

QUADERNO IN^{N°}2 HIV

PROBLEMATICHE EMERGENTI DI GESTIONE CLINICA

LOPINAVIR/R: FLESSIBILITÀ DI IMPIEGO NEI PAZIENTI IN TERAPIA ANTIRETROVIRALE



A cura di
Adriano Lazzarin
Università Vita-Salute
San Raffaele, Milano

Lopinavir/r: flessibilità di impiego nei pazienti in terapia antiretrovirale

PROF. ADRIANO LAZZARIN
UNIVERSITÀ VITA-SALUTE SAN RAFFAELE, MILANO

In uno scenario in cui la cura dell'AIDS si caratterizza per il continuo rinnovamento dell'armamentario terapeutico, per la notevole quantità di dati forniti dalla letteratura sugli outcome della terapia antiretrovirale di combinazione (cART) e per il radicale miglioramento della qualità dei risultati ottenuti, il management del paziente sieropositivo va impostato con maggiore flessibilità rispetto al passato, in primo luogo dando degli obiettivi alle finalità del trattamento sempre più ambiziosi (figura 1).

Usciti dall'emergenza imposta dalla drammaticità dell'epidemia dell'AIDS, il trattamento del paziente sieropositivo va oggi definito tenendo maggiormente conto delle tre principali variabili che determinano il successo o meno di una cART: 1) la

IL TRATTAMENTO ANTIRETROVIRALE VA OGGI IMPOSTATO CON UNA FLESSIBILITÀ MAGGIORE RISPETTO AL PASSATO SULLA BASE DEI SEMPRE MIGLIORI RISULTATI OTTENUTI



capacità replicativa del virus: 2) le peculiarità dei regimi di terapia impiegati e 3) le caratteristiche dell'ospite.

La valutazione di tutti e tre i fattori sopra indicati deve determinare la scelta degli schemi di trattamento da consigliare ad ogni paziente e, caso per caso, vanno più o meno considerati prioritari i presupposti teorici in base ai quali deve essere imposta una cART al fine di ottimizzarla. In particolare:

- Mantenere il più a lungo possibile lo schema terapeutico
- Impostare se necessario un approccio "flessibile"
- Impostare il cambio terapeutico sulla base della risposta e della tollerabilità
- Puntare sulla terapia antiretrovirale personalizzata.

Personalizzare il trattamento

Il principio della personalizzazione della cura del paziente sieropositivo e le numerose possibilità di combinazione offerte da più di 20 farmaci attualmente in commercio non deve indurre, però, nella

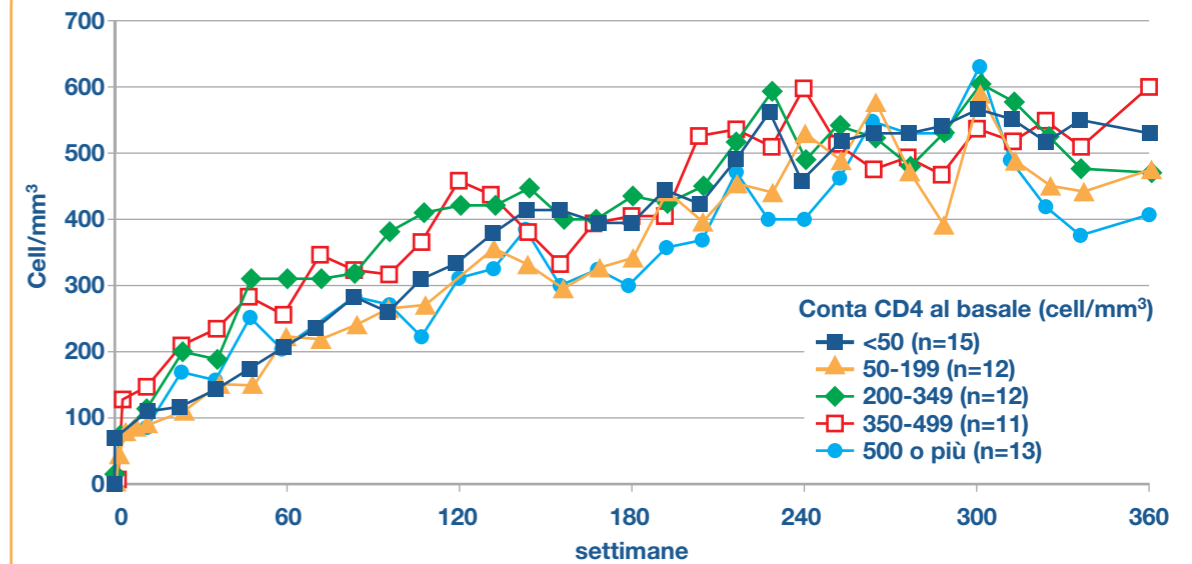
tentazione di cambiare senza un giustificato motivo o un programma ben definito il trattamento antiretrovirale in essere perchè ancora oggi le incognite sulla tollerabilità dei singoli farmaci, sugli effetti collaterali a lungo termine e sulle interazioni farmacologiche sono un reale problema in buona parte non risolto.

Il *long-life treatment*, necessario per controllare

LA MAGGIOR ADATTABILITÀ DELLA TERAPIA ALLE SITUAZIONI CLINICHE È LEGATA ALLA VARIABILITÀ DELLA RISPOSTA INDIVIDUALE E ALLA NECESSITÀ DI PERSONALIZZAZIONE DELLO SCHEMA FARMACOLOGICO

