

LE MODERNE STRATEGIE DI TRATTAMENTO A LUNGO TERMINE PER LA PROTEZIONE DEL PAZIENTE HIV+

A cura di

**Massimo Andreoni
Giovanni Di Perri
Massimo Galli
Adriano Lazzarin
Carlo Federico Perno
Valerio Tozzi**

9° Congresso Nazionale



SIMIT
Società Italiana
di Malattie Infettive
e Tropicali

FACULTY

MASSIMO ANDREONI

DIVISIONE DI MALATTIE INFETTIVE, AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA
POLICLINICO TOR VERGATA, ROMA

GIOVANNI DI PERRI

CLINICA UNIVERSITARIA MALATTIE INFETTIVE, OSPEDALE AMEDEO DI SAVOIA, TORINO

MASSIMO GALLI

ISTITUTO DI MALATTIE INFETTIVE E TROPICALI,
AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA LUIGI SACCO, MILANO

ADRIANO LAZZARIN

DIVISIONE DI MALATTIE INFETTIVE, IRCCS SAN RAFFAELE, MILANO

CARLO FEDERICO PERNO

CATTEDRA DI VIROLOGIA, UNIVERSITÀ TOR VERGATA, ROMA

VALERIO TOZZI

IV DIVISIONE DI MALATTIE INFETTIVE, IRCCS - INMI LAZZARO SPALLANZANI, ROMA

Sommario

| | |
|--|-----------|
| Introduzione | 5 |
| GIOVANNI DI PERRI | |
| Regimi di induzione a due farmaci: razionali strategici ed evidenze cliniche | 8 |
| ADRIANO LAZZARIN | |
| Il mantenimento con monoterapia con PI boosted: razionali virologici | 13 |
| CARLO FEDERICO PERNO | |
| Protezione del Sistema Nervoso Centrale nelle strategie terapeutiche drug-sparing | 18 |
| VALERIO TOZZI | |
| Protezione dalle tossicità d'organo nelle strategie terapeutiche drug-sparing | 22 |
| MASSIMO GALLI | |
| Conclusioni e take-home messages | 27 |
| MASSIMO ANDREONI | |



Introduzione

GIOVANNI DI PERRI

CLINICA UNIVERSITARIA MALATTIE INFETTIVE,
OSPEDALE AMEDEO DI SAVOIA, TORINO

I continui progressi della terapia antiretrovirale hanno consentito un controllo sempre più efficace dell'infezione da HIV-1, tanto che, con l'impiego di varie classi di farmaci, è ora possibile ridurre la replicazione virale a livelli non rilevabili nella maggioranza dei pazienti.

La mancata eradicazione dell'infezione comporta, tuttavia, la necessità di una terapia a tempo indefinito, con le conseguenti problematiche di aderenza, tossicità e insorgenza di varianti farmaco-resistenti.

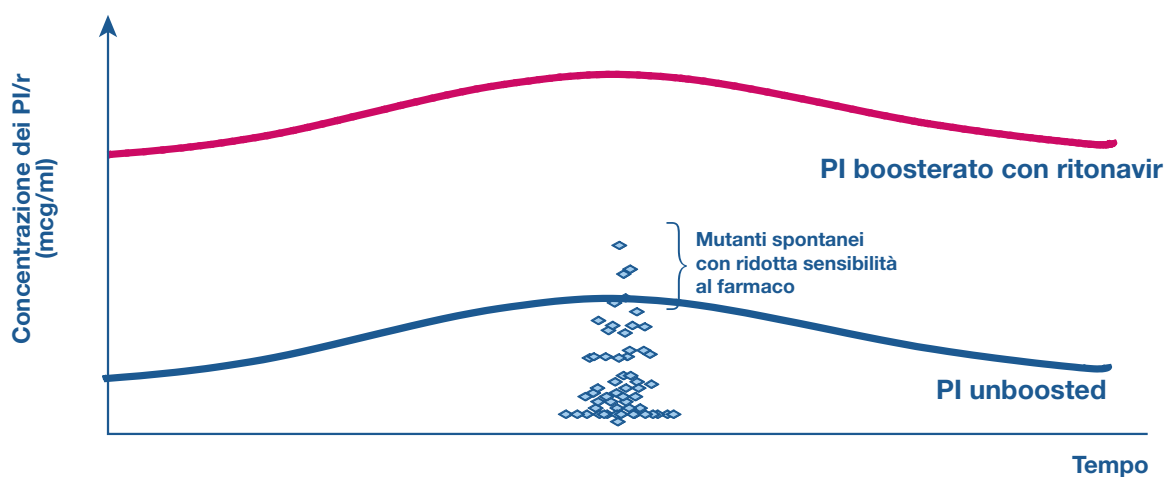
In questo contesto, la capacità spontanea del virus HIV di selezionare mutazioni rappresenta uno dei fattori che maggiormente determina la scelta strategica della tripla terapia. Infatti, la combinazione di alta percentuale di errore nella trascrizione e rapida velocità di replicazione fa sì che le forme mutanti siano costantemente presenti all'interno di popolazioni di HIV geneticamente differenti, chiamate "quasispecie".

La terapia farmacologica, intesa anche come tempo

di esposizione, esercita una forte pressione selettiva sulla popolazione virale, e porta alla rapida eliminazione del virus wild type, mentre i ceppi mutanti di-

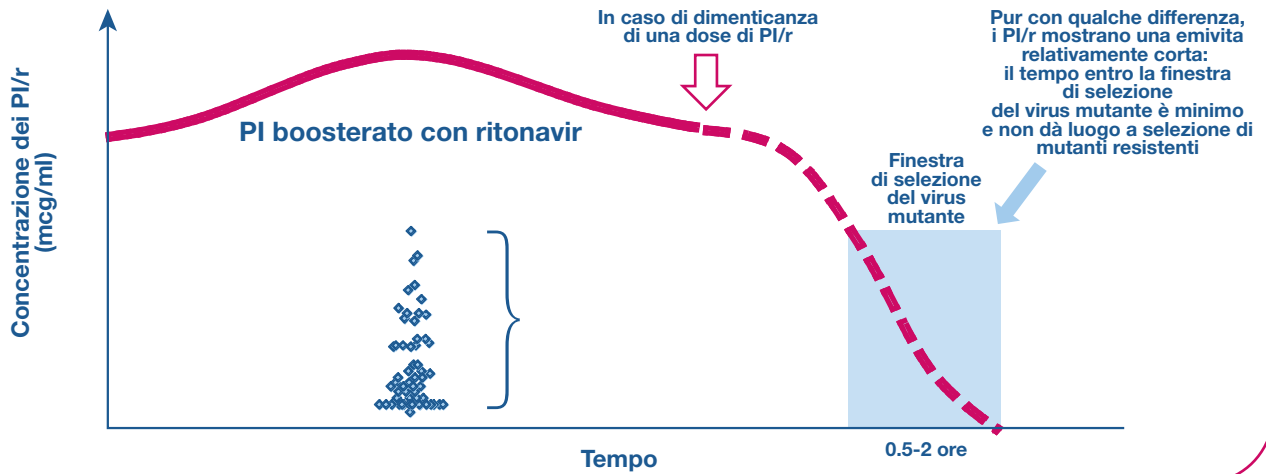
I NUOVI REGIMI ANTIRETROVIRALI NON CONVENZIONALI RAPPRESENTANO UN'OPPORTUNITÀ PER IMPOSTARE UNA TAILORED THERAPY SEMPLIFICATA E CON UN MINOR IMPATTO DI TOSSICITÀ E COSTI

1 L'ESPOSIZIONE FARMACOCINETICA AI PI/R GARANTISCE L'INIBIZIONE DI TUTTE LE VARIANTI VIRALI WILD TYPE, ANCHE LE MENO SENSIBILI



2

LA CARATTERISTICA DI FORGIVENESS DEI PI/R PERMETTE UN ALTO GRADO DI EFFICACIA ANCHE PER LIVELLI BASSI DI ADERENZA



ventano dominanti sulla popolazione virale.

I miglioramenti della terapia antiretrovirale coincidono, quindi, con lo sviluppo di regimi più convenienti e tollerabili e con l'ottimizzazione del monitoraggio di routine della farmacoresistenza.

Nel concetto di "moderne strategie" è implicito, almeno in parte, il ricorso a regimi non convenzionali, laddove l'efficacia di questi risultati equivalente a quella dei regimi convenzionali, ma con la possibilità di offrire opportunità di individualizzazione della terapia, con significativi vantaggi nell'ambito della semplificazione, della tossicità, dei costi e del rendimento in altre specifiche circostanze individuali.

