=F	37.4%	34.0%	29.2%	26.5%
■ HIV RNA <400 copie/mL	OT	42.4%	44.5%	43.8%	47.6%
■ Aumento CD4 ≥50	ITT: D/C o M=F	48.6%	50.5%	44.9%	37.8%
■ Aumento CD4 ≥100	ITT: D/C o M=F	29.8%	38.0%	38.0%	31.5%
■ Aumento CD4 ≥200	ITT: D/C o M=F	7.4%	14.5%	18.2%	18.5%
■ Aumento CD4 ≥50	OT	61.3%	69.9%	72.1%	75.8%
■ Aumento CD4 ≥100	OT	37.6%	52.5%	60.9%	63.0%
■ Aumento CD4 ≥200	OT	9.4%	20.1%	29.1%	37.0%

Nota: Per i pazienti trattati con ENF+OB; 583, 506, 441 e 368 pz rimasti OT alla sett 24, 48, 72 e 96, rispettivamente

Arastéh K, Lazzarin A, Clotet B, et al. TORO: 96 week virological and immunological response and safety evaluation of enfuvirtide with an optimized background regimen. XV International AIDS Conference, Bangkok, July 2004. Abstract MoOrB1058

## Il valore predittivo

La risposta precoce alla terapia antiretrovirale rappresenta una delle migliori garanzie per il mantenimento della risposta sostenuta nel tempo. Questo è tanto più valido nelle popolazioni pesantemente trattate, nel nostro caso con i farmaci antiretrovirali. Negli studi TORO è stata condotta un'analisi esplorativa sui parametri virologici ed immunologici alla 12a settimana di trattamento con enfuvirtide. Lo scopo dell'analisi è stato quello di saggiare il potenziale predittivo nei confronti della risposta alle settimane 24, 48 e 96. Nei pazienti che mostravano la diminuzione di almeno 1 log<sub>10</sub> HIV-RNA, il 39.2% e il 59.5% raggiungevano valori di <50 copie/mL e <400 copie/ml, rispettivamente, alla settimana 96. Allo stesso modo, tra i pazienti che alla settimana 12 raggiungevano conte linfocitarie CD4 ≥50/μL, l'87.2% manteneva o migliorava questa risposta immunologica fino alla settimana 96 (più della metà dei soggetti che raggiungevano questa soglia arrivava ad un aumento di oltre 150/μL) paragonato al 56.5% di coloro che non raggiungevano questa risposta (8) (figura 4). Le risposte alla settimana 12 sono risultate superiori nei pazienti trattati con enfuvirtide rispetto al braccio OBR, con una riduzione dell'HIV-RNA rispetto al *baseline* di -1.67 log<sub>10</sub> versus -0.85 log<sub>10</sub>, rispettivamente; mentre la risposta CD4 è stata +63/μL versus +35/μL nei soggetti trattati unicamente con OBR.

## Enfuvirtide nel trattamento delle popolazioni "speciali"

Studi in vitro hanno dimostrato che enfuvirtide non è in grado di inibire le attività metaboliche degli isoenzimi del citocromo P450 (CYP): 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2E1 e 3A4. In vivo, quando enfuvirtide è stato somministrato con abacavir, amprenavir o ritonavir all'interno del *trial* T20-206, non si sono osservati cambiamenti significativi di nessuno degli farmaci coinvolti nello studio. Sono presenti in letteratura 3 studi che hanno interazioni farmacocinetiche tra enfuvirtide, al dosaggio di 90 mg BID, e saquinavir 1000 mg/ritonavir 100 mg BID, ritonavir 200 mg BID e rifampicina 600 mg OD. I soggetti erano *drug-naive* o non erano sottoposti ad uno stabile regime HAART durante le ultime 6 settimane. I parametri misurati per enfuvirtide erano la C<sub>max</sub>, C<sub>trough</sub> e la AUC. Saquinavir/ritonavir e rifampicina non alteravano la farmacocinetica di enfuvirtide, mentre ritonavir aumentava del 19% la AUC di enfuvirtide la C<sub>max</sub> del 20%; comunque il grado di interazione rimane limitato e pertanto non è di significato clinico. Uno studio recente che combinava enfuvirtide a tipranavir (TPV) potenziato da ritonavir, all'interno dell'EAP, ha evidenziato l'aumento delle concentrazioni

## 3

### STUDI TORO: PROFILO DI TOLLERABILITÀ A 96 SETTIMANE

Evento	1°anno	2°anno	Totale
Tratto respiratorio superiore	12.2	7.1	19.3
Sinusite	8.3	3.0	11.3
Bronchite	7.5	3.2	10.7
Diarrea	32.3	5.0	12.7
Dermatite	10.4	3.0	13.4

- Una bassa incidenza di polmonite batterica nel braccio enfuvirtide + OBR è stata riscontrata nel secondo anno di studio.
- Da 1% a 2% in maniera consistente durante le 96 settimane dello studio.
- Paragonabile all'incidenza osservata in altre coorti di soggetti HIV-positivi.
- Approssimativamente il 70%-80% dei pazienti ha segnalato un lieve dolore al sito di iniezione.

Arastéh K, Lazzarin A, Clotet B, et al. TORO: 96 week virological and immunological response and safety evaluation of enfuvirtide with an optimized background regimen. XV International AIDS Conference, Bangkok, July 2004. Abstract MoOrB1058

di TPV e di ritonavir quando somministrato con enfuvirtide, mentre le concentrazioni di quest'ultimo non ne erano influenzate (9). Il fenomeno non è stato ancora chiarito dal punto di vista meccanicistico. Dal momento che la maggior parte delle interazioni farmacologiche si verifica nell'ambito di variazioni nel metabolismo epatico o del sistema degli isoenzimi CYP-P450 e che il enfuvirtide ha una differente via metabolica, si prevede che non si verifichino importanti interazioni farmacologiche. Per quanto riguarda la gravidanza, enfuvirtide è classificato come categoria B, basandosi sugli studi condotti in animali. Donne in gravidanza sono state escluse dagli studi di fase III, per cui non sono disponibili studi di efficacia o di farmacocinetica in questa popolazione. Il farmaco dovrebbe essere assunto durante la gravidanza solo se clinicamente indispensabile. Nei pazienti pediatrici, enfuvirtide rappresenta un composto ideale per una HAART in bambini che hanno già fallito molteplici linee terapeutiche. Il *trial* T20-310 ha impiegato enfuvirtide al dosaggio di 2mg/kg (max 90 mg per somministrazione) ottenendo una notevole risposta immuno-virologica accanto ad una tollerabilità e sicurezza ottimali. Nel soggetto epatopatico e nel paziente con funzione renale compromessa, la linee guida DHHS del 10 ottobre 2006 propongono il dosaggio standard di 90 mg s.c. ogni 12 ore. In particolare, per il paziente epatopatico non esistono raccomandazioni sulla dose e per il paziente nefropatico non è necessario l'aggiustamento della dose. Anche nel

paziente con tubercolosi o micobatteriosi atipica che necessita di un trattamento specifico, non sono consigliate modificazioni del dosaggio di enfuvirtide.

## Farmacoeconomia degli studi TORO

E' stata condotta un'analisi costo-efficacia sui pazienti arruolati nello studio TORO in Italia. I risultati hanno evidenziato una aspettativa di vita e qualità di vita, definita mediante *quality-adjusted life year* (QALY), maggiore per i soggetti che ricevevano enfuvirtide + OBR rispetto a coloro trattati con la sola OBR: 1.8 e 1.5 anni, rispettivamente. Il costo complessivo per paziente era Euro 126,487 per enfuvirtide + OBR e Euro 84,416 per OBR, una differenza di Euro 42,071 imputabile al costo di enfuvirtide (Euro 18,400) e al costo associato all'incremento nell'aspettativa di vita (Euro 23,671). L'incremento di enfuvirtide riguardo al costo-efficacia è stato stimato in Euro 23,721 per anno di vita (Euro 28,669 per QALY). Concludendo, l'impiego di enfuvirtide è giustificato da un'aspettativa di vita a costi paragonabili ad altre terapie già ben accettate in Europa (10). Conclusioni analoghe sono state raggiunte da 2 studi su pazienti in avanzato stato di malattia negli USA.

## Razionale di impiego di enfuvirtide nella storia terapeutica del paziente HIV+

Razionale di impiego di enfuvirtide nella storia terapeutica del paziente HIV+ enfuvirtide rappresenta un avanzamento terapeutico nella lotta contro l'infezione da HIV. A causa del costo elevato di enfuvirtide, è opportuno fornire agli specialisti infettivologi linee guida per identificare i pazienti maggiormente indicati a ricevere enfuvirtide. Ad oggi, si può affermare che i pazienti HIV-positivi nelle migliori condizioni generali, che già ricevono 2 o 3 farma-

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Wild C, Shugars D, Greenwell T, et al. Peptides corresponding to a predictive alpha-helical domain of human immunodeficiency virus type 1 gp41 are potent inhibitors of virus infection. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 91:9770-9774.
- 2) Wild C, Greenwell T, Matthews T. A synthetic peptide from HIV-1 gp41 is a potent inhibitor of virus-mediated cell-cell fusion. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1993; 9:1051-1053.
- 3) Moyle G. Stopping HIV fusion with enfuvirtide: the first step to extracellular HAART. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51:213-217.
- 4) Lalezari JP, Henry K, O'Hearn M, et al. Enfuvirtide, an HIV-1 fusion inhibitor, for drug-resistant HIV infection in North and South America. *N Engl J Med* 2003; 348:2175-2185.
- 5) Lazzarin A, Clotet B, Cooper D, et al. Efficacy of enfuvirtide in patients infected with drug-resistant HIV-1 in Europe and Australia. *N Engl J Med* 2003; 348:2186-2195.
- 6) Nelson M, Arastéh K, Clotet B, et al. Durable efficacy of enfuvirtide over 48 weeks in heavily treatment-experienced HIV-1-infected patients in the T-20 versus optimized background regimen only 1 and 2 clinical trials. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 40:404-412.
- 7) Trottier B, Walmsley S, Reynes J, et al. Safety of enfuvirtide in combination with an optimized background of antiretrovirals in treatment-experienced HIV-1-infected adults over 48 weeks. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 40:413-421.
- 8) Raffi F, Katlama C, Saag M, et al. Week-12 response to therapy as a predictor of week 24, 48, and 96 outcome in patients receiving the HIV fusion inhibitor enfuvirtide in the T-20 versus Optimized Regimen Only (TORO) trials. *Clin Infect Dis* 2006; 42:870-877.
- 9) Gonzalez de Requena D, Calcagno A, Bonora S, et al. Unexpected drug-drug interaction between tipranavir/ritonavir and enfuvirtide. *AIDS* 2006; 20:1977-1979.
- 10) Hornberger J, Green J, Wintfeld N, et al. Cost-effectiveness of enfuvirtide for treatment-experienced patients with HIV in Italy. *HIV Clin Trials* 2005; 6:92-102.

## 4 STUDI TORO: ANALISI DELLE ODDS RATIO (IC 95%) DEI PZ CON RIDUZIONE HIV-RNA $\geq 1$ O $< 1$ LOG<sub>10</sub> ALLA SETT. 12

Carica virale	OR (IC 95%)		
	Sett 24 (n = 583)	Sett 48 (n = 506)	Sett 96 (n = 369)
<50 copie/mL	98.3 (13.3-723.9)	NA	43.7 (5.9-324.2)
<400 copie/mL	48.3 (19.0-123.0)	51.1 (15.7-167.0)	45.9 (10.8-195.0)
riduzione $\geq 1$ log <sub>10</sub>	189.7 (73.5-489.8)	97.4 (37.6-252.4)	42.7 (16.8-108.7)

Raffi F, Katlama C, Saag M, et al. Week-12 response to therapy as a predictor of week 24, 48, and 96 outcome in patients receiving the HIV fusion inhibitor enfuvirtide in the T-20 versus Optimized Regimen Only (TORO) trials. *Clin Infect Dis* 2006;42:870-877

ci antiretrovirali, che non hanno avuto un'esposizione sub-ottimale agli antiretrovirali sono i soggetti che più verosimilmente risponderanno a enfuvirtide. E' più che mai necessario affermare il concetto di "timing" nell'impiego di enfuvirtide. E' necessario usare questo farmaco al momento opportuno, non bruciandone l'efficacia usandolo troppo in ritardo. L'approccio di "tenere nel cassetto" enfuvirtide per impiegarlo al momento opportuno, attendendo l'ennesimo fallimento terapeutico, rischia di non produrre i risultati attesi. In prospettiva, situazioni in cui il beneficio di enfuvirtide potrebbe essere più manifesto sono 2 condizioni per certi versi agli estremi: il paziente *naïve* estremo e il paziente cronico avanzato. Per i pazienti, sia *naïve* che pre-trattati, a cui viene offerta la terapia con enfuvirtide, l'educazione/informazione sul farmaco, il supporto nella gestione degli effetti collaterali e il mantenimento dell'aderenza terapeutica sono i fattori-chiave del successo terapeutico.

## Enfuvirtide: significato della mutazione dell'*env domain*

Massimo Clementi

Laboratorio Microbiologia e Virologia, IRCCS Centro S. Raffaele del MonteTabor, Università Vita-Salute San Raffaele, Milano

- Gli studi geno-fenotipici per la valutazione dei determinanti molecolari di resistenza ad enfuvirtide.
- Attività antivirale di enfuvirtide in vivo in presenza di mutazioni di resistenza: i possibili determinanti virologici di un apparente fenomeno contraddittorio.
- Le attuali discrepanze e carenze sulle nostre conoscenze sulla *fitness* relativa delle varianti di HIV-1 che albergano mutazioni di resistenza ad enfuvirtide.

## Sensibilità e resistenza a enfuvirtide: gli studi geno-fenotipici

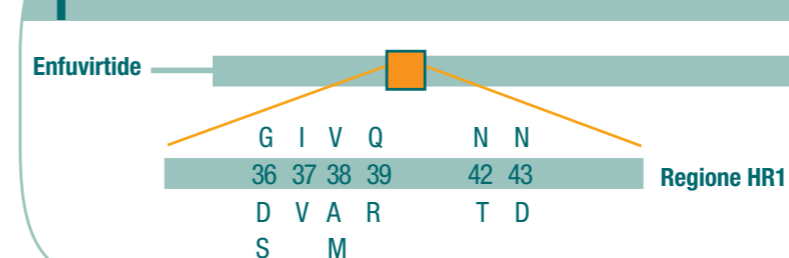
Il dominio esterno della gp41 di HIV-1 include tre regioni funzionali: il peptide di fusione (*fusion peptide*), le regioni HR1 e HR2 (*heptad repeat 1 e heptad repeat 2*) e la regione transmembrana (*transmembrane region*) (1). Le interazioni tra HR1 e HR2 sono indispensabili per i cambiamenti conformazionali necessari per la fusione.

Qualora tali cambiamenti vengano ostacolati, come avviene nel caso di presenza di peptidi sintetici derivati dal dominio HR2 (*C peptide*), si ha un blocco della fusione cellula-cellula e cellula-virus libero (2,3). Enfuvirtide è un peptide sintetico di 36 aminoacidi cor-

rispondente ai residui 127-162 di HR2; tale peptide blocca l'*entry* di HIV-1 attraverso un'interazione competitiva con HR1 (*N-helix*), impedendo la modifica di gp41 nella sua conformazione fusogena (4). La maggioranza degli isolati da pazienti *naïve* si sono dimostrati, nei primi studi, sensibili ad enfuvirtide (5); questi studi iniziali hanno anche messo in evidenza che la resistenza si associa preferenzial-

TRA LE DIFFERENZE TRA INIBITORI DELLA FUSIONE E ALTRI ARV, FONDAMENTALE LA DIVERSA SUSCETTIBILITÀ AD ENF NEI VARI ISOLATI VITALI

## 1 LE MUTAZIONI CONFERENTI RESISTENZA AD ENFUVIRTIDE SONO SELEZIONATE NEL DOMINIO HR1 DI GP41



IAS HIV Top Medicine, March 2005



mente a cambiamenti del motivo conservato (GIV) in posizione 36-38 della regione HR1 di gp41 (figura 1) (6). Questi dati sono stati confermati mediante *site-directed mutagenesis* e da successivi studi *in vivo*, che hanno esteso la regione di importanza funzionale per la resistenza ad una regione più ampia (aminoacidi 36-45) (7,8).

E' stato tuttavia abbastanza precocemente posto in evidenza che la suscettibilità ad enfuvirtide al tempo 0 ha, in realtà, una variabilità notevole (oltre 1000 volte) tra i diversi isolati, molto più elevata di *target* più stabili come HIV-1 proteasi o RT (variabilità al *baseline* inferiore a 10 volte) (7). Ciò rappresenta, indiscutibilmente, una grande differenza tra gli inibitori della fusione, da un lato, e tutti gli altri farmaci che riconoscono *target* diversi, dall'altro. Singole mutazioni a livello degli aminoacidi 36-45 di gp41 sono comuni in corso di trattamento prolungato con enfuvirtide e determinano diversi gradi di perdita di suscettibilità *in vitro* al farmaco.