3

STUDIO M97-720: VARIAZIONE MEDIA DELLA CONTA CD4: STRATIFICAZIONE RISPETTO AL BASALE

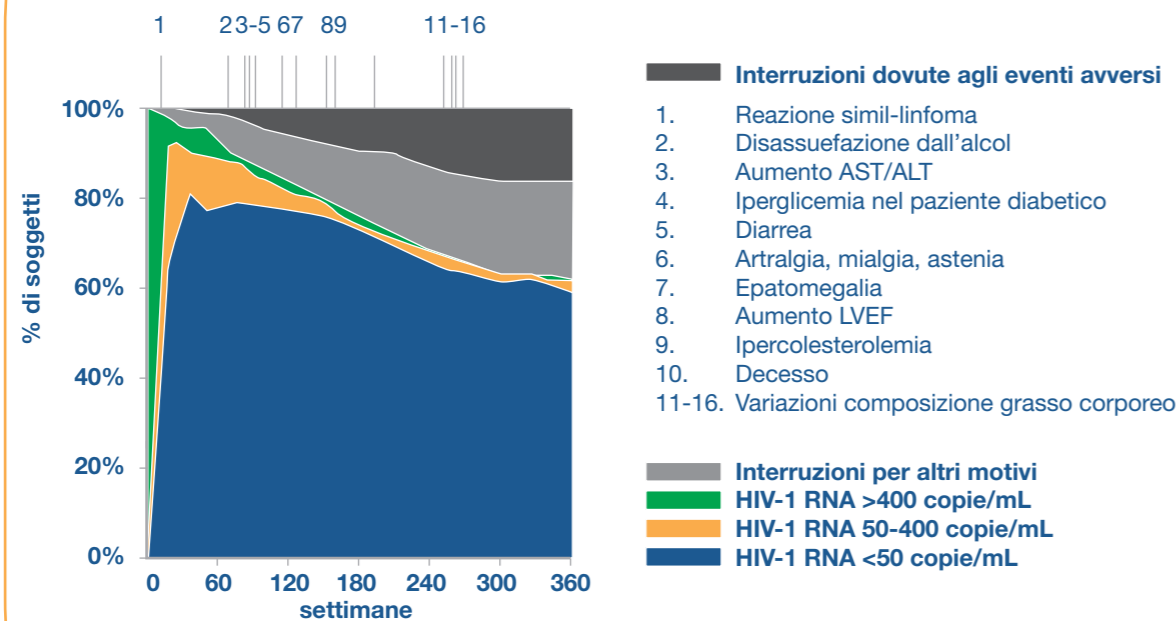


Il recupero immunologico dei CD4+ rimane costante, indipendentemente dai livelli al basale, con un incremento medio tra 410-556 cellule/mm³

Murphy RL et al., HIV Clin Trials 2008;9(1):1-10

2

STUDIO M97-720: RISPOSTA VIROLOGICA E INTERRUZIONI ALLA SETTIMANA 360 (7 ANNI)



Il 95% (OT analysis) dei soggetti alla 360° settimana ha una viremia <50 copie/mL

Murphy RL et al., HIV Clin Trials 2008;9(1):1-10

l'infezione da HIV, può essere diviso in almeno quattro principali "periodi" (terapia di prima linea, terapia di mantenimento, linee successive di trattamento dopo il primo fallimento e terapia di salvataggio) che devono essere affrontati e risolti con modalità, razionale e farmaci diversi.

Flessibilità terapeutica

Sulla base di questo presupposto e considerando la variabilità della risposta individuale al trattamento, risultato della combinazione di tre delle principali variabili (aderenza, tollerabilità ed efficacia), poter disporre di una classe di farmaci o di un farmaco che può essere adattato alle varie situazioni ricordate, grazie alla sua flessibilità, può risultare di grande utilità.

La *fixed dose combination* di lopinavir/ritonavir al momento è l'esempio più documentato di flessibilità terapeutica di cui disponiamo.

La scelta di un terzo farmaco, rappresentato da un PI con il *boosting*, nel paziente *naive*, è conseguente alla valutazione delle possibili *performance* che si potranno ottenere nel lungo periodo in ogni singolo caso, trattato in base ai diversi fattori che potranno

L'EFFICACIA VIRO-IMMUNOLOGICA DELLO SCHEMA A 3 FARMACI CON LOPINAVIR/R SI MANTIENE A LUNGO TERMINE IN ASSENZA DI SVILUPPO DI RESISTENZE ANCHE IN PAZIENTI CON BASSE CONTE DI CD4 E ALTE VIREMIE BASALI

influire sul successo terapeutico; tra questi: il rapido decadimento della carica virale, lo sviluppo di eventi avversi gravi nel breve e nel lungo termine, l'efficacia viro-immunologica e la sua durata, la maneggevolezza dello schema farmacologico, il possibile risparmio di classi, l'impatto nelle popolazioni "speciali".

A tal fine oggi, a differenza di qualche anno fa, disponiamo di dati in grado di motivare la scelta non solo in base a presupposti teorici.

Efficacia viro-immunologica a lungo termine

Lo studio M97-720 (1) dimostra l'efficacia viro-immunologica a lungo termine (7 anni) del trattamento con lopinavir/r in combinazione con due analoghi nucleosidici (lopinavir/r SGC 3 capsule due volte al giorno in associazione con stavudina e lamivudina anch'essi BID) (figure 2, 3). In questo studio, con il più lungo follow up controllato di terapia antiretrovirale in pazienti naive di cui disponiamo, alla conferma dell'efficacia viro-immunologica (nell'OT analysis il 95% dei soggetti ha una viremia < 50 copie alla 360ª settimana di terapia), si è accompagnato un importante dato sull'assenza di sviluppo di resistenze a lopinavir/r. Nel corso della terapia, infatti, anche in presenza di rebound virologico, non si è osservato lo sviluppo di resistenze agli inibitori della proteasi; i pazienti con rebound virologico generalmente hanno ottenuto la ri-soppressione virologica senza dover cambiare lo schema farmacologico, come se gli episodi di rebound fossero legati soprattutto a fattori individuali, come la ridotta adesione. Questo schema di trattamento ha dato risultati notevoli in termini di efficacia a lungo termine anche in pazienti che hanno iniziato la terapia con CD4 <50 cell/mL. L'andamento della risposta immunologica