Il concetto di barriera genetica

Va ricordato che la comparsa di ceppi HIV-resistenti ai farmaci è un processo dinamico, e in questo il numero di mutazioni richieste per l'emergenza della resistenza ai farmaci è chiaramente un fattore importante. L'evento casuale di singola mutazione ha una frequenza relativamente alta, mentre la probabilità di più mutazioni specifiche all'interno dello stesso genoma è relativamente bassa. Ne consegue che, se l'HIV è l'obiettivo di più farmaci, la probabilità dell'emergenza di ceppi mutanti pienamente funzionanti, cioè in grado di rendere inefficace la terapia combinata, è molto bassa. E, una volta che il livello del virus è stato ridotto dalla terapia, si riduce per ogni mutante la possibilità di emergere. Quindi, la sinergia tra elevata potenza e alta barriera genetica è alla base degli ottimi risultati raggiunti con la HAART.

Il ruolo strategico della semplificazione

Molti pazienti, comunque, una volta ottenuto un controllo viremico stabile richiedono, per diversi motivi - tossicità, riduzione del numero di pillole, stile di vita, comorbidità - una semplificazione della terapia. Questa è certamente possibile, se si considera la patogenesi della malattia. Infatti, le monoterapie con farmaci potenti ma con bassa barriera genetica sono destinate a fallire (Figura 1).

Nel caso di LPV/r, invece, l'alta potenza permette di sopprimere rapidamente la carica viremica con la connessa ricostituzione immunologica, mentre l'elevata barriera genetica - in presenza di bassa attività replicativa - impedisce l'acquisizione di mutazioni.

Il ruolo dell'aderenza

Altri punti di rilievo sono l'aderenza alla terapia e il grado di forgiveness del farmaco. Bangsberg et al, per primi hanno messo in relazione l'aderenza con la resi-

NELLE STRATEGIE DI SEMPLIFICAZIONE, PER TOS- SICITÀ, PER RIDURRE LE COMORBIDITÀ, PER MAG- GIOR MANEGGEVOLEZZA, È IMPORTANTE GARANTIRE FORGIVENESS E ALTA BAR- RIERA GENETICA

LPV/R CONIUGA UN OTTIMO PROFILO DI POTENZA E BARRIERA GENETICA CON UNA BUONA FORGIVENESS E GARANTISCE IL MANTENIMENTO DELL'EFFETTO TERAPEUTICO ANCHE CON UN'ADERENZA NON OTTIMALE

stenza: nel modello proposto, l'alto tasso di mutazioni acquisite associate ai PI unboosted è il risultato di una bassa potenza unita a un'emivita relativamente breve del farmaco. Per definizione, regimi altamente efficaci in presenza di buona compliance determinano alti tassi di soppressione virale. Poiché è altamente improbabile che il virus possa acquisire mutazioni in mancanza di replicazione attiva, l'aderenza a regimi altamente efficaci impedisce l'instaurarsi di resistenze. Regimi di PI boosted con ritonavir hanno un alto grado di efficacia, con un profilo farmacocinetico intermedio tra i PI unboosted e gli NNRTI (Figura 2).

La forgiveness dei PI/r

Il termine forgiveness comprende in sé il concetto di aderenza, e definisce la proprietà del farmaco di minimizzare gli effetti della dose "saltata" o di altri comportamenti di non-compliance, senza avere una riduzione dell'efficacia; dipende in larga parte dalle caratteristiche farmacocinetiche e dinamiche del farmaco. Pertanto una prolungata emivita garantisce una concentrazione allo steady state che non viene modificata in maniera sostanziale quando è omessa una dose. Infatti, l'attività del farmaco si colloca a livello del plateau della curva dose-effetto, e variazioni di dose non influiscono significativamente sull'efficacia.

Relativamente ai boosted PI, la proprietà di forgiveness risulta maggiore rispetto al trattamento con NNRTI o PI unboosted e presenta un minor tasso di resistenza, a tutti i livelli di aderenza alla terapia e indipendentemente dalla viremia al fallimento.

LPV/r coniuga un ottimo profilo di potenza/barriera genetica con la capacità di minimizzare le conseguenze delle saltuarie omissioni di dose e, quindi, permette il mantenimento dell'effetto terapeutico anche in caso di aderenza sub-ottimale, requisito di sicurezza che ha evidenti vantaggi nella gestione long term del paziente.

Bibliografia

- Bangsberg DR, Hecht FM, Charlebois ED, et al. *Adherence to protease inhibitors, HIV-1 viral load, and development of drug resistance in an indigent population. AIDS 2000; 14: 357-66.*
- Bangsberg DR, Acosta EP, Gupta R, et al. *Adherence-resistance relationships for protease and non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors explained by virological fitness. AIDS 2006; 20: 223-31.*
- Boisel JP, Nony P. *Using pharmacokinetic and pharmacodynamic relationship to predict the effect of poor compliance. Clin Pharmacokinet 2002, 41:1-6.*
- Enanoria WT, Ng C, Saha SR, Colford Jr JM. *Treatment outcomes after Highly Active Antiretroviral Therapy: a meta-analysis of randomised controlled trials. Lancet Infect Dis Jul 2004; 4(7):414-25.*
- Eron JJ. *Managing antiretroviral therapy: changing regimens, resistance testing, and the risks from structured treatment interruptions. J Infect Dis 2008 May 15;197 Suppl 3:S261-71.*
- Gross R, Yip B, Wood E, et al. *Boosted Protease inhibitors are more forgiving of suboptimal adherence to non boosted protease inhibitors or non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. 13th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections. Denver, 5-8- feb, 2006. Abst. 533.*
- Lima VD, Gill VS, Yip B, et al. *Increased resilience to the development of drug resistance with modern boosted protease inhibitors based highly active antiretroviral therapy. J Infect Dis 2008; 198: 51-8.*
- Shuter J, Sarlo JA, Kanmaz TJ, et al. *HIV-infected patients receiving lopinavir/ritonavir based antiretroviral therapy achieve high rates of virologic suppression despite adherence rates of less than 95%. J Acquired Immune Defic Syndr 2007; 45: 4-8.*
- Shuter J. *Forgiveness of non-adherence to HIV-1 antiretroviral therapy. J Antimicrob Chemother. 2008 Apr;61(4):769-73. Review.*

Regimi di induzione a due farmaci: razionali strategici ed evidenze cliniche

ADRIANO LAZZARIN

DIVISIONE DI MALATTIE INFETTIVE,
IRCCS SAN RAFFAELE, MILANO

I diversi regimi di triplice terapia antiretrovirale (HAART) sono comparabili in termini di potenza virologica: mediamente, ad un anno dall'inizio della prima linea, circa l'80% dei pazienti presenta una carica virale inferiore alle 50 copie/ml. Conseguentemente all'abbattimento della carica virale si assiste ad un recupero delle cellule CD4 - con redistribuzione dei linfociti memoria dagli organi linfoidi seguita da rigenerazione di linfociti neo-prodotti- proporzionale all'entità e alla rapidità del successo virologico ottenuto.

Se oggi è ancora primaria l'importanza di arrestare la replicazione virale e l'evoluzione dell'infezione in malattia conclamata, è in continuo aumento la richiesta da parte dei pazienti di regimi più semplici e con maggiore tollerabilità. Storicamente, gli NRTI hanno rappresentato il backbone della HAART insieme ad un terzo farmaco; sono farmaci con tossicità mitocondriale riconosciuta e bassa barriera genetica.

Per contro, il profilo di tollerabilità della classe degli inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI) è maggiore rispetto ai NRTI, tuttavia questi farmaci presentano una barriera genetica bassa con la possibilità di

resistenze crociate di classe. Gli inibitori della proteasi (PI) si caratterizzano per una elevata potenza, attitudine a promuovere un miglior recupero immunologico, buona tollerabilità ed alta barriera genetica.

Di recente l'armamentario terapeutico si è arricchito di nuove classi dotate di elevata potenza: dopo l'avvento degli inibitori di fusione (FI), si sono infatti aggiunti gli inibitori dell'integrasi (INI) e gli antagonisti dei corecettori CCR5 (CA).

Obiettivi della terapia personalizzata

Ecco, quindi, che, ampliando le scelte terapeutiche, diventa possibile attuare strategie innovative, utilizzando schemi terapeutici "tailored" cioè opzioni ritagliate sulle esigenze e peculiarità del singolo paziente. Fin dalla prima linea, e per l'intera durata della cura, accanto all'efficacia e alla tollerabilità nel lungo periodo, vanno ricercati altri obiettivi: la convenienza, la tollerabilità a lungo tempo, il grado di barriera genetica, la sequenzialità delle opzioni e l'immunoricostituzione.