Mutazioni doppie nella stessa regione sono anche state descritte e si mostrano molto spesso associate ad un più elevato livello di resistenza; alcune combinazioni, come la G36S/V38M, mostrano talora una riduzione di oltre 100 volte della suscettibilità al farmaco (8,9).

Inoltre, anche cambiamenti nella regione HR2 possono essere implicati nel determinare resistenza ad enfuvirtide (8,10,11). Si è ipotizzato che mutazioni in posizioni diverse dal sito 36-45 di HR1 possano essere considerate mutazioni secondarie o compensatorie, poichè -in linea teorica- le mutazioni del *C peptide* possono compensare quelle di HR1 per i cambiamenti conformazionali necessari alla fusione.

Nei soggetti che albergano un virus resistente e che interrompono la terapia con enfuvirtide, si osserva in pochi mesi una reversione al genotipo *wild-type*; questo evento suggerisce che i virus resistenti siano meno efficienti nell'*entry* e che il venir meno della pressione

NEI SOGGETTI CON VIRUS RESISTENTE E CHE INTERRUPONO ENF, IL VIRUS REVERTE AL WILD-TYPE; ANCHE IL PESO DELLA CROSS-RESISTENZA È TRASCURABILE

selettiva favorisca varianti più funzionali. Infine, la maggioranza degli studi geno-fenotipici ha sottolineato l'assenza di *cross-resistenza* con altri inibitori della fusione di seconda generazione (8), suggerendo che i profili di resistenza tra enfuvirtide e inibitori diversi, come T1249, siano chiaramente distinti. Un recente studio ha tuttavia evidenziato *in vitro* la possibilità che varianti virali resistenti sia ad enfuvirtide che a T1249 possano essere rapidamente selezionate (12).

### Attività antivirale di enfuvirtide in presenza di mutazioni di resistenza: possibili meccanismi virologici

L'efficacia clinica di enfuvirtide è stata dimostrata nel 2003 in due studi di fase III (13,14). Successive analisi di pazienti degli stessi *trial* hanno evidenziato che un sottogruppo di soggetti trattati con enfuvirtide mostra una risposta prolungata alla terapia in termini di recupero di cellule T CD4+, anche non ottenendo una riduzione della viremia HIV-1 superiore o uguale ad 1 log (15). L'ipotesi che enfuvirtide possa mantenere una efficacia soppressiva sul virus resistente è stata valutata in un recente studio (16).

L'evidenza di tale efficacia in presenza di mutazioni di resistenza pone, ovviamente, l'interrogativo su quali possono essere le basi virologiche e molecolari di tale effetto *in vivo* (17).

Le ipotesi formulate convergono sulla possibilità che le varianti resistenti ad enfuvirtide siano caratterizzate (a) da un ritardata cinetica di *entry* rispetto alle varianti *wild-type* e (b) da una ridotta capacità replicativa. Questa ipotesi contrasta, in realtà, con i primi dati ottenuti sulla capacità replicativa delle varianti resistenti ad enfuvirtide valutabile *in vitro* (7,8); è stato infatti descritto che, in virtù della modesta barriera genetica della resistenza al farmaco, la capacità replicativa di tali varianti appariva o poco alterata rispetto a quella delle varianti *wild-type* o incostantemente modificata (vedi più avanti).

Tuttavia differenze di *fitness* più sottili (oppure, più probabilmente, differenze non ben valutabili con gli attuali sistemi *ex-vivo* che pongono non pochi problemi, in presenza di eventi non grossolani) potrebbero essere alla base del fenomeno descritto *in vivo*. E' evidente, come già sottolineato (17), che i dati sia clinici che sperimentali, sono al momento veramente modesti per poter espandere le indicazioni all'uso di enfuvirtide *in vivo* sulla base di questo riscontro. Si tratta tuttavia di un aspetto molto importante, che non è possibile sottovalutare.

Sono necessari certamente studi clinici ampi e studi

molecolari accurati e, in parte, innovativi per valutare sia il significato clinico che le basi bio-molecolari di questo aspetto, forse solo apparentemente contraddittorio.

### Fitness relativa delle varianti di HIV-1 resistenti ad enfuvirtide

Diversi aspetti bio-patogenetici hanno richiamato il ruolo della valutazione della *fitness* delle varianti di HIV-1 che mostrano resistenza fenotipica ad enfuvirtide *in vitro*.

Purtroppo questo aspetto offre al momento dati non definitivi e persino, in alcuni casi, in contraddizione. Infatti, un primo studio ha posto in evidenza la riduzione della *fitness* relativa delle varianti di HIV-1 resistenti ad enfuvirtide, sottolineando, in parallelo, la correlazione diretta tra livello di resistenza e riduzione della capacità replicativa virale (18).

Su questa valutazione pesano tuttavia non lievi dubbi e obiezioni tecniche, poiché la valutazione della *fitness* relativa è stata realizzata con vettori molecolari modificati in modo tale (inserimento di sequenze eterologhe) da alterare la replicazione del virus ricombinanti risultanti *in vitro*.

Valutazioni successive hanno ottenuto risultati, se

SI PENSA CHE LE VARIANTI RESISTENTI AD ENF PRESENTINO UNA RITARDATA CINETICA DI ENTRY RISPETTO ALLE VARIANTI WILD-TYPE ED UNA RIDOTTA CAPACITÀ REPLICATIVA

non opposti, almeno incostanti (7,8), suggerendo che, in presenza di resistenza ad enfuvirtide, non si ottiene una reale riduzione della *fitness* relativa virale e, soprattutto, che le variazioni osservabili non sono correlabili al livello di resistenza al farmaco dimostrato dalle varianti analizzate.

Non è tuttavia da escludere che queste valutazioni abbiano sofferto di una incapacità ad analizzare modeste differenze o differenze che alterano il ciclo replicativo virale in modo tale da non essere facil-

#### 1 SINTESI DEI PRINCIPALI ASPETTI DELLA VIROLOGIA DELLA RESISTENZA DI HIV-1 AD ENFUVIRTIDE; DATI CONSOLIDATI E DATI ANCORA INCOMPLETI O CHE RICHIEDONO UN ULTERIORE APPROFONDIMENTO

##### ■ A) Studi geno-fenotipici sulle varianti resistenti selezionate *in vivo* (pazienti in trattamento long-term)

- A.1)** Identificazione della regione di gp41 (HR1, aa 36-45) associata alla selezione di mutazioni di resistenza ad enfuvirtide;
- A.2)** Identificazione di possibili mutazioni secondarie e/o compensatorie in altre zone del genoma e nella regione HR2;
- A.3)** Dati sulla variabilità della suscettibilità al farmaco al *baseline*;
- A.4)** Dati sulla reversione al *wild-type* dopo sospensione del trattamento di soggetti che albergano una variante virale resistente;
- A.5)** Dati non univoci sulla *cross-resistenza* (varianti resistenti ad enfuvirtide e varianti a inibitori della fusione di seconda generazione).

##### ■ B) Evidenze cliniche di recupero di cellule T CD4+ in soggetti in trattamento con enfuvirtide, selezione di varianti resistenti e elevazione della viremia plasmatica. Valutazioni della *fitness* di varianti resistenti ad enfuvirtide

- B.1)** Il recupero di cellule T CD4+ in corso di trattamento, anche in presenza di una modesta risposta virologica, suggerisce un effetto antivirale di enfuvirtide sul virus che alberga mutazioni di resistenza;
- B.2)** Ipotesi biomolecolari suggeriscono un ridotto potenziale patogeno delle varianti resistenti (difetti dell'*entry*, ridotta capacità replicativa, ridotta *fitness* *in vivo*);
- B.3)** Dati in parte contrastanti e in parte incompleti in merito alla *fitness* relativa (analizzata *ex vivo* con tecniche ricombinanti) delle varianti resistenti ad enfuvirtide (possibile necessità di valutazioni metodologicamente diverse).



mente rilevate con metodi che sono capaci di rilevare soltanto grosse dicotomie. Alternativamente, è possibile che metodologie ricombinanti *in vitro* non siano in grado di valutare in modo corretto la capacità replicativa *in vivo* di queste varianti.

Queste valutazioni, unitamente alle osservazioni cliniche precedentemente riportate, aprono alla necessità di una definizione conclusiva del ruolo delle modificazioni della *fitness* relativa delle varianti resistenti ad enfuvirtide, anche per poter sondare in futuro nuove strade all'utilizzo di questo farmaco.

### Considerazioni conclusive

Sono stati descritti i principali aspetti virologici della resistenza ad enfuvirtide (tabella 1).

Nella comunità scientifica l'interesse verso questo prototipo di una nuova classe di farmaci antiretrovirali, convive con la consapevolezza che sulla biologia delle resistenze ad enfuvirtide si debbano ancora raccogliere informazioni, a dispetto della massa di studi genotipici eseguiti sin d'ora. Un approccio originale sarebbe

E' NECESSARIA UNA VALUTAZIONE DELLE MODIFICAZIONI DELLA FITNESS RELATIVA DELLE VARIANTI RESISTENTI AD ENF, PER POTER SONDARE NUOVE MODALITÀ DI USO DEL FARMACO

necessario soprattutto per approfondire la valutazione della *fitness* delle varianti resistenti e (più in generale) del loro reale potenziale patogeno. Questa valutazione potrà fornire una spiegazione su base molecolare alle iniziali evidenze cliniche relative alle varianti virali resistenti.

### BIBLIOGRAFIA

- 1) Chan DC, Fass D, Berger JM, and Kim PS. Core structure of gp41 from the HIV envelope glycoprotein. *Cell* 1997; 89:263-273.
- 2) Jiang S, Lin K, Strick N, and Neurath AR. HIV-1 inhibition by a peptide. *Nature* 1993; 365:113.
- 3) Root MJ, Kay MS, and Kim PS. Protein design of an HIV-1 entry inhibitor. *Science* 2001; 291:884-888.
- 4) Chan DC, Fass D, Berger JM, and Kim PS. HIV entry and its inhibition. *Cell* 1998; 93:681-684.
- 5) Heil ML, Decker JM, Sfaniakos JN, Shaw GM, Hunter E, Derdeyn CA. Determinants of human immunodeficiency virus type 1 baseline susceptibility to the fusion inhibitors enfuvirtide and T-649 residue outside the peptide interaction site. *J. Virol.* 2004; 78:7582-7589.
- 6) Rimsky LT, Shugars DC, and Matthews. Determinants of human immunodeficiency virus resistance to gp-41-derived inhibitory peptides. *J. Virol.* 1998; 72:986-993.
- 7) Labrosse B, Labernardiere JL, Dam E, Trouplin V, Skrabal K, Clavel F, and Mammano F. Baseline susceptibility of primary human immunodeficiency virus type 1 to entry inhibitors. *J. Virol.* 2003; 77:1610-1613.
- 8) Menzo S, Castagna A, Monchetti A, Hasson H, Danise A, Carini E, Bagnarelli P, Lazzarin A, and Clementi M. Genotype and phenotype patterns of human immunodeficiency virus type 1 resistance to enfuvirtide during long-term treatment. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2004; 48:3253-3259.
- 9) Wei X, Decker JM, Liu H, Zhang Z, Arani RB, Kilby JM, Saag MS, Wu X, Shaw GM, and Kappes JC. Emergence of resistant human immunodeficiency virus type 1 in patients receiving fusion inhibitor (T-20) monotherapy. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2002; 46:1896-1905.
- 10) Mink M, Mosier SM, Janumpalli S, Davison D, Jin L, Melby T, Sista P, Erickson J, Lambert D, Stanfield-Oakley SA, Salgo M, Jeffrey J, Cammack N, Matthews TJ, and Greengard ML. Impact of human immunodeficiency virus type 1 gp41 aminoacid substitutions selected during enfuvirtide treatment on gp41 binding and antiviral potency of enfuvirtide *in vitro*. *Antimicrob. J. Virol.* 2005; 79:12447-12454.
- 11) Xu L, Pozniak A, Wildfire A, Stanfield-Oakley SA, Mosier SM, Ratcliffe D, Workman J, Joall A, Myers R, Smit E, Cane PA, Greenberg ML, and Pillay D. Emergence and evolution of enfuvirtide resistance following long-term therapy involves heptad repeat 2 mutations within gp41. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2005; 49:1113-1119.
- 12) Chinnadurai R, Rajan D, Munch J, and Kirchhoff F. HIV-1 variants resistant against 1st and 2nd generation fusion inhibitors and cytopathic in ex vivo human lymphoid tissue. *J. Virol. In press.* 2007.
- 13) Lalezari JP, Henry K, O'Hearn M, et al. Enfuvirtide, an HIV-1 fusion inhibitor for drug resistant HIV infection in North- and South-America. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348:2175-2185.
- 14) Lazzarin A, Clotet B, Cooper D, et al. Efficacy of enfuvirtide in patients with drug-resistant HIV-1 in Europe and in Australia. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348:2186-2195.
- 15) Raffi F, Katlama C, Saag M. et al. Week 12 response to therapy as predictor of week-24, 48 and 96 outcome in patients receiving the HIV fusion inhibitor enfuvirtide in the T-20 versus Optimized Regimen Only (TORO) trials. *Clin. Infect. Dis.* 2006; 42, 870-877.
- 16) Deeks SG, Lu J, Hoh R, Neilands TB, Beatty G, Huang W, Liegler T, Hunt P, Martin JN, Kuritzkes DR. Interruption of enfuvirtide in HIV-1 infected adults with incomplete viral suppression on an enfuvirtide-based regimen. *J. Infect. Dis.* 2007; 195:318-321.
- 17) Morse C and Maldarelli F. Enfuvirtide antiviral activity despite rebound viremia and resistance mutations: fitness tampering or a case of persistent braking on entering? *J. Infect. Dis.* 2007; 195:387-391.
- 18) Lu J, Sista P, Giguel F, Greenberg M, and Kuritzkes DR. Replicative fitness of human immunodeficiency type 1 mutants resistant to enfuvirtide (T-20). *J. Virol.* 2004; 78:4628-4637.

## Mutazioni associate a resistenza nei pazienti trattati con enfuvirtide

Stefano Aquaro

Dipartimento di Farmaco-Biologia, Università della Calabria, Rende (CS); Dipartimento di Medicina Sperimentale, Università di Roma "Tor Vergata"

La terapia HAART interferisce con la replicazione virale, riducendola ai minimi termini ma non azzerandola completamente. Inoltre, HIV possiede una enorme variabilità genetica che conferisce al virus una straordinaria flessibilità nel rispondere alle pressioni selettive a cui è sottoposto *in vivo*. Questi fattori determinano ineluttabilmente l'insorgenza di ceppi virali farmacoresistenti in grado di replicare in presenza del farmaco e di attaccare in modo efficiente il sistema immunitario.

### Farmacoresistenza e rischio di progressione

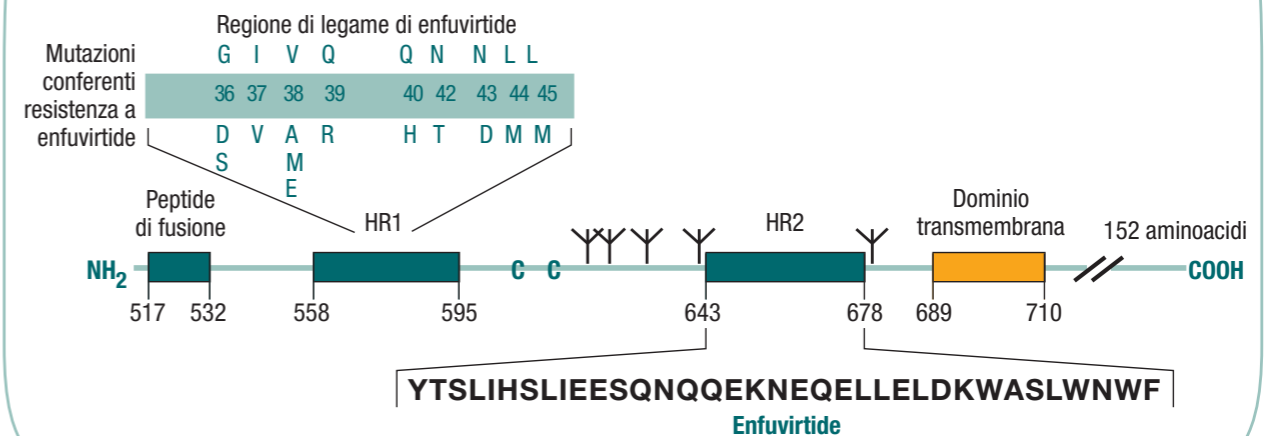
Il problema della farmacoresistenza diviene ancora più allarmante alla luce di recenti studi in cui si è mostrato come la farmacoresistenza, ancor più se estesa a tutte le classi di farmaci disponibili, rappre-

senti un fattore prognostico di accelerata progressione della malattia (Zaccarelli et al., 2005).

