Dicembre 2010 **Anno 11**
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
ISBN: 978-88-87052-38-1
Direttore Scientifico: M. Moroni
Direttore Responsabile: F. Tacconi
Coordinamento editoriale: C. Balotta, L. Meroni
Stampa: Magicgraph srl
Via Galvani, 2 - 21052 Busto Arsizio (VA)

ReAd files

Numero 4

Resistenza e Adesione alle terapie nella cura dell'AIDS

editoriale

L'infezione da HIV nel Sistema Nervoso Centrale nell'epoca delle moderne terapie antiretrovirali

Andrea Antinori

Le manifestazioni a carico del Sistema Nervoso Centrale (SNC) hanno caratterizzato la storia naturale della malattia da HIV fin dal suo esordio sulla scena della patologia umana. Infezioni opportunistiche, neoplasie quali i linfomi cerebrali primitivi, e, specialmente, demenza HIV-associata (HAD), hanno tracciato una parte rilevante dell'identità clinica dell'AIDS fino alla metà degli anni '90. L'impatto delle terapie antiretrovirali combinate ha determinato, a livello di popolazione, una progressiva riduzione dell'incidenza delle patologie neurologiche, parallelamente con il declino di buona parte delle malattie AIDS-definenti (1).

Tuttavia, alla riduzione d'incidenza della HAD non si è accompagnato un concomitante declino di prevalenza del complesso delle alterazioni neurocognitive associate a HIV (HIV-*associated neurocognitive disorders*, HAND). Numerose segnalazioni negli ultimi anni dimostrano che la prevalenza di HAND non appare sostanzialmente modificata per le forme meno gravi e avanzate di compromissione cognitiva (2-3). Negli USA, le stime attuali in pazienti trattati indicano che il 47% della popolazione testata presenta un deficit cognitivo, in buona parte inquadrabile nell'ambito degli *Asymptomatic Neurocognitive Impairment* (ANI) (33%), o dei *Mild Neurocognitive Disorders* (MND) (12%), e solo nel 2% dei casi si manifesta come HAD (2). Le stime di prevalenza sono influenzate dalla presenza di co-morbosità (depressione, in-

percorsi ragionati 3

3 Il macrofago come *target* dell'infezione da HIV del SNC. Implicazioni terapeutiche — S. Aquaro, F. Scopelliti, C.F. Perno
6 Valutazione neurocognitiva dei disturbi HIV-correlati — V. Tozzi
9 Biomarcatori liquorali di infezione da HIV nel SNC — P. Cinque
11 Penetrazione ed efficacia dei farmaci antiretrovirali nel Sistema Nervoso Centrale — S. Bonora
14 *Imaging* neuroradiologico nella diagnosi dell'infezione da HIV del SNC (demenza ed encefalite HIV-correlate): AIDS *dementia complex* — S. Gerevini
25 *Conclusioni* — P. Cinque
26 Valutazione clinica precoce dell'encefalopatia epatica — S. Montagnese, A. Gatta, P. Amodio
29 Trattamento della cirrosi avanzata — S. Fasolato
33 Virus HCV, interferone e danno del Sistema Nervoso Centrale — G. Taliani

pratica clinica 36

Update dal laboratorio 40

meeting report 44

hot news 49

continua da pag. 1

fezioni del SNC, abuso di sostanze, patologie cerebro-vascolari, traumi cranici), andando dal 40% nei casi con co-morbosità incidentali fino al 59% nei casi con co-morbosità contribuenti, escludendo le forme di co-morbosità gravi che rappresentano invece un fattore confondente o precludente la diagnosi di HAND (4). Dati europei confermano la prevalenza elevata di HAND nella popolazione in trattamento, che si attesta fino al 69% della popolazione HIV-positiva con soppressione della viremia plasmatica (3).
Le spiegazioni della persistenza dei quadri di compromissione cognitiva nei pazienti in trattamento (5), pur in condizioni di esposizione cronica alla terapia e risposta virologica efficace, vanno ricondotte alla complessa genesi del danno neuropatologico indotto da HIV. Infezione di cellule residenti nel SNC (macrofagi perivascolari e microglia), compartimentalizzazione virale precoce nel *reservoir* neurologico, replicazione virale residua nel liquido cefalo-rachidiano pur in condizioni di soppressione virologica plasmatica, immunoattivazione intratecale, sono tutti elementi che conducono, attraverso complessi meccanismi indiretti, all'apoptosi delle cellule neuronali. Co-fattori come l'immunodepressione, l'invecchiamento, la presenza di coinfezione da HCV o di fattori di rischio cardiovascolare, aumentano la probabilità di evoluzione verso la compromissione cognitiva (6).
La terapia antiretrovirale, pur avendo dimostrato di contrastare efficacemente molti di questi fenomeni, non è sempre in grado di bloccare il complesso meccanismo multifattoriale, specie quando l'infezione tende, nel corso della storia naturale, a selezionarsi come autonomamente prodotta all'interno del compartimento. In tal senso, le caratteristiche di penetrazione degli antiretrovirali all'interno della barriera emato-encefalica possono costituire un elemento che ne condiziona la neuro-efficacia. La durata oggi molto prolungata del tempo di trattamento e l'aumento del tempo di sopravvivenza, fanno sì che il danno evolva progressivamente, dando luogo ad una persistenza residua di disturbi anche nel paziente in trattamento a lungo-termine (5).
La possibilità di una disabilità funzionale, che si manifesta come una compromissione cognitiva in grado di interferire in vario grado con le attività quotidiane (4), stimata come prevalente in oltre il 40% dei soggetti con diagnosi di HAND (2-3), costituisce un elemento che condiziona negativamente la qualità di vita e la stessa probabilità di sopravvivenza (7). Per tali motivi, l'efficacia della terapia antiretrovirale nel trattamento e nella prevenzione dei quadri di compromissione cognitiva rappresenta oggi una sfida determinante nel controllo a lungo termine dell'infezione e delle sue conseguenze cliniche.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. **d'Arminio Monforte A, Cinque P, Mocroft A, et al.** Changing incidence of central nervous system diseases in the EuroSIDA cohort. *Ann Neurol 2004; 55:320-328.*
2. **Heaton RK, Clifford DB, Franklin DR Jr, et al.** HIV-associated neurocognitive disorders persist in the era of potent antiretroviral therapy: CHARTER Study. *Neurology 2010; 75:2087-2096.*
3. **Simioni S, Cavassini M, Annoni JM, et al.** Cognitive dysfunction in HIV patients despite long-standing suppression of viremia. *AIDS 2010; 24:1243-1250.*
4. **Antinori A, Arendt G, Becker JT, et al.** Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. *Neurology 2007; 69:1789-1799.*
5. **Tozzi V, Balestra P, Bellagamba R, et al.** Persistence of neuropsychologic deficits despite long-term highly active antiretroviral therapy in patients with HIV-related neurocognitive impairment: prevalence and risk factors. *J Acquir Immune Defic Syndr 2007; 45:174-182.*
6. **Bhaskaran K, Mussini C, Antinori A, et al.** Changes in the incidence and predictors of human immunodeficiency virus-associated dementia in the era of highly active antiretroviral therapy. *Ann Neurol 2008; 63:213-221.*
7. **Vivithanaporn P, Heo G, Gamble J, et al.** Neurologic disease burden in treated HIV/AIDS predicts survival: a population-based study. *Neurology 2010; 75:1150-1158.*

Direttore Dipartimento Clinico,
INMI L. Spallanzani IRCCS,
Roma

ReAdfiles

Il macrofago come *target* dell'infezione da HIV del SNC. Implicazioni terapeutiche

Stefano Aquaro, Fernanda Scopelliti, Carlo Federico Perno
Dipartimento di Medicina Sperimentale e Scienze Biochimiche, Università di Roma "Tor Vergata"

Il ruolo dei macrofagi nella trasmissione, nella disseminazione nell'organismo e nella persistenza virale nei pazienti trattati, spinge verso la messa a punto di terapie mirate a stadi diversificati del ciclo virale

Uno dei maggiori ostacoli all'eradicazione di HIV-1 è legato all'abilità di tale virus nello stabilire un'infezione latente nei macrofagi (M/M), che a differenza delle cellule T sono resistenti all'effetto citopatico del virus e persistono nei tessuti per lungo tempo, supportando la replicazione virale e contribuendo in tal modo alla patogenesi della malattia lungo il corso dell'infezione.

Gli studi condotti *in vivo* hanno dimostrato la presenza di M/M infettati da HIV in tutti i distretti corporei, al punto di definire i M/M come il principale bersaglio di HIV nei tessuti extralinfatici. In particolare, a livello del Sistema Nervoso Centrale (SNC), i M/M infettati da HIV, siano essi di origine mesenchimale o ectodermica (questi ultimi fanno parte di un sistema fagocitico definito microglia), rappresentano più del 90% del totale delle cellule infettate dal virus.

E' stato dimostrato infatti che i M/M infetti attraversano facilmente la barriera ematoencefalica, e tendono a migrare con buona efficienza nei tessuti cerebrali, trasmettendo quindi l'infezione alle altre cellule ad essa suscettibili, specialmente le cellule della microglia.

L'enorme danno provocato da HIV a livello del SNC è mediato non tanto dall'infezione diretta dei neuroni, quanto dalla produzione da parte dei M/M infettati di citochine e altre sostanze, definibili come neurotossine, a loro volta aventi una potente azione tossica nei confronti sia degli astrociti (essenziali per il trofismo neuronale) sia dei neuroni. Un altro fattore coinvolto nella patogenesi del danno indotto da HIV-1 nel SNC è l'alterazione dello stato *redox*.

E' ormai noto infatti che M/M infetti siano in grado di rilasciare Ossido Nitrico e Anione Superossido, che sono in grado di modificare la permeabilità della barriera ematoencefalica, e favoriscono l'ingresso di HIV-1 nel sistema nervoso centrale, alimentando pertanto il danno neuronale che provoca disturbi neurocognitivi e in definitiva lo sviluppo dell'AIDS *Dementia Complex*.

In base a quanto detto, è evidente la rilevanza clinica delle strategie terapeutiche in grado di interferire con la replicazione di HIV-1 nei M/M. L'importante ruolo rivestito dai M/M nella trasmissione, nella disseminazione nell'organismo e nella persistenza del virus anche in pazienti trattati con successo con terapia antiretrovirale, suggerisce la necessità di identificare nuovi trattamenti contro la replicazione di HIV-1, capaci di agire a differenti stadi del ciclo virale.

I M/M sono cellule con limitata attività replicativa, con un metabolismo del DNA alquanto modesto, ma con un potente macchinario finalizzato alla produzione di RNA e proteine. L'efficacia degli analoghi nucleosidici inibitori della trascrittasi inversa

Le caratteristiche degli inibitori della proteasi in grado di agire nei macrofagi cronicamente infettati, permettono di raggiungere risultati clinicamente rilevanti

(NRTIs) è inversamente proporzionale alla funzionalità del metabolismo del DNA (sono tanto più efficaci quanto minore è il metabolismo del DNA).
Non stupisce, pertanto, che gli studi sperimentali concordino nel sottolineare che gli NRTIs hanno un'efficacia anti-HIV superiore nei M/M rispetto ai linfociti (che hanno un elevato metabolismo del DNA cellulare quando sono attivati).
Tuttavia, in cellule cronicamente infettate poiché non sussiste nessuna attività retrotrascrittasica, né si può agire sullo *step* dell'integrazione o su *step* precedenti, si rende necessario l'utilizzo di inibitori della proteasi il cui effetto è però di gran lunga inferiore a quello ottenuto con i medesimi farmaci nei linfociti.
A tal proposito, occorre ricordare che la particolare struttura della barriera emato-encefalica crea nel SNC un microambiente isolato e non favorisce la penetrazione di farmaci, cosicchè la maggior parte dei farmaci anti HIV-1 non raggiunge nel *liquor* concentrazioni simili a quelle plasmatiche. Bisogna, quindi, considerare che eventuali inefficienze terapeutiche (mancata *compliance* del paziente, incremento del catabolismo di farmaco, posologia incongrua) comportano una caduta dei livelli plasmatici e liquorali al di sotto delle concentrazioni efficaci, creando le condizioni per un mancato controllo della replicazione virale.

Obiettivo macrofagi cerebrali cronicamente infettati

Un elemento di particolare importanza è rappresentato dai M/M cerebrali cronicamente infettati, che possono rimanere vitali per molti mesi, e quindi rilasciare abbondanti quantità di virus nel tessuto cerebrale e nel *liquor*. Tali cellule, avendo già il DNA virale integrato nel proprio genoma, sono per definizione insensibili agli inibitori della trascrittasi inversa (sia NRTI che NNRTI), dell'*entry* (anti-CCR5 e enfuvirtide) e dell'integrasi. Contro tali cellule, gli unici farmaci efficaci sono gli inibitori della proteasi; essi hanno dimostrato attività nel controllare la replicazione virale in M/M cronicamente infettati, seppure a concentrazioni superiori a quelle attive nei M/M esposti acutamente al virus. Ciò da un lato fornisce un vantaggio terapeutico agli inibitori della proteasi, essendo gli unici farmaci in grado di controllare la replicazione in tali cellule; dall'altro, l'efficacia antivirale solo a concentrazioni elevate indica l'importanza di mantenere una posologia e un'aderenza adeguate.
Le caratteristiche degli inibitori della proteasi di agire nei M/M cronicamente infettati permettono di raggiungere risultati clinicamente rilevanti, anche alla luce del nuovo scenario disegnato dalla ridotta morbosità e dall'allungamento della sopravvivenza dei pazienti HIV-positivi nell'era HAART. La lunga sopravvivenza permette l'emersione, negli anni, di patologie neurologiche subliminali, pressochè costantemente riscontrate nei pazienti con viremia plasmatica controllata, ma con replicazione minimale

nel cervello (ma sufficiente per determinare un danno neurologico di tipo cronico e progressivo).
Questi elementi indicano con chiarezza l'importanza strategica di una terapia efficace in cellule lungo sopravviventi dell'SNC, come in M/M.
In conclusione, la terapia dell'infezione da HIV deve tenere conto della presenza di virus attivamente replicante nel Sistema Nervoso Centrale e delle conseguenze che ciò comporta; l'approccio terapeutico deve essere pertanto mirato anche all'inibizione del virus nel distretto encefalico (e non solo a livello sistemico), agendo con farmaci che siano attivi sui macrofagi e siano anche in grado di oltrepassare con successo la barriera ematoencefalica.

La maggiore aspettativa di vita dei pazienti HIV ha fatto emergere patologie neurologiche subliminali, di cui la moderna HAART deve tener conto

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. **Anjana Yadav & Ronald G Collman.** CNS Inflammation and Macrophage/Microglial Biology Associated with HIV-1 Infection. *J Neuroimmune Pharmacol. 2009 Dec; 4(4):430-47.*
2. **Antinori A, Perno CF, Giancola ML, et al.** Efficacy of Cerebrospinal Fluid (CSF)-Penetrating Antiretroviral Drugs against HIV in the Neurological Compartment: Different Patterns of Phenotypic Resistance in CSF and Plasma. *Clinical Infectious Diseases 2005; 41:1787-93.*
3. **Turriziani O, Andreoni M and Antonelli G.** Resistant viral variants in cellular reservoirs of human immunodeficiency virus infection. *Clin Microbiol Infect 2010; 16:1518-1524.*
4. **Aquaro S, Ronga L, Pollicita M, et al.** Human immunodeficiency virus infection and acquired immunodeficiency syndrome dementia complex: role of cells of monocyte-macrophages lineage. *J of Neurovirology 2005, 11:58-66.*
5. **Aquaro S, Svicher V, Schols D, et al.** Mechanisms underlying activity of antiretroviral drugs in HIV-1-infected macrophages: new therapeutic strategies. *J Leukoc Biol. 2006, 80:1103-10.*

Valerio Tozzi
I.N.M.I. Lazzaro Spallanzani, Roma

Valutazione neurocognitiva dei disturbi HIV-correlati

Centrale l'esame neuropsicologico, in grado di individuare i profili caratteristici delle varie forme di decadimento cognitivo, monitorandone l'evoluzione nel tempo

Anche se HIV non infetta direttamente i neuroni, l'infezione cronica del CNS è in grado di innescare una cascata di eventi che può portare ad alterazioni funzionali, apoptosi ed eventualmente a morte neuronale. Il corrispettivo clinico è rappresentato dai cosiddetti disturbi neurocognitivi HIV-associati *(HIV Associated Neurocognitive Disturbances,* HAND) che sono classificati in tre livelli: la **forma asintomatica** *(asymptomatic neurocognitive impairment,* ANI), la **forma lieve** *(mild neurocognitive disorder,* MND) e la **forma moderata-grave** *(HIV-associated dementia,* HAD) (1). Sia la forma asintomatica (ANI) sia le forme clinicamente manifeste (HAD, MND) si definiscono come decadimento delle funzioni cognitive, confermato con esame neuropsicologico, in assenza di altra patologia in grado di spiegare il quadro clinico. E' quindi fondamentale, per un corretto inquadramento diagnostico, sottoporre il paziente ad esame neuropsicologico.

L'esame neuropsicologico in ambito HIV

L'esame neuropsicologico è composto da una valutazione clinica professionale effettuata a scopo diagnostico per l'individuazione del profilo e l'accertamento della gravità di deficit neurocognitivi associati a patologia della struttura cerebrale. Esso consiste nella raccolta di informazioni sia soggettive, fornite dal paziente o da familiari o conoscenti, sia oggettive ottenute mediante la somministrazione di una batteria specialistica di test neuro cognitivi per accertare lo stato mentale generale e l'efficienza delle singole funzioni mentali superiori (attenzione, memoria, percezione, linguaggio, prassie, funzioni esecutive). L'esame neuropsicologico ha, quindi, l'obiettivo di contribuire ad accertare la presenza di un decadimento cognitivo mediante l'individuazione di prestazioni deficitarie rispetto a quelle fornite dalla popolazione generale di analoga età e livello di istruzione. Consente inoltre di individuare profili neuropsicologici diversi e caratteristici delle varie forme di decadimento cognitivo. Infine, è in grado di fornire informazioni sulla gravità del deficit cognitivo e di monitorarne l'evoluzione nel tempo.

L'architettura cognitiva è composta da varie funzioni, alcune delle quali possono essere classificate come diffuse, non essendo localizzabili in specifiche aree cerebrali (memoria, attenzione, funzioni esecutive), altre possono essere invece classificate come localizzate in aree cerebrali più o meno ben definite (linguaggio, calcolo, abilità prassiche, funzioni motorie fini). Dal punto di vista clinico MND e HAD sono caratterizzate da un profilo neuropsicologico di decadimento sottocorticale. La compromissione sottocorticale è caratterizzata da precoce rallentamento dei processi cognitivi e da rallentamento delle risposte motorie (bradifrenia). Possono essere presenti alterazioni della personalità ed apatia. Tipicamente vi è assenza di disturbi considerati "corticali" come agnosia, afasia, aprassia.

L'esame neuropsicologico in ambito delle patologie HIV-associate deve essere condotto mediante una batteria di test che esplori almeno cinque aree cognitive, come at-

tenzione e velocità del processamento delle informazioni, funzioni esecutive, apprendimento e memoria verbale, produzione e fluenza verbale, velocità e controllo motorio fine, comprendendo almeno due test per area cognitiva (tabella 1 e *Update* dal Laboratorio). L'esame neuropsicologico è lo strumento diagnostico di riferimento e consente di documentare il decadimento cognitivo, definirne gravità e profilo, controllarne l'evoluzione nel tempo.

L'esame neuropsicologico del paziente HIV si basa su una batteria di test che indagano le diverse aree cognitive

Altri strumenti diagnostici

Per le situazioni nelle quali non fosse disponibile l'esame neuropsicologico sono state proposte delle scale semplificate, come la HIV *Dementia Scale* (2) e la *International HIV Dementia Scale* (3), quest'ultima sviluppata per superare problemi linguistici e culturali e dimostratasi utile anche in paesi non anglosassoni (4). Entrambe sono rapide e som-

Tabella 1 Esempi di test neuropsicologici, divisi per aree cognitive, che possono essere utilizzati per documentare la presenza di un deficit neurocognitivo nel paziente con infezione da HIV

Area cognitiva	Test neuropsicologici
Funzioni esecutive e di controllo	• *Trail Making A* • *Digit span* (ripetizione diretta) • *Digit symbol* - Test dei cubi di Corsi
Flessibilità cognitiva	• *Trail Making B* • Test di Stroop (interferenza colori-parole) • *Digit span* (ripetizione inversa) • Fluenza verbale (categorie fonemiche) • Prove di astrazione e generalizzazione dei concetti
Memoria e apprendimento	• Test della Lista di parole di Rey • Test della Figura Complessa di Rey (rievocazione) • Test di memoria di prosa (ripetizione immediata e differita)
Abilità fini motorie (velocità di esecuzione)	• *Grooved pegboard test* (mano dominante) • *Grooved pegboard test* (mano non dominante)
Abilità visuospaziali e costruttive	• Test della Figura Complessa di Rey (copia) • Test dell'orologio
Linguaggio	• Fluenza verbale (FAS) • Prove di comprensione, lettura, scrittura

A completamento della valutazione del paziente, va indagata la presenza di comorbidità e la diagnosi va approfondita con esami di laboratorio e di *neuroimaging*

ministrabili al letto del paziente da personale appositamente addestrato. Esse, tuttavia, mancano di adeguata sensibilità e specificità (5, 6) specialmente nelle forme meno gravi di compromissione neuro-cognitiva (7, 8). Sono pertanto utili come strumento di *screening* e non possono sostituire un esame neuropsicologico completo.

L'importanza della valutazione clinica

E' importante anche ricordare che deve essere indagata la presenza di comorbidità in grado di influire negativamente sulla *performance* neurocognitiva del paziente. In particolare andrà valutata l'eventuale presenza di disturbi psichiatrici maggiori (psicosi maggiori, depressione grave), di altre forme di demenza (demenza senile o vascolare, malattia di Alzheimer), di esiti di precedenti infezioni opportunistiche o neoplasie del SNC, di encefalopatie dismetaboliche o tossiche (encefalopatia epatica, uso di stupefacenti o di psicofarmaci, etilismo), di esiti di pregressi traumi cranici commotivi, che possano avere un ruolo nella genesi del disturbo neuro-cognitivo.

Infine, deve essere ricordato che l'esame neuropsicologico, pur fornendo informazioni fondamentali per la valutazione del profilo e della gravità del deficit neurocognitivo, deve essere valutato in ambito clinico generale, in quanto le diagnosi di MND e HAD rimangono diagnosi di esclusione e richiedono una completa valutazione clinica del paziente con l'ausilio di esami di laboratorio e di *neuroimaging*.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. **Antinori A, Arendt G, Becker JT, et al.** Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. *Neurology 2007; 69:1789-99.*
2. **Power C, Selnes OA, Grim JA, et al.** HIV Dementia Scale: a rapid screening test. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol 1995; 8:273-8.*
3. **Sacktor NC, Wong M, Nakasujja N, et al.** The International HIV Dementia Scale: a new rapid screening test for HIV dementia. *AIDS. 2005; 19:1367-74.*
4. **Njamnshi AK, Djientcheu Vde P, Fonsah JY, et al.** The International HIV Dementia Scale is a useful screening tool for HIV-associated dementia/cognitive impairment in HIV-infected adults in Yaoundé-Cameroon. *J Acquir Immune Defic Syndr 2008; 49:393-7.*
5. **Berger JR, Brew B.** An international screening tool for HIV dementia. AIDS 2005; 19:2165-6.
6. **Berghuis JP, Uldall KK, Lalonde B.** Validity of two scales in identifying HIV-associated dementia. *J Acquir Immune Defic Syndr 1999; 21:134-140.*
7. **Bottiggi KA, Chang JJ, Schmitt FA, et al.** The HIV Dementia Scale: predictive power in mild dementia and HAART. *J Neurol Sci. 2007; 260:11-5.*
8. **Skinner S, Adewale AJ, DeBlock L, et al.** Neurocognitive screening tools in HIV/AIDS: comparative performance among patients exposed to antiretroviral therapy. *HIV Med 2009; 10:246-52.*

ReAdfiles

Biomarcatori liquorali di infezione da HIV nel SNC

Paola Cinque
Divisione di Malattie Infettive, IRCCS San Raffaele, Milano

I biomarcatori liquorali possono essere classificati in tre principali categorie: virologici, di immunoattivazione e di danno tissutale. Tuttavia non è stato ancora individuato un marcatore sufficientemente sensibile e specifico che possa essere utilizzato a fini diagnostici o per il monitoraggio clinico. L'uso combinato di un numero limitato di biomarcatori potrebbe rappresentare un approccio utile ai fini pratici, e aiutare a individuare e classificare correttamente i disordini neurocognitivi HIV-correlati. Nei pazienti non trattati, i livelli liquorali di HIV-1 RNA, il marcatore virologico più utilizzato, sono variabili durante l'infezione asintomatica, e tendono ad aumentare nei pazienti con demenza HIV-correlata (HIV-D) o encefalite da HIV (1). Nei pazienti con HIV-D, la replicazione liquorale di HIV non sembra associata a quella plasmatica, a sostegno di un modello secondo cui il virus presente nel *liquor* deriverebbe, in questa particolare popolazione, dall'infezione produttiva dei macrofagi e delle cellule della microglia del SNC. In seguito a infezione produttiva, queste cellule si attivano producendo molecole solubili, le cui concentrazioni possono essere misurate nel *liquor*. Tra queste molecole vi sono citochine, chemochine, come CCL2 *(o monocyte chemotactic protein*-1, MCP-1), e altri marcatori di immunoattivazione, come la neopterina, un prodotto del metabolismo della guanosina trifosfato. I livelli liquorali di CCL2 e neopterina sono significativamente più elevati nei pazienti con HIV, rispetto ai soggetti HIV-positivi neurologicamente asintomatici (2, 3).
L'infezione e l'attivazione dei macrofagi possono condurre a danno neuronale, sia direttamente, attraverso la produzione di neurotossine cellulari o di prodotti virali, come la proteina tat o la gp120, o indirettamente, mediante l'attivazione di altre cellule del SNC, come altri macrofagi o astrociti. Recentemente, è stato studiato il NFL, la catena leggera del neurofilamento, che rappresenta una delle principali componenti strutturali degli assoni ed un promettente marcatore di danno neuronale. I livelli liquorali di NFL sono significativamente più elevati nei pazienti con HIV-D rispetto ai pazienti neurologicamente asintomatici (4).

L'uso combinato di biomarcatori virologici, di immunoattivazione e di danno tissutale individua e classifica correttamente i disordini neurocognitivi

Gli effetti della HAART

Con l'inizio dell'cART, si osserva una riduzione delle concentrazioni liquorali di tutti questi marcatori, sia in pazienti neuroasintomatici, che in pazienti sintomatici, in questi ultimi in parallelo ad un miglioramento cognitivo. La riduzione dei livelli di HIV-1 RNA nel *liquor* avviene, in alcuni pazienti, più lentamente che nel plasma, probabilmente riflettendone la replicazione nei macrofagi cerebrali, cellule che, diversamente dai linfociti, sostengono un'infezione lenta e cronicamente produttiva (5). Anche i livelli dei marcatori di immunoattivazione, tra cui CCL2 e neopterina (2), e di danno neuronale (NFL) (6) si riducono dopo l'inizio della terapia, indicando che, a livello intratecale, la riduzione della replicazione virale è associata ad una riduzione dell'immunoattivazione e del conseguente danno tissutale. Nei pazienti in terapia cronica, e con carico virale soppresso, non vi è una ovvia associazione tra replicazione virale intratecale e quadro cognitivo, con problemi neurocognitivi anche in pazienti con replicazione liquorale soppressa.

