

QUADERNO

PROBLEMATICHE EMERGENTI DI GESTIONE CLINICA

IN HIV N° 5

NEVIRAPINA E GLI EFFETTI METABOLICI DELLA HAART



- Alterazioni metaboliche in corso di HAART PAG 3
- Nevirapina e metabolismo lipoproteico PAG 6
- Nevirapina e metabolismo glucidico PAG 10
- Strategie di semplificazione nella terapia anti-HIV PAG 11
- Nevirapina: un valido alleato nella HAART PAG 14
- Focus metabolismo lipidico PAG 18

Alterazioni metaboliche in corso di HAART

I cittadini residenti in Italia nel 2006 che ancora vivono con il virus HIV sono tra 110 e 130 mila, con una quota femminile pari al 30-35%.

La maggior parte di questa popolazione è oggi inserita in un programma terapeutico di lunga durata. I pazienti con malattia conclamata sono stimati in 25 mila.

Il numero dei casi di AIDS risulta significativamente in calo da oltre 10 anni, grazie alla diagnosi sempre più precoce e alle terapie (*Min Sal 2006*).

La rivoluzione terapeutica, cominciata nel 1996 con l'introduzione degli inibitori della proteasi e successivamente degli inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa, ha dato inizio all'era della *highly active antiretroviral therapy* (HAART), cioè a una significativa riduzione di nuovi casi di AIDS, di infezioni opportunistiche e di decessi.

Tuttavia, durante il primo trattamento antiretrovirale compaiono frequenti e precoci alterazioni del tessuto adiposo e metabolico-correlate. E' quanto dimostra lo studio LipolCoNa, pubblicato su *Archives of Internal Medicine* (2002;162:2621-2628): rischio di alterazioni del tessuto adiposo maggiore nei pazienti sottoposti a 2 NRTI + un inibitore delle proteasi, rispetto ai pazienti trattati unicamente con NRTI.

Lipodistrofia

I soggetti con infezione da HIV in HAART possono presentare due forme distinte di alterazioni del grasso corporeo: la lipoatrofia e la lipoipertrofia.

Entrambe possono verificarsi isolatamente o contemporaneamente.

La **lipoatrofia** consiste in una perdita del tessuto adiposo sottocutaneo, abitualmente progressiva, con una riduzione di volume dei glutei, un assottigliamento degli arti e una magrezza del volto che inizia nel suo terzo medio, in corrispondenza della guancia, e successivamente si estende alle regioni temporale e mentoniera.

La **lipoipertrofia** si manifesta, talora, come evento rapido; è spesso correlata all'inizio della HAART o a repen-

NEI PAZIENTI IN HAART COMPAIONO FREQUENTI E PRECOCI ALTERAZIONI METABOLICHE E DEL TESSUTO ADIPOSO



tini incrementi ponderali; le prime alterazioni morfologiche si riscontrano a livello mammario (nelle donne), nel volume addominale (*Crix belly* dal nome commerciale dell'indinavir a cui frequentemente si associava); talora si hanno fenomeni di accumulo localizzati in sede sottocutanea come la cosiddetta *gobba di bufalo* (figura 1). Va segnalato che spesso anche le forme lipoatrofiche *pure* evolvono nel tempo verso un progressivo accu-

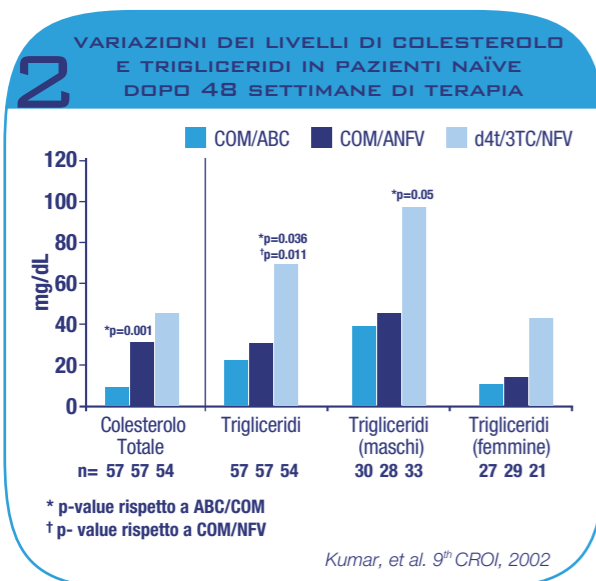
mulo adiposo, però in questo caso l'accumulo è intra-viscerale.

Si sono eseguiti numerosi studi per determinare l'eziopatogenesi della lipodistrofia *HAART-related* e hanno documentato che gli inibitori della proteasi (PI) determinano alterazioni nella crescita e nella funzione degli adipociti. A riguardo, un'ipotesi interessante è che la tossicità degli PI non sia dovuta a un ruolo tossico diretto, quanto piuttosto a un loro effetto sugli elementi regolatori del tessuto adiposo. Mentre, gli analoghi nucleosidici (NRTI) inducono una tossicità mitocondriale per interferenza di questi farmaci con l'enzima mitocondriale polimerasi.

Alterazioni del metabolismo lipidico Dislipidemia

La dislipidemia associata alla HAART è caratterizzata da **ipertrigliceridemia**, **ipercolesterolemia**, riduzione del **colesterolo HDL** (lipoproteina ad alta densità) (Vedi *FOCUS Metabolismo lipidico*); possono più o meno coesistere alterazioni del metabolismo glucidico (figura 2).

Gli inibitori della proteasi (PI) sono stati maggiormente correlati alla presenza di dislipidemia, ma anche altri farmaci antiretrovirali possono indurre alterazioni delle LDL (lipoproteina a bassa densità) e dei trigliceridi. Tra gli inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI) solamente nevirapina fa mantenere un buon rapporto tra il **colesterolo LDL** e il **colesterolo totale** utilizzabile ed è per questo che è stata classificata come farmaco a minor impatto metabolico in assoluto nelle recentissime linee guida della *European AIDS Clinical Society* (EACS).



Rischio cardiovascolare associato alla dislipidemia

La dislipidemia associata al trattamento dell'infezione da HIV si manifesta con modifiche del metabolismo glucidico e lipidico che notoriamente aumentano il rischio di malattia cardiovascolare nella popolazione generale. Questo rischio è stato quindi analizzato nei soggetti con infezione da HIV in HAART: i vari studi retrospettivi e prospettici - che continuano tuttora - suggeriscono che in questa popolazione si possono applicare gli stessi criteri di valutazione del rischio di malattia cardiovascolare applicati nella popolazione generale.

Carta del rischio cardiovascolare

Le malattie cardiovascolari rappresentano ancora la principale causa di morte nel nostro Paese, essendo responsabili del 44% di tutti i decessi. In particolare la cardiopatia ischemica è la prima causa di morte in Italia, seguita dagli incidenti cerebrovascolari.

Chi sopravvive a un attacco cardiaco diventa un malato cronico. La malattia modifica la qualità della vita e comporta notevoli costi economici per la società. In Italia la prevalenza di cittadini affetti da invalidità cardiovascolare è pari al 4,4 per mille (*dati Istat*).

La carta del rischio cardiovascolare è uno strumento semplice e obiettivo per stimare la probabilità di andare incontro a un primo evento cardiovascolare maggiore (infarto del miocardio o ictus) nei 10 anni successivi.

La carta del rischio è stata sviluppata nell'ambito del **Progetto Cuore** dell'Istituto Superiore di Sanità. Lo studio riguarda il follow-up di 17 coorti, arruolate tra la metà degli anni '80 e '90, e seguite longitudinalmente, alcune fino al dicembre 1998, altre fino al dicembre 2002. Delle 17 coorti, 15 avevano arruola-

NEVIRAPINA È STATA
DEFINITA DALLE
REGENTISSIME LINEE
GUIDA EACS COME IL
FARMACO A MINOR
IMPATTO METABOLICO

to persone provenienti dalla popolazione generale, 2 provenienti da popolazioni lavorative. Le coorti avevano in comune la metodologia di raccolta di informazioni e le misure dei fattori di rischio al basale.

Per la valutazione del rischio cardiovascolare sono stati quindi utilizzati i dati provenienti da dodici coorti di popolazione generale: MONICA-Brianza 1, 2 e 3; MONICA-Friuli 1, 2 e 3; Brianza-PAMELA; Friuli-Emostatico; MATISS 83, 87 e 93; Napoli-ATENA.