### Affrontare la sfida della farmacoresistenza

Come affrontare tale problema in modo razionale ed ottimale? Sicuramente mediante l'affinamento di nuovi sistemi diagnostici e l'individuazione di nuovi farmaci e nuove strategie terapeutiche in grado di controllare l'aumentata circolazione di ceppi resistenti e *cross*-resistenti. Finora le terapie antiretrovirali per trattare l'infezione da HIV hanno avuto come bersaglio gli enzimi virali, quali la proteasi e la trascrittasi inversa, recentemente l'attenzione è stata incentrata sull'aggressione del virus durante il suo ingresso nella cellula ospite e, quindi, prima dello stabilirsi di una infezio-

RAPPRESENTAZIONE SCHEMATICA DELLA STRUTTURA LINEARE DI GP41, DI ENFUVIRTIDE E DELLA REGIONE DI LEGAME DI ENFUVIRTIDE. SONO INOLTRE RIPORTATE LE MUTAZIONI NOTE CONFERIRE RESISTENZA A ENFUVIRTIDE



Adattata da De Clercq et al. 2002, e Johnson et al., 2005

### 1 FREQUENZA DELLE MUTAZIONI CONFERENTI RESISTENZA A ENFUVIRTIDE IN 75 PAZIENTI TRATTATI CON ENFUVIRTIDE

Mutazione	Frequenza N (%)
V38A	22 (29.3)
G36V	10 (13.3)
G36D	10 (13.3)
N43D	10 (13.3)
Q40H	9 (12.0)
L45M	8 (10.65)
V38E	7 (9.3)
N42T	7 (9.3)
L44M	6 (8.0)
Q39H	5 (6.7)
N42D	5 (6.7)
V38M	3 (4.0)
N43K	2 (2.7)
G36S	1 (1.39)
I37V	1 (1.3)
N42Q	1 (1.3)
N43H	1 (1.3)
N43Q	1 (1.3)

Dati da Aquaro et al., 2007

temente sono state identificate anche altre nuove mutazioni associate al trattamento con enfuvirtide (Su et al., 2007; Aquaro et al., 2007). Tali mutazioni ricorrono frequentemente insieme con le mutazioni già note, suggerendo pertanto come la resistenza ad enfuvirtide possa essere un fenomeno modulato da complessi *pattern* mutazionali.

Ad oggi, non è stato ancora chiarito l'impatto delle mutazioni conferenti resistenza ad enfuvirtide sulla *fitness* virale in termini di capacità replicativa e/o effetto citopatico. Poiché la gp41 è direttamente coinvolta nei meccanismi che regolano la patogenicità di HIV-1 (Garg et al., 2006), è plausibile che la resistenza ad enfuvirtide possa selezionare *pattern* di mutazioni in grado di modulare la capacità della gp41 di mediare l'apoptosi dei linfociti CD4+. Recenti studi sembrano confermare questa intrigante ipotesi, in particolar modo in relazione al ruolo svolto dalla mutazione V38A. È noto che la comparsa delle mutazioni V38A conferisca un elevato grado di resistenza a enfuvirtide, cui consegue un rapido rialzo della viremia (Greenberg et al., 2004; Menzo et al., 2004). Sorprendentemente, recenti studi hanno mostrato come questo rialzo della viremia non sia associato ad una diminuzione della conta dei linfociti CD4, condizione che avviene normalmente quando emergono ceppi virali farmacoresistenti, ma bensì ad un loro aumento (Aquaro et al., 2006; Melby et al., 2006). Questo guadagno immunologico è, inoltre, fortemente rafforzato quando la V38A ricorre insieme alle nuove mutazioni T18A o N140I, recentemente coinvolte nella resistenza a enfuvirtide (Aquaro et al., 2007) (figura 2). I *pattern* mutazionali V38A + T18A o V38A + N140I risultano, quindi, associati ad un consistente guadagno immunologico nonostante il fallimento virologico (Aquaro et al., 2007). Questo effetto di incremento

LA RESISTENZA AD ENFUVIRTIDE POTREBBE SELEZIONARE PATTERN DI MUTAZIONI IN GRADO DI MODULARE LA CAPACITÀ DELLA GP41 DI MEDIARE L'APOPTOSI DEI LINFOCITI CD4

ne produttiva. Tale approccio ha consentito la messa a punto di una nuova classe di farmaci antiretrovirali, gli inibitori dell'ingresso, attivi verso i ceppi di HIV già resistenti alle attuali terapie. Enfuvirtide è un peptide sintetico di 36 aminoacidi che mima la regione HR2 della subunità gp41 (figura 1). È, quindi, in grado di interagire con HR1, impedendo la formazione della struttura elicoidale indispensabile affinché possa avvenire il processo di fusione tra l'*envelope* virale e la membrana della cellula ospite.

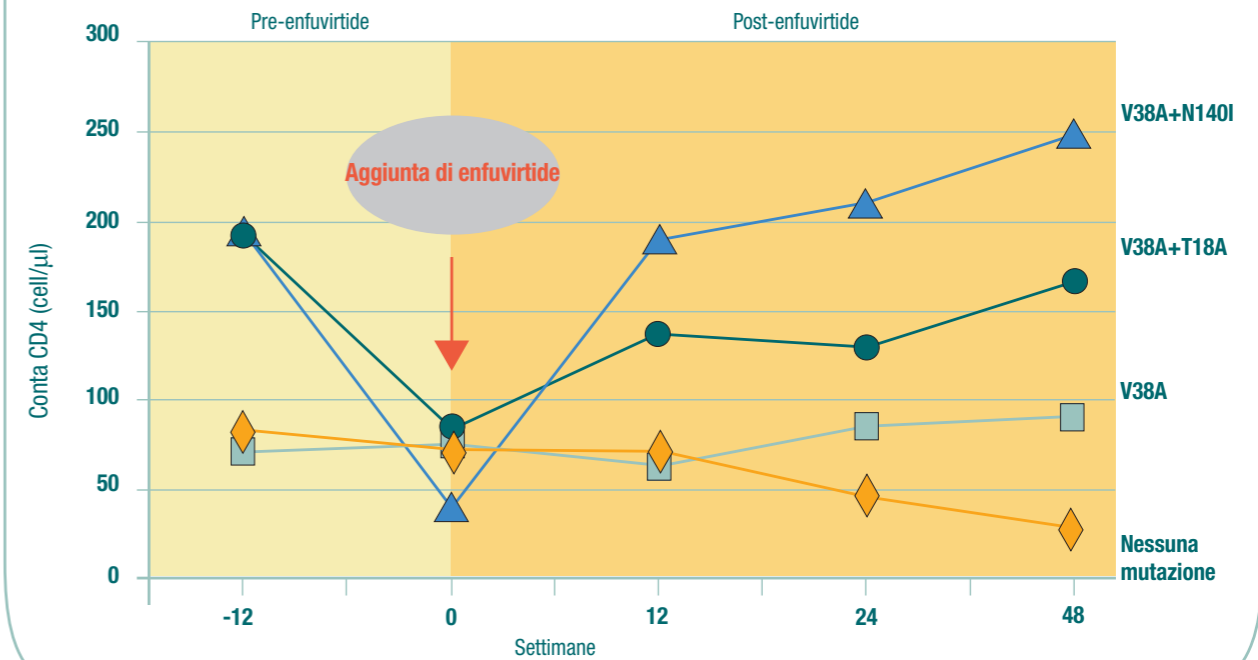
L'efficacia è stata testata in due ampi studi clinici di fase III, TORO1 e TORO2 che hanno mostrato come enfuvirtide, in combinazione con un regime ottimizzato di farmaci antiretrovirali, sia nettamente più efficace della sola terapia antiretrovirale.

### Gli studi sulle resistenze ad ENF

Nonostante tale efficacia, anche sul trattamento con enfuvirtide incombe la minaccia della farmacoresistenza. Ad oggi sono state identificate alcune mutazioni nella ristretta regione di gp41 a cui tale farmaco si lega in grado di ridurre la suscettibilità a enfuvirtide (Mink et al., 2002; Greenberg et al., 2004; Miller et al., 2004). Tra di esse, la V38A rappresenta il *marker* più comune di resistenza a tale farmaco (Xu et al., 2005; Aquaro et al., 2006) (tabella 1). Inoltre, recen-

### 2

ANDAMENTO DELLA CONTA DEI LINFOCITI CD4+ NEI PAZIENTI TRATTATI CON ENFUVIRTIDE IN PRESENZA DI DIFFERENTI PATTERN MUTAZIONALI NELLA GP41. SONO RIPORTATI I VALORI MEDIANI DELLA CONTA DI LINFOCITI CD4+ OSSERVATI NEL CORSO DELLE 12 SETTIMANE PRECEDENTI IL TRATTAMENTO CON ENFUVIRTIDE E NELLE 48 SETTIMANE DI TRATTAMENTO CON ENFUVIRTIDE



Adattato da Aquaro et al. 2007

di CD4 è ascrivito unicamente all'utilizzo di enfuvirtide, in quanto unico farmaco attivo aggiunto ad un regime antiretrovirale in completo fallimento viro-immunologico da oltre 12 settimane (Aquaro et al., 2006; Aquaro et al., 2007).

### Mutazioni "benigne" e risultati clinici

Si può, pertanto, ipotizzare che la comparsa di queste mutazioni possa indurre una modificazione conformazionale in gp41 tale da interferire con la sua capacità di mediare l'effetto citopatico di HIV. Alla luce di questi studi, si ribalta completamente il concetto stesso di farmacoresistenza: da minaccia imminente ad evento vantaggioso ed auspicato per il paziente stesso. L'individuazione di mutazioni "benigne" associate al successo immunologico nonostante il fallimento virologico, apre lo scenario sulla ricerca dei fattori che possono predire l'insorgenza della mutazione V38A. In tale contesto sono stati identificati alcuni polimorfismi (P213Q, V321I) della gp41, la cui presenza al *baseline* correla con l'insorgenza della V38A durante il trattamento con enfuvirtide (Aquaro et al., 2007). Tali polimorfismi possono rappresentare fattori cruciali per la progressione patogenetica dell'infezione da HIV.

COME EMERSO DI RECENTE IL REBOUND DELLA VIREMIA PER LA COMPARSA DELLA MUTAZIONE V38A SI ASSOCIA AD UN AUMENTO DI CD4, ANCOR PIÙ SE V38A È ASSOCIATA ALLE ALTRE MUTAZIONI T18A O N140I

### Impatto delle mutazioni sulla risposta immune

Tutte le mutazioni indotte da enfuvirtide hanno lo stesso effetto benefico sul numero di CD4? Non è così. In netto contrasto con la mutazione V38A, la co-presenza delle mutazioni Q40H+L45M+T268A è risultata associata ad una drastica perdita dei linfociti CD4+, suggerendo come l'*outcome* viro-immunolo-



gico dei pazienti trattati con enfuvirtide sia fortemente condizionato dal tipo di mutazione selezionata nel corso del trattamento (Aquaro et al., 2006; Melby et al., 2006; Aquaro et al., 2007). In particolare, la mutazione T268A ricade nel dominio di legame della gp41 alla calmodulina, coinvolta nell'induzione dell'apoptosi dei linfociti T (Micoli et al., 2006). In conclusione, enfuvirtide rappresenta un approccio terapeutico che si differenzia totalmente dai precedenti, in quanto lo sviluppo della farmacoresistenza è associato alla comparsa di mutazioni in grado di ridurre l'effetto citopatico del virus e/o di potenziare la risposta immunitaria contro HIV.

### Verso un "nuovo" utilizzo del farmaco

Questa caratteristica conferisce ad enfuvirtide il diritto di essere inserito tra i farmaci di scelta non solo per il disegno di strategie terapeutiche di salvataggio ma anche per opzioni terapeutiche di prima linea, laddove fosse necessario un intervento terapeutico mirato (magari anche per un periodo limitato), come ad esempio può accadere in pazienti naive portatori di ceppi *ab initio* resistenti ai farmaci anti-

LO SVILUPPO DELLA FARMACORESISTENZA AD ENFUVIRTIDE È ASSOCIATO ALLA COMPARSA DI MUTAZIONI IN GRADO DI RIDURRE L'EFFETTO CITOPATICO DEL VIRUS E/O DI POTENZIARE LA RISPOSTA IMMUNITARIA CONTRO HIV

retrovirali classici.

Le nuove conoscenze inerenti la capacità di enfuvirtide di selezionare ceppi virali con ridotto effetto citopatico dovrebbero, inoltre, rappresentare un forte incentivo per il disegno di nuovi farmaci inibitori dell'ingresso in modo da ampliare il panorama di farmaci fruibili nella cura dei pazienti infetti da HIV.

### BIBLIOGRAFIA

- 1) Zaccarelli M, Tozzi V, Lorenzini P, Trotta MP, Forbici F, Visco-Comandini U, Gori C, Narciso P, Perno CF, Antinori A. Multiple drug class-wide resistance associated with poorer survival after treatment failure in a cohort of HIV-infected patients. *AIDS*. 2005;19:1081-9.
- 2) Mink M, Greenberg ML, Mosier S. Impact of HIV-1 gp41 amino acid substitutions (position 36-45) on susceptibility to T20 (Enfuvirtide) in vitro; analysis of primary virus isolates recovered from patients during chronic Enfuvirtide treatment and site-directed mutants in NL4-3. *Antivir Ther* 2002; 7: 17-8.
- 3) Greenberg M, Cammack N, Salgo M et al. HIV fusion and its inhibition in antiretroviral therapy. *Rev Med Virol* 2004; 14: 321-37.
- 4) Miller MD, Hazuda DJ. HIV resistance to the fusion inhibitor enfuvirtide: mechanisms and clinical implications. *Drug Resist Updat* 2004; 7: 89-95.
- 5) Xu L, Hue S, Taylor S et al. Minimal variation in T-20 binding domain of different HIV-1 subtypes from antiretroviral-naive and -experienced patients. *AIDS* 2002; 16: 1684-6.
- 6) Aquaro S, D'Arrigo R, Svicher V, Di Perri G, Lo Caputo S, Visco-Comandini U, et al. Specific Mutations in HIV-1 gp41 Are Associated with Immunological Success in HIV-1 Infected Patients Receiving Enfuvirtide Treatment. *J. Antimicrob. Chemother.* 2006; 58:714-7.
- 7) Garg H, Blumenthal R. HIV gp41-induced apoptosis is mediated by caspase-3-dependent mitochondrial depolarization, which is inhibited by HIV protease inhibitor nelfinavir. *J Leukoc Biol* 2005, 79: 352-62.
- 8) Aquaro S, Svicher V, D'Arrigo R, Visco-Comandini U, Antinori A, Santoro M, Di Perri G, Lo Caputo S, Narciso P, and Perno CF. Involvement of new pattern of mutations in T-20 treatment. *Abstract presented at the XX Conference on Antiviral Research to be held April 29- May 3, 2007, Palm Spring, CA.*
- 9) Su C, Melby T, De Masi R, Ravindran P, Heilek-Snyder G. Genotypic changes in human immunodeficiency virus type 1 envelope glycoproteins on treatment with the fusion inhibitor enfuvirtide and their influence on changes in drug susceptibility in vitro. *J Clin Virol.* 2006; 36:249-57.
- 10) Menzo S, Castagna A, Monchetti A, Hasson H, Danise A, Carini E, Bagnarelli P, et al. Genotype and phenotype patterns of human immunodeficiency virus type 1 resistance to enfuvirtide during long-term treatment. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004; 48:3253-9.
- 11) Melby T, DeSpirito M, De Masi R et al. Impact of enfuvirtide resistance genotype on CD4 increases in patients with ongoing viral replication while receiving enfuvirtide. *In: Abstracts presented at the Fifteenth International HIV Drug Resistance Workshop, Sitges, Spain, 2006. Abstract 35. Antivir Ther* 2006; 11: S43.
- 12) Micoli KJ, Mamaeva O, Piller SC, Barker JL, Pan G, Hunter E, McDonald JM. Point mutations in the C-terminus of HIV-1 gp160 reduce apoptosis and calmodulin binding without affecting viral replication. *Virology* 2006; 344:468-79.

## Analisi degli studi registrativi (recenti) con enfuvirtide

Sergio Lo Caputo

Unità Operativa di Malattie Infettive, Ospedale S.M. Annunziata, Antella (FI)

- Largo utilizzo di enfuvirtide nei *trial* clinici con nuovi farmaci in pazienti plurifalliti.
- Maggiore efficacia viro-immunologica dell'associazione con ENF confermata in tutti i *trial*.
- Il successo terapeutico è strettamente correlato al numero di farmaci attivi utilizzati.
- Possibilità di utilizzo di ENF in associazione con tutte le classi di antiretrovirali senza problemi di interazioni farmacologiche.
- Efficacia immunologica e virologica anche in caso di riutilizzo di enfuvirtide.