L'uso dei biomarcatori è essenziale per individuare situazioni caratterizzate da replicazione virale, che potrebbero beneficiare dall'ottimizzazione della cART

Mentre nella maggior parte dei casi la soppressione sistemica è associata ad una soppressione liquorale, si può osservare, occasionalmente, una situazione di CSF *escape*, caratterizzata da replicazione intratecale in presenza di soppressione sistemica, o con livelli di HIV-1 RNA liquorali superiori a quelli plasmatici. Questi quadri si possono associare a problemi neurologici e a fallimento terapeutico, e sembrano risolversi con l'ottimizzazione della terapia antiretrovirale (7). Nei pazienti con soppressione liquorale persistono concentrazioni anormali dei marcatori di immunoattivazione (8). E' quindi possibile che, anche in pazienti trattati con successo, una persistente immunoattivazione intratecale si associ, nel tempo, a danno tissutale e problemi neurocognitivi. Non è chiaro se questa persistente immunoattivazione sia la conseguenza di una replicazione virale residua nel SNC o di altre condizioni. Per esempio, è possibile che si sia instaurato, nei pazienti con una lunga storia di infezione, un danno tissutale irreversibile. Inoltre, altre condizioni potrebbero contribuire all'immunoattivazione, come l'invecchiamento fisiologico o le patologie cerebrali tipiche dell'età avanzata, principalmente la malattia di Alzheimer (9); le complicazioni metaboliche come il diabete e i disturbi vascolari; la coinfezione con HCV (10). In conclusione, l'utilizzo dei biomarcatori liquorali appare essenziale per meglio definire i disordini neurocognitivi in pazienti con infezione da HIV e, in un contesto clinico, per individuare situazioni caratterizzate da presenza di replicazione virale, che potrebbero trarre beneficio dall'ottimizzazione di cART. Molti altri marcatori liquorali sono stati studiati oltre a quelli qui descritti (vedi pagine *Update dal Laboratorio*). Inoltre, nuove tecnologie come la proteomica e la metabolomica potranno rivelarsi preziose per la ricerca di ulteriori nuovi biomarcatori.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. **Cinque P, Vago L, Ceresa D, et al.** Cerebrospinal fluid HIV-1RNA levels: correlation with HIV encephalitis. *AIDS 1998, 12:389-394.*
2. **Hagberg L, Cinque P, Gisslen M, et al.** Cerebrospinal fluid neopterin: an informative biomarker of central nervous system immune activation in HIV-1 infection. *AIDS Res Ther 2010, 7:15.*
3. **Cinque P, Vago L, Mengozzi M, et al.** Elevated cerebrospinal fluid levels of monocyte chemotactic protein-1 correlate with HIV-1 encephalitis and local viral replication. *AIDS 1998, 12:1327-1332.*
4. **Abdulle S, Mellgren A, Brew BJ, et al.** CSF neurofilament protein (NFL) - a marker of active HIV-related neurodegeneration. *J Neurol 2007, 254:1026-1032.*
5. **Staprans S, Marlowe N, Glidden D, et al.** Time course of cerebrospinal fluid responses to antiretroviral therapy: evidence for variable compartmentalization of infection. *AIDS 1999, 13:1051-1061.*
6. **Mellgren A, Price RW, Hagberg L, et al.** Antiretroviral treatment reduces increased CSF neurofilament protein (NFL) in HIV-1 infection. *Neurology 2007, 69:1536-1541.*
7. **Canestri A, Lescure FX, Jaureguiberry S, et al.** Discordance between cerebral spinal fluid and plasma HIV replication in patients with neurological symptoms who are receiving suppressive antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis 2010, 50:773-778.*
8. **Gisolf EH, van Praag RM, Jurriaans S, et al.** Increasing cerebrospinal fluid chemokine concentrations despite undetectable cerebrospinal fluid HIV RNA in HIV-1-infected patients receiving antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr 2000, 25:426-433.*
9. **Gonzalez-Scarano F, Baltuch G.** Microglia as mediators of inflammatory and degenerative diseases. *Annu Rev Neurosci 1999, 22:219-240.*
10. **Wilkinson J, Radkowski M, Laskus T.** Hepatitis C virus neuroinvasion: identification of infected cells. *J Virol 2009, 83:1312-1319.*

ReAd files

Penetrazione ed efficacia dei farmaci antiretrovirali nel Sistema Nervoso Centrale

Stefano Bonora
Clinica delle Malattie Infettive, Università di Torino

E' noto come da circa un anno sia disponibile l'ultimo aggiornamento dello *score* di penetrazione ed attività dei farmaci nel Sistema Nervoso Centrale, messo a punto dal gruppo CHARTER e presentato all'ultimo CROI da Scott Letendre (1), riportato in tabella 1.
In questo *score* si è cercato di categorizzare al meglio il livello di efficacia e penetrazione dei vari composti, in modo da ottimizzare l'ausilio clinico nella scelta delle opzioni terapeutiche. Il gruppo americano ha validato tale *score* in una casistica retrospettiva, mostrando come esso correli meglio che le precedenti versioni con l'attività virologica su *liquor* e, in linea teorica, con l'efficacia clinica in senso di prevenzione o miglioramento del deficit neurocognitivo. (1)
Il CPE *score* si presenta, quindi, come uno strumento di crescente interesse clinico, pur se necessitante di una validazione in studi prospettici e con dei limiti interpretativi da tenere in considerazione.

E' stato dimostrato che il più recente *score* di penetrazione e attività dei farmaci nel SNC, mostra una più alta correlazione con l'attività virologica sul *liquor* rispetto alle versioni precedenti

- *La completezza dei dati su cui si basa il CPE score è equivalente per tutti i farmaci?*
  No, per alcuni farmaci, quali AZT, lopinavir, atazanavir vi sono oltre ai dati farmacocinetici di passaggio nell'ambito liquorale anche dati di farmacodinamica ovvero di efficacia virologica

Tabella 1 Il CPE *(CNS Penetration and Effectiveness) score* dei farmaci antiretrovirali

	4	3	2	1
NRTI	Zidovudina	Abacavir Emtricitabina	Lamivudina Stavudina	Didanosina Tenofovir Zalcitabina
NNRTI	Nevirapina	Delavirdina Efavirenz	Etravirina	
PI	Indinavir/r	Darunavir/r Fosamprenavir/r Indinavir Lopinavir/r	Atazanavir Atazanavir/r Fosamprenavir	Nelfinavir Ritonavir Saquinavir Saquinavir/r Tipranavir/r
Inibitori entry	Vicriviroc	Maraviroc		Enfuvirtide
Inibitori integrasi		Raltegravir		

Letendre S et al, CROI 2010

Accanto al CPE *score*, solo per alcuni farmaci esistono anche conferme da studi di farmacodinamica sull'efficacia virologica compartimentale

Tabella 2 Attuali limiti metodologici ed interpretativi del CPE *score* quale strumento di valutazione della penetrazione ed attività dei farmaci nel SNC

Eterogeneità dei dati: il CPE *score* si basa solo per alcuni farmaci (AZT, ABC, LPV, ATV) su dati di PK ed efficacia virologica, per la maggior parte dei composti si riferisce solo a dati di PK, per alcuni (ETV) non sono disponibili nemmeno questi ultimi.
Limiti interpretativi (1): nella valutazione dei dati di PK in merito all'adeguatezza dei livelli liquorali dei farmaci, esiste una certa discordanza tra i diversi studi anche in funzione dei *cut off* virologici scelti (per esempio IC50 vs IC95). Inoltre lo *score* si riferisce solamente all'attività nei confronti di HIV *wild type*.
Limiti interpretativi (2): non è chiaro quale sia il *bias* valutativo relativamente alle possibili differenze tra concentrazioni liquorali e concentrazioni parenchimali, extra- ed intra-cellulari, dei farmaci.
Variabilità interindividuale: i limitati dati PK di passaggio liquorale a tutt'oggi non consentono di delineare gli elementi di variabilità interindividuale, relativi a caratteristiche anagrafiche, cliniche e genetiche dei pazienti. Inoltre non esistono dati su posologie in uso clinico o sperimentale (per es. DRV/r 800/100 QD, MVC 150 QD).

compartimentale, desunti da vecchi studi registrativi o da sperimentazioni in monoterapia. Per la maggior parte dei restanti farmaci vi sono dati di farmacocinetica ma non di attività virologica, infine per alcuni composti, tra i quali etravirina, non sono disponibili a tutt'oggi nemmeno dati di farmacocinetica e, pertanto, ci si riferisce ad un presuntivo passaggio nel *liquor* basandosi sulle caratteristiche chimico - fisiche delle molecole. E' noto, infatti, come queste ultime possano influenzare in modo significativo il passaggio dei farmaci attraverso la barriera emato-encefalica, con particolare riguardo per esempio alle dimensioni molecolari, alla ionizzazione, al legame farmaco-proteico così come al fatto di essere un substrato di pompe di efflusso, quali la glicoproteina P.

- *Esistono limiti interpretativi del CPE score?* Sicuramente esistono limiti attuali di interpretazione (tabella 2). In primo luogo, laddove la stima dell'attività compartimentale di un farmaco si basi essenzialmente sui dati di cinetica del farmaco, la congruità delle concentrazioni rilevabili nel *liquor* viene valutata in rapporto ad un *cut off* di concentrazione noto, sul quale non esiste piena uniformità.
  Nel caso di raltegravir, in un lavoro (2) si fa riferimento all'IC50 e si evidenzia come in tutti i pazienti valutati le concentrazioni liquorali di farmaco siano superiori a tale valore, mentre in un altro (3) si fa riferimento all'IC95, ovviamente un poco più elevato del precedente, e si evidenzia come nella maggior parte ma non in tutti i casi studiati la concentrazione liquorale si mantenga al di sopra di questo *cut off*.

Il secondo punto, di fondamentale importanza, consta nella rappresentatività delle concentrazioni liquorali rispetto alle concentrazioni parenchimali ed intracellulari, ovvero laddove è richiesta l'azione antiretrovirale.
I dati in questo senso sono assai scarsi e pertanto non è possibile dare una risposta compiuta allo stato attuale. Possiamo osservare, per inferenza da altri ambiti farmacologici, che la concentrazione liquorale, per esempio, può entro certi limiti sovrastimare la reale concentrazione extracellulare nel parenchima cerebrale (4), mentre nulla è dato a conoscere circa la penetrazione intracellulare degli antiretrovirali nell'ambito cerebrale.
Inoltre, un ulteriore elemento degno di considerazione è rappresentato dal fatto che le cellule *reservoir* di HIV nel SNC sono essenzialmente della linea macrofagica, ed è stato dimostrato *in vitro* che in tali elementi cellulari le concentrazioni di farmaco sufficienti ad inibire la replicazione di HIV possono essere superiori a quello stimato nelle linee linfocitarie, meglio studiate e di referenza in tale ambito (5).
Infine, bisogna considerare che alcuni regimi e posologie di utilizzo clinico o sperimentale non sono stati a tutt'oggi valutati in rapporto alla neuropenetrazione, con particolare riguardo a DRV/r 800/100 mg QD, NVP 400 mg QD, MVC 150 mg QD o ATV *unboosted*.

I principali limiti interpretativi riguardano i *cut off* virologici scelti e la rappresentatività delle concentrazioni liquorali rispetto a quelle parenchimali ed intracellulari

- *Come è possibile ottimizzare la neuropenetrazione dei farmaci antiretrovirali nella pratica clinica?* Pur con i limiti sopra discussi, il CPE *score* rappresenta a tutt'oggi il migliore strumento a nostra disposizione, considerandolo quale riferimento dinamico suscettibile di ulteriori ottimizzazioni nel futuro prossimo. Al di là della definizione del *cut off* ottimale di punteggio, suggerito ora in 8, il CPE *score* può essere considerato uno strumento utile nella selezione dei farmaci nei casi in cui si ritenga utile rafforzare la potenziale neuropenetrazione dell'associazione terapeutica.
  In una chiave di lettura senz'altro più sperimentale, rimane attuale la necessità di estendere la misurazione delle concentrazioni liquorali dei farmaci antiretrovirali, al fine di raccogliere casistiche più ampie che consentano di determinare i fattori di variabilità inter-individuale in merito alla penetrazione degli stessi.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
1. **Letendre S, Ellis R, Deutsch R, et al.** Correlates of Time-to-Loss-of-Viral-Response in CSF and Plasma in the CHARTER Cohort. *17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 2010 abstract 430.*
2. **Croteau D, Letendre S, Best BM, et al.** Total raltegravir concentrations in cerebrospinal fluid exceed the 50-percent inhibitory concentration for wild-type HIV-1. *Antimicrob Agents Chemother. 2010; 54(12):5156-60.*
3. **Yilmaz A, Gisslén M, Spudich S, et al.** Raltegravir cerebrospinal fluid concentrations in HIV-1 infection. *PLoS One. 2009 Sep 1;4(9):e6877.*
4. **Shen DD, Artru AA, Adkison KK.** Principles and applicability of CSF sampling for the assessment of CNS drug delivery and pharmacodynamics. *Adv Drug Deliv Rev. 2004; 56(12):1825-57.*
5. **Perno CF, Svicher V, Schols D, et al.** Therapeutic strategies towards HIV-1 infection in macrophages. *Antiviral Res. 2006; 71(2-3):293-300.*

Simonetta Gerevini
Dipartimento Testa Collo, Servizio di Neuroradiologia, Ospedale San Raffaele, Milano

Imaging neuroradiologico nella diagnosi dell'infezione da HIV del SNC (demenza ed encefalite HIV-correlate): AIDS *dementia complex*

L'AIDS *dementia complex* colpisce il 15-20% dei pazienti con AIDS e rappresenta una delle principali cause di morbidità associate al virus HIV

Gli effetti dell'infezione da virus dell'immunodeficienza umana di tipo 1 (HIV) sulla funzionalità cerebrale variano da un modesto deficit cognitivo fino alla demenza franca, essa prende il nome di *AIDS dementia complex* (ADC).
La ADC è una sindrome neurodegenerativa cronica che compare tardivamente nel corso dell'infezione da HIV e che si caratterizza per decadimento cognitivo progressivo ed atrofia del parenchima cerebrale. La ADC è una delle più comuni ed importanti cause di morbidità associate a HIV, interessando il 15-20% dei pazienti affetti da AIDS. L'utilizzo della terapia HAART ha permesso di abbassare l'incidenza dei disturbi neurocognitivi HIV-associati, ma senza poterne modificare la prevalenza. Il profilo neuropsicologico dei pazienti affetti da ADC è, in genere, riconducibile ad un *pattern* di alterazione "sottocorticale frontale": coordinazione e velocità dei movimenti fini, attenzione prolungata, velocità dei pro-

Tabella 1 **Encefalite da HIV**

Atrofia e alterazione della SB simmetrica, periventricolare, o diffusa	
Sede	• SB periventricolare bilaterale e del centro semiovale, gangli della base, cervelletto, tronco encefalo
Dimensione	• Variabile
Morfologia	• Estensione fino alla giunzione cortico-sottocorticale
TC	• Modesta/assente atrofia, ipodensità SB • Nei bambini: atrofia ed ipodensità diffusa della SB • Infezione intrauterina: calcificazioni nei gangli della base e nella SB frontale bilaterale simmetrica tipica, a volte captante mdc • Assenza di effetto massa, di solito assenza di captazione di mdc

RM convenzionale	• T1: anomalie della SB non sempre visibile
	• T2: estensione e distribuzione delle lesioni della SB non sempre correla con il quadro clinico
	  • iperintensità focali (esordio)
	  • iperintensità diffusa della SB
	• FLAIR: *pattern* simile al quadro T2
	  • Precoce rilevazione di piccole lesioni (< 2 cm) nella SB cortico-sottocorticale e profonda
	  • Lesioni meglio evidenti

Legenda: SB = sostanza bianca, mdc = mezzo di contrasto, HSV = Herpes Simplex virus, HHV6 = Human Herpes virus 6, TB = tubercolosi

Tabella 2 Reperti riscontrati dalle metodiche diagnostiche

TC	• Atrofia cerebrale solo nelle fasi avanzate • Ipodensità della sostanza bianca mal definibile • Esclusione presenza lesioni emorragiche e/o espansive
RM	• Alterazione di segnale della sostanza bianca ben caratterizzabile e localizzabile • Evoluzione della alterazione del segnale • Atrofia cerebrale (definizione ed evoluzione)
DWI	• Aumento del valore di Coefficiente Apparente di Diffusione (ADC)
DTI	• Diminuzione della Anisotropia Frazionaria (FA)
HMR	• Diminuzione di N-acetyl-aspartato • Aumento di Colina e di Mioinositolo
SPECT	• Ipoperfusione corticale e sottocorticale
PET	• Alterato metabolismo glucidico corticale e sottocorticale

Le due entità istopatologiche dell'AIDS *dementia complex* (encefalite e leucoencefalite da HIV) possono essere distinte clinicamente e radiologicamente

cessi mentali, capacità esecutiva, efficienza del linguaggio e memoria di lavoro sono i principali ambiti cognitivi alterati.
Studi neuropatologici hanno confermato tali reperti individuando una maggiore concentrazione del virus nelle regioni sottocorticali e frontali. Al contrario, non sono caratteristiche delle patologie HIV-correlate i deficit di funzionalità corticale come afasia, aprassia, anomia. Tuttavia, altre indagini neuropatologiche hanno rilevato alterazioni anche a livello corticale.
Prima che si instauri la demenza, ci sono alcuni segni clinici di coinvolgimento del SNC: deficit dell'attenzione di tipo sottocorticale come indifferenza, e rallentamento psicomotorio, correlati a segni oggettivi di disfunzione neurologica come i test neuropsicologici standardizzati.
Dal punto di vista patologico la presenza di cellule giganti multinucleate è considerata il *marker* patologico di ADC attribuito all'infezione cerebrale di HIV.
Sono state riconosciute due distinte entità istopatologiche: *l'encefalite da HIV* (tabella 1), caratterizzata da un *pattern* di accumulo cellulare perivascolare in particolare di microglia, monoistiociti e macrofagi, e la *leucoencefalopatia da HIV*, caratterizzata dalla triade composta da perdita diffusa di mielina, proliferazione astrogliale, ed infiltrazione di macrofagi mono e multinucleati.
L'encefalite da HIV e la leucoencefalopatia da HIV possono essere differenziabili sia clini-

Anche se nelle prime fasi di malattia l'*imaging* è spesso negativo, la neuroradiologia permette di escludere altre condizioni patologiche come infezioni opportunistiche e tumori

Tabella 3 **Diagnosi differenziale**

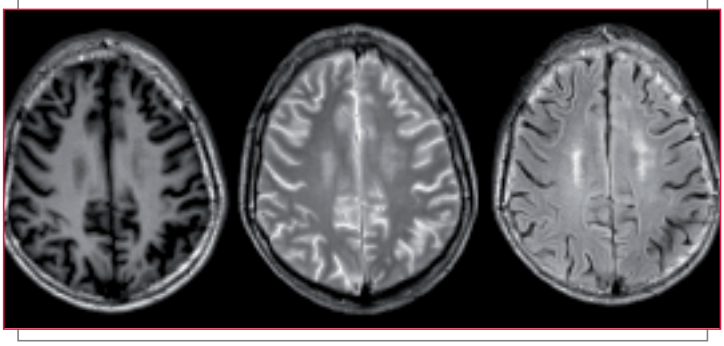
Leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML)	• Lesioni SB irregolari, non captanti mdc, unilaterali ma più spesso bilaterali e asimmetriche • Ipodense TC; iper T2, iso/ipo T1 • Raro/assente effetto massa • Frontale, parieto-occipitale • Fibre U sottocorticali (al contrario di HIV o CMV)
Patologia cerebrale associata a Citomegalovirus (CMV)	• Encefalite (alterazione diffusa SB) • Ventricolite (*enhancement* ependimale)
Encefalite da Herpes virus	• HSV e HHV6: lesioni iniziali ippocampali e temporomesiali
Toxoplasma	• 1 o più lesioni espansive con *enhancement* "ad anello" • Lesioni iperintense T2/FLAIR, DWI • Componenti emorragiche, riduzione perfusione in RM
Linfoma primitivo del SNC	• Lesioni isolate/multifocali, sottocorticali profonde • Gangli della base, emisferi cerebellari, talamo, tronco encefalo, corpo calloso, regione subependimale • Iso, iper o ipodenso in TC, captazione mdc omogenea • Iso/ipo T1, variabile in T2/FLAIR, di solito capta mdc in maniera omogenea o "ad anello" • SPECT tallio-201 positiva, aumentata perfusione in RM
Criptococcosi	• Pseudocisti "gelatinosa" negli spazi periventricolari • Meningoencefalite +/- vasculite, ischemia
Altre masse in pazienti HIV-positivi	• Funghi • TB • Sifilide • Astrocitoma (raro)

camente sia radiologicamente, ed esse, probabilmente, costituiscono due distinti sottotipi di ADC. È importante sottoporre i pazienti affetti da ADC agli studi neuroradiologici (tabella 2) per escludere altre condizioni patologiche come le infezioni opportunistiche od i tumori, seppure l'*imaging* sia spesso negativo nelle fasi precoci della malattia (tabella 3).

La neuroradiologia: il ruolo della risonanza magnetica

L'atrofia cerebrale è l'alterazione neuroradiologica più comune nell'ADC ed essa può essere riconosciuta anche con un esame di *tomografia computerizzata* (TC) mentre,

Figura 1 Sfumata alterazione di segnale, iperintensa in T2 a sede periventricolare, in assenza di atrofia focale



data la bassa capacità risolutiva di questa tecnica, la presenza di lesioni della sostanza bianca spesso non viene riconosciuta.

La *risonanza magnetica* (RM) è considerata la tecnica di scelta, in quanto essa consente di identificare e caratterizzare alterazioni di segnale della sostanza bianca, oltre a valutare il carico lesionale e la distribuzione dell'atrofia cerebrale (figura 1).

Nei pazienti affetti da encefalite da HIV, le sequenze pesate in T2 e le immagini FLAIR mostrano lesioni iperintense senza effetto massa nella sostanza bianca sovratentoriale periventricolare ed in quella del centro semiovale, indicando foci di demielinizzazione e di vacuolizzazione. Queste alterazioni variano da foci sparsi, isolati, unilaterali, a lesioni grandi, bilaterali confluenti, che tendono ad essere simmetriche e molto meno evidenti o, addirittura, non rilevabili nelle immagini pesate in T1.

Le disomogenee aree di iperintensità di segnale in T2 diventano diffuse, confluenti ed uniformi in concomitanza con la progressione clinica (dal leggero deficit cognitivo alla demenza conclamata) (figura 2).

Nella leucoencefalopatia da HIV, espressione tardiva di ADC, è stato osservato un *pattern* di distribuzione a farfalla di aumento diffuso del segnale della sostanza bianca nelle sequenze a TR lungo.

Le lesioni non captano mezzo di contrasto dopo l'iniezione endovenosa di gadolinio.

In seguito ad una appropriata terapia per ADC, talvolta è possibile osservare una parziale risoluzione delle alterazioni di segnale RM, come pure un miglioramento delle funzioni cognitive. Al contrario, pazienti non sottoposti a trattamento subiscono un peggioramento dell'encefalopatia ed una progressiva atrofia cerebrale alle immagini di RM (figura 3 e 4).

È interessante notare che l'atrofia cerebrale e le lesioni della sostanza bianca sono i segni neuroradiologici del danno diffuso della sostanza bianca cerebrale, fenomeno presente anche nei pazienti affetti da HIV ma senza demenza, sebbene in questo caso siano meno estesamente rappresentati.

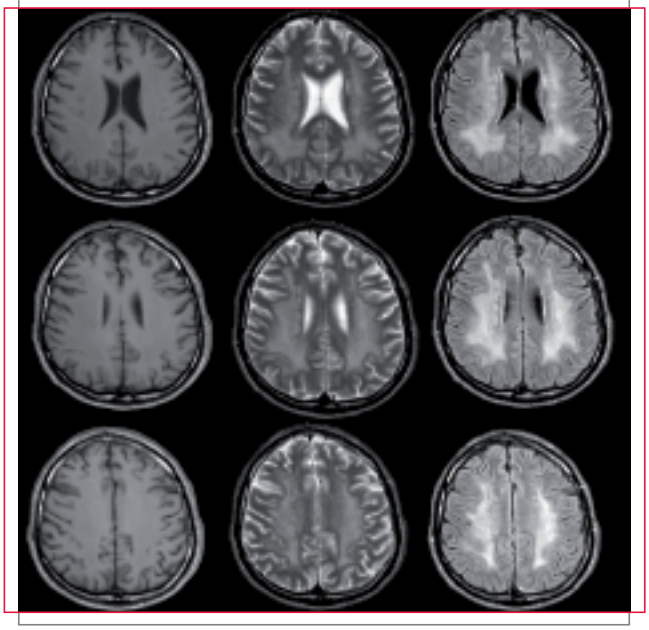
Gli studi neuroradiologici rivestono un ruolo fondamentale nella gestione del paziente con ADC, ai fini della prognosi dei soggetti non trattati e della necessità di una HAART *long-life*

La risonanza magnetica consente di identificare e caratterizzare alterazioni di segnale della sostanza bianca, valutando carico lesionale e distribuzione dell'atrofia cerebrale

Tecniche di RM avanzate

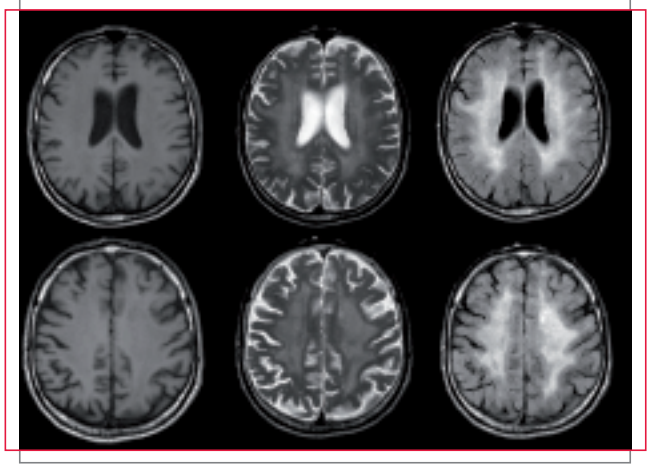
Oltre che alla RM convenzionale, anche con le *tecniche RM avanzate* si possono osservare quadri specifici, sia con la diffusione e il tensore di diffusione che con la spettroscopia.
Il *tensore di diffusione* (DWI) dimostra anomalie nella diffusività media e nell'anisotropia frazionaria nella sostanza bianca sottocorticale dei pazienti affetti da HIV, nonostante la presenza di un aspetto apparentemente sano della sostanza bianca all'*imaging* RM convenzionale.
In studi successivi sono stati analizzati anche i valori di *anisotropia frazionaria* (FA) e di *coefficiente apparente di diffusione dell'intero encefalo*.