Conoscendo il valore di sei fattori di rischio indipendenti- sesso, diabete, abitudine al fumo, età, pressione arteriosa sistolica e colesterolemia- si procede al calcolo del rischio, che viene espresso in sei categorie di rischio **Malattia CardioVascolare** (MCV da I a VI). La categoria di rischio MCV indica quante persone su 100 con quelle stesse caratteristiche potrebbero ammalarsi nei 10 anni successivi (figura 3).

Le linee guida del National Cholesterol Educational Programme (NCEP), denominate ATP-III (Adult Treatment Panel- III), identificano le anomalie lipidiche associate a un aumentato rischio di malattia cardiovascolare nella popolazione generale e forniscono raccomandazioni di trattamento. La priorità del trattamento è ridurre il valore del colesterolo LDL al di sotto di valori soglia che dipendono da:

- valori basali di colesterolo HDL
- concomitanza di altri fattori di rischio cardiovascolare o di diabete
- presenza di fattori di rischio modificabili (fumo di sigaretta, ipertensione) e non modificabili (età, sesso, eventi cardiovascolari famigliari).

Si raccomandano trattamenti che comprendono cambiamenti dello stile di vita (dieta, esercizio fisico, riduzione del peso, cessazione del fumo) e interventi farmacologici con agenti ipolipemizzanti. Inoltre, prima di cominciare un trattamento con agenti ipolipemizzanti, la componente del regime di terapia antiretrovirale potenzialmente implicata nell'iperlipidemia dovrebbe essere modificata con farmaci abitualmente di altre classi. In questa prospettiva la maggior parte delle sostituzioni di terapia comprendono la sostituzione degli inibitori della proteasi con NNRTI o NRTI.

Bibliografia

- Wohl DA. *Considering metabolic issues when initiating HIV therapy.* Curr HIV/AIDS Rep. 2007 Aug;4(3):119-25. Review.
- Carr A, et al. *Pathogenesis of HIV-1-protease inhibitor-associated peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia, and insulin resistance.* Lancet. 1998; 351:1881-1883.

LA MAGGIOR PARTE
DELLE MODIFICHE DEI
REGIMI HAART COM-
PRENDE LA SOSTITU-
ZIONE DEGLI INIBITORI
DELLA PROTEASI CON
NNRTI O NRTI

3

LIVELLO DI RISCHIO A 10 ANNI

rischio MCV VI	oltre 30%
rischio MCV V	20% - 30%
rischio MCV IV	15% - 20%
rischio MCV III	10% - 15%
rischio MCV II	5% - 10%
rischio MCV I	meno 5%

Shikuma CM, et al. *Mitochondrial DNA decrease in subcutaneous adipose tissue of HIV infected individuals with peripheral lipodystrophy.* AIDS 2001; 15:1801-9.

Noor MA. *The role of protease inhibitors in the pathogenesis of HIV-associated insulin resistance: cellular mechanisms and clinical implications.* Curr HIV/AIDS Rep. 2007 Aug; 4(3):126-34.

Martinez E, et al. *Reversion of metabolic abnormalities after switching from HIV-1 protease inhibitors to nevirapine.* AIDS. 1999; 13:805-810.

Gatell JM, et al. *One year effects of switching from HIV-1 PIs to nevirapine on metabolic abnormalities.* First International Workshop on Adverse Drug Reactions and Lipodystrophy in HIV; 1999; San Diego, Calif. Abs. 40. Sito web: MinSal - Sito web: ISS

NCEP guidelines. JAMA. 2001 May 16; 285(19):2486-97.

EACS guidelines. <http://www.eacs.eu/guide/index.htm>

Nevirapina e metabolismo lipoproteico

Molti studi epidemiologici hanno dimostrato che il metabolismo lipoproteico, e in particolar modo il livello del colesterolo HDL, è fortemente e inversamente correlato con il rischio di malattia coronarica (CAD) (figura 1).

Le analisi trasversali dei fattori di rischio cardiovascolare in soggetti con infezione da HIV dello studio DAD (Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs) hanno dimostrato che l'uso di terapia antiretrovirale è associato a un profilo lipidico potenzialmente correlato a un aumentato rischio cardiovascolare. La dislipidemia associata alla HAART è un fenomeno complesso che coinvolge una varietà di alterazioni degli epatociti, degli adipociti e delle cellule endoteliali.

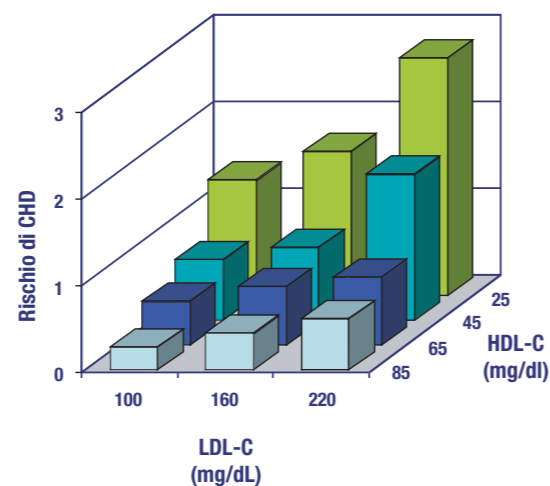
I regimi HAART contenenti gli inibitori della proteasi sono associati a incrementi dei livelli sierici di trigliceridi e di colesterolo LDL, potenzialmente esponendo il paziente a un aumentato rischio per eventi cardiovascolari.

Nel trial clinico Atlantic, è stato studiato il profilo lipidico di quei pazienti naïve in trattamento per almeno 24 settimane. Il disegno dello studio prevedeva il seguente schema di trattamento: pazienti con stavudina e didanosina venivano randomizzati a ricevere nevirapina (NVP), indinavir (IND) o lamivudina (3TC). Nei pazienti trattati con NVP, si sono osservati aumenti importanti dei livelli di colesterolo HDL (49%), apolipoproteina A1 (19%), lipoproteina A1 (38%), e delle dimensioni delle particelle HDL (3%) (figura 2). Incrementi dei livelli di colesterolo LDL si sono osservati sia nei pazienti trattati con NVP sia nei pazienti trattati con indinavir; tuttavia, a questo aumento si è associata una riduzione del 6% del rapporto colesterolo totale/colesterolo-HDL per il braccio NVP, laddove questo rapporto è aumentato dal 25% nel gruppo IDV.

Inoltre, i valori lipidici non sono stati influenzati dai livelli di conta CD4 o dalla viremia: la percentuale di

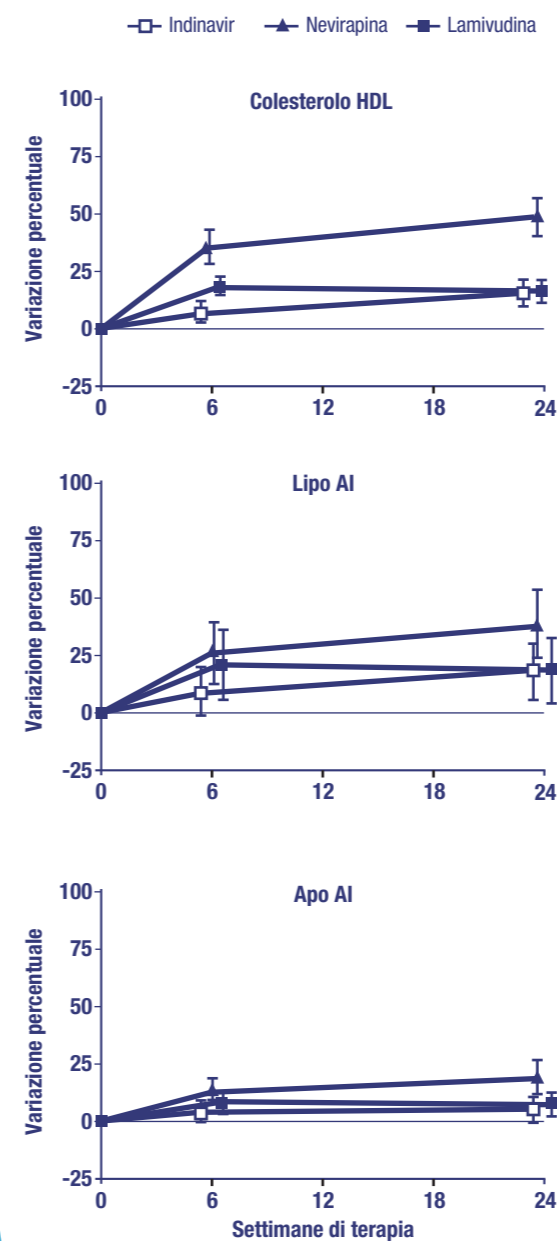
NEI PAZIENTI HIV POSITIVI, LA TERAPIA ARV SI ASSOCIA A UN PROFILO LIPIDICO CORRELABILE A UN AUMENTATO RISCHIO CARDIOVASCOLARE