Nelle fasi registrative l'efficacia, la tollerabilità e la sicurezza dei nuovi farmaci antiretrovirali, inclusi quelli appartenenti alle nuove classi, vengono valutate nei pazienti plurifalliti che rappresentano un severo banco di prova a causa del ridotto numero di opzioni terapeutiche e spesso della concomitante presenza di problemi di tossicità e di co-morbilità. In questi *trial* clinici (figura 1) l'efficacia virologica del regime includente il nuovo farmaco, intesa come percentuale di pazienti che raggiungono la negativizzazione della viremia, viene confrontata con quella del regime più efficace per il singolo paziente scelto tra i farmaci già in commercio. Il *background* terapeutico da associare al nuovo farmaco o al farmaco di confronto è scelto sulla base di criteri di sensibilità e di tollerabilità. Nell'analisi di efficacia terapeutica della molecola in esame il numero dei farmaci attivi associati riveste un ruolo di particolare importanza. L'utilizzo di enfuvirtide (ENF) richiede un'analisi stratificata dei risultati, a causa delle variazioni che l'aggiunta di questo farmaco può apportare.

### Inibitori delle proteasi di nuova generazione

#### ● Tipranavir (TPV)

Tipranavir è un inibitore delle proteasi non peptidico, somministrato con dose *booster* di ritonavir indicato nel trattamento dei pazienti falliti ad altri regimi terapeutici contenenti inibitori delle proteasi. Nei due studi registrativi RESIST 1 e 2, è stata valutata l'efficacia e la sicurezza di un regime terapeutico contenente tipranavir/r confrontato con un regime includente un altro inibitore delle proteasi *boosterato* con ritonavir (CPI). Obiettivo primario degli studi è quello di valutare la proporzione di pazienti con una riduzione dell'HIV-RNA di 1 log o maggiore rispetto al *baseline* dopo 48 settimane di trattamento. L'analisi dei risultati ha evidenziato una maggiore efficacia virologica nel gruppo trattato con tipranavir 33,6% rispetto al gruppo di controllo (CPI) 15,3% con una percentuale di HIV-

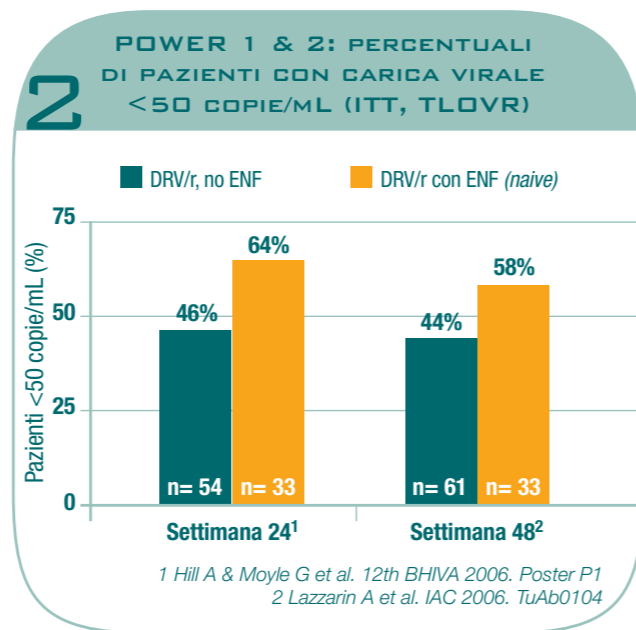
1 TRIAL CLINICI CON NUOVI FARMACI			
Studio	Farmaco	Classe	Dose
RESIST	Tipranavir/r	Inibitore proteasi	500mg/200mg BID
POWER 1 e 2	Darunavir/r	Inibitore proteasi	600mg/100mg BID
TMC125-C223	Etravirina	NNRTI	400mg BID
MOTMATE 1 e 2	Maraviroc	Inibitore CCR5	150mg BID
BENCHMARK 1 e 2	Raltegravir	Inibitore integrasi	400mg BID
Protocollo 005 GS-9137	Elvitegravir/r	Inibitore integrasi	50mg/100mg QD



RNA <400 copie/ml rispettivamente di 30,4% e 13,8% e di HIV-RNA <50 copie/ml di 22,8% versus 10,8% (1). L'utilizzo di enfuvirtide (22,7% gruppo TPV, 18,3% gruppo CPI) è stato associato ad un significativo aumento di pazienti con viremia non dosabile in entrambi i gruppi ed anche ad un aumento del valore dei CD4 rispetto al *baseline*. L'aggiunta di enfuvirtide ha allungato il tempo di fallimento di tre volte nel gruppo tipranavir ma non nel gruppo di controllo. I fattori correlati al successo terapeutico con tipranavir, in base ad un'analisi multivariata, sono risultati: l'uso di enfuvirtide, un basso *score* di mutazioni per TPV ed una più alta concentrazione plasmatica di farmaco. Anche un'analisi dei dati dopo 96 settimane ha confermato la maggiore efficacia nel raggiungere una viremia non dosabile se a tipranavir viene aggiunto enfuvirtide: HIV-RNA <400 copie/ml 44% vs 26,9%, HIV-RNA <50 copie/ml 34,7% vs 20,4% (2).

#### ● Darunavir (DRV)

Gli studi POWER 1 e 2 hanno valutato l'efficacia, la sicurezza ed il dosaggio di un nuovo inibitore delle proteasi boosterato con ritonavir. Il confronto è stato fatto tra darunavir e un altro inibitore delle proteasi selezionato in base ai test di resistenza in pazienti plurifalliti. In entrambi gli studi è stata dimostrata una significativa efficacia virologica ed immunologica di darunavir rispetto all'inibitore delle proteasi di confronto dopo 24 settimane di follow-up (3-4) ed anche a 48 settimane, dove viene riportato che il 46% dei pazienti in darunavir raggiunge una viremia < 50 copie/ml rispetto al 10% del braccio di controllo (5). Un altro *trial* a braccio singolo (POWER 3) ha permesso di valutare la sicurezza di darunavir sempre in pazienti plurifalliti. Anche in questi studi, enfuvirtide è stato ampiamente utilizzato sia per la prima volta che come riutilizzo con percentuali variabili: nel POWER 1 e 2 il 32% dei pazienti in darunavir ha assunto ENF per la prima volta, ed il 14% ha riutilizzato il farmaco, nel POWER 3 il 31% con riutilizzo di ENF nel 30%. I risultati a 24 e 48 settimane degli studi POWER 1 e 2 hanno evidenziato un maggiore successo virologico nel gruppo dei pazienti trattati con darunavir e enfuvirtide rispetto a quelli con solo darunavir (figura 2). Inoltre, da una analisi dei due studi è emerso che enfuvirtide è stato utilizzato prevalentemente in pazienti più compromessi con minor numero di CD4, maggiore durata dell'infezione, minori scelte terapeutiche ed un maggior numero di mutazioni della proteasi (6). A tal proposito è emerso che pazienti con un numero di mutazioni associate a darunavir superiore o uguale a 3 hanno avuto un maggiore successo terapeutico con l'aggiunta di enfuvirtide (43% vs 14%) rispetto a quelli che presentavano una sola mutazione (62% vs 64%).



### Inibitori non nucleosidici della trascrittasi

#### ● Etravirina (TMC125)

Lo studio TMC125-C223 ha valutato l'efficacia di due differenti dosaggi di etravirina rispetto ad un gruppo di controllo in pazienti falliti agli NNTI ed ai PI, il nuovo farmaco veniva aggiunto ad una terapia ottimale scelta in base alle resistenze ed alla storia terapeutica del paziente. I risultati pubblicati a 24 settimane hanno dimostrato l'efficacia virologica dell'associazione con il TMC125 rispetto al controllo con una riduzione della viremia rispettivamente di 1,18 log versus 0.19 log. Enfuvirtide è stato utilizzato nel 29% dei pazienti e, anche in questo studio, l'aggiunta di enfuvirtide alla terapia con etravirina è stata significativamente correlata con una maggiore riduzione della viremia (7).

NEI TRIAL CLINICI L'EFFICACIA CLINICA DELLO SCHEMA COMPRENDEnte IL NUOVO FARMACO VIENE CONFRONTATA CON QUELLA DELLO SCHEMA PIÙ EFFICACE

### Inibitori del corecettore CCR5

#### ● Maraviroc (MVC)

Nell'ultimo CROI a Los Angeles sono stati presentati i primi dati a 24 settimane su efficacia e sicurezza di maraviroc in pazienti plurifalliti ma con tropismo virale R5. I due studi condotti, (MOTIVATE 1 e 2), hanno evidenziato una percentuale di pazienti con viremia <50 copie/ml nel braccio con maraviroc compresa tra 48 e 45% (nei due studi) a fronte del 20-24% del gruppo di controllo. In questo studio l'ENF è stato utilizzato in oltre il 40% dei pazienti e dai primi dati parziali non sembrerebbero emergere differenze significative circa la maggiore efficacia virologica (8-9).

### Inibitori dell'integrasi

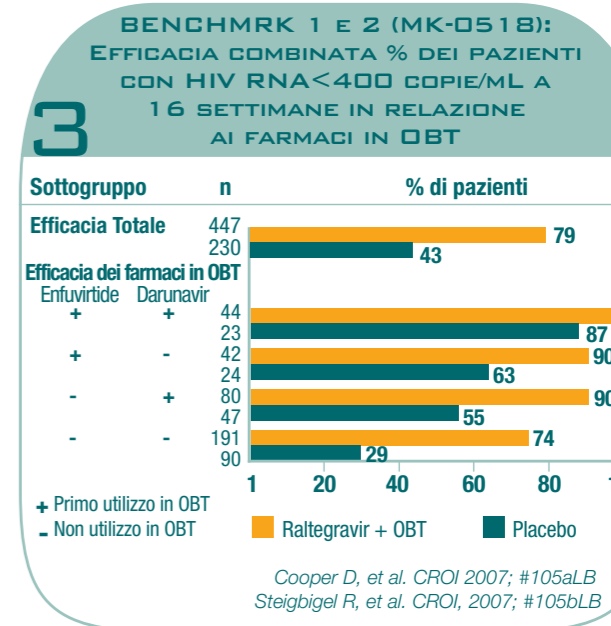
#### ● Raltegravir (MK-0518)

Raltegravir è il primo farmaco di una nuova classe di antivirali, gli inibitori dell'integrasi, del quale sono stati pubblicati i primi dati di efficacia e sicurezza derivati da un *trial* di fase II in pazienti pluritrattati nei quali sono stati anche valutati i diversi dosaggi di farmaco. A 24 settimane il 77% dei pazienti nel braccio con raltegravir ha raggiunto un valore di HIV-RNA <400 copie/ml a fronte del 15,6% del gruppo di controllo con placebo (10). L'utilizzo di enfuvirtide nel regime terapeutico ottimale è stato del 36%, ugualmente distribuito tra braccio di controllo e quello con raltegravir. Un'analisi stratificata ha evidenziato che l'associazione nel regime terapeutico di enfuvirtide ha aumentato in entrambi i bracci l'efficacia virologica arrivando nel gruppo con raltegravir al 90%. Un'analisi dello stesso tipo presentata al CROI 2007 a Los Angeles ha mostrato come l'associazione di più farmaci attivi permette di ottenere dei risultati di efficacia virologica sorprendenti in pazienti plurifalliti (figura 3).

#### ● Elvitegravir (GS-9137)

I primi dati di efficacia sono stati presentati al CROI nel febbraio 2007. Anche in questo caso il *trial* è stato condotto su pazienti plurifalliti per dimostrare la non inferiorità di elvitegravir a vari dosaggi rispetto ad un gruppo di controllo. La riduzione della viremia, dopo 24 settimane, è stata di 1,7 log nel gruppo con elvitegravir versus 1,2 log del gruppo di controllo. L'utilizzo di enfuvirtide in questo studio è stato di circa il 20% (19-26%) ed un'analisi per sottogruppi ha evidenziato che in pazienti trattati con elvitegravir con più di 1 farmaco attivo o con ENF hanno raggiunto dopo 24 settimane una riduzione della viremia di 2,1 log (11).

IL VANTAGGIO DI IMPIEGARE ENF VIENE CONFERMATO ANCHE NEGLI STUDI CON I NUOVI FARMACI ANTIRETROVIRALI MESSI A PUNTO DALLA RICERCA



### Conclusioni

Nei pazienti plurifalliti l'utilizzo dei nuovi farmaci, ed in particolare quelli appartenenti alle nuove classi, permette di ottenere dei risultati di efficacia virologica e di recupero immunologico che fino a pochi anni fa sembravano irraggiungibili. Tuttavia in tutti gli studi emerge l'importanza di associare più farmaci attivi di classi differenti contemporaneamente per garantire un successo terapeutico duraturo. L'utilità dell'impiego di enfuvirtide nell'ambito di questa strategia terapeutica era già emersa negli studi con i nuovi inibitori delle proteasi ma sembrerebbe essere confermata anche con i farmaci appartenenti alle nuove classi di antiretrovirali (12). L'ampio utilizzo di questo farmaco nei *trial* clinici registrati, a fronte delle problematiche correlate alla sua moda-

lità di somministrazione, conferma la necessità di utilizzare nel paziente plurifallito un regime terapeutico complesso ben diverso da quello delle prime linee terapeutiche ma che può garantire un successo virologico e soprattutto immunologico duraturo. Le analisi multivariate eseguite su questi studi correlano il successo terapeutico con un inizio più precoce dei nuovi regimi terapeutici, caratterizzato da una minore compromissione immunitaria ed un minor numero di mutazioni.

Le caratteristiche peculiari di alcune mutazioni virali che conferiscono resistenza ad enfuvirtide, inoltre, sembrerebbero permetterle comunque un importante recupero immunologico (13), mentre la rapida scomparsa delle mutazione ne permetterebbe il suo riutilizzo.

CON ENFUVIRTIDE IL SUCCESSO TERAPEUTICO È ASSOCIATO AD UN INIZIO PIÙ PRECOCE DEI NUOVI SCHEMI TERAPEUTICI, CON MINORE COMPROMISSIONE IMMUNITARIA E MINOR NUMERO DI MUTAZIONI

## BIBLIOGRAFIA

- 1) **CB Hicks, P Cahn, DA Cooper, et al.** Durable efficacy of tipranavir /ritonavir in combination with an optimized background regimen of antiretroviral drugs for treatment-experienced HIV-1 infected patients at 48 weeks in the Randomised Evaluation of Strategic Intervention in multi-drug resistant patients with Tipranavir (RESIST) studies: an analysis of combined data from two randomised open-label trials. *Lancet* 2006; 368: 466-75.
- 2) **B Gazzard, A Antinori, C Cheli** Comined analysis of RESIST 96 week data: durability, and efficacy of tipranavir/r in treatment experienced patients. *Glasgow 8° International Congress on Drug therapy in HIV infection 2006 (Abst. P23)*.
- 3) **C Katlama, R Esposito, JM Gatell, et al.** Efficacy and safety of TMC114/ritonavir in treatment experienced HIV patients: 24 week results of POWER 1. *AIDS* 2007; 21: 395-402.
- 4) **R Haubrich, D Berger, P Chiliade et al.** Week 24 efficacy and safety of TMC114/ritonavir in treatment-experienced HIV patients: POWER 2. *AIDS* 2007; 21: F11-18.
- 5) **Lazzarin A, F Queiroz-Telles, I Frank, J Rockstroh, S Walmsey et al.** *Toronto 2006 XVI International AIDS Conference (Abst. TUAB0104)*.
- 6) **B Clotet, N Bellos, JM Molina, D Cooper, JC Goffard, A Lazzarin, et al.** Efficacy and safety of darunavir-ritonavir at 48 week in treatment-experienced patients with HIV-1 infection in Power 1 and 2: a pooled subgroup analysis of data from two randomised trials. *Lancet* 2007; 369:1169-78.
- 7) The TMC125-C223 Writing Group Efficacy and safety of etravirine (TMC125) in patients with high resistant HIV-1: primary 24 week analysis. *AIDS* 2007, 21: F1-10.
- 8) **J Lazeari, J Goodrich, E DeJesus, H Lampiris, R Gulick, M Saag, C Ridgway et al.** Efficacy and safety of Maraviroc plus Optimized Background Therapy in viremic, ART-experienced patients infected with CCR5-tropic HIV-1: 24 week results of a phase 02b/3 study in the US and Canada. *Los Angeles 14° CROI 2007 (Abst. 104bLB)*.
- 9) **M Nelson, G Fatkenheuer, I Konourina, A Lazzarin, N Clumek, A Horban, et al.** Efficacy and safety of Maraviroc plus Optimized Background Therapy in viremic, ART-experienced patients infected with CCR5-tropic HIV-1 in Europe, Australia, and North America: 24 week results. *Los Angeles 14° CROI 2007 (Abst. 104aLB)*.
- 10) **B Grinsztejn, B Nguyen, C Katlama, JM Gatell, A Lazzarin, D Vittecoq et al.** Safety and efficacy of the HIV-1 integrase inhibitor Raltegravir (MK-0518) in treatment-experienced patients with multidrug-resistant virus: a phase II randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 369: 1261-69.
- 11) **A Zolopa, M Mullen, D Berger, P Ruane, T Hawkins, L Zhong et al.** The HIV Integrase Inhibitor GS-9137 demonstrates potent antiretroviral activity in treatment-experienced patients. *14° CROI 2007. Los Angeles (Abst. 143LB)*.
- 12) **M Youle, S Staszweski, B Clotet, JR Arribas et al.** Concomitant use of an active protease inhibitor with enfuvirtide in treatment experienced, Hiv infcted individuals: recednt data and consensus recommendations. *HIV Clin Trials* 2006 mar-apr; 7 (2): 86-96.
- 13) **S Aquaro, R D'Arrigo, V Svicher, G Di Perri, S Lo Caputo, U Visco-Comandini, et al.** Specific mutations in HIV gp41 are associated with immunological success in HIV-1 infected patients receiving enfuvirtide treatment. *JAC* 2006;58.

