Giugno 2006 Anno 7
Trimestrale di aggiornamento medico
Pubblicazione 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: A. Invernizzi
Coordinamento editoriale: C. Balotta, S. Corvasce
Stampa: Magicgraph srl
Via Galvani, 2 - 21052 Busto Arsizio (VA)

ReAd files

Numero 2

Resistenza e Adesione alle terapie nella cura dell'AIDS

editoriale

Gli NRTI: impiego degli schemi *TA-sparing* e *TA-including*

Uno degli aspetti più rilevanti della strategia di inizio terapia nel campo del trattamento antiretrovirale è quello della scelta del *backbone* nucleosidico.
La scelta del binomio iniziale di NRTI è in primo luogo una scelta tra combinazioni contenenti un analogo timidinico (*TA-including*) o che risparmino l'analogo timidinico (*TA-sparing*), quali quelle basate su tenofavir, ddI o ABC. La storia della terapia antiretrovirale per una lunga fase, sia nell'era della monoterapia che delle prime terapie di combinazione che nella prima fase dell'era HAART, è stata caratterizzata dalla irrinunciabilità dell'impiego di combinazioni basate su analoghi timidinici. Nella stesura delle linee-guida, è solo con il documento DHHS dell'agosto 2001 che una terapia *TA-sparing* (ddI+3TC) viene raccomandata in prima linea come opzione di scelta.
Questo ritardo rispetto all'impatto decennale degli analoghi timidinici ha spiegazioni complesse che riguardano la storia della ricerca farmacologica (tenofovir è un farmaco recente e abacavir solo in una seconda fase è stato sviluppato nelle prime linee di terapia come "primo farmaco" associato a 3TC), ma anche la convinzione, consolidata negli anni, che non si potesse facilmente fare a meno dei requisiti di potenza e barriera genetica di AZT e d4T.
Conseguentemente, un simile orientamento terapeutico ha fatto sì che la quasi totalità dei *trial*, fino agli ➜

percorsi ragionati 4

4 Gli schemi *TA-sparing*: la problematica dell'efficacia
Franco Maggiolo

6 Gli schemi *TA-sparing*: la problematica delle resistenze
Carlo Federico Perno

8 Gli schemi *TA-sparing*: la tossicità
Cristina Mussini

10 Gli schemi *TA-including*: la problematica dell'efficacia
Massimo Andreoni

13 Gli schemi *TA-including* e lo sviluppo di resistenza crociata
Claudia Balotta

forum 16

16 Quale è la preferenza di impiego farmacologico nel *backbone* terapeutico *NRTI-based*?
A. Lazzarin - F. Suter - G. Carosi e C. Torti

meeting report 20

20 Highlight dal 13th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI) - Denver
C. Mussini, L. Palmisano, C. Balotta e S. Rusconi, A. Antinori

30 2nd International Workshop on HIV and Hepatitis Coinfection - Amsterdam
Massimo Puoti

continua da pag. 1

ultimi due anni, si sia basata su un *backbone TA-including*, con la conseguenza che gli effetti delle terapie *TA-sparing* non sono stati testati in tutti i modelli di combinazione con PI e NNRTI.
I dati comparativi tra schemi *TA-including* e *TA-sparing* sono ancora limitati, ma alcuni risultati significativi vengono da studi pubblicati negli ultimi due anni.
La combinazione TDF/3TC ha mostrato un'efficacia comparabile a d4T/3TC, ma con un significativo risparmio di tossicità metabolica; al contrario, la combinazione TDF/FTC ha mostrato un'efficacia superiore a 48 settimane nel confronto con AZT/3TC, anche se tali risultati sembrano parzialmente influenzati dal minore impatto di tossicità della combinazione *TA-sparing*.
L'associazione ABC/3TC ha mostrato un'efficacia equivalente rispetto a AZT/3TC, mentre ddI/3TC è risultata comparabile a AZT/3TC e ddI/FTC superiore alla ormai abbandonata d4T/ddI.
I disegni di studio scelti e i criteri di selezione dell'*outcome* virologico non consentono tuttavia, per la gran parte degli studi, di esprimere giudizi definitivi sulla potenza comparativa, essendo prevalentemente influenzati dal tasso di *missing* e di sospensioni per tossicità.
La scelta tra uno schema basato su un analogo timidinico e uno *TA-sparing* appare al momento anche uno degli elementi-chiave in una logica di strategia sequenziale. Il prodotto virologico principale dell'impiego esteso degli analoghi timidinici è stato la selezione progressiva di mutazioni genotipiche nella RT associate a tali farmaci (*Thymidine-Associated Mutations* o TAM) legate ad una resistenza di classe di grado medio-elevato.
L'accumulo di TAM rappresenta, nella popolazione trattata negli anni precedenti, il principale ostacolo all'efficacia di terapie di *rescue* comprendenti NRTI, essendo l'effetto negativo delle TAM presente anche nella riduzione della sensibilità fenotipica a tenofovir, abacavir e ddI.
D'altra parte, le conseguenze principali, in termini virologici, delle terapie *TA-sparing* sono rappresentate dalla selezione di mutazioni alternative alle TAM, in particolare K65R e L74V.
La mutazione K65R, pur potendo essere selezionata dalla pressione selettiva di diversi farmaci, rappresenta il *marker* virologico principale della resistenza agli NRTI selezionata da TDF nei pazienti non pre-trattati. I dati di suscettibilità *in vitro* inducono a considerare la K65R come espressione di una multiresistenza di classe agli NRTI.
Tuttavia, i dati dai trial registrativi delle combinazioni TDF/3TC e TDF/FTC, pur documentando una prevalenza di K65R del 24% al fallimento, stimano la probabilità di un paziente che inizia una combinazione comprendente TDF di sviluppare fallimento virologico con presenza di K65R come non superiore al 2-3% a due-tre anni dall'inizio della terapia.
Inoltre, dati osservazionali suggeriscono una probabilità di efficacia virologica del 60% a 1 anno per terapie di *rescue* in pazienti portatori di virus con K65R, che aumenta di circa due volte se nel trattamento di salvataggio viene compreso un

analogo timidinico.
L'elevata efficacia virologica dei timidinici nelle terapie di *rescue* lascia intravedere un ruolo per tale categoria di NRTI nelle linee successive alla prima, specie nei casi in cui la prima selezione di mutazioni non abbia prodotto TAM.
Ulteriore campo di confronto tra schemi *TA-including* e *TA-sparing* è quello della tossicità. Diversi studi mostrano una superiorità degli schemi *TA-sparing* sul risparmio complessivo di tossicità.
I vantaggi principali delle combinazioni *TA-sparing* riguardano l'anemia e la tossicità metabolica.
Più controversi i dati sulla lipodistrofia e sulla tossicità epatica, dove è stata segnalata una maggiore tossicità dei timidinici, ma in modelli ancora parzialmente controversi sia in termini di differente impatto che in termini di recupero dal danno precedentemente stabilizzato.
Reazioni da ipersensibilità e danno renale sembrano le uniche reazioni avverse legate all'uso di ABC e TDF, ma il loro reale impatto nella popolazione trattata rimane al momento limitato e ulteriormente demarcabile con l'impiego di sistemi di *screening* genetico e di monitoraggio avanzato e selettivo.
Infine, sia ddI che TDF che ABC sono stati sperimentati con successo in somministrazione *once-a-day* e gli ultimi due farmaci oggi vengono prodotti in co-formulazioni con FTC e 3TC che ne aumentano la *convenience* e la tollerabilità complessiva. Un ruolo emergente viene, infine, potenzialmente assegnato agli schemi che comprendono un analogo timidinico e TDF. Varianti atipiche delle combinazioni *TA-including* appaiono le uniche combinazioni in grado di risparmiare l'impiego di 3TC e FTC, e hanno il vantaggio principale di "proteggere" TDF dalla potenziale selezione di K65R, mutazione incompatibile con le TAM e di aumentare la barriera genetica del *backbone* per lo sviluppo di resistenza nella RT.
L'esperienza di tali combinazioni, di grande valore nelle terapie di *rescue*, appare ancora limitata nei pazienti *naive* e rappresenta al momento una alternativa da testare in studi e modelli di analisi più solidi e rappresentativi.
In conclusione, l'insieme dei dati di efficacia, virologici, e di tossicità e tollerabilità assegna, quindi, al momento un vantaggio sostanziale alle terapie *TA-sparing* come opzioni iniziali di terapia.
I dati a lungo termine da *trial* clinici e coorti osservazionali potranno chiarire se questo vantaggio rappresenterà davvero il presupposto per un uso sistematico di tali regimi nelle combinazioni iniziali di terapia nel prossimi anni.

Andrea Antinori
Direttore Dipartimento Clinico, INMI "Lazzaro Spallanzani" IRCCS, Roma

Franco Maggiolo
USC di Malattie Infettive, US di Terapia Antivirale Ospedali Riuniti, Bergamo

Gli schemi *TA-sparing*: la problematica dell'efficacia

E' da sottolineare l'efficacia terapeutica delle associazioni senza timidinici, in grado di prevenire la selezione delle TAM (tymidine associated mutations) e di lasciare quindi aperte opzioni successive

I possibili regimi HAART, prescindendo dall'utilizzo di analoghi timidinici, si sono oggigiorno moltiplicati. Discutere della loro efficacia e compararla può essere perciò complicato. Pertanto questa discussione è limitata ad alcuni esempi (Tabella 1) che appaiono rappresentativi della realtà odierna. Gli studi sono stati scelti in modo tale che il terzo farmaco della combinazione, così come il regime di confronto, rimanessero costanti, al fine di facilitare la comparazione dei risultati.

L'associazione didanosina + lamivudina + efavirenz è stata tra le prime ad essere studiata. In uno studio prospettico, controllato che ha coinvolto 102 pazienti *naive*[1] tale associazione è stata confrontata con due gruppi di controllo costituiti dalle associazioni zidovudina + lamivudina + efavirenz e zidovudina + lamivudina + nelfinavir che costituivano un controllo bid rispettivamente a basso ed alto numero di pillole. All'arruolamento i pazienti presentavano un valore medio di HIV-RNA di 5.2 log copie/ml ed una conta linfociti CD4+ di 175 cellule/µl.

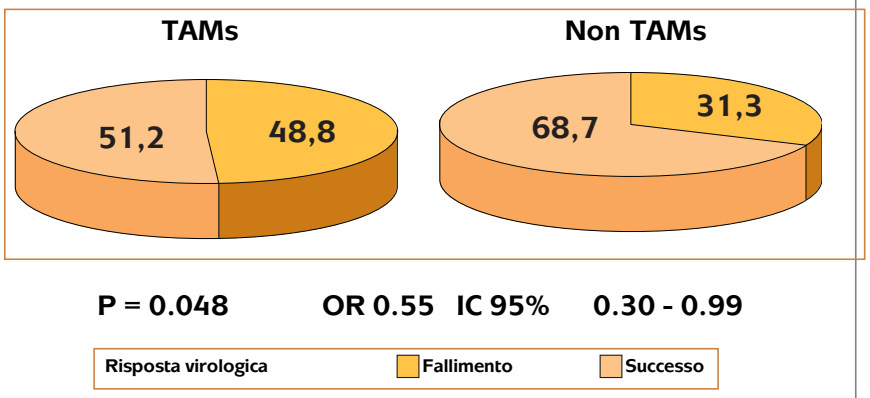
Al termine dei 12 mesi di *follow-up*, in base all'analisi *intention to treat* (ITT) il 77% dei pazienti trattati con regime *once daily* (OD) o BID a basso numero di pillole presentavano valori di HIV-RNA < 50 copie/ml in confronto al solo 50% dei pazienti trattati con regime BID ad alto numero di pillole.

Le stesse percentuali, sulla base dell'analisi *on treatment* (OT) risultavano, rispettivamente, 89%; 86% e 60%. Una seconda analisi dello studio[2] condotta dopo 2 anni di *follow-up* ha confermato l'efficacia nel tempo della terapia OD che si confermava virologicamente efficace nel 76.5% dei casi in confronto al 70.6% della terapia zidovudina + lamivudina + efavirenz e del 32.4% della associazione zidovudina + lamivudina + nelfinavir. L'incremento medio dei linfociti CD4+ dopo due anni di terapia è risultato, rispettivamente di 184, 175 e 169 cellule/ml (analisi ITT). Recentemente sono stati pubblicati i risultati dello *studio 934* inteso a confrontare l'associazione OD di emtricitabina + tenofovir + efavirenz con un *gold standard* costituito da zidovudina + lamivudina + efavirenz[3]. Lo studio era stato concepito come un'analisi di

Tabella. 1 Risultati viro-immunologici di alcuni studi controllati coinvolgenti regimi HAART senza analoghi timidinici nel *backbone*

Studio	Terapia/ controllo	Numero pazienti	HIV-RNA (% < 50 copie/ml)	Incremento linfociti CD4+(cellule/µl)
Once-CT	DDI+3TC+EFV AZT+3TC+EFV	34 34	77 77	+ 194 + 183
934	TDF+FTC+EFV AZT+3TC+EFV	255 254	77 68	+ 190 + 158
CNA30024	ABC+3TC+EFV AZT+3TC+EFV	324 325	70 69	+ 209 + 155

Figura. 1 Proporzione di pazienti (%) con risposta virologica (HIV-RNA < 50 copie/ml a 6 mesi) in regime HAART di seconda linea. 208 pazienti con fallimento genotipico della prima HAART, TAM selezionate nel 40.2% dei pazienti trattati con analoghi timidinici



non inferiorità ed ha arruolato 517 pazienti che sono stati seguiti per 48 settimane. Al termine del *follow-up* il 77% dei pazienti trattati con terapia OD presentava una viremia inferiore a 50 copie/ml in paragone al 68% dei controlli (analisi ITT; p=0.03). Gli stessi valori, secondo l'analisi OT, risultavano pari all'80% ed al 70% (p=0.02). La terapia OD favoriva inoltre un più marcato recupero dei linfociti CD4+ (190 cellule/µl vs 158 cellule/µl; p=0.0002).

Lo studio *CNA30024* ha invece paragonato in modo randomizzato la combinazione abacavir + lamivudina + efavirenz con un regime di riferimento rappresentato da zidovudina + lamivudina + efavirenz[4]. Sono stati arruolati 649 pazienti; al termine di 48 settimane di *follow-up* il 70% dei soggetti trattati con lo schema senza analoghi timidinici e il 69% di coloro che avevano assunto il regime contenente zidovudina hanno raggiunto e mantenuto un livello di HIV-RNA < 50 copie/ml. La caratteristica maggiore evidenziata da questi studi è rappresentata dalla costanza dei risultati e dalla loro riproducibilità indipendentemente dalle casistiche e dalle associazioni farmacologiche prescelte. Tuttavia, è doveroso sottolineare come l'efficacia terapeutica delle associazioni senza analoghi timidinici, prevenendo la selezione di TAM (tymidine associated mutations), vada, in qualche modo, oltre il loro diretto utilizzo. Dati ottenuti dalla coorte italiana MASTER[5] hanno dimostrato, infatti, come una terapia di seconda linea basata sull'analisi genotipica, dopo l'avvenuto fallimento virologico della prima HAART, abbia minori possibilità di controllare completamente la replicazione virale qualora al fallimento dalla prima HAART abbia contribuito la selezione di TAM (Figura 1).

In questo sta forse il maggior significato delle terapie senza analoghi timidinici e ciò presuppone anche un opportuno *timing* nel loro utilizzo.

E' importante anche un opportuno timing nel loro utilizzo, in modo da poter assicurare una seconda linea terapeutica, con un maggior controllo della replicazione virale

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. **Maggiolo F, Ripamonti D, Gregis G, et al.** Once –a-day therapy for HIV infection: a controlled, randomized study in antiretroviral-naive HIV-1-infected patients. *Antiviral Therapy 2003, 8: 83-90.*
2. **Maggiolo F, Ripamonti D, Gregis G, et al.** Long-term results of a controlled, randomized, prospective trial comparing once- and twice-daily HAART. *15th International AIDS Conference, Bangkok, Thailand ,July 2004, abstract TuPeB 4473.*
3. **Gallant JE, DeJesus E, Arribas JR, et al.** Tenofovir DF, emtricitabine and efavirenz vs zidovudine, lamivudine and efavirenz for HIV. *N. Engl. J. Med. 2006, 354: 251-60.*
4. **DeJesus E, Herrera G, Teofilo E, et al.** Abacavir versus zidovudine combined with lamivudine and efavirenz, for the treatment of antiretroviral-naive HIV-infected adults. *CID 2004, 39: 1038-1046.*
5. **Maggiolo F, Ripamonti D, Torti C, et al.** Effect of viral mutations at first-line HAART failure on the possibility to sequence antiretroviral drugs. *4th European HIV Drug Resistance Workshop, Monaco, Monte Carlo, March 2006, abstract 54.*

Carlo Federico Perno
Università di Roma, Tor Vergata

Gli schemi *TA-sparing*: la problematica delle resistenze

I regimi con analoghi timidinici rimangono importanti in seconda linea e nel caso ci si volesse affidare anche in prima linea a regimi altamente consolidati, ma cambiando subito terapia al fallimento, prima della comparsa delle TAM

L'utilizzo in prima linea di regimi *thymidine-sparing* ha, come obiettivo principale, quello di prevenire lo sviluppo di mutazioni TAM (thymidine associated mutations), in modo da mantenere *chances* elevate di successo delle opzioni terapeutiche successive. Le mutazioni TAM, infatti, compaiono solo al fallimento di terapie contenenti analoghi timidinici ma, una volta presenti, conferiscono gradi diversi di resistenza a tutti i farmaci di questa classe (con l'eccezione di 3TC e di emtricitabina [FTC])[1].

Di contro le mutazioni selezionate da regimi non contenenti analoghi timidinici hanno caratteristiche diverse e conferiscono gradi alquanto modesti di *cross*-resistenza. L'associazione in prima linea di 3TC + abacavir, di uso corrente, causa al fallimento lo sviluppo della mutazione M184V (resistenza a 3TC e FTC), e infrequentemente di L74V, conferente resistenza ad abacavir e, crociata, a ddI. Tali mutazioni sono molto simili, se non del tutto identiche, a quelle che compaiono dopo fallimento di regimi di prima linea contenenti 3TC e ddI. Nel caso di regimi contenenti tenofovir e 3TC (o FTC), la mutazione più frequente è la M184V, accompagnata raramente dalla mutazione K65R. La frequenza di comparsa di tutte queste mutazioni, al fallimento del regime terapeutico, è ancor più bassa se gli analoghi nucleosidici non timidinici sono utilizzati in associazione a un inibitore della proteasi con *boost* di ritonavir.