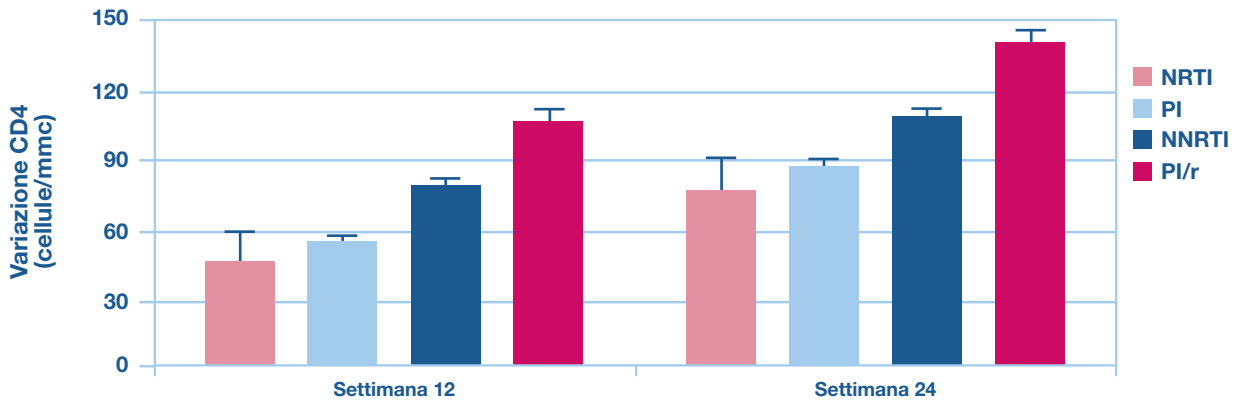
Quindi, nella fase di induzione, al paziente naive è necessario offrire un intervento tempestivo ed efficace, seguito da una rapida immunoricostituzione che eviti l'insorgenza di virus resistenti. A riguardo, dati retrospettivi sulle diverse classi antiretrovirali storiche, indicano che i PI boosterati ottengono un immunorecupero a livelli maggiormente soddisfacenti per evitare patologie opportunistiche (**Figura 1**).

L'alta barriera genetica dei PI è in grado di evitare l'emergenza di ceppi mutanti resistenti: infatti, nel gene della proteasi di HIV si possono avere fino a 15 aminoacidi mutati senza che l'enzima perda la sua funzionalità.

L'AMPLIAMENTO DELLE
SCELTE TERAPEUTICHE
PERMETTE NUOVE STRA-
TEGIE PERSONALIZZATE
LONG TERM, RIDUCENDO
TOSSICITÀ E COMORBIDITÀ

1

IMMUNORECUPERO DI CELLULE CD4 DURANTE HAART DI PRIMA LINEA



Studio retrospettivo per definire l'entità del recupero dei CD4 in 1400 pazienti in trattamento con HAART e con viremia non rilevabile. I risultati della ricerca indicano che l'immunoricostruzione è stata significativamente maggiore nei pazienti: non coinfecti con HCV; caratterizzati da viremia maggiore al baseline; iniziali livelli di CD4+ elevati; trattati con PI boosted

Castagna A et al. Antivir Ther 2010

Le strategie long term di mantenimento

Nella fase di mantenimento- una volta ottenute cariche virali non rilevabili per un periodo di almeno 18 mesi- si possono proporre strategie di semplificazione, per abbassare i rischi associati a scarsa aderenza terapeutica o a tossicità. Nella gestione terapeutica long-life del paziente con infezione da HIV, preoccupazione desta oggi l'utilizzo prolungato degli analoghi nucleosidici (NRTI) per il rischio di tossicità mitocondriale, tubulopatia renale, riduzione della massa ossea ed eventi cardiovascolari.

La maneggevolezza dello schema farmacologico diventa, quindi, uno dei requisiti più importanti per assicurare l'adesione e la conseguente riduzione del rischio di fallimento virologico. Poiché la qualità della vita diventa un obiettivo centrale della terapia, ai regimi terapeutici vengono richieste sempre di più caratteristiche di flessibilità e schemi che prevedano dosaggi inferiori di ritonavir, o che prevedano il risparmio di alcune classi di farmaci, oppure la monoterapia.

La terapia di semplificazione

In questo contesto, la correlazione tra complessità della HAART e aderenza è molto forte: la semplificazione dello schema terapeutico trova, infatti, ragione nel miglioramento della qualità della vita del paziente, e nella riduzione delle tossicità a lungo termine e del fallimento virologico. Si tratta di una strategia che unisce obiettivi viro-immunologici a lungo termine, attenta a conservare un approccio eziopatogenetico e centrato sul paziente.

LE CARATTERISTICHE DEGLI INIBITORI DELLA PROTEASI BOOSTERATI APRONO A NUOVE STRATEGIE TERAPEUTICHE CHE LI VEDONO COME BACKBONE DEI NUOVI FARMACI ANTIRETROVIRALI

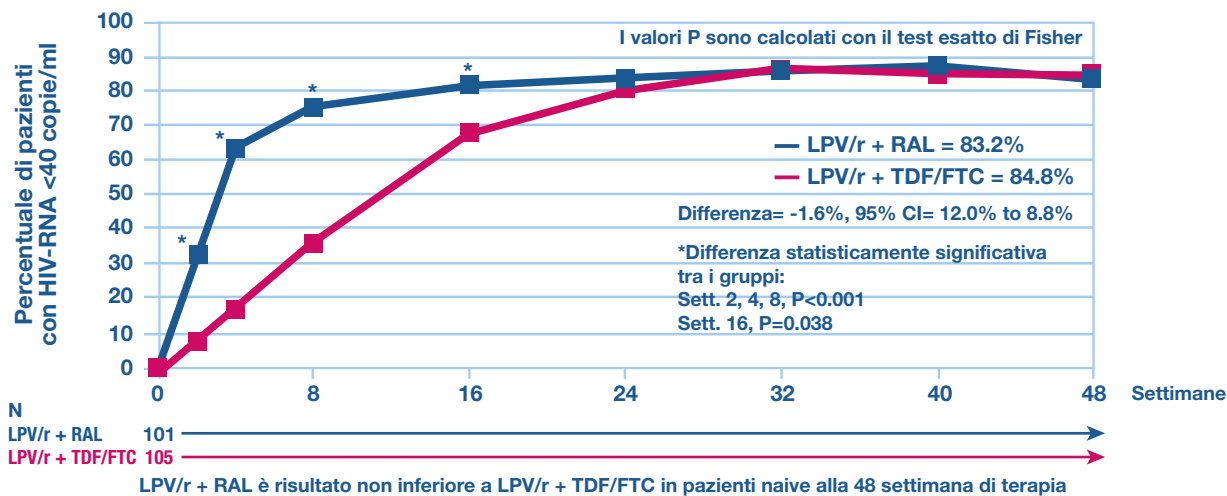
La terapia di semplificazione diventa, in quest'ottica, una gestione a lungo termine del paziente con viremia controllata, modulabile in base a diversi gradi di potenza antivirale per il mantenimento del controllo virologico. La strategia di semplificazione come la monoterapia con PI/r trova un razionale in tutte le circostanze in cui il farmaco prescelto sia sufficientemente potente, associato a booster di ritonavir, e sia somministrato in pazienti con viremia stabilmente non rilevabile, senza storia di fallimenti pregressi ad inibitori della proteasi in anamnesi.

Inoltre, partendo dai risultati positivi ottenuti con LPV/r in monoterapia, si aprono strade nuove con l'impiego di LPV/r nel ruolo di backbone, sostituendo gli NRTI con le nuove classi, dotate di elevata potenza, e riproponendo e recuperando l'approccio concettuale della dual therapy.

