

QUADERNO IN^{N°4} HIV

PROBLEMATICHE EMERGENTI DI GESTIONE CLINICA

NUOVI PARADIGMI TERAPEUTICI: LOPINAVIR/R, FLESSIBILITÀ D'IMPIEGO



A cura di
Massimo Andreoni
Andrea Antinori
Antonella d'Arminio Monforte
Giovanni Di Perri
Massimo Galli
Adriano Lazzarin
Mauro Moroni

Sommario

Epidemiologia e nuovi paradigmi terapeutici nell'infezione da HIV MAURO MORONI	5
Immunoricostituzione, patologie non opportunistiche e rischio di morte ANTONELLA D'ARMINIO MONFORTE	11
L'importanza della <i>forgiveness</i> per la quotidianità del paziente ANDREA ANTINORI	15
Nuove strategie di approccio terapeutico nel paziente <i>naïve</i> : il concetto di flessibilità ADRIANO LAZZARIN	18
Il risparmio delle opzioni terapeutiche future: il problema delle resistenze MASSIMO ANDREONI	21
Tossicità ed eventi avversi: verso un uso flessibile degli inibitori della proteasi MASSIMO GALLI	24
Le basi farmacologiche della flessibilità d'impiego di lopinavir/r GIOVANNI DI PERRI	27

Epidemiologia e nuovi paradigmi terapeutici nell'infezione da HIV

MAURO MORONI
UNIVERSITÀ DEGLI STUDI, MILANO

Negli ultimi 10 anni, in Italia il profilo della persona sieropositiva per HIV (HIV+) si è radicalmente modificato e diversificato. Il tossicodipendente attivo, di età compresa tra i 18 e 30 anni, il soggetto HIV positivo originariamente più rappresentato in tutte le casistiche nazionali, costituisce oggi un'assoluta minoranza.

La trasmissione eterosessuale è divenuta la più frequente modalità di contagio, seguita dai rapporti omosessuali. Il rischio eterosessuale coinvolge la quasi totalità della popolazione sessualmente attiva, ne consegue un'ampia diversificazione tra le persone sieropositive oggi viventi, per età, abitudini di vita, livello culturale, ruolo sociale, comorbilità.

L'AIDS pediatrico si è di fatto ridotto ad un numero limitatissimo di segnalazioni all'anno, mentre è aumentato progressivamente il numero di bambini HIV+ che sono cresciuti ed oggi sono adolescenti. L'adolescenza è una fase particolarmente delicata nell'arco della vita che, oltre ai problemi di natura psicologica, si caratte-

rizza per il rapido accrescimento morfologico e i radicali mutamenti ormonali. Questi soggetti sono, inoltre, le persone HIV+ con la più estesa aspettanza di vita e di ciò va tenuto conto nella strategia prospettica a lunghissimo termine relativa alle scelte terapeutiche.

Nel contempo, è in atto il progressivo invecchiamento delle persone HIV+ che avevano contratto l'infezione in giovane età. L'anziano è il soggetto più esposto ad eventi cardiovascolari ed è frequentemente portatore di altre patologie croniche, che richiedono l'assunzione quotidiana di farmaci e comportano frequenti interferenze con i farmaci antiretrovirali.

Il desiderio di genitorialità è oggi legittimamente avvertito ed è in progressivo aumento il numero di donne HIV+ gravide.

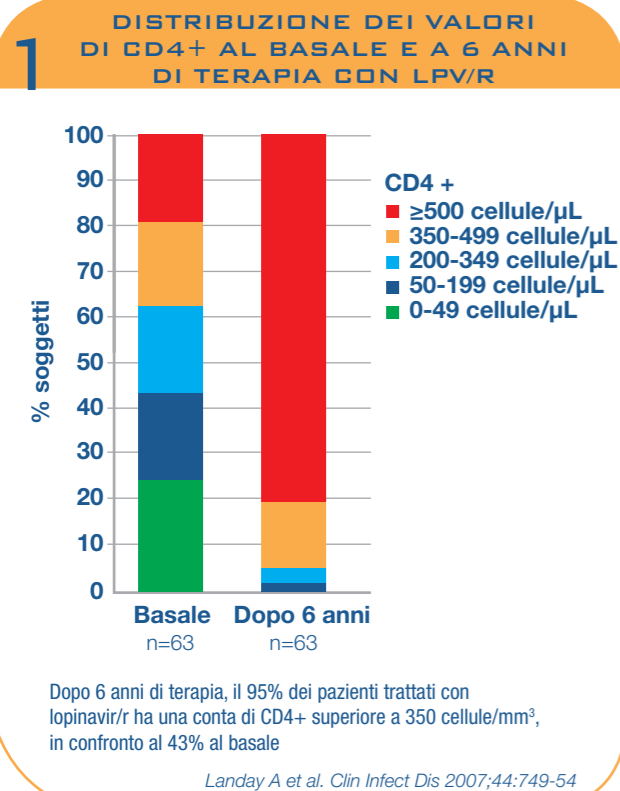
E', infine, rilevante il numero di persone HIV+ coinfecte con virus epatitici ed in parte affetti da epatiti croniche evolutive con progressione in cirrosi epatica.

La penetrazione dell'infezione nei vari strati della società civile pone la necessità di farsi carico di soggetti differenti per livello culturale, grado di consapevolezza del proprio stato ma anche differenti esigenze relative a viaggi, orari di lavoro, impegni sociali. La continua e rapida evoluzione dei parametri epidemiologici non è priva di conseguenze sull'uso dei farmaci e impone un altrettanto continuo aggiustamento dei comportamenti terapeutici.

Obiettivi terapeutici nelle diverse situazioni cliniche

La persona HIV+ che oggi si presenta alla struttura assistenziale si diversifica non solo per gli aspetti epidemiologici e sociali ma anche per assetti viro-immunologici radicalmente differenti rispetto al passato.

DI FRONTE AL CAMBIAMENTO EPIDEMIOLOGICO DELL'INFEZIONE DA HIV, È OGGI DOVEROSO IMPOSTARE SCHEMI DI TERAPIA PERSONALIZZATA (TAILORED) SUL PAZIENTE HIV+ CHE SI FONDANO SULLA FLESSIBILITÀ DI ALCUNI FARMACI



della semplicità della prescrizione che degli effetti indesiderati.

Semplicità e tollerabilità emergono sempre più come requisiti rilevanti anche se, ovviamente, sempre subordinati rispetto all'obiettivo prioritario dell'efficacia.

La terapia antiretrovirale oggi

L'attuale fase storica della terapia antiretrovirale è particolarmente favorevole, in quanto è sensibilmente aumentato il numero di molecole attive e, soprattutto, il numero di classi.

Il virus HIV può essere "cinto d'assedio" utilizzando farmaci che inibiscono l'ingresso nelle cellule bersaglio, le DNA-polimerasi, l'integrazione, le proteasi, la maturazione.

Sono concrete le possibilità di limitare drasticamente i fallimenti e l'emergenza di mutanti resistenti nei soggetti *naïve*; di allestire terapie di mantenimento *long-life* efficaci e semplificate; di recuperare pazienti plurifalliti, portatori di ceppi multiresistenti.

A tal fine occorre un cauto ma oggi irrinunciabile atteggiamento innovativo nei confronti degli schemi e dai dogmi che sino ad oggi hanno regolamentato le prescrizioni, a favore di un più ampio spettro di opzioni ritagliate sulle esigenze e peculiarità del singolo paziente.

La terapia *tailored*, di cui da anni si parla, è oggi non solo possibile, ma doverosa e si fonda sia sul numero delle opzioni farmacologiche sia sulla "flessibilità" di alcune singole molecole.

I PAZIENTI CHIEDONO OGGI AI FARMACI ANTIRETROVIRALI NON SOLO DI RALLENTARE L'EVOLUZIONE DELLA MALATTIA, MA ANCHE DI OTTENERE UN BUON RECUPERO IMMUNOLOGICO, OBIETTIVO RAGGIUNGIBILE GRAZIE ALL'AMPIO NUMERO DI MOLECOLE ATTIVE SUL SISTEMA IMMUNITARIO

Oggi i nostri pazienti sono rappresentati da soggetti HIV+ *naïve* cronici che si avviano al trattamento secondo i canoni delle linee guida; soggetti *advanced naïve* con cariche virali particolarmente elevate e ridotto numero di CD4; soggetti cronicamente in successo terapeutico; situazioni di I e II fallimento; pazienti plurifalliti.

Le differenti situazioni viro-immunologiche richiedono, a seconda del paziente, il rapido abbattimento di cariche virali elevate evitando il rischio di selezionare ceppi resistenti indotti dalla pressione farmacologica del farmaco (molecole di elevata potenza ed alta barriera genetica), il mantenimento del successo virologico (molecole efficaci e nel contempo maneggevoli e ben tollerate), il recupero di fallimenti virologici (associazioni guidate da virogramma con ovvia preferenza per molecole potenti ad elevata barriera genetica).

Le persone sieropositive chiedono oggi ai farmaci non solo di arrestare la replicazione virale e l'evoluzione dell'infezione in malattia ma anche che all'abbattimento della replicazione virale si associ il recupero immunologico e che entrambi gli obiettivi siano raggiunti al minor prezzo, sia sotto il profilo

Le classi farmacologiche degli ARV

Gli inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTI) godono del merito storico di aver rappresentato la prima classe di farmaci efficaci. Molti pazienti oggi viventi in buon compenso viro-immunologico devono a questi farmaci l'aver potuto giungere all'appuntamento con gli inibitori della proteasi. Gli NRTI sono indicati come componenti privilegiati nella composizione del *back-bone* in associazione con il terzo farmaco. Peraltro la tossicità mitocondriale, la barriera genetica relativamente modesta, problemi di ipersensibilità e la prevalenza di ceppi resistenti isolati nel corso di sier conversionsi recenti, suggerisce oggi la ricerca di alternative.

Gli inibitori non nucleosidici (NNRTI) si sono dimostrati farmaci di grande potenza e tollerabilità in differenti situazioni viro-immunologiche. Il limite è rappresentato dalla barriera genetica e, per alcune molecole, dalla resistenza crociata di classe.

Gli inibitori della proteasi (PI) sono i farmaci che hanno radicalmente modificato la prognosi delle persone HIV+, permettendo di abbattere la morbilità e la mortalità per AIDS a valori inferiori al 10%. Si caratterizzano per l'elevata potenza, l'attitudine a pro-

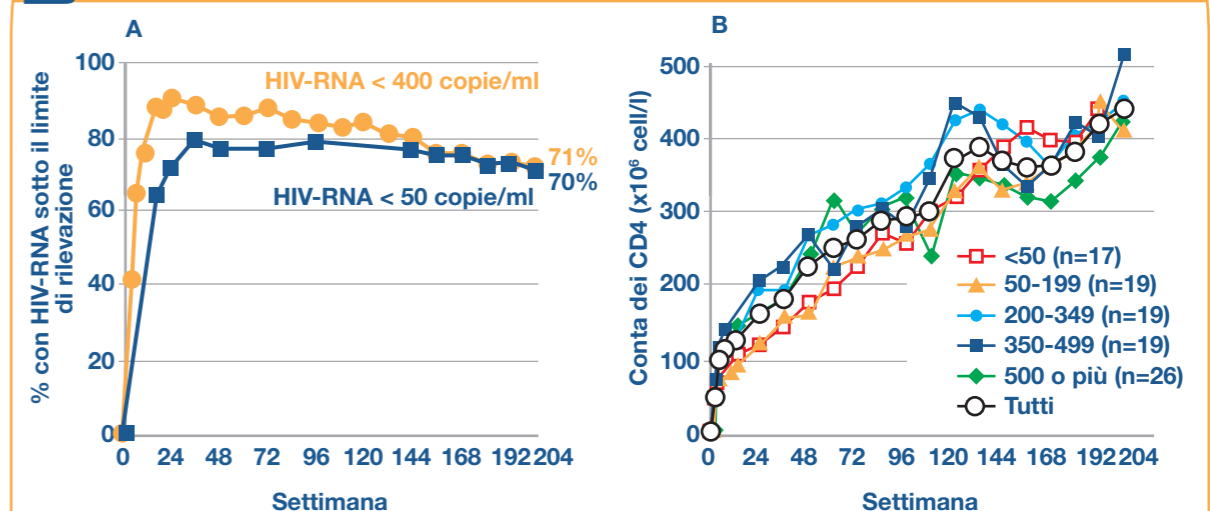
GRAZIE ALLA DOCUMENTATA EFFICACIA VIRO-IMMUNOLOGICA *LONG-TERM*, GLI INIBITORI DELLA PROTEASI SONO DESTINATI AD AVERE UNO SPAZIO TERAPEUTICO SEMPRE PIÙ AMPIO, ANCHE IN ASSOCIAZIONI E CON MODALITÀ D'USO INNOVATIVE

muovere un miglior recupero immunologico, la tollerabilità, l'elevata barriera genetica. La resistenza fenotipica compare solo dopo l'accumulo di un elevato numero di mutazioni. Alcune molecole, oltre alla potenza e all'elevata barriera genetica, godono di notevole maneggevolezza.

Accanto alle tre classi "storiche" di farmaci antire-

2

RISULTATI DI EFFICACIA DI LOPINAVIR/R IN PAZIENTI NAÏVE ALLA SETTIMANA 204



A. Pazienti con HIV-RNA < 400 copie/ml o < 50 copie/ml ad ogni visita (n=100), interruzioni e valori mancanti sono considerati fallimenti

B. Variazione media al basale della conta dei CD4+ ad ogni visita, valori per tutti i pazienti e a seconda dei valori basali di CD4+

Hicks C et al. AIDS 2004, 18:775-779

troviali, sono oggi disponibili inibitori dell'ingresso ed un inibitore delle integrasi. Lo spettro delle possibili associazioni diviene pertanto straordinariamente ampio e tale da adattarsi alle esigenze del singolo.