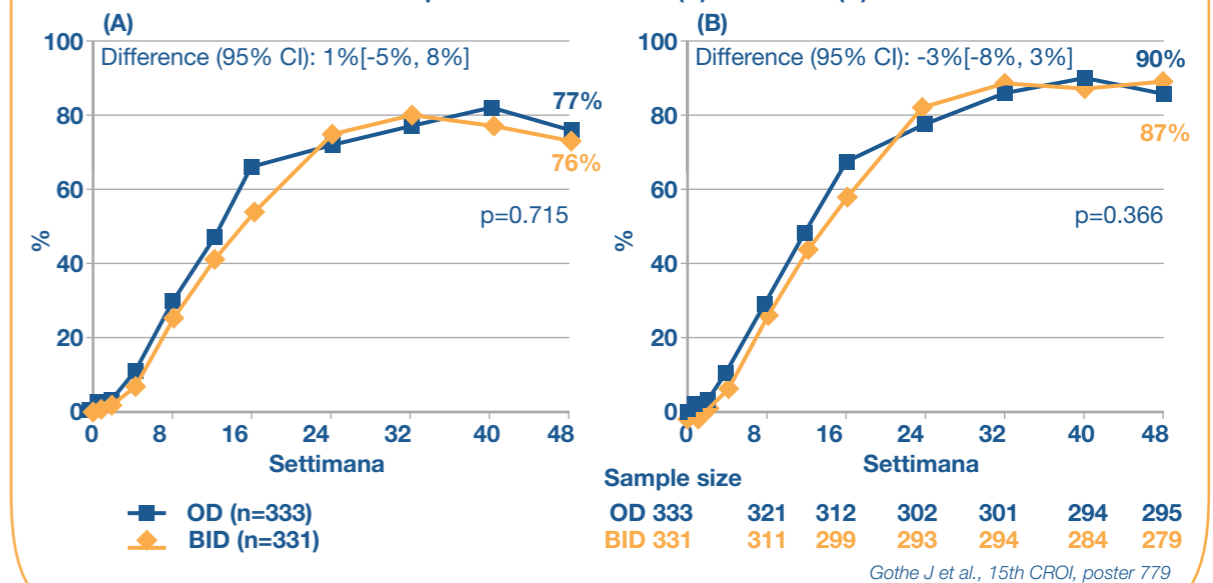
ha mostrato che il recupero dei CD4 è stato importante nel corso di tutto lo studio, e costante, indipendentemente dai livelli al basale, con un incremento medio tra 410-556 cellule/mm³. Risultato forse naturalmente migliorabile al giorno d'oggi con la nuova formulazione lopinavir/r compresse rivestite (2+2) ed utilizzando un *back-bone* di nucleosidici con maggiore "convenience", rispetto a quello usato nello studio 720.

LA CONFERMA DELL'EFFICACIA VIRO-IMMUNOLOGICA DI LOPINAVIR/R NEL TRATTAMENTO DEL PAZIENTE NAIVE NEL PIÙ LUNGO FOLLOW-UP (7 ANNI): STUDIO M97-720

5

RISULTATI VIROLOGICI A 48 SETTIMANE DELLO STUDIO M05-730

% con HIV-RNA < 50 copie/ml a 48 settimane (A) analisi ITT (B) Analisi OT



Regime che ha dato risultati notevoli in termini di efficacia a lungo termine anche in pazienti che hanno iniziato la terapia con CD4<50cell/mL ed ha confermato di essere efficace anche con livelli di viremia >100.000 copie/mL (advanced naive) (2) (figura 4). Chiave del successo ottenuto in questo "setting" di pazienti è probabilmente la caratteristica che ha la combinazione lopinavir/ritonavir di abbattere rapidamente la carica virale consentendo così un più rapido e duraturo aumento dei linfociti CD4. Infatti, nei pazienti naive, l'entità e la rapidità della riduzione della carica virale nei primi giorni di trattamento è un fattore predittivo di mantenimento della risposta virologica.

Il passaggio da regimi BID alla monoterapia

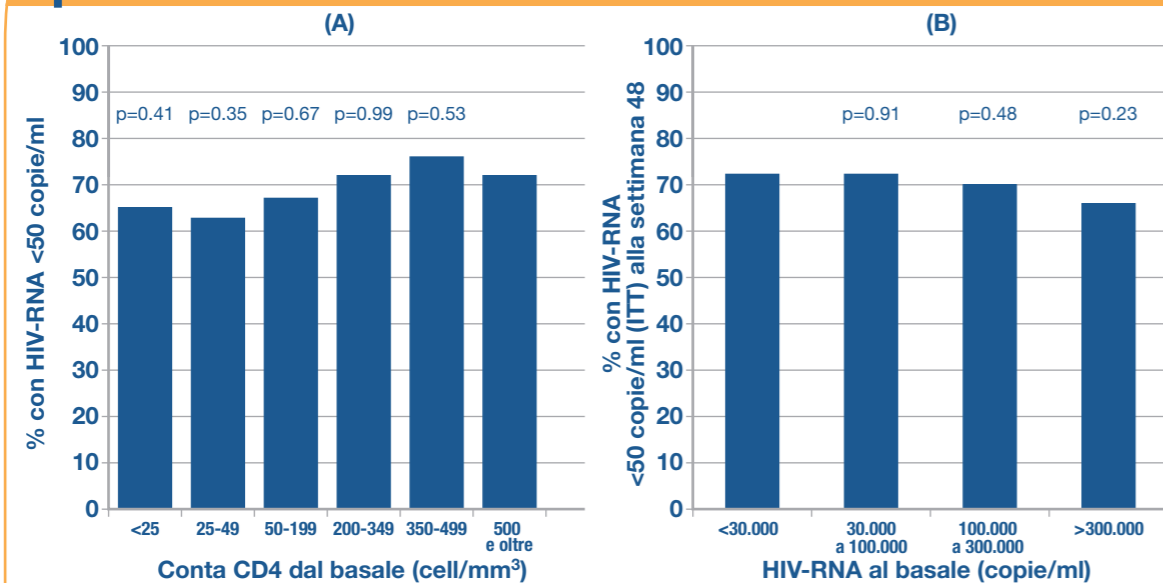
Va sottolineato che, in situazioni meno preoccupanti nelle quali la "conoscenza" dei regimi OD può venire privilegiata rispetto alla immediata efficacia ed alla intensità della immunoricostruzione, lopinavir/r ha dimostrato di portare agli stessi risultati anche se somministrato in regimi OD (figure 5 e 6), come indicano i dati dello studio M05-730. Lo studio 730 è il primo trial clinico condotto interamente con la formulazione di lopinavir/r compresse (dal quale non sono emerse differenze sostanziali tra l'assunzione

NELLO STUDIO M05-730, PRIMO TRIAL CLINICO CONDOTTO INTERAMENTE CON LA FORMULAZIONE DI LOPINAVIR/R COMPRESSE, IL REGIME OD HA DIMOSTRATO DI ESSERE NON INFERIORE AL REGIME BID

BID e OD dal punto di vista dell'efficacia viro-immunologica, con un'attività antivirale indipendente dalla viremia e dai CD4 al basale) e mette in evidenza risultati simili anche in termini di tollerabilità e di sicurezza tra le due formulazioni (3).