Le moderne strategie di trattamento a lungo termine per la protezione del paziente HIV+

2

STUDIO PROGRESS: ENDPOINT PRIMARIO DI EFFICACIA ALLA SETTIMANA 48: PROPORZIONE DI SOGGETTI RESPONDERS (ANALISI ITT-TLOVR)



Reynes J et al. XVIII AIDS Conference, 2010, Abs MOAB0101

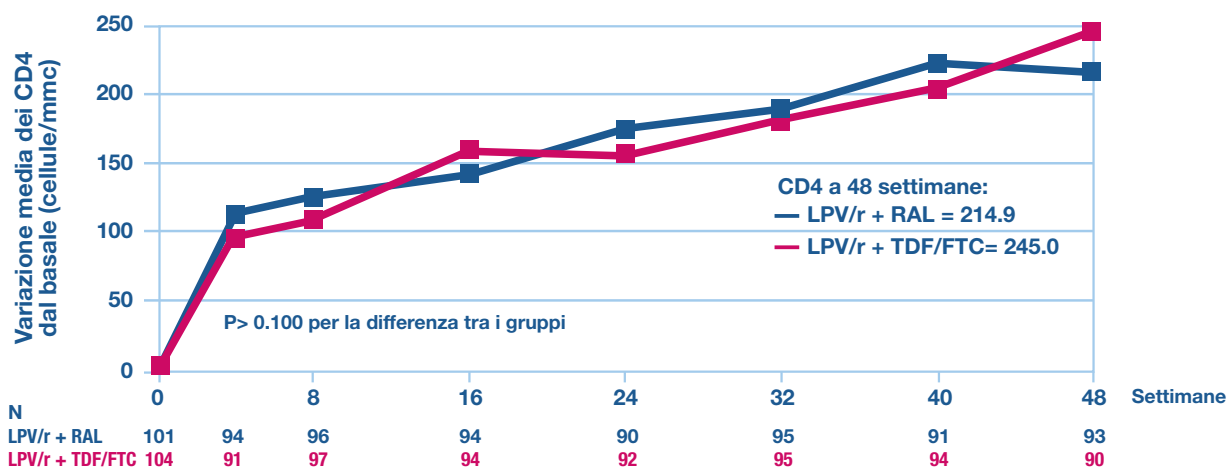
LO STUDIO PROGRESS CONFERMA LA SOVRAPPONIBILITÀ DI EFFICACIA E DI SAFETY DELLO SCHEMA DI DUAL THERAPY LPV/R + RALTEGRAVIR IN CONFRONTO ALLA TRIPLICE TERAPIA

I risultati degli studi di dual therapy: LPV/r + raltegravir

Questa impostazione è sostenuta dai risultati dello studio PROGRESS, di fase III in aperto di non inferiorità, in cui 206 pazienti HIV-positivi naive, sono stati randomizzati a ricevere LPV/r, in combinazione con raltegravir (RAL) oppure con tenofovir/emtricitabina. Tutti i pazienti avevano una carica virale superiore alle 1000 copie/ml (valore medio di 20.000 copie/ml), e una conta media di cellule CD4 di circa 300 cellule/ml. I risultati indicano che il regime di dual therapy è efficace quanto l'associazione precostituita contenente NRTI: a 48 settimane

3

STUDIO PROGRESS: VARIAZIONE MEDIA DEI CD4 DAL BASALE ALLA SETTIMANA 48 (CELLULE/MMC)



Reynes J et al. XVIII AIDS Conference, 2010, Abs MOAB0101

il tasso di pazienti con carica virale sotto le 40 copie/ml è stato dell'83% nel gruppo trattato con LPV/r + RAL, rispetto all'85% della HAART ($p=0.850$) (Figura 2). Positivi anche i dati sull'immunoricostruzione: i valori di CD4 sono aumentati rispettivamente di 215 e 245 cellule/ml nel braccio LPV/r + RAL e nel braccio di terapia contenente NRTI ($p=0.237$) (Figura 3).

Entrambi i regimi antiretrovirali sono stati generalmente ben tollerati; gli effetti collaterali più comuni hanno avuto una frequenza sovrapponibile nei due bracci di terapia. Solamente un soggetto in ciascuno dei due bracci ha sviluppato mutazioni con farmacoresistenza. Lo studio è attualmente in corso, con un follow-up previsto fino a 96 settimane.

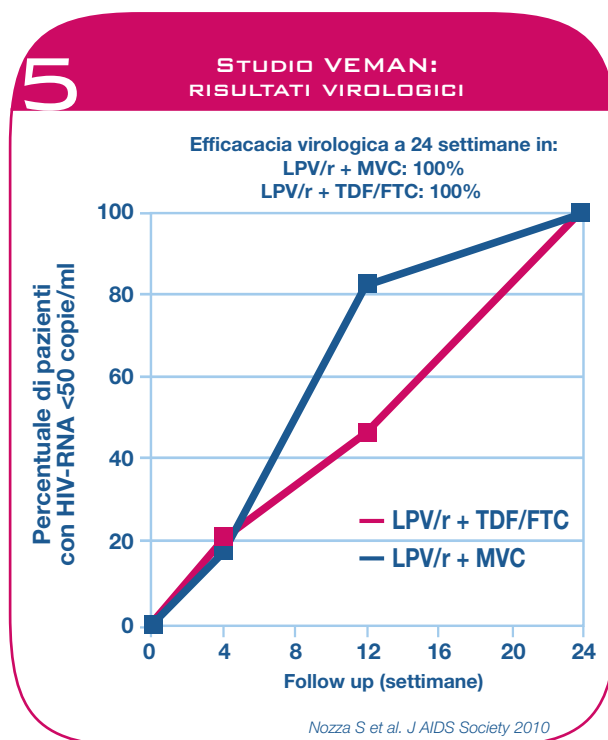
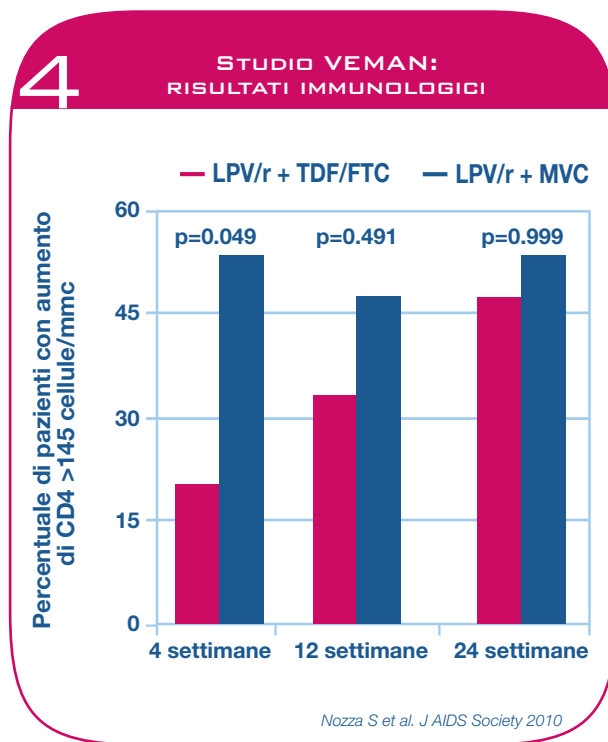
In un altro studio di dual therapy - SPARTAN - 94 pazienti HIV-positivi naive con carica virale > 5000 copie/mL, stratificati per valori di viremia maggiore o inferiore a 100.000 cp/mL al basale, sono stati randomizzati con un rapporto 2:1 a atazanavir unboosted (ATV) insieme a raltegravir (RAL) o ATV/r + TDF/FTC. I risultati a 24 settimane mostrano il raggiungimento dell'HIV-RNA < 50 copie/mL, rispettivamente nel braccio dual therapy versus HAART nel 74.6% e del 63.3% dei pazienti, così come il guadagno di CD4 è stato di + 166 versus + 127 cellule/mm³. La percentuale dei pazienti responder si è mantenuta a 48 settimane (82.2% versus 76%); malgrado ciò, 4 pazienti a 24 settimane hanno sviluppato mutazioni a RAL.

Le esperienze con LPV/r + maraviroc

Un'altra associazione in studio è quella di LPV/r + l'inibitore del corecettore CCR5 maraviroc (MVC). Il razionale dell'associazione si basa sulla maggior capacità di immunoricostruzione dei PI associati a maraviroc, nonché sulle caratteristiche farmacocinetiche dei due farmaci: MVC può, infatti, essere somministrato a dosi dimezzate quando associato ai PI/r.

In un primo trial pilota (Studio VEMAN, Virological Efficacy MARaviroc in Naive HIV Patients) è stato confrontato

LPV/r (400/100 mg BID) + maraviroc (150 mg QD) e LPV/r + TDF/FTC in pazienti naive. I risultati preliminari presentati al recente HIV10 di Glasgow, indicano un guadagno della conta di CD4 leggermente maggiore per i pazienti trattati con LPV/r + MVC (Figura 4) e una rapida riduzione della viremia plasmatica a livelli non rilevabili e paragonabili nei due gruppi di trattamento (Figura 5).