1 STUDIO FRAMINGHAM: RISCHIO CARDIOVASCOLARE, HDL-C E LDL-C



Gordon et al. Am J Med 1977

2 STUDIO ATLANTIC: VARIAZIONE PERCENTUALE DEI LIVELLI HDL-C, APO-A1 E LIPO A1



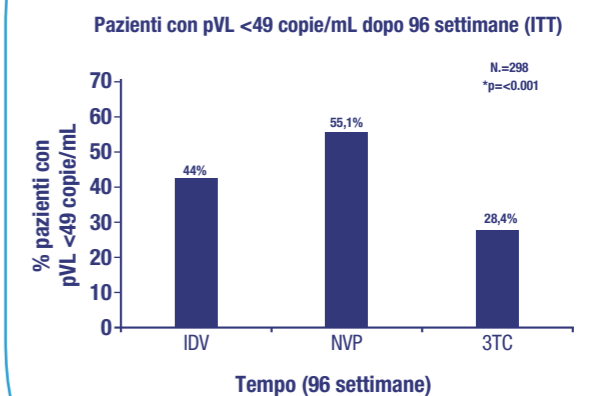
van der Valk et al. AIDS 2001

pazienti con pVL <49 copie/mL era significativamente minore per il braccio 3TC (rispettivamente 44.0% per indinavir, 55.1% per nevirapina, 28.4% per lamivudina; p<0.001) (figura 3).

Analogamente, l'analisi di un sottogruppo di pazienti dello studio 2NN (trial multicentrico in aperto randomizzato con 4 braccia di trattamento NVP OD, NVP BID, EVF e NVP+ EFV), in cui è stato valutato l'effetto dei diversi schemi terapeutici sull'assetto lipidico,

L'IMPIEGO DI NEVIRAPINA DETERMINA L'AUMENTO DI COLESTEROLO HDL, LIPO A1 E APO-A1, INDIPENDENTEMENTE DA CD4 E VIREMIA

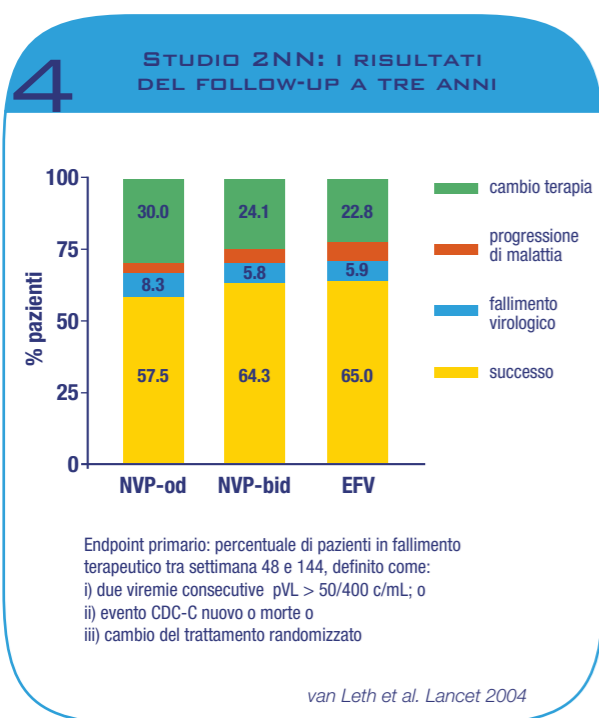
3 STUDIO ATLANTIC: VIREMIA DOPO 96 SETTIMANE DI TRATTAMENTO



van der Valk et al. AIDS 2001

ha dimostrato che l'uso di nevirapina si associa a un maggiore incremento delle HDL (del 37% vs 24% dell'efavirenz) e a una significativa riduzione (8%) del rapporto colesterolo totale/HDL colesterolo (nei pazienti sottoposti a efavirenz il rapporto è aumentato dell'1%). Laddove i risultati di efficacia a 3 anni di monitoraggio dello studio hanno dimostrato una pari efficacia nel trattamento dell'infezione HIV (figura 4): già nell'analisi iniziale intention-to-treat, a 48 settimane, la viremia <50 log10 copie/ml è stata raggiunta rispettivamente nel 70%, 65.4%, 70% e 62.7% dei casi, e l'aumento di CD4 era rispettivamente di 170, 160, 160 e 150.

Infine, lo studio NILE (Nevirapine Intensive Lipid Evaluation) presentato al recente Congresso IAS di Sidney, ha indagato gli effetti e i possibili meccanismi



NEVIRAPINA
 AUMENTA LE HDL
 TRAMITE PRODUZIONE DELLE APO A1, SENZA INIBIRE IL CETP

e a 24 settimane. I risultati mostrano che NVP aumenta i livelli di HDL-C del 19% grazie a un incremento delle apolipoproteine A1 del 14%, senza determinare inibizione del trasporto inverso del colesterolo (CEPT) (figura 5).

In conclusione, le alterazioni metaboliche - aumento del rapporto colesterolo totale/HDL, basse HDL, elevati livelli di lipoproteine e riduzione delle dimensioni delle LDL - indotte dalla HAART possono contribuire a uno stato proaterogenico correlato a un aumentato rischio cardiovascolare. A supporto di ciò, lo studio condotto da **Frietas e coll.** (*European AIDS Conference, 2007 abs. P 9.5/04*), dimostra che lo spessore dell'intima dell'arteria carotidea, un marker surrogato di aterosclerosi, è aumentato significativamente in pazienti sieropositivi con lipodistrofia. Pertanto, i benefici relativi al metabolismo lipidico indotti dalla NVP appaiono ancora più importanti se considerati nell'ambito di un programma volto a ridurre i fattori di rischio CV nell'ottica di una protezione contro futuri eventi vascolari.

Bibliografia

1. van der Valk M et al. Nevirapine-containing antiretroviral therapy in HIV-infected patients results in an anti-atherogenic lipid profile. *AIDS* 2001, 15:2407-2414.
2. Abbott RD et al. High density lipoprotein cholesterol, total cholesterol screening, and myocardial infarction. *The Framingham Study. Arteriosclerosis* 1988, 8:207±211.
3. Wilson PW et al. High density lipoprotein cholesterol and mortality. *The Framingham Heart Study. Arteriosclerosis* 1988, 8:737-741.
4. Assmann G et al. Relation of high-density lipoprotein cholesterol and triglycerides to incidence of

atherosclerotic coronary artery disease (the PROCAM experience). *Prospective Cardiovascular Munster study. Am J Cardiol* 1992, 70:733-737.

5. Frick MH et al. HDL-cholesterol as a risk factor in coronary heart disease. An update of the Helsinki Heart Study. *Drugs* 1990, 40 (suppl 1):7-12.

6. Jacobs DRJ et al. High density lipoprotein cholesterol as a predictor of cardiovascular disease mortality in men and women: the follow-up study of the Lipid Research Clinics Prevalence Study. *Am J Epidemiol* 1990, 131:32±47.

7. Stampfer MJ et al. A prospective study of cholesterol, apolipoproteins, and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 1991, 325:373-381.

8. The Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (DAD) Study Group. Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. *New England Journal of Medicine* 2003; 349:1993-2003.

9. Laurence J. Vascular complications associated with use of HIV protease inhibitors. *Lancet* 1998, 351:1960.

10. Joep lange et al. A Randomized Comparative Trial of First-line Antiretroviral Therapy with Regimens Containing Either Nevirapine, or Efavirenz, Together with Stavudine and Lamivudine. *Three-Year Extended Follow-Up of the 2NN Study. Abstract: WEPEB032.*

11. van Leth F. et al. Comparison of first-line antiretroviral therapy with regimens including nevirapine, efavirenz, or both drugs, plus stavudine and lamivudine: a randomised open-label trial, the 2NN Study. *Lancet* 2004; 363: 1253-63.