Va segnalato che la mutazione K65R ha caratteri ancora non ben definiti (come anche la mutazione L74V che, al fallimento di prima linea, oggi compare quasi esclusivamente in assenza di TAM). Originariamente la sostituzione K65R è stata ritenuta in grado di conferire resistenza di vario grado a tutti gli analoghi nucleosidici. I dati clinici che oggi si stanno accumulando suggeriscono invece che la possibilità di "*salvage*" è tutto sommato elevata, (paradossalmente) soprattutto proprio grazie all'utilizzo degli analoghi timidinici (AZT in prima istanza, ma anche stavudina)[2]. Questo accade perché tali farmaci, in presenza di mutazione K65R, hanno una maggiore efficacia, in quanto questa mutazione induce modificazioni conformazionali dell'enzima trascrittasi inversa tali per cui lo sviluppo di resistenza agli analoghi timidinici diventa più difficile. Per tali ragioni, si crea di fatto una condizione di ipersensibilità ad AZT e d4T in presenza di K65R. E' opportuno ricordare nuovamente che nessun farmaco, a parte gli analoghi timidinici AZT e d4T, genera mutazioni TAM nella pratica clinica[1].

Ecco, quindi, che è possibile disegnare scenari terapeutici tutto sommato confortanti per le terapie di seconda linea seguite a fallimenti di regimi *thymidine-sparing*. Innanzitutto lo sviluppo di resistenza a questi regimi è infrequente, soprattutto se il cambiamento della terapia avviene in tempi brevi dopo la definizione del fallimento. In queste circostanze, nel genotipo virale al fallimento si riscontra spesso la sola mutazione M184V (in una percentuale variabile tra il 10 e il 40% dei casi, a seconda dell'uso o meno di inibitori della proteasi come terzo farmaco, e della rapidità della diagnosi di fallimento). Ciò ovviamente restringe il mantenimento di 3TC o FTC alle circostanze in cui si vuole sfruttare (soprattutto come quarto farmaco) la capacità della mutazione M184V di aumentare l'efficacia della maggioranza degli altri NRTI.

Se il secondo NRTI nel primo schema terapeutico era abacavir o ddI, la frequenza di mutazione L74V è limitata; è estremamente rara (o addirittura assente) se il terzo farmaco era un inibitore della proteasi con boost di ritonavir. L'associazione K65R + L74V è molto rara in tutte le circostanze[3]. In questi casi è possibile utilizzare in seconda linea sia gli analoghi timidinici che tenofovir (l'associazione di tenofovir con un analogo timidinico rappresenta una strada di elevato interesse per tutte le terapie di seconda linea).

Se l'associazione di prima linea prevedeva tenofovir, la frequenza di mutazione K65R è comunque bassa (meno del 5% dei casi di fallimento), ed è addirittura assente in caso di associazione con inibitore della proteasi con *boost* di ritonavir. Anche in questa circostanza la terapia di seconda linea è relativamente semplice, cambiando la classe del terzo farmaco, e potendo contare sugli analoghi timidinici, eventualmente, come proposto di recente da alcuni autori[4], mantenendo tenofovir che stabilizza la mutazione K65R ed incrementa l'efficacia di AZT o d4T.

In sostanza, e per concludere questa breve disamina, stiamo uscendo dall'era dei regimi contenenti analoghi timidinici, sapendo che essi hanno fortenemente contribuito alla stabilizzazione della malattia e agli eccellente risultati finora ottenuti. Il loro utilizzo rimane importante in regimi di seconda linea, e nelle circostanze in cui ci si volesse affidare, anche in prima linea, a regimi altamente consolidati (ma in questo caso è assolutamente necessario cambiare la terapia rapidamente al momento del fallimento, prima che compaiano TAM). Gli schemi terapeutici *thymidine-sparing* a nostra disposizione sono potenti, maneggevoli ed efficaci; favoriscono l'efficacia a lungo termine, e garantiscono un'elevata *salvageability* anche in caso di insuccesso terapeutico. Quest'ultimo aspetto è di importanza cruciale, ricordando che il virus ha straordinarie capacità di sfuggire alla terapia, e che la terapia antivirale dovrà estendersi per molti anni nella vita del paziente (forse per tutta la sua durata). Per tali ragioni, un'adeguata programmazione e selezione di terapie efficaci è in grado di preservare opzioni terapeutiche future e, con esse, la vita del paziente.

Gli schemi TA-*sparing* sono potenti, maneggevoli ed efficaci, favoriscono l'efficacia a lungo termine e garantiscono un'elevata *salvageability* anche in caso di fallimento terapeutico

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. **Johnson M, et al.,** Table of IAS- resistance mutations *Top HIV Med. Oct 2005*.
2. **Antinori A, et al.** Virological response to ART in the presence of K65R mutation. *XIII Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Denver (USA) 2006, Abstr 636*.
3. **Frankel F, et al.** Molecular characterization of HIV-1 reverse transcriptase harboring the K65R and L74V mutations. *XIII Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Denver (USA) 2006, Abstr 608*.
4. **Staszewski S, et al.** Intensification of a failing regimen with zidovudine may cause sustained virologic suppression in the presence of the K65R mutation. *XIII Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Denver (USA) 2006, Abstr 635*.

Cristina Mussini
Clinica di Malattie Infettive, Policlinico Universitario, Modena

Gli schemi *TA-sparing*: la tossicità

Di recente alcuni autori hanno segnalato una tossicità renale associata all'uso di tenofovir, ma con differenze di incidenza legate ai diversi indici di funzionalità renale utilizzati

Tenofovir è al momento l'unico farmaco appartenente alla classe degli inibitori nucleotidici della trascrittasi inversa a nostra disposizione nella pratica clinica. E' superfluo ricordarne la praticità e la tollerabilità a breve termine, che ne hanno fatto un farmaco di prima scelta anche nelle Linee Guida internazionali. Tuttavia, la 13th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI) ha dedicato un'intera sessione di discussione poster alla tossicità renale indotta da tenofovir. Come mai? Due farmaci simili a tenofovir, cidofovir e adefovir, sono stati associati ad una tossicità tubulare dose-dipendente in pazienti con citomegalovirosi o epatite B trattati con tali farmaci[1-3]. Due possibili meccanismi sono stati individuati per questa tossicità tubulare prossimale: la perdita di contenuto di DNA mitocondriale nelle cellule tubulari[1,2] e il danno diretto da farmaci[4].

Tenofovir a differenza di tali molecole non aveva evidenziato alcuna tossicità mitocondriale e come tale ci viene propagandato anche per quanto riguarda l'impatto sulla lipodistrofia[5].

In realtà, un recente articolo di Coté *et al.*[6] ha riportato i risultati di uno studio condotto utilizzando biopsie renali di 21 pazienti HIV-positivi in terapia con tenofovir e confrontandole con 10 biopsie di pazienti HIV-positivi che non avevano mai assunto il farmaco e con 22 controlli HIV-negativi. Dodici pazienti in trattamento con tenofovir assumevano anche ddI.

All'analisi multivariata gli unici fattori associati ad un diminuito contenuto di DNA mitocondriale erano l'infezione da HIV e l'uso concomitante di tenofovir e ddI. Tuttavia, al microscopio elettronico le alterazioni ultrastrutturali tubulari erano maggiori nei pazienti in tenofovir rispetto ai soggetti HIV negativi, mentre non vi erano differenze tra coloro che associavano o meno ddI, indicando un ruolo comunque da protagonista di tenofovir.

Allora, esiste realmente una tossicità renale clinicamente manifesta da tenofovir e quanto è frequente? Tutti gli studi presentati al CROI hanno evidenziato una tossicità renale associata all'uso di tenofovir, ma con differenze di incidenza tra i vari studi legate anche ai diversi indici di funzionalità renale utilizzati.

Ad esempio i dati relativi ai 10.695 pazienti dell'EAP (*Expanded Access Program*) hanno evidenziato un'incidenza dello 0.57% e come fattori predisponenti l'assunzione concomitante di farmaci nefrotossici e un basso livello di linfociti T CD4+[7].

Questi fattori insieme all'età avanzata, all'uso di ddI e a un basso peso corporeo sono stati confermati anche in uno studio americano che evidenzia la possibile insorgenza di anomalie della funzionalità renale in pazienti trattati con tenofovir, soprattutto in regimi che contengano anche ritonavir[8]. In 222 pazienti di Atlanta che utilizzavano tenofovir come primo regime terapeutico, l'incidenza della diminuzione nella *clearance* della creatinina e dell'ipofosfatemia è stata rispettivamente del 4% e del 13% nel corso del primo anno di terapia e si è manifestata dopo il sesto mese[9]. Un altro studio presentato segnalava come tra 11.362 pazienti di 10 città americane l'uso di tenofovir fosse associato a insufficienza renale lieve o moderata, ma non severa[10]. I dati sulle osservazioni cliniche cominciano ad apparire anche nella letteratura; infat-

ti, un recente articolo di *Zimmermann et al.* ha descritto 5 casi di insufficienza renale acuta e sindrome di Fanconi paragonandoli ad altri 22 casi pubblicati in letteratura. Le conclusioni a cui sono arrivati gli autori sono state che la tossicità renale da tenofovir sarebbe il frutto di interazioni farmacologiche con, ad esempio, atazanavir che ne aumenta la concentrazione massima del 14% e minima del 22%.

Il dato importante è che il ripristino della funzionalità renale è stato incompleto nel 19% dei casi e che in un paziente l'insufficienza renale acuta si è ripresentata dopo che era stato reintrodotto tenofovir interrotto in precedenza[11].

Si tratta, quindi, di tossicità reale o è talmente rara da diventare trascurabile? Sicuramente la precedente esperienza che gli infettivologi hanno avuto con la problematica della lipodistrofia non induce loro a sottovalutare qualunque effetto collaterale. I nostri pazienti dovranno fare terapia antiretrovirale verosimilmente per tutta la vita e credo che sia corretto aggiungere nei nostri esami di *routine* la fosfaturia così come calcolare la *clearance* della creatinina, per non dover tra qualche anno prendere atto di danni oramai irreversibili.

La tossicità renale associata a tenofovir sarebbe il risultato di interazioni farmacologiche, ma in alcuni casi anche dopo sospensione del farmaco il ripristino della funzionalità è stato incompleto

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. **Tanji N, Tanji K, Kambham N, et al.** Adefovir nephrotoxicity: Possible role of mitochondrial DNA depletion. *Hum Pathol 2001; 32:734-40.*
2. **Vandercam B, Moreau M, Goffin E, et al.** Cidofovir-induced end-stage renal failure. *Clin Infect Dis 1999; 29:948-9.*
3. **Fisher EJ, Chaloner K, Cohn DL, et al.** The safety and efficacy of adefovir dipivoxil in patients with advanced HIV disease: a randomized, placebo-controlled trial. *AIDS 2001;15:1695-700.*
4. **Cihlar T, Ho ES, Lin DC, et al.** Human renal organic anion transporter 1 (hOAT1) and its role in the neprotoxicity of antiviral nucleotide analogs. *Nucleosides Nucleotides nucleic Acids 2001;20:641-8.*
5. **Birkus G, Hitchcock MJM, Cihlar T.** Assessment of mitochondrial toxicity in human cells treated with tenofovir: comparison with other nucleoside reverse trascriptase inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother 2002;46:716-23.*
6. **Coté HC, Magil AB, Harris M, et al.** Exploring mitochondrial nephrotoxicity as a potential mechanism of kidney dysfunction among HIV-infected patients on highly active antiretroviral therapy. *Antivir Ther 2006;11:79-86.*
7. **Nelson M, Cooper D, Schooley R, et al.** The safety of tenofovir DF for the treatment of HIV infection: the first 4 years. In Program and Abstracts. 13th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, *February 2006, Denver, CO, USA (abstract 781).*
8. **Crane H, Harrington R, Van Rompaey S, et al.** Didanosine and lower baseline body weight are associated with declining renal function among patients receiving tenofovir. In Program and Abstracts. 13th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, *February 2006, Denver, CO, USA (abstract 780).*
9. **Guest J, Rimland D, Patterson B, et al.** Tenofovir-induced nephrotoxicity in the first year of therapy. In Program and Abstracts. 13th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, *February 2006, Denver, CO, USA (abstract 778).*
10. **Heffekfinger J, Hanson D, Voetsch A, et al.** Renal impairment associated with the use of tenofovir. *In Program and Abstracts. 13th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, February 2006, Denver, CO, USA (abstract 779).*
11. **Zimmermann AE, Pizzoferrato T, Bedford J, et al.** Tenofovir-associated acute and chronic kidney disease: a case of multiple drug interactions. *Clin Infect Dis 2006;42:283-90.*

Massimo Andreoni
Cattedra di Malattie Infettive, Università Tor Vergata, Roma

Gli schemi *TA-including*: la problematica dell'efficacia

Le linee guida DHHS indicano come prima linea terapeutica l'associazione di AZT/3TC con efavirenz oppure lopinavir/r e a breve saranno disponibili i risultati di un ampio studio randomizzato di confronto tra le due strategie nei pazienti naive

Gli analoghi nucleosidici inibitori della trascrittasi inversa (NRTI) sono i primi farmaci antiretrovirali che hanno dimostrato un'efficacia nei confronti dell'infezione da HIV. In particolare, nel 1986 il trattamento con zidovudina, un analogo timidinico, si dimostrò in grado di ridurre il numero di infezioni opportunistiche e la mortalità nei pazienti con AIDS, e di aumentare il numero di linfociti CD41. Nel 1987 il farmaco fu introdotto negli Stati Uniti e diversi studi confermarono la sua efficacia in monoterapia in pazienti con infezione da HIV[1-5]. Per contro, negli anni successivi, compresi tra il 1989 e il 1994, alcuni studi dimostrarono che questa terapia non era in grado di assicurare per tempi prolungati il controllo della replicazione del virus[6-8].
Con l'introduzione in commercio di didanosina e zalcitabina, due grandi studi, il *Delta*[9] e l'*ATCG 175*[10], dimostrarono che le terapie di combinazione di zidovudina con didanosina o con zalcitabina riducevano significativamente il rischio di progressione della malattia o di morte quando confrontati con l'uso della sola zidovudina. Nel 1994 fu introdotto nella pratica clinica un nuovo analogo timidinico, stavudina, inizialmente indicato per i pazienti non rispondenti o non tolleranti gli altri tre NRTI.
Infine, nel 1995 tre studi dimostrarono che la combinazione di zidovudina con lamivudina, un nuovo NRTI, era in grado di ottenere un maggiore e sostenuto incremento dei linfociti CD4+ e una più spiccata riduzione della viremia rispetto alla monoterapia con zidovudina, sia nel paziente *naive*[11] sia nel paziente precedentemente trattato con sola zidovudina[12,13].
Con l'introduzione dei primi inibitori della proteasi (PI) a metà degli anni '90 (saquinavir ed indinavir) e successivamente degli analoghi non nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI) numerosi studi dimostrarono che l'associazione di due NRTI con un farmaco di un'altra classe rappresentava lo schema terapeutico più efficace per il controllo della malattia.
Nel 1999 abacavir, nel 2001 tenofovir e nel 2003 emtricitabina sono stati gli ultimi tre nuovi NRTI introdotti in USA per la terapia dell'infezione da HIV.
Un ulteriore sostanziale progresso nell'uso di farmaci appartenenti a questa classe si è registrato con l'entrata nel commercio di associazioni co-formulate di due farmaci: zidovudina/lamivudina (1997), tenofovir/emtricitabina (2004) e abacavir/lamivudina (2004); oppure di tre NRTI: zidovudina/lamivudina/abacavir (2000).

Ruolo attuale degli analoghi timidinici nella HAART

Per molti anni l'associazione di un PI o di un NNRTI con la combinazione zidovudina/lamivudina o stavudina/didanosina è stata considerata la prima scelta nella terapia del paziente *naive*. Infatti, diversi studi avevano precedentemente dimostrato l'efficacia della duplice terapia con queste associazioni di due NRTI[14,15].
Successivamente lo studio *ATCG 384*[16,17], che valutò in pazienti precedentemente trattati l'efficacia delle due combinazioni zidovudina/lamivudina e stavudina/didanosina in associazione con un PI (nelfinavir) o con un NNRTI (efavirenz) o con entrambi questi due farmaci, dimostrò

che l'associazione stavudina/didanosina era meno efficace[18] e più tossica[16]. In particolare, la combinazione zidovudina/lamivudina con efavirenz si dimostrò in assoluto la più efficace, proponendosi come scelta ottimale per l'inizio della terapia nel paziente naive.
Più recentemente lo studio *934*, che ha messo a confronto le associazioni zidovudina/lamivudina e tenofovir/emtricitabina con efavirenz, ha dimostrato dopo 48 settimane di terapia una maggior efficacia di tenofovir/emtricitabina, con percentuali di soggetti con livelli di HIV-1 RNA inferiori a 50 copie/ml rispettivamente di 68% e 77%[19].
Attualmente le linee guida DHHS indicano che le associazioni zidovudina/lamivudina con efavirenz o lopinavir/ritonavir rappresentano una delle possibili terapie di prima scelta per la terapia del paziente *naive*. Comunque, a tutt'oggi, non sono disponibili dati di studi controllati che dimostrino quali di queste due terapie sia la più efficace, anche se una risposta a questo quesito sarà tra non molto disponibile grazie ad un grande studio randomizzato condotto in pazienti *naive* che ha recentemente completato la fase di arruolamento[20].

Diversi studi hanno valutato l'efficacia di una terapia con soli NRTI. Il *trial CNA 3014* ha messo a confronto zidovudina/lamivudina associato ad abacavir o a indinavir e ha dimostrato che a 48 settimane di terapia la percentuale di soggetti con livelli di viremia inferiori a 50 copie/ml era rispettivamente del 59% e 48%[21]. I più alti livelli di aderenza nel braccio abacavir potevano spiegare i diversi livelli di risposta virologica alla terapia.
Lo studio *ACTG 5095* ha confrontato la risposta a AZT + 3TC + abacavir da solo o in associazione ad efavirenz con la combinazione AZT + 3TC + efavirenz[22]. I due bracci con efavirenz hanno ottenuto una risposta virologica significativamente migliore portando alla prematura interruzione dello studio. Infine, nel *trial CLASS*[23] l'associazione abacavir/lamivudina con stavudina o efavirenz o amprenavir/ritonavir ha dimostrato la maggior efficacia dei 2 NRTI con l'NNRTI, con percentuali di soggetti con viremia <50 copie/ml rispettivamente di 62%, 76% e 53%. Sono state utilizzate numerose altre combinazioni di tre NRTI, ma tutte si sono dimostrate meno efficaci della combinazione lamivudina/abacavir con zidovudina o stavudina. In particolare due regimi terapeutici di 3 NRTI senza un analogo timidinico, lamivudina/abacavir/ tenofovir e lamivudina/didanosina/tenofovir hanno determinato un'alta percentuale di fallimenti[24,25]. Recentemente buoni risultati sono stati ottenuti con terapie che prevedevano l'uso di 4 NRTI[17,26].