LA MAGGIORE IMMUNORICOSTITUZIONE DI LPV/R + MARAVIROC ALLA BASE DEGLI STUDI DI DUAL THERAPY CON QUESTO NUOVO SCHEMA TERAPEUTICO

Ottima la tollerabilità dei due regimi a confronto, con nessun evento avverso di grado 3 e 4; nessuna differenza statisticamente significativa è stata osservata, inoltre, nella funzionalità midollare, nei valori di funzionalità epatica e renale, nel profilo glucidico e lipidico, ad eccezione dell'incremento dei valori dei trigliceridi a carico della triplice terapia.

I vantaggi della dual therapy basata su LPV/r

I dati riportati confermano che la classe dei PI boosted possiede una potenza e barriera genetica tale da rappresentare una valida opzione ogni qualvolta sia necessaria una strategia di semplificazione per il mantenimento della terapia antivirale.

L'opzione di LPV/r quale backbone della dual therapy ha dimostrato di possedere i requisiti richiesti ad una HAART long-life: maneggevolezza, tollerabilità, convenienza, alta barriera genetica, garanzia di immunoricostruzione, e infine, grazie all'elevata barriera alle resistenze, consente di mantenere aperte linee successive di trattamento con boosted PI in caso di eventuale fallimento terapeutico.

Bibliografia

Arribas JR, Delgado R, Arranz A, et al. *Lopinavir/ritonavir monotherapy versus lopinavir/ritonavir and 2 nucleosides for maintenance therapy of HIV: a 96 week analysis (OK04 Study)*. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009;51:147-52.

Castagna A, Galli L, Torti C, et al. *Predicting the magnitude of short-term CD4+ T-cell recovery in HIV-infected patients during first-line highly active antiretroviral therapy*. *Antivir Ther*. 2010;15(2):165-75.

Hughes A, Barber T, Nelson M. *New treatment options for HIV salvage patients: an overview of second generation PIs, NNRTIs, integrase inhibitors and CCR5 antagonists*. *J Infect*. 2010 Jul;61(2):189-90.

Kozal MJ, Lupo S, DeJesus E. For the SPARTAN Clinical Trial Group. *The*

LPV/R COME BACKBONE DELLA DUAL THERAPY RISPONDE AI REQUISITI DI UNA HAART LONG LIFE MANEGGEVOLE, TOLLERABILE ED EFFICACE

SPARTAN study: a pilot study to assess the safety and efficacy of an investigational NRTI- and RTV-sparing regimen of atazanavir (ATV) experimental dose of 300mg BID plus raltegravir (RAL) 400mg BID (ATV+RAL) in treatment-naïve HIV-infected subjects. XVIII International AIDS conference. July 18-23, 2010. Vienna. Abstract THLB204.

Mills A, Mildvan D, Podzamcze D, et al. *Safety and immunovirological activity of once daily maraviroc (MVC) in combination with ritonavir-boosted atazanavir (ATV/r) compared to emtricitabine 200mg/tenofovir 300mg QD (TDF/FTC) + ATV/r in treatment-naïve patients infected with CCR5-tropic HIV-1 (Study A4001078): A week 24 planned interim analysis. XVIII International AIDS conference July 18-23, 2010. Vienna. Abstract THLB203.*

Nozza S, Galli L, Di Pietro M, et al. *Efficacy and safety of an NRTI-sparing regimen in antiretroviral-naïve HIV-infected patients: once-daily maraviroc plus lopinavir/ritonavir*. *Journal of the International AIDS Society* 2010, 13(Suppl 4):P5.

Reynes J, Lawal A, Pulido F, et al. *Lopinavir/ritonavir combined with raltegravir demonstrated similar antiviral efficacy and safety as lopinavir/ritonavir combined with tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine in treatment-naïve HIV-1 infected subjects. XVIII International AIDS Conference. July 18-23, 2010. Vienna. Abstract MOAB0101.*

Il mantenimento con monoterapia con PI boosted: razionali virologici

CARLO FEDERICO PERNO

CATTEDRA DI VIROLOGIA,
UNIVERSITÀ TOR VERGATA, ROMA

La triple therapy - raccomandata in ogni fase della storia naturale dell'HIV - ha ottenuto una drastica riduzione della mortalità e dei nuovi casi di AIDS, con un aumento della vita media simile a quella della popolazione generale; tuttavia, il paziente sieropositivo resta un soggetto più fragile, spesso con coinfezioni o comorbidità. La conseguente "cronicizzazione" della malattia ha determinato profili viro-immunologici modificati rispetto al passato, con più soggetti stabilmente controllati nel tempo o slow progressors, e nel contempo ha introdotto problematiche proprie dell'avanzare dell'età, unitamente alle nuove criticità legate all'uso prolungato dei farmaci o alle interazioni farmacologiche.

In questo contesto - e in base alle diverse situazioni viro-immunologiche - il medico dovrà offrire a ciascun paziente queste prospettive: il rapido abbattimento di cariche virali elevate, evitando il rischio di selezionare ceppi resistenti indotti dalla pressione farmacologica; il mantenimento del successo virologico; il superamento dei fallimenti virologici - dovendo altresì tener

LA SCELTA DI FARMACI ANTIRETROVIRALI POTENTI E AD ALTA BARRIERA GENETICA È IL PRESUPPOSTO DEL SUCCESSO DELLE STRATEGIE DI SEMPLIFICAZIONE COME LA MONOTERAPIA

conto che la gestione di questi pazienti è oramai a lungo termine.

Pertanto - se si vuole che la terapia abbia successo - potenza, elevata barriera genetica, efficacia e tollerabilità a lungo termine sono irrinunciabili (Figura 1).

L'ADERENZA COME STRATEGIA TERAPEUTICA NEL PAZIENTE VIROSOPPRESSO: IL RUOLO DELLE CARATTERISTICHE DEI FARMACI

1 NNRTI di prima generazione

Potenza antivirale: eccellente o ottimale
Forgiveness: buona per dosi dimenticate limitate
Barriera genetica: bassa



NNRTI

Aderenza ottimale: risposta ottimale
Aderenza subottimale: fallimento, quasi sempre con resistenza

PI/r

Potenza antivirale: ottima o eccellente o buona
Forgiveness: eccellente o buona
Barriera genetica: alta o molto alta



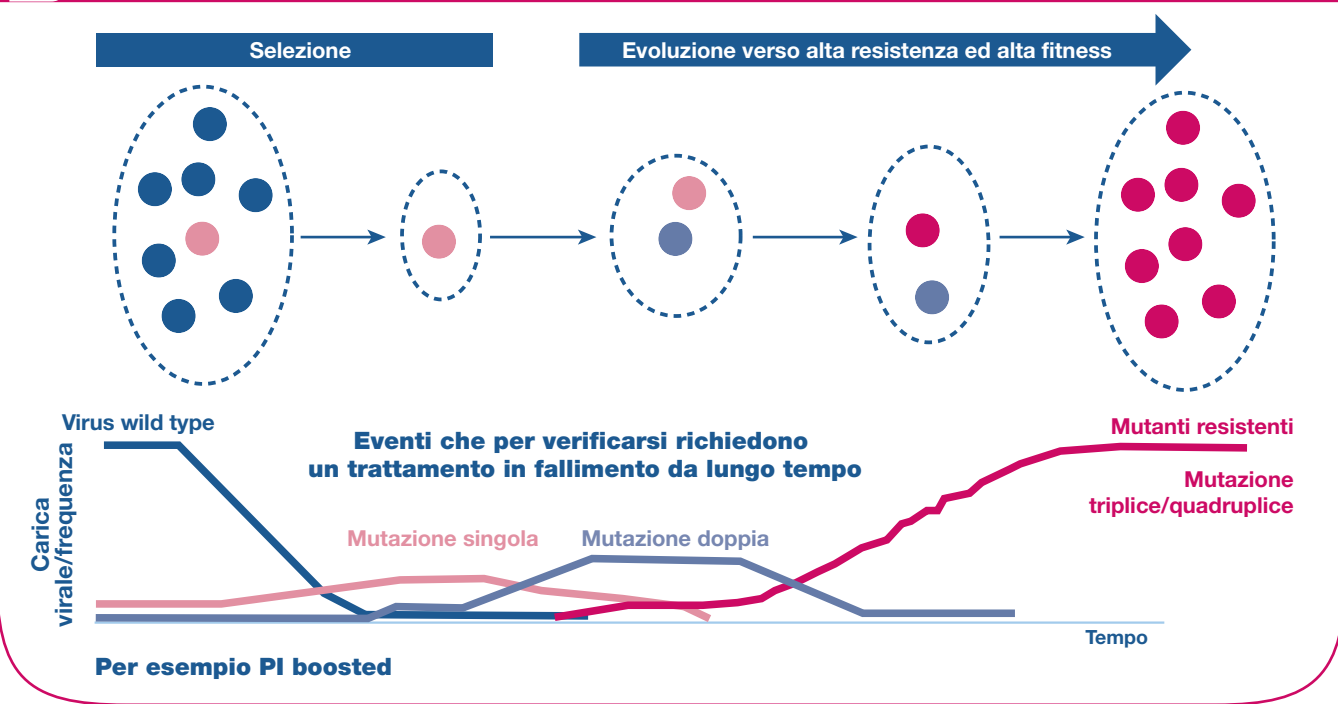
Monoterapia con PI/r

Aderenza ottimale: risposta ottimale
Aderenza subottimale: fallimento, quasi sempre senza resistenza