Figura 2 **Diffusa alterazione di segnale, iperintensa in T2 a sede periventricolare, con iniziale ampliamento degli spazi subaracnoidei**



La FA globale si è dimostrata in riduzione nei pazienti HIV-positivi e significativamente associata alla gravità della demenza, come indicata da numerose misure dello stato clinico e funzionale ampiamente utilizzate. In particolare, i valori di FA globali si sono rilevati dei fattori prognostici più affidabili rispetto alle misure di coefficiente apparente di diffusione.
Tali reperti sono compatibili con quelli individuati agli studi di *spettroscopia protonica HMR*, che fornisce informazioni biochimiche *in vivo* riguardo a patologie intracraniche in determinate regioni cerebrali.
Nell'infezione cerebrale da HIV, la spettroscopia protonica mostra una diminuzione dei livelli di N-acetil-aspartato (NAA) (uno specifico metabolita di vitalità dei neuroni e dei loro processi assonali e dendritici) ed un aumento dei livelli di colina (Cho) e di mioinositolo (mI). Alcuni gruppi hanno anche rilevato un basso rapporto NAA/Creatina (Cr), un alto rapporto Cho/Cr, ed un alto rapporto mI/Cr in questi pazienti.
Tra gli altri metaboliti rilevati in spettroscopia protonica ci sono la creatina più la fosfocreatina (Cr), i composti contenenti colina (Cho), e la glutamina più il glutammato. Cr riflette il metabolismo energetico cellulare, che è stato visto diminuire a livello dei gangli della base dei

Figura 3 **Diffusa alterazione di segnale, iperintensa in T2 a sede periventricolare, con ampliamento degli spazi subaracnoidei biemisferici ed iniziale ampliamento delle dimensioni dei ventricoli laterali**



pazienti con HIV-ADC. La Cho è presente nelle membrane cellulari ed in particolari si trova in concentrazioni maggiori nelle cellule gliali, piuttosto che nei neuroni. Il livello di tale metabolita, si potrebbe quindi elevare in corso di danno a carico delle membrane cellulari, aumentato *turnover* cellulare, o in corso di attivazione delle cellule gliali.
Questi parametri biochimici permettono una valutazione delle alterazioni metaboliche cellulari in corso di HIV-ADC, e sono spesso più sensibili della RM convenzionale nel monitoraggio della gravità della patologia. Tali alterazioni, infatti, si possono riscontrare anche in aree apparentemente sane all'*imaging* RM convenzionale. Nella demenza progressiva e nell'atrofia cerebrale è possibile rilevare anche un aumento del rapporto Cho/Cr e la diminuzione del rapporto NAA/Cr.

La valutazione di alcuni parametri permette di evidenziare alterazioni biochimiche in corso di HIV-ADC e di valutare la gravità della patologia in modo più sensibile della RM

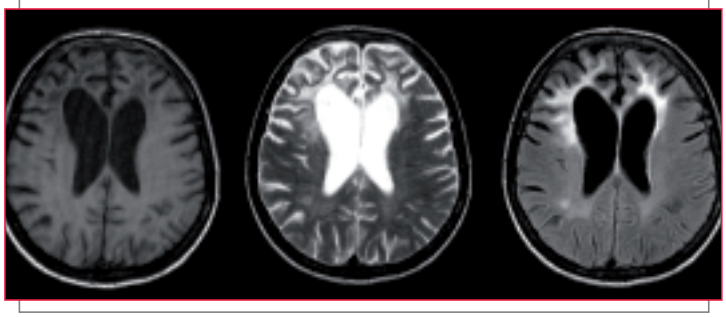
Alterazioni metaboliche e *performance* neuropsicologica

Alcuni studi si sono occupati della descrizione e dello studio della *relazione tra le alterazioni metaboliche alla base della performance neuropsicologica* dei pazienti affetti da HIV. In tali studi è stata rilevata una forte associazione tra le misure della funzione motoria, sia grossolana sia fine, che sono risultate positivamente correlate al rapporto NAA/Cr nella sostanza bianca frontale e negativamente con il rapporto mI/Cr nei gangli della base. La velocità dell'avanzamento del deficit cognitivo è risultata negativamente correlata al rapporto mI/Cr nei gangli della base. Secondo questo studio, quindi, esistono evidenze di associazione tra il deficit neuropsicologico e la riduzione del *marker* dei neuroni maturi e l'aumento dei *marker* di gliosi, nei gangli della base e nella sostanza bianca frontale. Quando si instaura il deficit funzionale, si potrebbe essere già sviluppata un'atrofia cerebrale invalidante, suggerendo che la comparsa del deficit cognitivo spesso sottende un significativo danno strutturale ed una perdita cellulare a livello cerebrale. L'individuazione precoce di alterazioni neuronali, rappresentati dai livelli dei metaboliti suddetti, potrebbe, dunque, risultare utile per l'individuazione dei

Di recente è stato valutato interessamento del SNC in corso di infezione da HIV correlando la presenza di deficit neuropsicologici e l'atrofia cerebrale

pazienti a rischio di sviluppo di alterazioni neuropsicologiche.
Recentemente si è cercato di sviluppare un modello patofisiologico della demenza HIV-correlata studiando i livelli metabolici in spettroscopia protonica ed i loro rapporti con le misure immunologiche e le alterazioni cognitive.

Figura 4 **Diffusa alterazione di segnale, iperintensa in T2 a sede periventricolare anteriore associata ad ampliamento degli spazi subaracnoidei biemisferici frontali e ampliamento delle dimensioni dei ventricoli laterali per atrofia focale**



È stata valutata l'associazione tra i metaboliti tra le varie regioni utilizzando un'analisi fattoriale. Il "*fattore Cho*" si è dimostrato capace di differenziare i controlli sieronegativi da quelli positivi, indicando un aumento dei valori di colina nella sostanza grigia profonda e nella sostanza bianca dei pazienti HIV positivi. Un "*fattore NAA*" ha distinto i pazienti affetti da demenza da quelli asintomatici, e si è rivelato meglio correlabile ai test di funzionalità psicomotoria ed esecutiva. Un "*fattore Cr*" indica che un aumento di creatina si correla con i livelli della proteina attraente monociti di tipo 1 presenti nel *liquor*. Tali risultati confermano l'importanza del coinvolgimento della sostanza bianca cerebrale nella demenza HIV-correlata e supporta l'attuale modello patogenetico di proliferazione gliale in corso di infezione da HIV, indicato da un aumento regionale della colina, e di alterazione o morte neuronale, indicato dalla diminuzione del valore di NAA, associati alla demenza.

Altri indicatori di danno neurologico

Dal punto di vista tecnico, la risonanza offre anche altre possibilità, in particolare, l'interessamento diffuso del SNC in corso di infezione da HIV è stato recentemente valutato correlando la presenza di deficit neuropsicologici nei pazienti affetti e la loro percentuale di volume di parenchima cerebrale (PBV), come indicatore di atrofia globale.
Per valutare l'estensione delle alterazioni da HIV in corso di ADC sono stati anche correlate l'integrità neuronale globale, rappresentata dalla *concentrazione whole-brain di NAA (WBNAA)*, con la funzionalità neuropsicologica e lo *score* dello stadio di ADC. Sebbene questi studi abbiano popolazioni di pazienti limitate, è stata rilevata una differenza significativa tra i livelli di WBNAA dei pazienti e quelli dei controlli sani, ed è stata individuata una correlazione intermedia negativa tra i livelli di WBNAA, lo *score* del test di velocità di processione

mentale e lo *score* dello stadio di ADC. Quindi, il valore della concentrazione di WBNAA può rappresentare un utile strumento di valutazione dei neuroni e del tessuto assonale ancora integro, risparmiato dall'atrofia. Il fatto che esista una correlazione tra tale parametro metabolico, la velocità di processione mentale e lo *score* di ADC potrebbe indicare che lo *score* di ADC rispecchi le alterazioni patologiche, che possono essere diffuse nell'encefalo.

Il flusso ematico cerebrale *"resting"* può essere utilizzato come *marker* biologico preclinico per valutare l'infezione cerebrale da HIV

La misurazione del *resting* CBF con ASL-MRI

In uno studio recente è stata utilizzata la *RM arterial spin labeling* (ASL-MRI) per misurare il *"resting cerebral blood flow"* (*resting* CBF) a livello del nucleo lenticolare e della corteccia visiva in un *pool* di 33 pazienti HIV positivi e 26 controlli sieronegativi. È stato suggerito un possibile ruolo del *resting* CBF come *marker* biologico preclinico per valutare l'infezione cerebrale da HIV: da questa analisi emerge che il *resting* CBF diminuisce nei pazienti sieropositivi rispetto ai controlli HIV negativi sia a livello corticale sia sottocorticale, sia nei pazienti con deficit neurocognitivi sia in quelli asintomatici.

Nella regione del nucleo lenticolare, è stata documentata la diminuzione del flusso sia nei pazienti con infezione da HIV acuta/precoce, sia in quelli con infezione cronica. Al contrario, tale diminuzione nella corteccia visiva è stata evidenziata soltanto negli individui con infezione cronica. Tali dati hanno suggerito una possibile evoluzione temporale dell'alterazione cerebrale, con un iniziale interessamento delle aree sottocorticali, seguite dall'estensione della patologia a livello corticale.

Diversamente da quanto accade nelle altre tecniche di studio RM funzionale, quale l'*imaging* dipendente dal livello di ossigeno ematico, nella ASL-MRI non è richiesta nessuna *performance* al paziente, risultando essa una metodica particolarmente utile nei pazienti neurologicamente debilitati affetti da HIV. Non è ancora chiaro il meccanismo per cui nei pazienti sieropositivi il *resting* CBF diminuisca. Una ipotesi è che il virus agisca direttamente sulla funzionalità piastrinica. In generale, i pazienti affetti da HIV hanno una proporzione di piastrine attivate circolanti aumentata, in base alla gravità della malattia. Tali piastrine hanno una maggiore propensione ad aderire non solo l'una all'altra, ma anche alle pareti vasali, dove esse possono stimolare la secrezione di serotonina e, quindi, indurre una vasocostrizione con conseguente riduzione del flusso.

Una seconda ipotesi è che avvenga un'interazione tra il meccanismo di migrazione delle cellule endoteliali ed il virus HIV. In condizioni fisiologiche, le cellule endoteliali migrano, proliferano e creano nuovi vasi in risposta alla liberazione di citochine infiammatorie, spegnendo in questo modo il segnale scatenante. L'infezione cerebrale da HIV, invece, conduce al rilascio di enormi quantità di citochine proinfiammatorie senza la conseguente migrazione e proliferazione delle cellule endoteliali, con effetti deleteri sui neuroni e riduzione del *resting* CBF.

Le tecniche di medicina nucleare (FDG-PET, SPECT, MRS) sono in grado di mostrare la presenza di anomalie della perfusione prima della comparsa di alterazioni evidenziabili con RM

La RM sia convenzionale che con le tecniche avanzate fornisce, quindi, numerose informazioni riguardo l'encefalite da HIV nelle sue varie fasi, alcune già condivise sia dal punto di vista clinico che dalla letteratura, altre ancora in fase di studio, tuttavia certamente utili nel *management* del paziente affetto.

La medicina nucleare

La *tomografia ad emissione di positroni con fluorodesossiglucosio (FDG-PET)* consente di rilevare le alterazioni nel metabolismo glucidico cerebrale nei pazienti affetti da HIV, con una correlata diminuzione del metabolismo corticale concomitante alla progressione di ADC. I traccianti radioattivi vengono utilizzati per quantificare il danno neurale legato al CBF o al metabolismo glucidico.

Negli anni '90 è stata evidenziata una significativa asimmetria nel metabolismo glucidico in pazienti sieropositivi asintomatici, in cui l'utilizzo del glucosio è maggiore nelle regioni prefrontali e premotorie. Questa asimmetria frontale a riposo potrebbe trovare un legame nelle anomalie individuate in studi successivi effettuati su pazienti HIV positivi in fase precoce di malattia, i quali presentano un basso metabolismo in area frontomesiale durante una funzione motoria, ed una ipoattivazione nella corteccia prefrontale dorsolaterale durante una funzione di *working memory*.

Oltre al ridotto metabolismo frontale, è stato rilevato un aumentato metabolismo nelle regioni sottocorticali nelle fasi iniziali della malattia da HIV. A riposo e durante un compito motorio, i pazienti sieropositivi con una funzione motoria variabile tra la normalità e la *"Minor Cognitive-Motor Dysfunction"* (MCMD) hanno mostrato un ipermetabolismo a livello dei gangli della base.

Sembra, tuttavia, che ad un iniziale ipermetabolismo nei gangli della base associato ad una funzione motoria integra, corrisponda un ipometabolismo diffuso dei nuclei della base al peggiorare della *performance* in fase cronica di malattia.

Anche gli studi di *imaging* nucleare potrebbero suggerire la presenza di disfunzioni cerebrali prima della comparsa di alterazioni in RM.

La 123-I iodoanfetamina *SPECT* di pazienti affetti da ADC ha mostrato la presenza di anomalie di perfusione focali multiple che precedono le alterazioni alla RM.

La SPECT misura il flusso ematico cerebrale (CBF), e si è dimostrata utile nell'individuazione di anomalie sia focali sia diffuse nei pazienti affetti da patologie neuropsichiatriche.

La SPECT è una metodica più economica rispetto alla PET, tuttavia la sua risoluzione spaziale è inferiore e non consente una valutazione metabolica.

Le prime indagini SPECT nei pazienti affetti da HIV hanno individuato una ipoperfusione corticale e sottocorticale nei pazienti affetti da HIV rispetto ai pazienti non affetti, confermata da studi RM di perfusione.

Alcuni gruppi hanno trovato una correlazione tra l'ipoperfusione nelle regioni fronto-parietali e la gravità della demenza. Tuttavia, sono state rilevate alterazioni nella perfusione frontale anche negli stadi precoci dell'infezione da HIV, ancora prima della comparsa di anomalie agli esami TC o RM. Alcuni *trials* hanno utilizzato la SPECT per il monitoraggio della risposta alla terapia: dal confronto degli esami SPECT prima e dopo il trattamento con zidovudina è stata vista una riduzione delle anomalie di perfusione, a fronte di una scarsa informatività degli studi TC. Studi successivi hanno indicato una relazione tra la gravità del deficit cognitivo ed il grado di alterazione della perfusione, soprattutto per quanto riguarda la funzione motoria.

Questi reperti sono congrui con i dati riportati in alcuni *reports* di presenza di anomalie bilaterali di perfusione nelle regioni sia corticali sia sottocorticali. Da studi di comparazione tra i reperti SPECT, RM, dei test neuropsicologici e di stadiazione clinica dei pazienti HIV-positivi, è emersa una generale riduzione nella "regional CBF" (rCBF) nel tempo, ma i pazienti caratterizzati dalle peggiori *performance* cognitive hanno mostrato un'aumentata captazione del tracciante a livello corticale e sottocorticale. Una possibile spiegazione di questo vedrebbe un aumento del rCBF nelle situazioni di infiammazione cerebrale attiva.

Alcuni dati, tuttavia, indicano che la risonanza magnetica spettroscopica MRS sarebbe più sensibile della SPECT nelle fasi precoci dell'infezione da HIV.

Il confronto tra i reperti SPECT e RM, i risultati dei test neuropsicologici e la stadiazione clinica mostra una riduzione del flusso ematico cerebrale nel tempo nei pazienti HIV

Conclusioni

Gli studi neuroradiologici rivestono un ruolo fondamentale nella gestione del paziente affetto da ADC, considerando la prognosi dei pazienti non sottoposti a trattamento e la necessità di un utilizzo costante dei farmaci antiretrovirali. Uno studio di RM di base dovrebbe essere sempre effettuato per valutare la presenza di lesioni e di atrofia e per monitorare l'efficacia della terapia negli studi successivi di controllo.

L'eventuale progressione delle anomalie nel primo esame di *follow-up* non deve essere scambiato per fallimento terapeutico perché è stato visto che le lesioni della sostanza bianca impiegano del tempo per stabilizzarsi o ridursi dall'inizio del trattamento HAART.

Ci sono alcune considerazioni da analizzare per comprendere le discrepanze tra l'evoluzione delle caratteristiche RM, le funzioni cognitive, e lo stato immunitario del paziente affetto da ADC in terapia HAART:

- il danno cerebrale indotto dal virus HIV è probabilmente il risultato di meccanismi indiretti e secondarie alla produzione di fattori solubili, tale per cui l'evoluzione del deficit cognitivo potrebbe derivare da condizioni patologiche metaboliche piuttosto che strutturali;

Poichè la progressione dell'atrofia in corso di HAART non correla con il recupero immunologico, il danno neuronale può aumentare anche durante HAART

- il rapporto patogenetico tra il danno corticale nella ADC, i sintomi clinici e la carica virale non è stata ancora chiarita. La progressione dell'atrofia in corso di trattamento HAART non sembra sempre correlare con un miglioramento dello stato immunologico; nonostante la potente terapia antiretrovirale, il danno neuronale sembra aumentare pure in assenza di manifestazioni cliniche. Nelle condizioni ideali, la terapia per l'infezione da HIV dovrebbe essere iniziata prima che il danno immunologico irreversibile si instauri.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. **Osborn AG, et al.** 2004. *Diagnostic Imaging. Brain.*
2. **Paul RB, Cohen R, Stern R.** Neuropsychiatric and neurobehavioral functioning in human immunodeficiency virus. *CNS Spectr 2003; 7:860-866.*
3. **Paul RH C, Yiannoutsos CT, Miller EN, et al.** Proton MRS and Neuropsychological correlates in AIDS Dementia Complex: evidence of subcortical specificity. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci 2007; 19: 283-292.*
4. **Mohamed MA E, Lentz MR, Lee V, et al.** Factor analysis of proton MR Spectroscopic imaging data in HIV infection: metabolite-derived.
5. **Patel SH F, Inglese M, Glosser G, et al.** Whole brain N-Acetylaspartate level and cognitive performance in HIV infection. *AJNR Am J Neuroradiol 2003; 24:1587-1591.*
6. **Navia BA, Dafni U, Simpson D, et al.** A phase I/II trial of nimo-dipine for HIV-related neurologic complications. *Neurology 1998; 51:221-2283.*
7. **Bencherif B, Rottenberg DA.** Neuroimaging of the AIDS dementia complex. *Aids 1998; 12:233-244.*
8. **Bowen BC, Post MJD.** Intracranial infection. In Atlas SW (ed) Magnetic resonance imaging of the brain and spine. 1991 *Raven, New York, pp 501-538.*
9. **Post MJD, Tate LG, Quencer RM, et al.** CT, MR, and pathology in HIV encephalitis and meningitis. *AJR Am J Roentgenol 1988; 151: 373-380.*
10. **Broderick DF, Wippold FJ II, Clifford DB, et al.** White matter lesions and cerebral atrophy on MR images in patients with and without AIDS dementia complex. *AJR Am J Roentgenol 1993; 161:177-181.*
11. **Olsen WL, Longo FM, Mills CM, et al.** White matter disease in AIDS: findings at MR imaging. *Radiology 1988; 169: 445-448.*
12. **Hawkins CP, McLaughlin JE, Kendall BE, et al.** Pathological findings correlated with MRI in HIV infection. *Neuro-radiology 1993; 35:264-268.*
13. **Pomara N, Crandall DT, Choi SJ, et al.** White matter abnormalities in HIV-1 infection: a diffusion tensor imaging study. *Psychiatry Res 2001; 106:15-24.*
14. **Filippi CG, Ulug AM, Ryan E, et al.** Diffusion tensor imaging of patients with HIV and normal appearing white matter on MR images of the brain. *AJNR Am J Neuroradiol 2001; 22:277-283.*
15. **Lopez-Villegas D, Lenkinski RE, Frank I.** Biochemical changes in the frontal lobe of HIV-infected individuals detected by magnetic resonance spectroscopy. *Proc Natl Acad Sci USA 1997; 94:9854-9859.*
16. **Jarvik JG, Lenkinski RE, Grossman RI, et al.** Proton MR spectroscopy of HIV-infected patients: characterization of abnormalities with imaging and clinical correlation. *Radiology 1993; 186: 739-744.*
17. **Chang L.** *In vivo* magnetic resonance spectroscopy in HIV and HIV-related brain diseases. *Rev Neurosci 1995; 6:365-378.*
18. **Patel SH, Kolson DL, Glosser G, et al.** Correlation between percentage of brain parenchymal volume and neurocognitive performance in HIV-infected patients. *AJNR Am J Neuroradiol 2002; 23: 543-549.*
19. **Navia BA, Gonzalez RG.** Functional imaging of AIDS dementia complex and the methabolic pathology of the HIV-1 infected brain *1997; 7:431-445.*
20. **Thurner MM, Schindler EG, Siegfried A, et al.** Highly active antiretroviral therapy for patients with AIDS dementia complex: effect on MR imaging findings and clinical course. *AJNR Am J Neuroradiol 21: 670-678, April 2000.*

Conclusioni

Paola Cinque
Divisione di Malattie Infettive, IRCCS San Raffaele, Milano

L'approfondimento patofisiologico dei disturbi neurocognitivi in HIV e le informazioni su penetrazione ed efficacia dei farmaci ARV sono la base per una gestione razionale del paziente a rischio

Il SNC rimane un organo bersaglio dell'infezione da HIV anche nell'attuale epoca di moderne terapie antiretrovirali. HIV persiste nelle cellule macrofagiche del SNC, che ne rappresenta così un reservoir cellulare e anatomico. Questa situazione non solo rappresenta un importante ostacolo ad un'eventuale eradicazione dell'infezione, ma comporta un rischio di riattivazione virale nel SNC stesso, con conseguente immunoattivazione locale, danno tissutale e alterazioni neurologiche e cognitive. Mentre le forme gravi di demenza che venivano osservate prima dell'introduzione della HAART si presentano sempre più raramente, stanno emergendo forme lievi-moderate di disturbi neurocognitivi tra pazienti con infezione da HIV ben controllata.

La prevalenza di questi disturbi è decisamente elevata, fino ad interessare, secondo casistiche recenti, oltre la metà dei pazienti in studio. Anche se l'infezione da HIV del SNC gioca verosimilmente un ruolo centrale, l'origine di queste anomalie cognitive è apparentemente molteplice. Tra le varie cause o concause vi possono essere sia gli effetti fisiologici e patologici dell'invecchiamento, dei disordini metabolici, dell'uso di alcol, di sostanze di abuso e di farmaci e dei disturbi psichiatrici e probabilmente altri ancora.

Per l'impostazione di una strategia terapeutica ottimale a livello sia sistemico che del SNC, è necessario riconoscere i disturbi neurocognitivi, classificarli in base alla gravità delle manifestazioni e, se possibile, definirne l'origine. A questo scopo è essenziale, come discusso, l'utilizzo dei test neurocognitivi, accompagnato dalla somministrazione di questionari per verificare l'impatto degli eventuali problemi cognitivi sulla vita quotidiana. Per definire se l'origine del disturbo è da riferire principalmente all'infezione da HIV stesso del SNC, piuttosto che ad altre cause o concause, è indicato un approfondimento mediante diversi tipi di valutazioni. Queste possono comprendere, tra le altre, una valutazione psichiatrica, esami ematochimici, una risonanza magnetica dell'encefalo e l'analisi del liquor, per la quantificazione della replicazione virale ed eventualmente l'identificazione di mutazioni del genoma di HIV associate a farmacoresistenza. E' possibile che i problemi neurocognitivi siano la conseguenza di uno stato di immunoattivazione cronica a livello del SNC, a sua volta determinata dalla presenza di una persistente replicazione virale a basso titolo, o di un danno tissutale precedentemente stabilito, o da altri fattori. L'utilizzo di una combinazione di farmaci antiretrovirali ad elevata efficacia e penetrazione nel SNC avrebbe lo scopo sia di inibire che di prevenire una possibile replicazione virale locale. Di fatto, vi sono differenze importanti tra i diversi farmaci rispetto alla loro efficacia antivirale nelle cellule macrofagiche e non tutti i farmaci hanno caratteristiche chimico-fisiche tali da consentire il raggiungimento, ai dosaggi abituali, di concentrazioni inibenti la replicazione virale. Lo score di efficacia e penetrazione dei farmaci antiretrovirali nel SNC (il CPE score), è uno strumento molto utilizzato per la valutazione della neuroefficacia e neuropenetrazione di un regime terapeutico, ma ha dei limiti che ne consigliano al momento un'utilizzo prudente ed in associazione ad altri strumenti e parametri di valutazione.

E' importante quindi considerare la possibilità di problemi neurocognitivi in tutti i pazienti con infezione da HIV. L'approfondimento della loro natura, e la conoscenza delle caratteristiche di penetrazione e di efficacia dei farmaci antiretrovirali, sono elementi essenziali per l'impostazione di un approccio terapeutico adeguato.

Sara Montagnese,
Angelo Gatta,
Piero Amodio
Clinica Medica 5,
Policlinico Universitario
di Padova, Padova

Valutazione clinica precoce dell'encefalopatia epatica

L'encefalopatia epatica minima è un fattore di rischio per lo sviluppo successivo di encefalopatia conclamata e condiziona attività, qualità di vita e prognosi del paziente

L'encefalopatia epatica è una sindrome neuropsichica reversibile, associata alla presenza di cirrosi epatica e/o significativo *shunt* porto-sistemico. La patogenesi è legata al difettoso metabolismo epatico di sostanze neurotossiche di origine intestinale (ammoniaca, derivati del triptofano) e all'attivazione della cascata infiammatoria (1).
Le alterazioni neuropsichiche rilevate nel paziente cirrotico con l'esame clinico vanno sotto il nome di *encefalopatia epatica conclamata*. Il paziente si presenta rallentato, sonnolento, in qualche caso euforico/disinibito, a volte francamente disorientato. In una certa percentuale di casi si rilevano un caratteristico tremore a larghe scosse (asterissi) e/o un'alitosi *(foetor)*. La diagnosi, difficile soprattutto nei quadri lievi, può essere corroborata dalle testimonianze dei familiari e dall'individuazione di fattori precipitanti quali un'infezione, un quadro di disidratazione o il recente posizionamento di uno *shunt* porto-sistemico chirurgico (2). E' importante ricordare che i pazienti con cirrosi presentano una certa predisposizione anche per lo sviluppo di encefalopatie metaboliche diverse da quella epatica, quali l'encefalopatia iponatremica, quella ipoglicemica e le encefalopatie carenziali, che vanno quindi escluse (2). I livelli di ammoniemia presentano una relazione solo grossolana con la gravità del quadro neuropsichico, ma l'assenza di iperammoniemia in un paziente cirrotico con sintomi neurologici/psichiatrici deve far propendere per una diagnosi alternativa.

L'encefalopatia epatica minima

Una certa quota (20-40%) di pazienti cirrotici che appaiono normali all'esame neuropsichico clinico presentano, se testati, alterazioni psicometriche (test carta-e-matita o computerizzati) e/o neurofisiologiche (elettroencefalogramma, potenziali evocati cognitivi) (3). Queste alterazioni, la cui prevalenza varia secondo le caratteristiche della popolazione studiata e gli strumenti utilizzati per la diagnosi, vanno sotto il nome di encefalopatia epatica minima (3).
L'encefalopatia epatica minima rappresenta un fattore di rischio per il successivo sviluppo di encefalopatia conclamata (1, 4), condiziona la capacità di eseguire compiti complessi [ad esempio la guida (5)], incide sulla qualità di vita (6) e anche sulla probabilità di sopravvivenza (1, 4). E' quindi fondamentale che questa sindrome venga cercata *(screening)*, riconosciuta, anche ai fini di un'eventuale valutazione per trapianto, e gestita correttamente.