## Aggiornamento sul profilo di tollerabilità

Paolo Maggi  
Clinica Malattie Infettive,  
Policlinico Universitario di Bari

- Enfuvirtide è un farmaco generalmente ben tollerato. L'unico evento avverso caratteristico del farmaco, è rappresentato dalle reazioni nel sito di iniezione (ISR).
- In molti casi le ISR compaiono durante la prima settimana di trattamento e, generalmente, non peggiorano nel tempo. Il dato è confermato anche ad un'analisi estesa a 96 settimane.
- Nel breve termine, il principale determinante delle ISR sembra essere la tecnica di inoculazione del farmaco: più si è accurati nella somministrazione di enfuvirtide, minore sarà l'entità delle ISR.
- A lungo termine sembrano potersi riscontrare quattro diverse condizioni: 1) pazienti che non sviluppano mai ISR, 2) un *pattern* acuto tipo orticaria-vasculite, 3) un *pattern* sub-acuto, caratterizzato da moderato infiltrato linfocitico 4) un *pattern* cronico di tipo sclerodermico.
- Da nostre recenti osservazioni sembra che il *pattern* sclerodermico, comunque, non alteri l'assorbimento del farmaco.
- Dagli studi TORO è emersa un'incidenza di polmoniti superiore nel braccio con enfuvirtide, risultata tuttavia inferiore a quella attesa in pazienti con CD4 inferiori a 200 cellule/mm<sup>3</sup>.

### I primi dati di safety

I dati derivati dai due ampi studi registrativi (TORO 1 e TORO 2) (figura 1) hanno evidenziato che enfuvirtide è un farmaco generalmente ben tollerato e che la frequenza dei principali eventi avversi non è statisticamente superiore rispetto al braccio-controllo: gli eventi avversi con frequenza di comparsa superiore al 10% durante lo studio, come diarrea, nausea, vomito, oppure fatica e dermatite, sono stati relativamente più frequenti nel braccio di controllo. Lievemente più frequenti nei pazienti trattati con enfuvirtide sono stati solo insonnia e cefalea. In realtà, l'unico evento avverso caratteristico del far-

maco è rappresentato dalle reazioni nel sito di iniezione (ISR), (1-6). L'analisi dello studio di fase III ha evidenziato che le ISR si verificano nel 97.9% dei pazienti. In molti casi (85.6%) le ISR compaiono durante la prima settimana di trattamento e, generalmente, non peggiorano nel tempo. Inoltre pochi pazienti manifestano infezioni nel sito di iniezione. L'1-3% dei pazienti manifesta una sintomatologia dolorosa talmente grave da richiedere l'uso di analgesici o da limitare le attività abituali. La durata media di una ISR è di circa 7 giorni. La percentuale di pazienti che interrompono la terapia a causa delle ISR è del 3%, ma meno dell'1% dei pazienti interrompe per difficoltà tecniche nel praticare l'iniezione. I sintomi e segni più frequenti di una ISR sono dolore (94.6%), indurazione (89.3%), eritema (89.0%), noduli o cisti (75.9%) (1-6).

### Polmoniti, sepsi ed infezioni batteriche

E' stata eseguita un'analisi separata dei dati TORO per indagare l'incidenza dei cosiddetti *collapsed adverse events* che sono, semplicemente eventi avversi indicati con nomi diversi ma che, in realtà, possono essere considerati clinicamente equivalenti (ad esempio, eventi come polmonite batterica, broncopolmonite, polmonite pneumococcica... possono essere tutti collettivamente indicati con il termine di "polmoniti"). Utilizzare *diciture collapsed* è molto importante per scoprire se aumenti non significativi nell'incidenza di alcuni eventi avversi possano nascondere fenomeni rilevanti di tossicità. Applicando questo tipo di analisi a 24 settimane, gli studi TORO evidenziarono la presenza di 30 casi di polmonite batterica nel gruppo trattato con enfuvir-



tide (4.5%, esposizione paziente/anno 4.7/100) contro un caso nel braccio-controllo (0.3%, esposizione paziente/anno 0.6/100); 12 casi di sepsi tra i pazienti trattati con enfuvirtide (1.8%, esposizione paziente/anno 1.9/100) contro 2 casi nel gruppo-controllo (0.6%, esposizione paziente/anno 1.2/100); infine 119 casi di infezioni batteriche (17.9%, esposizione paziente/anno 18.6/100) tra i pazienti trattati con enfuvirtide contro 30 nel gruppo-controllo (9%, esposizione paziente/anno 18.3/100) (figura 2). Questi dati inducono al sospetto che, per via di un'attività non ben chiarita sul sistema immunitario, enfuvirtide potesse determinare una maggior suscettibilità alle infezioni batteriche. In realtà, all'analisi statistica, l'unico evento rilevante sono risultate le polmoniti (log-rank test  $p = 0.0094$ ). Dobbiamo, però, osservare che, pur risultando una incidenza di polmoniti superiore nel braccio con enfuvirtide, questa incidenza è simile a quella attesa nella popolazione con HIV ed inferiore a quella attesa in pazienti con CD4 inferiori a 200 cellule/mm<sup>3</sup>, che è del 10,8% rispetto al 4,8% osservata nel TORO.

### I dati a 96 settimane

Una successiva valutazione condotta a 96 settimane sui pazienti degli studi TORO (7) confermava il profilo di *safety* evidenziato nelle valutazioni a 24 e 48 settimane, non mostrava tossicità latenti ed evidenziava che le ISR non aumentavano né in termini di incidenza né di gravità (figura 3). Lo studio, inoltre, non mostrava un incremento nell'incidenza di polmoniti. Un evento avverso che, comunque, nella pratica clinica e negli studi registrativi in combinazione con altri farmaci antiretrovirali, non è sembrato rilevante, mentre è fortemente da sottolineare l'assenza di altri eventi avversi, in particolare a livello epatico, che ne promuove il suo uso nelle coinfezioni.

### Le caratteristiche istologiche delle ISR

Per meglio definire il profilo delle ISR sono stati realizzati alcuni studi *nested* durante le valutazioni di fase III. Ball e Kinchelow hanno esaminato l'istologia delle ISR (8) in 7 pazienti con differenti profili clinici: noduli palpabili (4 pazienti), eritema (1 paziente), indurazione (1 paziente), non reazioni clinicamente evidenti (1 paziente). Il tempo tra l'iniezione e la biopsia variava da 3 a 40 ore. In tutti i casi sono stati trovati infiltrati infiammatori caratterizzati da reazioni locali di ipersensibilità con presenza cospicu-

### 1 DATI DI SAFETY RICAVATI DAGLI STUDI TORO 1 E 2

Evento	% ENF+OB (N= 663)	%OB (N= 334)	Differenza di terapie [(ENF+OB)-OB]%
Diarrea	26.8	33.5	-6.7
Nausea	20.1	23.7	-3.6
Facile stancabilità	16.1	17.4	-1.3
Mal di testa	11.8	11.1	0.7
Insonnia	11.3	8.7	2.6
Neuropatia	9.8	11.4	-1.6
Vomito	9.7	12.9	-3.2
Piressia	8.9	6.3	2.6
Dermatiti	8.7	10.2	-1.5
Depressione	8.6	7.2	1.4
Vertigini	6.6	5.1	1.4
Infezioni respiratorie	6.6	6.9	-0.3
Sinusite	6.2	2.1	4.1
Ansia	5.7	3.0	2.7
Astenia	5.7	4.2	1.5
Candidosi orale	5.6	5.1	0.5
Prurito	5.1	4.2	0.9
Bronchiti	5.1	6.0	-0.9
Herpes simplex	5.0	3.9	1.1
Nasofaringite	4.4	5.1	-0.7
Flatulenza	3.9	5.4	-1.5

cua di eosinofili, istiociti, rari linfociti e plasmacellule. In tutti i pazienti vi era anche pallore focale e frammentazione del tessuto connettivo. In talune aree le cellule infiammatorie comprendevano istiociti e taluni aggregati attorno alle aree di alterazione del collagene che ricordavano le risposte granulomatose dette "a palizzata", tipiche del granuloma annulare. Sono state anche notate necrosi lipofagiche e zone di emorragia compatibili con il trauma dell'inoculazione. Tutti i campioni erano positivi per

PIÙ LA SOMMINISTRAZIONE DI ENFUVRTIDE È ACCURATA, MINORE È L'ENTITÀ DELLE REAZIONI NEL SITO DI INIEZIONE

la ricerca di enfuvirtide, che tendeva ad accumularsi prevalentemente, nelle zone in cui la risposta infiammatoria era più intensa e sulle fibre collagene più degradate. La maggior parte dei linfociti presenti erano di tipo T, la colorazione con CD20 evidenziava rare cellule B, la colorazione con CD68 evidenziava la presenza di macrofagi. Tuttavia non si riscontrava un tasso di cellularità superiore a quello normalmente presente nei tessuti.

### Quale è la causa delle ISR?

Myers e collaboratori (9) si sono chiesti se il veicolo in cui è disciolto enfuvirtide o il volume del liquido iniettato potessero avere un ruolo nell'insorgenza e nella gravità dell'ISR e se ne determinassero il *pattern* istologico. Lo studio è stato condotto su 10 pazienti durante le prime due settimane di terapia, quattro dei quali ricevevano in siti separati iniezioni di 1 ml di veicolo e di 1 ml di enfuvirtide. Due di loro erano poi biopsiati nel sito di inoculo del veicolo, gli altri due nel sito di inoculo del farmaco. Dei 6 restanti, 3 pazienti ricevevano due inoculi di 0.5 ml del farmaco, gli altri 3 un inoculo da 1 ml. Venivano eseguite su tutti i pazienti *punch* biopsie prima dell'inoculo, a 48 ore, a 8 giorni e a 15-30 giorni. Le *punch* biopsie sono microbiopsie che permettono un affondo di soli 4 mm e, dunque, sono meno cruente di quelle effettuate nello studio precedente. In conclusione, dal punto di vista clinico le ISR erano lievi ed infrequenti. Il 100% dei pazienti aveva segni/sintomi clinici in qualche fase dello studio, ma solo nel 35% di loro questi persistevano durante l'intero periodo.

Dal punto di vista istologico si evidenziava solo la presenza di un modico infiltrato linfocitario superficiale perivascolare. Dallo studio non emergeva alcun coinvolgimento epidermico, né infiltrati di tipo lichenoidale, granulomi, panniculiti o vasculiti, dunque, nessun granuloma annulare! Gli infiltrati cellulari includevano mastociti, CD4 e CD8, macrofagi, cellule di Langherans, dendrociti dermici; nessun neutrofilo o eosinofilo.

Non emergevano, inoltre, significative differenze cliniche o istologiche tra l'inoculazione di 1 ml di veicolo, 0.5 ml di farmaco e 1 ml di farmaco. Questi risultati, inaspettatamente favorevoli, almeno nel brevissimo periodo, erano interpretati dagli autori come la conseguenza di un'attenta tecnica di inoculazione del farmaco: più si è accurati nella somministrazione di enfuvirtide, minore sarà l'entità delle ISR.

### 2 ANALISI DEI COLLAPSED ADVERSE EVENTS, RELATIVI ALLE POLMONITI, ALLE SEPSI E ALLE INFEZIONI BATTERICHE

#### ■ Polmoniti batteriche

ENF+OB: 30 pz (4.5%, 4.7/100 pz anni esposizione)  
OB: 1 pz (0.3%, 0.6/100 pz anni esposizione)

#### ■ Sepsi

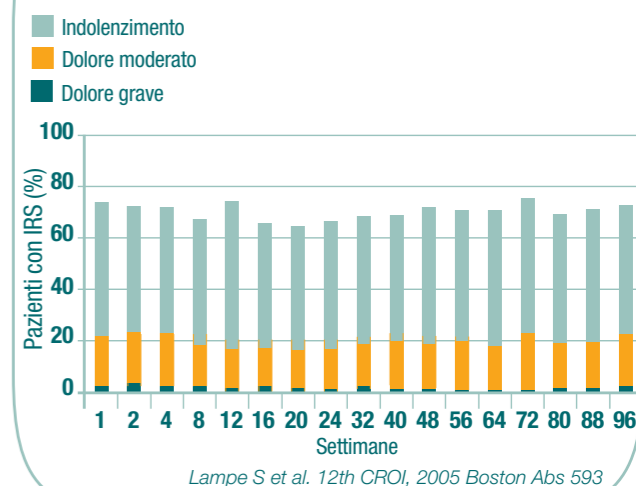
ENF+OB: 12 pz (1.8%, 1.9/100 pz anni esposizione)  
OB: 2 pz (0.6%, 1.2/100 pz anni esposizione)

#### ■ Infezioni batteriche

ENF+OB: 119 pz (17.9%, 18.6/100 pz anni esposizione)  
OB: 30 pz (9%, 18.3/100 pz anni esposizione)

L'analisi-tempo all'evento basata sul test log rank è risultata significativa solo per le polmoniti batteriche ( $P = 0.0094$ )

### 3 ANALISI DELLE ISR A 96 SETTIMANE (7)



### Le ISR nel trattamento a lungo termine

Un nostro primo studio (10) è stato mirato alla valutazione clinica e istopatologica delle ISR in pazienti in trattamento con ENF per un periodo più lungo (80 settimane). Abbiamo studiato 6 pazienti in trattamento con regimi antiretrovirali comprendenti enfuvirtide da 80 settimane. 5 di essi sono stati sottoposti a biopsia cutanea usando un *punch* di 4 mm (PFM GmbH Koln/Surth, Germany). I campioni ricavati sono stati fissati in formalina tamponata al 10% e inclusi in paraffina. Sono state effettuate sezioni di 4 µm e d eseguite successive colorazioni con ema-



tossilina-eosina, PAS e Veroheff per lo studio delle fibre elastiche. Inoltre, al fine di valutare l'infiltrazione linfocitica e la neoangiogenesi, sono state eseguite indagini immunistochemiche usando anticorpi anti CD20 (clone L26 DAKO s.p.a. Milano), CD45Ro (clone UCHL1 DAKO s.p.a. Milano) e CD34 (QBEND10 Bio Optica Milano).

Dal punto di vista clinico, i 6 pazienti presentavano 4 differenti *pattern* macroscopici:

- A) Nessuna evidenza di lesioni cutanee (1 paziente);
- B) Lesioni infiltrative transitorie, auto-risolventi nel giro di 24 ore (1 paziente);
- C) Lesioni nodulari transitorie auto-risolventi nel giro di 7-15 giorni (1 paziente);
- D) Lesioni stabili dopo oltre 30 giorni, con aspetto scleroderma-like (3 pazienti).

Di questi pazienti, solo quello senza lesioni macroscopiche negò il consenso alla biopsia.