Il ruolo degli inibitori della proteasi nella HAART

Gli inibitori della proteasi sono destinati a mantenere l'attuale spazio terapeutico nel prossimo futuro anche in associazioni e con modalità d'uso del tutto

innovative. L'elevata potenza, l'alta barriera genetica, la dimostrata capacità di proteggere il *back-bone* e garantire il miglior recupero immunologico, li rende idonei ad eseguire il *dirty-work* in situazioni di carica virale elevata e compromissione immunologica.

La maneggevolezza di alcune molecole ne autorizza l'impiego nella "terapia di mantenimento". La sinergia con le classi di più recente disponibilità quali gli inibitori dell'ingresso o dell'integrasi, ne suggerisce la possibilità di associazioni innovative NRTI-*sparing*.

Le conferme cliniche di lopinavir/r

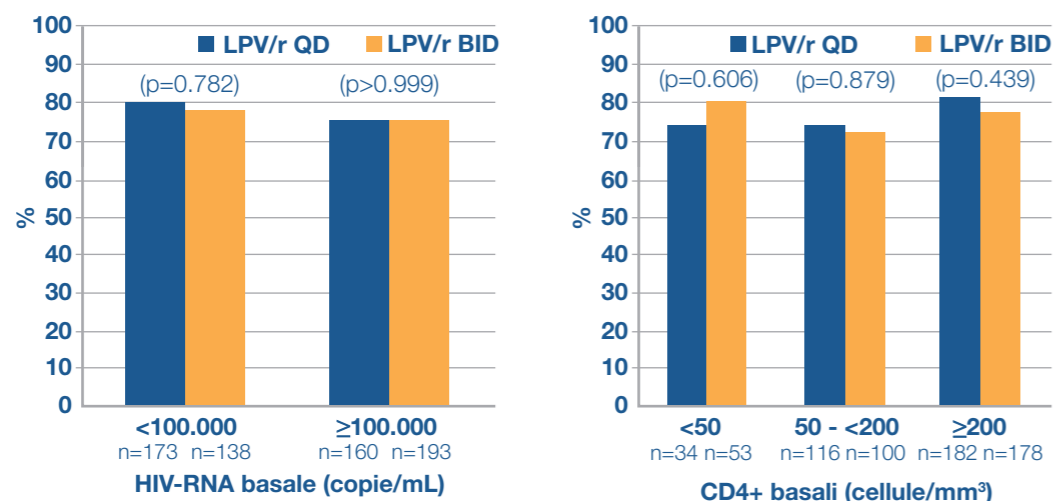
Lopinavir/r (LPV/r) è l'inibitore della proteasi che vanta oggi il più prolungato periodo di *follow-up* con lusinghieri risultati. Lo studio 720 ha raggiunto un periodo di *follow up* di 7 anni, un arco temporale particolarmente ampio, che permette di considerare l'associazione LPV/r una molecola che mantiene nel tempo efficacia e tollerabilità.

Landay e Coll. (1), in una coorte di soggetti virologicamente soppressi e trattati per 6 anni con associazioni che comprendono LPV/r dimostrano che il recupero immunologico persiste nel tempo (figura 1) e si associa alla normalizzazione dei marcatori di attivazione espressi sui linfociti CD4 e CD8 (figura 2) (2). La più recente formulazione riduce il numero di com-

È RECENTE, NELLO STUDIO 730, L'EVIDENZA DELL'EQUIVALENZA TRA LA PIÙ RECENTE FORMULAZIONE DI LOPINAVIR/R IN MONOSOMMINISTRAZIONE GIORNALIERA (TABLET) E LA PRECEDENTE (SGL) IN SOMMINISTRAZIONE BID

3

PROPORZIONE DI PAZIENTI CON HIV-1 RNA < 50 COPIE/ML SECONDO L'HIV-RNA E LA CONTA DEI CD4+ BASALI (ITT)



Gathe J et al. 15 CROI 2008, poster 775

4

RISULTATI A 48 SETTIMANE DELLO STUDIO KALEAD 1

- La strategia di duplice terapia vs triplice terapia basata su lopinavir/r ottiene un'efficacia virologica simile dal basale fino a 48 settimane (estensione a 72 settimane)
- Il profilo di tollerabilità è buono: le problematiche gastrointestinali sono simili nei due bracci di terapia, si evidenziano un *trend* per un miglior assetto lipidico nel braccio di duplice terapia ed un *trend* verso una minor incidenza di dislipidemie
- Inoltre, la strategia di duplice terapia migliora il recupero immunitario: l'effetto aumenta con il tempo, a 24 settimane è evidente un *trend*, mentre a 48 settimane la differenza è significativa

Pinola M et al. 4th IAS 2007. Abstr WEPEB035

presse/die da 6 a 4, non richiede la refrigerazione e permette l'assunzione di cibo indipendente dai farmaci. Lo studio M-5-730 (3), il più ampio studio di confronto tra LPV/r QD e BID, ha documentato l'equivalenza tra la più recente formulazione in monosomministrazione giornaliera (*tablet*) e la precedente (SGL).

La prescrizione di farmaci in monosomministrazione giornaliera incrementa sensibilmente il tasso di adesione e va incontro alle esigenze pratiche della persona sieropositiva. Il 730 è uno studio con *follow up* previsto per 96 settimane, *open label* randomizzato, con arruolamento di soggetti *naïve* trattati con LPV/r *tablet* o SGL in 1 o 2 somministrazioni die, associato a TDF+FTC. Alla 48° settimana non è emersa alcuna differenza tra i differenti bracci terapeutici e ciò indipendentemente dall'entità della carica virale e del numero di CD4+ all'inizio della terapia (figura 3).

NELLO STUDIO KALEAD, A 48 SETTIMANE GLI SCHEMI LPV/R + 2NRTI E LPV/R + TDF HANNO UN'EFFICACIA VIROLOGICA SIMILE, CON UNA MIGLIORE TOLLERABILITÀ PER LA BITERAPIA

La potenza e l'elevata barriera genetica degli inibitori della proteasi ha permesso ai ricercatori di progettare studi di bi- o monoterapia. Lo studio Kalead (4) ha confrontato un classico regime a 3 farmaci (LPV/r+2NRTI) con l'associazione LPV/r+TDF in soggetti *naïve*. Alla 48° settimana, i regimi sono apparsi equivalenti sotto il profilo dell'efficacia virologica con un *trend* a favore di un miglior assetto lipidico nel braccio trattato con solo due farmaci (figura 4).

Verso nuove strategie terapeutiche

L'attuale disponibilità dell'inibitore del CCR5 (maraviroc) e dell'inibitore della integrasi (raltegravir) ripropone innovative opportunità di duplice terapia efficace e ben tollerata nel soggetto pluritrattato. Sono attualmente in corso studi di associazione di LPV/r con questi farmaci, in cui LPV/r assumerebbe il ruolo di *back-bone* per i nuovi farmaci, sostituendo gli NRTI. Qualora gli studi si concludessero favorevolmente, si esaurirebbe la lunga fase storica caratterizzata dall'obbligato utilizzo dei farmaci NRTI nelle associazioni di antiretrovirali.

La possibilità di utilizzare LPV/r in monoterapia dopo consolidata soppressione della replicazione virale è stata indagata negli studi OK04 e MONARK (5-6-7), entrambi gli studi sottolineano la migliorata tollerabilità e l'efficacia di LPV/r in monoterapia nel mantenere la soppressione virale e rilevano, peraltro, la segnalazione di modeste viremie (50-500 </ml) in alcuni soggetti. Gli autori sottolineano pertanto che l'impiego in monoterapia di LPV/r in soggetti virologicamente soppressi non può ancora considerarsi consolidato, mentre rimane una valida opportunità in singole situazioni garantite dalla "flessibilità" del far-

maco (8-9).

Sottostudi dello studio MONARK hanno indagato l'efficacia della monoterapia su particolari "santuari", quali il tratto genitale e l'andamento del DNA-provirale e i dati ottenuti documentano sia la soppressione virale nel tratto genitale maschile e femminile (10-11) che la riduzione di HIV-DNA (12).

Infine, l'associazione LPV/r si è dimostrata ben tolle-

rata nei soggetti HIV+ coinfecti con virus epatitici anche in presenza di cirrosi, senza necessità di aggiustamento di dosi (13-14).

L'innovazione in medicina può trasformarsi in avventurismo quando non confortata da studi e dati consolidati. Diviene, invece, un obbligo quando i risultati sono stati generati correttamente e criticamente valutati, come nel caso di lopinavir/r.

Bibliografia

- (1) Landay A, da Silva BA, King MS, et al. *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.
- (2) Hicks C, King MS, Gulick RM, et al. *Long-term safety and durable antiretroviral activity of lopinavir/ritonavir in treatment naïve patients: 4 year follow up study. AIDS* 2004, 18:775.
- (3) Gathe J, da Silva BA, Loutty M, et al. *Study M05-730 primary efficacy results at week 48: Phase 3, randomized, open-label study of lopinavir/ritonavir (LPV/r) alets once daily (OD) versus twice daily (BID) co-administered with tenofovir DF (TDF) + emtricitabine (FTC) in antiretroviral naïve (ARV) HIV-1 infected subjects. 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI), February 3-6, 2008, Boston, poster 775.*
- (4) Pinola M, Carosi G, Di Perri G, et al for the Kalead1 Study Group. *LPV/r-based 2-drug HAART vs LPV/r-based 3-drug HAART: comparable virological efficacy and tolerability in HIV-1-infected. 4th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, Sydney, 22-25 July 2007. Abstract no. WEPEB035.*
- (5) Pulido F, Arribas JR, Delgado R, et al. *Lopinavir-ritonavir monotherapy versus lopinavir-ritonavir and two nucleosides for maintenance therapy of HIV AIDS 2008, 22:F1-F9.*
- (6) Pulido F, Delgado R, Pérez-Valero I, et al. *Long-term (4 years) efficacy of lopinavir/ritonavir monotherapy for maintenance of HIV suppression. J Antimicrob Chemother* 2008 Jun;61(6):1359-61.
- (7) Cameron DW, da Silva BA, Arribas JR, et al. *A 96-week comparison of lopinavir-ritonavir combination therapy followed by lopinavir-ritonavir monotherapy versus efavirenz combination therapy. JID* 2008:198.

- (8) Ghosn J, Flandre P, Delaugerre C, et al. *Week-96 end of trial analysis of antiretroviral-naïve patients randomized to the lopinavir/ritonavir single drug arm in the MONARK trial. XVII International AIDS Conference, Mexico City, August 3-8, 2008. Abstract TUPE0113.*
- (9) Gathe jr JC, Yeh RF, Mayberry C, et al. *Single-agent therapy with lopinavir/ritonavir suppresses plasma HIV-1 viral replication in HIV-1 naïve subjects: IMANI-2 48-week results. 4th IAS Conference, 22-25 July 2007, Sydney, poster #WEPEB034.*
- (10) Ghosn J, Chaix ML, Peytavin G, et al. *Absence of HIV-1 shedding in male genital tract after 1 year of first-line lopinavir/ritonavir alone or in combination with zidovudine/lamivudine. J Antimicrob Chemother.* 2008 Jun;61(6):1344-7.
- (11) Yeh RF, Hammill HA, Fiscus SA, et al. *Single agent therapy (SAT) with lopinavir/ritonavir (LPV/r) controls HIV-1 viral replication in the female genital tract. 11th European AIDS Conference (EACS), Madrid, 4-27 October 2007, poster 7.7/02.*
- (12) Avettand-Fenoel V, Fianre P, Chaix ML, et al. *Impact of a 48-week lopinavir/r monotherapy on HIV1-DNA in blood cells in the MONARK trial. 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI), February 3-6, 2008, Boston, poster 781.*
- (13) Micheli V, Regazzi M, Dickinson L, et al. *Lopinavir/ritonavir pharmacokinetics in HIV/HCV-coinfecting patients with or without cirrhosis. Ther Drug Monit* 2008 Jun;30(3):306-13.
- (14) Langmann P, Hubert C, Heinz W, et al. *Safety of long-term lopinavir plasma levels in patients with liver disease. Eur J Med Res.* 13:205-208, 2008.

Immunoricostruzione, patologie non opportunistiche e rischio di morte

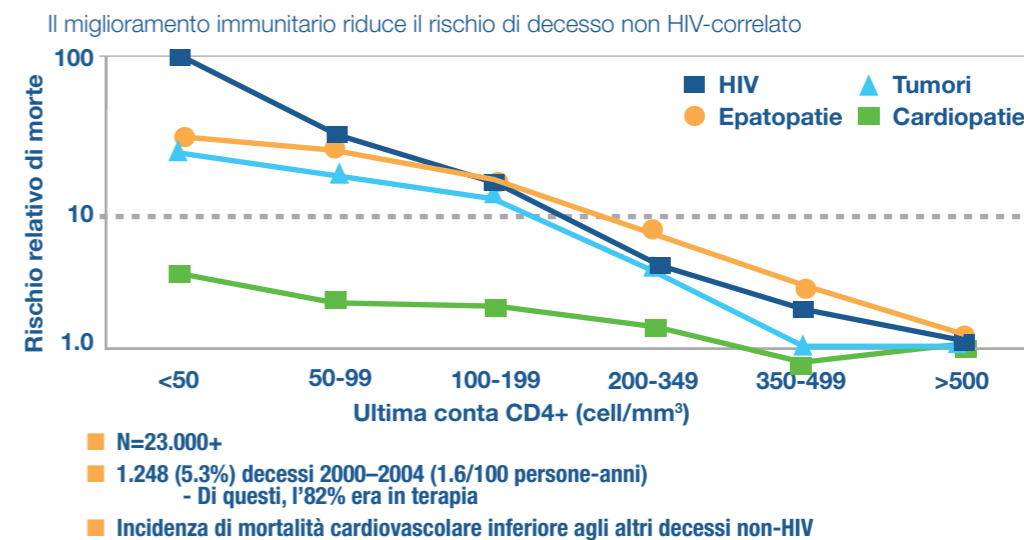
ANTONELLA D'ARMINIO MONFORTE
CLINICA DI MALATTIE INFETTIVE E TROPICALI
DIPARTIMENTO DI MEDICINA, CHIRURGIA E
ODONTOIATRIA, AZIENDA OSPEDALIERA, POLO
UNIVERSITARIO SAN PAOLO, MILANO

I diversi regimi di terapia antiretrovirale potente attualmente disponibili (HAART) sono comparabili in termini di potenza virologica: ad un anno dall'inizio della prima terapia una percentuale di soggetti variabile dal 70 al 90% presenta una carica di HIV circolante inferiore alle 50 copie/ml.