In conclusione, gli analoghi timidinici inibitori della trascrittasi inversa mantengono un ruolo rilevante nella terapia antiretrovirale. In tal senso è importante sottolineare come un farmaco quale la zidovudina, ormai utilizzato da quasi 20 anni, sia da considerare ancora estremamente efficace e sia ancora inserito tra i farmaci di prima scelta nel paziente *naive*. Stavudina rappresenta, invece, oggi un farmaco di estrema utilità nei regimi di salvataggio soprattutto in pazienti che al fallimento presentino la mutazione K65R.

Gli analoghi timidinici inibitori della trascrittasi inversa mantengono un ruolo rilevante in terapia antiretrovirale, zidovudina è, infatti, ancora estremamente efficace ed è inserita tra i farmaci di prima scelta nei pazienti *naive*

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
1. **Fischl MA, Richman DD, Grieco MH, et al.** The efficacy of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. A double-blind, placebo-controlled trial. The AIDS Clinical Trials Group. *N Engl J Med. 1986;317:185-191*.
2. **Volberding PA, Lagakos SW, Koch MA, et al.** Zidovudine in asymptomatic HIV infection. A controlled trial in persons with fewer than 500 CD4-positive cells per cubic millimeter. *N Engl J Med. 1990;322:941-949*.

3. **Fischl MA, Parker CB, Pettinelli C, et al.** A randomized controlled trial of a reduced daily dose of zidovudine in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. The AIDS Clinical Trials Group. *N Engl J Med. 1990;323:1009-1014*.
4. **Abrams DI, Goldman AI, Launer C, et al.** A comparative trial of didanosine or zalcitabine after treatment with zidovudine in patients with human immunodeficiency virus infection. The Terry Beirn Community Programs for Clinical Research on AIDS. *N Engl J Med. 1994;330:657-662*.
5. **Torres G**. Reappraising d4T. GMHC Treat Issues. 1995;9:10-12.
6. **Bach MC.** Failure of zidovudine to maintain remission in patients with AIDS. *N Engl J Med. 1989;320:594-595*.
7. **Hamilton JD, Hartigan PM, Simberkoff MS, et al.** A controlled trial of early versus late treatment with zidovudine in symptomatic HIV infection. *N Engl J Med. 1992;326:437-443*.
8. Concorde: MRC/ANRS randomised double-blind controlled trial of immediate and deferred zidovudine in symptom-free HIV infection. *Lancet. 1994;343:871-881*.
9. **Delta Coordinating Committee.** Delta: a randomised double-blind controlled trial comparing combinations of zidovudine plus didanosine or zalcitabine with zidovudine alone in HIV-infected individuals. *Lancet. 1996;348:283-291*.
10. **Hammer SM, Katzenstein DA, Hughes MD, et al.** A trial comparing nucleoside monotherapy with combination therapy in HIV-infected adults with CD4 cell counts from 200 to 500 per cubic millimeter. *N Engl J Med. 1996;335:1081-1090*.
11. **Eron JJ, Benoit SL, MacArthur RD, et al.** Treatment with lamivudine, zidovudine, or both in HIV-positive patients with 200 to 500 CD4 cells per cubic millimeter. North American HIV Working Party. *N Engl J Med. 1995;333:1662-1669*.
12. **Staszewski S, Loveday C, Picazo JJ, et al.** Safety and efficacy of lamivudine-zidovudine combination therapy in zidovudine experienced patients. A randomized controlled comparison with zidovudine monotherapy. Lamivudine European HIV Working Group. *JAMA. 1996;276:111-117*.
13. **Katlama C, Ingrand D, Loveday C, et al.** Safety and efficacy of lamivudine-zidovudine combination therapy in antiretroviral-naive patients. A randomized controlled comparison with zidovudine monotherapy. *Lamivudine European HIV Working Group*.
14. **Phillips AN, Katlama C, Barton S, et al**. Survival in 2367 zidovudine-treated patients according to use of other nucleoside analogue drugs. The EuroSIDA Study Group. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol. 1998;17:239-244*.
15. **Molina JM, Chene G, Ferchal F, et al.** The ALBI trial: a randomized controlled trial comparing stavudine plus didanosine with zidovudine plus lamivudine and a regimen alternating both combinations in previously untreated patients with human immunodeficiency virus. *J Infect Dis. 1999;180:351-358*.
16. **Robbins GK, De Gruttola V, Shafer RW, et al.** Comparison of sequential three-drug regimens as initial therapy for HIV-1 infection. *N Engl J Med. 2003;349:2293-2303*.
17. **Shafer RW, Smeaton LM, Robbins GK, et al.** Comparison of four-drug regimens and pairs of sequential three-drug regimens as initial therapy for HIV-1 infection. *N Engl J Med. 2003;349:2304-2315*.
18. **Skolnik PR.** Comparison of regimens as initial therapy for HIV. *N Engl J Med. 2004;350:1053-1054*.
19. **Pozniak AL, et al**. 3rd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, 2005, *Poster and Oral WeOa0202*.
20. A Simplified Kaletra® (Lopinavir/Ritonavir)-Based Therapy Versus a Sustiva® (Efavirenz)-Based Standard of Care in Previously Non-Treated HIV-Infected Subjects. *Available at: www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00075231?oredr=16*.
21. **Jordan J, Cahn P, Vibhagool A, for the CNA3014 Study Team**. Predictors of adherence and efficacy in HIV-1-infected patients treated with abacavir/Combivir (ABC/COM) or indinavir/Combivir (IDV/COM): Final 48-week data from CNA3014. 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; *February 24-28, 2002; Seattle, Washington. Poster 543T*.
22. **Feinberg J.** Meeting notes from the 2nd Annual IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment. Trizivir vs. efavirenz: results from ACTG 5095. *AIDS Clin Care. 2003;15:78-79*.
23. **Bartlett JA, Johnson J, Herrera G, et al**. Abacavir/lamivudine (ABC/3TC) in combination with efavirenz (NNRTI), amprenavir/ritonavir (PI) or stavudine (NRTI): ESS40001 (CLASS) preliminary 48 week results. *XIV International AIDS Conference; July 7-12, 2002; Barcelona, Spain. Abstract TuOrB1189*.
24. **Farthing C, Khanlou H, Yeh V.** Early virologic failure in a pilot study evaluating the efficacy of once daily abacavir (ABC), lamivudine (3TC) and tenofovir DF (TDF) in treatment naive HIV-infected patients. 2nd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment; *July 13-16, 2003; Paris, France. Abstract 43*.
25. **Toole J.** High Viral Failure Rate for ddI+3TC+Tenofovir: FDA Announces Dear Doctor Letter from Gilead Sciences. October 14, 2003. *Available at: www.natap.org/2003/oct/101503_5.htm*.
26. **Raffi F.** Maximizing the effectiveness of highly active antiretroviral therapy: is there a role for quadruple regimens? *Adv Studies Nurs. 2002;2:827-831*.

Gli schemi *TA-including* e lo sviluppo di resistenza crociata

Claudia Balotta
Dipartimento di Scienze Cliniche, Università degli Studi di Milano

Con lo sviluppo di nuovi farmaci antiretrovirali e dopo la comprensione che gli effetti collaterali dovuti all'uso prolungato dei farmaci si associano a tossicità a lungo termine (sindrome lipodistrofica e tossicità mitocondriale) e a quadri di resistenza estesi e complicati, gli obiettivi terapeutici del trattamento antiretrovirale sono divenuti più complessi e, come suggerisce fortemente la versione più recente delle Linee Guida, richiedono regimi individualizzati per ogni paziente[1]. Anche se vengono oggi studiati regimi *NRTI-sparing*, l'associazione di 2 degli 8 analoghi nucleos(t)idici della trascrittasi inversa (NRTI/NtRTI) disponibili per l'uso clinico (ZDV, ddI, ddC, 3TC, d4T, ABC, TDF, FTC) continua a rappresentare il *backbone* ottimale dei regimi HAART. Tuttavia il tasso di resistenza nei soggetti che hanno ricevuto regimi contenti analoghi timidinici ha raggiunto quote molto elevate negli ultimi anni e, sulla base delle conoscenze attuali, è necessario rivedere le strategie terapeutiche adottate in passato.

Studi di epidemiologia delle resistenze hanno stimato che circa i 2/3 dei pazienti trattati abbiano sviluppato resistenza agli antiretrovirali. Il primo di questi studi, che ha valutato la resistenza genotipica in 1.080 soggetti della costa orientale degli USA, ha messo in evidenza prevalenze di resistenza pari a 70%, 42% e 31% rispettivamente agli NRTI, agli inibitori della proteasi (PI) e agli inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI). Questi soggetti erano rappresentativi di oltre 132.000 individui dei 209.000 pazienti con infezione da HIV-1 trattati al 1999 negli Stati Uniti[2].

In uno studio francese più recente, condotto in più di 2.000 pazienti trattati, di una sola regione, è stata rilevata una prevalenza della resistenza genotipica del 78.3% per gli NRTI, del 38.9% per gli NNRTI e del 47% per i PI[3]. Inoltre, dati dell'area metropolitana di Londra indicano prevalenze di mutazioni associate a resistenza del 69%, 88%, e 55% rispettivamente negli anni '98, '99 e '00[4]. Infine, i risultati preliminari dello studio *CAPTURE* relativo a 13 paesi europei, mostrano che l'80% dei pazienti trattati sono resistenti.

In particolare, il 69% dei pazienti ha mutazioni associate agli NRTI, il 41% agli NNRTI e il 36% ai PI; circa la metà dei pazienti ha mutazioni conferenti resistenza a due classi di farmaci e il 17% a tre classi.

Le 5 mutazioni più comuni sono state osservate nella regione RT, con il 45% di prevalenza per la mutazione 184V, seguita dal 28% per 103N e dal 27%, 26%, 27% rispettivamente per 41L, 67N e 215Y[5].

L'impiego degli analoghi timidinici, ZDV e d4T, nel *backbone* della terapia, in particolare quando utilizzati in monoterapia o in terapia di associazione di 2 NRTI o in regimi HAART a cui i pazienti erano limitatamente aderenti, ha comportato la selezione delle mutazioni denominate TAM (*thymidine analogue mutations*: 41L, 67N, 70K, 210W, 215Y/F, 219Q/E), oppure NAM (*nucleoside analogue mutations*), in quanto sono in grado di conferire resistenza crociata a tutta la classe[6].

I fattori ipotizzati che condizionano la selezione dei due profili TAM 1 e 2 sono il *background* genetico dei ceppi virali, la pressione selettiva dei linfociti CTL-specifici, le dosi e le vie metaboliche degli NRTI e, soprattutto, il sequenziamento della terapia

La comprensione del ruolo delle TAM nella resistenza agli NRTI/NtRTI è stata inizialmente complicata dallo studio della resistenza genotipica in pazienti pretrattati con monoterapie, spesso sequenziali, con i farmaci appartenenti a questa classe e dall'impiego di saggi fenotipici basati su *cut-off* non adeguati a valutare la ridotta sensibilità ai singoli composti. La correlazione tra dati genotipici e fenotipici, adeguati *cut off* ottenuti su base clinica e la disponibilità di popolazioni di pazienti *naive* per ZDV, trattati con d4T, hanno permesso di chiarire che entrambi gli analoghi timidinici erano associati all'emergenza delle TAM.

La presenza nei soggetti *naive* alla terapia dei ceppi revertanti in posizione 215 dell'RT comporta un aumentato rischio di fallimento terapeutico del primo schema con analoghi timidinici

In tempi molto recenti, inoltre, l'utilizzo di ampi *dataset* di sequenze del gene *pol* ha permesso di individuare nei soggetti trattati due specifici *subset* di TAM, denominati TAM-1 e TAM-2, che includono rispettivamente le mutazioni 41L, 210W e 215Y (*profilo 1*) e 67N, 70K, 215F e 219Q/E (*profilo 2*) dell'RT virale.

Il *profilo di tipo 1* è associato ad una resistenza crociata più elevata dovuta probabilmente ad una maggiore stabilità e processività dell'RT virale contenente queste mutazioni, che comporta una minore risposta terapeutica a regimi di salvataggio contenenti NRTI/NtRTI. L'associazione TAM-1 e 2 può determinare un *profilo misto* che, presente in un numero limitato di casi, supporta anch'esso la selezione preferenziale dei profili distinti TAM-1 e TAM-2. Tuttavia il profilo misto può rappresentare fino al 40% del totale dei casi (dati della corte ARCA).

Al profilo TAM-1, quando presenti almeno 3 TAM, sono significativamente associate ulteriori mutazioni, quali 44D/A e 118I. Anche la mutazione 74V, usualmente selezionata da ddI, e la multiresistenza (MDR) agli NRTI, conferita dall'inserto in posizione 69, sono associate al profilo di tipo 1. Al contrario, la mutazione 184V e la MDR conferita dalla mutazione 151M sembrano essere indifferentemente presenti nell'uno o nell'altro profilo[6].

Relativamente alla mutazione 184V, essa è selezionata solo da 3TC, abacavir (ABC) ed emtricitabina (FTC), e conferisce elevata resistenza a questi composti e un moderato grado di resistenza crociata a tutti gli NRTI[7]. Anche la mutazione 65R, che può essere selezionata da ddI, ddC, ABC, d4T e tenofovir (TDF), conferisce resistenza a queste molecole ed è in grado di risensibilizzare il virus a zidovudina, anche in presenza di TAM, così come avviene per la mutazione 184V[8]. Inoltre, gli studi di fase II e fase III per la registrazione di TDF hanno mostrato che in soggetti pesantemente pretrattati con NRTI la risposta virologica in presenza di 3 o più TAM di profilo 2 o in presenza di un profilo misto era analoga a quella dei pazienti senza TAM o con 1 o 2 TAM di tipo 1.

Di particolare interesse è, inoltre, il dato *in vitro* e *in vivo* che suggerisce che la presenza contemporanea di 65R e 184V abbia un effetto additivo sulla risensibilizzazione a d4T[8,9].

I fattori che condizionano la selezione dei due profili TAM non sono noti a tutt'oggi, anche se vengono invocate come cause il *background* genetico dei ceppi virali, la pressione selettiva esercitata dai linfociti CTL specifici, alcuni parametri farmacocinetici, quali le dosi e le vie metaboliche degli NRTI, e, soprattutto, il sequenziamento farmacologico effettuato da ciascun paziente.

A questo proposito, dati recenti suggeriscono che il *pattern* di tipo 1 fosse relativamente raro nell'epoca della monoterapia, ma sia divenuto prevalente negli ultimi anni. Inoltre l'esposizione ad un *backbone* d4T+3TC, in particolare per un tempo prolungato, sembrerebbe favorirne l'emergenza[10].

Una rilevante problematica correlata alle TAM e all'uso degli analoghi timidinici è quella

rappresentata dalla presenza nei soggetti *naive* per la terapia di cosiddetti revertanti in posizione 215 dell'RT.

Dopo le dimostrazioni ottenute nella coorte I.Co.N.A, le tabelle degli esperti dell'International AIDS Society elencano tra le sostituzioni possibili in questa posizione i cosiddetti revertanti (215A/C/D/E/G/H/I/L/N/S/V), ovvero mutazioni presenti nei soggetti *naive* per la terapia che hanno acquisito al momento dell'infezione o ceppi con queste sostituzioni aminoacidiche oppure ceppi con 215Y/F, che sono in seguito andati incontro a reversione nel nuovo ospite[11].

La prevalenza di queste varianti nella coorte I.Co.N.A era intorno al 3% fino agli anni 2000[12]; tuttavia, dati dello studio ARCA, su 447 pazienti naive negli anni '96-'05, indicano che la loro frequenza ha raggiunto l'11% nel 2005. La presenza di questi ceppi virali, che comporta un rischio aumentato di fallimento terapeutico del primo regime contenente analoghi timidinici, dovrebbe essere attentamente monitorizzata e gli analoghi timidinici dovrebbero essere esclusi dal primo regime HAART in questi pazienti.

Inoltre, studi recenti hanno dimostrato che la mutazione K65R insorge con frequenze relativamente basse nei soggetti in trattamento con TDF ed è rilevata con frequenze modeste in seguito a trattamenti contenenti ddI, ddC, ABC e d4T[8].

Tuttavia, è atteso che la sua prevalenza possa aumentare a seguito di un largo impiego dei regimi TA-*sparing*. Di conseguenza, sia studi controllati, sia studi di coorte volti a monitorare l'insorgenza di K65R, sono di grande importanza al fine di identificarne la selezione, anche eventualmente all'interno di nuovi *pattern* di mutazioni e di stabilirne il ruolo e l'impatto fenotipico. Tuttavia, queste osservazioni rappresentano il razionale degli schemi di prima linea TA-*sparing* in quanto l'uso di ABC e 3TC o TDF e FTC, che potrebbero selezionare queste mutazioni, non solo non preclude l'uso successivo degli analoghi timidinici ma potrebbe favorire la loro efficacia in presenza di 65K e 184V.

Queste considerazioni stanno aprendo la strada anche nella pratica clinica all'uso dei regimi che non includono gli analoghi timidinici, la cui efficacia a lungo termine è maggiormente garantita dall'associazione di un inibitore della proteasi con *boost* di ritonavir e che non sembrano precludere l'utilizzo degli analoghi timidinici, come seconda linea[13].

Su questi dati si basa il razionale degli schemi di prima linea *TA-sparing* includenti ABC a 3TC o TDF e FTC, poiché le mutazioni selezionate non precludono l'uso successivo degli analoghi timidinici, la cui efficacia può anzi essere aumentata in presenza delle mutazioni 65K e 184V

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. **Yeni PG, et al.** *JAMA. 2004; 292: 251-65*
2. **Richman DD, et al.** *AIDS 2004, 18: 1393-1400*
3. **Tamalet C, et al.** *AIDS 2003, 17: 2383-2388*
4. **Scott P, et al.** *J Antimicrob Chemother. 2004; 53: 469-73*
5. **Van de Vijver DAMC, et al.** *Third European HIV Drug Resistance Workshop. March 30-April 1, 2005. Athens. Abs 2*
6. **Marcelin AG, et al.** *J Med Virol. 2004; 72: 162-5*
7. **Shafer RW, et al.** *Clinical Microbiology Reviews, 2002; 15: 247–277*
8. **Miller, et al.** *MD AIDS Rev. 2004; 6:22-33*
9. **Antinori A, et al.** *XIII Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Denver (USA) 2006, Abs 636*
10. **De Luca A, et al**. *3rd European HIV Drug Resistance Workshop: March30-April 1, 2005 Athens Abs 59*
11. **Johnson et al.**, *Table of IAS- resistance mutations Top HIV Med. Oct 2005.*
12. **Violin M, et al.** *AIDS 2003, 18: 227-235*
13. **Staszewski S, et al.** *XIII Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Denver (USA) 2006, Abs 635*

Quale è la preferenza di impiego farmacologico nel *backbone* terapeutico *NRTI-based*?