L'esame istologico eseguito sui rimanenti 5 pazienti mostrò 3 distinti *pattern*:

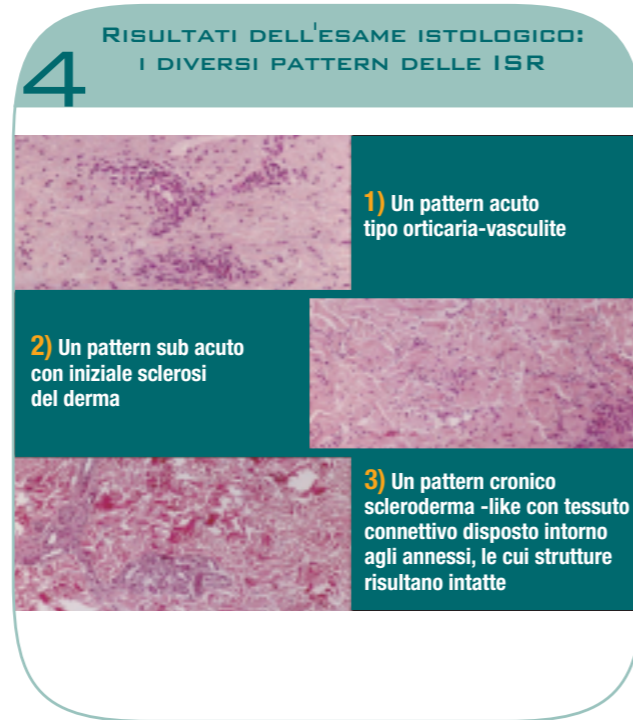
- 1) Un *pattern* acuto tipo orticaria-vasculite, caratterizzato da infiltrato infiammatorio polimorfo, con ricca componente eosinofila, concentrato attorno ai vasi ed esteso al tessuto adiposo con infiammazione interstiziale e lobulare, osservato entro 12 ore dalla inoculazione.
- 2) Un *pattern* sub-acuto, caratterizzato da moderato infiltrato linfocitico, prevalentemente attorno ai vasi e iniziale sclerosi del derma, osservato dopo 7 giorni dalla inoculazione.
- 3) Un *pattern* cronico scleroderma-like caratterizzato dall'assenza di infiltrato infiammatorio e da progressiva sclerosi del derma. In questo *pattern*, il tessuto connettivo è caratteristicamente disposto attorno agli annessi le cui strutture risultano rispettate (figura 4).

Nella nostra esperienza, dunque, dopo un periodo di trattamento con ENF di un anno e 8 mesi, le ISR sembrano manifestarsi in una varietà di *pattern* che vanno da manifestazioni acute sino a forme di scleroderma iatrogeno. Tali differenti *pattern* sembrano del tutto indipendenti dall'*outcome* virologico e immunologico del paziente.

Vi è anche da sottolineare che gli annessi appaiono indenni, anche nei pazienti con segni di sclerosi cutanea. Questo fenomeno, tipico delle sclerodermie reversibili, può indicare una tendenza alla regressione delle lesioni sclerotiche, i pazienti dovrebbero essere, dunque, incoraggiati a ruotare largamente i siti di iniezione per consentire la rigenerazione dei tessuti.

## Le ISR ostacolano l'assorbimento del farmaco?

L'insorgenza di uno scleroderma iatrogeno cronico può essere un ostacolo, almeno in teoria, all'assorbimento del farmaco. Per questa ragione abbiamo indagato la possibile correlazione tra il *pattern* clinico ed istopatologico delle ISR e la farmacocinetica di enfuvirtide. Quattordici pazienti trattati da una mediana di 45 settimane (range 12-88) sono stati valutati dal punto di vista clinico e farmacocinetico. 11 di loro sono stati anche sottoposti a *punch* biopsia. Non abbiamo notato alcuna differenza fra i diversi *pattern* di ISR e la farmacocinetica di enfuvirtide, tranne che per una più elevata Cmax ed AUC nei pazienti con *pattern* orticarioide (*pattern* 1)



PER PERMETTERE LA RIGENERAZIONE DEI TESSUTI E RIDURRE LE ISR IL PAZIENTE DEVE ESSERE INCORAGGIATO A RUOTARE I SITI DI INIEZIONE

come, forse, c'era da attendersi, dato che si tratta di lesioni ipervascolarizzate.

In conclusione, questo secondo studio ha confermato che alcuni pazienti, anche se trattati per anni con enfuvirtide, restano indenni da ISR, mentre i pazienti che sviluppano le lesioni tendono a rimanere stabili per gli anni a venire. Inoltre lo scleroderma iatrogeno non è correlato a malassorbimento del farmaco.

Una nota finale per ribadire come appaia, infine, indispensabile aumentare la *compliance* del farmaco, magari prolungandone l'emivita (con metodiche di pegilazione?), oppure pensando a modalità alternative di utilizzo quali, per esempio, quelle basate su somministrazione transdermica controllata e continuativa tramite l'utilizzo di *microdevices* fluidici.

In generale, si può dire che, ad una disamina accurata e a lungo termine, le SAE associate all'uso del nuovo inibitore della fusione hanno trovato un'importante ridimensionamento; infatti il rischio polmoniti

LO SVILUPPO DI ISR NON OSTACOLA ASSORBIMENTO ED EFFICACIA DEL FARMACO: ALCUNI PAZIENTI, INOLTRE, NE RESTANO INDENNI ANCHE DOPO ANNI DI TERAPIA

non è superiore rispetto ai pazienti con CD4 < 200 e anche le ISR, l'evento avverso più frequente, possono essere efficacemente gestite con una tecnica accurata di iniezione e ruotando i siti di iniezione utilizzati.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Delfraissy JF, Montaner J, Eron J, De Masi R, Chung J, Drobnos C, Delehanty J, Salgo M for the TORO Study Team. Summary of Pooled Efficacy and Safety Analyses of Enfuvirtide (ENF) Treatment for 24 Weeks in TORO 1 and TORO 2 Phase III Trials in Highly Antiretroviral (ARV) Treatment-Experienced Patients. *10th CROI 2003. Poster 568.*
- 2) Lalezari JP, Eron JJ, Carlson M, Cohen C, DeJesus, Arduino RC, Gallant JE, Volberding P, Murphy RL, Valentine F, Nelson EL, Sista PR, Dusek A, Kilby JM. A phase II clinical study of the long-term safety and antiviral activity of enfuvirtide-based antiretroviral therapy. *AIDS 2003; 17:691-698.*
- 3) Chen RY, Kilby JM, Saag MS. Enfuvirtide. *Expert Opin Investig Drugs. 2002; 1:1837-43.*
- 4) Kilby JM, Lalezari JP, Eron JJ, Carlson M, Cohen C, Arduino RC, Goodgame JC, Gallant JE, Volberding P, Murphy RL, Valentine F, Saag MS, Nelson EL, Sista PR, Dusek A. The safety, plasma pharmacokinetics, and antiviral activity of subcutaneous enfuvirtide (T-20), a peptide inhibitor of gp41-mediated virus fusion, in HIV-infected adults. *AIDS Res Hum Retroviruses. 2002;18: 685-93.*
- 5) Lazzarin A, Clotet B, Cooper D et al. (2003) Efficacy of enfuvirtide in patients infected with drug-resistant HIV-1 in Europe and Australia. *New England Journal of Medicine; 348:2186-95.*
- 6) Lalezari JP, Henry, K, O'Hearn M et al. (2003) Enfuvirtide, an HIV-1 fusion inhibitor, for drug-resistant HIV infection in North and South America. *New England Journal of Medicine; 348:2175-85.*
- 7) Trottier B, Walmsley S, Reynes J et al. Safety of enfuvirtide in combination with an optimized background of antiretrovirals in treatment-experienced HIV-1-infected adults over 48 weeks. *J Acquir Immune Defic Syndr. 2005 Dec 1;40(4):413-21.*
- 8) Ball R, Kinchelov T for the ISR Substudy Group Pathology of Injection Site Reactions with Enfuvirtide (T-20). *J Am Acad Dermatol 2003; 49:826-830.*
- 9) Myers SA, Selim AA, McDaniel MA, et al. A prospective clinical and pathological examination of injection site reactions with the HIV-1 fusion inhibitor enfuvirtide. *Antivir Ther. 2006;11(7):935-9.*
- 10) Maggi P, Ladisa N, Cinori E, Altobella A, Pastore G, Filotico R. Cutaneous injection site reactions to long-term therapy with enfuvirtide. *JAC 2004; 53: 678-681.*
- 11) Maggi P, Filotico R, Bonora S et al. Does iatrogenic scleroderma due to injection site reaction to enfuvirtide impairs the absorption of the drug? *In submission.*

## L'impiego di ENF nel paziente *naïve* con gravi deficit immunitari (*advanced-naïve*, *AIDS-presenter*)

Giovanni Di Perri

Clinica di Malattie Infettive, Università degli Studi di Torino

- Una percentuale rilevante delle nuove infezioni da HIV viene individuata in pazienti già in stato avanzato del decorso naturale dell'infezione.

- In questi pazienti, il rendimento terapeutico dei regimi antiretrovirali è spesso inferiore a quanto altrimenti atteso nei soggetti che iniziano la terapia con un patrimonio immunitario maggiormente conservato.

- E', quindi, individuabile un razionale di studio circa la possibilità di incrementare l'efficacia dei regimi antiretrovirali convenzionali attraverso l'impiego iniziale addizionale di enfuvirtide, che presenta caratteristiche farmacodinamiche ideali per affiancarsi ad un regime convenzionale.

### Le dimensioni del fenomeno

A tal proposito, documentazioni da fonti e paesi diversi ci illustrano già da qualche anno come una buona percentuale di nuove infezioni da HIV venga rilevata in condizioni di immunità individuale già ampiamente in difetto rispetto al valore-soglia raccomandato per l'inizio della terapia antiretrovirale<sup>3</sup>, come esemplificato nella **figura 1**. Ciò che le linee guida non prendono tuttora in considerazione è l'eventualità di una condotta terapeutica possibilmente diversa da tenere nel caso dei soggetti ai quali il trattamento venga iniziato con un bilancio immunitario ben al di sotto dei valori raccomandati come ideali per ottenere l'atteso risultato terapeutico<sup>1</sup>.

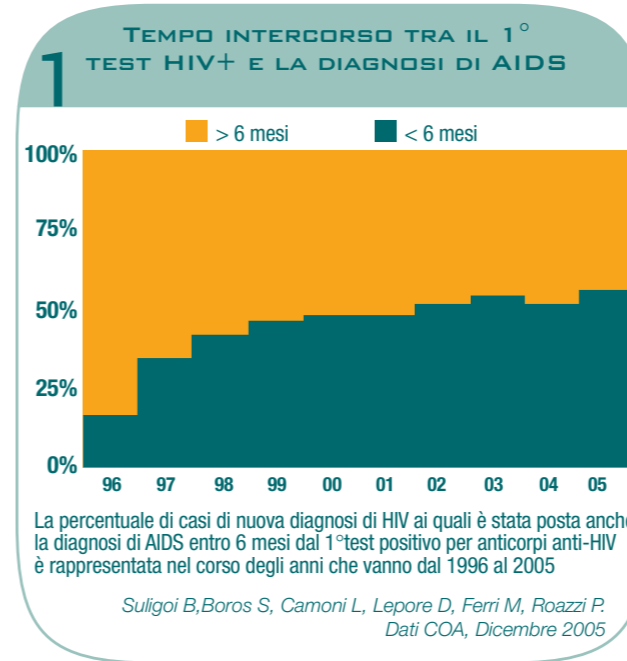
### Mortalità a breve termine dell'AIDS *presenter*

La questione non è irrilevante, in quanto nei pazienti definibili come *AIDS presenters* o *advanced naïve*, la letalità a breve termine risulta significativamente maggiore rispetto a chi ha iniziato la terapia in condizioni cliniche

ANCHE NEL PAZIENTE IN CONDIZIONI IMMUNITARIE SCADENTI, L'AGGIUNTA DI ENFUVIRTIDE AGLI SCHEMI CONVENZIONALI HA IMPORTANTI RICADUTE IN TERMINI DI MIGLIORATA POTENZA ANTIRETROVIRALE

### Definizione di AIDS *presenter/Advanced naïve*

Le linee guida per la terapia antiretrovirale individuano un valore soglia di decremento immunitario entro il quale viene consigliato l'inizio della terapia antiretrovirale (n. di linfociti T a fenotipo CD4+ <350/ml)<sup>1</sup>. In questa raccomandazione è implicito il messaggio relativo ad un rendimento terapeutico potenzialmente inferiore alle attese, nel caso il trattamento venga iniziato con valori di bilancio immunitario al di sotto di questa soglia, come dimostrato da numerosi studi clinici ed osservazioni prospettiche<sup>2</sup>. L'applicazione della raccomandazione è ovviamente effettuabile solo nelle ideali condizioni di esercizio, in cui al paziente viene diagnosticata l'infezione da HIV prima che il suo patrimonio immunitario abbia subito un decremento tale da raggiungere e superare la soglia in oggetto.



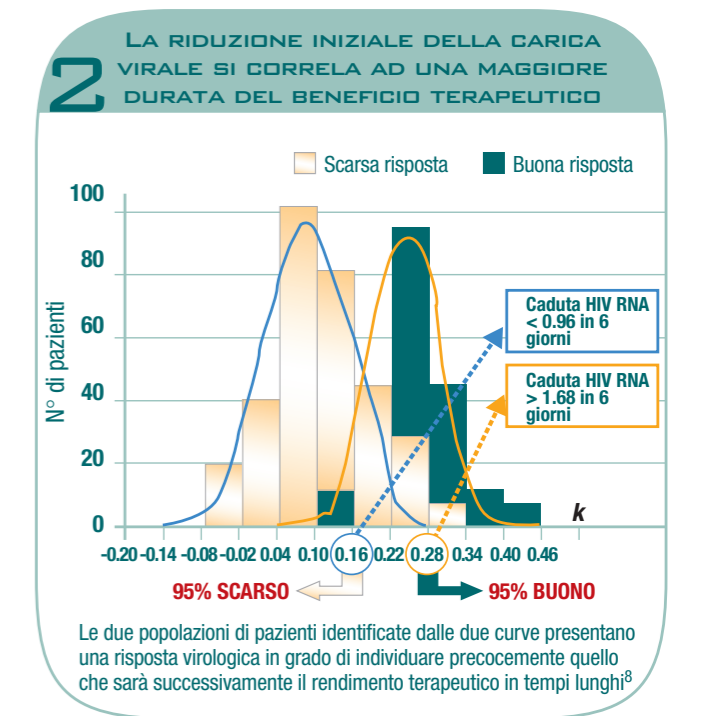
ed immunitarie migliori<sup>2</sup>. In un recente studio britannico, effettuato su 16375 soggetti, ai quali venne diagnosticata l'infezione da HIV negli anni 2000-2004, è stato verificato come la letalità ad un anno di distanza dalla diagnosi di infezione da HIV fosse del 6.1% tra i pazienti nei quali l'infezione era stata diagnosticata in presenza di un valore di linfociti T-CD4+ al di sotto delle 200 unità/ml, mentre risultava dello 0.7% nel resto della casistica<sup>4</sup>. Nello stesso studio è stato calcolato come una diagnosi maggiormente precoce avrebbe ridotto la letalità a breve termine del 56% e la letalità complessiva del 32%<sup>4</sup>.

### Razionale di impiego di enfuvirtide nell'AIDS *presenter*

Anche nei soggetti che iniziano la terapia antiretrovirale con valori di decremento estremo dell'immunità cellulare individuale e che nonostante ciò vanno incontro a successo terapeutico, definito dalle coordinate cliniche, immunitarie e virologiche, i valori di immunità che vengono raggiunti nel tempo risultano tuttavia significativamente inferiori rispetto a quanto, invece, è osservabile nei pazienti che hanno iniziato il trattamento in condizioni basali migliori. Efficace testimonianza di questa stratificazione di risultato in base ai valori di immunità residua riscontrati all'inizio del trattamento ci viene dall'osservazione prospettica di 6 anni di terapia efficace con regimi a base di lopinavir/ritonavir, dalla quale si evince una non ambigua tendenza verso una migliore ricostituzione immunitaria in base ai valori di competenza immunitaria iniziali<sup>5</sup>. L'importanza della *magnitudo* assoluta del recupero

immunitario in corso di terapia antiretrovirale viene oggi ad essere ulteriormente valorizzata oltre la frontiera delle patologie squisitamente correlate all'infezione da HIV. In uno studio di multiple coorti prospettiche è stato riscontrato nei pazienti con ridotti valori di linfociti-T CD4+ (<200/ml) un rischio significativamente maggiore non solo di sviluppare neoplasie correlate all'infezione da HIV ma anche neoplasie non comprese nello stesso spettro opportunistico<sup>6</sup>. Analoghe indicazioni vengono dallo studio FIRST, nel quale il numero dei linfociti T-CD4+ ha mostrato una correlazione inversa con il rischio di sviluppare patologie non opportunistiche sia nello stesso ambito neoplastico che in quello cardiovascolare, epatico e renale<sup>7</sup>. Questi dati indicano inequivocabilmente che un reale vantaggio in termini di rendimento terapeutico complessivo si rende misurabile nel tempo anche al di fuori dello specifico ambito delle conseguenze patologiche più direttamente ascrivibili all'infezione da HIV, e che la misura di tale vantaggio si correla all'entità del recupero immunitario, valorizzando in tal senso la necessità di occuparsi della figura dell'*advanced naïve* sia in senso preventivo che terapeutico.