A seguito dell'abbattimento della carica virale si assiste ad un'immunoricostruzione che consiste inizialmente in un'iniziale redistribuzione delle cellule CD4+ di memoria dagli organi linfoidi, seguita da una successiva rigenerazione di cellule CD4+ neoprodotte, proporzionale all'entità e alla rapidità del successo virologico ottenuto.

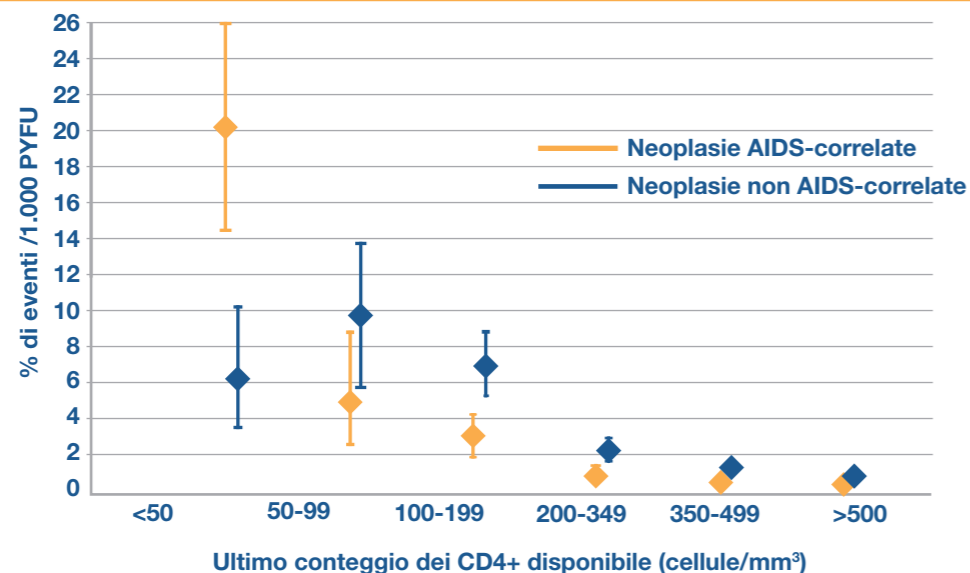
NELLA SCELTA DELLO SCHEMA HAART, EMERGE L'IMPORTANZA DELL'ENTITÀ DEL RECUPERO IMMUNE PER IL RUOLO CENTRALE DEL SISTEMA IMMUNITARIO NEL MANTENIMENTO DELLO STATO DI SALUTE DEL PAZIENTE HIV+

1 STUDIO D:A:D: RISCHIO RELATIVO DI DECESSO SECONDO LA FUNZIONE IMMUNITARIA E LE CAUSE SPECIFICHE



Weber R et al. Arch Intern Med 2006

2 INCIDENZA DI NEOPLASIE FATALI AIDS E NON AIDS-CORRELATE STRATIFICATA PER L'ULTIMA CONTA CD4+ DISPONIBILE



d'Arminio Monforte A et al. AIDS 2008; 22:2143-53

Diversa potenza immunologica dei regimi HAART

Sull'intensità e la velocità di risposta immunologica alla terapia antiretrovirale grava una serie di variabili, molte delle quali tuttora oggetto di studio: non è ancora noto come a pazienti che "stabilizzano" il proprio recupero immunologico dopo pochi mesi di HAART si contrappongano casi in cui il guadagno, di entità estremamente variabile da caso a caso, si protrae anche per lunghi periodi, o, al contrario, risulta limitato o insufficiente. Inoltre, la potenza dei diversi regimi in termini immunologici sembrerebbe essere differente, maggiore in regimi comprendenti inibitori della proteasi *boosterati* rispetto a non nucleosidici, e maggiore in regimi TAM-*sparing* rispetto a regimi TAM-*including* (1-2) in particolare è stata evidenziata sia in studi randomizzati che osservazionali la superiorità immunologica di lopinavir/r nei confronti di efavirenz, schemi di consolidato e frequente utilizzo (3,4).

Le "nuove" patologie da immunoricostruzione

La ritrovata competenza quantitativa e funzionale del sistema immunitario secondaria all'introduzione della HAART si è resa responsabile, fin dai primi mesi di impiego degli inibitori delle proteasi, di una drastica caduta della morbilità e della mortalità connesse alle patologie

AIDS-correlate, modificando in tal modo radicalmente la prognosi dell'infezione da HIV (5).

A seguito del prolungamento della sopravvivenza della popolazione HIV infetta, sono emerse patologie non direttamente correlate all'infezione da HIV responsabili di morbilità e mortalità; queste, rappresentate principalmente da patologie cardiovascolari, neoplasie e malattie epatiche, riconoscono una patogenesi multifattoriale: il naturale invecchiamento della popolazione, possibili fattori tradizionali di rischio (quali obesità, fumo di sigarette etc), elevata frequenza di coinfezioni da virus epatici. Ri-

LA POTENZA IMMUNOLOGICA DEGLI SCHEMI TERAPEUTICI COMPREDENTI INIBITORI DELLA PROTEASI BOOSTERATI SEMBRA SUPERIORE RISPETTO AGLI ALTRI REGIMI COME QUELLI BASATI SUGLI INIBITORI NON NUCLEOSIDICI DELLA TRASCRITTASI INVERSA

guardo nello specifico le patologie cardiovascolari, è stato riconosciuto in diversi studi un ruolo della terapia antiretrovirale anche indipendente dalla dislipidemia indotta dalla terapia stessa (6).

Immunodepressione e patologie non HIV-correlate

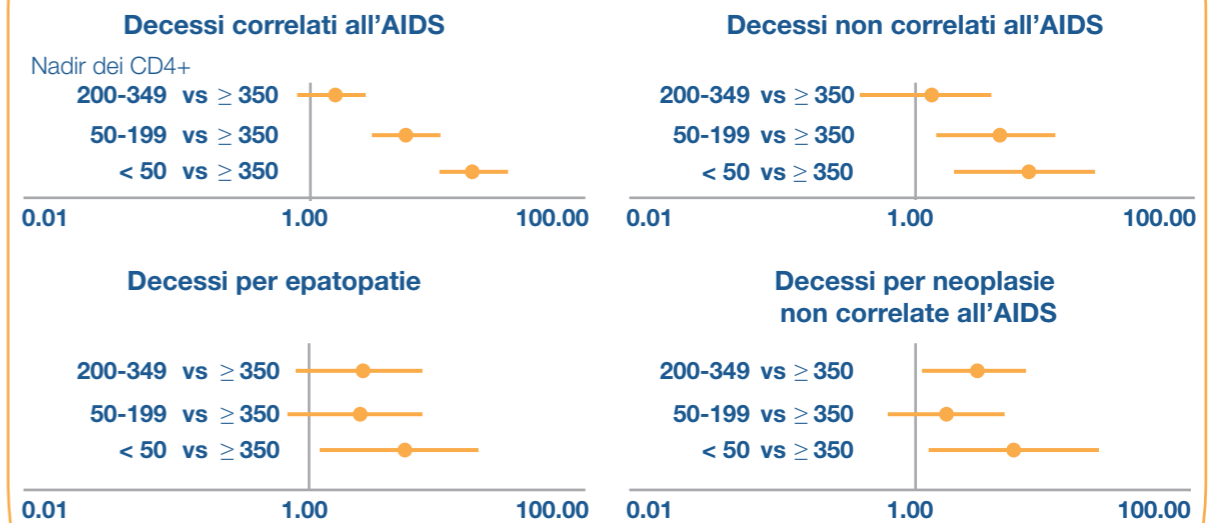
In questo scenario, del tutto recentemente sono emerse una serie di considerazioni che vedono il ruolo centrale del sistema immunitario nel contribuire alla mortalità e morbilità per patologie non HIV-correlate.

Innanzitutto i dati dello studio D:A:D. Tale studio, che comprende 11 coorti di pazienti HIV positivi, per un totale di 23,437 pazienti seguiti prospetticamente con l'obiettivo primario di verificare se vi è un maggior rischio di infarto del miocardio e di altre patologie cardio-cerebro-vascolari associato alla durata della terapia antiretrovirale, ha permesso di effettuare una serie di osservazioni di estrema importanza. Infatti, è stato osservato che non solo la mortalità legata con le patologie HIV-correlate, ma anche la mortalità correlata alle diverse patologie non HIV-correlate, cardiovascolari, epatiche, neoplastiche, è condizionata dall'entità dell'immunodepressione ed è tanto maggiore quanto più basse sono le conte di linfociti CD4+ correnti (figura 1) (7). Tale dato è stato confermato in uno studio successivo sulla stessa

IL RECUPERO DELLA COMPETENZA IMMUNE CON LA HAART HA RIDOTTO L'IMPATTO DELLE PATOLOGIE AIDS-CORRELATE E FATTO EMERGERE QUELLO DELLE PATOLOGIE NON CORRELATE ALL'HIV

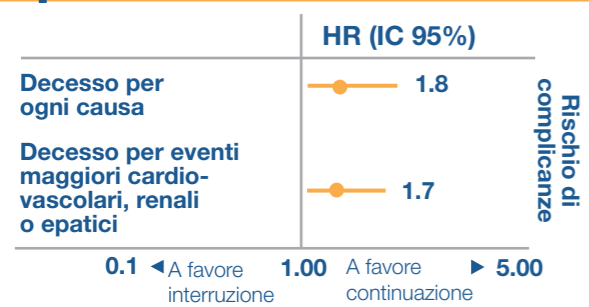
coorte, che ha permesso di evidenziare come la mortalità da neoplasie non HIV-correlate, principalmente a carico di fegato, polmoni e tratto digerente, è condizionata dall'entità della immunodepressione. Nell'analisi multivariata, ad ogni raddoppio delle conte di CD4 correnti si assiste ad un dimezzamento del rischio di mortalità correlata a neoplasie AIDS-definienti e a una riduzione del 40% del rischio di mortalità correlata a neoplasie non HIV-correlate (figura 2) (8). Tali dati relativi alla mortalità nello studio D:A:D sono stati confermati in un altro importante studio

3 STUDIO CASCADE: IL NADIR DEI CD4+ PREDICE GLI EVENTI (AIDS-CORRELATI O NON AIDS-CORRELATI)



Marin B, et al. IAS 2007. Abstract WEPEB019

4 STUDIO SMART: L'INTERRUZIONE DELLA TERAPIA SI ASSOCIA ALL'AUMENTATO RISCHIO CARDIOVASCOLARE



El-Sadr W, et al. *N Engl J Med.* 2006;355:2283-2296

di coorte, lo studio Cascade, che comprende circa 10000 pazienti con data di sierconversione per HIV nota; tale studio ha dimostrato analogamente allo studio D:A:D che la mortalità per le diverse patologie non HIV correlate è condizionata sia dal nadir delle conte di CD4 che dai CD4 correnti (figura 3) (9). Infine, il trial Smart, che è volto a verificare la sicurezza di una strategia che prevede l'interruzione strutturata CD4-guidata della terapia antiretrovirale, ha dimostrato che il braccio assegnato alla terapia intermittente presenta un rischio di morte per eventi anche non-HIV correlati circa raddoppiato rispetto al braccio assegnato alla terapia continuativa (figura 4) (10).

ANCHE LA MORTALITÀ PER PATOLOGIE NON HIV-CORRELATE È CONDIZIONATA DALL'ENTITÀ DELL'IMMUNODEPRESSIONE

Conclusioni

La ricostituzione del sistema immune correlata ad una terapia antiretrovirale efficace svolge un ruolo di primo piano nel mantenimento dello stato di salute complessivo dei soggetti HIV positivi. Pertanto nella gestione della terapia antiretrovirale i clinici devono dare importanza non solo all'abbattimento della carica virale, ma anche all'entità del recupero immune, che può essere diversificato in relazione a caratteristiche dell'ospite ma anche in relazione di diversi regimi di terapia impiegati. Infatti, il rischio di sviluppare le diverse patologie non HIV-correlate e che queste assumano un decorso fatale è strettamente correlato allo stato immune dell'ospite.

Bibliografia

- (1) Riddler SA, Haubrich R, DiRienzo AG, et al. *AIDS Clinical Trials Group Study A5142 Team. Class-sparing regimens for initial treatment of HIV-1 infection* Molina JM, et al. *N Engl J Med* 2008; 358 (20): 2095-106.
- (2) Arribas JR, Pozniak AL, Gallant JE, et al. *Tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine, and efavirenz compared with zidovudine/lamivudine and efavirenz in treatment-naïve patients: 144-week analysis.* *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2008 Jan 1;47(1):74-8.
- (3) Riddler SA, Haubrich R, DiRienzo AG et al. *AIDS Clinical Trials Group Study A5142 Team. Class-sparing regimens for initial treatment of HIV-1 infection* Molina JM, et al. *N Engl J Med* 2008; 358 (20): 2095-106.
- (4) Bedimo RJ, Drechsler H, Holodniy M et al. *Differences in CD4 count increases in veterans starting antiretroviral therapy with lopinavir/ritonavir or efavirenz* *J Int AIDS Soc* 2008, 11 (Suppl 1): P9
- (5) Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC et al. *Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection.* *HIV Outpatient Study Investigators. N Engl J Med* 1998; 338:853-60.