Semplificazione

2

SELEZIONE + GENERAZIONE DI MUTAZIONI → RESISTENZA
 UNA MUTAZIONE PREESISTENTE ALLA TERAPIA, CHE CONFERISCE RESISTENZA MARGINALE SELEZIONATA SOTTO PRESSIONE FARMACOLOGICA, È SEGUITA DALLA GENERAZIONE DI ULTERIORI MUTAZIONI NEL CORSO DELLA TERAPIA



Barriera genetica: discriminante tra successo e fallimento terapeutico

In particolare, la potenza garantisce il rapido abbattimento della carica virale, e quindi riduce il rischio di sviluppo di resistenze, limitative dell'efficacia dei farmaci; analogamente, la "barriera genetica" rappresenta l'ostacolo al numero di mutazioni necessarie al virus per diventare resistente al farmaco.

Perciò, l'utilizzo di farmaci a elevata potenza e alta barriera genetica mette al riparo dall'insorgenza di resistenze virali.

Il concetto di barriera genetica rappresenta la discriminante tra successo o fallimento terapeutico, e si basa sulla conoscenza delle modalità replicative del virus HIV: l'elevata variabilità intrinseca del virus determina la frequentissima e naturale emergenza di mutazioni eventualmente capaci di indurre resistenza ai farmaci antiretrovirali.

Infatti, l'alta velocità replicativa del virus - pari a 10 miliardi di particelle al giorno - unitamente alle caratteristiche intrinseche dell'enzima della trascrittasi inversa, determinano un errore di trascrizione ogni 10.000 nucleotidi nel nuovo genoma virale, e rende ragione della frequente produzione di virioni portatori di mutazioni (Figura 2).

Se consideriamo che il genoma del virus HIV è costituito da circa 10.000 nucleotidi, è evidente che mediamente ogni nuova particella virale conterrà almeno una mutazione. Di riflesso, ogni giorno saranno prodotte decine di milioni di particelle mutate, e potenzialmente resistenti ai farmaci antiretrovirali.

Tuttavia la selezione, e ancor più la persistenza di mutazioni in varianti virali, dipendono essenzialmente da due fenomeni:

- l'effetto che le mutazioni stesse esercitano sulla capacità replicativa del virus (fitness);
- l'eventuale pressione selettiva esercitata dai farmaci.

GLI INIBITORI DELLA PROTEASI CON BOOSTER DI RITONAVIR SONO GLI UNICI FARMACI PROVVISI DI UNA BARRIERA GENETICA SUPERIORE ALLE 3 MUTAZIONI NECESSARIE PERCHÈ IL VIRUS RIESCA A SFUGGIRE

A queste dinamiche si aggiunge la capacità del virus mutato con ridotta fitness di accumulare nel tempo mutazioni di tipo secondarie o compensatorie, quindi in grado di ripristinare la fitness a livelli talvolta simili a quelle del virus wild type.

Nessun farmaco oggi disponibile nella terapia dell'infezione da HIV garantisce da solo una potenza sufficiente per abbattere in modo proprio la carica virale; inoltre, alcuni farmaci, pur dotati di elevata potenza, presentano una barriera genetica molto bassa- è il caso dell'inibitore dell'integrasi raltegravir- per cui è sufficiente una mutazione perché possano perdere gran parte della loro efficacia. Sta in questo il motivo del successo delle triplice terapia, nel mantenimento di una barriera genetica talmente alta da non permettere al virus alcun "escape", pena lo sviluppo di resistenze.

Il rischio di non compliance

Altro punto, non secondario, è il rispetto della compliance al trattamento, inteso non solo come rispetto del numero di compresse da assumere, ma anche del modo e dei tempi stabiliti. Infatti, un'aderenza non rigorosa della posologia può determinare livelli plasmatici di farmaco sub ottimali, come a dire condizioni che permettono al virus di replicare, e quindi di aggiungere nuove mutazioni, sufficienti a creare ceppi virali multi-resistenti (Figura 3).

La mancata o imperfetta osservanza della terapia può avere diverse motivazioni, spesso con contorni psico-comportamentali; comunque, tra i fattori legati ai farmaci si annoverano: regimi terapeutici troppo complessi; elevato numero di pillole da assumere; precauzioni nella conservazione; restrizioni alimentari; effetti collaterali.

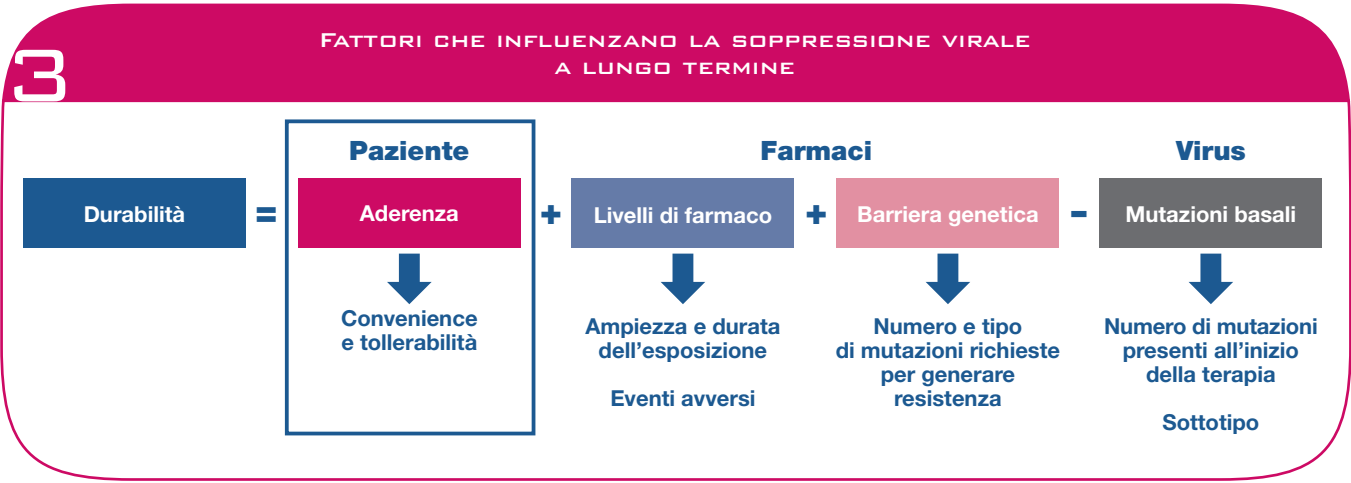
UNA RECENTE METANALISI MOSTRA CHE L'EFFICACIA DELLA MONOTERAPIA CON PI/R È SIMILE ALL'EFFICACIA DELLA HAART NEL MANTENIMENTO DI PAZIENTI CON UNA VIREMIA SOPPRESSA DA ALMENO 6 MESI

I fattori correlati al successo terapeutico

E', quindi, comprensibile che in termini "virologici" il successo della terapia sia dato da un calcolo matematico fondato sul fattore tempo - si stima siano necessari oltre 100 anni perché il virus riesca a produrre una variante ipermutata contro l'associazione di tre farmaci a bassa barriera genetica - al quale si aggiunge l'utilizzo crescente di farmaci potenti a elevata barriera genetica. Specificatamente, agli inibitori delle proteasi associati al booster di ritonavir (PI/r) - dotati di elevata barriera genetica e potenti - si possono applicare le stesse regole: il numero minimo di mutazioni richiesto per superare la pressione del farmaco è di almeno tre, assimilabile a quello richiesto per sfuggire alla pressione di tre farmaci a bassa barriera genetica.