12. Sankatsing R. et al. Nevirapine Increases High Density Lipoprotein-cholesterol by Stimulation of Apolipoprotein A-I Synthesis. *Studio NILE. Abstract IAS Sydney* 2007.

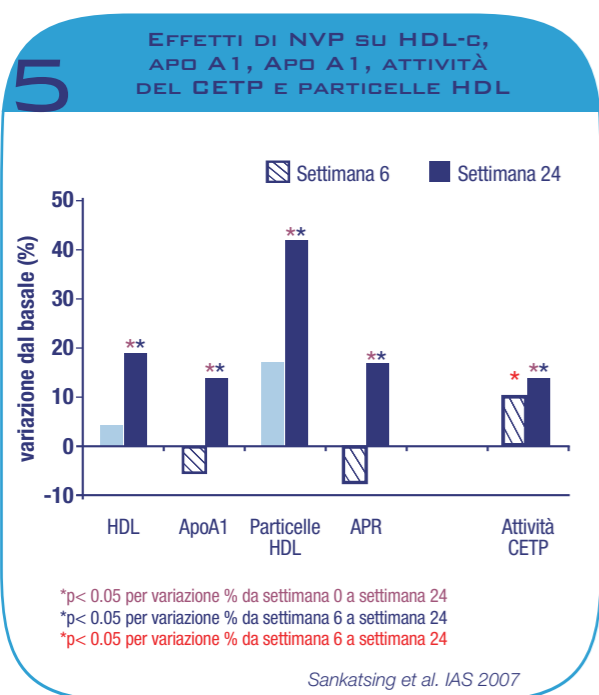
13. Grunfeld C. et al. Lipids, lipoproteins, triglyceride clearance, and cytokines in human immunodeficiency virus infection and the acquired immunodeficiency syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1992; 74:1045-1052.

14. Bonnet F. et al. Increase of atherogenic plasma profile in HIVinfected patients treated with protease inhibitor-containing regimens [letter]. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 2000; 25:199-200.

15. Constans J. et al. Plasma lipids in HIV infected patients: a prospective study in 95 patients. *European Journal of Clinical Investigation* 1994; 24:416-420.

16. Wong NC. Novel therapies to increase apolipoprotein A1 and HDL for the treatment of atherosclerosis. *Curr Opin Investig Drugs*. 2007 Sep; 8(9):718-28. Review.

d'azione di nevirapina sul metabolismo lipidico. Lo studio è stato condotto in aperto a braccio singolo, su 13 pazienti HIV positivi con viremia <50 copie/mL e in trattamento con zidovudina, lamivudina e abacavir per almeno sei mesi. Con l'aggiunta di NVP si è andato a valutare la variazione degli enzimi che regolano il metabolismo del colesterolo HDL (HDL-C) a 6



Nevirapina e metabolismo glucidico

La resistenza insulinica, l'alterata tolleranza glucidica e il diabete mellito sono condizioni cliniche di crescente importanza nella popolazione dei soggetti con infezione da HIV (figura 1).

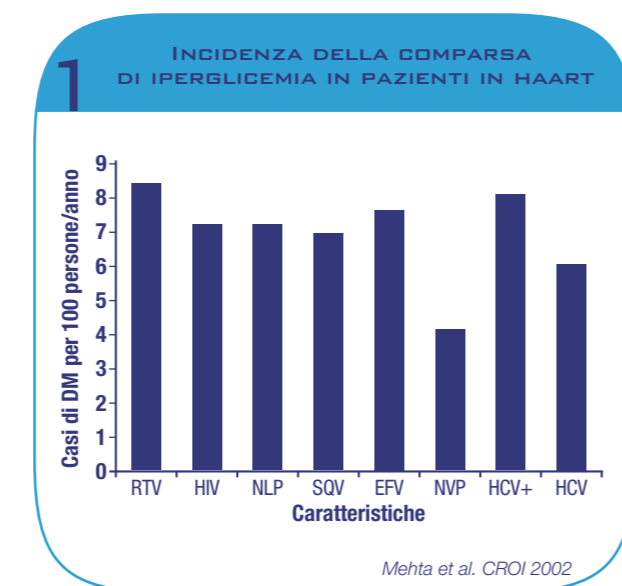
Le cause di resistenza insulinica nella popolazione HIV in trattamento antiretrovirale sono multifattoriali, esattamente come nella popolazione generale. Assieme ai fattori già noti, i farmaci antiretrovirali (in particolare gli inibitori della proteasi) e la lipodistrofia, con particolare riferimento al lipoaccumulo intraviscerale o alla lipoatrofia severa degli arti, contribuiscono allo sviluppo di resistenza insulinica.

La sindrome metabolica è una condizione altamente prevalente nella popolazione HIV. E' caratterizzata dalla contemporanea associazione di diversi fattori di rischio metabolici in uno stesso paziente: dislipidemia, ipertensione arteriosa, intolleranza glucidica, stato pro-trombotico, obesità addominale (BMI >25).

Dall'analisi retrospettiva dello studio DAD (*Data Collection on Adverse Effects of Antiretroviral Drugs*) condotto da De Wit e coll. (8th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection, 2006 Abs. PL 9.5) si dimostra che nevirapina riduce il rischio di diabete mentre gli NRTI lo aumentano (figura 2). Al momento dell'inclusione nello studio, 952 pazienti (2.7%) erano diabetici. Durante i 6 anni di follow-up, 745 pazienti hanno sviluppato una condizione di diabete (glicemia >7.0 mmol/L in 2 consecutive misurazioni), pari a una incidenza di 5.72 casi/1000 persone/anno.

Il rischio di comparsa di diabete aumentava del 6% ogni anno di terapia antiretrovirale, raggiungendo un plateau dopo 3 anni. Durante il periodo di follow-up, l'incidenza di diabete (per 1000 persone/anno) è stata di 4 nei pazienti che non assumevano stavudina e più di 8 in quelli che la assumevano. Anche l'uso di didanosina e zidovudina era associato significativamente a un aumentato rischio di diabete (aumento annuo di circa il 6%).

Nel complesso, gli inibitori delle proteasi non si associa-



2 CORRELAZIONE TRA ESPOSIZIONE AI FARMACI E INCIDENZA DI DIABETE MELLITO

Esposizione cumulativa:	Rischio relativo	95% CI	p-value
Stavudina (per anno)	1,19	1,15-1,24	0,0001
Zidovudina (per anno)	1,06	1,03-1,10	0,0003
Didanosina (per anno)	1,06	1,01-1,11	0,008
Ritonavir (per anno)	0,94	0,89-0,99	0,02
Nevirapina (per anno)	0,89	0,84-0,95	0,0003

De Wit et al. Congress on Drug Therapy 2006

vano a un aumento del rischio di diabete e l'assunzione di ritonavir comportava, addirittura, una diminuzione di tale rischio; mentre l'uso di nevirapina si associava alla maggiore riduzione del rischio di diabete, pari a un decremento annuo dell'11%.

Strategie di semplificazione nella terapia anti-HIV

In molti medici e pazienti è comune il desiderio di passare da regimi terapeutici a base di inibitori delle proteasi (PI) a regimi alternativi comprendenti gli inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTI) e inibitori non-nucleosidici (NNRTI) per evitare le complicanze metaboliche associate all'uso prolungato dei PI (lipodistrofia, lipoatrofia, resistenza all'insulina, iperlipidemia e rischio cardiovascolare ad essa associato, osteopenia) e/o di ridurre gli effetti collaterali associati ai PI e/o di semplificare il trattamento, aumentando così l'aderenza. La semplificazione della terapia antiretrovirale con un NNRTI in sostituzione di un inibitore delle proteasi è ormai strategia comune nel trattamento dei pazienti con infezione da HIV. Spesso il follow-up degli studi finora condotti sull'argomento non va oltre le 82 settimane.