- (6) Friis-Møller N, Sabin CA, Weber R et al. *Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction.* *N Engl J Med* 2003; 349: 1993-2003.
- (7) The D:A:D Study. Writing Committee: Weber R, Sabin C, Friis-Møller N, et al. *Liver-related deaths in persons infected with the human Immunodeficiency Virus.* *Arch Intern Med* 2006; 166:1632-41.
- (8) The D:A:D Study. Writing Committee: d'Arminio Monforte A, Abrams D, Pradier C, et al. *HIV-induced immunodeficiency and mortality from AIDS-defining and non-AIDS-defining malignancies: the D:A:D Study.* *AIDS* 2008; 22:2143-53.
- (9) Marin B, Thiébaud R, Rondeau V, et al., on behalf of the CASCADE Collaboration. *Association between CD4 and HIV RNA with non AIDS-related causes of death in the era of combination Antiretroviral Therapy (cART).* 4th IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, Sydney July 2007 [WEPEB019].
- (10) Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group, El-Sadr WM, Lundgren JD, Neaton JD, et al. *CD4+ count-guided interruption.* *N Engl J Med.* 2006 Nov 30;355(22):2283-96.

L'importanza della *forgiveness* per la quotidianità del paziente

ANDREA ANTINORI
DIPARTIMENTO CLINICO,
INMI L. SPALLANZANI, IRCCS, ROMA

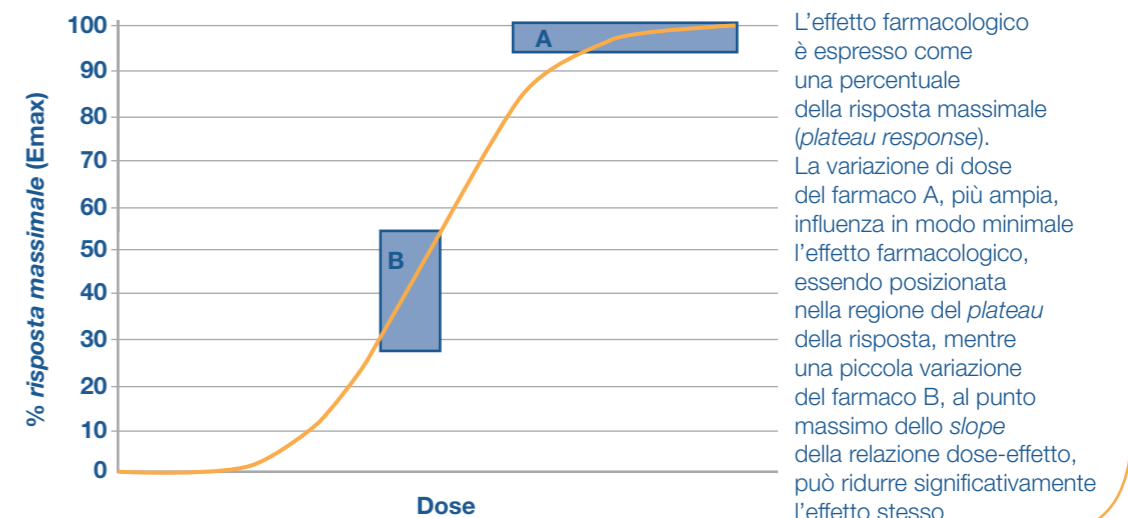
Con il termine di *forgiveness* si intende la capacità di un farmaco somministrato in dosi ripetute, di "perdonare" l'omissione di una o più dosi senza avere una riduzione dell'efficacia (1). I farmaci antiretrovirali presentano differenti *forgiveness* in rapporto alle caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche, con differenti relazioni tra dose ed effetto farmacologico. In terapia antiretrovirale, i fattori determinanti sulla curva dose-effetto sono l'emivita, le concentrazioni minime plasmatiche (Cmin) e il Quoziente Inibitorio (QI) (definito come il rapporto tra la concentrazione minima e il livello di farmaco che consente l'inibizione del 50% della replicazione del virus *in vitro*). La relazione tra dose ed effetto consente di interpretare gli effetti della bassa aderenza sull'efficacia virologica (figura 1). E' stato dimostrato

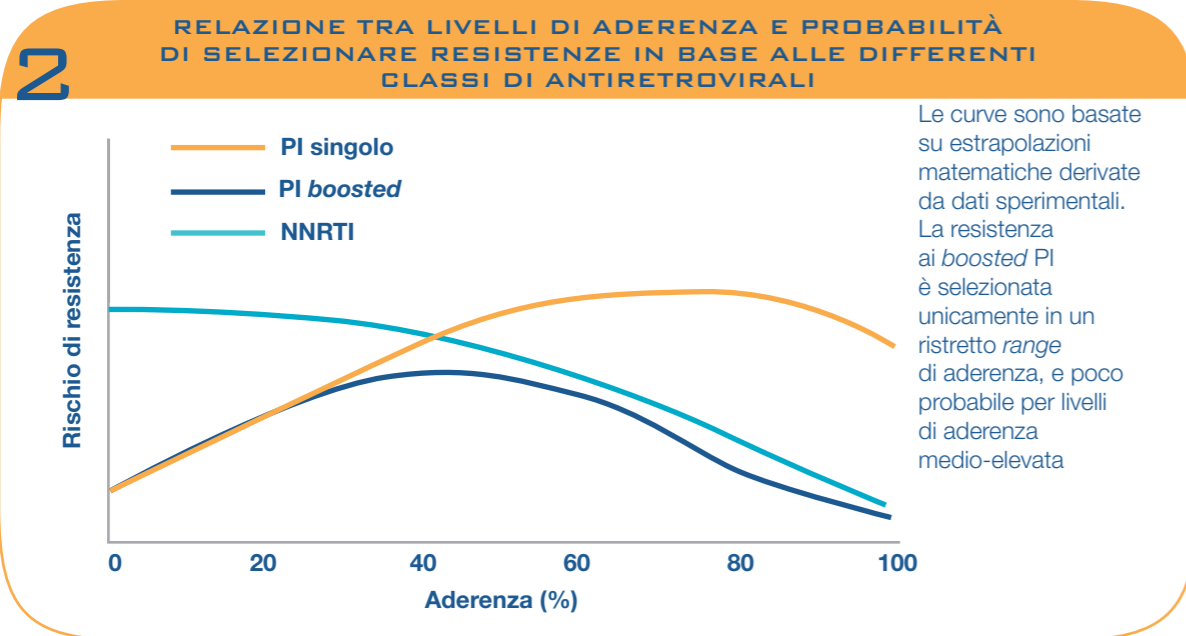
che alla base della insufficiente aderenza vi possono essere diversi *pattern*: l'omissione di una o più dosi, gli errori nella quantità della dose prescritta, il *timing* irregolare nella somministrazione, le interruzioni non programmate della terapia. Le conseguenze di ciascuna delle suddette deviazioni dallo standard di assunzione possono essere diverse, in rapporto alle caratteristiche dei farmaci assunti e alla *forgiveness*.

Farmaci antiretrovirali e variazioni delle dosi

La proprietà di un farmaco di minimizzare gli effetti della omissione di dose o di altri comportamenti di non-aderenza può dipendere in primo luogo dalla emivita prolungata, per cui, in caso di elevata *forgiveness*, le

1 RELAZIONE TRA DOSE ED EFFETTO FARMACOLOGICO





I FARMACI ANTIRETROVIRALI PRESENTANO DIVERSE CAPACITÀ DI "PERDONARE" LE OMISSIONI DI DOSI, CON CONSEGUENZE DIFFERENTI SU RESISTENZE ED EFFETTO TERAPEUTICO

possono influenzare la curva dose-risposta in modo sostanziale. Sono riportati dati ancora limitati sulla differente *forgiveness* dei diversi farmaci antiretrovirali. Per livelli di aderenza subottimali tra il 75% e l'85%, regimi contenenti NNRTI sono stati associati a probabilità di fallimento del 70% inferiori rispetto a regimi contenenti *unboosted* PI (2). Questo si spiega con il fatto che la *forgiveness* degli NNRTI, a livelli di aderenza sub-ottimali, è superiore a quella degli *unboosted* PI. Tale dato viene confermato dall'osservazione che, per aderenze di poco inferiori al 100%, il rischio di selezionare mutanti di HIV resistenti è di poco superiore al 20% per gli NNRTI mentre supera il 40% per i regimi contenenti *unboosted* PI (3).

Il profilo di aderenza/resistenza dei *boosted* PI

Le proprietà di *forgiveness* risultano ancora superiori nella classe dei *boosted* PI. In presenza di una aderenza <95% della dose prescritta, la probabilità di *breakthrough* virologico risulta significativamente inferiore nei casi trattati con *boosted* PI, rispetto a quelli in trattamento con un PI *unboosted* o un NNRTI (4). Questo particolare profilo farmacocinetico è una delle spiegazioni principali dell'assenza di mutazioni primarie nella proteasi al fallimento virologico con un *boosted* PI, fenomeno comune alla maggior parte dei farmaci di tale classe, quali lopinavir/r (5), ma anche fosamprenavir/r, atazanavir/r, darunavir/r. E questo spiega perché, per le

concentrazioni allo *steady-state* non si modificano sostanzialmente quando viene omessa una dose. In questi casi, essendo l'attività del farmaco collocata ad un livello elevato della curva dose-effetto, ovvero nella zona del *plateau*, variazioni anche rilevanti nell'assunzione della dose (come avviene nella bassa aderenza) possono esercitare effetti trascurabili sulla curva di efficacia (figura 1A). Un QI elevato consente al farmaco di esercitare i suoi effetti sui punti elevati della curva dose-effetto, nella zona del *plateau*, contenendo gli effetti della variazione della dose sull'efficacia. Al contrario, se il farmaco si posiziona al punto massimo dello *slope* della relazione dose-effetto (figura 1B), anche piccole variazioni della dose (ovvero piccole variazioni di aderenza),

terapie a base di *boosted* PI come lopinavir/r, anche livelli di aderenza <95% della dose prescritta, siano legati al successo virologico (6). L'analisi comparativa del profilo aderenza/resistenza dei *boosted* PI e di quello delle altre principali classi di antiretrovirali indica che la classe dei *boosted* PI è associata ad un minor tasso di resistenza, a tutti i livelli di aderenza alla terapia e indipendentemente dal livello di carica virale plasmatica al fallimento (7).

L'impatto sul paziente HIV+

Una superiore *forgiveness* dello schema farmacologico, oltre a condizionare differenti rischi di acquisire resistenza di HIV (figura 2), ha evidenti riflessi sul paziente, sull'organizzazione della terapia e sulla quotidianità. La possibilità di minimizzare le saltuarie omissioni di dose e di mantenere un effetto terapeutico anche per aderenza lievemente sub-ottimali rappresenta un requisito di sicurezza del farmaco, che ha indubbi vantaggi nella gestione quotidiana della terapia. Questo risulta particolarmente vero nel paziente a rischio di bassa aderenza, per profilo psico-comportamentale e caratteristiche socio-economiche, per età giovane o scarsa tolleranza alla terapia, in cui una *forgiveness* insufficiente dello schema di terapia può mettere a rischio il mantenimento del successo terapeutico. Le ricerche degli ultimi anni hanno ampliato il concetto di aderenza agli antiretrovirali, enfatizzando la questione dei diversi *pattern* di non-aderenza, cui spesso corrispondono profili comportamentali specifici. E' stato documentato che il *pat-*

LE SUPERIORI PROPRIETÀ DI *FORGIVENESS* DEI *BOOSTED* PI SPIEGANO PERCHÉ PER LOPINAVIR/R, ANCHE CON LIVELLI DI ADERENZA <95% DELLA DOSE, IL SUCCESSO VIROLOGICO SIA GARANTITO

tern di non-aderenza proprio del paziente con frequenti interruzioni non programmate della terapia ("vacanze terapeutiche") rende più vulnerabile i regimi contenenti NNRTI, in cui il maggior rischio di *breakthrough* virologico e di selezione di resistenza alla classe è legato a livelli intermittenti di assunzione (8). Per tali aspetti, la nozione di *forgiveness* permette di interpretare il problema aderenza agli antiretrovirali e la sua relazione con il fallimento virologico e la resistenza in modo più avanzato, affiancando al modello basato sulle variabili farmacologiche quantitative (*pill burden*, intervallo di dose) un fattore più modulabile, ovvero la perdonabilità dell'omissione di dose, secondo un'interpretazione complessa dei rapporti tra dose farmacologica ed efficacia terapeutica.

Bibliografia

- (1) Boisel JP, Nony P. *Using pharmacokinetic and pharmacodynamic relationship to predict the effect of poor compliance. Clin Pharmacokinet* 2002;41:1-6.
- (2) Maggiolo F, Ravasio L, Ripamonti D, et al. *Similar adherence rates favor different virologic outcomes for patients treated with non nucleoside analogues or protease inhibitors. Clin Infect Dis* 2005;40:158-163.
- (3) Bangsberg DR, Acosta EP, Gupta R, et al. *Adherence-resistance relationships for protease and non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors explained by virological fitness. AIDS* 2006;20:223-231.
- (4) Gross R, Yip B, Wood E, et al. *Boosted protease inhibitors are more forgiving of suboptimal adherence than non-boosted protease inhibitors or non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. 13th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections. Denver, 5-8 February, 2006. Abst. 533.*
- (5) King MS, Brun SC, Kempf DJ. *Relationship between adherence and the development of resistance in antiretroviral-naïve, HIV-1-infected patients receiving lopinavir/ritonavir or nelfinavir. J Infect Dis* 2005;191: 2046-2052.
- (6) Shuter J, Sarlo JA, Kanmaz TJ, et al. *HIV-infected patients receiving lopinavir/ritonavir-based antiretroviral therapy achieve high rates of virologic suppression despite adherence rates less than 95%. J Acquir Immune Defic Syndr* 2007;45:4-8.
- (7) Lima VD, Gill VS, Yip B, et al. *Increased resilience to the development of drug resistance with modern boosted protease inhibitor-based highly active antiretroviral therapy. J Infect Dis* 2008;198:51-58.
- (8) Parienti JJ, Das-Douglas M, Massari V, et al. *Not all missed doses are the same: sustained NNRTI treatment interruptions predict HIV rebound at low-to-moderate adherence levels. PLoS ONE* 2008;3:2783.