Strumenti per la diagnosi

Vi è poco consenso in merito agli strumenti clinici, psicometrici ed elettrofisiologici da utilizzare per la diagnosi/quantificazione dell'encefalopatia epatica lieve (3). Gli ambulatori e i centri di ricerca in cui lo *screening*/quantificazione di questa malattia vengono

Tabella 1 Protocollo di diagnosi/quantificazione dell'encefalopatia epatica lieve

Tipo di diagnostica	Procedure ed accorgimenti
Clinica	• Anamnesi, preferibilmente corroborata da familiari, con particolare attenzione per precedenti episodi di encefalopatia epatica conclamata; documentata iperammoniemia; *shunt* porto-sistemici (precedenti ecodoppler, *imaging* addome) • Caratteristiche del ciclo sonno-veglia, con particolare attenzione per la presenza di significativa sonnolenza diurna • Anamnesi farmacologica/tossicologica, con particolare attenzione per uso di farmaci psicoattivi ed introito alcolici • Esame neurologico, con particolare attenzione per segni quali il rallentamento psicomotorio, la parola impastata, l'asterissi e la rigidità (Conn et al., Gastroenterology 1977; 72:573-833) • Esclusione su base clinica/anamnestica di altre encefalopatie metaboliche, malattie neurologiche e psichiatriche • Valutazione dello stato nutrizionale; nel caso di sospetta malnutrizione/significativo deficit di massa muscolare, organizzazione di valutazione nutrizionale formale
Psicometria	• Batteria di test psicometrici carta-e-matita (PHES), per la quale esistono valori normativi italiani, con correzione per età e livello di istruzione (Amodio et al., J Hepatol. 2008;49:346-53) • Test computerizzato di Scan, che può essere scaricato dal sito http://www.webalice.it/marco_penzo/JKSoftware.htm, con un codice a tempo
Neurofisiologia	• Elettroencefalogramma con stima visiva o, se possibile, con analisi spettrale automatizzata, del ritmo di fondo (valori < 8 Hz o la presenza di sequenze di attività < 8 Hz in sede posteriore supportano la diagnosi)
Laboratorio	• Ammoniemia venosa, meglio se eseguita in urgenza su prelievo conservato in ghiaccio • Proteina C reattiva • Na, K, TSH, vitamina B12, emocromo, funzione renale, glicemia, (per escludere altre encefalopatie metaboliche)

Il protocollo di diagnosi prevede una valutazione clinica, una batteria di test psicometrici, l'EEG e una serie di esami laboratoristici

effettuati in modo sistematico sono pochi ed i medici/ricercatori di ogni centro tendono ad utilizzare gli strumenti con cui hanno maggiore familiarità (7-9). Il protocollo di diagnosi in uso presso il Centro per la valutazione dei disturbi cognitivi in Medicina Interna, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale dell'Università di Padova è riassunto nella tabella 1.

Sono fondamentali lo *screening*, il riconoscimento, anche per una valutazione per trapianto, e la gestione corretta dell'encefalopatia epatica lieve

Questo protocollo consta di:

- una valutazione clinica, con anamnesi (preferibilmente corroborata da familiari), esame neurologico (ricerca di rallentamento psicomotorio, astersisi, rigidità), esclusione di malnutrizione, di altre encefalopatie metaboliche, malattie neurologiche e psichiatriche;
- una batteria di test psicometrici carta-e-matita (8), volta a evidenziare disturbi di velocità psicomotoria, attenzione e attenzione divisa, e il test computerizzato di Scan, che studia la memoria di lavoro (10);
- un elettroencefalogramma, mirato ad individuare rallentamenti, anche minimi, della frequenza elettroencefalografica di fondo (4, 9);
- una serie esami di laboratorio, volti a corroborare la diagnosi (ammoniemia, proteina C reattiva) o ad escludere diagnosi alternative (Na, K, TSH, vitamina B12, emocromo, funzione renale, glicemia).

La diagnosi di encefalopatia conclamata viene formulata su base clinica, mentre quella di encefalopatia minima si definisce sulla presenza di alterazioni elettroencefalografiche e/o psicometriche (3).

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. **Montagnese S, Biancardi A, Schiff S, et al.** Different Biochemical Correlates for Different Neuropsychiatric Abnormalities in Patients with Cirrhosis. *Hepatology, in press.*
2. **Montagnese S, Amodio P, Morgan MY.** Methods for diagnosing hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a multidimensional approach. *Metab Brain Dis 2004; 19:281-312.*
3. **Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, et al.** Hepatic encephalopathy-definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology 2002; 35:716-721.*
4. **Amodio P, Del Piccolo F, Pettenò E, et al.** Prevalence and prognostic value of quantified electroencephalogram (EEG) alterations in cirrhotic patients. *J Hepatol 2001; 35:37-45.*
5. **Srivastava A, Mehta R, Rothke SP, et al.** Fitness to drive in patients with cirrhosis and portal-systemic shunting: a pilot study evaluating driving performance. *J Hepatol 1994; 21:1023-1028.*
6. **Groeneweg M, Moerland W, Quero JC, et al.** Screening of subclinical hepatic encephalopathy. *J Hepatol 2000; 32:748-753.*
7. **Kircheis G, Wettstein M, Timmermann L, et al.** Critical flicker frequency for quantification of low-grade hepatic encephalopathy. *Hepatology 2002; 35:357-366.*
8. **Randolph C, Hilsabeck R, Kato A, et al.** Neuropsychological assessment of hepatic encephalopathy: ISHEN practice guidelines. *Liver Int 2009; 29:629-635.*
9. **Guerít JM, Amantini A, Fischer C, et al.** Neurophysiological investigations of hepatic encephalopathy: ISHEN practice guidelines. *Liver Int 2009; 29:789-796.*
10. **Amodio P, Marchetti P, Del Piccolo F, et al.** Study on the Sternberg paradigm in cirrhotic patients without overt hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis. 1998;13:159-72.*

ReAd files

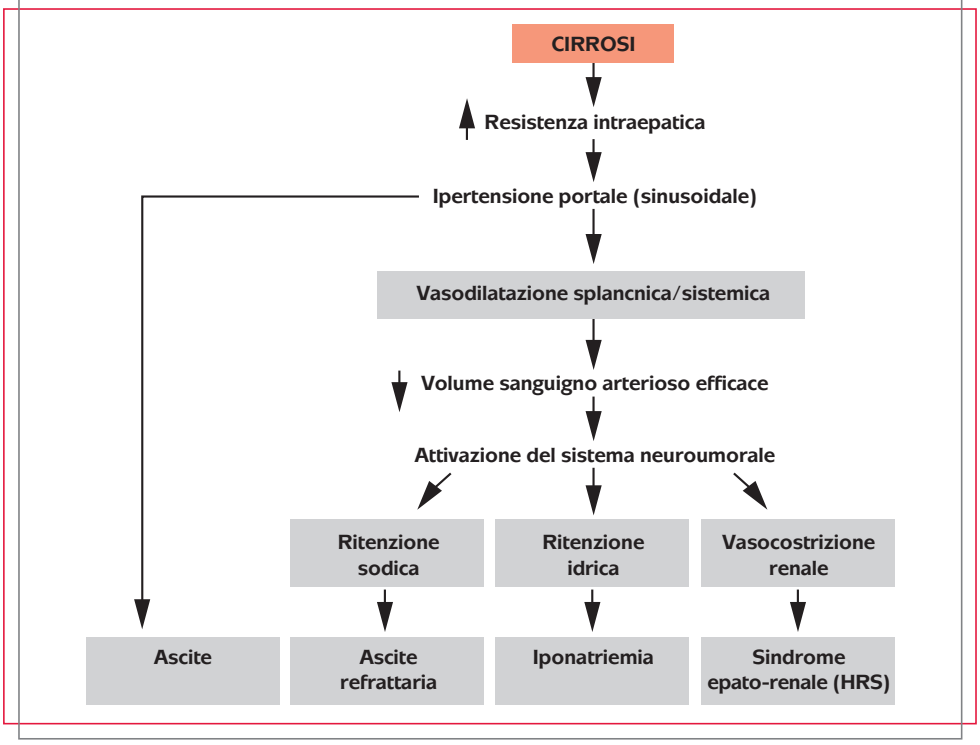
Trattamento della cirrosi avanzata

Silvano Fasolato
Clinica Medica 5, Policlinico Universitario, Padova

La storia naturale della cirrosi epatica è caratterizzata da una prima fase "asintomatica", chiamata cirrosi compensata, seguita da una seconda fase rapidamente progressiva, chiamata cirrosi scompensata, caratterizzata dallo sviluppo di complicanze, di cui le più frequenti sono il sanguinamento gastro-intestinale, ascite e sue complicanze (ascite refrattaria, iponatriemia, peritonite batterica spontanea (PBS), sindrome epato-renale (HRS), encefalopatia, ittero, sindrome epato-polmonare) (figura 1).
Lo sviluppo di un epatocarcinoma può accelerare il decorso della malattia ad ogni stadio, così come la recidiva delle complicanze suddette, le quali sono legate all'ipertensione portale, ritenzione idro-salina e/o alla disfunzione epatica. Importante, per il precario equilibrio clinico, è la prevenzione, il riconoscimento ed il trattamento precoce delle complicanze (1).
Il tempo di sopravvivenza mediano nei pazienti con cirrosi compensata è > 12 anni e si riduce a circa 2 anni nella fase scompensata (1).
Solo il trapianto di fegato fornisce una sopravvivenza a lungo termine.

Il sanguinamento gastro-intestinale e l'ascite, con le sue complicanze, caratterizzano la fase scompensata della cirrosi

Figura 1 Patogenesi dell'ascite e sue complicanze



Il trattamento dell'emorragia gastro-intestinale riconosce diversi *step*, dalla profilassi primaria alla gestione del sanguinamento acuto, delle emorragie refrattarie e del risanguinamento

Tabella 1 Trattamento emorragia gastro-intestinale da ipertensione portale

Indicazioni	Trattamento
Profilassi primaria	• β-bloccanti non cardioselettivi quali il propanololo 20 mg x 2/die aumentando la dose ogni 2-3 giorni fino a raggiungere una frequenza cardiaca di 55 bpm o una pressione sistolica > 90 mm Hg. In caso di controindicazioni ai β-bloccanti, legatura elastica delle varici. No scleroterapia. (2)
Sanguinamento acuto	• Associazione di farmaci vasoattivi con endoscopia una volta stabilizzato emodinamicamente il paziente, anche con plasma ricco di fattori labili della coagulazione. I farmaci maggiormente impiegati: glipressina in boli e.v. 2 mg/4 ore, o la somatostatina, per via e.v., bolo di infusione di 250 ug, seguita da infusione di 250 ug/ora. Nel caso di sanguinamento da varici gastriche: iniezione per via e.v. di polimeri di cianoacrilato. Sempre terapia antibiotica ad esempio norfloxacina (400 mg x 2/die per sette giorni), associata a terapia catartica, come profilassi PBS ed encefalopatia.
Emorragie refrattarie e risanguinamento	• Confezionamento di uno *shunt* intraepatico trans-giugulare (TIPS), o dove non fosse possibile, posizionamento di sonde gonfiabili, quali Sengstaken-Blakemore nel sanguinamento da varici esofagee o la sonda di Linton Nachlas nel sanguinamento da varici gastriche (3, 4). Richiede ulteriori accertamenti clinici la combinazione di β-bloccanti con isosorbide-5 mononitrato.

Nella tabella 1 sono raccolte le indicazioni per la profilassi primaria e la terapia del sanguinamento acuto e delle emorragie.
La maggior parte dei pazienti cirrotici che sviluppa un versamento ascitico, può essere trattato con restrizione sodica, idrica e con diuretici (tabella 2); tale trattamento è efficace nel 60-80% dei casi, che presentano una ascite moderata non complicata; l'ascite complicata è caratterizzata da una maggiore compromissione dell'emodinamica sistemica e quindi della perfusione renale; le situazioni cliniche che la definiscono sono peritonite batterica spontanea (PBS), insufficienza renale ed iponatriemia.
Nell'ascite di grado 3, o massiva, il trattamento sopraindicato va applicato dopo mobilizzazione completa del versamento con paracentesi. L'ascite di grado 1 è evidenziata solo ecograficamente.
L'iponatriemia è legata all'incapacità del rene di eliminare acqua libera ed è un frequente effetto collaterale della terapia diuretica. La Sindrome epato-renale (HRS) rappresenta l'estremo dello spettro di alterazioni che portano alla ritenzione di sodio e di acqua ed è secondaria ad una vasocostrizione secondaria ad una marcata riduzione del volume sanguigno arterioso efficace e dall'attivazione dei sistemi vasocostrittori renali, non responsiva alla sospensione della terapia diuretica ed all'espansione del volume plasmatico con albumina. La PBS è, infine, una severa complicanza comune nei pazienti cirrotici con ascite caratterizzata da infezioni del liquido ascitico, senza apparente sorgente intraddominale di infezione.
L'etiologia è sostenuta da batteri gram-negativi provenienti dalla flora intestinale, spe-

Tabella 2 **Trattamento delle principali complicanze dell'ascite**

Indicazione	Trattamento
Ascite: accumulo di un trasudato in cavità peritoneale. Due principali meccanismi patogenetici: ipertensione portale e ritenzione idro-salina.	• **Restrizione sodica:** 90 mEq/al giorno; solo nei pazienti con discreta ritenzione di sodio e con scarsa risposta ai diuretici; • **Restrizione idrica:** circa 1 Litro di liquidi/die, soprattutto in presenza di discreta iponatriemia ≤ 120 mmol/L; • **Diuretici:** antialdosteronici (fino a 400 mg/die) associati ai diuretici dell'ansa, fino a 160-180 mg/die (5, 6). L'uso combinato di spironolattone e furosemide provoca, secondo la nostra esperienza una minore incidenza di iperkaliemia e una più rapida rimozione del liquido ascitico, in pazienti con ascite non tesa ed in assenza di insufficienza renale, rispetto ad un trattamento sequenziale (7).
Ascite refrattaria: mancata risposta alla terapia massimale diuretica o intolleranza ai diuretici.	• **Paracentesi** evacuativa periodica con reinfusione di plasma *expanders* (destrano o poligelina per paracentesi ≤ 4 L) o di albumina umana (8 gr/L di ascite rimossa per ≥ 5L) al fine di evitare disfunzioni circolatorie, caratterizzate da una riduzione del volume sanguigno reale. La paracentesi dovrebbe essere evitata nei pazienti con coagulazione intravascolare disseminata.
Sindrome epato-renale: l'HRS di tipo I è caratterizzata da un'insufficienza renale rapidamente progressiva definita dal raddoppio delle concentrazioni di creatinina sierica ad un livello superiore a 2.5 mg/dl in meno di 2 settimane e non risposta all'espansione con albumina 1 gr/kg di peso corporeo/die al massimo di 100 g/die ed una proteinuria 24 ore inferiore a 500 mg/die o da una microematuria inferiore a 50 globuli rossi per campo microscopico. L'HRS di tipo 2 è un'insufficienza renale moderata (creatinina sierica di 1.5-2.5 mg/dl) con decorso lentamente progressivo ed è associata con ascite refrattaria.	• **Profilassi:** adeguata espansione del volume plasmatico dopo paracentesi, in corso di PBS (10) o altri processi infettivi; **Combinazione farmaci vasocostrittori + albumina:** HRS tipo I: terlipressina 0.5 →2 mg/4 h e.v per un massimo di 15 giorni + albumina 20-40 mg/die; bassa incidenza di effetti collaterali, ischemia miocardica, ischemia intestinale, edema polmonare; Midodrina + octreotide + albumina è risultato efficace in due studi di modesta numerosità campionaria (9): Octreotide s.c. 100 ug x 3/die →200 ug x 3/die; Midodrina 7.5 mg x 3/die →12.5 mg x 3/die per os, Albumina 20 a 40 g/die e.v; HRS tipo 2: farmaci vasocostrittori più albumina o TIPS.
Iponatriemia: l'iponatriemia è legata all'incapacità del rene di eliminare acqua libera.	• **Restrizione idrica:** in caso di iponatriemia grave o sintomatica (sodio serico < 125 mmol/L), sospensione terapia diuretica ed espansione del volume plasmatico, con soluzione fisiologica e/o albumina umana. Solo in caso di concentrazioni di sodio < 110 mmol/L che preludono a complicanze neurologiche, è indicata l'infusione di soluzioni saline ipertoniche.

Se la maggior parte dei pazienti cirrotici che sviluppa un versamento ascitico può essere trattato con restrizione sodica, idrica e con diuretici, l'ascite complicata è invece caratterizzata da una maggiore compromissione emodinamica

E' importante il riconoscimento e il trattamento di tutte le complicanze comuni nei pazienti cirrotici con ascite

Tabella 3 Trattamento della peritonite batterica spontanea

Indicazione	Trattamento
Peritonite batterica spontanea: infezioni del liquido ascitico, senza apparente sorgente intraddominale di infezione: PMN ≥ 250 uL. **Batteriascite:** coltura liquido ascitico positiva, con conta PMN < 250/uL.	• **Associazione albumina e antibiotici:** albumina 1.5 g/Kg di peso corporeo nel primo giorno, seguito da 1 gr/Kg di peso corporeo al terzo giorno (10). Le cefalosporine di terza generazione sono gli antibiotici di scelta come trattamento empirico iniziale per il loro largo spettro antibatterico, alta efficacia e sicurezza, ad esempio cefotaxin (2 g/8 - 12 ore). I Chinolonici (ofloxacin, ciprofloxacin), somministrati oralmente sono anch'essi efficaci e possono essere un'alternativa alle cefalosporine di terza generazione (10). • **Batteriascite:** trattamento non necessario, valutare quadro clinico.

cialmente E. Coli, ma negli ultimi anni i batteri gram positivi, particolarmente i cocchi gram-positivi, vengono isolati con sempre maggior frequenza, soprattutto nei pazienti ospedalizzati e in coloro che sono in profilassi primaria o secondaria per PBS con chinolonici. Nella tabella 3 vengono riportati indicazioni e modalità di trattamento della PBS.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. **D'Amico G, Garcia-Tsao G, Magliaro L.** *Journal of Hepatology 2006; 44:217-231.*
2. **Merkel C, Marin R, Angeli P.** *Gastroenterology 2004; 127:476-484.*
3. **Salerno F, Merli M, Riggio O.** *Hepatology 2004; 40:629-35.*
4. **D'Amico G, Luca A, Morabito A.** *Gastroenterology 2005; 129:1282-93.*
5. **Gatta A, Angeli P, Callegaro L.** *Hepatology 1991; 14:231-236.*
6. **Santos J, Planas R, Pardo A.** *Hepatology 2003; 39: 187-192.*
7. **Angeli P, Fasolato S, Mazza E.** *GUT 2010 Jan; 59 (1):98-104.*
8. **Fasolato S, Angeli P, Dall'Agnese L.** *Hepatology 2007; 45:223-224.*
9. **Angeli P, Volpin R, Gerundi G.** *Hepatology 1999; 29:1690-1697.*
10. **Sort P, Navasu M, Arroyo B.** *New England Journal of Medicine; 1999; 341: 403-9.*

ReAd files

Virus HCV, interferone e danno del Sistema Nervoso Centrale

Gloria Taliani
Clinica Malattie Infettive e Tropicali, Dipartimento di Medicina Clinica "Sapienza" Università di Roma

HCV e funzione cognitiva

Una parte significativa dei pazienti con infezione da virus C dell'epatite (HCV) riferisce sintomi di tipo depressivo di origine multifattoriale (figura 1) che conducono alla riduzione della qualità della vita (QoL). L'aspetto più interessante dell'infezione da HCV sta, però, nella presenza di disfunzioni cognitive quali riduzione dell'attenzione, della concentrazione e della memoria di lavoro. La natura della compromissione funzionale cognitiva resta in gran parte speculativa, tuttavia le sue caratteristiche fanno supporre un effetto diretto del virus sulle strutture sottocorticali e fronto-striate *(nota A)*.

L'ipotesi che il danno neurologico sia virus-indotto è basata su alcune evidenze. La prima è che nei pazienti HCV-positivi si osserva la presenza di intermedi replicativi di HCV (filamento negativo di RNA) nel tessuto cerebrale esaminato autopticamente, che fanno supporre l'esistenza di una infezione attiva delle cellule della microglia. Queste cellule tipicamente derivano da precursori midollari della linea monocitaria, i quali si comporterebbero da "cavali di Troia" in grado di trasportare il virus nel sistema nervoso centrale (SNC) (1). La seconda evidenza del nesso causale tra virus e danno sta nella recente dimostrazione di un aumentato rapporto colina/creatina nei gangli della base e nella materia bianca, alla quale si associa un'alterata neurotrasmissione dopaminergica a livello dei nuclei della base, senza perdita neuronale (2) *(nota B)* (figura 2).

Le caratteristiche delle disfunzioni cognitive nei pazienti HCV-infetti fanno ipotizzare un effetto diretto del virus a livello del SNC

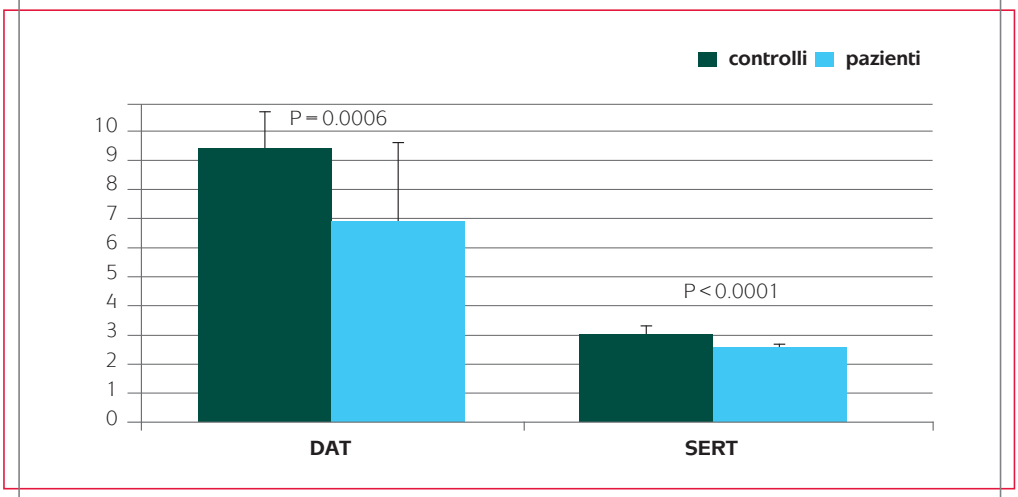
All'effetto diretto del virus, nei pazienti che ricevono il trattamento antivirale, va aggiunto l'effetto prodotto dalla terapia standard, rappresentata da interferone (IFN) (figura 3 e 4) e ribavirina (RBV). Infatti, l'IFN provoca il rilascio di citochine immunitarie capaci di influenzare il funzionamento del cervello e, dunque, il comportamento. Le modificazioni del comportamento IFN-indotte sono simili al quadro depressivo prodotto dall'infezione e includono umore depresso, anedonia, rallentamento psicomotorio, disturbi cognitivi, irritabilità/ansia, anoressia, disturbi del sonno e aumentata sensibilità verso gli stimoli dolorosi.

Figura 1 Fattori che concorrono a determinare sintomi depressivi in corso di infezione da HCV

Nota A: L'infezione da HCV è capace di ridurre memoria, concentrazione e capacità cognitive.

Nota B: L'RNA virale e i suoi intermedi replicativi sono dimostrabili nelle cellule del SNC. E nei nuclei della base la neurotrasmissione dopaminergica è alterata.

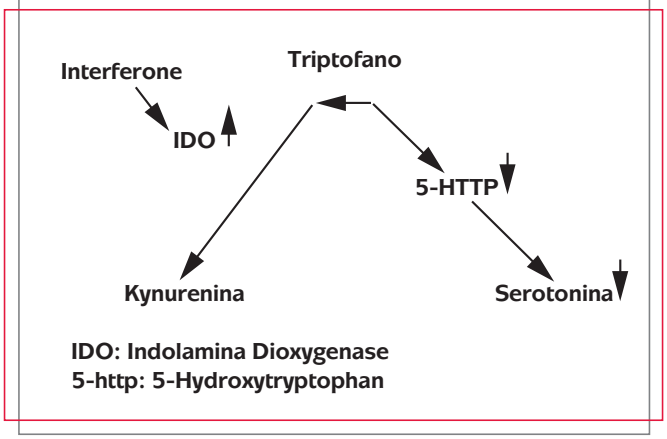
Figura 2 **Entità del legame recettoriale sul SNC dei trasportatori della Dopamina (DAT) e della Serotonina (SERT) in pazienti con infezione cronica da HCV e controlli non infetti**



da Weissenborn K, Gut 2006

Nei pazienti con infezione da HCV la neurotrasmissione dopaminergica e serotoninergica è alterata rispetto ai controlli non infetti

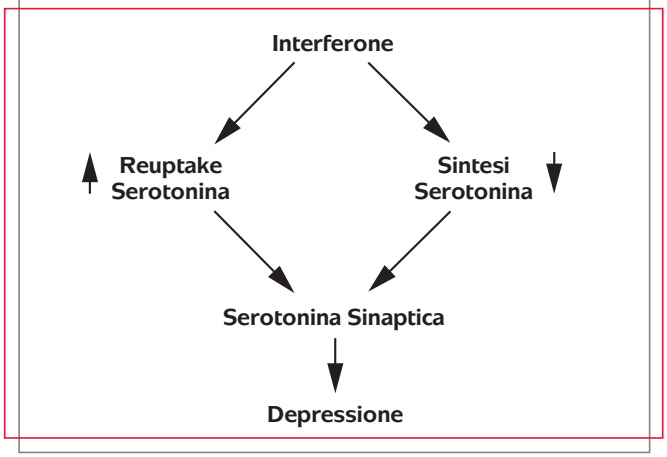
Figura 3 **Effetto dell'IFN sul metabolismo del triptofano e sulla produzione di serotonina o kynurenina**



I meccanismi postulati per spiegare le alterazioni indotte dalla terapia sono molteplici e coinvolgono le stesse aree funzionali sulle quali interviene il virus. In pazienti trattati con alte dosi di IFN per la terapia del melanoma, la presenza di stanchezza correla con un aumento del metabolismo del glucosio nei nuclei della base, incluso il *putamen* e il nucleo *accumbens* (3) *(nota C)*. Del resto, nel cervello del topo l'IFN-alfa riduce la concentrazione di dopamina e deprime l'attività motoria, mentre nell'uomo trattato con alte dosi di IFN si osservano sintomi di tipo simil-parkinsoniano, controllabili con la somministrazione di levodopa, intermedio di sintesi della dopamina. Inoltre, l'IFN sembra in grado di modificare l'attivazione della corteccia anteriore e aumentare il lavoro mentale necessario per mantenere un livello di *performance* adeguato (4), e anche di influire su altre strutture cerebrali. I lobi frontali mostrano un rallentamento delle onde e il metabolismo del glucosio della corteccia prefrontale appare ridotto. Ma anche al dosaggio impiegato nel trattamento dell'epatite C si osserva un rallentamento delle funzioni esecutive e dei processi cognitivi.

Nota C: La terapia con IFN entra in modo diretto nel metabolismo cerebrale e anche dei neurotrasmettitori, contribuendo all'induzione di sindrome depressiva nel paziente con infezione da HCV.