L'opinione di
Adriano Lazzarin

Divisione di Malattie Infettive, IRCCS S. Raffaele, Milano

La domanda si presta a due modalità di risposta: a) quale è il backbone preferito e motivazione della sua scelta; b) quale è il razionale della scelta del backbone e della sua preferenza.

A mio parere è preferibile optare per la seconda strada. Il backbone (BB) con 2 NRTI è sempre stato considerato, fin dai primi anni di HAART, imprescindibile componente di una triplice combinazione di antiretrovirali (ARV); questo "postulato" ha avuto qualche convinto detrattore (tra cui il sottoscritto) nei primi anni 2000, per l'evidente visibilità dei limiti di alcune vecchie coppie di NRTI (quali la bassa barriera genetica e la scarsa tollerabilità a lungo termine) e ha indotto a condurre alcuni (pochi!) studi che non prevedevano il BB-NRTI nello schema di trattamento.

Tuttavia la domanda posta non lascia trapelare questo dubbio sulla inevitabilità o meno di un regime che includa due NRTI, ma pone la questione esclusivamente sul tipo di BB-NRTI da privilegiare.

Va premesso, però, che gli attuali BB-NRTI, che nella gran parte dei casi si basano su combinazioni a dosi fisse da assumere once daily *o* bis in die *hanno ripreso meritatamente per la elevata* convenience *un ruolo* leader *negli schemi di terapia antiretrovirale a tre farmaci.*

Ciò non toglie che siano rimasti alcuni elementi critici caratterizzanti questa classe di farmaci, ad esempio le già citate bassa barriera genetica e tossicità a lungo termine, che tuttavia, alla luce di alcune più recenti osservazioni, possono essere guardati con maggiore serenità.

Per quanto si riferisce alla acquisizione di resistenza, ad esempio, le informazioni ottenute nella pratica clinica di questi anni e dagli studi clinici in questo campo ci hanno insegnato che l'uso sequenziale dei componenti la classe consente di ridurre (evitare?) il rischio di selezionare alcune mutazioni (TAM) che pregiudicano la possibilità di mantenere per lungo tempo l'efficacia antiretrovirale dei singoli farmaci analoghi nucles(t)idici.

*I regimi che contengono NRTI che non selezionano TAM (*TAM-sparing*) hanno, quindi, in parte ridotto l'importanza di questo elemento nella scelta terapeutica e hanno aperto la via ad un uso sequenziale degli analoghi nucleotidici.*

Per quanto più teorico che dimostrato, è anche il fatto che alcune mutazioni peculiari selezionate dagli NRTI (M184V e K65R soprattutto) riducono la capacità replicativa del virus; di conseguenza, questo elemento, in passato importante deterrente sulla scelta di alcuni NRTI, appare oggi assai meno rilevante.

Per quanto concerne i temuti effetti collaterali, probabilmente il più noto è l'anemia conseguente al trattamento con AZT, che peraltro alle dosi attualmente impiegate è solo raramente grave ed è comunque reversibile. Per le altre, mentre si vanno riducendo la frequenza e la severità di pancreatiti e di neuropatie periferiche, causate soprattutto dalla associazione d4T+ddI, viene oggi documentata con sempre più numerosi dati sperimentali la tossicità mitocondriale, che, anche se per ora non ancora accompagnata da gravi conseguenze sul piano clinico (acidosi lattica in primis*), va assolutamente considerata quando si pianifica un piano terapeutico*

a lungo termine con farmaci appartenenti a questa classe. Se si esclude stavudina, più visibilmente associata alla comparsa di lipoatrofia rispetto ad altri farmaci, non è facilmente trasferibile nella quotidiana prescrizione di ARV la copiosa messe di informazioni disponibili sui potenziali effetti collaterali a lungo termine attribuiti ai singoli composti (quali nefrotossicità, alterazioni del metabolismo dell'osso, epatotossicità, alterazioni del metabolismo glicidico), che vanno dimensionate alle caratteristiche del paziente candidato al trattamento.
Tuttavia, vi sono situazioni nelle quali una scelta di un BB deve essere standardizzata (tipico esempio sono i trial *clinici registrativi multicentrici) e, a fronte della complessità delle variabili sopra elencate, la scelta degli esperti indica nell'ordine TDF+FCT, 3TC+ABC e AZT+3TC come le* fixed dose combination *da associare al terzo farmaco.*
La valutazione dell'andamento del mercato dei consumi, pur più approssimativa, conferma questa graduatoria, anche se a onor del vero sono le prime due le scelte più congruenti con il razionale discusso.
Naturalmente i dubbi che lo specialista ha (inevitabilmente) nei confronti dei pazienti naive *sono centuplicati nelle fasi avanzate di infezione dopo la prima linea di terapia. Quando le resistenze e gli effetti collaterali si fossero manifestati, gli inevitabili dubbi sulle scelte da fare vanno risolti con l'aiuto dei dati virologici (genotipo e fenotipo), degli elementi clinici disponibili (storia terapeutica) e dei dati di laboratorio (tossicità mitocondriale, epatotossicità, alterazioni metaboliche, ...) che possono orientare verso una scelta corretta, impossibile da indicare prescindendo da queste informazioni.*

L'opinione di **Fredy Suter**

USC di Malattie Infettive, US di Terapia Antivirale, Ospedali Riuniti, Bergamo

A dispetto di numerosissimi lavori, non ci sono certezze assolute circa la migliore combinazione possibile di NRTI, né verso il loro sequenziamento ottimale; ovviamente si possono fare diverse considerazioni anche basate sulle esperienze personali.
L'associazione di NRTI più sperimentata è certamente quella AZT+3TC anche per la comoda formulazione di questi due composti. Credo che tutti abbiamo una ampia esperienza di questa combinazione che è apparsa vincente per molti anni; recentemente è stata messa in discussione, almeno come prima scelta nei pazienti naive, *soprattutto per la disponibilità di farmaci più maneggevoli degli NRTI timidinici.*
Il nostro gruppo, avendo puntato dal 1998 su una terapia once-a-day, *ha impiegato per anni nei pazienti* naive *una associazione di ddI + 3TC, preferenzialmente in combinazione con EFV. Questa combinazione di NRTI, utilizzata in oltre 300 pazienti, si è rivelata efficace, ben tollerata e permette, in caso di fallimento, una ampia scelta di NRTI come seconda linea. Peraltro sono state sollevate preoccupazioni sulla potenziale tossicità mitocondriale di ddI, specie nei pazienti epatopatici. Tali preoccupazioni sono condivisibili, anche se nella maggioranza dei pazienti la tossicità non emerge sul piano clinico anche dopo anni di assunzione del farmaco.*

Quale è la preferenza di impiego farmacologico nel *backbone* terapeutico *NRTI-based*?

L'opinione di
Fredy Suter

USC di Malattie Infettive, US di Terapia Antivirale, Ospedali Riuniti, Bergamo

Questa combinazione, a nostro avviso, è ancora attuale (anche considerati i costi contenuti), e continua ad essere interessante tra gli schemi thymidine-sparing.

Abbiamo recentemente confrontato, nell'ambito dello studio prospettico, randomizzato Tedal, 3 diverse combinazioni di nucleosidici (o nucleotidici) in associazione ad efavirenz nei pazienti naive. *In particolare i 3 bracci dello studio prevedevano l'impiego di ddI + 3TC (72 pazienti) vs ABC + ddI (63 pazienti) vs TDF + 3TC (64 pazienti). Alla 24ª settimana vi era un* trend *a favore di ddI + 3TC relativamente alla efficacia virologica (HIV-RNA <50 copie/ml) con 5 fallimenti virologici nel gruppo ddI+3TC, 7 nel gruppo 3TC + TDF, 10 nel gruppo ddI + ABC. Nei casi falliti, il* pattern *di resistenze appariva strettamente correlato al tipo di nucleosidici impiegato; tuttavia, in tutti i casi è stato possibile proporre una terapia di 2ª linea efficace.*

Lo studio ovviamente continua e sarà interessante valutare i risultati a medio e lungo termine.

È presumibile, come penso sia stato sottolineato da altri, che la disponibilità sul mercato di coformulazioni di 2 NRTI, in particolare TDF+FTC e ABC+3TC condizionerà le scelte future, in favore di trattamenti sempre più semplici.

Entrambe le combinazioni sono efficaci (come dimostrano gli studi Zodiac *e 934), anche se qualche* caveat *potrebbe essere sollevato per TDF + FCT in relazione alla potenziale tossicità renale e ossea di TDF, e per ABC + 3TC all'incidenza, sia pure contenuta, di ipersensibilità ad ABC. Sulla carta e anche in base ad alcune esperienze cliniche ancora limitate, anche la associazione di AZT + TDF si rivela molto efficace nei pazienti* naive *e non solo.*

Il punto cruciale è che i risultati circa la migliore scelta del backbone *nucleosidico, e in genere delle combinazioni di farmaci, va valutata negli anni, tenendo presenti la tossicità nel lungo periodo e le opzioni terapeutiche disponibili come 2ª ed eventualmente come 3ª linea, dopo l'emergenza di resistenze virali ai farmaci impiegati come 1ª scelta.*

L'opinione di
Giampiero Carosi e Carlo Torti

Istituto di Malattie Infettive e Tropicali, Università di Brescia

Benchè non si possa considerare un backbone *di NRTI migliore degli altri in termini assoluti e ogni regime debba essere "ritagliato" su misura del paziente, alcune considerazioni ci impongono la considerazione di regimi TA-*sparing *come valida alternativa terapeutica alla "classica" associazione AZT/3TC in "prima linea". Non a caso, anche in Italia, vi è ormai* consensus *sulla possibilità di impiego di TDF/FTC (o 3TC) ovvero AZT/3TC con un pari grado di raccomandazione (*Carosi et al,. JAC 2006*). I* backbone *basati su un NRTI non timidinico (TDF o ABC/3TC o FTC) hanno l'innegabile vantaggio di permettere la monosomministrazione giornaliera e oggi disponiamo di coformulazioni in una sola compressa.*

*Quando impiegato in regimi iniziali, in combinazione con EFV e in confronto ad AZT/3TC, ABC/3TC appare associato ad un maggior recupero immunologico (*De Jesus et al. CID

2004). *L'impiego di TDF/FTC è, inoltre, associato ad una minor frequenza di sospensione per effetti collaterali e ad una efficacia viro-immunologica superiore (*Gallant et al. NEJM 2005*). I timori riguardanti il rischio di un incremento della resistenza di classe agli NRTI per emergenza della mutazione K65R sembrano essere fugati dalla rarità con cui tale mutazione è emersa negli studi finora condotti e dalla evidenza di risposta virologica con l'impiego di NRTI timidinici in caso di presenza della K65R (*Staszewski et al., Antinori et al. 13th CROI 2006*). E' comunque importante monitorare ulteriormente l'emergenza di tale mutazione in pazienti al primo fallimento e i suoi effetti sulla possibilità di sequenziamento nella reale pratica clinica.*

Per quanto riguarda la scelta tra TDF e ABC, il quesito resta aperto. Infatti, non esistono ad oggi studi di confronto diretto tra i due farmaci. L'utilizzo di ABC in combinazione agli NNRTI potrebbe essere limitato dalla difficoltà di attribuire una eventuale reazione allergica o di ipersensibilità ad uno dei farmaci.

*Peraltro, l'impiego di test di farmacogenomica potrebbe consentire di individuare i pazienti a rischio di ipersensibilità da ABC, in tal modo orientando l'uso del farmaco (*Reeves et al. 13th CROI 2006*).*

La recente attenzione posta sui possibili effetti collaterali nefrotossici di TDF, per quanto di raro riscontro anche nelle osservazioni a lungo termine, ne limita l'utilizzo nei pazienti ad alto rischio di complicanze renali.

Peraltro, i cofattori di rischio sono in larga misura non noti e precisi algoritmi di monitoraggio restano da definire.

Per quanto riguarda la scelta tra 3TC o FTC, la differenza principale tra i due farmaci risiede nella maggiore efficacia in vitro *di FTC, che si è mostrato anche più attivo in uno studio* in vivo *in cui veniva utilizzato in monoterapia (*Rousseau et al. JID 2003*).*

Tale apparente superiorità non sembra tradursi in una maggiore efficacia nell'ambito dei regimi di combinazione.

Peraltro, una importante motivazione che può orientare la scelta è la disponibilità di una co-formulazione (TDF/FTC), da somministrarsi alla posologia di una unica compressa giornaliera.

Ma quale NRTI impiegare in caso di fallimento di precedenti regimi? In questo caso, la scelta è orientata preminentemente dal risultato dei test di resistenza: la convenienza posologica e la tollerabilità possono diventare meno importanti rispetto all'urgenza di ottenere una risposta virologica.

Il test *di resistenza e il cambio terapeutico dopo un primo fallimento dovrebbero venire eseguiti quanto prima possibile.*

In effetti, specialmente in caso di una terapia includente un NRTI timidinico, è importante evitare l'accumulo di TAM che possono rendersi responsabili di una estesa cross-*resistenza di classe.*

Denver, 5-8 Febbraio 2006

Highlight dalla 13th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI)

I nuovi farmaci antiretrovirali

Cristina Mussini Clinica di Malattie Infettive, Policlinico Universitario, Modena

In primo piano i risultati di efficacia e di sicurezza dei nuovi composti in via di sviluppo o introdotti di recente sul mercato

Anche quest'anno la 13th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections di Denver (CROI) ha rappresentato la vetrina ideale per presentare i dati riguardanti i farmaci antiretrovirali in sviluppo. Per quanto riguarda le molecole che ormai sono entrate o sono prossime ad entrare nella nostra pratica clinica, quali **tipranavir** e **TMC-114**, il dato importante potrebbe essere la mantenuta sensibilità a tipranavir degli isolati resistenti a TMC-114. Il problema maggiore di tipranavir continua ad essere la co-somministrazione con altri farmaci; infatti uno studio in cui tipranavir veniva somministrato con TMC-125, il nuovo NNRTI, ha evidenziato che la curva di farmacocinetica mostra una diminuzione di concentrazione di TMC-125 del 76%, tale da avere rilevanza clinica e sconsigliarne l'associazione [**Abs. # 583**]. Uno studio italiano ha invece evidenziato come la co-somministrazione di **T-20** sia in grado di aumentare la $C_{through}$ sia di tipranavir sia di ritonavir [**Abs. #579**].

Per quanto riguarda **TMC-114**, sono stati presentati i dati preliminari degli studi *POWER 1* e *POWER 2* sulla sua efficacia in pazienti con 4.6 log copie/ml di HIV-RNA basale e con una media di 8 mutazioni associate agli inibitori della proteasi (PI).

I dati a 24 settimane mostrano che l'utilizzo di TMC-114/r al dosaggio 600/100 *bis in die* (BID) produce una riduzione di viremia superiore ad 1 log nel 71% delle persone in trattamento e di queste il 47% raggiunge livelli di viremia inferiori a 50 copie/ml, valori significativamente migliori che nei controlli (14 e 9%) [**Abs. #157**]. La combinazione di TMC-114 e 125 ha dimostrato come nel breve periodo i pazienti resistenti a tre classi di antiretrovirali abbiano avuto una diminuzione media di viremia plasmatica di 2.55 log con un aumento medio di cellule CD4+ di 83 cellule/µl, in assenza di eventi avversi [**Poster #575 C**].

Per quanto riguarda gli NRTI, particolarmente promettente sembra essere il composto **GS-9148** [**Abs. #45**] che mostra *in vitro* una potente attività antiretrovirale e nessuna tossicità sul DNA mitocondriale, anche in presenza nella trascrittasi inversa delle mutazioni più conosciute (K65R, L74V, M184V).

Sono stati, inoltre, presentati i dati riguardanti 2 nuovi inibitori della fusione **TR-290999** e **TR-291144** [**Abs. #48**] che dimostrano *in vitro* sostanziali miglioramenti dell'efficacia (oltre 7 volte) e della farmacocinetica (forse una sola somministrazione settimanale) rispetto a T-20.

Per la classe degli inibitori della proteasi, sono stati presentati i dati *in vitro* riguardanti **SPI 256** [**Poster #501**] che ha mostrato una potente attività antivirale anche contro ceppi virali con 6 mutazioni maggiori e 13 mutazioni totali (maggiori e minori).

Veniamo ora a classi completamente nuove di farmaci che potrebbero rappresentare davvero la risposta al problema della multiresistenza, pur tenendo conto che molti dati sono stati ottenuti solamente *in vitro* o in modelli animali.

I composti risultati assolutamente più promettenti e che attualmente sono in fase III di sperimenta-

zione sono gli inibitori dell'integrasi. **MK-0518**, una molecola che non necessita del *booster* con ritonavir, è stato impiegato in uno studio in cui 127 pazienti, che avevano al *baseline* livelli medi di HIV-RNA di 4.75 log copie/ml, sono stati randomizzati in doppio cieco (43 con placebo) a ricevere 200, 400 o 600 mg del composto BID.
In 16 settimane, oltre il 50% dei pazienti sottoposti a MK-0518 hanno raggiunto livelli di HIV-RNA inferiori alle 400 copie/ml ed il 50% di questi livelli inferiori alle 50 copie/ml. Come eventi avversi gravi, si sono registrati 1 caso di pancreatite, 1 di infarto, 3 di elevazioni di transaminasi, 1 di epatopatia con febbre, 1 di anemia.
Di **GS-9137**, i dati disponibili sono ancor più preliminari. Infatti 40 pazienti con livelli medi di HIV-RNA pari a 4.75 log copie/ml sono stati arruolati e randomizzati a ricevere 200 mg BID, 400 mg BID, 800 mg QD del nuovo farmaco e 50 mg + 100 mg RTV QD. La massima concentrazione di farmaco è stata raggiunta al giorno 11 quando si è vista una diminuzione dei livelli viremici >1 log e >2 log in 3/6 pazienti nei bracci trattati con 800 mg BID e 50 + 100 mg di RTV QD.
KRK-3955 e **KRK-3140** sono nuove molecole per bloccare il co-recettore CXCR4, necessario per infettare i linfociti CD4+. Studiate *in vitro* e nel ratto, queste molecole mostrano anche una buona biodisponibilità [**Abs. #49LB**].
Presentati i dati a 10 giorni in monoterapia del primo inibitore della maturazione **PA-457** [**Abs. #52**]. Come tutti gli anni il CROI è stata anche un'occasione per dichiarare terminato lo sviluppo di altre molecole: la **capravirina** e gli attuali **inibitori del recettore CCR5**.