Il passaggio a regimi OD con la combinazione lopinavir/ritonavir in base a presupposti di cinetica potrebbe apparire concettualmente più azzardato, ma sembra tuttavia possibile, grazie alla alta barriera genetica che ha impedito l'emergere di resistenze, dimostrata da lopinavir/r – come gli altri

4

L'EFFICACIA ANTIVIRALE DI LOPINAVIR/R: LA RISPOSTA A 48 SETTIMANE, E' INDIPENDENTE DALLA CONTA CD4 (A) E DALLA VIREMIA AL BASALE (B)

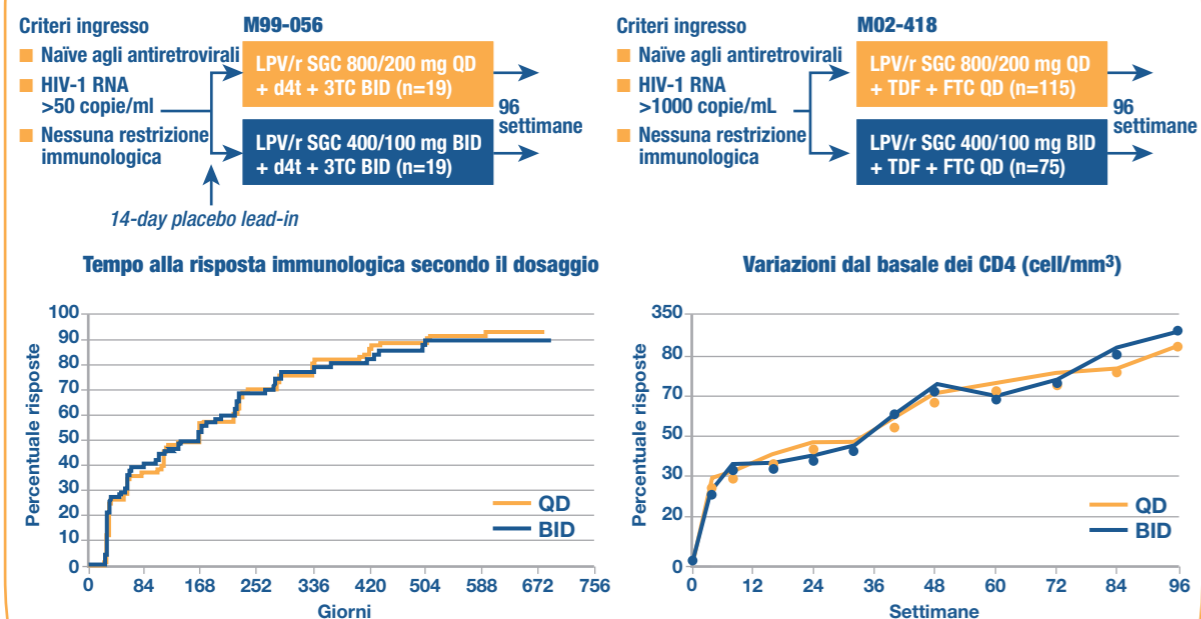
p= confronti con gruppi di riferimento, per A CD4 ≥ 500, per B HIV-RNA < 30.000 copie/ml

Metanalisi di 4 studi clinici randomizzati con lopinavir/r in 654 pz naive: Studio 720, Studio 863, Studio 056, Studio 418

King M et al., EACS 2005, poster PE7.3/4

6

STUDI M99-056 E M02-418: EFFICACIA IMMUNOLOGICA E REGIME DI DOSAGGIO



PI con *boosting* - in precedenti studi clinici in cui è stato utilizzato in prima linea (figura 7). Tra questi, l'esperienza del dottor Molina (4) in cui la monoterapia a 96 settimane ha ottenuto buoni risultati viro-immunologici, con la soppressione virale < 50 copie/ml nell'89% e nel 91% dei pazienti con lo schema BID e OD, con aumenti dei CD4 medi dal basale di 244 e 264 cell/mm³ e con

un miglior profilo di adesione nei soggetti che ricevevano il regime OD.

Strategie di semplificazione nel paziente naïve

Inoltre, lopinavir/r si presta, nei pazienti naïve, ad impieghi in regimi di combinazione che probabilmente possono apparire meno penalizzati da possibili effetti collaterali a medio e lungo termine: lopinavir/r in *dual therapy* in associazione a tenofovir - Kalead study (5) e lopinavir/r in monoterapia - MONARK study (6). Il Kalead (figura 8) è il primo studio a confrontare la dual con la triple therapy in pazienti naïve, suggerendo un'equivalenza in termini di efficacia e di sicurezza, ma con un possibile risparmio di classe terapeutica, una possibile riduzione di effetti collaterali e un risparmio di costi di terapia. Nello studio anche i dubbi riguardanti il possibile sviluppo di resistenze sono stati smentiti dalla mancata differenza tra i due schemi in termini di viral blips e di sviluppo di resistenze ai PI. La dual therapy si accompagna ad un aumento dei lipidi plasmatici meno frequente rispetto alla triplice.

IL PASSAGGIO ALLA MONOTERAPIA CON LA COMBINAZIONE LOPINAVIR/RITONAVIR È POSSIBILE GRAZIE ALL'ALTA BARRIERA GENETICA DIMOSTRATA DA LOPINAVIR/R

Lo studio Monark

Il Monark (6) ha confermato i risultati della monoterapia (a 96 settimane si conferma la buona risposta virologica): l'80% e il 95% dei pazienti rispettivamente in mono e triplice terapia ottengono la soppressione della viremia < 400 copie/ml, OT analysis. L'analisi alla 48^a settimana indica che il 16 ed il 23% dei pazienti, rispettivamente del gruppo mono e triplice terapia, hanno interrotto il trattamento. I dati del Monark, presentati recentemente al CROI di Boston 2008 (7), sembrerebbero anche dimostrare una pari efficacia della monoterapia rispetto alla triplice nel ridurre i livelli di HIV-DNA presenti nei linfociti circolanti.