Nuove strategie di approccio terapeutico nel paziente *naïve*: il concetto di flessibilità

ADRIANO LAZZARIN
DIPARTIMENTO DI MALATTIE INFETTIVE,
IRCCS SAN RAFFAELE, MILANO

L'eccezionale disponibilità di farmaci antiretrovirali, cui siamo arrivati in questo ultimo anno, rappresenta il punto di arrivo di un lungo percorso che aveva come principale obiettivo quello di poter usufruire di sostanze attive anche per ceppi di HIV multiresistenti.

Gli strumenti diagnostici sempre più sofisticati e le terapie in continuo progresso per efficacia e tollerabilità consentono tuttavia di ridisegnare programmi di intervento terapeutico *long-life* finalizzati a ridurre gli "inconvenienti" incontrati in questi dieci anni di era HAART, in base ai dati raccolti ed all'esperienza accumulata. Per quanto possa sembrare ingeneroso, alla luce dei risultati ottenuti (più dell'80 % di HIV- RNA al di sotto delle 50 copie di virus nella maggior parte dei centri clinici dei paesi nord-americani ed europei!), si sta sviluppando un ampio dibattito

nella comunità scientifica anche riguardo agli schemi di trattamento di prima linea, non solo per ridefinirne le principali caratteristiche (limite dei linfociti CD4+ per iniziare il trattamento e regimi di terapia negli AIDS *presenters/advanced naïve*), ma anche per ridisegnare strategie terapeutiche in base ad obiettivi che stanno cambiando.

I due principali requisiti che una combinazione antiretrovirale per i pazienti *naïve* deve avere (efficacia e tollerabilità a breve termine), vanno bilanciati e/o integrati con altri (*convenience*, tollerabilità a lungo termine, grado di barriera genetica, opzioni terapeutiche in caso di fallimento terapeutico, immunoricostruzione, costi), che possano dare le maggiori garanzie di successo per una cura che inevitabilmente andrà assunta per molti anni.

2

INCIDENZA DI MUTAZIONI AL FALLIMENTO VIROLOGICO

	2 NRTI + EFV			2 NRTI + PI/r		
	ACTG 5142** EFV	GS 934*** AZT/3TC	GS 934*** TDF/FTC	ACTG 5142** LPV	ARTEMIS* LPV	ARTEMIS* DRV QD
NRTI	7.5%	4%	1%	4%	<1%	<1%
NNRTI	11%	8.6%	5%	-	-	-
PI	-	-	-	0	<1%	0

Percentuale di popolazione resistente: *Sett 48 **Sett 96 ***Sett 144 ACTG 5142: Haubrich et al. 2007 Resistance Workshop. GS934: Arribas J, et al. IAS 2007: Abstract WEPEB020 - ARTEMIS: da Jesus et al. ICAAC 2007: Abstract H718b

Personalizzazione e versatilità degli schemi terapeutici

Anche le peculiarità di ciascun paziente non vanno trascurate, per cui nella pianificazione di una strategia terapeutica la "personalizzazione" della cura in caso di coinfezioni che necessitano di terapie contemporanee, di gravidanza, di localizzazione di HIV a livello del SNC, di sarcoma di Kaposi o altri tumori dovrà diventare una regola: pertanto, più che l'applicazione schematica di regole fisse, andrà sempre più privilegiata la versatilità della scelta di schemi di terapia antiretrovirale di combinazione, adattati al singolo individuo. Sotto l'aspetto metodologico va fatta una considerazione preliminare: l'armamentario terapeutico di cui disponiamo offre tali garanzie di efficacia sul controllo della replicazione virale da consentirci una maggiore flessibilità sull'applicazione di rigide linee-guida, soprattutto nell'insperato scenario di pazienti con viremia controllata da e per molto tempo, nei quali una terapia antiretrovirale di mantenimento più "leggera" appare la scelta più ragionevole (monoterapia?) e può essere pianificata fin dal trattamento di prima linea in schemi di induzione/mantenimento.

LO SVILUPPO DELLA TERAPIA ANTIRETROVIRALE PERMETTE DI DISEGNARE COMBINAZIONI CHE GARANTISCONO MANEGGEVOLEZZA, TOLLERABILITÀ LONG-TERM, ALTA BARRIERA GENETICA, IMMUNORICOSTITUZIONE

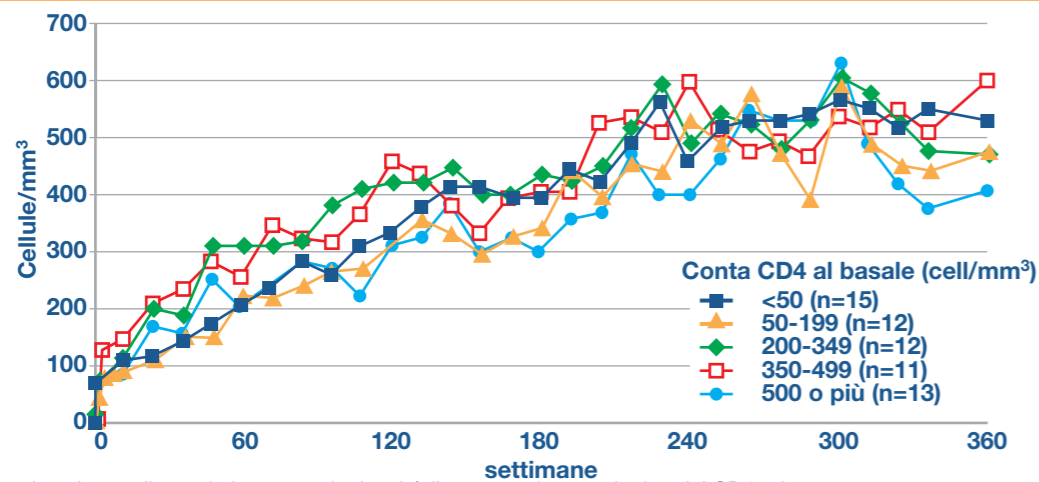
e che soprattutto gli consenta di sopprimerle od evitarne la nuova insorgenza. Sotto questo aspetto, i PI/r hanno dimostrato in questi anni di portare a livelli di CD4+, tali da evitare l'incidenza di patologie opportuniste, molto soddisfacenti rapidamente e per molto tempo (figura 1).

Va, peraltro, sottolineato che il trattamento tempestivo di un paziente ad elevata viremia non deve essere "zavorrato" dal rischio di fallimenti per la presenza di ceppi resistenti tra i componenti la popolazione virale (a più alta prevalenza per gli inibitori della trascrittasi inversa) e dell'eventualità che un'ipersensibilità al farmaco (*rash*) obblighi a *stop and go* controproducenti per un imprescindibile successo a breve termine. Più speculativa appare la possibilità che l'elevata barriera genetica dei PI/r costituisca l'elemento base per evitare che l'ondata di virus che prelude al *second decay* favorisca l'emergenza (ed archiviazione) di ceppi mutati resistenti, testimoniato dal fatto che raramente anche nei pazienti falliti trattati con PI/r vengono evidenziate mutazioni nel dominio delle proteasi (figura 2).

Verso schemi di semplificazione

Una volta raggiunto l'obiettivo previsto (HIV-RNA < 50 copie e CD4 > 350 cellule) e mantenuto per almeno 18 mesi, esistono tutti i presupposti teorici (bassa replica-

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



Con lo schema di terapia basato su lopinavir/r 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

I PI BOOSTED SONO SICURI PROTAGONISTI DELLA HAART IN TUTTE LE LINEE DI TERAPIA, ANCHE GRAZIE ALLA RAPIDA IMMUNORICOSTITUZIONE OTTENUTA

zione virale e buona capacità di risposta immunitaria) e pratici (difficoltà a mantenere a lungo un regime di trattamento impegnativo, e talvolta gravato da effetti collaterali sia soggettivi che obiettivi) per passare ad un regime di semplificazione che, a fronte di una pari efficacia, alleggerisca il numero quotidiano di compresse ed elimini parte dei rischi di effetti collaterali a lungo termine (danno mitocondriale ed alterazioni del metabolismo glucidico e lipidico). Nel rispetto di questi presupposti teorico-pratici, di notevole interesse appaiono gli studi in monoterapia con lopinavir/ritonavir, che hanno nello studio OK04 e nelle linee-guida spagnole, che ne sono derivate, gli esempi concreti di applicazione nella pratica clinica. Non va dimenticato che è proprio nella parte centrale e

Bibliografia

- 1) Arribas JR, Pozniak AL, Gallant JE, et al. *Three-year Safety and Efficacy of Emtricitabine (FTC)/Tenofovir DF (TDF) and Efavirenz (EFV) Compared to Fixed Dose Zidovudine/Lamivudine (AZT/3TC) and EFV in Antiretroviral Treatment-Naïve Patients 4th International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis, Treatment, and Prevention July 22-25, 2007 Sydney Poster Number WEPEB029.*
- 2) Bannister WP, Cozzi-Lepri A, Clotet B. *Transmitted drug resistant HIV-1 and association with virologic and CD4 cell count response to combination antiretroviral therapy in the EuroSIDA Study. J Acquir Immune Defic Syndr. 2008 Jul 1;48(3):324-33.*
- 3) DeJesus E, Ortiz R, Khanlou H, et al. *Efficacy and safety of darunavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir in ARV treatment-naïve HIV-1-infected patients at week 48: ARTEMIS. Program and abstracts of the 47th Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC); September 17-20, 2007; Chicago. Abstract H-718b.*
- 4) Delfraissy JF, Flandre P, Delaunoy C, et al. *Lopinavir/ritonavir monotherapy or plus zidovudine and lamivudine in antiretroviral-naïve HIV-infected patients. AIDS 2008; 22: 385-93.*
- 5) Haubrich RH, Riddler SA, DiRienzo AG, et al. *Drug resistance at virological failure*

cronologicamente più consistente del trattamento antiretrovirale, che vanno collocati gli interventi particolari su popolazioni speciali come gli epatopatici coinfecti e le donne gravide, pazienti in cui il trattamento con lopinavir/r offre particolari garanzie di successo.

La scelta iniziale dei PI/r

L'importanza di poter disporre di valide alternative senza "saltare" ad un'altra classe di farmaci dopo avere avuto prova della tollerabilità dei PI/r è un'utile argomentazione per orientarsi fin dall'inizio alla scelta di un farmaco appartenente a questa classe, proprio confidando che l'alta barriera genetica e la numerosità delle molecole disponibili in commercio consentano con relativa facilità di rimediare ai primi fallimenti terapeutici, argomento di cui si parla in dettaglio nell'articolo seguente. La terapia di salvataggio è attualmente fortunatamente confinata ad una relativamente limitata quota di pazienti multifalliti, per i quali una notevole differenza nel *rate* di successo ci viene data dalle combinazioni che comprendono farmaci antiretrovirali appartenenti alle nuove (inibitori dell'integrasi, inibitori dell'*entry*) o rinnovate classi (*new NNRTI*). Ruolo da protagonisti in questo contesto stanno avendo, però, anche le ultime linee di inibitori delle proteasi che, proprio grazie al polimorfismo genetico che le caratterizza, il più delle volte costituiscono il *back bone* sul quale costruire la tripla terapia di combinazione.

- in a randomized, Phase III trial of NRTI-, PI- and NNRTI-sparing regimens for initial treatment of HIV-1 infection (ACTG 5142). Program and abstracts of the XVI International HIV Drug Resistance Workshop; June 12-16, 2007; Barbados. Abstract 57.*
- 6) Hirsch MS, Günthard HF, Schapiro JM, et al. *Antiretroviral drug resistance testing in adult HIV-1 infection: 2008 recommendations of an International AIDS Society-USA panel. Clin Infect Dis. 2008 Jul 15;47(2):266-85.*
 - 7) Murphy RL, da Silva BA, Hicks CB. *Seven-year efficacy of a lopinavir/ritonavir-based regimen in antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients. HIV Clin Trials. 2008 Jan-Feb;9(1):1-10.*
 - 8) Pulido F, Arribas JR, Delgado R, et al. *Lopinavir-ritonavir monotherapy versus lopinavir-ritonavir and two nucleosides for maintenance therapy of HIV/AIDS 2008, 22:F1-F9.*
 - 9) Pulido F, Delgado R, Pérez-Valero I, et al. *Long-term (4 years) efficacy of lopinavir/ritonavir monotherapy for maintenance of HIV suppression. J Antimicrob Chemother. 2008 Jun;61(6):1359-61.*
 - 10) Sabin CA, Smith CJ, Gumley H, et al. *Late presenters in the era of highly active antiretroviral therapy: uptake of and responses to antiretroviral therapy AIDS 2004; 18: 2145-51.*

Il risparmio delle opzioni terapeutiche future: il problema delle resistenze

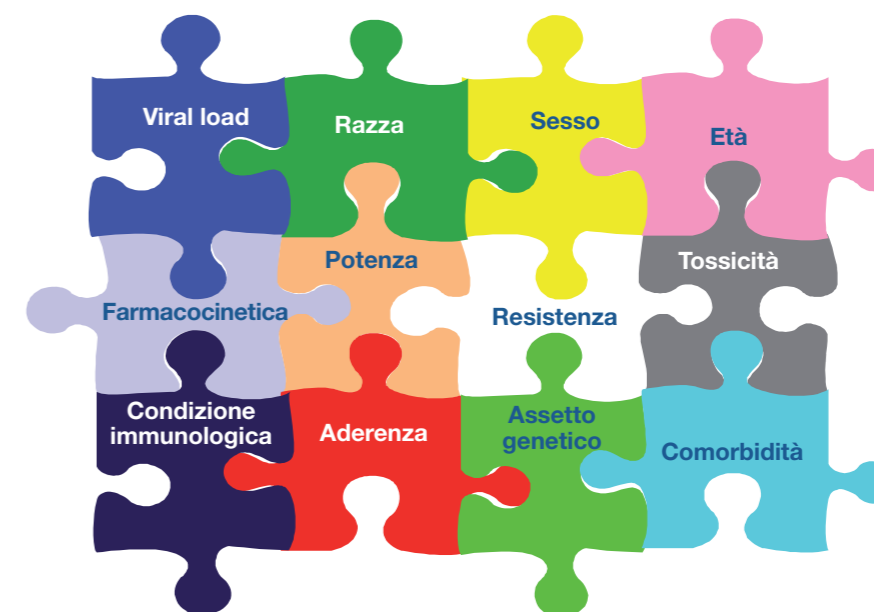
MASSIMO ANDREONI
CATTEDRA MALATTIE INFETTIVE,
UNIVERSITÀ TOR VERGATA, ROMA

In questi ultimi anni la terapia antiretrovirale di combinazione con più farmaci ha determinato una drastica riduzione della mortalità e del numero di nuovi casi di AIDS. Grazie alle nuove terapie l'infezione da HIV, che era considerata una patologia ad evoluzione quasi sempre fatale, si è oggi trasformata in una malattia ad andamento cronico controllabile dalla terapia nella maggior parte dei casi. Tuttavia il trattamento antiretrovirale, seppur altamente efficace, non è in grado di eradicare l'infezione anche se riesce a ripristinare l'immunità e quindi, indirettamente, a controllare tutte quelle patologie opportunistiche che erano alla base dei casi ad evoluzione fatale.