Particolarmente interessanti i dati ottenuti dagli inibitori dell'integrasi, che vanno ad arricchire l'armamentario terapeutico a disposizione del clinico

Sempre acceso il dibattito sulle interruzioni di terapia: i risultati di 6 studi

Lucia Palmisano Dipartimento del Farmaco, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Quando ormai le interruzioni di terapia sembravano vicine a entrare nella *routine* clinica, durante una delle sessioni più affollate del CROI 2006, si è riacceso il dibattito sulla sicurezza e la validità di questa strategia. In realtà, è stata questa la prima occasione in cui sono stati presentati e discussi nell'ambito di un convegno così qualificato i risultati dei più ampi studi condotti su questo tema in aree diverse del mondo. Indipendentemente dagli approcci e dalle metodologie, troppo eterogenee per essere confrontabili, obiettivo comune a tutti i *trial* era valutare la possibilità di ridurre l'esposizione ai farmaci delle persone con infezione da HIV che, grazie ad anni di HAART, hanno raggiunto un controllo stabile della replicazione virale e un buon recupero immunologico. Escluse, quindi, dal dibattito sia la problematica delle interruzioni terapeutiche come strategia di salvataggio per pazienti multiresistenti, sia l'ipotesi originaria di ottenere un'autovaccinazione, riesponendo il paziente al proprio virus.
Sei *trial*, sei disegni sperimentali, sei tipi di monitoraggio, sei blocchi di risultati non sempre conclusi-

vi e non sempre tra loro concordanti. Sicuramente la maggior parte dell'attenzione è stata catalizzata dallo studio **SMART** [**Abs. #106LB**], sponsorizzato dai *National Institutes of Health* (NIH) statunitensi, il più grande studio clinico mai realizzato nel campo dell'infezione da HIV e interrotto prematuramente per un aumento di eventi avversi gravi nel braccio che interrompeva la terapia (che nella strategia dello studio veniva definito di *drug conservation*). Ma da tutti gli altri *trial* emergono spunti interessanti per comprendere i termini del dibattito in corso.

In primo luogo vanno distinte le due principali strategie di sospensione strutturata (STI): nella prima, la **terapia intermittente** si basa su intervalli fissi di trattamento e interruzione, con criteri diversi per l'eventuale ripristino della terapia durante il periodo "off". Nel contesto del CROI appartenevano a questa categoria: (i) lo studio WOWO (*week-on, week-off*), che era uno dei bracci di trattamento dello **studio STACCATO** [**Abs. #102**], condotto in Tailandia e Svizzera; (ii) il nostro studio (italiano) **ISS PART**, nel quale erano previsti 5 cicli con interruzioni di durata crescente (da 1 a 3 mesi), intervallate da 3 mesi di terapia; (iii) il francese **studio Window** (8 settimane "on" e 8 "off"); (iv) lo **studio Trivacan**, condotto in Africa Occidentale e basato su uno schema a 3 bracci: terapia intermittente (4 mesi "on" e 2 "off"); interruzioni CD4-guidate e terapia continua.

Lo studio SMART è stato interrotto prematuramente per eventi avversi nel braccio che interrompeva la terapia e anche dagli altri 5 studi sulla STI non emergono dati definitivi sulle interruzioni

Il secondo approccio è quello delle **interruzioni** "***CD4-guided***" che, in questi anni, ha conquistato notevole popolarità anche nella pratica clinica. Il razionale è noto: mantenere il paziente sotto terapia finché la conta dei linfociti CD4+ supera un certo livello prestabilito. A questo punto si interrompe per un periodo non prestabilito, per riprendere l'HAART solo quando i linfociti scendono a soglie considerate potenzialmente rischiose.

Nell'ambito del primo gruppo di studi, nello **STACCATO** l'approccio WOWO si è rivelato inferiore a quello CD4-guidato (nel quale la soglia dei linfociti CD4+ era stata fissata a 350/µl) e alla terapia continua, e pertanto questo braccio dello studio è stato prematuramente interrotto. Da sottolineare, però, che in questa casistica parte dei pazienti avevano ricevuto in precedenza una terapia con due farmaci e quindi, alla luce delle attuali conoscenze, non sarebbero considerati idonei a un trattamento intermittente.

La casistica dello studio italiano **ISS PART** (273 pazienti divisi in un braccio STI e uno di controllo) [**Abs. #103**] era sicuramente più "pulita", includendo solo soggetti in prima linea, senza pregressi fallimenti, e con conte linfocitarie elevate (in media sopra a 700 cellule/µl). Nonostante la sovrapponibilità dei risultati nei due bracci in termini di HIV-RNA e di tasso di fallimento virologico, un monitoraggio accurato delle resistenze (venivano sequenziati tutti i campioni con viremia > 400 copie/ml) ha evidenziato che nel gruppo STI c'è un rischio di sviluppare mutazioni, in 2 anni, pari a circa il 30%, e che la presenza di queste mutazioni è associata ad un maggior rischio di fallimento virologico alla ripresa della terapia. E questo è, in effetti, l'elemento di maggiore preoccupazione emerso dall'ISS PART. Inoltre, non è stata dimostrata la non inferiorità della strategia intermittente rispetto a quella continua per quanto riguarda la percentuale di individui con conte di linfociti CD4+ >500/µl al termine dei due anni di studio.

Nello studio **Window** [**Abs. #104**] i risultati sono diversi, ma probabilmente si tratta di una diversità solo apparente: in questo caso il gruppo STI non è stato inferiore a quello di controllo per quanto riguarda la conta delle cellule CD4+ dopo 24 mesi, ma la soglia utilizzata non era di 500, bensì di 300, CD4+/µl. Analogamente, la mancata emergenza di mutazioni potrebbe essere anche legata al fatto che nel *trial* Window sono stati sequenziati solo i campioni di plasma con oltre 1000 copie/ml di HIV-RNA. Quindi, nonostante le molte analogie tra Window e ISS PART, non è facile trarre da essi un *take home message* comune.

Pochi i risultati riportati relativamente al braccio "intermittente" del **Trivacan** [**Abs. #105LB**]. Sappiamo solo che lo studio prosegue con questo braccio e quello di controllo, mentre è stato interrotto prematuramente il braccio che prevedeva le interruzioni CD4-guidate (vedi oltre).
Discrepanze anche per quanto riguarda i *trial* basati sulle interruzioni "CD4-guidate". Nell'**ACTG 5170** [**Abs. #101**], studio non controllato, 167 pazienti con conte linfocitarie > 350 cellule/µl hanno interrotto l'HAART. Dopo 2 anni, circa il 10% di essi ha ripreso la terapia perché i linfociti CD4+ erano scesi a 250/µl o per progressione clinica. Benché gli autori di questo studio ritengano la strategia complessivamente *safe*, il riscontro di 5 decessi nei 2 anni, dei quali 3 attribuiti a malattie cardiovascolari, pone degli interrogativi comunque inquietanti. Nel braccio *CD4-guided* del **Trivacan** la terapia veniva interrotta a valori di cellule CD4+ di 350/µl e ripresa a 250/µl; questo braccio è stato chiuso dal *Data Safety Monitoring Board* (DSMB) nell'ottobre 2005 per un aumento di gravi manifestazioni cliniche.
Infine, lo **SMART**, un grande *trial* randomizzato che prevedeva l'inclusione di 6000 pazienti, è stato interrotto con 5472 soggetti arruolati in tutto il mondo. Il protocollo prevedeva l'arruolamento di pazienti sia *naive* sia pretrattati (anche con regimi subottimali), con qualsiasi valore di linfociti CD4+ al *nadir*, che venivano randomizzati a una terapia continua (*virologic suppression strategy*) o a una terapia intermittente (*drug conservation*) basata sullo stesso approccio adottato nel Trivacan (stop a 350 CD4, ripresa a 250 CD4). Nello scorso autunno lo studio è stato interrotto su raccomandazione del DSMB, in quanto tra i pazienti randomizzati alla terapia intermittente l'incidenza di eventi avversi gravi e la mortalità erano significativamente più elevate che nel braccio trattato con HAART continua. Alcuni aspetti meritano di essere sottolineati: (i) l'aumento della progressione clinica e la mortalità sono risultati indipendentemente associati alle STI; (ii) nel braccio STI è stata osservata un'aumentata incidenza di eventi cardiovascolari, cioè proprio di quelle manifestazioni che ci si proponeva di evitare riducendo l'esposizione ai farmaci antiretrovirali; (iii) i risultati ottenuti erano indipendenti dal valore dei linfociti CD4+ pre-terapia e all'arruolamento e da qualsiasi altro parametro individuale.

Certamente il valore dei CD4 al momento dell'interruzione è importante, così come l'osservazione di eventi cardiovascolari associati a STI, ma rimangono aperti ancora molti quesiti

Chi si aspettava una parola definitiva sulle STI è, quindi, rimasto deluso, e i risultati contraddittori e inquietanti emersi da questi studi, in particolare dallo SMART, hanno indotto gli organizzatori a convocare un *panel* di esperti per una discussione estemporanea al termine della sessione. Ma, come era ovvio, anche gli esperti hanno potuto dare un contributo molto limitato. Forse l'unico dato certo è che il valore delle cellule CD4+ al momento dell'interruzione è importante: non è un caso che i due studi in cui questa soglia era stata fissata a 250/µl (**SMART** e **Trivacan**) siano stati quelli in cui è stata registrata una aumentata incidenza di eventi clinici gravi, a indicare forse che il sistema immunitario ha bisogno di un certo margine di tempo per recuperare. L'osservazione poi di eventi cardiovascolari associati alle STI, insieme al relativo ridimensionamento della tossicità cardiovascolare degli antiretrovirali (vedi i risultati aggiornati dello studio **D:A:D, Abs. #144**), solleva il quesito del ruolo di HIV stesso, e non solo dei farmaci, nell'induzione del danno aterosclerotico. Per il resto, una serie di punti interrogativi: considerando anche la migliorata tollerabilità dei più recenti antiretrovirali, è meglio pensare a una terapia intermittente o piuttosto rimandare il più possibile l'inizio della HAART? E viceversa, è ipotizzabile che le STI abbiano un ruolo solo per quei pazienti che, avendo iniziato la terapia abbastanza precocemente, raggiungono valori di linfociti CD4+ molto elevati? E in quest'ottica, si devono rimettere in discussione i criteri per l'inizio del trattamento antiretrovirale? E' possibile che STI di durata prestabilita siano più *safe* di STI guidate dai CD4, a patto che si riduca il rischio di resisten-

ze (ad esempio adottando modalità di interruzione che considerino la farmacocinetica dei farmaci, o screenando i pazienti per la presenza di mutazioni archiviate nel DNA provirale, come suggeriscono i risultati dello studio **ISS PART**)? Sono tutti quesiti che lasciano ampio spazio a interpretazioni e, eventualmente, a studi mirati, magari su piccole popolazioni di pazienti. Questo, ovviamente, nei nostri paesi, in cui l'opzione della terapia continua è comunque garantita. Nei paesi con risorse limitate, invece, la terapia intermittente purtroppo non è ancora proponibile come una possibile soluzione ai costi troppo elevati degli schemi antiretrovirali.

Le resistenze ai farmaci antiretrovirali

Claudia Balotta e Stefano Rusconi Dipartimento di Scienze Cliniche Università di Milano

In primo piano nuovi meccanismi di resistenza in grado di ridurre la risposta virologica di farmaci in uso e di nuove molecole in studio

Gli aspetti relativi alla resistenza ai farmaci, affrontati a Denver sia nella **sessione di presentazioni orali #23** sia nelle **sessioni poster #102, #103, #104, #105 e #107** hanno riguardato la selezione, la persistenza e l'impatto delle mutazioni sulla risposta virologica di farmaci in uso e in via di sperimentazione.

N Sluis-Cremer e coll. dell'Università di Pittsburgh [**Abs. #152**] hanno preso in considerazione il nuovo meccanismo di resistenza a **TDF**, **ABC** e **3TC** mediato dalla mutazione nell'enzima trascrittasi inversa (RT). Quando paragonato all'enzima *wild-type*, l'RT contenente K70E dimostrava un aumento della resistenza di 2.1, 2.3 e 3.5 volte rispettivamente nei confronti di TDF-difosfato, 3TC-trifosfato e carbovir (CBV)-trifosfato. L'aumento della resistenza agli analoghi nucleosidici causato da K70E non è mediato dalla variazione nell'affinità di legame con gli analoghi nucleosidici, piuttosto da una diminuita incorporazione degli analoghi nucleosidici stessi (K_{pol}). Inoltre è stata dimostrata la diminuita escissione ATP-mediata di ZDV-monofosfato da parte dell'RT contenente K70E, e ciò suggerisce che questa mutazione possa essere antagonistica allo sviluppo delle TAM. Gli autori hanno concluso che l'inclusione di ZDV nel regime terapeutico contenente TDF possa ridurre l'emergenza di K70E.

Sono stati successivamente riportati i dati riguardanti i profili di resistenza a **TMC-125** all'arruolamento nello **studio TMC125-C223** [**Abs. #154**]. Al *baseline* la resistenza fenotipica (*fold change*, FC) mediana per TMC-125 è risultata 1.7. Le mutazioni più frequentemente osservate sono state K103N, Y181C e G190A. La perdita di suscettibilità fenotipica è stata correlata al numero di mutazioni al *baseline*: il FC era 0.6 in assenza di mutazioni, 1.1, 1.8 e 3.1 rispettivamente in presenza di 1, 2 e 3 mutazioni. Il livello di resistenza al farmaco (al dosaggio di 800 mg *bis in die* [BID]) è stato correlato alla risposta virologica a 24 settimane, secondo un'analisi *intention to treat* (ITT). In assenza di mutazioni, la riduzione di HIV-RNA era di 1.82 log copie/ml, mentre in presenza di 1, 2 e ≥3 mutazioni la riduzione era rispettivamente di 1.65, 1.00 e 0.66 log copie/ml. In conclusione, in questa coorte di pazienti pluritrattati che esprimevano un elevato numero di sostituzioni per gli NNRTI, la somministrazione di TMC-125 ha comportato la riduzione di 1 log dei livelli di HIV-RNA in presenza di ≤2 mutazioni associate a questa classe di farmaci.

Un'équipe congiunta NCI-Panacos Pharma ha presentato i dati di **PA-457**, un derivato dell'acido botulinico che blocca il *clivaggio* del peptide SP1 (*gag*) dalla porzione C-terminale del capside (CA) virale [Abs. #156]. *In vitro*, in presenza di dosi sub-ottimali del composto sono state evidenziate le seguenti mutazioni nella regione CA: H226Y, L231M, L231F, e nella regione SP1: A1V, A3T, A3V. La

comparsa delle mutazioni ripristinava il *clivaggio* del peptide SP1. Tuttavia, nello studio di fase II (10 giorni a dosaggi differenti) non è emersa alcuna sostituzione nella regione *gag*, incluso il sito di clivaggio, anche durante la ripresa della replicazione virale.

M-P de Bethune ha presentato ulteriori dati degli studi ***Power 1* e *2*** [**Abs. #157**]. Il numero delle mutazioni associate a resistenza presenti al momento dell'arruolamento ha condizionato la risposta virologica a 24 settimane, con una minore risposta per 10-11 mutazioni e nessuna risposta per un numero di mutazioni ≥12. Tuttavia, i pazienti trattati con **TMC-114** in fallimento virologico conservavano la suscettibilità *in vitro* a tipranavir. Ciò suggerisce che un paziente potrebbe essere trattato inizialmente con TMC-114 e, al fallimento, conserverebbe l'opzione del trattamento con tipranavir. Nondimeno esistono mutazioni che vengono selezionate più frequentemente in seguito a trattamento con TMC-114 (32I, 33F, 47V, 54L, 89V), che tuttavia mantengono un FC <10.

Lo stesso gruppo di ricerca Tibotec ha analizzato i correlati farmacocinetici (PK) e farmacodinamici (PD) nei pazienti pretrattati inclusi negli studi ***Power 1* e *2*** [**Abs. #639b**]. E' stata dimostrata una forte correlazione tra il quoziente inibitorio (IQ) di TMC-114 e la risposta virologica.

Questa associazione è dovuta primariamente dalla resistenza fenotipica di TMC-114 all'arruolamento. Il rapporto PK/PD raccomanda l'impiego di TMC-114/rtv al dosaggio di 600/100 mg BID per i pazienti pre-trattati.

I ricercatori di Tanox, Inc., hanno presentato i dati di resistenza dell'inibitore dell'*entry* **TNX-355** provenienti dallo studio di fase II [**Abs. #158LB**]. Le percentuali di massima inibizione dei virus derivati da plasma è passata dal 92% al 47% dopo 9 settimane di trattamento. Sedici isolati virali hanno perso suscettibilità a TNX-355, mentre 3 sono risultati ancora sensibili. Tuttavia, l'emergenza di resistenza ha evidenziato l'aumento di sensibilità a forme solubili di recettore CD4, suggerendo che la resistenza a TNX-355 aumenti l'esposizione del sito di legame per CD4 nelle proteine di *env* dei virus resistenti.

Sono stati presentati inoltre 2 nuovi inibitori dell'integrasi. Tre differenti dosaggi di **MK-0518** sono stati confrontati al placebo in uno studio durato 16 settimane. Circa il 70% dei soggetti ha raggiunto livelli di HIV-RNA < 400 copie/ml e circa il 60% < 50 copie/ml [**Abs. #159LB**].

Anche Gilead ha presentato l'inibitore dell'integrasi **GS-9137** che, alla dose di 50 mg potenziato da 100 mg di ritonavir, ha mostrato ottime proprietà farmacocinetiche. La diminuzione di HIV-RNA è stata di circa 2 log copie/ml [**Abs. #160LB**].

Al termine della **sessione #23** sono stati riportati i dati del *trial* di fase II in soggetti *naive* trattati con AZT+3TC e **vicriviroc** (**SCH-D**), sospeso prima del termine dal DSMB per un mancato controllo tardivo della replicazione virologica nel braccio trattato con vicriviroc [**Abs. #161LB**]. Ventidue di 26 pazienti sono stati valutati per la resistenza genotipica: M184V è stata evidenziata nel 96% dei casi, mentre solo 1 soggetto ha mostrato la comparsa di 41+184. Lo *shift* del tropismo virale è stato descritto in 3 casi del braccio placebo, in 1 nel braccio 25 mg e in 4 nel braccio 75 mg. Secondo coloro che hanno condotto questo *trial*, il ruolo futuro di vicriviroc deve essere considerato con molta cautela a causa dell'alto rischio di fallimento in soggetti *naive* trattati con gli inibitori dei corecettori in monoterapia.