Il controllo del virus nei reservoirs

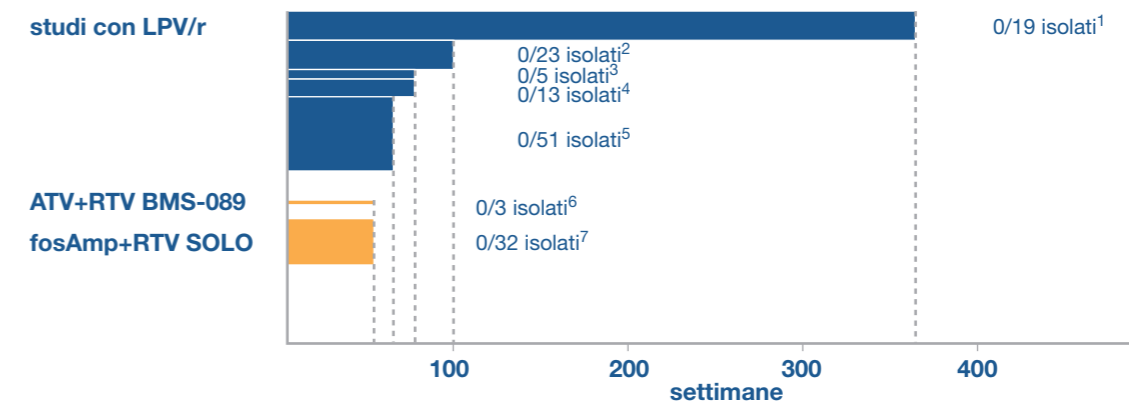
Il controllo del virus nel plasma, ottenuto con lopinavir/r, si associa alla soppressione della replicazione virale nei reservoirs, come il sistema nervoso centrale: infatti, benché solo il 9% del farmaco sia legato alle proteine plasmatiche, le concentrazioni ottenute nel liquido cerebrospinale superano le MIC per l'HIV wild type di oltre 5 volte. Il profilo farmacocinetico, insieme all'efficacia e all'alta barriera genetica alle resistenze, hanno permesso di dimostrare che lopinavir in monoterapia è in grado di ridurre i livelli di viremia

nel liquido cerebrospinale. Nello studio di Letendre (8), LPV/r utilizzato in maniera sequenziale prima da solo (per 3 settimane) e poi in triplice terapia ha diminuito i livelli di HIV-RNA nel CSF in tutti i soggetti trattati, con una riduzione di oltre 10 volte nell'80% dei casi, supportando la strategia di induzione-mantenimento basata su lopinavir/r nei soggetti con neuropatie AIDS-correlate. Di recente, è stata dimostrata per la prima volta anche la soppressione della replicazione virale di HIV nel tratto genitale femminile, uno dei principali reservoir della replicazione virale. (9)

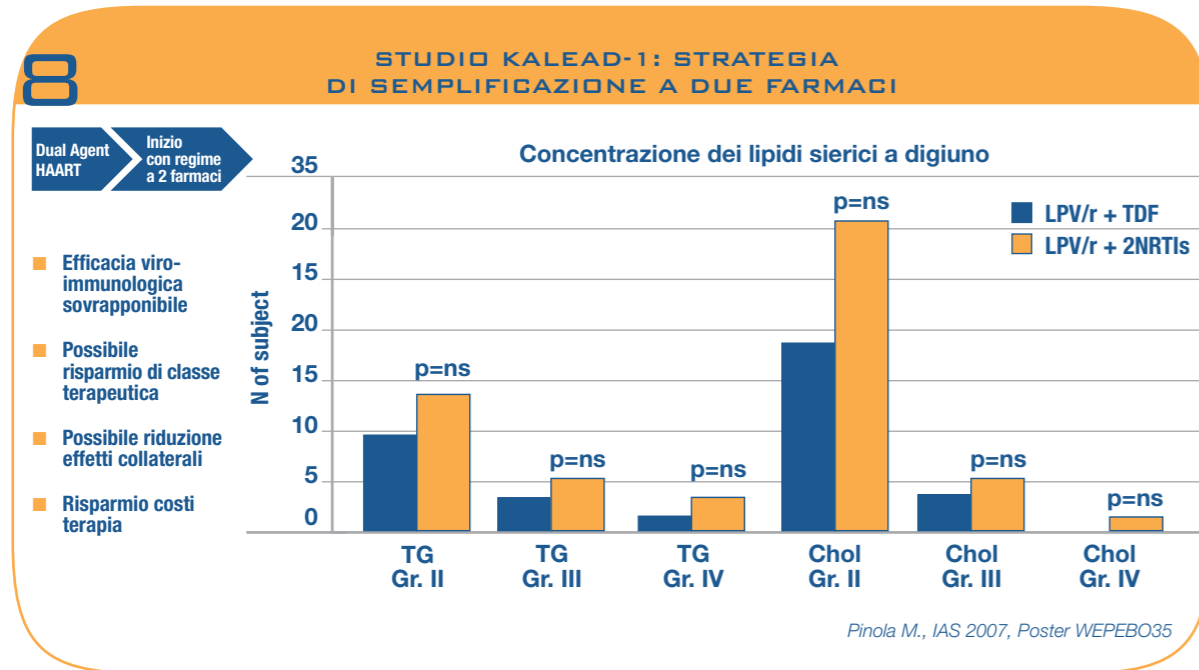
LOPINAVIR/R GARANTISCE LA SOPPRESSIONE DELLA REPLICAZIONE VIRALE NEI RESERVOIR, COME IL SISTEMA NERVOSO CENTRALE E NEL TRATTO GENITALE FEMMINILE

7

RESISTENZA AL FALLIMENTO DI REGIMI DI PRIMA LINEA CON BOOSTED-PI



1. Murphy R, et al. 10th EACS, Dublin 2005, #P7.9/3; 2. Molina JM, et al. 3rd IAS, Rio de Janeiro 2005, #WePe12.3C12; 3. Feinberg J, et al. XIV IAC, Barcelona, July 2002, # B4445; 4. Cahn P, et al. 1st IAS, Buenos Aires 2001, #779; 5. Kempf D, et al. J Infect Dis 2004;189:51-60; 6. Malan N, et al. 13th CROI, Denver 2006, #LB107; 7. Gathe JC, et al. AIDS 2004;18:1529-37



STUDI RECENTI HANNO MOSTRATO LA SOVRAPPONIBILITÀ DEI DATI DI EFFICACIA VIRO-IMMUNOLOGICA OTTENUTI DALLA MONOTERAPIA IN CONFRONTO ALLA TRIPLICE TERAPIA, CON UN MIGLIOR PROFILO DI TOLLERABILITÀ

protagonista in strategie di semplificazione dopo un regime iniziale di triplice terapia con un *boosting* PI, proprio al fine di sfruttarne al meglio l'elevata potenza e la barriera genetica, mantenendo nella maggior parte dei casi lo stesso lopinavir/ritonavir usato in prima linea.