Figura 4 **Effetto dell'IFN sul metabolismo della serotonina a livello sinaptico**



Complessivamente, studi recenti hanno indicato che la funzione alterata dei gangli della base e di altre regioni cerebrali può contribuire alle modificazioni neuropsicologiche e comportamentali osservate nel corso della terapia con IFN. In particolare, rispetto a soggetti di controllo, i pazienti in trattamento con IFN/ribavirina presentano una riduzione della velocità di trasmissione neuronale motoria che si associa a sua volta con una maggiore probabilità di disturbi di tipo depressivo IFN-correlati. In particolare, la riduzione della velocità di trasmissione motoria correla con l'affaticamento, la riduzione dell'attività fisica e della motivazione. E sono proprio i pazienti che sviluppano depressione nel corso del trattamento a manifestare i sintomi più intensi di affaticabilità e rallentamento (5). Esiste, tuttavia, una variabilità individuale nella suscettibilità all'IFN che è dovuta alla variabilità genetica. E' stato recentemente dimostrato che il polimorfismo dell'allele A-308G di TNF-α è associato ad un grado diverso di aggressività e astenia nel paziente con epatite C in trattamento interferonico (6). Questa osservazione è molto interessante per le sue implicazioni per i pazienti che devono essere trattati, ma anche perché estende la nostra comprensione della vulnerabilità ed estende all'ambito neurologico la nozione che la variabilità genetica è un determinante fondamentale della variabilità di risposta alla terapia interferonica, come già indicato dalla rilevanza del polimorfismo dell'IL-28 (7).

Le alterazioni di alcune regioni cerebrali contribuiscono ai disturbi neuropsicologici comportamentali nei pazienti trattati

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. **Radkowski M, Wilkinson J, et al.** Search for hepatitis C virus negative-strand RNA sequences and analysis of viral sequences in the central nervous system: evidence of replication. *J Virol 2002; 76:600-608.*
2. **Forton DM, Allsop JM, et al.** A review of cognitive impairment and cerebral metabolite abnormalities in patients with hepatitis C infection. *AIDS. 2005 Oct; 19 Suppl 3: S53-63. Review.*
3. **Capuron L, Pagnoni G, et al.** Basal ganglia hypermetabolism and symptoms of fatigue during interferon-alpha therapy. *Neuropsychopharmacology. 2007 Nov; 32(11):2384-92. Epub 2007 Feb 2.*
4. **Capuron L, Pagnoni G, et al.** Anterior cingulate activation and error processing during interferon-alpha treatment. *Biol Psychiatry. 2005 Aug 1;58(3):190-6.*
5. **Majer M, Welberg LA, et al.** IFN-alpha-induced motor slowing is associated with increased depression and fatigue in patients with chronic hepatitis C. Brain Behav Immun. *2008 Aug; 22(6):870-80. Epub 2008 Feb 6.*
6. **Lotrich FE, Ferrell RE, et al.** Labile Anger During Interferon Alfa Treatment is Associated With a Polymorphism in Tumor Necrosis Factor. *Clin Neuropharm, 2010; 33:191-197.*
7. **Ge D, Fellay J, Thompson AJ, et al.** Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature 2009; 461:399-401.*

Antonella Foschi
Dipartimento di Scienze Cliniche, Sezione di Malattie Infettive e Immunopatologia Ospedale "L. Sacco", Università di Milano

Tumore di Buschke-Loewenstein come manifestazione di una sindrome da immunoricostituzione

La paziente ha una grave immunodepressione e presenta tb polmonare, miopericardite tubercolare e condilomatosi anale con infezione da HPV (genotipi multipli)

Nel giugno 2009 una donna di 21 anni, di nazionalità ivoriana, in Italia dal 2007, seguita per infezione da HIV-1 e nota per tubercolosi miliare polmonare e miopericardite tubercolare, si presentava alla nostra osservazione per comparsa di una voluminosa massa a livello della regione ano-genitale.

Storia clinica iniziale

Nel gennaio 2009 la paziente era stata ricoverata presso la nostra Divisione per iperpiressia, dispnea e decadimento delle condizioni generali. In occasione del ricovero veniva diagnosticata l'infezione da HIV-1. In anamnesi patologica remota non si rilevavano patologie significative ed i parametri immunovirologici alla presentazione risultavano essere: linfociti T-CD4 46 cell/mmc, HIV-RNA 214.607 copie/ml. La paziente veniva dimessa nel marzo 2009 con diagnosi di tubercolosi miliare polmonare, miopericardite tubercolare e condilomatosi ano-genitale. Dal 29 gennaio la paziente era stata posta in chemioprofilassi primaria per PJP ed in trattamento antitubercolare (proseguito fino a un totale di 12 mesi). Dal 10 febbraio era stata introdotta la HAART con tenofovir, emtricitabina ed efavirenz. Per il riscontro di condilomatosi ano-genitale, durante la degenza la paziente aveva effettuato: valutazione ginecologica con biopsia vulvare (istologia compatibile con condiloma acuminato), colposcopia (CIN I), e tampone cervicale (multipli genotipi di HPV: 11, 16, 35, 53, 58, 73, 74). Date le modeste dimensioni delle lesioni veniva posta indicazione a monitoraggio clinico ed eventuale asportazione chirurgica in regime ambulatoriale. Nei mesi successivi si assisteva a graduale miglioramento delle condizioni cliniche della paziente, che, nel giugno 2009 aveva raggiunto un buon recupero immuno-virologico (CD4 146 cell/mmc e HIV-RNA < 50 copie/ml).

Storia attuale

Il 26 giugno 2009 la paziente si presentava presso i nostri ambulatori per la comparsa, da 4 giorni, di una tumefazione intensamente dolente a livello della regione ano-genitale. All'esame obiettivo si rilevava importante aumento del volume e del numero delle note lesioni condilomatose, con aspetto "a cavolfiore" (figura 1); i restanti reperti obiettivi apparivano nella norma. Nel sospetto di una condilomatosi gigante e per escludere una trasformazione maligna delle lesioni la paziente veniva ricoverata presso la nostra Divisione. Una TC *total body* con mezzo di contrasto escludeva una possibile invasione di malattia a livello viscerale e la presenza di secondarismi. Veniva impostata terapia antalgica con oppiacei e terapia antibiotica con piperacillina/tazobactam e amikacina per 12 giorni per sovrainfezione da Pseudomonas aeruginosa. Si procedeva quindi a rimozione chirurgica del 70% delle lesioni anali: l'esame istologico confermava la natura benigna della tumefazione (displasia epiteliale di basso grado AIN-1). Veniva pertanto posta diagnosi di tumore di Buschke-Loewenstein. A livello vulvare, nel tentativo di ridurre il volume delle lesioni condilomatose ed evitare un intervento troppo demo-

litivo si effettuavano applicazioni di imiquimod, senza ottenere risposta clinica. Nel settembre 2009 la paziente veniva sottoposta ad intervento di LEEP (Loop Electrosurgical Excisional Procedure) per displasia cervicale e vaporizzazione di condilomatosi gigante della vulva. Nell'ottobre 2009, in concomitanza con un ulteriore miglioramento immunovirologico (CD4+ 174 cell/µl, HIV-RNA < 50 cp/ml), si verificava una recidiva di condilomatosi gigante ano-genitale. Dopo essere stata esclusa l'utilità della terapia fotodinamica, nel febbraio 2010 la paziente veniva sottoposta ad asportazione radicale di tutte le lesioni ano-vulvari. Ai *follow-up* clinici di marzo, maggio (figure 2 e 3) e luglio 2010 non si sono osservate recidive. Attualmente la paziente si presenta in buone condizioni cliniche e prosegue la HAART (al mese di luglio 2010: CD4 217 cell/mmc, HIV-RNA < 37 copie/ml).

Figura 1 Aspetto delle lesioni nella regione perianale nel giugno 2009

In concomitanza con il buon recupero immunovirologico la condilomatosi ano-genitale progredisce a tumore di Buschke-Loewenstein

Dati di letteratura e conclusioni

Il condiloma gigante (BLT) è una lesione rara, istologicamente benigna di tipo verrucoso della regione ano-genitale, caratterizzato da crescita lenta e da invasione dei tessuti circostanti con effetto destruente; va incontro a trasformazione maligna nel 30-56% dei casi ed ha un'elevato tasso di recidiva. Il BLT è descritto prevalentemente in soggetti al di sotto dei 50 anni, con deficit dell'immunità cellulo-mediata (infezione da HIV, immunosoppressione iatrogena, diabete mellito, neoplasie), in gravidanza e negli alcolisti. È stata descritta un'associazione con i genotipi 6 e 11 di HPV e occasionalmente con i genotipi 16, 18 e 54. Il trattamento di scelta per il BLT è l'asportazione chirurgica radicale; la terapia medica risulta ad oggi poco efficace (1, 2, 3). Dal punto di vista patogenetico, esistono interazioni complesse tra HIV, HPV e la risposta immunitaria locale a livello mucoso, che portano ad uno scarso controllo dell'infezione papillomatosa.

Figura 2 Aspetto delle lesioni vulvari a maggio 2010

Questi dati sostengono ipotesi di una reazione del sistema immunitario della paziente nei confronti di HPV

Figura 3 **Aspetto delle lesioni nella regione perianale a maggio 2010**

Riguardo l'effetto della HAART sul decorso clinico della condilomatosi, in letteratura sono riportati pochi studi e controversi.
Alcuni sostengono che l'introduzione della HAART e la conseguente soppressione della carica virale di HIV porti ad un miglioramento clinico per riduzione della replicazione di HPV a livello mucoso. In altri studi invece, la HAART ha dimostrato avere un impatto minimo sull'evoluzione delle lesioni HPV correlate (3, 4). Ad oggi è stato segnalato un solo caso di sindrome da immunoricostituzione (IRIS) HPV-associata: nel 2004 Moussa ha descritto il caso di un paziente HIV-sieropositivo gravemente immunodepresso, affetto da condilomatosi anale, che, contestualmente ad un buon recupero immuno-virologico a 2 mesi dall'inizio della HAART, aveva sviluppato una condilomatosi gigante (2). Il termine IRIS viene usato per descrivere il peggioramento paradosso o la manifestazione di infezioni o tumori latenti come conseguenza di un'esagerata attivazione del sistema immunitario dopo l'inizio di una HAART (2, 5). Nel caso da noi descritto, la grave immunodepressione all'esordio, la condilomatosi ano-genitale preesistente e la rapida progressione di quest'ultima fino ad assumere l'aspetto clinico-istologico di un tumore di Busckhe-Loewenstein in concomitanza con il buon recupero immuno-virologico dopo l'introduzione della HAART, sono tutti dati che fanno propendere per una reazione paradossa del sistema immunitario della paziente contro HPV nel contesto di una sindrome da immunoricostituzione.

RINGRAZIAMENTI: ringrazio i colleghi dell'Istituto di Scienze Dermatologiche, Centro MTS dell'Ospedale Maggiore Policlinico di Milano e i colleghi della Sezione di Malattie Infettive e Immunopatologia del Dipartimento di Scienze Cliniche Ospedale "L. Sacco" dell'Università di Milano per la collaborazione fornita.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. **Talwar A, Puri N, Singh M.** Giant condyloma acuminatum of Buschke and Loewenstein: successful surgical treatment. *Int J STD AIDS 2010; 21:446-448.*
2. **Moussa R, Stephenson I, Fisk P, Dhar J, Nicholson K, Wiselka M, Buschke.** Loewenstein lesion: another possible manifestation of immune restoration inflammatory syndrome? *AIDS 2004;18:1221-1223.*
3. **Mudrikova T, Jaspers C, Ellerbroek P, Hoepelman A.** HPV-related anogenital disease and HIV infection: not always "ordinary" condylomata acuminata. *The Netherlands J Med 2008; 66: 98-102.*
4. **Gormley R, Kovarik C.** Dermatologic Manifestations of HPV in HIV-Infected Individuals. *Curr HIV/AIDS Rep 2009; 6:130-138.*
5. **Müller M, Wandel S, Colebunders R, Attia S, Furrer H, Egger M.** Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients starting antiretroviral therapy for HIV infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis 2010; 10: 251-61.*

Il commento

A cura della dottoressa **Annalisa Ridolfo**, III° Divisione di Malattie Infettive e Tropicali, AO L.Sacco, Milano

I pazienti con infezione da HIV hanno un'alta prevalenza di patologie HPV-correlate delle mucose ano-genitali, con un aumento del rischio relativo di sviluppare carcinomi della cervice uterina e anali che è rispettivamente di cinque e da 7 a 60 volte maggiore di quello atteso nella popolazione generale.

A differenza di quanto osservato per altre patologie virus-correlate, l'introduzione della HAART non sembra aver ridotto l'incidenza delle lesioni precancerose e delle neoplasie delle mucose ano-genitali; al contrario, si è registrato un significativo aumento di lesioni displastiche e carcinomi anali HPV-correlati nei pazienti omosessuali HIV-positivi.

Casi di progressione clinica di lesioni cutanee e mucose HPV-correlate sono stati osservati in corso di immunoricostituzione in pazienti in trattamento con HAART. Tra questi, analogamente a quanto riportato da Foschi A., casi di tumore di Busckhe-Loewenstein comparso su pregresse lesioni condilomatose. Benché rara, questa patologia riveste un particolare interesse per i problemi che le caratteristiche biologiche della lesione sollevano in merito alla scelta di strategie di follow-up clinico e virologico adeguate alla valutazione del rischio neoplastico.

Da un punto di vista clinico, infatti, la dimensione stessa delle lesioni è il principale ostacolo all'attendibilità diagnostica delle procedure di screening citologico e bioptico che possono dare risultati falsamente negativi, mentre l'eventuale presenza/assenza di focolai di degenerazione neoplastica può essere dimostrata istologicamente con certezza solo dopo un esame dell'intera lesione asportata chirurgicamente.

Da un punto di vista virologico, inoltre, la valutazione dei genotipi di HPV sembra essere di limitato valore predittivo perché nelle lesioni della mucosa ano-genitale dei pazienti HIV-positivi spesso coesistono virus a basso (genotipi 6 e 11, tipici del tumore di Busckhe-Loewenstein) e alto (genotipi 16 e 18) potere oncogeno. D'altra parte, una degenerazione maligna del tumore, che nei pazienti HIV-positivi può avere un decorso clinico accelerato, è stata osservata anche in presenza dei soli genotipi a bassa oncogenicità.

L'associazione tra immunoricostituzione e comparsa di tumore di Busckhe-Loewenstein ha fatto si che quest'ultima venisse interpretata come un effetto paradosso dell'HAART e fosse inquadrata come IRIS. Occorre tuttavia sottolineare come, al momento, manchi una qualsiasi evidenza che una componente infiammatoria sia implicata nella patogenesi del tumore di Busckhe-Loewenstein che, anche in corso di immunoricostituzione, rimane una patologia proliferativa epiteliale HPV-correlata ed è espressione del più generale problema della persistenza dell'infezione da HPV nei pazienti in trattamento con HAART.

Mancano ad oggi evidenze sul coinvolgimento della componente infiammatoria nella patogenesi di questa forma tumorale

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. **Meys R, Gotch FM, Bunker CB.** Human papillomavirus in the era of highly active antiretroviral therapy for human immunodeficiency virus: an immune reconstitution-associated disease? *Br J Dermatol. 2010;162:6-11.*

Update dal laboratorio HIV

Questo *Update* è dedicato all'approfondimento della diagnosi dei disturbi neurocognitivi mediante utilizzo di test neuropsicologici, a cura del dottor **L. Meroni**, e all'utilizzo di biomarcatori liquorali di infezione da HIV nel Sistema Nervoso Centrale, a cura della dottoressa **P. Cinque**, di Milano.

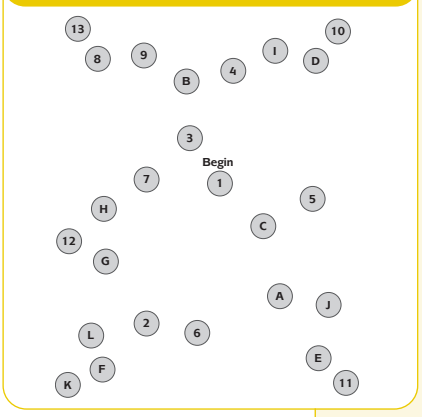
I TEST NEUROPSICOLOGICI

Presentiamo una serie di test neuropsicologici, utili per la diagnosi del deficit neurocognitivo, suddivisi per aree cognitive indagate.

Funzioni esecutive e di controllo

Trail Making Test A: viene richiesto al soggetto di unire con dei segmenti tracciati a penna una sequenza di numeri cerchiati, seguendo un ordine crescente. La velocità di esecuzione è una variabile fondamentale (figura 1).

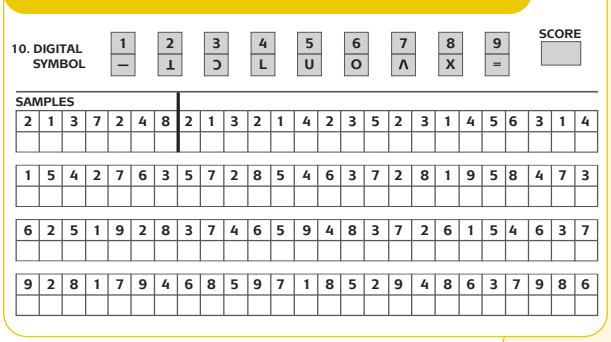
Figura 1: Trail Making Test A



Digit span forward (ripetizione diretta): il test è utilizzato nelle batterie Wechsler: consiste di coppie di sequenze di numeri. L'esaminatore legge la sequenza numerica (un numero al secondo). Quando la sequenza è ripetuta correttamente dal soggetto, l'esaminatore legge la sequenza successiva che è più lunga di un numero rispetto alla precedente. Il test continua fino a quando il soggetto fallisce la ripetizione di una sequenza oppure termina quando viene ripetuta l'ultima sequenza composta da nove numeri.

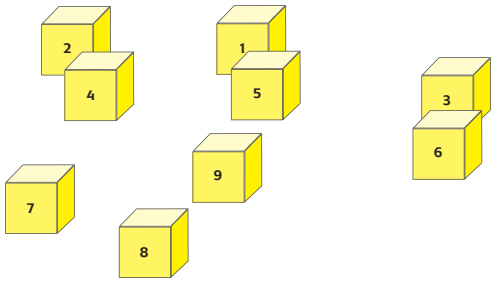
Digit (substitution) symbol: il test consiste in una sequenza di coppie numeri-simboli. Il soggetto deve trascrivere negli appositi spazi il simbolo corrispondente al numero appaiato. La velocità di esecuzione è una variabile fondamentale (figura 2).

Figura 2: Digit (substitution) symbol



Test dei cubi (Corsi): lo stimolo è costituito da una tavoletta di legno di cm 32 x 25 in cui sono incollati 9 cubetti di 45 mm di lato, disposti in modo asimmetrico. I cubetti sono numerati dal lato rivolto verso l'esaminatore, non da quello rivolto verso il soggetto. Il somministratore è seduto di fronte al soggetto e tocca con l'indice i cubetti in una sequenza standard di lunghezza crescente (da due a dieci cubetti), al ritmo di un cubetto ogni 2 secondi, tornando ogni volta con l'indice sul tavolo alla fine di ogni toccata. Appena terminata la dimostrazione della sequenza, l'esaminatore chiede al soggetto di riprodurla toccando i cubetti nello stesso ordine. Vengono presentate tre sequenze per ogni serie. Se il

Figura 3: Test dei cubi



Flessibilità cognitiva

soggetto riproduce correttamente almeno due sequenze su tre, si passa ad esaminare la serie successiva. Il numero di cubetti relativo alla serie più lunga, per la quale sono state riprodotte correttamente almeno due sequenze, costituisce il punteggio del test che rappresenta lo *span* di memoria spaziale di quel soggetto (figura 3).

Trail Making Test B: il principio è lo stesso della prova A, con la differenza che in questo caso il soggetto deve alternare lo stimolo numerico a quello alfabetico, sempre seguendo l'ordine. Anche in questo caso la velocità di esecuzione è una variabile fondamentale (figura 1).

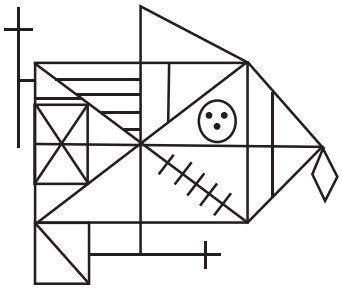
Test di Stroop (interferenza colori parole): si articola in tre subtest: leggere una lista di nomi di colori, dire il nome dei colori che presentano alcune macchie di colore, dire il nome del colore in cui sono stampate alcune denominazioni di colore (per esempio: se c'è la parola "giallo" scritta in verde, bisogna dire "verde").
Il test si basa su un effetto descritto da Stroop oltre cinquant'anni fa: dire il nome di una macchia di colore richiede più tempo che leggere una denominazione di colore, e dire il nome del colore è molto difficile se il colore in questione viene usato per scrivere il nome di un altro colore (figura 4).

Figura 4: Test di Stroop (interferenza colori parole)

Digit span backward (ripetizione inversa): analogo al *digit span forward*, ma al soggetto viene chiesto di ripetere al contrario le sequenze di numeri somministrate dall'esecutore.

Fluenza verbale (categorie fonemiche): viene chiesto al soggetto di elencare tutte le parole che gli vengono in mente e che iniziano con una determinata lettera. Sono validi nomi di cose, verbi, aggettivi, avverbi. Non sono validi i nomi propri di persona, i nomi di città e derivati (nel test di fluenza verbale per categorie semantiche il soggetto deve elencare tutte le parole che appartengano ad una determinata categoria).

Figura 5: Test della figura complessa di Rey (rievocazione)



Memoria e apprendimento

Test della lista di parole di Rey: viene letta al soggetto per tre volte, una lista di dieci parole bisillabiche; al termine della terza lettura, il soggetto viene impegnato per 35 secondi in un compito aritmetico semplice, dopo di che gli si chiede di rievocare le parole della lista, in qualsiasi ordine, entro un limite di tempo dato; la procedura viene ripetuta tre volte, ogni volta con una lista di parole diverse (in tutto si somministrano tre liste di dieci parole ciascuna).

Test della figura complessa di Rey (rievocazione): 10 minuti dopo la copia della figura, tempo che verrà occupato da altri test non interferenti (i.e. non visuo-spaziali), viene chiesto al soggetto di riprodurre a memoria la figura complessa (figura 5).

Test di memoria di prosa (ripetizione immediata e differita): l'esaminatore dice al soggetto: "Ora le leggerò un raccontino; non appena avrò finito mi ripeta tutto ciò che ricorda". L'esaminatore legge il raccontino e chiede al soggetto di ripeterlo, senza fornire al soggetto alcun suggerimento (rievocazione immediata). L'esaminatore trascrive per esteso tutto ciò che il soggetto rievoca. Dopo la rievocazione, l'esaminatore legge il raccontino per una seconda volta. Successivamente il soggetto viene occupato per 10 min. con attività interferente non verbale, poi ha luogo la seconda ripetizione (rievocazione differita).

Abilità fini motorie (velocità di esecuzione)

Grooved pegboard test (mano dominante e mano non dominante): in questo test i pazienti ruotano pioli spigolosi per adattarli e inserirli in aperture variamente angolate.

Devono essere riempite il più rapidamente possibile 25 aperture, ordinate in file di cinque, mentre l'esaminatore registra il tempo di completamento e il numero di pioli tralasciati. Ciascuna mano viene testata separatamente (figura 6).

Figura 6: Grooved pegboard test (mano dominante e mano non dominante)

Abilità visuo-spaziali e costruttive

Test della figura complessa di Rey (copia): il soggetto copia la figura 5.

Test dell'orologio: al soggetto viene presentato un foglio con un cerchio già disegnato e gli si dice di inserire le ore come se quel cerchio fosse, per l'appunto, un orologio. Al termine dell'inserimento delle ore, all'esaminato verrà chiesto di inserire due lancette (ore e minuti) indicanti un determinato orario.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
- http://www.neuropsicologia.it

a cura di **Luca Meroni**,
Clinica Malattie Infettive, Azienda Ospedaliera Universitaria Luigi Sacco, Milano

Biomarcatori liquorali di infezione da HIV del SNC

Tabella Potenziali biomarcatori liquorali di infezione da HIV del SNC

1. Marcatori virologici
■ HIV-1 RNA
■ Sequenziamento persistenza ai farmaci
■ Sequenziamento per compartimentalizzazione
2. Marcatori di risposta dell'ospite
■ Marcatori di infiammazione
■ Cellule mononucleate
■ Citochine e chemochine ■ Tumor Necrosis Factor-α ■ Monocyte Chemotactic Protein-1 (MCP-1)/CCL2 ■ Interferon-γ inducible Protein-10 (IL-10)/CXCL10 ■ Macrophage Inflammatory Protein-α (MIP1-α)/CCL3, MIP1-α/CCL4, ■ RANTES/CCL5 ■ Fractalkine/CX3CL1
■ Neopterina ■ Beta-2 Microglobulina
■ Proteasi ■ Metalloproteasi di Matrice ■ Urokinase Plasminogen Activator (uPA) e recettore solubile (sUPAr)
■ Molecole neurotossiche ■ Acido chinolinico e triptofano ■ Glutammato ■ Ossido Nitrico (NO)
■ Marcatori di Apoptosi ■ Fas e Fas-Ligand
3. Marcatori di danno neuronale
■ Catena Leggera di proteina del neurofilamento (NFL)
■ Proteina Tau
■ Precursore della Proteina Amiloide Solubile (sAPP) α/β
■ Proteina 14-3-3

La **tabella** mostra un elenco di marcatori liquorali che sono stati valutati per il loro potenziale diagnostico e predittivo dell'infezione da HIV del SNC, e/o per approfondire i meccanismi di danno al SNC indotto da HIV. Non esiste un singolo marcatore sufficientemente sensibile e specifico da utilizzare a scopo diagnostico o predittivo, ma vi sono dati a favore dell'utilizzo di alcuni marcatori in combinazione. Nell'ambito di studi di ricerca può essere utile valutare contemporaneamente il livello di replicazione virale ed il grado di immunoattivazione e di danno neuronale, utilizzando a questo scopo la determinazione quantitativa di HIV-1 RNA, e, per esempio, la misurazione delle concentrazioni di neopterina (o CCL2) e di NFL.

Nell'ambito clinico, la determinazione di HIV-1 RNA e il test genotipico per la valutazione di farmacoresistenza possono essere utilizzati in pazienti con sintomi neurologici e/o cognitivi. Vi sono diversi esempi, nell'esperienza clinica e in letteratura, di alterazioni neurocognitive associate alla presenza di replicazione intratecale di HIV e farmacoresistenza, che miglioravano o si risolvevano, sia clinicamente che virologicamente, in seguito all'ottimizzazione della terapia antiretrovirale.