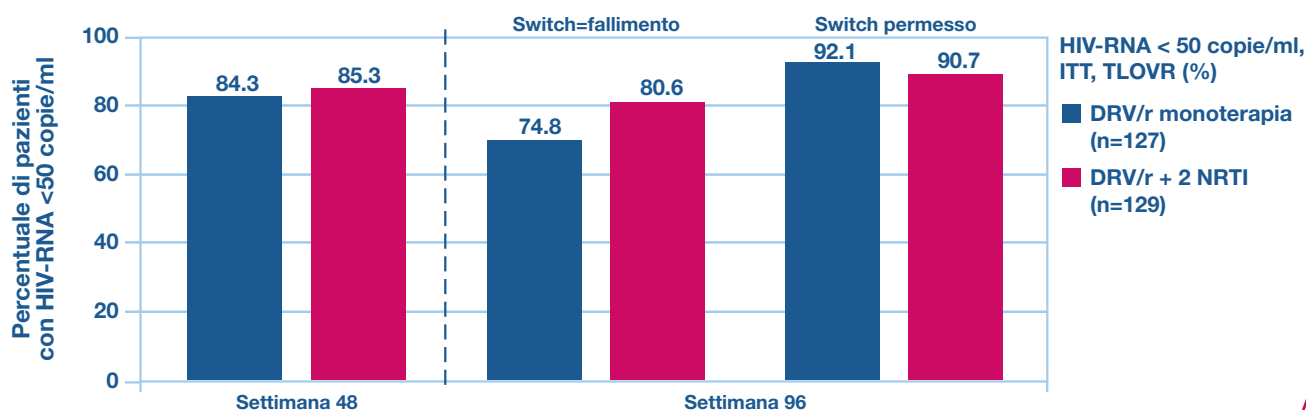
A riprova, una recente metanalisi mostra che l'efficacia della monoterapia con PI/r è simile all'efficacia della HAART nel mantenimento di pazienti con una viremia soppressa da almeno 6 mesi.

Pertanto, nell'ambito di strategie di semplificazione per terapie di mantenimento e in pazienti con viremia non



4

STUDIO MONET: RISULTATI DI EFFICACIA A 96 SETTIMANE CON LO SWITCH A DRV/R IN MONOTERAPIA



Arribas JR et al. IAS 2009. Abstract TUAB106LB. Rieger A et al. AIDS 2010. Abstract THLBB209

rilevabile, la somministrazione in monoterapia degli inibitori delle proteasi boosted - come LPV/r - trova il suo razionale virologico nella limitata capacità del virus a generare - durante i pochi cicli replicativi che avvengono a partire da una viremia non rilevabile - le "indispensabili" tre mutazioni.

Le conferme degli studi clinici: il trial OK04

I risultati dello studio clinico OK04 a 96 settimane indicano che il 77% dei pazienti inizialmente assegnati alla monoterapia con LPV/r ha mantenuto una carica virale non rilevabile. Dei nove pazienti in fallimento virologico, sette hanno ammesso una bassa aderenza e otto hanno successivamente riottenuto una soppressione virologica, dopo aver reintrodotti gli inibitori della trascrittasi inversa. Inoltre, le interruzioni terapeutiche dovute a eventi avversi sono state significativamente più alte nel gruppo in triplice terapia: rispettivamente l'8% rispetto allo 0% della monoterapia, (P=0.003).

Nello studio MONET invece il 75% dei pazienti in monoterapia con DRV/r e l'81% dei pazienti in terapia combinata hanno mantenuto una carica virale sotto le 50 copie/ml (Δ -5.8% - 95% CI: -16.0% - 4.4%), perdendo così alla 96 settimana la non inferiorità della monoterapia con DRV/r rispetto alla triplice, precedentemente dimostrata a 48 settimane (Figura 4). Se nell'analisi veniva considerato successo il riottenimento della soppressione virale con l'intensificazione, allora la monoterapia risultava non inferiore a 96 settimane (Δ +1.4 - 95% CI: -5.5% - +8.3%). In entrambi gli studi i pazienti per poter essere ammessi al trial dovevano avere la viremia stabilmente inferiore a 50 copie/ml da almeno 6 mesi, in assenza di progressi fallimenti terapeutici a PI. In conclusione, il numero non infinito di farmaci disponibili, unito alla crescente necessità di una gestione a lungo termine del paziente, incluse le potenziali tossicità generate dai trattamenti stessi, rende necessario impostare approcci terapeutici innovativi.

I requisiti e il razionale della monoterapia con PI/r

In questo contesto la monoterapia con inibitori della proteasi associati a ritonavir trova il razionale virologico e, conseguentemente, il suo principale impiego clinico nella terapia di mantenimento, nell'ambito di una strategia di semplificazione o in pazienti intolleranti agli NRTI. Tuttavia, alcuni requisiti sono indispensabili al successo della monoterapia con PI/r:

- che il paziente non abbia una viremia rilevabile - in questi pazienti è infatti necessario uno stretto monitoraggio virologico al fine di identificare eventuali fallimenti;

LA MONOTERAPIA CON PI/R TROVA IL RAZIONALE NELLA SEMPLIFICAZIONE O NELL'INTOLLERANZA AGLI NRTI NEI PAZIENTI VIROSOPPRESSI E SENZA PREGRESSI FALLIMENTI AI PI

- che nell'anamnesi non ci siano pregressi fallimenti a inibitori della proteasi - infatti, l'aver delle mutazioni preesistenti scardina il principio portante di costringere il virus a generare "daccapo" almeno tre mutazioni.

Tenuto conto che in passato si considerava primariamente l'efficacia e la sicurezza del farmaco, oggi si prendono in considerazione anche altre qualità, come la convenienza e la durabilità; caratteristiche quest'ultime, la cui rilevanza è maggiormente sottolineata dalle recenti linee guida europee (EACS), spagnole e italiane, che ammettono la necessità di scelte terapeutiche più flessibili, con l'obiettivo di costruire regimi personalizzati, e nel cui contesto la monoterapia con PI boosted rappresenta una valida opzione terapeutica nei pazienti con carica virale soppressa, senza storia di pregressi fallimento ai PI, e con intolleranza o problemi di tossicità agli NRTI.

Bibliografia

Arribas JR, Delgado R, Arranz A, et al. *Lopinavir/ritonavir monotherapy versus lopinavir/ritonavir and 2 nucleosides for maintenance therapy of HIV: a 96 week analysis (OK04 Study)*. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009;51:147-52.

Arribas JR, Horban A, Gerstoft J, for the MONET Study Group. *The MONET trial: darunavir/ritonavir monotherapy shows non-inferior efficacy to standard HAART, for patients with HIV RNA <50 copies/mL at baseline*. 5th IAS Conference, July 2009; #TUAB106-LB.

Ceccherini-Silberstein F, Svicher V, Van Houtte M, et al. *New horizons in resistance interpretation*. *European Infectious Disease*. 2009. June; 36-40.

LE LINEE GUIDA CONSIDERANO LA MONOTERAPIA COME UNA VALIDA OPZIONE TERAPEUTICA NEI PAZIENTI VIROSOPPRESSI, SENZA STORIA DI FALLIMENTO AI PI, E CON INTOLLERANZA O TOSSICITÀ AGLI NRTI

Clavel F, Race E, Mammano F. *HIV drug resistance and viral fitness*. *Adv Pharmacol* 2000; 49:41-66.

The Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. *Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies*. *Lancet* 2008;372(9635):293-9.

Pulido F, Arribas J, Delgado R, et al. *Lopinavir/ritonavir monotherapy versus lopinavir-ritonavir and two nucleosides for maintenance therapy of HIV*. *AIDS*. 2008 Jan 11;22(2):F1-9.

Rieger A, Banhegyi D, Schmidt W, et al. *The MONET trial 96 week analysis: darunavir/ritonavir monotherapy versus DRV/r + 2NRTIs, for patients with HIV RNA < 50 copies/mL at baseline*. XVIII IAC, Vienna, 18-23 July 2010 Abstract THLBB209.

Linee Guida Italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1 - Luglio 2010 - Available at http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1301_allegato.pdf.