Gli studi M03-613 (10), KALMO (11) e soprattutto lo studio OK04 di recente pubblicazione (12) hanno dimostrato la sovrapponibilità dei dati di efficacia viro-immunologica (figure 9 e 10) ottenuti dalla monoterapia quando paragonati alla triplice terapia del braccio di confronto, a fronte di una migliore tollerabilità nel breve e lungo termine, con anche una di minor incidenza di lipopatia come ha evidenziato il lavoro di da Silva a 96 settimane (10).

L'analisi delle interruzioni per eventi avversi ha mostrato la superiorità della monoterapia alla triplice dal punto di vista della tollerabilità, come emerso nello studio OK04 in cui si è osservato che nessun paziente dello schema mono ha interrotto la terapia per ragioni di tollerabilità.

Il profilo di resistenze

Un aspetto interessante nell'approccio terapeutico dello studio di Pulido (OK04) riguarda la possibilità, in una strategia di semplificazione in monoterapia con lopinavir/r, di reintensificare con

i due nucleosidici iniziali, al fine di garantire la soppressione virale ove fosse necessario. Merita un commento il dato relativo al profilo di resistenze emerso da questo studio. Il test genotipico, eseguito in 16/100 pazienti del braccio in monoterapia e in 4/98 nell'altro braccio, ha evidenziato la comparsa di mutazioni pari al 2% in entrambi i bracci.

L'impiego di lopinavir/r nei pazienti coinfezti

Poter contare su una monoterapia efficace a base di PI può risultare utile in particolari tipologie di pazienti, ad esempio in soggetti che hanno una coinfezione HIV-HCV e che necessitano di un trattamento dell'epatite cronica.

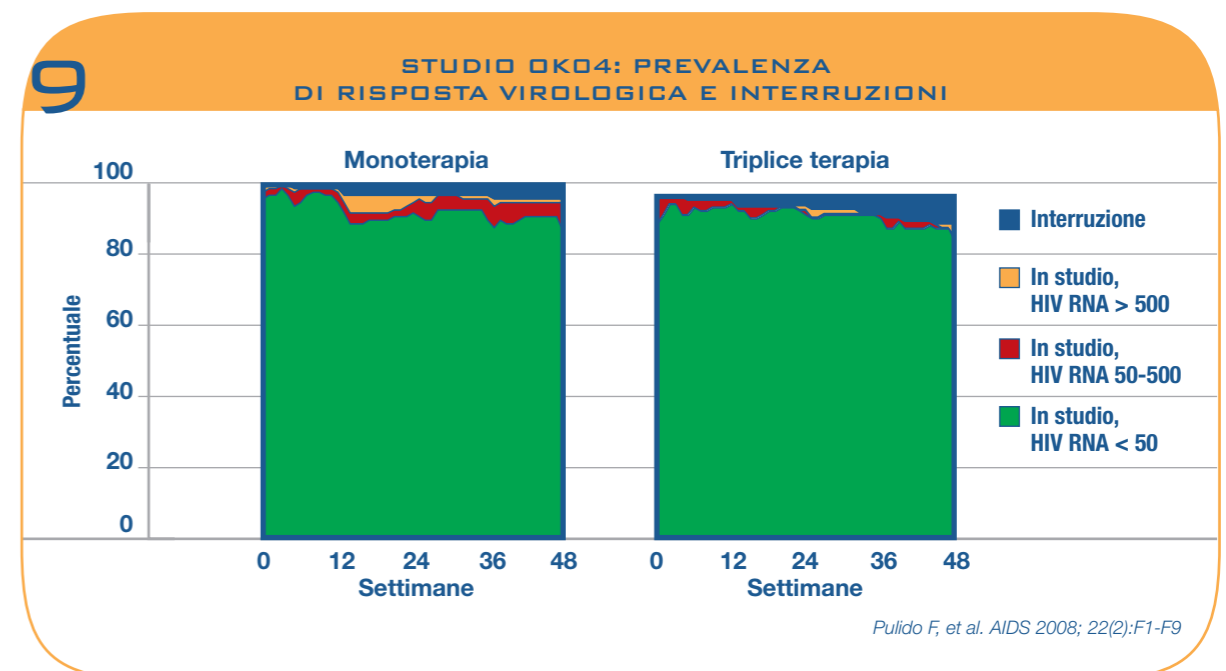
In questi casi infatti la HAART in combinazione con Interferon peghilato e ribavirina ha dimostrato tossicità quasi sempre legata agli analoghi nucleosidici (anemia, leucopenia) oltre che all'interferone (leucopenia) ed alla ribavirina (anemia). Pertanto la possibilità di non impiegare NRTI, mentre è in corso il trattamento dell'epatite C, può rappresentare un vantaggio, perché consente di evitare alcune interruzioni del trattamento per tossicità.

Il polimorfismo del sito mutazionale che regola la proteasi, unito al numero di farmaci che appartengono a questa classe (che spesso possono essere impiegati in sequenza, poiché poco

penalizzati da resistenze crociate tra di loro), ne garantisce l'efficacia anche nelle prime linee di fallimento a PI, prima di optare per un definitivo switch verso altre classi di antiretrovirali (in particolare le nuove classi degli inibitori dell'entry e dell'integrasi).

La fase che segue al primo fallimento è lunga e laboriosa, essendo il processo di mutazione del virus divenuto resistente, a senso unico ed accompagnato ad una progressiva riduzione della sua sensibilità ai farmaci che sono stati e che dovranno essere usati. In questa situazione, è ne-

NEL PAZIENTE COINFEZTO LA MONOTERAPIA CON LOPINAVIR/R PUÒ CONSENTIRE DI EVITARE INTERRUZIONI DEL TRATTAMENTO PER TOSSICITÀ DA NRTI



Strategie di induzione-mantenimento

E' ormai consolidato l'uso di strategie di induction-maintenance finalizzate ad ottenere nel lungo periodo il controllo della replicazione virale, purchè si parta da una viremia da tempo controllata (almeno 6 mesi) e da CD4 superiori a 350 cellule/mL.

A parità di successo antivirale è stata osservata una minore incidenza di effetti collaterali a medio e lungo termine (disturbi gastroenterici e alterazioni del metabolismo lipidico e glicidico) in molteplici studi che hanno visto lopinavir/r come

cessario guidare la scelta dello schema di terapia con lo studio genotipico del virus e disegnare combinazioni in base alla specifica sensibilità dell'isolato di ciascun paziente.