Dal punto di vista pratico, la misurazione dei livelli di HIV-1 RNA nel *liquor* viene effettuata utilizzando gli stessi volumi di campione e le stesse procedure utilizzate per l'analisi del plasma. E' stato osservato che i test per la quantificazione di HIV-1 RNA sono "standardizzati" per l'esame del plasma, ma non del *liquor*. Va precisato, a questo proposito, che questo approccio è stato ampiamente utilizzato nell'ambito di ricerca o di studi clinici e che è ben nota la distribuzione dei valori di HIV-1 RNA liquorale nei diversi gruppi di pazienti, con o senza sintomi neurocognitivi e in presenza o assenza di terapia. Tecnicamente, inoltre, l'applicazione di queste metodiche all'analisi del *liquor* fornisce risultati con caratteristiche di riproducibilità e di sensibilità analitica equivalenti a quelli ottenuti su plasma.
Una potenziale limitazione all'analisi del *liquor* per HIV-1 RNA può essere rappresentata dall'uso di alcune metodiche quantitative "ultrasensibili" che spesso richiedono, per abbassare la soglia di sensibilità, l'analisi di ampi volumi (anche alcuni ml) di materiale.

a cura di **Paola Cinque**,
Divisione di Malattie Infettive, IRCCS San Raffaele, Milano

Boston, 29 ottobre - 2 novembre 2010

AASLD American Association for the Study of Liver Diseases

The Liver Meeting 2010

Massimo Puoti S.C. Malattie Infettive, Azienda Ospedaliera Ospedale Niguarda Cà Granda Milano

Gli studi di fase III su boceprevir e telaprevir confermano le SVR già osservate e suggeriscono gli schemi di *responded guided therapy*

Dati sui nuovi farmaci anti HCV: inibitori della proteasi

Tra gli argomenti principali del principale convegno statunitense dedicato alla gestione delle epatopatie, sono stati presentati i dati degli studi di fase III su boceprevir e telaprevir (Sherman, Abs LB2; Jacobson, Abs 211; Poordad, Abs LB4; Bacon, Abs 216), che hanno sostanzialmente confermato le percentuali di risposta sostenuta osservate negli studi di fase II (rispettivamente pari al 67-68% e al 72-75% nei soggeti caucasici) ed hanno suggerito gli schemi di *response guided therapy* che verranno presumibilmente indicati in fase di registrazione. L'andamento della viremia durante il trattamento sembra essere anche il fattore più importante nel predire la risposta sostenuta (SVR) e, quindi, la mancata selezione di ceppi virali resistenti che persistano anche dopo la fine della terapia. Sono stati presentati anche i dati sulla persistenza della resistenza a telaprevir, che è pari all'11% dopo 2 anni. Al centro della discussione anche i dati di tollerabilità ed efficacia a 4 settimane di alcuni inibitori della proteasi di "seconda generazione", somministrati in combinazione con interferone peghilato e ribavirina, che ne hanno confermato la più elevata potenza (con percentuali di negativizzazione della viremia a 4 e 12 settimane superiori all'80%) e la più favorevole farmacocinetica che consente solo 1 o 2 somministrazioni giornaliere (Fried, Abs LB-5; Manns, Abs 82; Terrault, Abs 32). Purtroppo tutti presentano resistenza crociata, ad eccezione del MK-5172, un farmaco ancora in fase I (Petry, Abs 807) (tabella 1).

Inibitori della polimerasi e di NS5A

Sono stati presentati dati ancora preliminari, anche se interessanti, sull'effetto di questi farmaci in combinazione con interferone peghilato e ribavirina o in *cocktails* senza ribavirina e/o interferone (Le Pogam, Abs 799; Lawitz, Abs 31; Lok, Abs LB-8; Zeuzem, Abs LB-1; Jensen, Abs 81). I risultati di questi studi sembrano suggerire che la ribavirina difficilmente potrà essere abbandonata e che la combinazione ideale di farmaci ad azione diretta sembra essere quella di uno o più inibitori nucleosidici della polimerasi e/o di NS5A e di un inibitore della proteasi.

Interferone peghilato lambda

Nei dati preliminari (Muir, Abs 821; Muir, Abs 1591) dopo 4 e 12 settimane di terapia con i dosaggi più elevati in combinazione con ribavirina si è rilevata una percentuale di negativizzazione della viremia, elevata (80-100%) e significativamente superiore rispetto all'inteferone peghilato alfa 2a. I genotipi 1 e 4 si sono dimostrati meno sensibili rispetto ai genotipi 2 e 3 anche nei confronti dell'interferone peghilato lambda. In compenso i pazienti con assetto genetico meno favorevole per la risposta alla terapia con interferone peghilato alfa hanno dimostrato una migliore sensibilità all'interferone peghilato lambda, che ha determinato una minore incidenza di anemia e neutropenia.

Tabella 1 Nuovi farmaci anti HCV: dati di efficacia degli inibitori della proteasi in combinazione con Interferoni peghilati e ribavirina somministrati fin dall'inizio in combinazione con il nuovo farmaco o 4 settimane dopo l'addizione del nuovo farmaco (fase di *lead in*).

In blu i dati sui soggetti già trattati in precedenza con PEGIFN e Ribavirina stratificati sulla base della risposta al primo ciclo di terapia

Nome del farmaco e dello studio	N. somministrazioni giornaliere	% di soggetti con HCV-RNA negativo: 4 settimane	% di soggetti con HCV-RNA negativo: a 6 mesi dalla fine della terapia
Telaprevir			
PROVE 1	3	79%	61%
PROVE 2	3	69-80%	67%
C-208	2	80-83%	81-85%
ADVANCE	3	67%	69-75%
ILLUMINATE	3	72%	72%
REALIZE	3	nd	83-88% nei recidivanti 54-59% nella risposta parziale 29-33% nei soggetti con risposta nulla
Boceprevir			
SPRINT-1			
Lead-in	3	62%	74%
No lead-in	3	38%	66%
SPRINT 2	3	54-53% (caucasici)	63-66% (tutti)
RESPOND 2	3	61-66% (tutti)	69-75% (recidivanti) 40-52% (risposta parziale)
Narlaprevir + Ritonavir			
Lead-in	1-2	85-87%	
No lead-in		58-75%	
BI 201335			
Lead-in	1	84-90%	
No lead-in	1	92%	
Vaniprevir	1	75-79%	
	2	69-82%	
TMC-435			
	1 PILLAR	79-86% (mai trattati)	89-97% a tre mesi dalla fine della terapia nei soggetti mai trattati con HCV-RNA negativo a 4 settimane
	1 ASPIRE	81% (recidivanti) 62% (risposta parziale) 38% (risposta nulla)	
Danoprevir	2*	73-86%	

** negli studi futuri verrà somministrato con ritonavir*

Presentati anche i dati di tollerabilità ed efficacia di alcuni inibitori della proteasi di seconda generazione

Vienna, 18-23 luglio 2010

XVIII International AIDS Conference

***"Rights here, rights now"* è stato il tema dell'edizione 2010: primo piano su profilassi, diritti civili e discriminazione, accanto alle molte novità da ricerca e clinica**

Con quasi ventimila partecipanti e 248 sessioni di lavori, la XVIII International AIDS Conference di Vienna ha focalizzato l'attenzione di ricercatori, clinici ed attivisti intorno ad alcuni argomenti centrali, in tema di novità della ricerca farmacologica, di gestione e fattori di rischio delle comorbidità AIDS-correlate, di terapia precoce, di studi di profilassi primaria dell'infezione.

In tema di nuovi farmaci sono stati presentati i dati di due studi, ECHO e THRIVE (Cohen, et al. Abs THLBB206), in cui rilpivirina (TMC278), nuovo NNRTI, è stato utilizzato in prima linea e confrontato con efavirenz. Dopo 48 settimane di terapia, la proporzione di pazienti con viremia *undetectable* è risultata identica (84.3% rilpivirina, 82.3% efavirenz), dimostrando la non inferiorità. Il profilo di mutazioni dei due farmaci ha mostrato per rilpivirina lo sviluppo di E138K nel 50% dei pazienti in fallimento al farmaco, e di questi il 90% era resistente ad etravirina.
I risultati a 16 settimane dello studio SPRING-1 (Arribas, et al. Abs THLBB205), di fase 2, dell'inibitore dell'integrasi GSK-572 hanno mostrato un potente e rapido effetto anti-HIV, anche nei confronti di virus resistenti a raltegravir.
Il nuovo farmaco è stato utilizzato in prima linea a tre dosaggi diversi in combinazione a OBT e confrontato con EFV + OBT. E' stata scelta la dose di 50 mg per il passaggio agli studi di fase 3. Nello studio VIKING (Eron, et al. Abs MOAB0105) GSK-572 è stato utilizzato in pazienti multiresistenti ai farmaci anti-HIV, compreso raltegravir, in uno schema in monoterapia per i primi 10 giorni, seguito poi dall'utilizzo in combinazione con OBT per 24 settimane. Il 78% dei pazienti ha ottenuto una viremia < 400 copie/ml al giorno 11 ma la risposta è stata influenzata dal profilo di resistenze (solo il 33% dei pazienti con multazione Q148 ha ottenuto la soppressione virologica, in confronto ai pazienti che avevano sviluppato le mutazioni N155 e Y143).

L'analisi delle co-morbidità registrate dall'US Department of Veterans Affairs (Bedimo, et al. Abs TUAB0104) in 57.000 pazienti sieropositivi ha evidenziato che nei pazienti con coinfezione da virus HCV è più frequente lo sviluppo di fratture osteoporotiche. Nei pazienti della coorte, un terzo era coinfetto e circa due terzi erano in terapia ARV, per una durata media di 4 anni. Il confronto tra i tassi di fratture nei pazienti solo HIV+ e in quelli coinfetti, per un totale di 305,237 anni/persona di osservazione, ha mostrato rispettivamente un tasso di 2.54 per 1000 anni/persone e di ben 3.25 per 1000 anni/persona.
Analizzando solo i pazienti trattati, il tasso di fratture era pari a 2.86 per 1000

anni/persone nei monoinfetti e a 4.06 per 1000 anni/persone nei coinfetti.
Le analisi univariata e multivariata hanno dimostrato che la presenza di coinfezione si associava ad un aumento del rischio compeso tra il 27 ed il 43%.

L'inizio precoce della terapia antiretrovirale nei soggetti di età infantile ha dimostrato di avere un impatto favorevole anche dal punto di vista farmacoeconomico, oltre che prognostico, come ha dimostrato lo studio sudafricano Children with HIV Early Antiretroviral Therapy (CHER) (Meyer-Rath, et al. Abs THLBB103). Lo studio ha mostrato che iniziare la terapia antiretrovirale nei neonati HIV-infetti con una percentuale di CD4 < 25% alla 7° settimana di vita, ottiene la riduzione della mortalità dal 16% al 4% a 32 settimane, con una diminuzione del 76% della mortalità nei bambini in cui la terapia viene iniziata in fase immediata, mentre in quelli in cui viene ritardata si manifesta una rapida progressione verso l'HIV. Dal punto di vista economico, il costo medio per bambino in terapia ritardata (in media a 27 settimane di vita) è stato di US$2432 (95% CI: 1982-2889), mentre in terapia immediata (iniziata sette settimane dopo la nascita) il costo si è ridotto a US$1349 (95% CI: 1244-1464).

Lo studio CAMELIA (Blanc, et al. Abs THLBB106) ha evidenziato che inziare la terapia antiretrovirale entro due settimane dall'inizio della terapia antitubercolare in pazienti con coinfezione HIV-tb riduce il rischio di decesso del 39%. Anche il rischio di sviluppo di sindrome da immunoricostituzione (IRIS) viene superato dall'importante riduzione della mortalità osservata con questa strategia terapeutica. Lo studio, condotto in Cambogia, ha coinvolto 661 pazienti con infezione da HIV e tubercolosi, con conta media di CD4 di 25 cellule/mmc, 332 randomizzati a ART precoce e 322 ad ART ritardata. Dopo un *follow up* di 712.4 anni/persona, si sono verificati 59 decessi nel braccio terapia precoce, con un tasso di mortalità dell'8.28% (IC 95% 6.42-10.69), mentre nei pazienti in cui la terapia è stata ritardata, i decessi sono stati 90 ed il tasso di mortalità pari a 13.77% (Ic 95% 11.20-16.93). Nel braccio terapia precoce la mortalità si è ridotta in modo significativo (p=0.02).
La differenza nella sopravvivenza tra i due gruppi è diventata ancora più marcata con il tempo: a 50 settimane, la probabilità di sopravvivenza era dell'86.1% nel braccio terapia precoce vs 80.7% nel braccio terapia ritardata. Alla settimana 100, la probabilità di sopravvivenza nel braccio terapia precoce era dell'82.6% ma nel braccio terapia ritardata scendeva al 73%. I fattori associati all'aumento del rischio di mortalità sono risultati il BMI, bassi punteggi Karnofsky.

Nei pazienti coinfetti HIV-tubercolosi lo studio CAMELIA conferma che l'inizio della HAART entro 2 settimane dall'inizio della terapia antitubercolare riduce il rischio di decesso del 39%

A Vienna è stato presentato lo studio CAPRISA, primo trial a dimostrare che un gel per via vaginale è in grado di ridurre il rischio di contrarre l'HIV

Lo studio CAPRISA (Centre for the AIDS Program of Research in South Africa) (Sokal D, Abs TUSS0504) sull'utilizzo di un gel vaginale a base di tenofovir ha ottenuto la riduzione del 39% della trasmissione dell'HIV da uomo a donna.
Lo studio ha randomizzato 889 donne eterosessuali ad alto rischio di contrarre l'infezione a ricevere un gel vaginale a base di tenofovir 1%. Nelle donne con un'aderenza al trattamento superiore all'80% la riduzione dell'acquisizione dell'infezione è stata del 54%.
Non sono mancati, infine, gli *update* sulle nuove strategie terapeutiche, come la *dual therapy*, con la presentazione dei dati dello studio PROGRESS con LPV/r + RAL nei pazienti *naive* (Reynes, Abs MOAB0101) confrontato con LPV/r + TDF/FTC, da cui emerge la non inferiorità della strategia NRTI-*sparing*, e dello studio SPARTAN, che ha confrontato ATV/r + TDF/FTC vs ATV/r + RAL, dimostrando un'efficacia virologica simile, ma evidenziando per la *dual therapy* una farmacocinetica sfavorevole, che richiede un aumento del dosaggio di atazanavir a 300 mg BID, con conseguente comparsa più frequente di iperbilirubinemia sintomatica (Kozal, Abs THLBB204). Nello studio A4001078 è stato confrontato ATV/r +TDF/FTC vs ATV/r + maraviroc (Mills, Abs THLBB203): a 2 settimane l'efficacia virologica è risultata sovrapponibile nei due gruppi di trattamento (93% vs 90% di soggetti con HIV-RNA < 50 copie/ml) mentre gli eventi avversi seri sono risultati più numerosi nel gruppo trattato con NRTI.

La monoterapia con PI come strategia di semplificazione

Oggi la scelta di strategie innovative in campo HIV deve seguire necessità molto forti, e apparentemente in contrasto tra loro, come la riduzione delle tossicità e dei costi, mantenendo il controllo *long term* della replicazione virale.

Nella gestione terapeutica *long-life*, particolare preoccupazione desta oggi l'utilizzo prolungato degli analoghi nucleosidici (NRTI) per una serie di fattori potenzialmente rilevanti, quali il rischio di tossicità mitocondriale, la tubulopatia renale, la riduzione della massa ossea e gli eventi cardiovascolari. Tuttavia, per poter fare a meno degli NRTI occorre poter disporre di farmaci molto potenti, dotati di buona tollerabilità complessiva e alta barriera genetica.

Le linee guida

Tra le strategie di semplificazione, diverse linee guida (italiane, spagnole ed europee - EACS) considerano la monoterapia con PI *boosted* una valida opzione terapeutica nei pazienti senza fallimento ai PI, con carica virale soppressa e con intolleranza o problemi di tossicità agli NRTI.

Gli estensori dell'ultima versione (luglio 2010) delle Linee Guida Italiane ritengono che la semplificazione in monoterapia con DRV/r QD o BID o LPV/r BID seguita da una reintroduzione di 2 NRTI attivi in caso di *rebound* virologico a 50-500 copie/mL, possa rappresentare una opzione accettabile in pazienti con tossicità o ridotta tollerabilità agli NRTI o per richiesta di semplificazione della terapia [CI].

Tale strategia deve essere riservata a pazienti selezionati senza storia di fallimento virologico, con viremia non rilevabile (< 50 copie/mL) da almeno 6 mesi, buon recupero immunologico e *nadir* dei CD4 > 100 cellule/mmc, in trattamento con IP e senza mutazioni di resistenza agli IP determinata prima dell'inizio del trattamento antiretrovirale. In ogni caso in questi pazienti è necessario uno stretto monitoraggio virologico al fine di identificare precocemente eventuali fallimenti [CI]."

La semplificazione in monoterapia con ATV/r è stata analizzata esclusivamente in studi clinici non controllati e non è pertanto raccomandata.

Nella sezione dedicata alla lipodistrofia ed in particolare relativamente agli interventi per la gestione della lipoatrofia, l'uso di regimi NRTI-*sparing* viene indicato tra le possibili strategie terapeutiche [AII].

Il razionale virologico

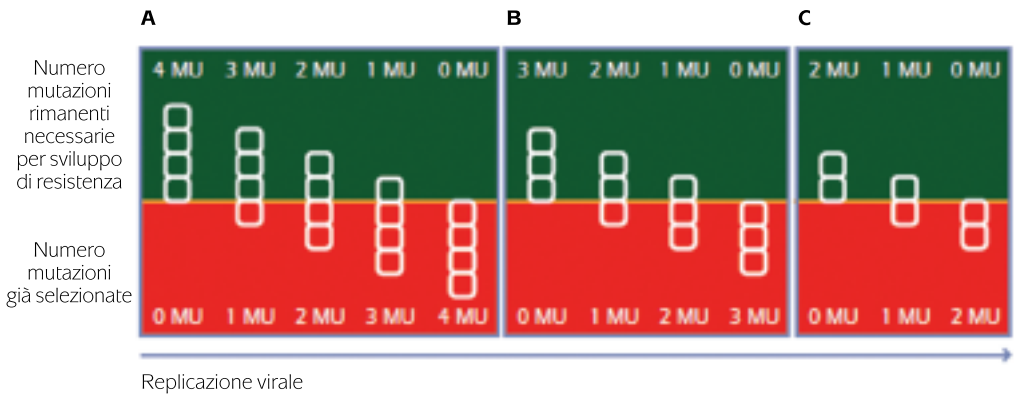
Le conoscenze del ciclo replicativo di HIV mostrano che il trattamento multifarmaco rappresenta uno standard difficilmente rinunciabile, che garantisce il miglior risultato clinico nel medio-lungo termine. La triplice terapia impedisce, infatti, come spiega il professor **Carlo Federico Perno**, del Dipartimento di Medicina Sperimentale e Scienze Biomediche dell'Università di Roma "Tor Vergata", l'evoluzione virale e garantisce il successo virologico in circa l'80% dei pazienti in prima linea.

Il concetto di "alta barriera genetica" traslato dagli studi sui virus epatitici è stato attualizzato, nella terapia anti-HIV, dalla disponibilità dei PI *boosted*: infatti, per superare la pres-

La monoterapia con inibitori della proteasi è una delle strategie di semplificazione raccomandate dalle recenti linee guida italiane

Gli inibitori della proteasi con *booster* di ritonavir sono gli unici farmaci provvisti di una barriera genetica superiore alle 3 mutazioni necessarie perchè il virus riesca a "sfuggire"

Figura 1 **Barriera genetica per lo sviluppo di farmacoresistenza**



(**A**) Barriera genetica = 4; (**B**) Barriera genetica = 3; (**C**) Barriera genetica = 2

sione dei farmaci più potenti di questa classe, HIV deve presentare almeno tre mutazioni primarie nel dominio della proteasi (figura 1). Studi di dinamica virale mostrano peraltro che è pressochè impossibile che nello stesso genoma virale di un paziente *naive* sussistano tutte e tre le mutazioni che generano resistenza alla triplice terapia.

Se un singolo farmaco è in grado di garantire la medesima barriera (3 mutazioni) che può fornire un'associazione di tre farmaci, ciascuno a bassa barriera, ecco che il razionale della monoterapia diventa sempre più cogente in tutte quelle condizioni di controllo in atto della replicazione virale (è il caso dei pazienti a viremia non rilevabile), in cui la barriera genetica fornita dagli inibitori della proteasi/r rappresenta l'elemento cruciale.

Sulla base di questi principi, confermati dagli studi pubblicati, si coglie come la monoterapia con PI non "rompa" il dogma della barriera genetica (almeno 3 mutazioni), semmai apre a prospettive terapeutiche diverse, con un recupero, concettuale e pratico anche di terapie *dual*, sempre che sussistano le condizioni di uso di almeno un farmaco a barriera genetica elevata associato ad un altro farmaco particolarmente potente (PI + inibitore dell'integrasi).

I dati confermano che lopinavir/r, oltre ad essere già coformulato con il *booster* di ritonavir, ha una potenza e una barriera genetica elevata, e pertanto rappresenta un'opzione valida in queste condizioni di semplificazione/mantenimento della terapia antivirale.

Le indicazioni

Il posizionamento naturale della monoterapia con PI è, quindi, sottolinea il professor **Massimo Andreoni**, Cattedra di Malattie In-

Tabella 1 Indicazioni della semplificazione della terapia antiretrovirale

• Documentata tossicità
• Presenza di effetti collaterali
• Pianificazione di gravidanza
• Desiderio di semplificare la terapia
• Regime in atto non più raccomandato
• Prevenzione di tossicità a lungo termine (pre-*empitive swich*)
• Terapia in atto che può peggiorare comorbidità presenti o manifestazioni cliniche legate all'invecchiamento
• Interazioni con altri farmaci
• Necessità di cura di altre infezioni (TBC, HBV, HCV, ecc)

Tra le indicazioni per la semplificazione, la riduzione degli effetti collaterali, delle tossicità, delle interazioni e l'aumento della *compliance*

fettive, Università di Roma "Tor Vergata", nel mantenimento, come strategia di semplificazione, dopo il successo della precedente terapia, nei pazienti stabili virologicamente e in cui il virus non ha sviluppato mutazioni resistenti ai PI a causa di precedenti fallimenti (tabella 1).

Una recente metanalisi mostra che l'efficacia della monoterapia con PI è simile all'efficacia della HAART nel mantenimento di pazienti con una viremia soppressa da almeno 6 mesi.

A parità di efficacia si può, quindi, ipotizzare che in alcuni periodi della terapia di mantenimento una monoterapia con PI/r possa offrire protezione dalle tossicità a lungo termine degli analoghi nucleos(t)idici, ed in particolare dalla tossicità mitocondriale, dalle patologie croniche renali ed ossee e dal rischio di insorgenza di malattie cardiovascolari.

Vi sono dati (convincenti per lopinavir/r, preliminari per darunavir/r e dubbi o controversi per atazanavir/r) che la monoterapia con alcuni PI potenziati sia in grado di mantenere la viremia controllata e di garantire un'efficace risposta virologica in tutti i casi in cui sia stata reintrodotta la triplice cART assunta in precedenza in caso di *blips* viremici.

Gli studi di semplificazione a monoterapia con lopinavir/r, ad esempio, mostrano che la monoterapia non risulta mai significativamente inferiore rispetto al mantenimento della triplice terapia. Inoltre, in quasi tutti i casi di fallimento della monoterapia con LPV/r non sono presenti mutazioni primarie di resistenza ai PI e la reintroduzione dei 2 NRTI già utilizzati riporta la viremia a livelli non rilevabili.

Lopinavir infatti è ancora oggi l'unico Pi che grazie alla coformulazione con ritonavir rie-

LPV/r è l'unico PI che grazie alla coformulazione garantisce l'assunzione corretta del *booster*, requisito fondamentale per questa strategia terapeutica

sce a garantire l'assunzione corretta del ritonavir, in termini di tempi e di dosaggio, evitando il rischio di sviluppo di mutanti resistenti e di fallimento terapeutico.
Le caratteristiche dei PI *boosted* rilanciano la possibilità di semplificare ad una monoterapia, per diminuire gli eventi avversi legati soprattutto agli NRTI e ad alcuni NNRTI, ridurre le interazioni tra farmaci, migliorare l'aderenza al trattamento, contenere i costi e mantenere un maggior numero di opzioni in caso di fallimento.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
1. **Arribas JR, Delgado R, Arranz A, et al.** OK04 Study Group, Lopinavir-ritonavir monotherapy versus lopinavir- ritonavir and 2 nucleosides for maintenance therapy of HIV: 96-week analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr. 2009; 51:147-52.*
2. **Bierman WFW, Van Agtmael MA, Nijhuis M.** HIV monotherapy with ritonavir-boosted protease inhibitors: a systematic review. *AIDS. 2009; 23:279-291.*
3. **Cahn P, et al.** Efficacy and safety of 48 week of once-daily vs twice-daily DRV/r in treatment experienced HIV-patients with no DR V resistance-associated mutations: the ODIN trial. *17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, San Francisco USA, February 2010, # 57.*
4. **Cahn P, et al.** Subgroup analysis and predictors of virological response in treatment-experienced, HIV-1 infected patients in the ODIN trial. *XVIII IAC, Vienna, 18-24 July 2010, poster LBPE 15.*
5. **Delfraissy JF, Flandre P, Delaugerre C, et al.** Lopinavir/ritonavir monotherapy or plus zidovudine and lamivudine in antiretroviral-naive HIV-infected patients. *AIDS. 2008; 22:385-93.*
6. **Gathe JC Jr, Yeh RF, Mayberry C, et al.** Single-agent therapy with lopinavir/ritonavir suppresses plasma HIV-1 viral replication in HIV-1 naive subjects: IMANI-2 48-week results: *4th International AIDS Society Conference; July 22-25, 2007; Sydney, Australia. Abstract WEPEB034.*
7. **Gathe JC Jr, Mayberry C, Yeh RF, et al.** IMANI-I post study follow-up of a 48 week pilot study of the safety and efficacy of lopinavir/ritonavir as single agent therapy in ARV naive patients. *8th International Congress on Drug Therapy in HIV. November 12-16, 2006; Glasgow, UK: Abstract 950521.*
8. **Katlama C, Valentin M, Algarte-Genin M, et al.** Efficacy of darunavir/ritonavir as single-drug maintenance therapy in patients with HIV-1 viral suppression: a randomized open-label non-inferiority trial, MONOI-ANRS 136 C. *5th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention. July 19-22, 2009; Cape Town, South Africa.*
9. **Pulido F, Pérez-Valero I, et al.** Risk factors for loss of virological suppression in patients receiving lopinavir/ritonavir monotherapy for maintenance of HIV suppression. *Antivir Ther. 2009; 14:195-201.*
10. **Vernazza P, Daneel S, Schiffer V, et al.** The role of compartment penetration in PI-monotherapy: the atazanavir-ritonavir monomaintenance (ATARITMO) trial. *AIDS. 2007; 21:1309-1315.*

Update su raltegravir

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

Gli inibitori dell'integrasi sono farmaci relativamente recenti, che agiscono inibendo tre passaggi chiave legati alla inserzione del DNA virale nel genoma della cellula infettata. Gli inibitori aryl/β-diketo acidi inibiscono in particolare il trasferimento del filamento di DNA con la conseguente formazione di complessi circolari di HIV DNA non in grado di legarsi al genoma dell'ospite.

Raltegravir (RAL) è il primo inibitore dell'integrasi giunto all'uso clinico. La sua efficacia e tollerabilità è stata studiata in numerosi *setting* clinici, cosicchè le indicazioni al suo utilizzo spaziano dai pazienti *naive* a quelli notevolmente pre-trattati.