AI FINI DEL MANTENIMENTO DI OPZIONI FARMACOLOGICHE ATTIVE, È IMPORTANTE RICORDARE CHE IL FALLIMENTO AI PI BOOSTED NON DETERMINA LA COMPARSA DI MUTAZIONI PRIMARIE DI RESISTENZA

1

COME SCEGLIERE LA TERAPIA ANTIRETROVIRALE INIZIALE?



Strategia sequenziale: l'uso razionale dei farmaci

La corretta scelta dei farmaci da utilizzare nelle diverse fasi dell'infezione rappresenta a tutt'oggi un problema complesso, che richiede spesso numerose e difficili valutazioni. In particolare, la scelta iniziale deve essere fatta tenendo presente tutti quei parametri propri di ogni singolo paziente al fine di individualizzare al meglio la terapia (**figura 1**). Infatti, i trattamenti antiretrovirali sono spesso associati ad effetti collaterali legati alla tossicità dei farmaci, ad una scarsa aderenza dei pazienti per la complessità delle terapie e all'emergenza di ceppi virali resistenti. Tutti questi fattori devono essere quindi considerati quando, per il trattamento di una patologia cronica quale quella dell'infezione da HIV, si voglia pensare ad una strategia che preveda l'uso sequenziale dei farmaci per ottenere il più a lungo possibile il successo terapeutico (**figura 2**). In particolare, è importante ricordare che il fallimento della terapia, qualunque ne sia la sua origine, determinerà quasi sempre l'emergenza di resistenza. Quindi, nel concetto di uso sequenziale dei farmaci, è fondamentale scegliere schemi terapeutici che in caso di fallimento siano in grado di preservare opzioni terapeutiche future efficaci. In conclusione, l'efficacia a breve e lungo termine di terapie di seconda linea o di salvataggio dipende dalla possibilità di disporre di farmaci ancora attivi da utilizzare.

L'impatto delle resistenze

In corso di fallimento della terapia le mutazioni di resistenza emergono rapidamente per l'alta capacità replicativa di HIV e per la facilità con cui il genoma virale va incontro ad errori nella replicazione. I virus resistenti che si vengono così a generare prendono progressivamente il posto dei ceppi virali sensibili (*wild type*) ed il mantenimento di un regime sub-ottimale porta all'accumulo di nuove mutazioni che aumentano la resistenza ai farmaci, conferendo spesso una *cross* resistenza a tutta la classe.

E' importante, inoltre, ricordare che vi può essere trasmissione di virus resistente a farmaci antiretrovirali durante l'infezione primaria. Infatti, la prevalenza di resistenza ai farmaci antiretrovirali al momento della sierconversione per HIV è ormai circa il 10% di tutte le nuove infezioni. D'altronde, il maggior uso di farmaci e il prolungamento della vita dei pazienti hanno determinato l'incremento della circolazione di ceppi resistenti ed una inevitabile trasformazione dell'epidemiologia della farmacoresistenza di HIV.

L'USO SEQUENZIALE DEI FARMACI DOVREBBE GARANTIRE UNA SOPPRESSIONE VIRALE DUREVOLE, UN'ALTA EFFICACIA, UN BUON PROFILO FARMACOCINETICO E DI TOLLERABILITÀ E RIDURRE LA *CROSS*-RESISTENZA DI CLASSE

Resistenze e sequenziamento dei farmaci

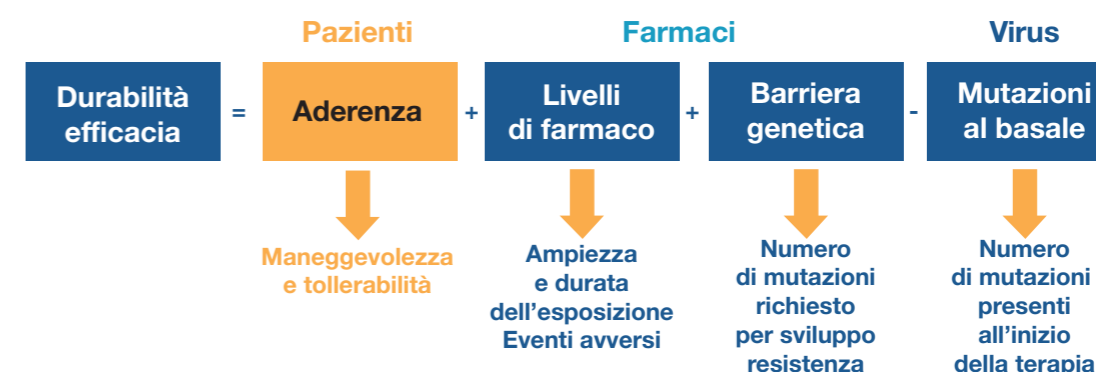
Applicare, quindi, le conoscenze sui *pattern* di resistenza che i singoli farmaci determinano rappresenta uno dei principali motivi che regola il sequenziamento della terapia antiretrovirale. Ovviamente, queste considerazioni rivestono particolare rilevanza soprattutto all'inizio del trattamento antiretrovirale ed ai primi fallimenti della terapia. In particolare, tra i diversi farmaci antiretrovirali, gli inibitori della proteasi sono quelli a più alta barriera genetica per lo sviluppo di resistenza. Infatti, per questa classe di farmaci generalmente la resistenza si verifica solo in presenza di un alto numero di mutazioni che a loro volta determinano, in genere, una spiccata riduzione della *fitness* virale. Da questo punto di vista si deve tenere presente che nel gene della proteasi di HIV si possono avere fino a 15 amminoacidi mutati, senza che l'enzima perda la sua funzionalità. E' comunque importante ricordare che al fallimento precoce della terapia la maggior parte degli inibitori della proteasi (lopinavir, fosamprenavir, saquinavir e atazanavir), quando usati in associazione ad una dose *booster* di ritonavir, non determinano la comparsa di mutazioni primarie di resistenza sul gene della proteasi.

Obiettivi della terapia

E' ragionevole, quindi, proporre un uso sequenziale dei farmaci al fine di ottenere i massimi benefici della terapia antiretrovirale, mantenendo il massimo numero di opzioni terapeutiche future. Secondo tale presupposto la terapia iniziale dovrebbe, quindi: (1) assicurare una durevole soppressione della replicazione virale, (2) possedere un'alta potenza antivirale, (3) avere un buon profilo

2

FATTORI CHE INFLUENZANO LA SOPPRESSIONE VIRALE A LUNGO TERMINE



farmacocinetico e di tollerabilità, (4) ridurre al minimo la possibilità di sviluppo di mutazioni capaci di dare *cross*-resistenza tra i farmaci della stessa classe.

Ovviamente un punto fondamentale per utilizzare in modo efficace una strategia di sequenziamento dei farmaci antiretrovirali è quello di affrontare aggressivamente il fallimento, al fine di impedire l'accumulo di mutazioni secondarie.

Conclusioni

Certamente possediamo oggi numerose armi per la terapia dell'infezione da HIV ed in un prossimo futuro ne avremo ulteriori, questo è un elemento di grande soddi-

sfazione ma si deve fare a maggior ragione un'attenta valutazione delle scelte che facciamo.

E' fondamentale che, di fronte alle diverse opzioni terapeutiche, ci si chieda se le scelte fatte siano effettivamente le più vantaggiose per il paziente.

In questo difficile dilemma spesso viene dato rilievo, come d'altronde è giusto che sia, agli effetti tossici dei farmaci ed alla disponibilità del paziente ad assumere la terapia che noi consigliamo. Altrettanto importante, però, è cercare di comprendere quali possano essere le ripercussioni virologiche ed immunologiche che le scelte terapeutiche fatte determineranno nel nostro paziente: confidare esclusivamente nella speranza che il futuro ci porti nuovi farmaci potrebbe essere effimero e rischioso.

Bibliografia

- (1) Ho DD, Neumann AU, Perelson AS, et al. *Rapid turnover of plasma viremia and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection. Nature. 1995;373:123-126.*
- (2) Wu TD, Schiffer CA, Gonzales MJ, et al. *Mutation pattern and structural correlates in human immunodeficiency virus type 1 protease following different protease inhibitor treatments. J Virol 2003; 77: 4836-4847.*
- (3) Prado JG, Wrin T, Beauchaine J, et al. *Amprenavir-resistant HIV-1 exhibits lopinavir cross-resistance and reduced replication capacity. AIDS 2002;16:1009-1017.*
- (4) Masquelier B, Breilh D, Neau D, et al; Groupe d' Epidemiologie Clinique du SIDA en Aquitaine. *Human immunodeficiency virus type 1 genotypic and pharmacokinetic determinants of the virological response to lopinavir-ritonavir-containing therapy in protease inhibitor-experienced*

patients. Antimicrob Agents Chemother. 2002 Sep;46(9):2926-32.

(5) Deeks SG, Hoh R, Neilands TB, et al. *Interruption of treatment with individual therapeutic drug classes in adults with multidrug-resistant HIV-1 infection. J Infect Dis. 2005;192:1537.*

(6) Schacker T, Little S, Connick E, et al. *Productive infection of T cells in lymphoid tissues during primary and early human immunodeficiency virus infection. J Infect Dis 2001 15;183(4):555-62.*

(7) Little SJ, Holte S, Routy JP, et al. *Antiretroviral resistance and response to initial therapy among recently HIV-infected subjects in North-America. Antiviral Ther 2001, 6(1):21.*

(8) Martinez-Picado J, De Pasquale MP, Kartsonis N, et al. *Antiretroviral resistance during successful therapy of HIV type 1 infection. Proc Natl Acad Sci USA 2000;7:10948-53.*

Tossicità ed eventi avversi: verso un uso flessibile degli inibitori della proteasi

MASSIMO GALLI
CLINICA MALATTIE INFETTIVE,
OSPEDALE L. SACCO, MILANO

E' assai probabile che, se ai prescrittori di antiretrovirali venisse richiesto di indicare quali caratteristiche attribuiscono agli inibitori della proteasi, i più menzionerebbero la potenza e la durata dell'efficacia. Non pochi aggiungerebbero: "nonostante la tossicità".

La flessibilità è una qualità che difficilmente viene spontaneo citare tra le caratteristiche di una classe di farmaci che è stata utilizzata come "l'artiglieria pesante" nelle battaglie, fondamentale per vincere, ma complessa da maneggiare.

La tossicità degli inibitori della proteasi è percepita come il prezzo da pagare alla potenza, all'alta barriera genetica, alla garanzia di un (probabilmente più) rapido incremento dei linfociti CD4+. Una visione "ingessata", fondata sull'esperienza, che poco concede a illusioni sulla flessibilità d'impiego.

In realtà, nei nuovi scenari aperti dall'acquisizione di nuovi farmaci e nuove strategie, anche "l'artiglieria pesante" può aprirsi ad un uso tattico diverso, assai più flessibile.

Inibitori della proteasi, nuovo *back bone* terapeutico?

Per quanto a oggi sappiamo sugli effetti tossici sul metabolismo, agli inibitori nucleosidici della trascrittasi sono imputabili danni sulle cellule adipose, ma anche un complesso spettro di alterazioni metaboliche, con sensibili differenze tra i singoli farmaci della classe, mentre agli inibitori della proteasi vengono attribuiti l'accumulo "centrale" di grasso e un impatto rilevante sul metabolismo lipidico e glucidico e, di conseguenza, sull'incremento del rischio cardiovascolare.

Fino a ieri, mentre per la scelta del "terzo farmaco" esistevano più opzioni, al *back bone* nucleosidico non erano concesse alternative soddisfacenti. Letteratura

alla mano, interruzioni strutturate e, a maggior ragione, vacanze terapeutiche, sembrano ormai improponibili. Di conseguenza, non si può evitare di chiedersi quanto a lungo possa protrarsi l'uso continuato degli NRTI.