Gli score fenotipici e gli algoritmi studiati in questi anni hanno fornito preziosi strumenti (NIQ,GIQ in particolare) per prevedere le probabilità di successo degli inibitori delle proteasi e di scegliere il farmaco o la combinazione di farmaci in grado di offrire la maggiore probabilità di successo (12) (figura 11).

Nello studio di Von Hentig (15) le variabili correlate con il successo virologico della dual PI therapy saquinavir/lopinavir/r sono risultate la bassa carica virale, la conta di CD4 > 200 cell/mm³, il GIQ di lopinavir > 2.000 ng/ml e l'assenza delle mutazioni virali V82T/A/F/I/Se I54M/V/L.

Adattamento alla dose

Le determinazioni di NIQ e GIQ non rappresentano un superfluo esercizio accademico, ma uno strumento reale di intervento nei casi in cui, come con i *boosted* PI, è possibile adattare la dose dei farmaci alla necessità del singolo individuo, in particolare con la combinazione lopinavir/ritonavir che consente di aumentarne le dosi per ottenere una maggiore efficacia.

Una recente pubblicazione (16) dimostra che lopinavir/r alla dose di 667/167 mg BID in pazienti multiclasse-experienced riesce ad ottenere percentuali più elevate di viremia al di sotto delle 50 copie/mL (21 vs 16% a 24 settimane e 26 vs 18% a 48 settimane) se paragonate a quelle ottenute con lopinavir/r alla dose standard.

Nuove strategie terapeutiche nei pazienti *multiexperienced*: la dual PI therapy

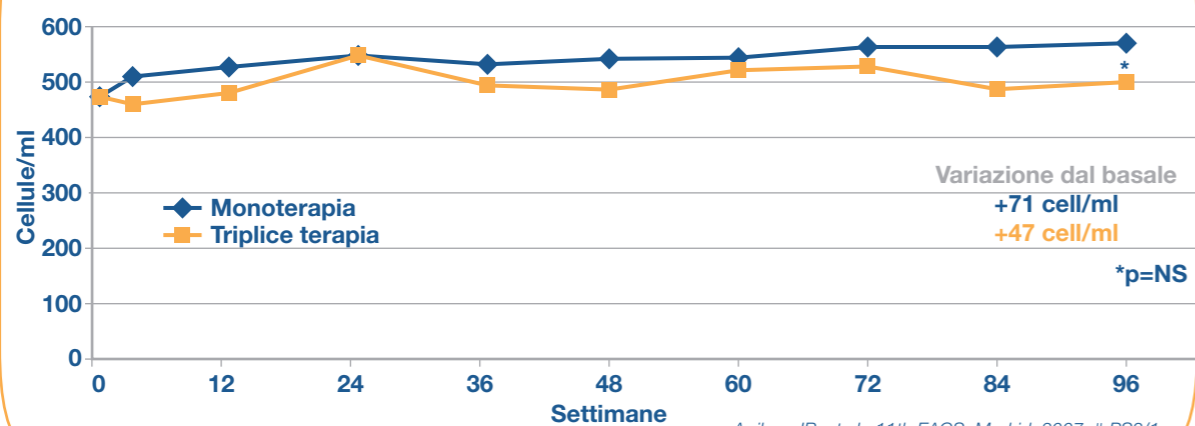
Seppur ridimensionata dalla possibilità di usare combinazioni con nuove classi di farmaci nella terapia di salvataggio, si può rivelare utile l'associazione di due inibitori delle proteasi che usino la stessa dose di ritonavir come *boost* (dual PI therapy) per superare le resistenze accumulate in pazienti con pregresse molteplici linee di trattamento.

Sotto questo aspetto la *fixed dose combination* di lopinavir/ritonavir compresse rappresenta un vantaggio in termini di "convenience" perché è in

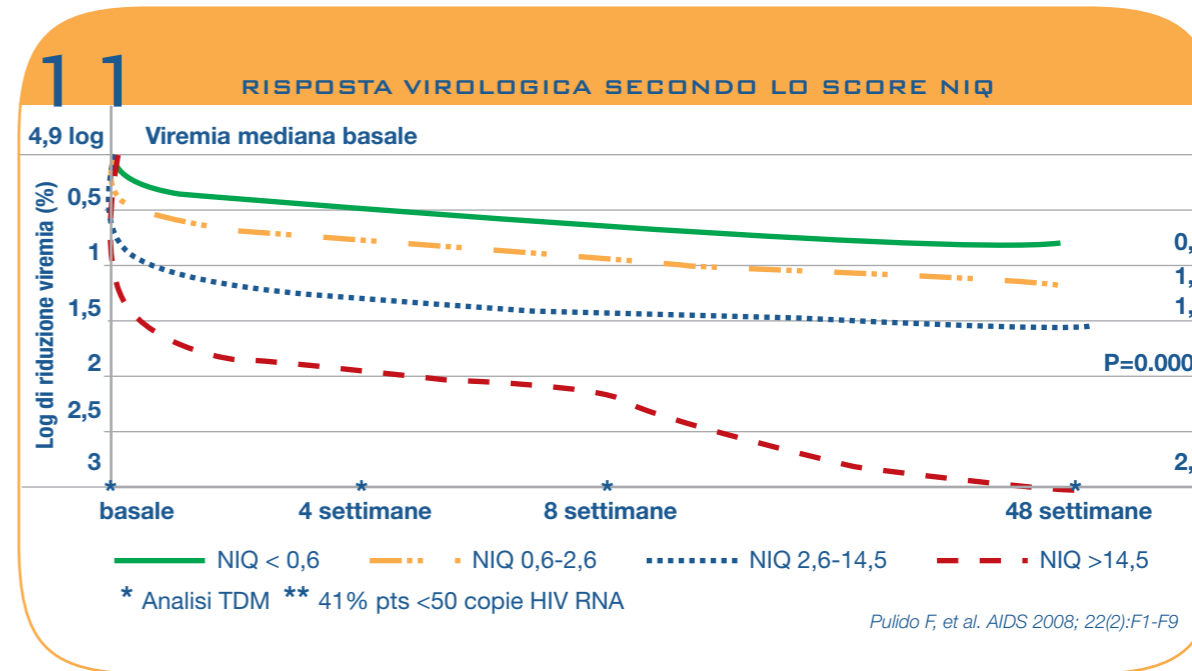
L'ANALISI DELLE RESISTENZE MOSTRA LA POSSIBILITÀ, IN UNA STRATEGIA DI SEMPLIFICAZIONE IN MONOTERAPIA CON LOPINAVIR/R, DI POTER ADATTARE LA DOSE DEI FARMACI ALLA NECESSITÀ DEL SINGOLO INDIVIDUO