Uno studio presentato da Gil e coll. (ICAAC, 2003 Abs. H - 846) dimostra che lo switch a nevirapina è efficace e sicuro anche a lungo termine ovvero dopo 3 anni di follow-up. Nello studio sono stati inclusi 110 pazienti sieropositivi, con carica virale <200 copie/ml per almeno 3 mesi, sottoposti a switch da PI a nevirapina+2 NRTI per semplificazione della terapia (43%) o a causa di lipodistrofia e iperlipidemia (32.5%) o di alterazione della funzione renale (24.5%). L'efficacia nel mantenere la carica virale <200 copie/ml a 1, 2 e 3 anni è stata rispettivamente del 75.4%, 70% e 61.8% nell'analisi *intention to treat* e del 95.5%, 97.5% e 95.7% nell'analisi *on treatment*. Nel complesso, solo in 9 pazienti (8.9%) è stato osservato un *rebound* della carica virale. L'uso della nevirapina è stato interrotto a causa di effetti collaterali in 16 pazienti (14.5%). Nella maggioranza dei casi (14 su 16), gli effetti collaterali sono comparso entro il primo anno successivo allo switch. A 3 anni, il numero di CD4 è aumentato da 574 a 703/ml e sono diminuiti i livelli di colesterolo (da 306 a 230 mg/dl) e di trigliceridi (da 1390 a 457).

Un altro studio (Simon et al. EACS, 2007 Abs.

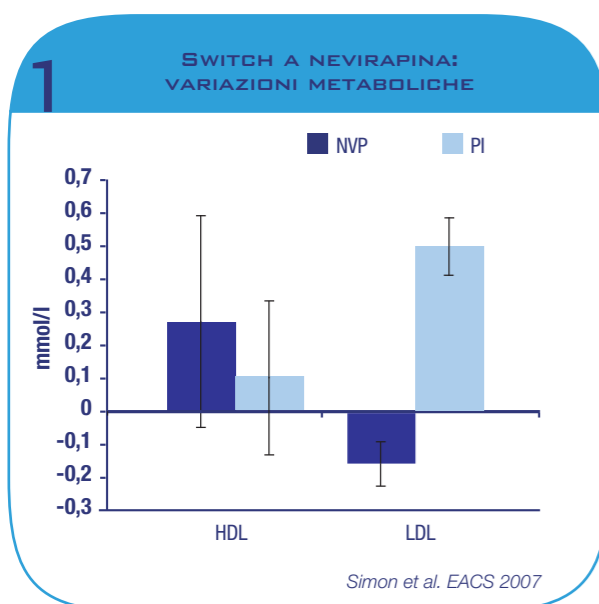
LO SWITCH A NEVIRAPINA È UNA STRATEGIA EFFICACE E SICURA IN GRADO DI DETERMINARE UNA PROLUNGATA RISPOSTA VIRO-IMMUNOLOGICA

P9.2/01) di switch a nevirapina, rispetto al mantenimento degli inibitori delle proteasi, ha incluso 79 pazienti in trattamento con inibitori delle proteasi (PI) che sono stati randomizzati in 2 gruppi:

- continuazione del trattamento a base di PI;
- switch a nevirapina. Le caratteristiche demografiche e cliniche dei 2 gruppi erano simili così come il profilo lipidico e la distribuzione del grasso sottocutaneo.

Alla 48^a settimana, l'efficacia virologica (carica virale <50 copie/ml) è stata mantenuta nel 77% dei pazienti del gruppo 1 e nel 95% di quelli del gruppo 2 (p=0.047). Il colesterolo totale e i trigliceridi sono rimasti stabili nei 2 gruppi. D'altra parte, nel gruppo di nevirapina, rispetto al gruppo dei PI, è stato documentato un maggiore aumento dei livelli di HDL (+0.27± 0.32 vs +0.10 ± 0.23 mmol/l; p=0.0037). Inoltre, i livelli delle LDL sono diminuiti nel gruppo di nevirapina (-0.15 ± 0.98) mentre sono aumentati nel gruppo dei PI (+0.50 ± 0.99; p=0.0066). Non sono state documentate, in nessuno dei due gruppi, differenze significative nella distribuzione del grasso sot-

LO SWITCH DA PI A NEVIRAPINA SI ASSOCIA A ELEVATA PROBABILITÀ DI MANTENERE LA SOPPRESSIONE VIROLOGICA FINO A 3 ANNI CON MIGLIORAMENTO DEL PROFILO METABOLICO



to cutaneo (figura 1).

Lo studio NEFA [10], multicentrico, randomizzato in aperto, è stato condotto in pazienti adulti sieropositivi con viremia <200 copie/mL da almeno 6 mesi, in trattamento con HAART che includeva almeno un inibitore della proteasi e 2 NRTI e che desideravano sostituire il PI. I pazienti venivano randomizzati a nevirapina, efavirenz o abacavir in sostituzione del PI. Lo studio inizialmente di 48 settimane di durata ha portato avanti un follow-up di 3 anni su richiesta dell'EMA.

L'endpoint primario era definito dalla progressione all'AIDS, morte o fallimento virologico (figura 2); mentre gli endpoint secondari erano la conta CD4, l'incidenza degli eventi avversi e il profilo lipidico.

A 36 mesi, la curva di the Kaplan-Meier nell'analisi

intention to treat, mostra che gli endpoint primari sono stati raggiunti nella misura di 33, 46, e 40% rispettivamente con nevirapina, efavirenz e abacavir (*generalized log-rank test*, $P=0.068$). All'analisi COX, l'*hazard ratio* del fallimento è stato di 0.817 [95% intervallo di confidenza (CI) 0.562-1.187] nel braccio nevirapina e di 1.242 (95% CI 0.881-1.749) nel braccio efavirenz vs l'*hazard ratio* di riferimento di 1 di abacavir ($P=0.070$).

Tra i pazienti precedentemente in trattamento con monoterapia o 2 NRTI ($n=238$), il tasso di fallimento virologico nel braccio abacavir è stato del 36% vs l'8% e l'11% rispettivamente nel braccio nevirapina ed efavirenz ($P < 0.001$).

L'incidenza degli eventi avversi, peraltro attesi, che hanno comportato sospensione del trattamento sono stati significativamente minori nel braccio abacavir (9%) rispetto al braccio nevirapina (19%) o al braccio efavirenz (25%; $P=0.005$).

Precedentemente, dati a 24 settimane avevano dimostrato un miglioramento del profilo metabolico con nevirapina: aumento dei livelli di HDL-c con nevirapina del 21% ($P < 0.001$) vs 15% con efavirenz ($P=0.001$); rapporto colesterolo totale/ HDL-c diminuito del 19% con nevirapina ($P < 0.01$) vs il 14% di efavirenz ($P < 0.001$).

Analogamente, Parienti e coll., in un piccolo studio di fase IV (EFV switch a NVP, con follow-up di 56 settimane) hanno dimostrato una riduzione statisticamente significativa nei livelli di LDL-c nel braccio NVP dopo switch da efavirenz, senza incrementi di eventi avversi.

Grazie alla lunga emivita e al raggiungimento di elevate concentrazioni plasmatiche allo steady state, sufficienti ad inibire in vitro il 50% della replicazione di virus wild-type, nevirapina può essere somministrata una volta al giorno. Una recente valutazione dei dati di farmacocinetica, efficacia e sicurezza del dosaggio once-daily di nevirapina, ha permesso di stabilire che lo switch dalla somministrazione del farmaco 2 volte al giorno alla somministrazione giornaliera è una strategia efficace che consente di semplificare i regimi ARV a beneficio di una maggiore aderenza. A riguardo è in corso lo studio NODY, randomizzato in aperto, per valutare in 400 pazienti la validità e la fattibilità di tale strategia di semplificazione. In conclusione, strategie di semplificazione di regimi terapeutici contenenti inibitori della proteasi in pazienti con una risposta virologica sostenuta hanno un'alta probabilità di mantenere la soppressione virologica (con miglioramento anche del profilo metabolico) fino a tre anni di follow-up con nevirapina.

A conferma di ciò, i dati derivanti da una recente meta-analisi - condotta su 6 trial clinici per un totale di 550 pazienti - hanno evidenziato il mantenimento della risposta virologica sia nell'analisi *intention to treat* (81% vs. 78%; 95% Intervallo di confidenza CI: -4% a 10%), sia nell'analisi *on treatment* (91% vs. 89%; 95% CI: -1% a 11%) rispettivamente per il braccio nevirapina vs PI. L'interruzioni del trattamento dovuto a eventi avversi sono stati paragonabili (6.81% vs. 9.00%, rispettivamente), pur riscontrando una maggiore tossicità epatica (grado 3-4) nel braccio NVP ($p=0.002$).