Pazienti pre-trattati

Gli studi BENCHMRK (1) sono due studi randomizzati, in doppio cieco, *versus* placebo con identico disegno sperimentale. I pazienti dovevano presentare una resistenza fenotipica o genotipica documentata ad almeno un farmaco di ciascuna classe (NRTI; NNRTI; PI) ed avere una viremia superiore alle 1000 copie/ml. I pazienti sono stati randomizzati 2:1 a ricevere o raltegravir 400 mg BID o placebo. In ogni caso la terapia era associata ad un regime di *background* ottimizzato a scelta del ricercatore. L'analisi combinata dei risultati a 48 settimane ha mostrato una netta superiorità di raltegravir *versus* placebo. La riduzione media della viremia è risultata di 1.7 log copie/ml nel braccio con raltegravir e 0.8 log copie/ml in quello con placebo ($P < 0.001$). Una sottoanalisi ha rivelato come ridotti valori di viremia basali e livelli più elevati di CD4 correlassero con una migliore risposta terapeutica (**tabella 1**).

Al pari di altri studi in pazienti ampiamente pretrattati anche il numero di farmaci attivi utilizzati (GSS) correlava significativamente all'*outcome*. Infine l'utilizzo di raltegravir e enfuvirtide o darunavir nel *background* erano fattori predittivi positivi.

Pazienti *naive*

Lo studio STARTMRK (2) ha arruolato 563 pazienti trattati con EFV o RAL in associazione a un *backbone* di FTC+TDF. A 48 settimane è stata dimostrata la non inferiorità di RAL nei confronti di EFV con valori di soppressione della viremia (HIV-RNA < 50 copie/ml) pari all'86 e all'82% (**figura 1**). L'incremento dei CD4 è risultato significativamente più marcato nei pazienti trattati con RAL (189 *versus* 163 cellule/ml).

Pazienti con viremia controllata

Gli studi SWITCHMRK (3) sono stati condotti in soggetti con viremia ben controllata in corso di terapia con LPV ed hanno arruolato 702 pazienti senza limite preventivo di esposizione agli NRTI, in cui si è valutata la semplificazione a RAL. Questi studi hanno fallito nel dimostrare la non inferiorità di RAL rispetto a LPV/rtv entro un intervallo di confidenza del 12%, sebbene abbiano dimostrato un marcato vantaggio in termini metabolici. Uno studio analogo (SPIRAL) ha ottenuto risultati diversi con assenza di fallimento terapeutico (qualsiasi causa) a 48 settimane nell'89.2% dei pazienti con *switch* a RAL e nell'86.6 di quelli che continuavano la terapia con PI (4). Analogamente, la proporzione dei pazienti con assenza di fallimento virologico è risultata del 96.9 e del 95.1% in ciascuno dei gruppi.

L'efficacia e la tollerabilità del primo inibitore dell'integrasi utilizzato in clinica, sono state stabilite sia nei pazienti *naive* che in quelli fortemente pretrattati

L'analisi dell'efficacia degli studi BENCHMRK evidenzia che ridotti valori basali di viremia e più alte conte di CD4 correlano con una risposta terapeutica migliore

Tabella 1 Studi BENCHMRK 1 e 2 (analisi cumulativa): risultati di efficacia per gruppi in funzione di caratteristiche clinico/terapeutiche fondamentali (Proporzione di soggetti con viremia < 50 copie/ml a 48 settimane).

	Raltegravir		Placebo	
	Numero soggetti	%	Numero soggetti	%
Totale	443	62	228	33
• VL basale ≤ 100.000 copie/ml	287	73	152	43
• VL basale > 100.000 copie/ml	156	48	76	16
• CD4 basali ≤ 50 cellule/mmc	139	50	75	20
• CD4 basali > 50 cellule/mmc e ≤ 200 cellule/mmc	167	67	82	39
• CD4 basali > 200 cellule/mmc	136	76	71	44
• GSS 0	112	45	65	3
• GSS1	166	67	92	37
• GSS 2	109	77	47	62
• GSS ≥ 3	49	71	21	52
• *Background*: enfuvirtide e darunavir	44	89	22	68
• *Background*: enfuvirtide	45	80	23	57
• *Background*: darunavir	75	69	47	47
• *Background*: senza enfuvirtide o darunavir	191	60	90	20

Steigbigel RT et al, CID 2010

Infine lo studio ANRS 138 (5) ha valutato la possibilità di sostituire enfuvirtide con RAL, dimostrando, anche in questo caso, l'efficacia di RAL con un solo fallimento terapeutico per gruppo.

Sicurezza d'impiego

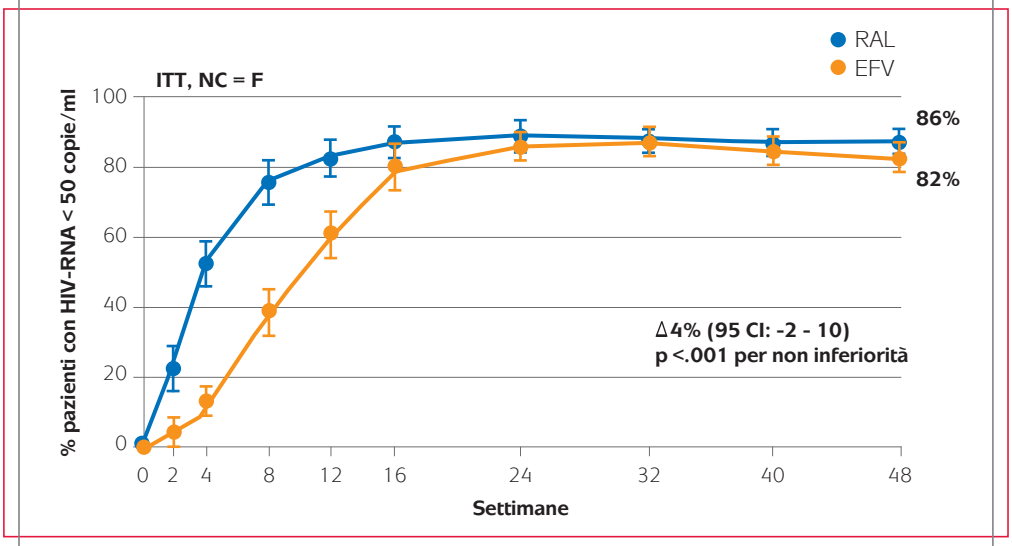
Sulla base dei dati forniti da 507 pazienti *experienced* trattati con RAL, il profilo di sicurezza del farmaco è risultato simile al placebo con un tasso di interruzione per raltegravir del 2.0% e dell'1.4% per il placebo.

I livelli lipidici risultano scarsamente influenzati dall'uso di RAL ed anche le alterazioni degli esami di funzionalità epatica (grado 4) sono risultate inferiori al 3% in qualsiasi studio con il farmaco, al contrario, sono stati descritti alcuni casi di elevazione delle CPK.

Commento

Raltegravir viene giustamente indicato come un farmaco di scelta dalle LG italiane.
Sicuramente il farmaco può essere impie-

Figura 1 **Studio STARTMRK: risposta virologica in base all'analisi ITT NC = F.**



Lennox JL et al, J AIDS 2010

Dallo studio STARTMRK emerge la non inferiorità di raltegravir nei confronti di efavirenz

gato in una vasta varietà di pazienti ed integra in modo rilevante l'armamentario terapeutico. La scarsa esperienza sul campo deve però indurre qualche prudenza. Quali siano le migliori associazioni e quale sia la tollerabilità a lungo termine deve essere ancora determinato. La bassa barriera genetica di raltegravir suggerisce un suo uso oculato ed in associazione a compagni di viaggio in grado di "difenderlo".

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. **Steigbigel RT, et al.** Long-term efficacy and safety of raltegravir combined with optimized background therapy in treatment-experienced patients with drug-resistant HIV infection: week 96 results of the BENCHMRK 1 and 2 phase III trials. *CID 2010; 50: 605-612.*
2. **Lennox JL, et al.** Raltegravir versus efavirenz regimens in treatment-naive HIV-1-infected patients: 96-week efficacy, durability, subgroup safety and metabolic analysis. *JAIDS 2010; 55: 39-48.*
3. **Eron JJ, et al.** Switch to raltegravir-based regimen versus continuation of a lopinavir-ritonavir-based regimen in stable HIV-infected patients with suppressed viremia (SWITCHMRK 1 and 2): two multicentre, double-blind, randomised controlled trials. *Lancet 2010; 375: 396-407.*
4. **Martinez E, et al.** Substitution of raltegravir for ritonavir-boosted protease inhibitors in HIV-infected patients: the SPIRAL study. *AIDS 2010; 24:1967-1707.*
5. **De Castro N, et al.** Switch from enfuvirtide to raltegravir in virologically suppressed multidrug-resistant HIV-1-infected patients: a randomized open-label trial. *CID 2009; 49:1259-1267.*

Dai trial i dati di efficacia per abacavir/lamivudina

Massimo Andreoni Cattedra Malattie Infettive, Università Tor Vergata, Roma

Dalla metanalisi su 6 studi condotti con la combinazione ABC/3TC emerge un basso tasso di fallimento virologico, indipendente dalla viremia basale

Nelle recenti linee guida italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali la combinazione abacavir e lamivudina (ABC/3TC) viene indicata come prima scelta nel trattamento di prima linea del paziente HIV-sieropositivo. A tale indicazione è stata attribuita una evidenza/forza B1.

Nelle note che accompagnano le linee guida viene sottolineato che la combinazione ABC/3TC è risultata non inferiore all'associazione ZDV/3TC, ma inferiore a TDF/FTC, in presenza di elevate cariche virali ed, in particolare, nei pazienti con viremia superiore a 100.000 copie/mL.

Infatti, lo studio ACTG5202, che confrontava in doppio cieco abacavir/lamivudina (ABC/3TC) *versus* tenofovir/emtricitabina (TDF/FTC) sia con EFV o ATV/RTV, ha di-

Tabella 1 **Riassunto delle caratteristiche degli studi inclusi nella metanalisi**

Studio	Disegno	Schema di terapia	N° di pazienti arruolati in ciascun braccio
CNA30024[7]	Randomizzato, in doppio cieco, di non-inferiorità	ABC 300 mg bid 3TC 150 mg bid EFV 600 mg qd	324
CNA30021[8]	Randomizzato, in doppio cieco	ABC 300 mg bid 3TC 300 mg qd EFV 600 mg qd	386
		ABC 600 mg qd 3TC 300 mg qd EFV 600 mg qd	384
ESS30009[6]	Randomizzato, in aperto	ABC 3TC 600/300 mg qd EFV 600 mg qd	169
COL102060(SHARE)[4]	In aperto	ABC/3TC 600/300 mg qd ATV/RTV 300/100 mg qd	111
KLEAN[5]	Randomizzato, in aperto	ABC/3TC 600/300 mg qd LPV/RTV 400/100 mg bid	444
		ABC/3TC 600/300 mg qd FPV/RTV 700/100 mg bid	434
HEAT[3]	Randomizzato, in doppio cieco, placebo-matched	ABC/3TC 600/300 mg qd LPV/RTV 400/100 mg qd	343
		TDF/FTC 200/300 mg qd LPV/RTV 400/100 mg qd	345

mostrato che i pazienti che all'inizio del trattamento presentavano livelli di HIV RNA ≥ 100.000 copie/mL sviluppavano più precocemente un fallimento virologico (1).

In realtà, i risultati di questo studio sono in contrasto con i dati riportati in precedenza da altri studi clinici che hanno utilizzato l'associazione ABC/3TC.

In particolare, una metanalisi (2) condotta su sei studi clinici (tabella 1) sponsorizzati da GlaxoSmithKline (HEAT, COL102060, KLEAN, ESS30009, CNA30024 e CNA30021) (3-8) finalizzata a valutare l'efficacia e l'impatto della carica virale basale in strategie terapeutiche a base della combinazione ABC/3TC, ha dimostrato che, dopo 48 settimane di terapia, gli schemi che comprendono la combinazione ABC/3TC hanno un basso tasso di fallimento virologico e che questo è comunque indipendente dalla carica virale al basale.

Ai fini di questa metanalisi è stato considerato come *endpoint* primario di efficacia lo stesso valutato nello studio ACTG5202, e cioè il tempo al fallimento virologico (un livello plasmatico confermato di HIV-1 RNA livello ≥ 1.000 copie/ml tra la 16° e la 24° settimana, o ≥ 200 copie/ml dopo la 24 ° settimana).

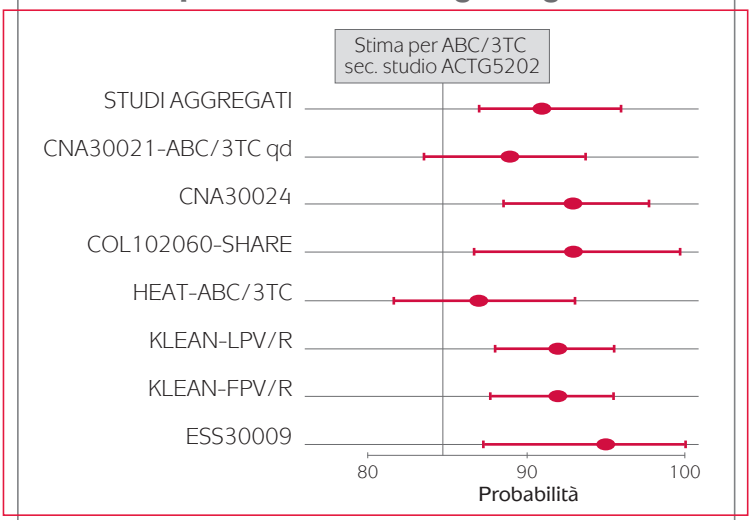
Così come valutato dalle curve di Kaplan-Meier nello studio ACTG5202, la percentuale di soggetti trattati con la combinazione ABC/3TC ad alta carica viremica senza fallimento virologico è stata dell'84% (1).

Confrontando tale risultato con quello ottenuto nella stessa tipologia dei pazienti nei sei studi considerati nella metanalisi (figura 1), si dimostra che nella maggior parte di questi studi sono stati ottenuti risultati migliori rispetto a quelli riportati nello studio ACTG5202.

Inoltre, considerando il totale complessivo dei 1.027 soggetti esaminati nei sei studi, la percentuale di successi virologici in pazienti ad alta carica virale è stata significativamente superiore a quella dell'84%

Il tempo al fallimento virologico degli schemi con ABC/3TC è risultato superiore negli studi valutati nella metanalisi di Ha, rispetto all'ACTG5202

Figura 1 Stime secondo Kaplan-Meier dei risultati a 48 settimane e intervalli di confidenza al 95% della probabilità di tempo al fallimento virologico negli studi GSK

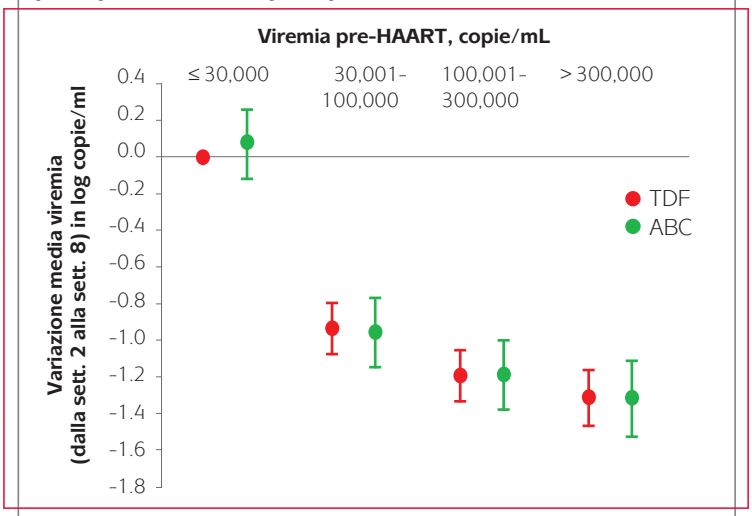


Ha B et al, HIV Clin Trials 2009

La risposta virologica alla HAART iniziale comprendente abacavir o tenofovir non è influenzata dai livelli basali di viremia

ottenuta nello studio ACTG5202.
Inoltre, coerentemente con quanto riscontrato dalla metanalisi, i dati di tre studi osservazionali, che prevedevano in soggetti *naïve* un confronto tra TDF/FTC e ABC/3TC, non hanno documentato differenze significative nella risposta virologica in relazione alla carica virale al basale (9-11).
Infine, nello studio ACTG5202, dopo 48 settimane di terapia, nell'analisi ITT la proporzione di soggetti con HIV-1 RNA < 50 copie/mL non è stata significativamente diversa tra i due gruppi (75% per ABC/3TC contro 80% per TDF/FTC; p = 0.20).
Questo risultato contrasta con la differenza dell'11%, che è stata determinata utilizzando l'*endpoint* primario di efficacia e evidenzia l'importanza di analizzare i dati con diverse definizioni di fallimento virologico e soprattutto considerando, così come accade nella pratica clinica, il fallimento a lungo termine (48 settimane) piuttosto che quello precoce (16 settimane), soprattutto quando si prendono in considerazione pazienti con carica virale basale superiore a 100.000 copie/mL.
Un altro studio ha analizzato la riduzione della viremia dopo 2-8 settimane di terapia con schemi comprendenti abacavir (412 pazienti) o tenofovir (1136 pazienti) (12). Anche dopo stratificazione per i diversi livelli di viremia al *baseline* non si sono evidenziate differenze significative tra i due diversi schemi terapeutici (figura 2).
Diversi studi clinici indicano che, tra i molti fattori che influenzano la risposta virologica alla terapia, i livelli di viremia plasmatica al momento dell'inizio del trattamento influenzano negativamente la probabilità di successo di qualsiasi schema terapeutico.
In particolare, tre studi recenti che coinvolgono gli inibitori della proteasi dimostrano una risposta virologica inferiore nei pazienti che iniziano la terapia con livelli di HIV-1 RNA > 100.000 copie/mL, con differenze comprese tra 7 e 9% (13-15).

Figura 2 Riduzione dei livelli di viremia dopo 2-8 settimane di terapia con schemi comprendenti abacavir (ABC) o tenofovir (TDF)



Bansi L et al, JID 2009

Tabella 2 **Il CPE *score (CNS penetration-effectiveness score)***

	4	3	2	1
NRTI	Zidovudina	Abacavir Emtricitabina	Didanosina Lamivudina Stavudina	Tenofovir Zalcitabina
NNRTI	Nevirapina	Efavirenz Delavirdina	Etravirina	
PI	Indinavir/r	Darunavir/r Fosamprenavir/r Lopinavir/r Indinavir/r	Atazanavir/r Fosamprenavir Atazanavir	Saquinavir/r Tipranavir/r Nelfinavir Ritonavir Saquinavir
Inibitori dell'entry	Vicriviroc	Maraviroc		Enfuvirtide
Inibitori dell'integrasi		Raltegravir		

Letendre S et al, CROI 2010

Tra gli NRTI di prima linea abacavir ha lo *score* CPE più alto, a conferma della sua penetrazione ed efficacia nel Sistema Nervoso Centrale

La penetrazione nel Sistema Nervoso Centrale

Un altro aspetto interessante da prendere in considerazione relativamente all'efficacia di ABC/3TC è la sua elevata penetrazione a livello del Sistema Nervoso Centrale (SNC).

Infatti, mentre l'incidenza della demenza HIV-associata (HAD) si è ridotta in seguito all'introduzione della terapia antiretrovirale di combinazione, la prevalenza generale dei disturbi neurocognitivi è aumentata, interessando il 25-50% di tutti i pazienti. Va, inoltre, ricordato che, a causa della presenza delle barriere cerebrali e delle particolari cellule bersaglio del virus nel SNC, i macrofagi, il SNC può rappresentare un *reservoir* per HIV. E', quindi, fondamentale, perché la terapia sia efficace nel SNC, che i farmaci antiretrovirali superino le barriere cerebrali e raggiungano concentrazioni adeguate a inibire la replicazione virale nei macrofagi tissutali.

I farmaci ARV si differenziano in termini di penetrazione e di efficacia nel SNC, in base alle diverse caratteristiche chimico-fisiche e farmacocinetiche e alla loro capacità di interferire con la replicazione virale nei macrofagi. E' stato proposto, per definire l'efficacia di una combinazione di farmaci nel SNC, il cosiddetto

Il test HLA-B*5701, ormai entrato nell'abituale *screening* del paziente, permette anche di ottenere riflessi positivi come l'aumento del successo terapeutico per gli schemi comprendenti ABC/3TC

CPE *score (CNS penetration-effectiveness score)* (tabella 2). Questo *score* viene calcolato sommando i punteggi attribuiti ai singoli farmaci in base alla loro potenziale penetrazione-efficacia nel SNC. Alti livelli di CPE *score* sono risultati associati ad una minore rilevazione di HIV-RNA nel *liquor* e ad un più importante miglioramento neurocognitivo nel tempo. Come si può notare dalla tabella (16), tra gli NRTI considerati di prima linea dalle linee guida italiane, abacavir presenta il CPE più alto.

Lo *screening* per HLA-B*5701

Infine, per quanto attiene agli effetti collaterali legati all'uso di abacavir, si deve ricordare che questo farmaco è stato associato ad una reazione di ipersensibilità (ABC HSR - *Abacavir Hypersensivity*) caratterizzata da febbre, *rash* e a una combinazione di altri sintomi, come mal di testa e sintomi gastrointestinali, che tipicamente insorgono nelle prime 6 settimane dall'inizio della terapia.

È stato, inoltre, stabilito che la reazione è più severa e rapidamente progressiva durante una successiva riesposizione al farmaco. È stata riportata una frequenza di ABC HSR in circa il 5% dei pazienti che iniziano la terapia.

Due studi indipendenti hanno stabilito un'associazione tra ABC HSR e l'allele HLA-B*5701 del complesso maggiore di istocompatibilità (MHC) di classe I e questa rappresenta una delle più forti associazioni descritte tra un *marker* genetico ed una patologia.

Due trial clinici complementari e indipendenti, presentati nel luglio 2007 (17-18), hanno confermato l'associazione tra HLA-B*5701 e ABC HSR. Si tratta dello studio Predict-1, avente appunto lo scopo di verificare l'utilità dello *screening* per HLA-B*5701 per prevenire l'ABC HSR utilizzando un campione prevalentemente di soggetti caucasici, e dello studio SHAPE, volto ad esaminare la sensibilità di HLA-B*5701 per ABC HSR in pazienti caucasici e afroamericani.

Ormai molti studi osservazionali che utilizzano lo *screening* per HLA-B*5701 hanno dimostrato che lo *screening* genetico è in grado di prevenire le reazioni da ipersensibilità immunologicamente mediate ed il test è ormai entrato nella abituale pratica clinica.

Il test permette anche di ottenere riflessi positivi importanti come il raggiungimento del successo terapeutico per ABC/3TC.

A differenza dei trial in cui il test non è incluso, dove la combinazione ABC/3TC presenta una efficacia minore di TDF/FTC, infatti, l'inclusione del test in diversi studi (HEAT, STAR/STELLA, Token, STEAL, CANOC, SPRING), ha dimostrato la stessa efficacia di ABC/3TC rispetto a TDF/FTC.

Conclusioni

Esistono differenze tra i risultati delle analisi di sei studi GSK e quelli dello studio ACTG5202 sull'efficacia della combi-

nazione ABC/3TC, che non sono facilmente spiegabili. L'analisi per valutare l'impatto potenziale di mutazioni di resistenza già presenti all'inizio della terapia, le interruzioni del trattamento e l'aderenza potrebbero giustificare le differenze nei risultati riportati tra gli studi.
I medici dovrebbero sempre prendere in considerazione molti fattori quando si inizia la terapia antiretrovirale e, cosa più importante, individualizzare la terapia considerando i rischi e i benefici di ciascun farmaco per il singolo paziente. In sintesi, i regimi basati sulla combinazione ABC/3TC assicurano una valida risposta alla terapia con un basso tasso di fallimento virologico.

Nella valutazione dei rischi e benefici di una HAART personalizzata, gli schemi basati su ABC/3TC sono in grado di offrire una valida risposta terapeutica

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. **Sax P, Tierney C, Collier A, et al.** Abacavir-Lamivudine versus Tenofovir-Emtricitabine for initial HIV-1 therapy. *New Eng J Med 2009; 361:2230-40.*
2. **Ha B,Liao QM, DixLP and Pappa KA.** Virologic Response and Safety of the Abacavir/Lamivudine Fixed-Dose Formulation as Part of Highly Active Antiretroviral Therapy: Analyses of Six Clinical Studies. *HIV Clin Trials 2009; 10(2):65-756.*
3. **Smith KY, Fine D, Patel P, et al.** Efficacy and safety of abacavir/lamivudine compared to tenofovir/emtricitabine in combination with once-daily lopinavir/ritonavir through 48 weeks in the HEAT study. *In: Program and abstracts of the 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 2008; Boston. Poster 774.*
4. **Elion R, DeJesus E, Sension M, et al.** Once-daily abacavir/lamivudine and ritonavir-boosted atazanavir for the treatment of HIV-1 infection in antiretroviral-naïve patients: a 48-week pilot study. *HIV Clin Trials. 2008; 9:152-163.*
5. **Eron JJ Jr, Yeni P, Gathe J, et al.** The KLEAN study of fosamprenavir-ritonavir versus lopinavir-ritonavir, each in combination with abacavir-lamivudine, for initial treatment of HIV infection over 48 weeks: a randomised non- inferiority trial. *Lancet. 2006; 368:476-482.*
6. **Gallant JE, Rodriguez AE, Weinberg WG, et al.** Early virologic nonresponse to tenofovir, abacavir, and lamivudine in HIV-infected antiretroviral-naive subjects. *J Infect Dis. 2005; 192:1921-1930.*
7. **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. *Clin Infect Dis. 2004; 39:1038-1046.*
8. **Moyle GJ, DeJesus E, Cahn P, et al.** Abacavir once or twice daily combined with once-daily lamivudine and efavirenz for the treatment of antiretroviral-naïve HIV-infected adults. *J Acquir Immune Defic Syndr. 2005; 38:417-425.*

9. **Wolf E, Trein A, Schmidt W, et al.** Similar virologic response rates for ART- naive subjects starting KVX + LPV/4 or TVD + LPV/4: data from the prospective observational STAR cohort. *In: Program and abstracts of the 9th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection; November 9 -13, 2008; Glasgow. Abstract P7.*
10. **Daniels RH, Gazzard BG, Holmes P, et al.** Comparing the efficacy of Truvada and Kivexa combination therapy in HAART - naive individuals with different viral loads. *In: Program and abstracts of the 9th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection; November 9 -13, 2008; Glasgow. Abstract P14.*
11. **Eccleston KJ, Bambumba A, Babu CS, et al.** Efficacy and safety of tenofovir/emtricitabine compared to abacavir/lamivudine in HIV-1 infected patients in clinical setting: the STEAL study. *In: Program and abstracts of the 9th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection; November 9 -13, 2008; Glasgow. Abstract P79.*
12. **Bansi L, Sabin C, Gilson R, et al.** Virological response to initial antiretroviral regimens containing Abacavir or Tenofovir. *The Journal of Infectious Diseases 2009; 200:710-4.*
13. **Molina JM, Andrade-Villanueva J, Echevarria J, et al.** Once daily atazanavir/ritonavir versus twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for management of antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients: 48 week efficacy and safety results of the CASTLE study. *Lancet. 2008; DOI:10.1016/S0140-6736(08)61081-8.*
14. **Ortiz R, DeJesus E, Khanloub H, et al.** Efficacy and safety of once-daily darunavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir in treatment-naïve HIV-1-infected patients at week 48. *AIDS. 2008; 22:1389-1397.*
15. **Gathe J, da Silva BA, Loutfy M, et al.** Study M05 -730 primary efficacy results at week 48: Phase 3, randomized, open-label of lopinavir/ritonavir (LPV/r) tablets once daily (QD) versus twice daily (BID), co-ddministered with tenofovir DF (TDF) + emtricitabine (FTC) in antiretroviral-naïve (ARV) HIV-1 infected subjects. *In: Program and abstracts of the 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 2008; Boston. Abstract 775.*
16. **Letendre S, Fitz Simmons S, Ellis RJ et al, for The Charter Group.** Correlates of CSF viral loads in 122 volunteers of the Charter Coohort, *17th CROI 2010, Abs 172.*
17. **Mallal S, Phillips E, Carosi G, et al.** PREDICT-1: a novel randomised prospective study to determine the clinical utility of HLA-B*5701 screening to reduce abacavir hypersensitivity in HIV-1 infected subjects (study CNA106030). *4th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment, and Prevention. July 22-25, 2007. Sydney. Abstract WESS101.*
18. **Saag M, Balu R, Brachman P, et al.** High sensitivity of HLA-B*5701 in whites and blacks in immunologically-confirmed cases of abacavir hypersensitivity. *4th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment, and Prevention. July 22-25, 2007. Sydney. Abstract WEAB305.*

Etravirina, la HAART di nuova generazione

Teresa Bini, Laura Comi Clinica Malattie Infettive, Ospedale San Paolo, Milano

Etravirina (ETR) è una molecola appartenente alla classe degli NNRTI di seconda generazione: in virtù della più elevata barriera genetica allo sviluppo di resistenze, la sua disponibilità amplia lo spettro delle indicazioni per tale classe. Infatti per le problematiche correlate alla *cross* resistenza e alla bassa barriera genetica, gli NNRTI hanno oggi un limitato impiego in linee successive di trattamento.