Altro versante che offre spunti complementari in tal senso è quello virologico. In questo contesto, l'esperienza accumulata con i diversi regimi antiretrovirali subottimali (un farmaco, due farmaci, tre farmaci con un inibitore della proteasi senza l'aggiunta del *booster*) ed alcuni studi specifici (**figura 2**) ci dimostrano come un più rapido decremento iniziale della carica





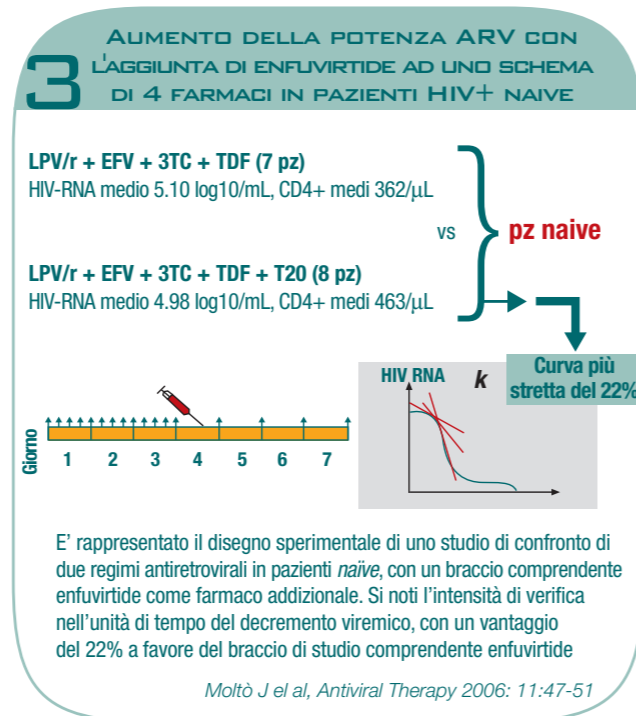
virale si correla ad una maggiore durata del beneficio terapeutico, comprensivo di un minor rischio di selezionare mutanti virali farmaco-resistenti<sup>8</sup>.

Benchè i regimi antiretrovirali oggi raccomandati in prima istanza sostanzialmente offrano adeguate garanzie in merito, è comunque ravvisabile uno spazio almeno speculativo per l'ipotesi di incrementare la potenza antiretrovirale iniziale con l'aggiunta di un farmaco caratterizzato da un meccanismo d'azione non esercitato dalle componenti convenzionali del regime. Non si tratta, quindi, di potenziare l'azione sulla transcriptasi inversa o sulla proteasi (il che porterebbe fra l'altro ad una competizione dei farmaci sullo stesso substrato) ma di aggiungere un agente capace di interferire su un'altra tappa del processo di infezione-replicazione del virus HIV, nella speranza che ciò possa conferire al regime stesso proprietà terapeutiche in grado di superare quei deficit di prestazione che i regimi convenzionali mostrano nel trattamento dei pazienti *advanced naïve*.

La visione complessiva della tematica ci permette, quindi, di ammettere che è individuabile un razionale che giustifichi degli approfondimenti circa le possibilità di incrementare il rendimento terapeutico nei soggetti che si trovano, per motivi di profilo immuno-virologico iniziale, con una prospettiva di successo terapeutico inferiore a quanto altrimenti stimabile in altri pazienti. Le caratteristiche farmacodinamiche (intese in particolare nel senso del meccanismo d'azione) di enfuvirtide si prestano particolarmente ad ipotizzarne un uso complementare ad un regime di 1° linea nell'*advanced naïve*. Il farmaco va ad interferire nel processo di fusione virale con la cellula-bersaglio ed interviene, quindi, in una tappa del tutto estranea a quelle inibite dai farmaci convenzionali. I dati sperimentali mostrano una spiccata sinergia di azione antiretrovirale, sinergia che è altrimenti evidente dagli stessi risultati degli studi TORO, RESIST e POWER, laddove enfuvirtide ha potuto esercitare la propria azione in presenza di altre componenti attive. Sempre in chiave farmacodinamica non è, inoltre, da trascurare il fatto che enfuvirtide esercita un'azione maggiormente simile a quella delle immunoglobuline che non a quella di un inibitore biosintetico. A ciò dovrebbe corrispondere un effetto presente anche in condizioni di ridotta attivazione cellulare e, quindi, di ridotta sintesi virale.

### Dati disponibili sull'impiego di enfuvirtide nel paziente *naïve*

Esiste al momento un'unica esperienza strutturata di studio dell'impiego di enfuvirtide nel paziente *naïve*, che assume la posizione di studio pilota, in quanto l'unico parametro verificato è stato quello della velocità del decremento virale<sup>9</sup>. Altre caratteristiche dello studio che



ne limitano il valore informativo alla sola valutazione dell'effetto antiretrovirale iniziale sono il breve tempo di *follow-up*, il numero limitato di partecipanti (n=16, 8 per gruppo) e l'arruolamento di pazienti non certo caratterizzati dalla condizione di *AIDS-presenter* (media dei linfociti T-CD4+ al *baseline* compresa fra 362 e 463/ml nei due gruppi). Altra caratteristica atipica consiste nel regime antiretrovirale adottato per lo studio, composto da lamivudina e tenofovir come inibitori nucleosidici della transcriptasi inversa, in associazione a lopinavir/ritonavir a dosaggio aumentato (533/133 mg bid) per sopperire alla presenza di efavirenz (induttore del metabolismo degli inibitori della proteasi) come quarto farmaco; nel braccio sperimentale ai 4 farmaci veniva aggiunto enfuvirtide a dosaggio *standard*. Come si vede, già il braccio di controllo costituisce una soluzione non convenzionale, e ciò distanzia oltremodo questo studio dalla realtà terapeutica ordinaria. Il braccio di studio con enfuvirtide ha fatto registrare al 6° giorno di terapia un decremento virale superiore del 22% rispetto al braccio di controllo, con una simile fisionomia della curva di discesa della carica virale nei due bracci in studio: in particolare, con entrambi i regimi è stata registrata una latenza di circa 24 ore nell'inizio dell'effetto antiretrovirale (figura 3).

Questo studio, pur con gli evidenti limiti di disegno e, se vogliamo, di ambizione, testimonia che ai regimi convenzionali (e non, come in questo caso) è possibile aggiungere enfuvirtide con ricadute misurabili in termini di incremento della potenza antiretrovirale. La domanda, alla quale questo studio non avrebbe comunque potuto dare risposta, è se ciò si possa tra-

durre in un beneficio reale in particolare per quei pazienti le cui prospettive di successo terapeutico sono minori in virtù della condizione di *AIDS-presenter*. Vale comunque il dato che l'incremento di potenza è verificabile e potenzialmente può fornire il razionale per prove sperimentali in pazienti maggiormente indicati per questo scopo.

Benchè a nessun titolo siano reperibili esperienze pubblicate circa eventuali vantaggi di ordine immunitario attribuibili ad enfuvirtide nel paziente *naïve*, è importante considerare come l'impiego di enfuvirtide, anche in presenza di specifiche mutazioni della gp41 indotte dal farmaco stesso, si associ ad un significativo recupero immunitario, che di fatto risulta sproporzionato rispetto alla controparte viremica. In uno studio nel quale enfuvirtide è stato somministrato come unico farmaco attivo in aggiunta ad un regime in stato di fallimento, ad onta dell'atteso *rebound* virologico osservato dopo l'iniziale decremento viremico, la conta dei linfociti T-CD4+ ha continuato a crescere fino alla 36° settimana di trattamento<sup>10</sup>. Trattandosi nella specifica circostanza di pazienti con un livello medio basale di 48 linfociti T-CD4+/ml, questa dicotomia viro-immunologica offre gli spunti per la considerazione della possibilità di un impatto immunitario del farmaco, che vada oltre la classica relazione di proporzionalità inversa fra viremia e linfociti T-CD4+, caratteristica che lo renderebbe oltremodo interessante per gli *advanced naïve*.

### BIBLIOGRAFIA

- 1) Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents October 10, 2006 Developed by the DHHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents - A Working Group of the Office of AIDS Research Advisory Council (OARAC).
- 2) Jerene D, Endale A, Hailu Y, Lindtjorn B. Predictors of early death in a cohort of Ethiopian patients treated with HAART. *BMC Infect Dis* 2006; 6: 136.
- 3) Girardi E, Aloisi MS, Arici C, Pezzotti P, Serraino D, Balzano R, Vigevani G, Alberici F, Ursitti M, D'Alessandro M, D'Arminio Monforte A, Ippolito G; for the IcoNA Behavioural Epidemiology Study Group. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 36: 951-9.
- 4) Chadborn TR, Delpech VC, Sabin CA, Sinka K, Evans BG. The late diagnosis and consequent short-term mortality of HIV-infected heterosexuals (England and Wales, 2000-2004). *AIDS* 2006; 20: 2371-9.
- 5) Landay A, da Silva BA, King MS, Albrecht M, Benson C, Eron J, Glesby M, Gulick R, Hicks C, Kessler H, Murphy R, Thompson M, White AC Jr, Wolfe P, McMillan FI, Hanna GJ. Evidence of ongoing immune reconstitution in subjects with sustained viral suppression following 6 years of lopinavir-ritonavir treatment. *Clin Infect Dis* 2007;44:749-54.
- 6) D'Arminio Monforte A, Abrams D, Pradier C, et al. HIV-induced immunodeficiency and risk of fatal AIDS-defining and non-AIDS-defining malignancies: results from the D:A:D study. *14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, February 25-28, 2007, Los Angeles, CA, US. Abstr. N. 84.*
- 7) Baker J, Peng G, Rapkin J, et al. HIV-related immune suppression after ART predicts risk of non-opportunistic diseases: results from the FIRST study. *14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, February 25-28, 2007, Los Angeles, CA, US. Abstr. N. 84.*
- 8) Polis MA, Sidorov IA, Yoder C, et al. Correlation between reduction in plasma HIV-1 RNA concentration 1 week after start of antiretroviral treatment and longer-term efficacy. *Lancet* 2001; 358: 1760-65.
- 9) Moltò J, Ruiz L, Valle M, et al. Increased antiretroviral potency by the addition of enfuvirtide to a four-drug regimen in antiretroviral-naïve, HIV-infected patients. *Antiviral Ther* 2006; 11: 47-51.
- 10) Aquaro S, D'Arrigo R, Svicher V, et al. Specific mutations in HIV-gp41 are associated with immunological success in HIV-1-infected patients receiving enfuvirtide treatment. *J Antimicrob Chemother* 2006; 58: 714-22.

E' PROPONIBILE IL SUO USO SPERIMENTALE NEI SOGGETTI ADVANCED NAÏVE IN APPOGGIO INIZIALE AD UN REGIME CONVENZIONALE DI 1° LINEA, SECONDO UNO SCHEMA DI INDUZIONE-MANTENIMENTO

Quanto appare proponibile, in considerazione di quanto ci è fin qui noto circa le proprietà del farmaco ed il suo impiego in terapia, è un uso sperimentale nei soggetti *advanced naïve* in appoggio iniziale ad un regime convenzionale di 1° linea, secondo uno schema di induzione-mantenimento. Considerando come circa la metà dei nuovi pazienti con infezione da HIV si presenta con un profilo immunitario associato ad un rendimento terapeutico non ideale, mi pare ci sia spazio per esplorare la possibilità di migliorare l'efficacia della terapia antiretrovirale in questi pazienti.



## Novità per gli *high exposed patients*

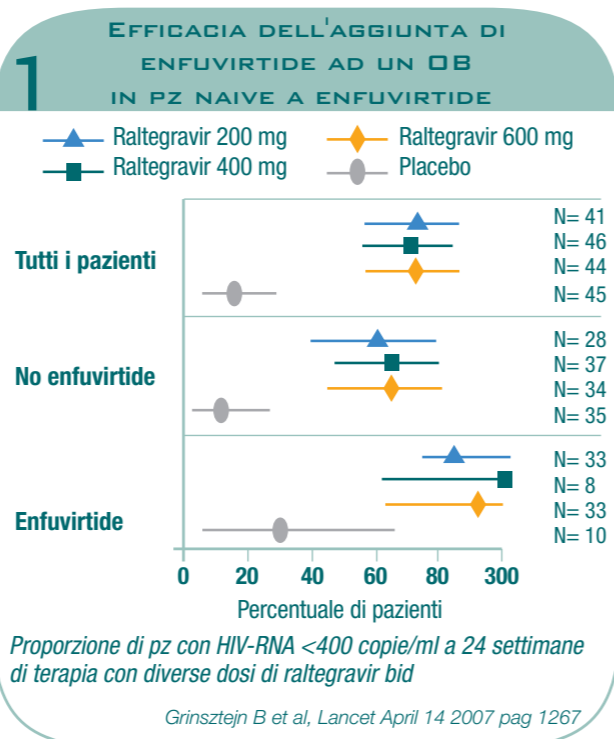
Antonella Castagna

Clinica di Malattie Infettive, Dirigente di 1° livello, Responsabile del CTU, IRCCS San Raffaele, Milano

### 2007: un cambiamento radicale nella prognosi dei pazienti multiresistenti

Con l'arrivo di nuove importanti molecole nella pratica clinica (darunavir/r, raltegravir, etravirina, maraviroc) il 2007 potrebbe essere paragonabile per molti aspetti al 1996, quando l'introduzione degli inibitori della proteasi ha modificato qualità di vita e prognosi dei pazienti con AIDS. Oggi per molti pazienti multiresistenti vi è la possibilità di riguadagnare rapidamente e stabilmente una completa soppressione della replicazione virale e un buon recupero immunologico. In questo scenario enfuvirtide ha giocato un ruolo importante in tutti i *trial* registrativi: negli studi RESIST è stato utilizzato nel 25% dei pazienti, negli studi POWER nel 45% dei pazienti, negli studi BENCHMRK in oltre il 35% dei casi (figura 1) (1). Va inoltre sottolineato che, ad eccezione degli studi RESIST, oltre il 20% dei pazienti era già stato trattato in precedenza con ENF: questo dato crea da un lato qualche difficoltà interpretativa nello scorporare l'efficacia del farmaco in sperimentazione clinica, dall'altro esprime la fiducia che i clinici hanno maturato nei confronti di un farmaco pur problematico nelle modalità di somministrazione. Vi è molta attesa rispetto ai dati di efficacia della combinazione inibitore del

CCR5 e ENF: negli studi MOTIVATE il 30% dei pazienti era già stato precedentemente trattato con ENF e nel 40% dei pazienti ENF è stato incluso nel nuovo regime terapeutico: i dati a 24 settimane (figura 2) permettono di vedere un effetto ENF meglio quantificabile quando saranno fornite le caratteristiche di *baseline* dei pazienti che hanno ricevuto ENF, la risposta virologica e immunologica a maraviroc nei pazienti che hanno utilizzato ENF per la prima volta e nei pazienti che lo avevano già utilizzato in precedenza. Diversi dati, in particolare quelli provenienti da subanalisi degli studi TORO fanno presupporre che l'associazione inibitore del corecettore CCR5-ENF possa risultare sinergica, in particolare nello scongiurare la selezione di varianti X4: il tropismo virale è stato determinato al momento del fallimento virologico in 189 pazienti arruolati negli studi TORO (2) con virus D/M (*dual/mixed*) al basale: si è osser-



CON L'ARRIVO DI MOLECOLE DIVERSE, SI AVRANNO DATI DI EFFICACIA E DI SICUREZZA DEGLI SCHEMI CON ENF "PI-SPARING" NEI PAZIENTI MULTIRESENTI

vato uno *shift* da D/M a R5 nel 27% (40/142) dei pazienti trattati con ENF e nel 14% (6/42) dei pazienti che non ricevevano ENF (figura 3). Il dato può essere espressione di una maggiore difficoltà a rilevare un piccolo numero di virus X4 al momento del *rebound* virale e riflettere, come ipotizzato, una più elevata attività antivirale di ENF sulle varianti virali X4 o essere attribuibile ad un effetto aspecifico correlato ad un maggior recupero immunologico. Potrebbe, però, esservi un effetto enfuvirtide-specifico che merita di essere ulteriormente indagato alla luce di un altro dato molto interessante derivato da uno studio recentemente pubblicato (3), che *in vitro* documenta la correlazione tra una ridotta espressione di CCR5 sui linfociti CD4+ e un'elevata attività antivirale di ENF sui virus R5.