Nei nuovi scenari, gli inibitori della proteasi si propongono come *partner* ideali, potenti e ad alta barriera genetica, da affiancare a nuove classi nei casi in cui si rendesse necessaria la sospensione degli NRTI.

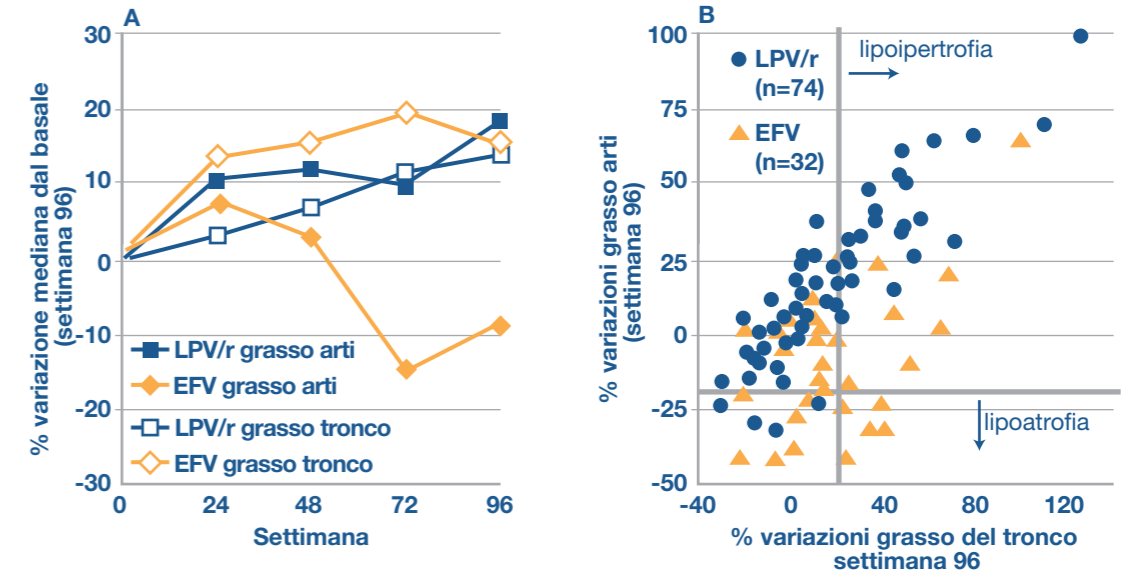
Da "artiglieria pesante", quindi, a "pilone di sostegno" o, se si preferisce, nuovo *back bone* per strategie volte a limitare i danni mediante l'alternanza di schemi terapeutici.

La monoterapia con lopinavir/r: un'alternativa possibile

Nella stessa logica di semplificazione/flessibilità d'impiego, per la limitazione di specifiche tossicità, procedono anche le nuove strategie che prevedono l'uso di lopinavir/r in "monoterapia". Risultata efficace in protocolli che prevedevano il passaggio al solo lopinavir/r

LE NUOVE STRATEGIE TERAPEUTICHE PERMETTONO DI PROSPETTARE UN USO PIÙ FLESSIBILE DEI BOOSTED PI PER LIMITARE TOSSICITÀ SPECIFICHE E GARANTIRE BUONI RISULTATI VIRO-IMMUNOLOGICI A LUNGO TERMINE

1 STUDIO M03-613: VARIAZIONI DEL GRASSO DEGLI ARTI E DEL TRONCO IN PAZIENTI IN TERAPIA CON LPV/R, AZT E 3TC



A. Variazione percentuale mediana del grasso degli arti e del tronco nei soggetti che hanno completato lo studio
B. Diagramma a dispersione della variazione percentuale dall'arruolamento nello studio alla 96ª settimana di trattamento (grasso degli arti vs grasso cutaneo nei singoli soggetti trattati)

Cameron DW et al. J Inf Dis 2008;198(2):234-40

in pazienti già in trattamento (1-5), in uno studio recente la monoterapia con lopinavir/r si è rivelata praticabile anche in pazienti *naïve* (6).

La tollerabilità della nuova formulazione

L'impiego di lopinavir/r è stato recentemente reso più maneggevole dalla nuova formulazione in compresse rigide. Con le *tablet*, lopinavir/r si è in gran parte sgra-

I RISULTATI DELLO STUDIO M03-613 SUPPORTANO L'USO PREFERENZIALE DI LOPINAVIR/R COME PARTNER IN SCHEMI TERAPEUTICI PER RIDURRE LO SVILUPPO DI LIPOATROFIA

vato di uno degli effetti collaterali più fastidiosi, la diarrea. In uno studio di recentissima pubblicazione è stata confermata, dopo il passaggio dalle capsule alle compresse, una diminuzione della percentuale di pazienti che riferivano diarrea e del numero di episodi diarroici, una migliore qualità di vita e una miglior aderenza (7). Un ulteriore interessante contributo viene dalla valutazione degli effetti collaterali dello studio MONARK, attuato su pazienti *naïve* (8). A tutt'oggi non sono disponibili dati sull'impatto metabolico a lungo termine del trattamento di prima linea con monoterapia rispetto al braccio con lopinavir/r più zidovudina/lamivudina. Alla 48ª settimana, tuttavia, il braccio in monoterapia è risultato significativamente meno gravato da sintomi causanti disturbo al paziente e una maggior proporzione di pazienti riferisce un cambiamento in meglio della qualità di vita.

Impatto di lopinavir/r sulla lipoatrofia

Tra gli effetti collaterali di ART, la lipoatrofia, per l'impatto che comporta sulla socialità e sull'accettazione del sé corporeo, è fortemente paventata dai pazienti e rappresenta spesso un serio ostacolo per un'adeguata

aderenza alla terapia ed una delle ragioni più frequenti addotte per rifiutare di intraprenderla.

Lo studio M03-613 ha recentemente dimostrato che in pazienti trattati con zidovudina, lamivudina e lopinavir/r il passaggio ad un trattamento con il solo inibitore della proteasi comporta un risparmio della perdita di grasso sottocutaneo significativamente maggiore di quello riportato nel braccio di confronto, in cui il trattamento con i nucleosidici viene protrato in associazione con efavirenz (9). La **figura 1** descrive le osservazioni alla 96^a settimana.

Questi risultati potrebbero essere considerati a supporto di una candidatura di lopinavir/r quale *partner* in schemi terapeutici volti a limitare l'insorgenza di lipotrofia, specie se si considerano contestualmente i dati "metabolici" dello studio ACTG 5142. In questo studio si è rilevata una perdita di grasso sottocutaneo significativamente maggiore nel braccio trattato con efavirenz rispetto al braccio in lopinavir/r.

La pubblicazione *in extenso* di tali dati, e un maggior

numero di informazioni ottenute in studi che pongono a confronto la perdita di grasso in trattamenti con lopinavir/r, accompagnato o meno da un *back bone* nucleosidico non comprendente timidinici, potranno meglio delineare l'attendibilità della "candidatura" di cui sopra.

Conclusioni

I nuovi scenari terapeutici aperti dall'introduzione di nuovi farmaci consentono di prospettare un impiego "flessibile" degli inibitori della proteasi in regimi NRTI-*sparing*, volti a limitare specifiche tossicità.

La "monoterapia" con lopinavir/r si è dimostrata efficace e alternativa a regimi includenti NRTI ove l'utilizzo di questi ultimi debba essere discontinuato in conseguenza ad effetti collaterali.

Dati preliminari suggeriscono un minor impatto di regimi contenenti lopinavir/r rispetto ad altri schemi terapeutici sulla riduzione del grasso sottocutaneo.

Bibliografia

- (1) Arribas JR, Pulido F, Delgado R, et al. *Lopinavir/Ritonavir as single-drug therapy for maintenance of HIV-1 viral suppression: 48-week results of a randomized, controlled, open-label, proof-of-concept pilot clinical trial (OK Study)*. *J AIDS* 2005; 40:280-87.
- (2) Campo RF, Lalanne R, Tanner TJ, et al. *Lopinavir/ritonavir maintenance monotherapy after successful viral suppression with standard highly active antiretroviral therapy in HIV-1-infected patients*. *AIDS* 2005; 19:447-49.
- (3) Pierone J, Mieras J, Bulgin-Coleman D. *A pilot study of switch to lopinavir/ritonavir (LPV/r) monotherapy from Nonnucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor-based therapy*. *HIV Clin Trials* 2006; 7:237-45.
- (4) Moltò J, Santos JR, Negredo E, et al. *Lopinavir/ritonavir monotherapy as a simplification strategy in routine clinical practice*. *JAC* 2007; 60 (2):436-9.
- (5) Pulido F, Arribas JR, Delgado R, et al. *Lopinavir-ritonavir monotherapy versus lopinavir-ritonavir and two nucleosides for maintenance*

therapy of HIV/AIDS 2008, 22:F1-F9.

- (6) Delfraissy JF, Fianfre P, Delaugerre C, et al. *Lopinavir/ritonavir monotherapy or plus zidovudine and lamivudine in antiretroviral-naïve HIV-infected patients*. *AIDS* 2008; 22:385-93.
- (7) Schrader S, Chuck SK, Rahn LW, et al. *Significant improvements in self-reported gastrointestinal tolerability, quality of life, patient satisfaction, and adherence with lopinavir/ritonavir tablet formulation compared with soft gel capsules*. *AIDS Res Ther* 2008, 5 (21):1-9.
- (8) Spire B, Marcellin F, Cohen-Codar I, et al. *Effect of lopinavir/ritonavir monotherapy on quality of life and self-reported symptoms among antiretroviral-naïve patients: results of the MONARK trial*. *Antiviral Therapy* 2008; 13:591-99.
- (9) Cameron DW, da Silva BA, Arribas JR et al. *A 96-week comparison of lopinavir-ritonavir combination therapy followed by lopinavir-ritonavir monotherapy versus efavirenz combination therapy*. *J Inf Dis* 2008; 198 (2):234-240.

Le basi farmacologiche della flessibilità d'impiego di lopinavir/r

GIOVANNI DI PERRI

CLINICA DI MALATTIE INFETTIVE,
UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TORINO

Il termine "flessibilità" riferito all'impiego in terapia di un farmaco è generalmente riferibile ad un generico attributo di adattabilità a diverse condizioni d'uso, in particolare a condizioni potenzialmente in grado di determinare una riduzione d'efficacia oppure un aumento di tossicità. Nel caso degli antiretrovirali, per la non episodica ma bensì continua somministrazione, il giudizio di flessibilità acquisisce senz'altro un'accezione più ampia ed un significato meno generico, nella misura in cui sia il numero che la tipologia di tali criticità possa evidenziarsi nel corso di anni, anziché di giorni o settimane, di terapia.

L'associazione lopinavir/ritonavir (LPV/r) rappresenta, fra le varie opzioni terapeutiche comprese nella classe degli inibitori della proteasi (PI), certamente quella più sperimentata, alla luce dei diversi anni d'uso clinico e della varietà delle condizioni d'impiego. Ricordiamo come il farmaco abbia di fatto costituito una "pietra miliare" nel passaggio dall'uso originale dei PI come singoli farmaci alla somministrazione degli stessi in associazione a ritonavir, quest'ultimo nella posizione funzionale di potenziatore farmacocinetico (*booster*), grazie alla proprietà di incrementare l'assorbimento intestinale e di ridurre il metabolismo del PI somministrato in associazione (1).

L'importanza della soglia farmacocinetica

Questo passaggio introduce il tema della "soglia farmacocinetica", riferita alla proprietà di inibire le "rivoluzioni" replicative del virus HIV e, quindi, della flessibilità della co-formulazione LPV/r per quanto riguarda l'efficacia. Al contrario degli altri PI, per la somministrazione dei quali è necessario ricorrere all'associazione separata di RTV, nel caso di LPV/r ogni sperimentazione,

così come lo stesso uso in clinica sono avvenuti in stabile presenza del vantaggio farmacocinetico apportato da ritonavir e, quindi, ne è possibile una lettura coerente in merito. Il farmaco è stato inizialmente sperimentato ed impiegato con successo nel trattamento di infezioni già resistenti ai PI e, quindi, ha trovato definitiva collocazione anche nel trattamento dei pazienti *naïve* alla terapia antiretrovirale o mai esposti ai PI (2).