10

STUDIO OK04: VARIAZIONE DELLA CONTA DEI CD4 A 96 SETTIMANE



Arribas JR. et al., 11th EACS, Madrid, 2007, # PS3/1



Pulido F, et al. AIDS 2008; 22(2):F1-F9

grado di portare il titolo del PI associato a livelli terapeutici anche su ceppi virali con mutazioni primarie. Nello studio di Ribera (17) e di Hellinger (18) la somministrazione BID di saquinavir 1000 con lopinavir/ritonavir 400/100 ha ottenuto livelli terapeutici di saquinavir e lopinavir nel plasma. Questo schema di dual PI therapy ha permesso di ottenere così risultati sorprendenti anche in pazienti multiexperienced come ha dimostrato lo studio di Smith (19): 61% di *early response* a 4 settimane di terapia come viene descritto nella serie di pazienti trattati con saquinavir, lopinavir e ritonavir.

Nello studio di Smith è stato anche possibile individuare una serie di fattori predittivi di *early response*, come un numero di mutazioni associate a lopinavir < 6, alti livelli di saquinavir e l'assenza della mutazione 48V.

Infine, nelle terapie di salvataggio, gli inibitori delle proteasi con le *baby dose* di ritonavir nella maggior parte dei casi sono gli unici farmaci con una residua attività antivirale in grado di garantire una combinazione con almeno due molecole attive: ne risultano percentuali di negativizzazione della viremia soddisfacenti sia nel gruppo dei trattati che nel regime OBT di confronto.

Ad esempio con lopinavir/r negli studi TORO la percentuale di successo nei casi non trattati con enfuvirtide è risultata del 30% mentre in quelli trattati con enfuvirtide+lopinavir/r è risultata del 60%.

GRAZIE ALLA SUA "FLESSIBILITÀ" DI IMPIEGO, LOPINAVIR/R APPARE IL COMPAGNO DI VIAGGIO NATURALE ANCHE PER LE NUOVE CLASSI DI FARMACI NEL TRATTAMENTO DEL PAZIENTE MEXP

Nuove strategie terapeutiche: le combinazioni con nuove classi di farmaci

Sempre riferendosi alle nuove classi di farmaci recentemente introdotte nella pratica clinica (CCR5 antagonist e inibitori della integrasi) è molto interessante l'effetto boosting di ritonavir che renderà la combinazione lopinavir/ritonavir uno dei più probabili compagni di viaggio di maraviroc, che con un PI/r può essere somministrato alla dose di 150 mg x 2/die (*half dose* rispetto a quella usuale 300 mg x 2 ed ai 600 mg x 2 necessari in associazione a efavirenz) con notevoli ovvi vantaggi in termini di "convenience".

Nell'ambito di nuove strategie terapeutiche, un

altro interessante impiego di lopinavir/r, in virtù della sua alta barriera genetica e della sua efficacia, potrà essere quello dell'associazione con l'inibitore dell'integrasi GS-9137- elvitegravir (ancora in fase di sperimentazione) o in combinazione con raltegravir. Un PI/r con le caratteristiche di lopinavir/r può es-

sere pertanto, grazie alla sua "flessibilità" di impiego, garantita dai dati di efficacia viro-immunologica, di tollerabilità, di resistenza, un farmaco che si adatta al meglio alle esigenze del singolo paziente nel corso della lunga storia di terapia che lo accompagnerà.

Bibliografia

- (1) Murphy RL et al. *HIV Clin Trials* 2008; 9 (1); 1-10.
 (2) King M et al. *10th European AIDS Conference; November 17-20, 2005; Dublin, Ireland. Abstract PE7.3/4.*
 (3) Gathe J et al. *15th CROI, Boston February 3-6 2008, poster 779.*
 (4) Molina JM et al. *AIDS Res Hum Retroviruses Vol 23, N 12, 2007.*
 (5) Pinola M et al. *4th IAS, Sydney, 22-27 July 2007, Poster WEPEB035.*
 (6) Delfraissy JF et al. *AIDS* 2008, 22: 385-393.
 (7) Avettand-Fenoel V et al. *15th CROI Boston February 3-6 2008 Abs 781.*
 (8) Letendre SL et al. *CID* 2007; 45 1511-7.
 (9) Yeh RF et al. *11 EACS, Madrid, October 24-27 2007, Poster 7.7/02.*
 (10) Cameron DW et al. *4th IAS, Sydney, 22-27 July 2007, Oral abstract* <http://www.ias2007.org/pag/Abstracts.30523.htm>.
 (11) Nunes EP et al. *16th International AIDS Conference, Toronto, abstract TuAb0103, 2006.*
 (12) Pulido F et al. *AIDS* 2008;22(2):F1-F9.
 (13) Gianotti N et al. *J Med Virol.* 2006 Dec;78(12):1537-41.
 (14) Gianotti N et al. *Antivir Ther.* 2004 Aug;9(4):537-43.
 (15) Von Hentig N et al. *Antiviral Therapy* 2007; 12: 1237-1246.
 (16) Podzamezer D et al. *HIV Clin Trials* 2007; 8(4):193-204.
 (17) Ribera E et al. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* Nov 2004 p 4256-4262.
 (18) Hellinger J et al. *IAS 2003, Parigi, July 13-17, Poster 251-W.*
 (19) Smith GHR et al. *HIV Medicine* 2005Vol 6 Issue 6 page 421-425.



Supplemento a ReAd^{files}

Anno 9 Numero 2/2008

Trimestrale di aggiornamento medico

Publicazione registrata al Tribunale di Milano n. 71 del 10 febbraio 2006
 Poste Italiane s.p.a. - Spedizione in Abbonamento Postale - D.L. 353/2003
 (conv. In L. 27/02/2004 n. 46) art. 1, comma 1, DCB Milano.

Editore: **effetti** © srl

Direttore Scientifico: **M. Moroni**

Direttore Responsabile: **F. Tacconi**

Coordinamento editoriale: **C. Balotta, L. Meroni**

Stampa: **Magicgraph srl**

Via Galvani, 2 - 21052 Busto Arsizio (VA)