Bibliografia

- Martinez E et al. *Reversion of metabolic abnormalities after switching from HIV-1 protease inhibitors to nevirapine*. AIDS 1999; 13:805-10.
- Dieleman JP et al. *Substituting nevirapine for protease inhibitors because of intolerance*. AIDS 1999;13: 1423-4.
- Barreiro P et al. *Risks and benefits of replacing protease inhibitors by nevirapine in HIV-infected subjects under long-term successful triple combination therapy*. AIDS 2000;14:807-12.
- Raffi F et al. *Substitution of a nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor for a protease inhibitor in the treatment of patients with undetectable plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA*. Clin Infect Dis 2000;31:1274-8.
- Ruiz L et al. *Antiretroviral treatment simplification with nevirapine in protease inhibitor-experienced patients with HIV-associated lipodystrophy: 1-year prospective follow-up of a multicenter, randomized, controlled study*. J Acquir Immune Defic Syndr 2001;27:229-36.
- Negredo E et al. *Virological, immunological, and clinical impact of switching from protease inhibitors to nevirapine or to efavirenz in patients with human immunodeficiency virus and long-lasting viral suppression*. Clin Infect Dis 2002; 34:504-10.
- Martinez E et al. *NEFA: Three-year follow-up of protease inhibitor-based regimen simplification in HIV-infected patients*. AIDS: Volume 21(3) 30 January 2007 p 367-369.
- Fisac C et al. *Metabolic benefits, 24 months after replacing a protease inhibitor with abacavir, efavirenz*

2 RISULTATI DELLO STUDIO NEFA

	Nevirapina (n=155)	Efavirenz (n=156)	Abacavir (n=149)
Morte	1	4	2
Progressione a AIDS	0	1	2
Fallimento virologico durante terapia con PI dopo lo switch	10	11	29
Persi al follow-up	6	7	1
Switch senza fallimento virologico	8	12	9
	26	37	17

GRAZIE AL FAVOREVOLE PROFILO FARMACOCINETICO NEVIRAPINA PUÒ ESSERE SOMMINISTRATA ANCHE UNA SOLA VOLTA AL GIORNO

or nevirapine, NEFA Study. AIDS: Volume 19(9) 10 June 2005

12. Jean-Jacques Parienti et al. *Efavirenz to Nevirapine Switch in HIV-1-Infected Patients with Dyslipidemia: A Randomized, Controlled Study* HIV/AIDS CID 2007:45 (15 July)

13. Clotet B. *Once-daily dosing of nevirapine in HAART*. J. Antimicrob Chemother 2007 in <http://jac.oxfordjournals.org>

14. Javier Ena. *Efficacy and Safety of Protease Inhibitor Replacement for Nevirapine In Patients with High CD4 Lymphocyte Cell Counts: A Systematic Review* Abstract # 462.

Nevirapina: un valido alleato nella HAART

Nevirapina (NVP) è indicata come parte della terapia di associazione nel trattamento antivirale di pazienti infetti da virus HIV-1 con immunodeficienza avanzata o progressiva. La dose raccomandata è di una compressa da 200 mg al giorno per i primi 14 giorni (questa fase di induzione è necessaria in quanto è stato dimostrato che così si riduce la frequenza delle eruzioni cutanee) e in seguito di una compressa da 200 mg due volte al giorno (BID), in combinazione con almeno due farmaci antiretrovirali non utilizzati in precedenza dal paziente.

Nevirapina è un inibitore non nucleosidico della transcriptasi inversa (NNRTI) del virus HIV-1, e si lega direttamente alla transcriptasi inversa e blocca l'attività della DNA-polimerasi RNA dipendente e DNA dipendente distruggendo il sito catalitico dell'enzima (figura 1).

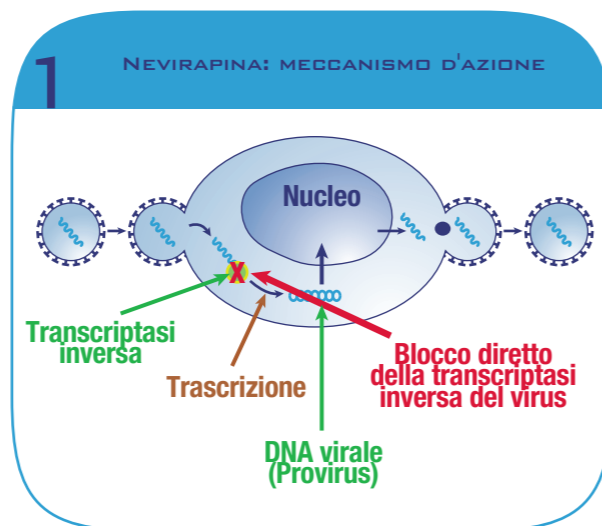
La molecola viene rapidamente assorbita dopo la somministrazione orale, in quanto ha una ottima biodisponibilità (>90%) con emivita serica di circa 25-30 ore (figura 2); ha una buona diffusione nel liquido cerebrospinale e nel liquido seminale. L'eliminazione è prevalentemente renale (80%).

Le caratteristiche farmacocinetiche [lunga emivita e alte concentrazioni seriche allo *steady state* (IC50)] (figura 3), unitamente alle strategie di semplificazione impiegate nel tentativo di aumentare l'aderenza terapeutica, hanno suggerito l'opportunità di un dosaggio *once daily* (OD). Allo stato attuale delle conoscenze, per evitare un aumento di rischio di epatotossicità si suggerisce una strategia di *down-scaling*, cioè facendo seguire la somministrazione una volta al dì dopo diversi mesi di BID. Studi in tal senso sono in atto.

I risultati di uno studio clinico (ACTG 241) hanno consentito la valutazione della terapia con tripla combinazione: nevirapina, zidovudina e didanosina verso zidovudina e didanosina in 398 pazienti infettati da HIV-1 (valori medi basali: 153 cellule

CD4+/mm³, RNA virale plasmatico: 4,59 log₁₀ copie/ml) che avevano ricevuto per almeno 6 mesi un analogo nucleosidico prima dell'ammissione allo studio (mediana 115 settimane). Questo studio,

NEVIRAPINA È INDICATA NEL TRATTAMENTO DI ASSOCIAZIONE ARV DEI PAZIENTI HIV POSITIVI CON IMMUNODEFICIENZA AVANZATA O PROGRESSIVA



2

FARMACOCINETICA DI NEVIRAPINA

Parametro	400 mg QD	200 mg BID	P-value
AUC _{0-24h} (h·µg/mL)	101.8 (92.6-145.3)	109.0 (96.0-143.5)	0.60
C _{max} (µg/mL)	6.69 (5.95-8.64)	5.74 (5.00-7.44)	0.03
C _{min} (µg/mL)	2.88 (2.33-4.09)	3,3 (3.20-5.08)	<0.01
T _{max} (h)	1.54 (1.03-2.40)	2.01 (1.47-3.14)	0.08
t _{1/2} (h)	21.5 (15.0-32.8)	15.8 (13.1-24.5)	0.77
Cl/F (L/h)	3,93 (2.76-4.32)	3,67 (2.80-4.21)	0.63
V/F (L)	116.5 (88.5-161.8)	82.5 (70.5-103.9)	0.73

Cooper e van Heeswijk, HIV Medicine, 2007

condotto su pazienti pre-trattati (*treatment experienced*), ha mostrato un significativo miglioramento, sia nella conta dell'RNA virale che in quella delle cellule CD4+, del gruppo trattato con la tripla combinazione rispetto al gruppo trattato con la doppia combinazione per un anno.

Lo studio INCAS, condotto in 151 pazienti naive HIV-1 positivi, con conta delle cellule CD4+ pari a 200-600 cellule/mm³ (media 376 cellule/mm³) e concentrazione plasmatica media al basale di 4,41 log₁₀ copie/ml (25.704 copie/ml), ha confrontato una tripla terapia con nevirapina, zidovudina e didanosina con una duplice combinazione con zidovudina + didanosina o nevirapina + zidovudina, documentando una risposta duratura, per almeno un anno, nel gruppo sottoposto a triplice terapia.

In tre studi è stata valutata l'efficacia di nevirapina nel prevenire la trasmissione materno-fetale, dimostrando una riduzione della probabilità di essere infettati dal virus HIV durante la nascita o l'allattamento rispetto a zidovudina (AZT). Protezione mantenuta a distanza di 18 mesi con il 15,7% dei neonati infetti da HIV contro il 25,8% dei neonati trattati con AZT.