La garanzia farmacocinetica dell'uso corretto di LPV/r

In quest'ultimo ambito, LPV/r associa due fondamentali caratteristiche che rendono conto non solo dell'efficacia ma anche del mantenimento della stessa nel tempo. La prima è identificabile nell'elevata esposizione farmacologica in riferimento alla soglia minima di efficacia, la seconda - in relazione funzionale alla prima - è, invece, riconducibile all'emivita relativamente rapida del farmaco (3-4). Ciò permette di esercitare un'ottimale

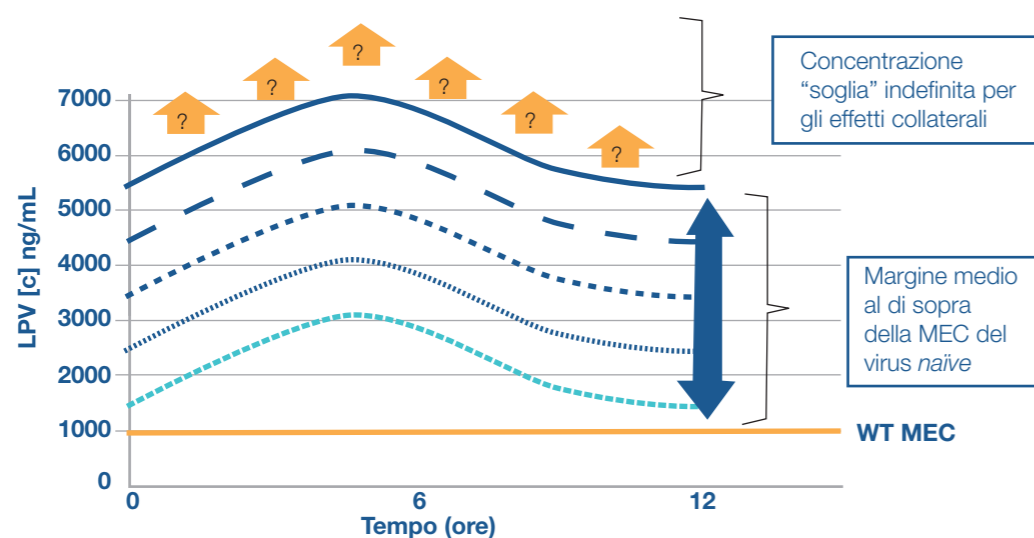
LOPINAVIR/R PRESENTA
UN'ELEVATA ESPOSIZIONE
FARMACOLOGICA IN RIFERIMENTO
ALLA SOGLIA MINIMA DI EFFICACIA E
UN'EMIVITA RELATIVAMENTE
RAPIDA

azione antiretrovirale senza che si verifichi l'eventualità di un'eccessiva permanenza di concentrazioni sub-ottimali di farmaco con l'associato rischio di selezionare isolati virali farmaco-resistenti. In pratica, finché il farmaco viene assunto correttamente, alla posologia indicata, l'esposizione farmacocinetica oscilla entro valori di concentrazione logaritmicamente superiori ad una pur ipotetica soglia di efficacia (figura 1), mentre nel caso ciò non avvenga la rapida eliminazione del farmaco garantisce in poche ore di eludere il rischio di selezionare sottopopolazioni virali a sensibilità ridotta verso lo stesso farmaco. Tale eventualità è evidentemente da considerarsi nel caso vi siano intervalli prolungati fra un'assunzione e la successiva, o in caso di sospensione del trattamento. E' già, quindi, ravvisabile un importante aspetto di flessibilità, che si concretizza nella pratica clinica innanzitutto in un margine di esposizione farmacocinetica tale da ammortizzare eventuali variabili individuali legate all'assorbimento e/o alla metabolizzazione del farmaco, e quindi, in seconda istanza, nella possibilità di ricorrere nuovamente al farmaco, e con intatte probabilità di efficacia clinica, laddove questo non sia stato correttamente assunto dal paziente con conseguente fallimento virologico. Que-

L'ESPOSIZIONE FARMACOCINETICA DI LOPINAVIR RIDUCE EVENTUALI VARIAZIONI DI ASSORBIMENTO E/O METABOLIZZAZIONE E GARANTISCE IL MANTENIMENTO DELL'EFFICACIA ANCHE IN LINEE TERAPEUTICHE SUCCESSIVE ALLA PRIMA

st'ultima è da ritenersi la proprietà più importante di LPV/r quando il farmaco venga assunto da pazienti naïve alla terapia con PI, ovvero sia quella di non determinare la selezione di mutazioni virali codificanti la resistenza alla classe dei PI in caso di fallimento virologico (5). Una qualità addizionale da considerare in proposito è, inoltre, quella di conferire una parziale ma

1 VARIAZIONI FARMACOCINETICHE DI LPV SOMMINISTRATO AL DOSAGGIO DI 400 MG/12H IN ASSOCIAZIONE A 100 MG DI RTV



La concentrazione mediana al termine dell'intervallo di dosaggio (C_{trough}) ed eventuali oscillazioni in difetto sono rappresentate. Si noti l'ampia misura del margine rispetto alla soglia farmacocinetica orientativa impiegata negli studi di farmacologia clinica (MEC = Minimal Effective Concentration) riferita agli isolati virali mai esposti ai PI (WT = Wild Type). Allo stato attuale delle conoscenze non è individuabile una concentrazione soglia associata ad una maggiore probabilità di sviluppare effetti collaterali.

significativa protezione anche nei riguardi degli N/NtRTI somministrati in associazione (5).

La conferma clinica delle caratteristiche del farmaco

Un recente studio sulla farmacodinamica di LPV/r ha fornito ulteriori elementi a supporto di queste proprietà del farmaco, ed in particolare della garanzia farmacocinetica che LPV/r fornisce nell'uso clinico (6). L'analisi delle concentrazioni al termine dell'intervallo di dosaggio (C_{trough}) in 856 pazienti sottoposti a terapia antiretrovirale a base di LPV/r, misurate dopo 48 settimane di terapia, non ha mostrato alcuna correlazione con la probabilità di fallimento virologico. In particolare, la stratificazione di pazienti in funzione della concentrazione di LPV (in 59 pazienti risultava al di sotto del *cut-off* indicativo di 1.0 mg/mL) non ha mostrato alcuna relazione con i parametri di efficacia virologica, quest'ultima oscillante in tutti i gruppi fra il 79 e l'84%. Tale analisi indubbiamente propone una definitiva validazione farmacologica delle caratteristiche di LPV/r, ed in particolare dell'elevata efficacia anche in presenza di concentrazioni ridotte. Trattandosi di una valutazione orizzontale e non longitudinale, questo studio nulla ci dice circa il grado di aderenza dei pazienti e, quindi, l'interpretazione dei fallimenti virologici si sposta evidentemente nel perimetro della *compliance* individuale al trattamento, sulla quale una misurazione puntiforme della concentrazione di un farmaco (ad emivita di eliminazione relativamente rapida) non costituisce un valido elemento a cui riferirsi.

L'impiego dei PI nei pazienti con epatopatia virale cronica

Un secondo ambito in cui LPV/r ha mostrato un significativo carattere di flessibilità è rappresentato dalla numerosa popolazione affetta da epatopatia virale cronica. Si tratta di una condizione certamente eterogenea, per quanto riguarda sia la specifica eziologia che i numerosi, e non sempre ponderabili, co-fattori operanti nel determinarne la tendenza evolutiva, con l'aggravante di coesistere nello stesso paziente con l'infezione da HIV e le relative variabili. Un ovvio interesse di ordine generale è comprensibilmente rivolto alla compatibilità, specie a lungo termine, di questa associazione morbosa con una terapia di durata indefinita e spesso costituita da farmaci metabolizzati a livello epatocitario ed eliminati per via biliare. Benché non siano state raggiunte "granitiche" certezze circa

GRAZIE ALLA "GARANZIA" FARMACOCINETICA, ANCHE NEI PAZIENTI COINFETTI CON VIRUS EPATITICI LOPINAVIR/R PRESENTA VARIAZIONI FARMACOCINETICHE CONTENUTE, SENZA NECESSITÀ DI MODIFICA DELLA DOSE

l'eventuale responsabilità degli antiretrovirali nel modificare l'evoluzione dell'epatopatia cronica, l'esperienza in proposito ha comunque indicato la necessità di adottare alcune ragionevoli cautele (e.g. con gli NNRTI), mentre rimane largamente da circoscrivere il perimetro della tossicità a lungo termine per quanto riguarda la maggior parte degli antiretrovirali (7). Esistono evidentemente istanze di potenziale tossicità mitocondriale (NRTI), metabolica (PI, NNRTI), ed incognite sulla rilevanza che la condizione in oggetto può avere sui farmaci e le classi di recente generazione (inibitori dell'integrasi, inibitori del co-recettore, etravirina, rilpivirina).

La classe dei PI è considerata sostanzialmente compatibile con la presenza di epatopatia cronica, o comunque si posiziona favorevolmente rispetto agli NNRTI. Ciò che sembra variare all'interno di questa classe di antiretrovirali è il grado di modificazione del profilo farmacocinetico dei singoli PI in funzione del variare del sovrimento strutturale e funzionale del fegato. E' disponibile in letteratura una serie di studi relativi al profilo farmacocinetico di LPV/r nei pazienti coinfecti con HIV e HCV e/o HBV che, pur con risultanze variabili, sono sostanzialmente uniformi nell'indicare variazioni farmacocinetiche relativamente contenute per LPV/r rispetto ad altri PI (8-9). Ciò a differenza di altri PI studiati nelle stesse condizioni, com'è ad es. il caso di nelfinavir (NFV) e di amprenavir (APV o fosAPV). Per questi PI studi diversi indicano un rapporto di proporzionalità diretta fra il grado di danneggiamento epatico ed il rispettivo profilo farmacocinetico, il che in pratica si traduce in un'esposizione farmacocinetica maggiore in caso di epatopatia cronica, con l'eventuale opzione di ricorrere alla modificazione del dosaggio (10-11).

Esposizione farmacocinetica a LPV/r e tollerabilità epatica

Quale messaggio è, quindi, evincibile dai dati disponibili circa la posizione di LPV/r nella terapia dell'infezione da HIV nei pazienti con concomitante epatopatia virale cronica? Innanzitutto, non sembra affatto essere necessaria alcuna modificazione del dosaggio. Il recente studio di Micheli e coll., arricchito fra l'altro dalla valutazione della frazione libera del farmaco, si allinea con la maggior parte dei rilievi precedenti in proposito, confermando una tendenza apparentemente opposta rispetto a NFV ed APV (12). Un secondo elemento degno di commento concerne l'aspetto più generale e scarsamente esplorato della farmacodinamica dei PI riferita agli effetti collaterali. È noto come, di fatto, solo per indinavir (IDV), atazanavir (ATV) e ritonavir (RTV) fra i PI è riconosciuta una relazione concentrazione-dipendente con specifici effetti collaterali (litiasi renale, iperbilirubinemia ed ipertrigliceridemia, rispettivamente), mentre rimane da confermare il rapporto fra l'esposizione farmacocinetica di tipranavir (TPV) e l'epatocitolisi (13-14).

Per gli altri PI, compreso LPV/r, ad onta di anni di uso clinico e di monitoraggio farmacocinetico, non è di fatto

emersa alcuna confermabile relazione fra la misura dell'esposizione farmacocinetica e l'insorgenza di specifici effetti collaterali. In merito, quindi, ad un giudizio clinico oltre che farmacologico circa gli effetti di LPV/r nel paziente coinfecto con virus epatitici, non vi è alcuna evidenza di un qualsiasi rapporto causale o associativo fra esposizione farmacocinetica ed effetti collaterali a danno del fegato.

Conclusioni

LPV/r mantiene nel paziente coinfecto un profilo farmacocinetico sostanzialmente sovrapponibile a quello misurabile nei pazienti mono-infetti con il virus HIV e il farmaco non presenta alcuna intrinseca specifica propensione a determinare tossicità epatica. Benchè la lettura del rapporto fra assunzione cronica di antiretrovirali e sviluppo di effetti collaterali rimanga in permanente scrutinio, a distanza ormai di quasi dieci anni di impiego continuo, il bilancio complessivo per quanto concerne LPV/r è senz'altro lusinghiero e ben si presta a definire il farmaco come uno strumento terapeutico efficace, tollerato ed adattabile alla maggior parte delle circostanze d'uso.

Bibliografia

- (1) Foisy MM, Yakiwchuk EM, Hughes CA. *Induction effects of ritonavir: implications for drug interactions. Ann Pharmacother. 2008 Jul;42(7):1048-59.*
- (2) Oldfield V, Plosker GL. *Lopinavir/ritonavir: a review of its use in the management of HIV infection. Drugs. 2006;66(9):1275-99.*
- (3) Hoefnagel JG, van der Lee MJ, Koopmans PP, et al. *The genotypic inhibitory quotient and the (cumulative) number of mutations predict the response to lopinavir therapy. AIDS 2006 Apr 24;20(7):1069-71.*
- (4) Taylor S, Boffito M, Khoo S et al. *Stopping antiretroviral therapy. AIDS. 2007 Aug 20;21(13):1673-82.*
- (5) Pulido F, Delgado R, Pérez-Valero I, et al. *Long-term (4 years) efficacy of lopinavir/ritonavir monotherapy for maintenance of HIV suppression. J Antimicrob Chemother. 2008 Jun;61(6):1359-61.*
- (6) Chiu YL, Klein CE, Li J, et al. *Trough lopinavir concentrations <1mg/mL are not associated with virologic failure in antiretroviral-naïve patients receiving a lopinavir/ritonavir-based 3-drug regimen. XVII International AIDS Conference, 3-8 August, Mexico City, poster #TUPE0081.*
- (7) Barreiro P, Rodríguez-Novoa S, Labarga P, et al. *Influence of liver fibrosis stage on plasma levels of antiretroviral drugs in HIV-infected patients with chronic hepatitis C. J Infect Dis. 2007 Apr 1;195(7):973-9.*
- (8) Peng JZ, Pulido F, Causemaker SJ, et al. *Pharmacokinetics of lopinavir/ritonavir in HIV/hepatitis C virus-coinfected subjects with hepatic*

impairment. J Clin Pharmacol 2006; 46(3):265-74.

- (9) Langmann P, Hubert C, Heinz W, et al. *Safety of long-term lopinavir plasma-levels in patients with liver disease. Eur J Med Res 2008; 13: 205-8.*
- (10) Regazzi M, Maserati R, Villani P, et al. *Clinical pharmacokinetics of nelfinavir and its metabolite M8 in human immunodeficiency virus (HIV)-positive and HIV-hepatitis C virus-coinfected subjects. Antimicrob Agents Chemother 2005 Feb;49(2):643-9.*
- (11) Veronese L, Rautureau J, Sadler BM, et al. *Single-dose pharmacokinetics of amprenavir, a human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitor, in subjects with normal or impaired hepatic function. Antimicrob Agents Chemother 2000 Apr;44(4):821-6.*
- (12) Micheli V, Regazzi M, Dickinson L, et al. *Lopinavir/ritonavir pharmacokinetics in HIV/HCV-coinfected patients with or without cirrhosis. Ther Drug Monit 2008 Jun;30(3):306-13.*
- (13) Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. *Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. January 29, 2008; 1-128.*
- (14) Morello J, Garcia-Gascò P, Blanco F. *Higher plasma levels of tipranavir in patients with more significant liver fibrosis and risk of liver toxicity. 8th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy, 12-14 April 2007, Budapest.*



Supplemento a ReAd^{files}

Anno 9 Numero 3/2008

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)