La peculiarità della resistenza di ETR ha modificato l'approccio a questa classe di farmaci: ETR è, infatti, caratterizzata dall'assenza di *cross*-reattività con K103N, la mutazione che conferisce resistenza a tutti gli NNRTI, e dalla necessità di mutazioni multiple per raggiungere la resistenza fenotipica. Lo studio delle resistenze ad ETR mostra, infatti, un apparente "paradosso": il fallimento ad un NNRTI di prima generazione associato alla mutazione K103N, non solo non preclude l'uso di ETR, ma ne favorisce l'efficacia. Studi recenti indicano, inoltre, che la mutazione E138K determina una *cross* resistenza tra ETR e nevirapina ma non con efavirenz.

La sua prolungata emivita risulta, inoltre, compatibile con la monosomministrazione.

I dati degli studi DUET 1 e 2

La sua potenza soprattutto in pazienti con pregressa storia di fallimento è osservabile negli studi DUET 1 e 2: sono stati i primi trial registrativi ad applicare la regola della combinazione di due farmaci nuovi (darunavir/r ed ETR) nei pazienti in fallimento terapeutico e ad inserire come *end-point* primario virologico il raggiungimento di HIV-RNA < 50 copie/ml. Indicazioni, queste, che sono poi entrate negli *statement* delle principali linee guida europee e statunitensi.

Su 599 pazienti randomizzati per il trattamento con ETR a 24 settimane si evidenzia un'efficacia significativamente superiore a quella riscontrata nel gruppo di controllo, sia in termini di aumento dei CD4 che di percentuale di pazienti con HIV-RNA < 50 copie/ml. Risultati confermati anche a 48 e 96 settimane dove più del 90% di pazienti in trattamento ha una viremia soppressa.

Il profilo di tollerabilità

Da numerosi studi è emerso che ETR è una molecola ad elevata tollerabilità: i disturbi più frequenti sono *rash* cutaneo, nausea e diarrea, ma raramente portano all'interruzione del trattamento. Tali eventi occorrono nelle prime settimane di trattamento per poi ridursi di incidenza.

Lo studio SENSE, presentato alla XVIII AIDS Conference di Vienna, ha evidenziato che l'utilizzo di ETR 400 mg *once daily* + 2 NRTI in prima linea di trattamento, a partità di efficacia virologica, determina minori eventi avversi neuropsichiatrici vs efavirenz 600 mg *once daily* + 2 NRTI: la percentuale di pazienti con eventi avversi neuropsichiatrici di grado 2-4 è stata rispettivamente pari al 5.1% e al 16.7% ($p = 0.019$) (figura 1).

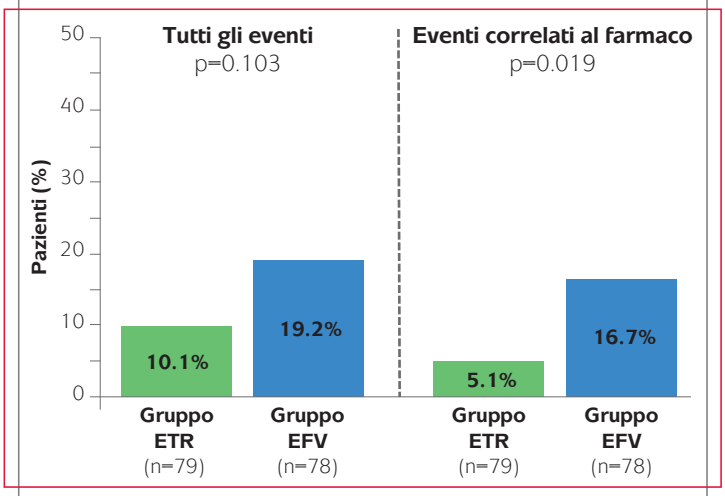
Anche il profilo lipidico è stato migliore nei pazienti che hanno ricevuto ETR, con meno pazienti nel gruppo ETR che hanno sviluppato eventi avversi di grado 3-4 in confronto ai pazienti che hanno ricevuto efavirenz.

Accanto a efficacia e mancata *cross*-resistenza con gli altri NNRTI, etravirina possiede un miglior profilo di tollerabilità

Recenti studi nei pazienti *naive* o nello *switch* evidenziano a parità di efficacia, meno eventi avversi neuropsichiatrici per etravirina rispetto ad efavirenz

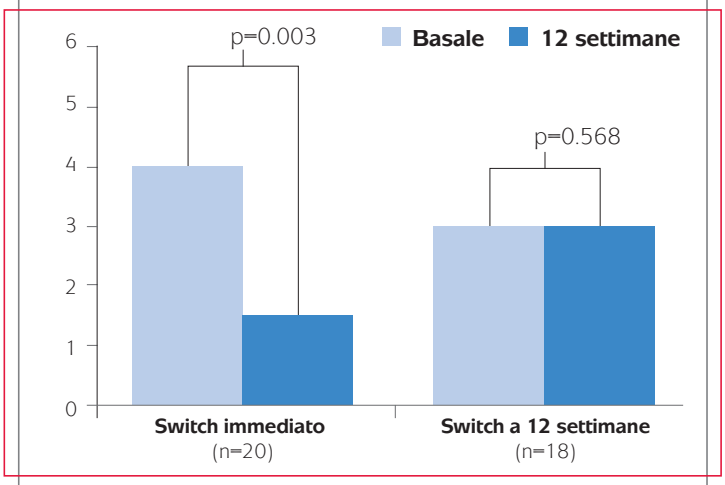
Nello studio UK, sempre presentato alla XVIII IAC di Vienna, pazienti con viremia soppressa in terapia con EFV e che presentavano eventi avversi a livello del SNC venivano randomizzati a continuare la terapia o a *switch* a ETR. Entrambi i bracci hanno mantenuto per tutta la durata dello studio la viremia soppressa. Nel gruppo *switchato* ad ETR gli effetti collaterali a livello del SNC sono diminuiti rispetto al *baseline*, mentre non vi sono state differenze nel gruppo che ha proseguito la terapia con EFV (figura 2). Nel gruppo *switchato* a ETR è stata, inoltre, osservata una significativa riduzione di colesterolo totale e LDL.

Figura 1 Studio SENSE: eventi avversi neuropsichiatrici, correlati al trattamento, di grado 2-4 (sett. 12)



Gazzard B, et al. WAC 2010, # LBPE19

Figura 2 Studio UK: numero mediano di tossicità di grado 2 a livello del Sistema Nervoso Centrale



Waters L et al, AIDS 2011

Nuovi schemi terapeutici

Secondo le recenti Linee guida italiane, la disponibilità di nuovi farmaci appartenenti a nuove classi rende oggi possibile la costruzione di regimi terapeutici "di nuova concezione" per i pazienti plurifalliti; in questo scenario appaiono interessanti in termini di efficacia virologica e recupero immunologico i dati relativi ad un regime "IP e NRTI *sparing*" che utilizza l'associazione maraviroc, raltegravir, ETR.

ETR è, quindi, un farmaco efficace e ben tollerato, che può far parte di un regime terapeutico di prima linea, o come *switch* in pazienti in terapia con altri NNRTI non solo per la dimostrata tollerabilità ma anche per

la minima interazione con altri antiretrovirali o terapie concomitanti.
La sua sicurezza e tollerabilità, in aggiunta alla sua comprovata efficacia virologica, indicano che ETR può essere una valida opzione per il trattamento di situazioni particolarmente complesse e di difficile soluzione, come quelle dei pazienti *experienced*, ottenendo un'ottimizzazione del trattamento antiretrovirale e il miglioramento delle sue *performances*.

L'uso di etravirina appare interessante anche all'interno di nuovi schemi terapeutici, come quelli PI e NRTI-*sparing*

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. **Asahchop L, Tremblay C, Brenner B, et al.** Selection in vitro of a novel etravirine associated resistance mutation in B and non-B HIV-1 subtypes. *17th CROI 2010, Abs 552. Presentato all'8th European HIV Drug Resistance Workshop, March 17-19 2010, Sorrento, Italy.*
2. **Daryl S, et al.** Etravirine: A second-generation nonnucleoside reverse trascriptase inhibitor (NNRTI) active against NNRTI-resistant strains of HIV. *Clinical Therapeutics 2009; 31 (4): 692-704.*
3. **DHHS USA Department of Health and Human Services.** Panel on antiretroviral guidelines for adult and adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents; 1 december 2009 *(http://aidsinfo.nih.gov/contenstfiles(adultanadolescentsGL.pdf)*
4. **Di Vincenzo P, Rusconi S, Adorni F, et al.** Prevalence of mutations and determinants of genotypic resistance to etravirine (TMC125) in a large Italian resistance database (ARCA). *HIV Med. 2010 Sep;11(8):530-4.*
5. **European AIDS Clinical Society.** Guidelines. Clinical Management and Treatment of HIV Infected Adults in Europe. Disponibile a: http://www.europeanaidsclinicalsociety. org/guidelines.asp
6. **Katlama C, Clotet B, Mills A, et al.** Efficacy and safety of etravirine at week 96 in treatment-experienced HIV type-1-infected patients in the DUET-1 and DUET-2 trials. *Antivir Ther. 2010;15(7):1045-52.*
7. **Lazzarin A, Campbell T, Clotet B, et al.** Efficacy and safety of TMC125 (etravirine) in treatment-experienced HIV-1 infected patients in DUET-2:24 - week results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet 2007; 370, 39-48.*
8. **Gazzard B, Di Perri G, Furrer H et al.** The Sense Trial: Etravirine shows fewer neuropsychiatric adverse events than efavirenz in treatment-naive HIV-1 infected patients. *XVIII International AIDs Conference Vienna July 18-23, 2010, Abstract LPBE19.*
9. **Grinsztejn B, Di Perri G, et al.** A review of the safety and tolerability profile of the next-generation NNRTI etravirine. *AIDS Res Hum Retroviruses. 2010, 26: 725-733.*
10. **Nelson M, Stellbrink HJ, Podzamczer D, et al.** A comparison of neuropsychiatric adverse events during 12 weeks of treatment with etravirine and efavirenz in a treatment-naive, HIV-1-infected population. *AIDS. 2010 Dec 9. [Epub ahead of print]*
11. **Nozza S, Galli L, Visco F, et al.** Raltegravir, maraviroc, etravirine: an effective protease inhibitor and nucleoside reverse transcriptase inhibitor; sparing regimen for salvage therapy in HIV-infected patients with triple-class experience. *AIDS. 2010 Mar 27; 24(6):924-8.*
12. **Schöller-Gyüre M, Kakuda TN, Raoof A, et al.** Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of etravirine. *Clin Pharmacokinet. 2009; 48(9):561-74.*
13. **Yazdanpanah Y, Fagard C, Descamps D, et al. ANRS 139 TRIO Trial Group.** High rate of virologic suppression with raltegravir plus etravirine and darunavir/ritonavir among treatment-experienced patients infected with multidrug-resistant HIV: results of the ANRS 139 TRIO trial. *Clin Infect Dis. 2009 Nov 1; 49(9):1441-9.*
14. **Waters L, Fisher M, Winston A, et al.** A phase IV, double-blind, multicentre, randomized, placebo-controlled, pilot study to assess the feasibility of switching individuals receiving efavirenz with continuing central nervous system adverse events to etravirine. *AIDS. 2011, Jan 2; 25(1):65-71.*

Infezione da HIV e rischio cardiovascolare in epoca pre e post HAART

Giorgio Barbarini Dipartimento Malattie Infettive e Tropicali, Fondazione IRCCS San Matteo, Pavia

Accanto a importanti benefici clinici, la HAART ha fatto emergere un ampio spettro di disturbi metabolici con un aumento del rischio di sviluppo di malattia cardiovascolare

La correlazione fra infezione da HIV e patologie cardiache è stata evidenziata in letteratura assai precocemente (1983) e già nel 1988 -1989 le più autorevoli riviste cardiologiche internazionali ospitavano numerose *reviews* su questo tema.
L'interessamento dell'apparato cardiovascolare rappresentava una manifestazione clinica frequente nella popolazione sieropositiva, anche se generalmente sottostimata nella reale prevalenza, perché concomitante con le gravi patologie opportuniste caratterizzanti il decorso dell'infezione e la progressione in Sindrome Conclamata.
Erano state, infatti, le rilevazioni autoptiche effettuate su pazienti deceduti per AIDS a evidenziare una prevalenza di alterazioni cardiovascolari nel 25-40% dei soggetti esaminati. Venivano intrapresi allora numerosi *trials* con valutazione ecocardiografica ed elettrocardiografica di gruppi di soggetti HIV-positivi e si rilevavano alterazioni morfologiche dei complessi ventricolari e/o delle fasi ripolarizzazione e/o aritmie in percentuali assai elevate (sino al 75%) di pazienti spesso asintomatici. Le indagini autoptiche avevano rilevato come tutti i tessuti cardiaci potessero essere coinvolti con distinte manifestazioni clinico-patologiche correlate non solo a infezioni, infestazioni e neoplasie AIDS-correlate, ma anche a danno diretto da HIV, rilevato nei quadri di miocardite linfocitaria (il più frequente) e di pericardite idiopatica.
Le valutazioni della prevalenza di interessamento miocardico, endocardico e pericardico rivelavano come il cuore potesse essere individuato come l'organo del corpo umano percentualmente più "a rischio" per insorgenza di patologie HIV-correlate, generalmente rilevate clinicamente solo negli ultimi stadi della Sindrome Conclamata; la tabella 1 riassume i dati più salienti della letteratura specificamente prodotta sino al 1996.
La disponibilità, a partire dal 1995-1996, di farmaci antiretrovirali via via sempre più perfezionati ed efficaci con la possibilità di utilizzarne le associazioni secondo schemi razionali, ha consentito, nei Paesi ove tali presidi farmacologici venivano resi disponibili, l'approdo alla HAART (terapia antiretrovirale altamente efficace).
La somministrazione dei farmaci HAART ha drammaticamente (avverbio utilizzato da tutti gli *opinion leaders* del settore) mutato la storia naturale dell'infezione da HIV, riducendone drasticamente la mortalità e la morbilità (blocco dell'evoluzione in AIDS e delle infezioni, infestazioni e neoplasie correlate, azzeramento della carica virale di HIV e ripristino, almeno parziale, dei *deficit* immunitari) con un incremento del periodo di sopravvivenza media dei soggetti sieropositivi sempre in ascesa e oggi non molto dissimile da

Tabella 1 **Cardiopatie AIDS-correlate (riscontri autoptici)**
A carico del miocardio
Cardiomiopatia dilatativa (30-40%)
Miocardite linfocitica (40-52%)
Necrosi miocardica non infiammatoria (spasmo micro vascolare, eccesso di catecolamine, infezioni opportunistiche, tossicità da farmaci)
Ipertrofia del ventricolo destro con ipertensione polmonare (infezioni polmonari, embolia polmonare)
Neoplasie (sarcoma di Kaposi)
A carico dell'endocardio
Endocardite infettiva (6,3-34,1%) da Stafilococco Aureo (32,5%), Candida Albicans (35,7%), Aspergillus Fumigatus, Histoplasma Capsulatum, Cryptococcus Neoformans
Endocardite trombotica non batterica (Marantic Endocarditis)
A carico del pericardio
Pericarditi infettive (18-40%) a) **Batteriche** da Mycobacterium Tubercolosis (30,2%), Mycobacterium Avium intracellulare (32%), Nocardia Asteroides b) **Virali** da Coxsackievirus, Epstein-Barr virus, Cytomegalovirus, Adenovirus, Herpes virus c) **Fungine** da Histoplasma Capsulatum, Cryptococcus Neoformans
Pericardite idiopatica (da HIV)
Pericardite uremica
Pericardite neoplastica (Sarcoma di Kaposi, Linfoma non Hodgkin)

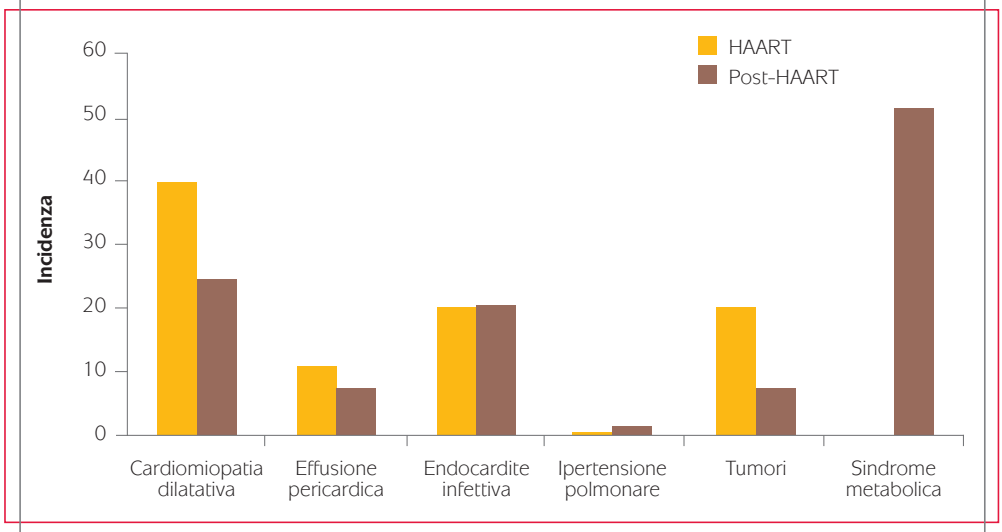
Tradotto da G. Barbaro, G. Barbarini: Cardiac manifestations of the Acquired Immunodeficiency Syndrome in AIDS and HIV infection, edited by H. Jager 1999 ECOMED

Già in era pre-HAART si evidenzia in letteratura un maggior rischio di cardiopatie AIDS-correlate a carico di miocardio, endocardio e pericardio

quello preventivabile per i sieronegativi. I benefici clinici della terapia si sono però rivelati, soprattutto con l'utilizzo dei primi farmaci antiretrovirali disponibili, associati a

Il confronto tra era pre e post-HAART mostra un aumento dei casi di coronaropatia in corso di sindrome metabolica

Figura 1 Complicanze cardiovascolari dell'infezione da HIV: confronto tra periodi pre e post-HAART nei paesi industrializzati



G. Barbaro, Curr HIV Res 2006; 4:79-85

un ampio spettro di effetti collaterali metabolici, comprendenti l'insulinoresistenza, la lipoatrofia, la lipodistrofia, la dislipidemia e, in ultima analisi, l'instaurarsi di una sindrome metabolica, il cui decorso prevede un evento patologico terminale a carico dell'apparato cardiocircolatorio. Il *follow-up* del paziente HIV-positivo ha dovuto necessariamente comprendere la valutazione di questi fattori di rischio cardiovascolare e già all'inizio degli anni 2000 veniva evidenziata la significativa correlazione fra l'assunzione di farmaci antiretrovirali delle classi NRTI e PI e patologie cardiovascolari insorte; nel 2002-2003 (capostipiti lo Studio DAD di Friis-Moller e la nostra relazione in Plenary Session nella Conference on AIDS di Barcellona) si evidenziava l'incidenza di coronaropatie PI-*relate* e si comprendeva l'importanza di inserire nei controlli routinari del sieropositivo anche la rilevazione ecocardiografica ed ecografica di vasi accessibili e significativi (es. carotide).

Per poter puntualizzare meglio queste tematiche, organizzammo a Pavia nell'ottobre 2001 l'"International Conference on Clinical and Biological insights in HIV associated cardiovascular disease in the era of HAART", al termine della quale venne formulato il "Pavia Consensus Statement", il primo documento operativo sul "che fare" in merito alla valutazione, la prevenzione e la gestione delle cardiopatie HIV-correlate. Era apparso evidente come l'eziopatogenesi delle patologie cardiovascolari fosse radicalmente mutata nei paesi in cui la te-

rapia HAART veniva routinariamente somministrata rispetto a quelli in cui tale trattamento non era disponibile a causa degli elevati costi.

Nella figura 1 viene riassunta succintamente la prevalenza delle principali cardiopatie osservate in era pre e post-HAART che evidenzia come, a fronte di una netta diminuzione dell'incidenza di cardiomiopatia dilatativa, di effusione pericardica e di neoplasie cardiache, dovuta alla netta diminuzione di miocarditi e pericarditi da infezioni, infestazioni e neoplasie HIV-correlate, si rilevino un modico incremento dei casi di ipertensione polmonare e un'incidenza significativa di casi di coronaropatia in corso di sindrome metabolica.

Nei paesi dove la terapia HAART non è disponibile, la raffigurazione grafica risulta direttamente speculare e l'incidenza di cardiopatie HIV/AIDS correlate (soprattutto cardiomiopatie dilatative e pericarditi) è talmente incrementata da far considerare oggi in alcuni paesi africani la patologia cardiovascolare la più frequente comorbidità nella popolazione sieropositiva.

Si deve, poi, sottolineare come sia emerso, nei pazienti sieropositivi in terapia HAART, un invecchiamento tissutale precoce, che prelude a un incremento significativo di tutte le patologie tipiche di età senile o presenile, in primo luogo di quelle cardiovascolari.

Si deve, quindi, riformulare la scala di valutazioni clinico-laboratoristiche da effettuare nel corso del *follow up* dei soggetti HIV positivi; questi pazienti devono essere seguiti da un *team* multidisciplinare che, accanto all'infettivologo comprenda tutti gli specialisti (*in primis* il cardiologo) coinvolti nell'interpretazione più corretta della diagnostica completa dello spettro multiforme di questa infezione, anche per valutare assieme il costo/beneficio della somministrazione dei farmaci antiretrovirali.

Nella diagnosi completa delle complicanze metaboliche e cardiovascolari dell'infezione da HIV e nella valutazione del costo/beneficio della HAART è importante la collaborazione multidisciplinare

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. **Murphy, Robert L, Barbaro G.** Clinical and biological insights in HIV-associated cardiovascular disease in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS April 2003 - Volume 17 - Issue - ppS1- S3.* Disponibile all'indirizzo: http://journals.lww.com/aidsonline/Fulltext/2003/04001/Clinical_and_biological_insights_in_HIV_associated.1.aspx.
2. **Barbaro G, Boccarà F, Barbarini G.** Cardiovascular Disease in AIDS (2009) *edito da Springer*.
3. **Friis-Moller N, Weber R, Reiss P, et al.** Cardiovascular risk factors in HIV patients: association with antiretroviral therapy; results from D.A.D. Study. *2003 AIDS 17:1179-1193.*
4. **Barbaro G, Barbarini G, Pellicelli AM.** HIV associated coronary arteritis in a patient with fatal myocardial infarction. *2001 N Engl J Med 344: 1799-1800.*
5. **Hsue PY, Lo JC, Franklin A, et al.** Progression of atherosclerosis assessed by carotid intima-media thickness in patients with HIV infection. *2004 Circulation 109: 1603-1608.*
6. **Barbaro G, Di Lorenzo G, Cirelli A, et al.** An open-label, prospective, observational study of the incidence of coronary artery disease in patients with HIV receiving highly active antiretroviral therapy. *2003 Clin Ther 25: 2405-2418.*

Hot news: dalla ricerca farmaceutica

Faculty

ReAd files

Resistenza e Adesione alle terapie nella cura dell'AIDS

direttore scientifico

M. Moroni, Milano

comitato di redazione

A. Antinori, Roma
C. Balotta, Milano
T. Bini, Milano
S. Bonora, Torino
M. Borderi, Bologna
R. Bruno, Pavia
A. Castagna, Milano
A. Gori, Monza
S. Lo Caputo, Firenze
F. Maggiolo, Bergamo
G.C. Marchetti, Milano
L. Meroni, Milano
L. Milazzo, Milano
L. Monno, Bari
C. Mussini, Modena
L. Palmisano, Roma
M. Puoti, Brescia
S. Rusconi, Milano
V. Svicher, Roma
M. Viganò, Milano

comitato scientifico

M. Andreoni, Roma
G. Angarano, Foggia
A. Antinori, Roma
S. Antinori, Milano
G. Antonelli, Roma
C. Balotta, Milano
S. Bonora, Torino
C. Boucher, Utrecht (NL)
L. Calza, Bologna
G. Carosi, Brescia
A. Castagna, Milano
R. Cauda, Roma
M. Clementi, Milano
M.M. Clerici, Milano
A. Cossarizza, Modena
R.T. D'Aquila, Nashville (USA)
A. d'Arminio Monforte, Milano
A. De Luca, Roma
A. De Rossi, Padova
G. Di Perri, Torino
R. Esposito, Modena
G. Filice, Pavia
M. Galli, Milano
J. Gatell, Barcellona (ES)
C. Giaquinto, Padova
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. Meroni, Milano
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
G. Tambussi, Milano
C. Torti, Brescia
S. Vella, Roma
C. Viscoli, Genova
V. Vullo, Roma
M. Zazzi, Siena

norme per gli autori

Gli articoli, di lunghezza massima di 5.500 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 Luca Meroni (readfiles@effetti.it).
Il Comitato di Redazione si riserva di valutarne la pubblicazione sulla testata.

editore

Editore: effetti © srl
Via Gallarate, 106 - 20151 Milano
www.effetti.it - www.readfiles.it
tel. 02 3343281 - Fax 02 38002105
Direttore Responsabile: F. Tacconi
Coordinamento editoriale: C. Balotta, L. Meroni
Coordinamento redazionale: A. Invernizzi, M. Luciani
Impaginazione: M. Compostini
Segreteria di Redazione: E. Valli
Stampa: Magicgraph srl - Via Galvani, 2 - 21052 Busto Arsizio (VA)

ReAd files

ReAd files

Resistenza e Adesione alle terapie nella cura dell'AIDS

Major Sponsor:

Abbott
A Promise for Life

Bristol-Myers Squibb Company

GILEAD

MSD

Schering-Plough

ViiV Healthcare

Altri Sponsor:

Boehringer Ingelheim