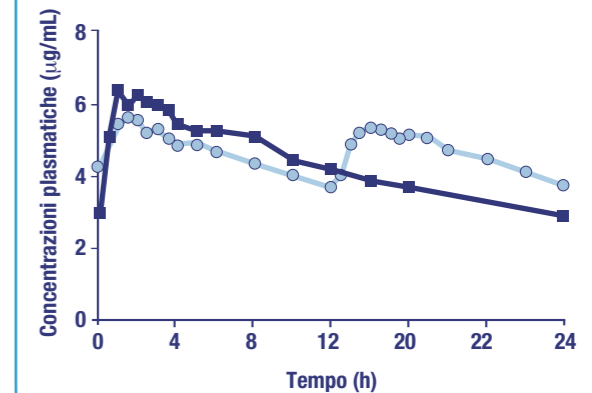
Gli eventi avversi correlati e più frequentemente riportati in tutti gli studi clinici sono stati: eruzione cutanea, nausea, debolezza, febbre, cefalea, vomito, diarrea, dolore addominale, mialgia.

Le prime 18 settimane di terapia con nevirapina sono un periodo critico che richiede un attento monitoraggio dei pazienti al fine di evidenziare la potenziale insorgenza di reazioni cutanee o di tossicità epatica. In quest'ultimo caso, nel braccio NVP OD dello studio 2NN, erano stati inizialmente riscontrati un'elevazione dei valori epatici di laboratorio (AsymHAEs) e un aumento di eventi avversi epatici sintomatici (SymHAEs) significativamente maggiore rispetto al braccio NPV BID e a efavirenz. Tuttavia, l'analisi supplementare ha dimostrato che il fenomeno era ristret-

IL FAVOREVOLE PROFILO FARMACOCINETICO SUGGERISCE L'UTILIZZO ONCE-DAILY NELLE STRATEGIE DI SEMPLIFICAZIONE

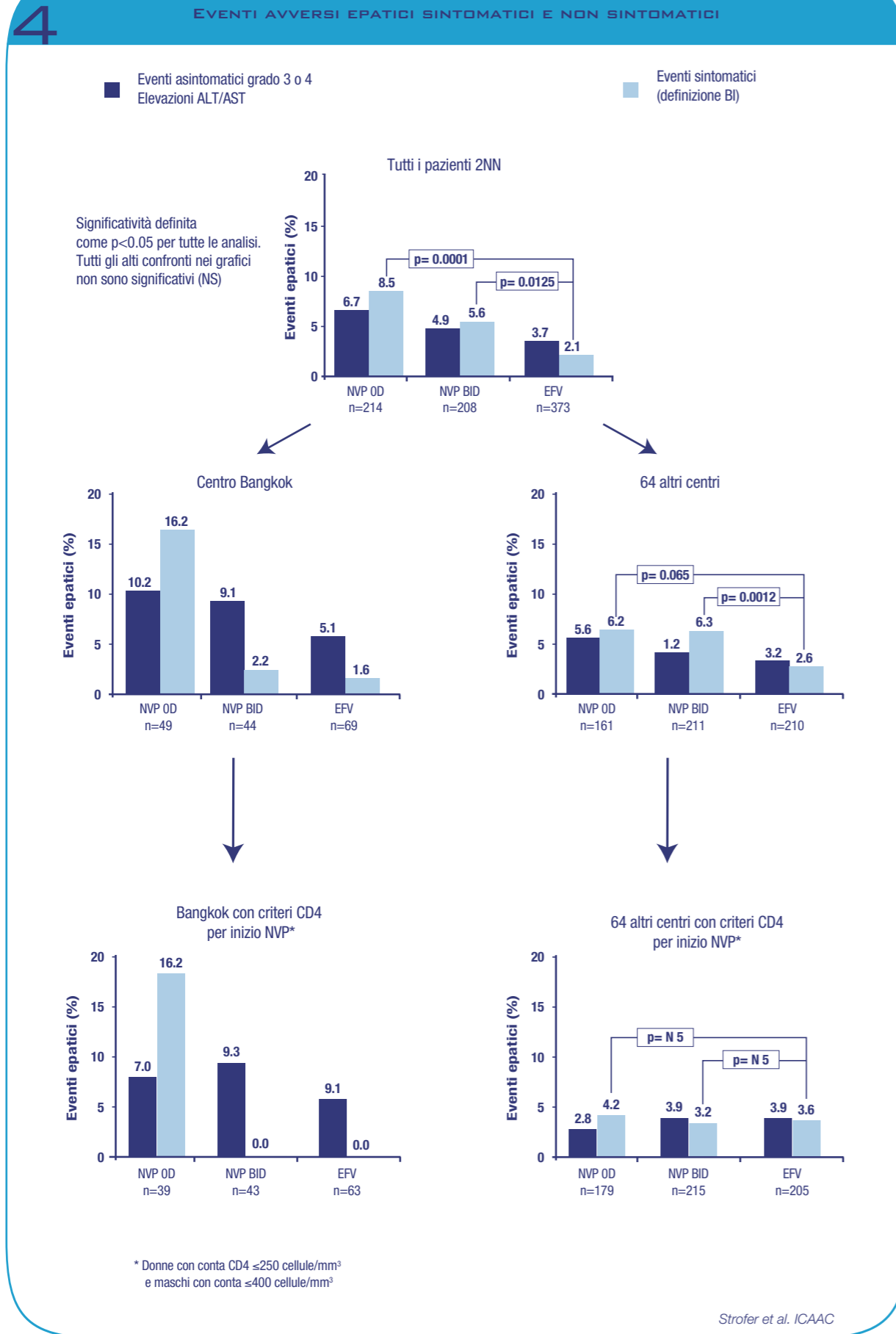
3

NEVIRAPINA: CONCENTRAZIONI MEDIE PLASMATICHE



Cooper e van Heeswijk, HIV Medicine, 2007

LE PRIME SETTIMANE DI TERAPIA RICHIEDONO UNO STRETTO MONITORAGGIO VISTO IL POTENZIALE RISCHIO DI REAZIONI CUTANEE O TOSSICITÀ EPATICA



NONOSTANTE IL RISCHIO EPATOTOSSICO SIA BASSO, NEVIRAPINA DEVE ESSERE SOMMINISTRATA CON CAUTELA NEI PAZIENTI CON EPATOPATIA

to principalmente a un centro (Bangkok) dello studio che aveva contribuito 162 soggetti - su un totale di 967 soggetti randomizzati - al braccio NVP OD. L'esclusione di questi soggetti dall'analisi - corretta per i seguenti valori: donne con conte CD4+ ≤ 250 cellule/mm³ e uomini con CD4+ ≤ 400 cells/mm³ - ha dimostrato la non significatività della frequenza degli eventi avversi epatici tra i vari trattamenti (figura 4). Recentemente, Maggiolo e coll. hanno valutato i motivi di interruzione dei regimi HAART contenenti nevirapina in una grande coorte di pazienti sieropositivi (N=583). Il mantenimento della terapia era correlato con lo status del paziente e con il dosaggio (BID). I motivi più frequenti per interrompere il trattamento sono stati: insorgenza di resistenza (17.5%); ridotta tollerabilità (16.3%); decisione del paziente (14%);

drug-holiday (13.8%); tossicità epatica (3.9%). Gli autori concludono che nevirapina, soprattutto quando usata in schemi di semplificazione, permette di prolungare l'utilizzo della HAART per un periodo di tempo esteso. Il rischio di epatotossicità è basso, tuttavia il farmaco va somministrato con cautela in pazienti coinfecti con epatite C o con funzione epatica alterata. Riguardo alla resistenza a nevirapina, in tutti gli isolati di cui è stata analizzata la sequenza è stata riscontrata almeno una mutazione associata alla resistenza; le alterazioni singole più comuni sono state la K103N e la Y181C.