### Enfuvirtide: una nuova opzione per gli *sparing regimens*?

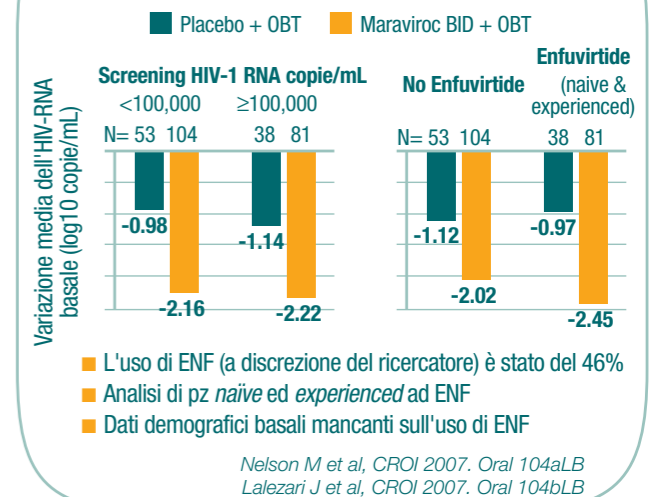
Considerando i problemi legati alle reazioni di ipersensibilità locale (ISR), ENF, per il meccanismo d'azione squisitamente extracellulare, potrebbe rappresentare un'opzione aggiuntiva nei pazienti a lungo pretrattati nei quali si voglia evitare l'esacerbazione di tossicità metaboliche legate all'utilizzo prolungato degli inibitori delle proteasi o degli inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa. I dati a 48 settimane degli studi TORO (4) suggeriscono che ENF sia privo di effetti che alterino la ridistribuzione del grasso corporeo, della funzionalità epatica e del profilo lipidico e glucidico. Sono, inoltre, stati recentemente pubblicati i dati dello studio Alliance (5) (prospettico, non randomizzato), nel quale ENF è stato proposto per 96 settimane nell'ambito di un regime che non comprendeva NRTI a 59 pazienti precedentemente esposti alle tre classi di antiretrovirali. Quattro pazienti hanno interrotto ENF per la presenza di ISRs o ipersensibilità sistemica, le ISRs sono risultate più frequenti nei pazienti con CD4 persistentemente <250 cellule/mm<sup>3</sup> e più gravi nei pazienti con lipodistrofia periferica. Nello studio si sono osservati un aumento medio della massa magra di 2.65 kg ed un incremento del grasso periferico di 0.23 Kg, simile ai valori riportati negli studi di *switch* dagli analoghi timidinici. Nei prossimi mesi, grazie all'arrivo di molecole di classe diversa, potremo avere dati di efficacia e sicurezza di regimi contenenti ENF PI *sparing*, dati particolarmente attesi nei pazienti multiresistenti, a lungo pretrattati e pertanto con un rischio cardiovascolare più elevato.

### Ipersensibilità severa da ENF e desensibilizzazione

Le esperienze in questo campo sono aneddotiche, vi sono però tre casi riportati in letteratura (6,7,8) i cui suggerimen-

LE CARATTERISTICHE PECULIARI ED INNOVATIVE DI ENFUVIRTIDE LO CANDIDANO AD UN UTILIZZO IN SCHEMI DI RICICLO NEI PAZIENTI GIÀ FALLITI

### 2 STUDI MOTIVATE 1 E 2: RISPOSTA ALLA TERAPIA SECONDO L'USO DI ENF



ti potrebbero rivelarsi utili nel valutare rischi e benefici di questo intervento terapeutico in pazienti che hanno avuto reazioni di ipersensibilità sistemica severa o ISR gravi e hanno opzioni terapeutiche molto limitate. Manca al momento una standardizzazione relativa a tempi e modalità dei protocolli di desensibilizzazione.

### Interruzione di ENF nei pazienti con completa soppressione della replicazione virale: una semplificazione proponibile?

E'una domanda che medici e pazienti si pongono frequentemente, in particolare di fronte a situazioni di stabile e prolungata soppressione della replicazione virale, buon recupero immunologico, "fatica" da ENF legata prevalentemente alle modalità di somministra-

zione e alle ISR. Sono al momento disponibili i dati di uno studio pilota (9) in cui 18 pazienti da oltre un anno a viremia negativa sono stati randomizzati a sospendere (SG, 8 casi) o continuare (CG, 10 casi) ENF. Entro la 48<sup>a</sup> settimana si è osservato un *rebound* virologico in 5/8 (62.5%) dei pazienti che hanno sospeso ENF e in nessun caso nei pazienti che hanno continuato ENF; il dato non è facilmente interpretabile perché i pazienti che hanno sospeso ENF hanno mantenuto una viremia negativa per un totale di 17.5 mesi, a fronte dei 10 mesi nel gruppo di controllo. Più indicativo il dato immunologico, con una riduzione di circa 180 cellule/mmc nei pazienti che hanno sospeso il farmaco. In attesa di dati su casistiche più estese, sulle quali verificare se esistano fattori predittivi di *rebound* virologico, è utile insistere con ENF perlomeno fino a raggiungimento di un accettabile *plateau* immunologico. Non vi sono dati di efficacia e sicurezza dello *shift* da ENF a farmaci di più semplice somministrazione, nei pazienti multiresistenti e intolleranti al farmaco può essere prudente sostituire ENF con un nuovo farmaco attivo.

### Riciclo di ENF nei pazienti con precedente fallimento al farmaco: un'ipotesi perseguibile?

Abbiamo dati preliminari sull'attività antivirale residua di ENF in pazienti in fallimento virologico (10): 25 pazienti in trattamento con ENF da almeno 24 settimane e con una viremia persistentemente positiva hanno interrotto il farmaco mantenendo inalterato la terapia di *background*: l'interruzione di ENF ha comportato una rapido ma modesto (0.2 log) *rebound* viremico e nella maggioranza dei casi una *clearance* completa delle mutazioni associate a resistenza entro le 16 settimane. Il riciclo di ENF in questi pazienti è già una realtà anche nell'ambito dei *trial* registrativi precedentemente commentati ma i dati in termini di efficacia del riciclo sono

#### BIBLIOGRAFIA

- 1) Grinsztejn B et al. Safety and efficacy of the HIV-1 integrase inhibitor raltegravir (MK-0518) in treatment-experienced patients with multidrug-resistant virus: a phase II randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 369:1261-69.
- 2) Melby T et al. HIV-1 coreceptor use in Triple-Class Treatment Experienced patients: baseline prevalence, correlates, and relationship to enfuvirtide response. *JID* 2006; 194:238-46.
- 3) Heredia A et al. CCR5 density levels on primary CD4 T cells impact the replication and Enfuvirtide susceptibility of R5 HIV-1. *AIDS* 2007, 21: 1317-1322.
- 4) Nelson M et al. Durable efficacy of enfuvirtide over 48 weeks in heavily treatment-experienced HIV-1 infected patients in the T-20 versus optimized back-ground regimen. *J Acquir Immune defec Syndr* 2005; 40:404-12.
- 5) Enfuvirtide in HIV-1-infected individuals changing therapy to a nucleoside reverse transcriptase inhibitor sparing regimen: the ALLIANCE study.
- 6) De Simone JA et al. Successful desensitisation to Enfuvirtide after a Hypersensitivity reaction in an HIV-1-infected man. *Clin Infect Dis* 2004, 39: e110-12.
- 7) Sharar E et al. Successful desensitisation of enfuvirtide-induced skin hypersensitivity reaction. *AIDS* 2005; 19:451-452.
- 8) Quiros-Roldan E et al. Successful long-course after failure of short-course desensitization in a patient with severe hypersensitivity reaction to enfuvirtide. *AIDS* 2007; 21:1388-89.
- 9) Bonjoch A et al. Viral failure in HIV-infected patients with long-lasting viral suppression who discontinued enfuvirtide. *AIDS* 2006; 20:1896.
- 10) Interruption of Enfuvirtide in HIV-1 infected adults with incomplete viral suppression on an Enfuvirtide-based regimen. *JID* 2007; 195:387-91.

**3 STUDI TORO: VARIAZIONE DEL TROPISMO VIRALE IN CORSO DI TERAPIA CON ENFUVIRTIDE**

Tropismo del co-recettore al basale e al fallimento virologico	ENF + OB (n = 279)	OB (n = 94)	p <sup>a</sup>
D/M			
D/M	101 (69)	34 (81)	1.0
R5	40 (27)	6 (14)	.043
X4	6 (2)	2 (5)	.99
R5			
D/M	8 (6)	3 (6)	.87
R5	120 (94)	45 (94)	.41
X4			
D/M	2 (50)	1 (25)	.74
X4	2 (50)	3 (75)	.071

Note = I dati sono numeri (%).  
D/M, ceppi duali/misti;  
<sup>a</sup>χ<sup>2</sup> test

Melby T et al, *JID* 2006; 194:238-46

preliminari, poco interpretabili alla luce dell'effetto confondente legato all'impiego contemporaneo di nuovi farmaci attivi. Alcune caratteristiche di ENF, quali la rapidità di risposta virologica e immunologica osservata nelle prime settimane di terapia, il profilo di farmacoresistenza molto eterogeneo, caratterizzato da un lato dalla comparsa di mutazioni in grado di ridurre l'effetto citopatico del virus e/o di potenziare la risposta immunitaria, dall'altro dalla rapida "reversione" delle mutazioni associate a farmacoresistenza alla sospensione del farmaco ne fanno un candidato promettente. Sono necessari studi randomizzati focalizzati su questo aspetto con l'obiettivo di comprendere l'efficacia del riciclo di questo farmaco sia nell'ambito degli *holding regimens* sia in pazienti multiresistenti per i quali siano disponibili due soli nuovi farmaci attivi.

## Enfuvirtide: possibili alternative al suo impiego corrente

Mauro Moroni

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

Nell'immagine che enfuvirtide ha via via assunto nella Comunità Scientifica e tra i pazienti, gli effetti avversi e la complessità della somministrazione hanno via via prevalso sugli aspetti virologici, primi tra tutti l'eccezionale attività soppressiva della replicazione virale e l'originalità del meccanismo d'azione.

Enfuvirtide fa ormai parte da anni del nostro bagaglio terapeutico, numerosi studi controllati sono stati conclusi e sottostudi mirati hanno affrontato in profondità aspetti specifici.

È, quindi, oggi possibile riconsiderare le caratteristiche del farmaco alla luce di dati generati correttamente e valutati con obiettività.

Enfuvirtide è un farmaco a tutt'oggi autenticamente innovativo per l'originalità del meccanismo d'azione. Interferendo nell'ingresso di HIV nelle cellule, è l'unico farmaco che associa alla soppressione della replicazione, la protezione del linfocita non infetto.

L'attività sul sistema immunitario offre tuttora spunti di studio di notevole interesse. Ciò che oggi emerge in tutti gli studi è il recupero immunologico che appare in dimensioni eccedenti l'effetto soppressivo sulla replicazione virale. Ciò pone enfuvirtide come farmaco oggi imprescindibile in tutte le situazioni che richiedono un pronto recupero immunologico.

Le reazioni nelle sedi di iniezione offrono un ampio spettro di gravità. Tutti gli studi documentano la rilevanza del *counselling* e dell'addestramento del paziente nel limitare i fastidi provocati dalle iniezioni sottocutanee. Enfuvirtide è un farmaco oggi unico per l'originalità del meccanismo d'azione. Quando si decide di prescriberlo, occorre porsi il problema di istruire correttamente il paziente, dedicandogli il tempo necessario. La tollerabilità generale è ottima.

Merita attenzione la segnalata maggior incidenza di "polmoniti" in corso di trattamento. Il risultato che va statisticamente rivalutato e le esperienze nella pratica

non sempre hanno confermato questo dato. Va comunque approfondito, in quanto può meglio chiarire le interazioni ancora poco note tra enfuvirtide e sistema immunitario.

Dato che enfuvirtide è attivo sui ceppi CCR5 e CXCR4, è presumibile che enfuvirtide mostri un effetto sinergico con le future molecole anti-corecettori. È probabile che l'impiego combinato di queste molecole prevenga la comparsa di resistenze per mutazioni nella regione HR1 ed allarghi lo spettro di attività delle molecole anti-CCR5.

I soggetti trattati con enfuvirtide, che è un peptide sintetico di 36 amminoacidi, mostrano anticorpi anti T-20, che possono indurre *crossreattività* con componenti del complesso gp41, e vedersi ridurre l'attività di ENF dalla loro presenza.

Gli studi eseguiti in questo campo, tuttavia, non hanno dimostrato perdita di attività di enfuvirtide negli scenari sopra descritti.

La sensibilità dei vari ceppi di HIV ad enfuvirtide varia sensibilmente. La possibilità che nel corso di un trattamento si selezionassero mutazioni correlate alla comparsa di resistenza fenotipica era largamente attesa.

IL MECCANISMO INNOVATIVO DI ENFUVIRTIDE RENDE IMPORTANTE DEFINIRE IL SUO POTENZIALE NEL PAZIENTE HIV+ EXPERIENCED, STUDIANDO LE RESISTENZE PER ENV



Il fenomeno conferisce diversi gradi di resistenza ai differenti ceppi ed è fortemente ridotto dall'impiego di almeno un secondo farmaco attivo.

La prevenzione della selezione di mutanti resistenti, ripropone pertanto l'esigenza di un uso "strategico" di enfuvirtide, collocandone la prescrizione in tempi ancora compatibili con la possibilità di associare farmaci attivi.

È, quindi, giustamente sottolineata l'importanza della selezione dei pazienti da trattare ai fini di ottenere risultati più convincenti e duraturi sia sotto l'aspetto virologico che immunologico.

Tra le criticità più rilevanti, il *timing* relativo all'impiego di enfuvirtide è giustamente segnalato in tutti gli studi e da tutti gli Opinion Leaders. La scelta, ancora troppo frequente di iniziare la somministrazione di enfuvirtide nei casi con gravi deficit della immunità cellulo-mediata, ha portato a risultati non sempre entusiasmanti, nonostante il particolare effetto sulla ripresa dei CD4 dimostrata da enfuvirtide.

Ne deriva l'indicazione a tenere in debito conto i fattori predittivi di successo (CD4 >100 cellule-mm<sup>3</sup> in particolare) per ottenere quel 50% di possibilità di mantenere la *undetectability* di HIV RNA ed il raddoppio del numero dei CD4, rispetto ai valori basali.

Anche l'uso non ottimale di enfuvirtide negli anni scorsi ha, tuttavia, permesso di migliorare le condizioni "generali" dei pazienti resistenti alle tre classi di ARV, che non solo hanno visto allontanare il rischio di insorgenza delle infezioni opportunistiche, ma hanno avuto anche l'opportunità di entrare in linee successive di terapia con nuovi farmaci antiretrovirali in condizioni di partenza sempre più favorevoli.

In alcuni degli studi citati in questa rassegna, in particolare in quelli che prevedevano l'uso di nuove molecole, enfuvirtide è stato impiegato, immediatamente prima o durante il *trial*, fino al 75% dei casi arruolati.

Il dato è importante perché documenta che concretamente enfuvirtide è un protagonista nella storia dell'HAART dell'ultimo lustro nei pazienti pluritrattati. Gli studi chiaramente documentano che l'efficacia di enfuvirtide (aumento delle percentuali di successo virologico) è condizionata fortemente dall'associazione con un secondo farmaco attivo. La maggiore efficacia si traduce anche nella maggior durata della soppressione virale. Ne deriva l'assoluta opportunità di utilizzare enfuvirtide quando ancora esistono per il singolo paziente farmaci attivi o quando sono disponibili molecole sperimentali autenticamente attive.

Una attraente prospettiva si fa strada analizzando i dati ottenuti in alcuni sottogruppi di pazienti inclusi negli studi DUET e BENCHMRK. In alcuni pazienti di questi trial è stato possibile ottenere percentuali di

E' NECESSARIO PIANIFICARE STRATEGIE DI IMPIEGO PIÙ VERSATILI, A CONFERMA DELL'UTILITÀ DEL RECYCLING DI ENFUVRTIDE PER PERIODI BREVI PER MIGLIORARE L'ADESIONE ALLA TERAPIA

"negativizzazione" della viremia superiori al 90%. Si tratta di *performance* che riproducono i livelli di efficacia clinica virologica ed immunologica simile a quelli che siamo abituati ad osservare nei pazienti *naïve*.

Sono risultati che possono rilanciare alcuni vecchi e saggi (analoghi) principi di terapia antiretrovirale (cambiare tutti i farmaci dello schema fallito e combinare antiretrovirali con attività "divergente"), presupposti ragionevoli ed indispensabili per garantire l'efficacia, ma diventati inapplicabili in questi ultimi anni per la comparsa del fenomeno delle resistenze.

Non va dimenticato che la capacità di mutare di HIV sotto pressione farmacologica è notevole ed il corretto impiego di un farmaco antiretrovirale (soprattutto se già usato in precedenza) non può prescindere dallo studio del genotipo (quando possibile anche fenotipo) virale e che l'introduzione di un nuovo ARV va "protetta" con una combinazione di farmaci che impedisca l'esposizione del nuovo arrivato al rischio di selezionare ceppi resistenti (monoterapia funzionale).

E' per questa ragione che troviamo spesso enfuvirtide negli schemi di trattamento ARV dei pazienti multifalliti che devono ricorrere a nuovi farmaci, mai usati in precedenza, per controllare la replicazione di un virus multiresistente, ma è sempre per questa ragione che deve essere meglio definito il potenziale di enfuvirtide nei pazienti che ne hanno già fatto uso con lo studio delle resistenze per *env*.

A questo si aggiunge la necessità di raccogliere informazioni più dettagliate sui risultati ottenuti nello scenario sopraindicato e di pianificare per tempo strategie di impiego più versatili che confermino l'utilità di somministrazioni ripetute (*recycling*) di enfuvirtide, magari per periodi di tempo relativamente brevi al fine di migliorare l'aderenza al trattamento.