Tra i **poster (p)** della **sessione #102** (meccanismi di resistenza degli inibitori dell'RT) di maggiore interesse nell'ambito della resistenza, consultabili sul sito all'indirizzo web *www.retroconference.org/2006*, segnaliamo il **p#600**, nel quale i collaboratori di **D Kuritzkes** hanno dimostrato che

Gli studi sui nuovi inibitori della proteasi boosterati con ritonavir indicano che i pazienti trattati con TMC114 in fallimento virologico conservano la suscettibilità in vitro a tipranavir, suggerendo il razionale del sequenziamento

la mutazione 184V ha l'effetto di ridurre l'attività dell'RNasi H modificandone sia la quantità, sia la cinetica enzimatica e suggeriscono che, come già dimostrato per le mutazioni associate agli NNRTI, anche le sostituzioni associate agli NRTI (in particolare le TAM, con l'eccezione delle TAM-1) possono alterare la funzione del dominio RNasi H dell'RT.

Nel **p#601** i collaboratori di **J Mellors** hanno riportato evidenze iniziali relative alla mutazione Q509L nell'RNasi H, selezionata da ZDV, il cui ruolo deve essere definito da ulteriori studi sia *in vitro* (con lo studio della suscettibilità agli NRTI di mutanti contenenti 509L da sola e in combinazione con TAM-1 e TAM-2), sia *in vivo*.

Molte le presentazioni dedicate agli NRTI; ribadito il ruolo chiave della mutazione 184V sulla riduzione dell'attività dell'Rnasi H in termini sia di quantità che di cinetica

Un gruppo di ricercatori di GSK (**p#602**), hanno fornito evidenze preliminari che suggeriscono che, in pazienti il cui virus non conteneva 184I/V, in presenza di TAM, la resistenza sia maggiore per FTC rispetto a 3TC. Al contrario, quando non sono presenti le TAM, non sono state osservate differenze ai due farmaci.

M Nijhuis [**p#603**] ha riportato una nuova, anche se rara, mutazione dell'RT (E40F) che causa aumento di resistenza a ZDV, ma diminuita capacità replicativa, dei ceppi che albergano questa sostituzione.

A Cozzi-Lepri [**p#604**], per l'*EuroSIDA Study Group*, ha indicato che il polimorfismo 214F, frequentemente presente nell'RT in assenza di TAM-2, è associato a diminuita risposta virologica a regimi contenenti analoghi timidinici, se associato alle TAM di profilo 1.

Due gruppi francesi (**C Tamalet**, **p #605** e **V Calvez p#606**) hanno preliminarmente dimostrato che: (i) la predominanza della sostituzione 215Y, rispetto a 215F, è dovuta ad una selezione preferenziale dell'aminoacido Y, in quanto questo residuo si lega in modo ottimale all'anello dell'adenina dell'ATP e il legame viene stabilizzato dalla mutazione 210W che appartiene al profilo delle TAM-1, a cui la mutazione 215Y risulta associata; (ii) l'aminoacido I, presente in 1/3 delle sostituzioni in posizione 74 dell'RT, non è semplicemente un intermedio che porta alla mutazione 74V, ma viene preferenzialmente selezionato insieme alle mutazioni 215F o 70R (TAM-2), in particolare nei regimi contenenti ABC o EFV.

Infine, i collaboratori di **M Wainberg** [**p#608**] hanno suggerito che la presenza simultanea di 65R e 74V (rara nei campioni clinici) comporta un effetto additivo sulla resistenza a TDF; inoltre i ceppi con queste mutazioni si risensibilizzano a TDF in presenza di 184V ma non ai ddATP in quanto, in loro presenza, viene inibita la terminazione della sintesi della catena nascente del DNA.

Nella **sessione poster #103** (meccanismi di resistenza degli inibitori dell'enzima proteasi) segnaliamo il **p#613** (**L Myint**) che, con un approccio sia statistico (*disequilibrium analysis* condotta in pazienti con più di 5 mutazioni note nella proteasi) sia virologico (costruzione di ceppi ricombinanti con sostituzioni in *gag* e studio della loro capacità replicativa), ha iniziato a far luce sulla relazione tra le mutazioni associate a resistenza presenti nel sito di clivaggio di *gag* e quelle dell'enzima proteasi. Tra 4 mutazioni presenti in numero significativo in *gag*, la sostituzione 132F interferisce negativamente con la 90M, ovvero aumenta la processività dell'enzima; tuttavia ciò non comporta riduzione della *fitness* virale.

Nella **sessione poster #104** (evoluzione, selezione e persistenza di resistenza associata agli ARV), il **p#614** (**C Dykes**) ha illustrato un saggio, basato sulla competizione nella crescita tra ceppi *wild type* e ceppi con mutazioni per gli NNRTI. Questo sistema cellulare, sviluppato per la valutazione preclinica di nuovi NNRTI, avrà anche un utilizzo rilevante negli USA e in Inghilterra dove la resistenza pri-

maria agli NNRTI è elevata (>10%) nei pazienti con nuova diagnosi di infezione da HIV-1.
Il gruppo di **S Deeks** [**p#615**] ha studiato per 48 settimane il rischio di perdere opzioni terapeutiche, ovvero farmaci attivi, in 106 pazienti pesantemente pretrattati (con una media di 8 farmaci), che sono stati mantenuti in regimi contenenti solo 2 farmaci pienamente attivi e che controllavano solo parzialmente la replicazione virale. I risultati dell'analisi di Kaplan-Meier hanno indicato che solo il 32% dei pazienti diventavano resistenti a un farmaco in un anno e che, sempre in un anno, solo nel 23% e nel 17% dei casi l'evoluzione virale comportava rispettivamente lo sviluppo di una nuova NAM o di 1 mutazione maggiore per i PI. Inoltre, anche il rischio di perdere possibili opzioni terapeutiche, quale tipranavir, è risultato modesto (5%). Questi dati che hanno importanti ricadute cliniche, in quanto indicano che i pazienti plurifalliti potrebbero essere tenuti in regimi subottimali con un rischio limitato; tuttavia, devono essere considerarti con cautela in quanto sono stati ottenuti su campioni di plasma, mentre, come è noto, il DNA provirale potrebbe indicare frequenze maggiori di mutazioni associate a resistenza.

Il mantenimento dei pazienti plurifalliti in regimi subottimali con un rischio limitato va confermato in clinica, dopo i buoni risultati ottenuti su campioni di plasma

Nella **sessione poster #106** (impatto della resistenza sulla risposta alla terapia), **M Miller** [**p#633**], **S Staszewski** [**p#635**] e **A Antinori** [**p#636**] hanno affrontato la cruciale problematica del ruolo delle mutazioni 65R e 74V in presenza o in assenza di altre NAM. L'analisi congiunta degli studi *903* e *907* di Gilead [**p#633**] ha confermato che le mutazioni 65R, 74V in presenza di TAM-1 riducono o aumentano la sensibilità a TDF rispettivamente in assenza o in presenza di 184V.
In 3 pazienti che avevano fallito il primo regime contenente rispettivamente ABC+ddI+3TC, ABC/ddI e TDF/3TC e NVP con 65R ma senza TAM, l'aggiunta di ZDV, unico farmaco attivo, ha comportato una soppressione sostenuta della replicazione virale [**p#635**].
La mutazione 65R [**p#636**] non preclude l'uso di terapie di salvataggio contenenti analoghi timidinici: per 145 pazienti di 6 diversi centri clinici italiani una bassa viremia plasmatica e l'uso di d4T sono risultati fattori predittivi di una risposta virologica migliore, ancora più favorevole se presente la sostituzione 184V.
Relativamente ai nuovi PI, atazanavir (ATV) e tipranavir (TPV), **E Coakley** [**p#634**] e **L Naeger** hanno studiato: (i) il *cut-off* clinico di ATV/r e (ii) la risposta virologica a TPV sulla base del suo quoziente inibitorio (IQ) e del quoziente inibitorio genotipico (GIQ), definito dal rapporto tra C_{min} e numero di mutazioni associate ai PI.

Nella **sessione poster #107** (epidemiologia e trasmissione delle resistenze) il gruppo di **W Heneine** [**p#642**] dei Centers for Disease Control (CDC) statunitensi ha riportato che i metodi usati correntemente sottostimano le mutazioni trasmesse alla sieroconversione: mediante *real-time* PCR su DNA le mutazioni 184V, 103N, 90M e 70K sono presenti rispettivamente nel 10%, 11%, 25% e 80% in più dei casi rilevati sull'RNA plasmatico. Un gruppo collaborativo di esperti nel **p#645** ha steso una lista di criteri per definire le mutazioni rilevanti per gli studi di sorveglianza della resistenza primaria. **D Costagliola** nel **p#648** ha condotto uno studio in circa 500 pazienti in fallimento virologico per correlare le mutazioni genotipiche alla resistenza secondo l'algoritmo ANRS: i risultati sembrano suggerire che malgrado le prevalenze di mutazioni associate a NRTI, NNRTI e PI siano elevate, la resistenza valutata con un sistema interpretativo risulta minore.
Infine, nel **p#649 A Phillips** ha mostrato i dati di un modello statistico e matematico (*HIV Syntesis model*) che permette di ipotizzare quale potrà essere nel 2010 la resistenza a più classi di farmaci trasmessa nei soggetti omosessuali inglesi.

Le tossicità

Andrea Antinori INMI "Lazzaro Spallanzani" IRCCS, Roma

Grande evidenza tra le comunicazioni sul tema della tossicità metabolica e del rischio cardiovascolare hanno avuto i dati dello studio **D:A:D**, condotto su 23.400 pazienti in 11 coorti in Europa, Australia, USA. In 94.469 anni/persona di *follow up*, sono stati registrati 345 casi di infarto del miocardio (MI) pari ad un'incidenza dello 0.36% all'anno, con un incremento del rischio di MI del 16% per anno di esposizione alla HAART. Analizzando l'effetto delle differenti classi, gli inibitori della proteasi sono associati ad un aumento di incidenza del 16% annuo, che rimane del 10% anche dopo aver corretto per gli effetti sul rischio cardiovascolare dei parametri dismetabolici. Differenti i dati degli NNRTI, cui non si associa un'evidenza di aumentato rischio di MI, anche se per questa classe il periodo di esposizione risulta inferiore [**Abs. #144**].

Grande interesse hanno suscitato i risultati sull'aumento del rischio cardiovascolare nei pazienti HIV+ trattati, che nella coorte D:A:D è dello 0.36% all'anno per infarto del miocardio

L'osservazione di un aumentato rischio cardiovascolare dei PI non ha trovato, però, conferma nei dati dello studio **ACTG-5078**, su tre anni di osservazione dello spessore della intima/media (IMT) carotidea mediante ultrasonografia, in cui, dopo correzione per i fattori di rischio noti di CHD, né l'infezione da HIV né l'esposizione ai PI aumentavano significativamente il tasso di progressione della IMT carotidea [**Abs. #145**].

Un'infezione da HIV di lunga durata emerge, invece, come un fattore indipendente di aterosclerosi precoce in uno studio dell'Università di Francoforte [**Abs. #738**] che documenta che "l'età vascolare" dei soggetti HIV-positivi è almeno 4-5 anni più elevata di quella della popolazione generale; al contrario, una conferma del più elevato impatto della malattia coronarica nella popolazione HIV+ trova conferma dai dati dello studio **SMART** in cui, in soggetti con conte di linfociti CD4+ >350 cell/µl, la prevalenza di ischemia miocardica asintomatica risulta del 10%, ma senza una associazione significativa con la durata della esposizione alla terapia antiretrovirale.

Un effetto negativo della terapia sul rischio cardiovascolare non viene d'altra parte confermato dai dati dello studio HOPS in cui età, ipertensione, diabete e bassi livelli di colesterolo HDL, ma non la terapia, risultano i fattori associati ad un aumentato rischio [**Abs. #735**].

La presenza di sindrome metabolica si conferma, dai dati dello studio MACS, più comune nei soggetti HIV-positivi, con un incremento del rischio del 43% rispetto alla popolazione di controllo [**Abs. #747**].

Differenze significative vengono segnalate in rapporto al sesso [**Abs. #750**].

Gli effetti di terapie *PI-sparing* sui parametri metabolici sono stati analizzati nel sottostudio metabolico del *trial* **ACTG-5095**, in cui EFV ha mostrato un impatto negativo più elevato su parametri quali colesterolo totale e LDL, ma anche più elevati valori di colesterolo HDL, rispetto a combinazioni di analoghi nucleosidici basate su AZT, 3TC, ABV e TDF [**Abs. #746**].

In termini di lipoatrofia periferica, cambiare terapia da un analogo timidinico a un analogo non-timidinico o ad una terapia *NRTI-sparing* si associa ad un miglioramento dei parametri del tessuto adiposo viscerale e sottocutaneo [**Abs. #755**].

Curiosamente, un'interruzione prolungata della terapia antiretrovirale non sembra migliorare i parametri di DNA relativi al danno mitocondriale, suggerendo una mancanza di beneficio dovuta all'aumentata replicazione virale durante le fasi di interruzione o una irreversibilità del danno stesso [**Abs. #758**].

Uno spazio rilevante è stato, inoltre, dedicato al rischio di tossicità renale in pazienti in tratta-

mento con TDF. Dati retrospettivi su 10.343 pazienti arruolati in programmi *expanded access* durante i primi 4 anni di utilizzo del farmaco riportano un' incidenza di eventi avversi renali severi molto contenuta, inferiore all'1% (0.3% per le alterazioni di grado 3-4 dei valori di creatinina sierica) [**Abs. #781**].

A dispetto del basso rischio documentato con i parametri classici di monitoraggio, i dati basati sui tassi di filtrazione glomerulare (GFR) danno un rischio significativo di riduzione dei valori mediani in pazienti trattati con TDF [**Abs. #777**], con un'associazione con un livello di compromissione renale lieve-moderato, dopo aver controllato altri fattori associati con una diminuita funzione renale [**Abs. #779**].

Ulteriori studi saranno comunque necessari per stabilire il reale significato clinico di tali alterazioni della funzione glomerulare. Età, basse conte di linfociti CD4+, associazione con ddI, basso peso al *baseline* e concomitanti terapie nefrotossiche, sono risultati associati ad una maggiore incidenza di alterazioni renali nei pazienti in terapia con TDF.

Un ultimo aspetto innovativo dello studio della tossicità associata alla HAART viene dai dati di farmacogenomica. Un singolo polimorfismo nucleotidico del gene della resistina è stato associato, nello studio ACTG-5005s, con un significativo incremento del rischio di eventi avversi metabolici [**Abs. #763**].

Alterazioni dismetaboliche più frequenti sono state associate a varianti alleliche (*APO-E/APO-C3/APO-A5/CETP/ABCA-1*) [**Abs. #764**], mentre la variante omozigote TT del gene MDR-1 è risultata associata ad un più elevato rischio di ipercolesterolemia non-HDL [**Abs. #766**].

Infine, il polimorfismo APO-C3 455 ha mostrato di incrementare significativamente il rischio di lipoatrofia, mentre la presenza di un genotipo Fas-670 AG sembra rivestire un significato protettivo [**Abs. #767**].

Ulteriori studi di conferma su popolazioni più ampie saranno necessari per definire il ruolo di tali alterazioni genetiche nel determinare il rischio di tossicità metabolica associata alla terapia antiretrovirale.

Molte le comunicazioni sulle strategie di switch o di interruzione per ridurre il rischio metabolico della HAART, e sul rischio renale con TDF

Amsterdam, 12-14 Gennaio 2006

2nd International Workshop on HIV and Hepatitis Coinfection

Massimo Puoti Istituto di Malattie Infettive e Tropicali, Università di Brescia

A fronte del ruolo favorevole della HAART, in particolare dei PI, per l'effetto antifibrotico del recupero dei CD4, restano aperte diverse problematiche, come le complicanze epatiche correlate ad alcune classi di farmaci (d-drugs)

Il workshop di Amsterdam è il secondo di una serie di incontri annuali focalizzati sulle coinfezioni da virus epatitici nei pazienti con infezione da HIV, un campo di crescente interesse per chi è implicato nell'assistenza alle persone con infezione da HIV, e in rapida evoluzione. Il *workshop* si è articolato in una serie di presentazioni di aggiornamento sui temi più importanti, in tavole rotonde, in presentazioni di casi clinici e ovviamente in comunicazioni orali e *poster*.

La storia naturale della coinfezione da HCV in soggetti HIV-positivi

Due studi[1,2] hanno valutato la progressione della malattia epatica in 32 e 36 pazienti con coinfezione HIV-HCV nei quali erano state eseguite due biopsie a distanza di 4-5 anni, identificando una rapida progressione della fibrosi in correlazione con il decremento dei linfociti CD4+. Tuttavia, questa associazione potrebbe essere l'effetto dell'ipersplenismo osservato nei pazienti che evolvono verso la cirrosi.

Un altro studio[3] ha valutato la mortalità in 115 pazienti con cirrosi epatica e la comparsa di scompenso negli 85/115 che presentavano una cirrosi compensata alla diagnosi. La mortalità è risultata del 32% a tre anni ed è stata correlata allo *score* di *Child Turcotte Pugh* alla diagnosi, mentre l'incidenza di scompenso è risultata del 42% a tre anni ed è risultata correlata ad una conta di linfociti CD4+ inferiore a 200/µl. Questi dati suggeriscono l'utilità di mantenere elevate le conte delle cellule CD4+ con la terapia antiretrovirale (ART) anche nei pazienti cirrotici.

L'impatto della ART nei pazienti con epatite cronica

In uno studio italiano[4] la mortalità per epatopatia è risultata correlata al numero di fattori di rischio per epatopatia nel singolo paziente e all'uso della terapia antiretrovirale (ART), soprattutto se iniziata in pazienti con conte linfocitarie superiori a 350/µl.

Un altro studio ha identificato nella storia di tossicodipendenza la principale variabile associata all'incidenza di diagnosi di cirrosi scompensata nella coorte italiana I.Co.N.A., senza osservare alcuna associazione tra una maggiore incidenza di questa diagnosi e l'uso della terapia antiretrovirale.

In un *faccia a faccia*, J Rockstroh e M Nunez hanno esaminato i *pro* e i *contro* dell'impiego della ART nella coinfezione. Anche se è emerso chiaramente un potenziale ruolo favorevole della ART, e in particolare dei PI, correlato all'incremento dei linfociti CD4+ e al conseguente probabile rallentamento dell'evoluzione della fibrosi nei pazienti con epatite, esistono diverse ombre derivanti

dalle segnalazioni di epatiti gravi in pazienti in ART, dell'associazione tra progressione della fibrosi e uso di nevirapina, di cirrosi criptogenetiche in pazienti a lungo esposti a *d-drugs*, dell'impatto della steatosi farmaco-indotta e della lieve ma costante ipertransaminasemia osservabile in corso di ART.
Da un altro studio italiano[6] è emersa l'associazione tra epatotossicità e infezione da genotipo 3, mentre uno studio spagnolo ha ipotizzato un danno mitocondriale indipendentemente indotto da HCV nei pazienti con coinfezione.