Bibliografia

1. SmPC nevirapina.
2. Cooper CL and van Heeswijk RPG. *Once-daily nevirapine dosing: a pharmacokinetics, efficacy and safety review*. HIV Medicine (2007), 8, 1-7
3. van Leth F, et al. *Comparison of first-line antiretroviral therapy with regimens including nevirapine, efavirenz, or both drugs, plus stavudine and lamivudine: a randomised open-label trial, the 2NN Study*. Lancet 2004; 363: 1253-63.
4. Storfer S et al. *Analysis of Hepatic Events Within the 2NN Study: Controlling for Geographic Region and CD4+ Cell Count at Initiation of Nevirapine Therapy*. Abstract LB-13 45th ICAAC 2005.
5. Maggiolo Franco et al. *Reasons for discontinuation of nevirapine-containing HAART: results from an unselected population of a large clinical cohort*. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 2007 59(3):569-572

Focus metabolismo lipidico

I lipidi

I lipidi sono rappresentati da: trigliceridi (TG), colesterolo, esteri del colesterolo, fosfolipi. I TG costituiscono la principale causa di accumulo degli acidi grassi e sono altresì la maggior riserva energetica nei mammiferi. Il colesterolo è un componente delle membrane biologiche e si inserisce nel doppio strato fosfolipidico; è precursore dei sali biliari e di tutti gli ormoni steroidei, inclusa la Vitamina D; si può trovare nell'organismo in forma libera o esterificata con acido grasso. I **fosfolipidi** sono esteri del glicerolo con due molecole di acido grasso e una molecola di acido fosforico, con proprietà anfotere: è formata da una estremità idrofobica e una idrofila costituita dal gruppo fosforico.

Le lipoproteine

Le lipoproteine sono dei complessi globulari di elevato peso molecolare che hanno il compito di trasportare attraverso i fluidi corporei i lipidi che, essendo privi di cariche elettriche (non polari), non sarebbero altrimenti miscibili nel plasma. Le lipoproteine sono costituite da un *core* che contiene TG e colesterolo, e da un rivestimento esterno costituito da fosfolipidi e colesterolo. Inoltre vi sono delle apolipoproteine costituite da una parte idrofobica che si addentra nel nucleo della lipoproteina, e da una parte idrofila che è a contatto con l'ambiente acquoso esterno e ha funzioni di: 1) stabilizzazione della molecola lipoproteica; 2) cofattore di importanti enzimi; 3) ligante per gli specifici recettori cellulari delle varie lipoproteine.

Si distinguono le seguenti classi:

- VLDL = **very low density lipoprotein**, cioè lipoproteine a bassissima densità, ricche in lipidi
- LDL = **low density lipoprotein** o lipoproteine a bassa densità
- IDL = **intermediate density lipoprotein** o lipoproteine a densità intermedia
- HDL = **high density lipoprotein**, cioè lipoproteine ad alta densità, ricche di proteine e deputate al trasporto del colesterolo.

Chilomicroni

I grassi alimentari vengono digeriti dalla lipasi pancreatica dando origine ad acidi grassi, monogliceridi, lisolecitine e colesterolo libero. Assorbiti a livello intestinale, vengono riesterificati con gli acidi grassi per dare

origine a trigliceridi, colesterolo e esteri del colesterolo. I trigliceridi (TG) + esteri di colesterolo vengono rivestiti dalle apoproteine B48 e A I, II e IV + fosfolipidi: formano così la struttura dei chilomicroni, miscibili nel plasma. Nel circolo linfatico ed ematico i chilomicroni si arricchiscono delle Apo-E, Apo-C I, II, III cedute dalle HDL. Sul versante endoteliale dei capillari di molti tessuti e specialmente del tessuto adiposo è presente un enzima, la **lipoproteinlipasi**, sensibile e attivata dall'insulina. L'enzima si lega alle APO-CII e idrolizza i TG che compongono il *core* dei chilomicroni; ciò consente l'ingresso degli FFA (acidi grassi liberi) nel tessuto adiposo.

Una volta rimossi i TG rimangono le Apo-C, A e i fosfolipidi che vengono tutti trasferiti sulle HDL; a questo punto residuano particelle di colesterolo dette *remnant* o resti dei chilomicroni, che contengono la Apo-B48 + Apo-E, e si legano alla superficie dell'epatocita che tramite il recettore E lega la apoproteina E.

VLDL

La principale sede di neosintesi endogena dei grassi è il fegato che converte in TG gli FFA (acidi grassi liberi) veicolati nel plasma dall'albumina, e quelli da esso sintetizzati a partire da precursori diversi. Il fegato immagazzina nei grassi l'energia dei substrati non lipidici e li trasferisce al tessuto adiposo affinché li conservi. Si rende necessario un sistema di trasporto dei lipidi di origine epatica dato dalle VLDL (**lipoproteine a bassissima densità**), simili ai chilomicroni. Nella regolazione del processo di secrezione delle VLDL è implicata una Apo-B, denominata B100 + nel mantello Apo-E, Apo-C; una volta in circolo le VLDL ricevono dalle HDL una quota di Apo-C + colesterolo esterificato con ac. grasso insaturo che proviene dai tessuti (**trasporto inverso del colesterolo - CETP**). Il CETP (proteina di trasferimento degli esteri del colesterolo) è un enzima che trasferisce il colesterolo esterificato dalle HDL mature alle VLDL, alle IDL e alle LDL, per poi essere internalizzato nel fegato attraverso il recettore delle LDL.

Gli esteri del colesterolo respinti dall'ambiente acquoso che circonda la lipoproteina vanno a concentrarsi nel nucleo della molecola. In tal modo le VLDL sono più ricche in colesterolo rispetto ai chilomicroni. Su di esse agisce la LPL-asi che provvede alla rimozione dei TG; ne residuano i *remnant* delle VLDL che contengo-

no Apo-B100 e Apo-E e sono riconosciute dal recettore B100-E degli epatociti, per cui le lipoproteine più grandi sono captate dal fegato e le più piccole si trasformano in LDL che sono ricche in colesterolo, perdono le Apo-E cedendole alle HDL, e trasportano il colesterolo a tutte le cellule dell'organismo.

Metabolismo del colesterolo

Le LDL (**lipoproteine a bassa densità**) sono piccole e possono attraversare l'endotelio vascolare e depositarsi nei tessuti. Il loro ruolo è quello di cedere il colesterolo alle cellule per la sintesi delle membrane, e nel caso dei tessuti specializzati - gonadi, surrene e pelle - per la sintesi degli ormoni steroidei. Le LDL entrano nelle cellule con diverse modalità:

- 1) attraverso un recettore detto B100-E, che lega anche i resti dei chilomicroni e delle VLDL. In seguito all'interazione il complesso LDL+ recettore viene internalizzato per endocitosi e l'estere di colesterolo si fonde con i lisosomi e viene idrolizzato da una lipasi acida lisosomiale;
- 2) attivazione dell'acil-CoA-colesterolo-acil-transferasi (ACAT) che esterifica il colesterolo con un acido grasso e questo si conserva all'interno delle cellule dell'organismo;
- 3) esiste una via *scavenger* o spazzino, che permette la penetrazione diretta del colesterolo dentro le cellule, e che è implicata nel processo di formazione delle placche ateromasiche.

Nell'uomo il colesterolo immesso in circolo dall'inte-

stino (chilomicroni) e dal fegato (VLDL) supera le richieste per la produzione degli ormoni steroidei, per cui una buona parte del colesterolo viene ricondotta al fegato e da qui passa alla bile: **trasporto inverso del colesterolo**. Ciò è possibile grazie alle HDL, secrete dall'intestino e dal fegato. La presenza di un enzima - la **Lecitina Colesterolo Acil Transferasi (LCAT)**, insieme al suo coenzima, il cofattore Apo-AI - consente il trasporto di un acido grasso dalla lecitina al colesterolo per l'esterificazione. L'APO-I è necessaria anche alla produzione di HDL. Le HDL diffondono facilmente nell'interstizio tissutale e vengono a contatto con le cellule dell'intero organismo.

Esiste una correlazione inversa tra concentrazione plasmatica di HDL ed incidenza di cardiopatia ischemica (CAD). L'ateroprotezione indotta dalle HDL potrebbe derivare dalla capacità di queste lipoproteine di promuovere il trasporto inverso del colesterolo e di mantenere l'integrità e la corretta funzionalità delle cellule endoteliali della parete arteriosa.

La nevirapina nello studio NILE ha mostrato di aumentare sia le Apo-AI, sia le HDL promuovendo la produzione delle Apo-AI e senza determinare un'inibizione del catabolismo delle HDL (inibizione del CETP).

Tratto da "Biochimica in medicina clinica". William J. Marshall, Stephen K. Bangert Capitolo, 35. McGraw-Hill