Il trattamento dell'epatite C nei pazienti HIV-positivi

Sono stati presentati i risultati *ad interim* di uno studio tedesco[8] sul trattamento dell'epatite acuta da HCV in soggetti affetti da HIV. In un'analisi *intention to treat* la risposta a fine terapia è stata del 61%, senza differenze correlate al genotipo infettante o all'impiego di ribavirina. Uno studio spagnolo[9] ha identificato un'associazione tra dosi elevate di ribavirina (1-1.2 g/die) e maggiore frequenza di risposta virologica precoce al trattamento (decremento di 2 log di HCV-RNA dopo tre settimane di terapia).
Ricercatori francesi hanno confermato l'importanza dell'impiego di dosi più elevate di ribavirina per ottimizzare la risposta al trattamento identificando un'associazione tra EVR e livelli intraeritrocitari, ma non plasmatici di ribavirina.
Uno studio italiano ha, invece, sottolineato l'importanza della durata della terapia anti-HCV per prevenire la recidiva nei pazienti con infezione da genotipo 3.
Nel corso della sua lettura V Soriano ha suggerito che la durata ottimale della terapia anti-HCV dovrebbe essere superiore ai 9 mesi dalla negativizzazione della viremia del virus, mentre M Sulkowski ha suggerito che la durata del ritrattamento nei *relapser* dovrebbe essere superiore a quella del primo ciclo e dovrebbe essere associata all'impiego di dosi più elevate di ribavirina.
Il ruolo della terapia di mantenimento nei *non responder* dovrà essere valutato in studi specifici.
Una tavola rotonda tra V Soriano, F Zoulim e S Mauss ha valutato la gestione degli effetti collaterali della terapia anti-HCV: non è stato possibile fornire raccomandazioni generali sullo uso di EPO, lasciando aperta la questione su ogni singolo caso.
Per quanto riguarda il calo dei linfociti CD4+, in alcuni pazienti la loro riduzione è stata associata a possibile comparsa di tubercolosi e di neurotoxoplasmosi, per cui è stato suggerito l'impiego delle profilassi nei pazienti che in corso di terapia presentino conte linfocitarie inferiori a 200/µl; per quanto riguarda i problemi psichiatrici, è stato sottolineato il ruolo della affaticabilità e dell'aste-

Sul fronte della terapia antiretrovirale, sono stati chiariti alcuni punti importanti: durata e dosaggi della terapia anti-HCV, ruolo delle diverse strategie terapeutiche, impatto degli effetti collaterali, in particolare psichiatrici, sottolineando l'importanza di un buon counselling

nia come principali effetti collaterali[12] e il ruolo del *counselling*[12] che in uno studio italiano ha dimostrato la sua efficacia anche nell'ampliare l'eleggibilità al trattamento[13].
Infine J.M.Mirò ha riassunto i dati sul trapianto di fegato nei pazienti HIV+, sottolineando come sebbene si stia superando la fase sperimentale, non si sia ancora nell'ambito di un'attività routinaria per la difficoltà di gestire le interazioni farmacologiche tra antiretrovirali e immunosoppressori e per la gravità della recidiva dell'epatite C.

Sul versante terapeutico varie le segnalazioni dell'emergenza dei fenomeni di resistenza crociata tra i farmaci utilizzati dal paziente coinfetto

L'epidemiologia dell'infezione da HBV nei pazienti HIV-positivi

Uno studio epidemiologico[14] eseguito in due popolazioni relativamente isolate ha identificato prevalenze dell'infezione da HBV omogeneamente più elevate nei pazienti con infezione da HIV, suggerendo che l'HIV faciliti la trasmissione sessuale e perinatale di HBV, e prevalenze eterogenee di HCV indipendenti dallo *status* per HIV e associate ad esposizione parenterale. Inoltre nello stesso lavoro è stato identificato un nuovo sottotipo di HBV e una ricombinazione tra genotipo A ed E.
Uno studio portoghese ha riportato l'elevata frequenza di infezioni da genotipo 4 in questo paese ed ha confermato la minore efficacia della terapia nei pazienti infettati da questo genotipo virale[15].

Il trattamento dell'epatite B nei pazienti HIV-positivi

La maggiore sfida in questo campo è data dalla resistenza virale che è stata oggetto di una *review* di F. Zoulim, il quale ha sottolineato come i dati di laboratorio supportino l'evidenza di molteplici resistenze crociate tra i farmaci a disposizione, ma che l'impatto di questi dati preliminari sulla clinica è ancora incerto.
Un gruppo tedesco ha riportato l'osservazione dell'associazione tra la comparsa di una mutazione, rtI233V, probabilmente in corso di terapia con lamivudina, e la resistenza ad adefovir, ma non a tenofovir[16].
Uno studio multicentrico non ha mostrato differenze di efficacia in pazienti *experienced* a lamivudina tra la combinazione di lamivudina e tenofovir e la monoterapia con tenofovir[17].
In uno studio spagnolo è stata valutata l'elasticità epatica (correlata con la fibrosi) mediante *Fibroscan* in 79 pazienti HBsAg-positivi, osservando una prevalenza di bassi valori (indicativi di assenza di fibrosi a ponte) nel 62% dei pazienti studiati[18].

In sintesi questo *meeting* ha fornito un'eccellente revisione dei principali temi correlati alle coinfezioni da HIV e virus epatitici e ha permesso la diffusione di nuove informazioni.
Per visionare o effettuare il *download* dei poster e delle presentazioni si può visitare il sito: http://www.hivpresentation.com
Il prossimo *workshop* annuale si terrà a Parigi nel giugno 2007.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. **M Schiavini and others.** Fibrosis progression in HIV/HCV coinfected patients with paired liver biopsies: evaluation of risk factors. Second International Workshop on HIV and Hepatitis Co-infection. *Amsterdam, January 12th-14th, 2006 [Abstract 9]*
2. **P Bonnard and others.** Assessment of fibrosis progression in patients dually infected by HIV and HCV. Second International Workshop on HIV and Hepatitis Co-infection. *Amsterdam, January 12th-14th, 2006. [Abstract 49].*
3. **M Puoti and others.** Natural history of cirrhosis in HIV-HCV coinfected patients. Second International Workshop on HIV and Hepatitis Co-infection. *Amsterdam, January 12th-14th, 2006 [Abstract 51].*
4. **K Prestini and others.** Liver related mortality in the HAART era in a cohort of HIV infected patients: incidence, risk factors and impact of highly active antiretroviral therapy. Second International Workshop on HIV and Hepatitis Co-infection. *Amsterdam, January 12th-14th, 2006 [Abstract 3].*
5. **P Cicconi and others.** Risk factors for decompensated cirrhosis and associated morbidity and mortality in I.Co.N.A. Second International Workshop on HIV and Hepatitis Co-infection. *Amsterdam, January 12th-14th, 2006 [Abstract 48].*
6. **C. Torti and others.** The influence of genotype 3 hepatitis C coinfection on liver enzyme elevation in human immunodeficiency virus type 1 positive patients after commencement of a new highly active antiretroviral regimen: results from the Epoka-master cohort. Second International Workshop on HIV and Hepatitis Co-infection. *Amsterdam, January 12th-14th, 2006 [Abstract 15].*
7. **C de Mendoza and others.** Relationship between hepatitis C virus (HCV) replication and mitochondrial DNA depletion in HCV/HIV-coinfected patients. Second International Workshop on HIV and Hepatitis Co-infection. *Amsterdam, January 12th-14th, 2006. [Abstract 43].*
8. **M Vogel and others.** Pegylated interferon in the treatment of acute HCV infection in HIV-positive individuals--Interim analysis of a large German multicenter study. Second International Workshop on HIV and Hepatitis Co-infection. *Amsterdam, January 12th-14th, 2006 [Abstract 25].*
9. **B Ramos and others.** High ribavirin doses and early virological response in HCV/HIV-coinfected patients. Second International Workshop on HIV and Hepatitis Co-infection. *Amsterdam, January 12th-14th, 2006 [Abstract 36].*
10. **B Cassard and others.** Early predictive TDM of ribavirin in HIV-HCv-coinfected patients. Second International Workshop on HIV and Hepatitis Co-infection. *Amsterdam, January 12th-14th, 2006 [Abstract 26].*
11. **B Zanini and others.** The optimal duration of treatment for HIV infected patients with chronic hepatitis C (CHC) and genotype 2 or 3 is 48 weeks: results of a randomized controlled trial. Second International Workshop on HIV and Hepatitis Co-infection. *Amsterdam, January 12th-14th, 2006 [Abstract 27].*
12. **K Jones and others.** High prevalence of fatigue and depression in HIV/Hepatitis C coinfected patients treated with interferon and RBV. *Second International Workshop on HIV and Hepatitis Co-infection. Amsterdam, January 12th-14th, 2006 [Abstract 38].*
13. **A Orani and others.** Eligibility for pegIFN plus RBV treatment in HIV-HCV-coinfected patients: role of counseling intervention. *Second International Workshop on HIV and Hepatitis Co-infection. Amsterdam, January 12th-14th, 2006 [Abstract 37].*
14. **N Ndembi and others.** HIV-1 and hepatitis B and C multiple infection are common in Cameroon. *Second International Workshop on HIV and Hepatitis Co-infection. Amsterdam, January 12th-14th, 2006. [Abstract 7].*
15. **C Valente and others.** HCV genotype 4 in Portuguese patients. *Second International Workshop on HIV and Hepatitis Co-infection. Amsterdam, January 12th-14th, 2006. [Abstract 4].*
16. **Schildgen and others.** Primary resistance of a novel hepatitis B virus variant to adefovir. *Second International Workshop on HIV and Hepatitis Co-infection. Amsterdam, January 12th-14th, 2006 [Abstract 41].*
17. **S Mauss and others.** First line combination therapy of chronic hepatitis B with tenofovir plus lamivudine versus sequential therapy with tenofovir monotherapy after lamivudine failure. *Second International Workshop on HIV and Hepatitis Co-infection. Amsterdam, January 12th-14th, 2006 [Abstract 42].*
18. **I Maida and others.** Liver fibrosis in HIV-infected patients with chronic hepatitis B receiving prolonged anti-HBV active antiretroviral therapy. *Second International Workshop on HIV and Hepatitis Co-infection. Amsterdam, January 12th-14th, 2006 [Abstract 2].*

"SWITCHING ANTIRETROVIRALS FOR A DURABLE RESPONSE"

Lo switch terapeutico: dalla Consensus le linee guida italiane

La *Consensus* vuole fare il punto sulle strategie di *switch* terapeutico in condizioni di persistente efficacia virologica, sulle strategie di semplificazione, sull'aderenza e le tossicità farmacologiche, sui criteri di scelta nello *switch* e sul *sequencing* terapeutico

"Individuare corrette strategie preventive di *switch* terapeutico, garantendo un supporto all'aderenza e gestendo accuratamente gli effetti collaterali: solo con uno strumento innovativo come questo si possono ottimizzare i risultati della terapia antiretrovirale".

Con questa premessa il professor **Giampiero Carosi** di Brescia introduce gli obiettivi del Consensus Worshop "*Switching antiretrovirals for a durable response*" in programma a Siena sotto il patrocinio della Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali, prima *Consensus* italiana sullo switch nel paziente HIV+, da cui scaturiranno le prime linee guida su questo argomento.

"La *Consensus* vuole fare il punto sulle strategie di *switch* terapeutico in condizioni di persistente efficacia virologica, sulle strategie di semplificazione, sull'aderenza e le tossicità farmacologiche, sui criteri di scelta nello *switch* e sul *sequencing* terapeutico.

Nell'arco di due giornate, l'incontro prevede una prima fase in cui *opinion leader* internazionali offrono letture di inquadramento delle problematiche, sia mediante la revisione delle linee guida esistenti che la raccolta dei dati degli studi internazionali. A questa fase segue da parte del gruppo di *speaker* la formulazione degli *statement* e, quindi, i partecipanti, specialisti infettivologi con esperienza clinica, si dividono in 4 gruppi e, sotto la guida dei *tutor*, ricevono e discutono gli *statement* alla luce della propria esperienza.

A questo punto gli *statement*, discussi, modificati e con il grado della raccomandazione, vengono riproposti in plenaria e votati dall'assemblea con *televoter*.

Per circa un mese sarà possibile visionare ed eventualmente modificare gli *statement*, che verranno pubblicati sul sito della SIMIT per permettere ad un maggior numero di persone di apportare la propria esperienza, e andranno a costituire le Linee guida, la cui pubblicazione avverrà sull'organo ufficiale della Società".

L'argomento della *Consensus*, spiega il professor **Andrea Antinori** di Roma, è lo *switch* terapeutico, inteso nel senso di cambio di terapia in condizioni di viremia plasmatica controllata durante il trattamento in corso. Insufficiente aderenza, tossicità cumulativa e strategie di sequenziamento saranno i tre *topic* su cui si articoleranno gli *statement*, vera ossatura critica di un documento di linee guida condiviso. I dati di letteratura più recenti ci dicono che il vero primo obiettivo della terapia antiretrovirale è la risposta virologica durevole.

Recupero immunologico e rallentata progressione clinica sono garantiti da una risposta durevole, in particolare nella prima linea di terapia. Recenti clinical *trial* documentano risposte virologiche superiori, fino al 90%, nei soggetti ancora in trattamento dopo 48-96 settimane.

Ma sull'efficacia raggiunta rapidamente nella prima linea di terapia come nelle linee successive incombe, comunque, il rischio di *rebound* virologico.

Dati da studi osservazionali dimostrano che il rischio di *rebound* in chi ha raggiunto la soppressione massimale rimane mediamente del 6-8% annuo.
L'età, l'etnia, la tossicodipendenza, il tempo di esposizione alla terapia precedente risultano i fattori maggiormente predittivi dell'aumentato rischio (1).
Differenze consistenti riguardano pure l'esposizione a differenti farmaci e classi, in rapporto a differenze di efficacia, ma anche a un diverso carico di tossicità a lungo termine e a diverse condizioni di aderenza e di probabilità di fallimento virologico in rapporto al livello di aderenza raggiunto (2).
In pazienti *experienced* con soppressione virologica massimale una bassa aderenza è associata ad un rischio di *rebound* che va dal 10% al 35% a sei mesi, con una probabilità aumentata di oltre l'80% in più rispetto a pazienti pienamente aderenti (3).
La condizione di insufficiente aderenza (<95% della dose prescritta) si associa, al *rebound*, ad un rischio di selezionare isolati resistenti che va dal 40% al 70%, in rapporto al livello di non-aderenza e alla classe di trattamento in atto al fallimento (4).
Nel primo anno di trattamento il rischio di interrompere la terapia rimane elevato e il primo determinante di tale rischio risulta la tossicità dei farmaci antiretrovirali (5).
Inoltre, il differente profilo di tollerabilità delle terapie rimane uno dei principali cofattori di insufficiente aderenza al trattamento antiretrovirale (6).
Dai dati di letteratura emerge come la terapia antiretrovirale sia legata ad un accumulo di tossicità metabolica, che può variare in rapporto all'esposizione a farmaci e classi (7) e come tale tossicità possa condizionare un'aumentata incidenza di eventi cardiovascolari (8).
Il risparmio della tossicità di accumulo rappresenta oggi uno degli obiettivi prioritari della strategia di trattamento a lungo termine, al fine di assicurare un successo durevole della terapia, ma soprattutto di ridurre la morbilità associata al trattamento e aumentare la qualità di vita dei soggetti trattati.
In un tale scenario appare prioritario stabilire se il cambio di terapia in condizioni di viremia plasmatica controllata (*switch*) non guidato, quindi, dal principio del fallimento virologico, quanto più da esigenze di miglioramento dell'aderenza e di risparmio di tossicità a lungo termine, possa essere un elemento utile nella strategia terapeutica. Nella valutazione di tale strategia vanno considerati i vantaggi potenziali in termini di consolidamento del successo virologico, di migliore aderenza e minore accumulo di tossicità, ma anche i rischi di più elevato *rebound* virologico legati alla differente potenza di farmaci e classi (1).
Il vantaggio di garantire una efficacia durevole mediante un corretto "*sequencing*" farmacologico guidato dal principio di non generare resistenza estesa nelle diverse classi, va bilanciato dai possibili rischi di aumentare il tasso di resistenze in rapporto a cambi di terapia non opportuni in termini di aumentato rischio di fallimento

I tre *topics* della *Consensus*, che vengono votati dai partecipanti, ripercorreranno gli scenari disegnati dai dati di letteratura per arrivare a determinare il ruolo dello *switch* terapeutico e la sua applicabilità nelle varie condizioni e momenti della storia naturale dell'infezione nei soggetti in terapia antiretrovirale

I comportamenti più corretti e le raccomandazioni utili per il clinico per un approccio innovativo alla terapia a lungo termine verranno raccolti nelle prime linee guida italiane sullo *switch*

virologico, anche per le diverse probabilità di resistenza in rapporto ai livelli di aderenza e alla barriera genetica per ciascuna classe di farmaci (4).

I tre *topic* della *Consensus*, che vengono votati dai partecipanti, conclude il professor Antinori, ripercorreranno gli scenari disegnati dai dati di letteratura per arrivare a determinare il ruolo dello *switch* terapeutico e la sua applicabilità nelle varie condizioni e momenti della storia naturale dei soggetti in terapia.

Verranno approfonditi i potenziali motivi di *switch*, il momento ottimale del cambio, in rapporto ai differenti parametri che ne condizionano la potenziale efficacia o ne rappresentano il fattore di debolezza (livello di soppressione virologica, durata del trattamento e della fase di soppressione massimale, linea di terapia, precedente selezione di resistenza).

I risultati degli studi controllati di semplificazione per tossicità o aderenza sub-ottimale verranno analizzati insieme ai dati dagli studi di coorte, sia per ricavarne informazioni essenziali al fine di definire i parametri ottimali della strategia di *switch*, sia per confrontare vantaggi e svantaggi delle differenti scelte terapeutiche (NNRTI, NRTI, PI *unboosted* o *boosted*) in rapporto alle condizioni virologiche e cliniche al momento dello *switch* stesso.

Questo al fine di definire i comportamenti più corretti e le raccomandazioni utili per il clinico per un approccio innovativo alla terapia a lungo termine".

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. **Smith CJ, Phillips AN, Hill T, et al.** The rate of viral rebound after attainment of an HIV load <50 copies/mL according to specific antiretroviral drugs in use: results from a multicenter cohort study. *J Infect Dis 2005;192:1387-1397*.
2. **Maggiolo F, Ravasio L, Ripamonti D, et al.** Similar adherence rates favor different virologic outcomes for patients treated with nonnucleoside analogues or protease inhibitors. *Clin Infect Dis 2005;40:158-163*.
3. **Antinori A, Cozzi-Lepri A, Ammassari A, et al.** Relative prognostic value of self-reported adherence and plasma NNRTI/PI concentrations to predict virological rebound in patients initially responding to HAART. *Antiviral Ther 2004;9:291-296*.
4. **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*.
5. **d'Arminio Monforte A, Cozzi-Lepri A, Rezza G et al.** Insights into the reasons for discontinuation of the first highly active antiretroviral therapy (HAART) regimen in a cohort of antiretroviral naive patients. I.CO.N.A. Study Group. Italian Cohort of Antiretroviral-Naive Patients. *AIDS 2000;14:499-507*.
6. **Ammassari A, Murri R, Pezzetti P, et al.** Self-reported symptoms and medication side effects influence adherence to highly active antiretroviral therapy in persons with HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr 2001;28:445-449*.
7. **Fontas E, van Leth, Sabin C, et al.** Lipid profiles in HIV-infected patients receiving combination antiretroviral therapy: are different antiretroviral drugs associated with different lipid profiles? *J Infect Dis 2004;189:1056-1074*.
8. **Friis-Moller N, Sabin CA, Weber R, et al.** Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med 2003;349:1993-2003*.

STRATEGIE TERAPEUTICHE NELL'INFEZIONE DA HIV

La terapia del paziente multiexperienced nelle nuove linee guida italiane di terapia

"*Questioni-chiave di terapia antiretrovirale*": questo il titolo delle recenti linee guida messe recentemente a punto, sotto gli auspici della Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali e pubblicate sul *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, da un gruppo di ricercatori italiani, coordinati dal professor **Giampiero Carosi** di Brescia.

Le nuove linee guida vogliono rispondere alle domande ancora aperte in tema di strategie terapeutiche nell'infezione da HIV, anche confrontandosi con le linee guida dei diversi paesi e tenendo conto non solo dei dati consolidati degli studi già pubblicati, ma anche aprendo ai risultati degli studi più recenti e ai dati meno consolidati ma innovativi ed intriganti.

Quando iniziare la terapia?

"Le linee guida italiane sono più proattive rispetto a quelle degli altri paesi, consigliando l'inizio della terapia in tutti i pazienti sintomatici e negli asintomatici con conte di CD4 < 200. Viene consigliato un inizio precoce della terapia antiretrovirale per valori compresi tra 200 e 350 CD4, ma anche per valori compresi tra 350 e 500, in quanto iniziare la terapia con una conta intorno a 500 CD4 garantisce una sopravvivenza maggiore di quella dei soggetti HIV-negativi, una migliore tollerabilità degli effetti tossici e, in caso di coinfezione epatitica, favorisce una migliore risposta alla terapia antiepatite.

Anche mantenere per tutta la storia terapeutica del paziente la conta dei CD4 al di sopra di 500 cellule/mm^3 permette di ridurre la mortalità, equiparandola a quella dei soggetti sieronegativi. Inizio precoce, quindi, ma sempre tenendo conto dei rischi di tossicità e della presenza di co-morbidità oltre che di fattori individuali (età, motivazione, adesione, condizioni socioculturali)".

Quale schema scegliere in prima linea?

"Per mantenere un equilibrio tra efficacia e rischio di tossicità e preservare le opzioni successive, la scelta si orienta tra 2 NRTI + 1 NNRTI o 2 NRTI + 1 PI. In particolare vengono raccomandati come 2 NRTI AZT + 3TC o TDF + 3TC o FCT o ABC + 3TC.

Quando il terzo farmaco è un PI/r, la prima scelta si orienta su lopinavir/r e come seconda scelta vengono indicati FPV/r o SQV/r (B-I). ATV/r in Europa non è ancora stato approvato in prima linea.

Come PI senza ritonavir viene raccomandato nelfinavir, in casi speciali (alto rischio cardiovascolare, epatopatia, interazioni con altri farmaci). Tra gli NNRTI in prima linea, ma con cautele specifiche, sono raccomandati efavirenz (A-I), tranne che in donne in gravidanza, e nevirapina (B-I)".

Cosa fare al fallimento?

Le linee guida italiane sono più "proattive" anche per quanto riguarda un altro momento della storia terapeutica del paziente HIV+: il fallimento.

In caso di fallimento (definito dal *rebound* viremico > 50 copie/ml confermato per due volte in un paziente precedentemente *undetectable* o come il mancato raggiungimento del livello *undetectable* dopo 6 mesi

Le linee guida raccomandano un inizio precoce della terapia antiretrovirale, ma in considerazione di rischi, esigenze individuali, con 2 NRTI + 1 NNRTI o 2 NRTI + 1 PI, possibilmente *boosterato* con ritonavir. Al fallimento non viene consigliata in nessun caso la strategia di intensificazione terapeutica, o potenziamento, a favore, invece, di uno *switch* di tutti i farmaci

La gestione dei pazienti *multiexperienced* e plurifalliti è migliorata, con la disponibilità di farmaci innovativi come l'inibitore dell'*entry* enfuvirtide, in grado di ottenere la soppressione virale anche in condizioni viro-immunologiche molto avanzate, e dei nuovi PI tipranavir e TMC114 *boosterati* da ritonavir

di terapia), viene raccomandato di operare tempestivamente uno *switch*.
Altre linee guida consigliano, invece, di attendere fino a 5000 copie/ml.
L'adesione limitata è un motivo di *switch* sia in pazienti falliti che non, con l'obiettivo di una maggiore semplificazione.
L'obiettivo della semplificazione è visto molto favorevolmente: a livelli di viremia *undetectable* per almeno 6 mesi e in presenza di un buon livello di CD4, è opportuno semplificare la terapia, per favorire l'aderenza a lungo termine e passando ad uno schema più semplice, possibilmente in monosomministrazione e compatto.
Da sottolineare che i ricercatori italiani, invece, non consigliano in nessun caso la strategia di intensificazione terapeutica, o potenziamento, a favore, invece, di un rapido e completo *switch* di tutti i farmaci
Lo *switch* deve sempre essere guidato dai risultati del test genotipico di resistenza.
Nei pazienti in fallimento alle linee successive di terapia, lo *switch* deve essere impostato su base individuale secondo il successo ottenibile e la necessità di mantenere aperte le opzioni terapeutiche future, cercando nel contempo di ridurre l'impatto delle tossicità.
Se lo schema di prima linea comprendeva PI (o PI *boosterati*) si può passare a 2 NRTI + 1 NNRTI (B-II) ma, in caso di accumulo di resistenze agli NRTI, a causa del rischio di resistenze agli NNRTI, è meglio passare ad uno schema basato su PI/r. Se le opzioni sono limitate ad un solo farmaco attivo, e la progressione clinica non è documentata, lo *switch* può essere ritardato, in attesa della disponibilità di nuovi farmaci attivi.

E nei pazienti *multiexperienced* e plurifalliti?

Nella gestione terapeutica del paziente *multiexperienced* e plurifallito, non era previsto come obiettivo terapeutico la soppressione virale < 50 copie/ml, se non con regimi di mega o giga-HAART con 6 o 7 farmaci, oggi non più proponibili per il potenziale di tossicità e la mancata aderenza. Oggi siamo di fronte ad un importante cambiamento, grazie alla disponibilità di farmaci innovativi, da un lato esponenti della quarta classe, gli inibitori dell'*entry* (oggi solo enfuvirtide), in grado di ottenere la soppressione virale anche in pazienti pesantemente pretrattati e privi di resistenze crociate alle altre classi e, dall'altro, i nuovi inibitori della proteasi, come tipranavir e TMC114, *boosterati* con ritonavir, messi a punto proprio per superare le resistenze ai PI. In questi pazienti, infatti, il beneficio virologico è strettamente dipendente dal numero di farmaci attivi utilizzati: quando enfuvirtide viene associato ai nuovi PI/r, il successo virologico è simile a quello ottenibile in prima linea nei pazienti *naive*".

Vuole commentare in dettaglio i dati emersi dagli studi RESIST e POWER, che hanno determinato le maggiori novità nella stesura delle linee-guida?

"Negli studi RESIST, risponde il professor **Carosi**, il 70% dei pazienti che hanno rice-

vuto sia enfuvirtide che TPV/r ha ottenuto una diminuzione della carica virale di almeno 1 log, rispetto al 37% dei pazienti che hanno ricevuto TPV/r da solo – dunque il doppio della risposta.

Negli studi POWER, quando i pazienti hanno ricevuto la dose maggiore di TMC114 (600 mg bid) insieme a enfuvirtide, il 67% di essi ha raggiunto una viremia <50 copie/ml.

Tale risposta è pari al doppio di quella osservata nei pazienti che hanno ricevuto TMC114 senza enfuvirtide (37%).

Questi risultati hanno modificato le strategie terapeutiche correnti: anche in questi pazienti non ci si deve più accontentare di mantenere una conta sufficiente di CD4 malgrado una viremia in fallimento, ma, recependo i dati degli studi condotti, addirittura si consiglia l'uso dei nuovi farmaci come enfuvirtide, senza attendere il fallimento a tutte le classi, con il rischio di riduzione della sua efficacia.

Ad esempio, un paziente che ha iniziato la terapia con i PI, ed è arrivato al secondo fallimento di questa strategia, invece di passare ad un NNRTI, potrebbe passare ad enfuvirtide + 2 farmaci attivi (tra cui un nuovo PI/r).

Enfuvirtide, infatti, non va riservato ai casi più avanzati nè in associazione con farmaci inattivi o solo parzialmente attivi, ma è opportuno che venga utilizzato più precocemente, quando ancora si hanno a disposizione due farmaci completamente attivi, ad esempio già al secondo fallimento, in terza linea di terapia, e con l'obiettivo di ottenere una viremia *undetectable*.

Cosa emerge dalle linee guida in tema di interruzioni terapeutiche?

L'interruzione della terapia, conclude il professor **Carosi**, non è, infine, raccomandata al di fuori degli studi clinici per l'alto rischio di resistenze, soprattutto con l'impiego di farmaci con una bassa barriera genetica; l'interruzione guidata dai CD4 può essere valutata nei pazienti soppressi e in buon recupero immunitario, fino a che i CD4 non scendano sotto le 350 cell/mm^3. Ad eventuali interruzioni di schemi comprendenti NNRTI si può fare fronte sostituendoli nelle due settimane precedenti con i PI (con o senza booster di ritonavir) per evitare il rischio di resistenze: infatti, la lunga emivita degli NNRTI comporterebbe, in caso di interruzione di tutto lo schema, un lungo periodo di monoterapia con NNRTI.

Dagli studi POWER e RESIST emerge che i pazienti che hanno ricevuto sia enfuvirtide sia i nuovi PI/r hanno ottenuto il raddoppio della risposta virologica rispetto ai pazienti che non hanno ricevuto l'inibitore della fusione, modificando quindi le strategie terapeutiche correnti

UNA NUOVA INIZIATIVA EDITORIALE IN CAMPO AIDS

Approccio al paziente con infezione da HIV: il ruolo dell'infermiere

I volumi vogliono contribuire a fornire informazioni di base sulla centralità del ruolo dell'infermiere nel reparto di malattie infettive e a dargli maggiore coscienza sulla gestione corretta dei pazienti con infezione da HIV, migliorandone la comunicazione diretta

La centralità della figura dell'infermiere nell'approccio al paziente sieropositivo è un argomento di estrema attualità, legato all'evoluzione della sue responsabilità nella cura e nell'assistenza ai pazienti sieropositivi.

"Fin dall'inizio dell'epidemia gli infermieri, commenta il professor **Mauro Moroni** dell'Università di Milano, hanno sofferto insieme a noi medici le frustrazioni causate dall'ineluttabile destino a cui andavano incontro i malati di AIDS, persone giovani ma con un'infezione non solo non guaribile, ma neppure curabile. I reparti di malattie infettive erano luoghi tristi e di morte, il nostro compito era quello di accompagnare alla fine della vita i nostri pazienti, e i sentimenti di amicizia e di affetto che ci univano a loro e alle loro famiglie rendevano questo campito molto importante ancora più difficile.

Rispetto a noi medici, però, impegnati soprattutto in altri campi, come la ricerca e lo studio, all'infermiere veniva demandata quasi *in toto* la difficile gestione dell'aspetto umano e psicologico di una malattia come questa.

Oggi l'aspettativa di vita di queste persone è andata incontro ad un profondo miglioramento e di pari passo la figura dell'infermiere una profonda evoluzione professionale e culturale, trasformandosi in un interlocutore adeguato anche per tutte le altre problematiche di gestione dei pazienti, oltre a quella umana e psicologica, dalla visita al colloquio, alla terapia antiretrovirale, al *counselling* psicologico.

La rivalutazione professionale del suo ruolo è passata non solo attraverso la laurea in discipline infermieristiche, ma anche e soprattutto una maggiore responsabilizzazione".

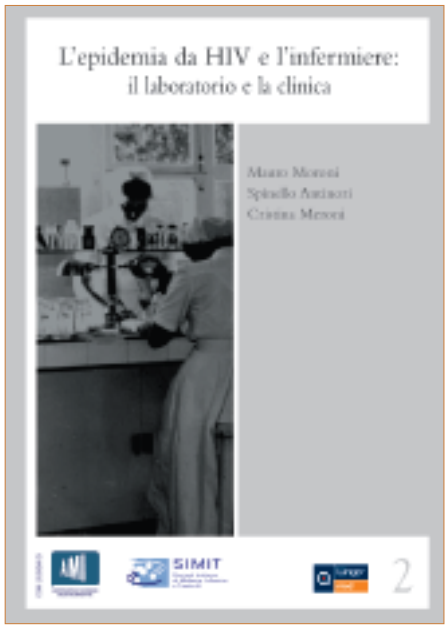
"La nuova iniziativa editoriale "*Approccio al paziente con infezione da HIV: il ruolo dell'infermiere*" riconosce questa trasformazione e rappresenta uno strumento informativo, educativo e comunicazionale unico per l'infermiere che opera in ambito infettivologico, spiega il professor **Spinello Antinori**, dell'Università di Milano, adatto alle necessità di aggiornamento e di approfondimento sulle principali problematiche dell'infezione da HIV".

I quattro volumi della collana fanno il punto sugli aspetti biologici, epidemiologici e patogenetici dell'infezione da HIV, sui principali argomenti di laboratorio e di clinica, le principali infezioni opportunistiche, le neoplasie, le complicanze dell'infezione da HIV, la terapia antiretrovirale.

Oggi il trattamento antiretrovirale viene gestito in prima persona anche dall'infermiere, e il terzo volume raccoglie proprio le informazioni centrali sugli schemi ARV, sugli eventi avversi, sulle interazioni con altri farmaci, su tutti gli aspetti inerenti alla gestione dei farmaci anti-HIV.

L'ultimo volume, infine, è dedicato in modo specifico alle problematiche e al ruolo specifico dell'infermiere.

Tra gli argomenti trattati: i requisiti di un reparto ospedaliero per persone con HIV+/AIDS, i criteri e le modalità di isolamento dei pazienti, l'organizzazione del



La collana fa il punto sugli aspetti biologici, epidemiologici e patogenetici dell'infezione da HIV, sui principali argomenti di laboratorio e di clinica, le infezioni opportunistiche, le neoplasie, le complicanze dell'infezione, la terapia antiretrovirale

lavoro, la sicurezza sul lavoro, i presidi di protezione personale, gli aspetti medico-legali, la legge sulla *privacy*, l'infermiere e l'"umanizzazione" della cura, il ruolo dell'infermiere nel miglioramento dell'adesione dalla terapia, i pazienti "difficili" (pazienti psichiatrici, tossicodipendenti attivi, carcerati, persone senza dimora), le multietnie, il paziente terminale, il supporto psicologico.

La nuova iniziativa editoriale è stata realizzata sotto l'egida della Società Italiana di Malattie Infettive (SIMIT) e della AIMI (Associazione Infermieri Malattie Infettive) e con un contributo educazionale non condizionato da parte di Abbott.

Faculty

direttore scientifico

M. Moroni, Milano

direttore responsabile

A. Invernizzi
Effetti srl, via Gallarate, 106
20151 Milano - tel. 02.3343281
redazione@effetti.it

comitato di redazione

A. Antinori, Roma
C. Balotta, Milano
S. Bonora, Torino
A. Castagna, Milano
S. Corvasce, Milano
F. Maggiolo, Bergamo
L. Monno, Bari
C. Mussini, Modena
L. Palmisano, Roma
S. Rusconi, Milano

comitato scientifico

M. Andreoni, Roma
G. Angarano, Foggia
A. Antinori, Roma
S. Antinori, Milano
C. Balotta, Milano
S. Bonora, Torino
C. Boucher, Utrecht (NL)
L. Calza, Bologna
A. Castagna, Milano
A. Cargnel, Milano
G. Carosi, Brescia
R. Cauda, Roma
M. Clementi, Milano
S. Corvasce, Milano
R.T. D'Aquila, Nashville (USA)
A. d'Arminio Monforte, Milano
A. De Luca, Roma
A. De Rossi, Padova
F. Dianzani, Roma
G. Di Perri, Torino
R. Esposito, Modena
G. Filice, Pavia
M. Galli, Milano
J. Gatell, Barcellona (ES)
C. Giaquinto, Roma
G. Ippolito, Roma
C. Katlama, Parigi (FR)
D.R. Kuritzkes, Boston (USA)
J. Lange, Amsterdam (NL)
B. Larder, Cambridge (UK)
A. Lazzarin, Milano
S. Lo Caputo, Firenze
F. Maggiolo, Bergamo
F. Mazzotta, Firenze
L. Minoli, Pavia
L. Monno, Bari
J. S.G. Montaner, Vancouver (CA)
C. Mussini, Modena
L. Palmisano, Roma
C.F. Perno, Roma
M. B. Regazzi, Pavia
G. Rezza, Roma
D.D. Richman, San Diego (USA)
S. Rusconi, Milano
F. Starace, Roma
F. Suter, Bergamo
C. Torti, Brescia
L. Valera, Milano
S. Vella, Roma
V. Vullo, Roma
M. Zazzi, Siena

Norme per gli Autori

Gli articoli, di lunghezza variabile tra 2-12 mila battute, corredati da elementi iconografici e dai riferimenti bibliografici essenziali (massimo 10), dovranno essere inviati esclusivamente via e-mail, alla Redazione di **ReAd** files a Claudia Balotta o a Stefano Corvasce (segreteria@readfiles.it).
Il Comitato di Redazione si riserva di valutarne la pubblicazione sulla testata.

ReAd files

Resistenza e **Ad**esione alle terapie nella cura dell'AIDS

Major Sponsor:

Altri Sponsor:

Boehringer Ingelheim
Merck Sharp & Dohme