Protezione del Sistema Nervoso Centrale nelle strategie terapeutiche drug-sparing

VALERIO TOZZI

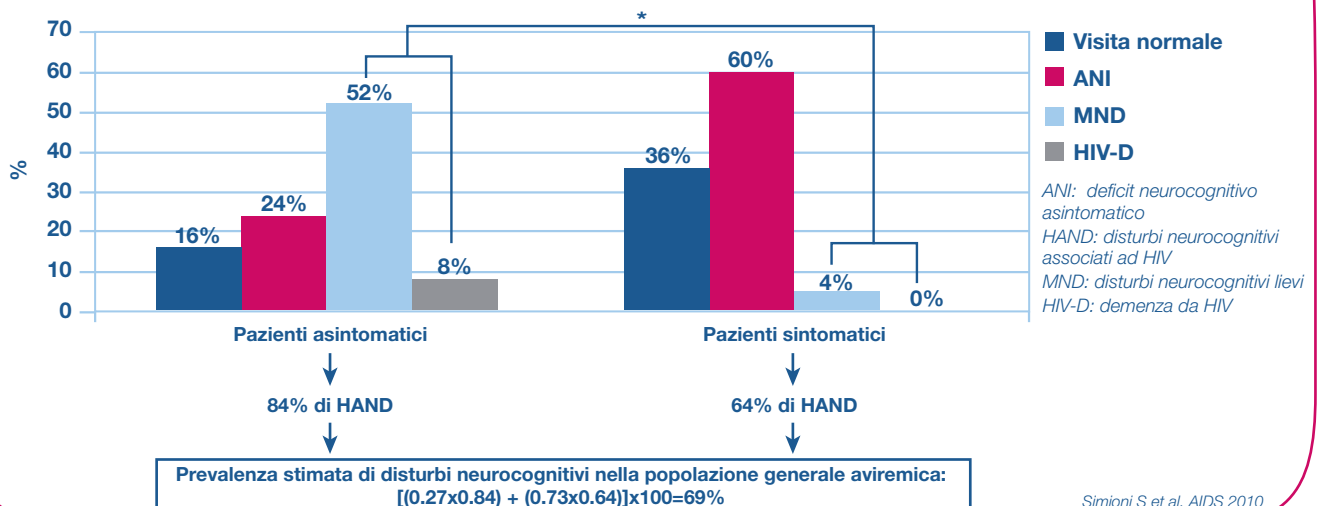
INMI LAZZARO SPALLANZANI, ROMA

IL VIRUS HIV NEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE INFETTA MACROFAGI E MICROGLIA. DISTURBI NEUROCOGNITIVI SI MANIFESTANO IN CIRCA IL 50% DEI PAZIENTI INFETTI

Le complicanze neurologiche legate all'infezione da HIV sono frequenti, possono colpire il Sistema Nervoso Centrale e Periferico e possono essere riscontrate a tutti gli stadi della malattia. Negli anni, la HAART ha ridotto l'incidenza della demenza HIV-associata, mentre oggi è in aumento la prevalenza di disturbi neurocognitivi HIV-associati (HAND), generalmente in forme meno gravi.

Lo studio del gruppo di du Pasquier in 200 pazienti HIV+ aviremici sottoposti ad esame neuropsicologico indica una percentuale di HAND di oltre l'80% nei pazienti sintomatici rispetto ai pazienti apparentemente non sintomatici (64%; $p < 0.001$) (Figura 1).

1 DISTURBI NEUROCOGNITIVI NEI PAZIENTI HIV IN PRESENZA DI VIROSOPPRESSIONE DI LUNGA DURATA



Il SNC come reservoir virale

Nei reservoir virali, come il cervello, il virus può nascondersi, al riparo del sistema immunitario. L'HIV-1 non infetta i neuroni, bensì li danneggia indirettamente, infettando macrofagi e microglia e agendo tramite i prodotti intermedi dell'infiammazione. Evidenze sperimentali indicano che il virus entra in queste cellule attraverso i co-recettori CCR3 e CCR5, e che la sua replicazione viene attivata e accresciuta da un certo numero di citochine - come l'interleuchina-1 (IL-1) e il fattore di necrosi tumorale- α (TNF- α). Oltre ai macrofagi e alle cellule della microglia - che fungono da sistema immunitario nervoso - sono state identificate altre cellule-bersaglio dell'HIV, gli astrociti- necessari per mantenere l'integrità della barriera ematoencefalica- e le cellule nervose indifferenziate.

Studi su colture cellulari supportano l'ipotesi che l'HIV possa persistere nella popolazione di cellule nervose progenitrici, che rilasciano il virus in quantità differenti a seconda delle condizioni extracellulari, e che possono subire cambiamenti in risposta al perdurare dell'HIV. Schnell ha riscontrato - sia in pazienti con disturbi neurologici associati a HIV, sia in pazienti HIV asintomatici - varianti di HIV-1 diverse da quelle isolate nel sangue, e perciò definite "CSF-compartmentalized variants".

Presentazione clinica e cause

I processi patologici direttamente correlati all'infezione da HIV possono essere di natura infiammatoria, demielinizzante o degenerativa. In oltre il 90% dei pazienti - anche durante la fase di latenza dell'infezione - sono documentabili alterazioni del liquido cefalorachidiano, quali pleiocitosi, e aumento del contenuto proteico; HIV è presente nel liquor in tutti i pazienti viremici, sia pure a concentrazioni generalmente inferiori a quelle plasmatiche. Tuttavia, il riscontro di HIV al livello del SNC non sempre comporta la comparsa di sintomi neurologici o di deficit delle funzioni cognitive. Su quest'ultimo punto, vale la pena di sottolineare che si riconoscono entità di gravità variabile: deficit neurocognitivo asintomatico (ANI); disturbo neurocognitivo lieve (MND); Demenza HIV-Associata (HAD).

Oltre al danno direttamente causato dall'infezione da HIV è poi importante distinguere: le patologie opportunistiche conseguenti al quadro di immunodepressione determinato dal virus; il danno associato ad accumulo di tossicità farmaco-indotto; lo scadimento cognitivo tipico dell'anziano; i danni neurologici pregressi; le patologie psichiatriche associate (Figura 2).

Diversi, inoltre, sono i fattori di rischio più spesso riscontrati: età, bassa conta di CD4 (< 200 cellule/mmc), coinfezioni, comorbidità, dismetabolismi, diabete, fattori di rischio cardiovascolare.

I requisiti della HAART

Perché l'infezione sia controllata, è necessario che la terapia utilizzi farmaci efficaci ma che abbiano anche la capacità di penetrare nei "santuari" dove il virus si nasconde. Anche in presenza di una viremia controllata, il virus può continuare a replicare a basse copie, e i livelli rilevabili di HIV-RNA nel liquido cefalo-rachidiano sono predittivi di deficit cognitivi e talora correlati a farmaco-resistenza.

2 PAZIENTE IN HAART EFFICACE: CAUSE DI DEFICIT COGNITIVI

HIV

- Compartimentalizzazione e CNS escape (viremia CSF+ in pz con viremia plasmatica-)
- Viremia residua nel SNC
- Scarsa penetrazione dei farmaci ARV nel SNC
- Persistente immunoattivazione nel SNC
- Danno neurologico pregresso non reversibile
- Tossicità da farmaci ARV

Comorbidità

- Depressione grave
- Patologia psichiatrica maggiore (schizofrenia, disturbo bipolare)
- Demenze vascolari e ischemiche
- Malattia di Alzheimer
- Uso attuale o anamnestico di metamfetamine, cocaina, oppiacei, alcolismo
- Trauma cranico commotivo
- Infezioni opportunistiche o tumori del CNS o loro esiti
- Cirrosi epatica
- Infezione da HCV
- Encefalopatie dismetaboliche
- Invecchiamento "fisiologico"

ETÀ AVANZATA, BASSA CONTA DI CD4, COINFEZIONI, COMORBIDITÀ E DISMETABOLISMI TRA I FATTORI DI RISCHIO PER LO SVILUPPO DI DISTURBI NEUROCOGNITIVI

Le moderne strategie di trattamento a lungo termine per la protezione del paziente HIV+

3

LIVELLI DI PENETRAZIONE NEL CNS-EFFICACIA:
STANDARD OF EVIDENCE

| | 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 | | |

Rosso = solo caratteristiche del farmaco; Giallo = dati farmacocinetici; Verde = dati farmacodinamici

Letendre S et al. 17th CROI 2010

Numerosi studi hanno valutato l'effetto della HAART sulle funzioni cognitive, ma è interessante notare che sono pochi quelli che hanno indagato le concentrazioni dei farmaci nel liquido cefalo-rachidiano. Recentemente è stato introdotto un sistema per valutare l'efficacia del farmaco nel SNC, chiamato "CNS Penetration Effectiveness ranking system", che si basa su tre fattori: concentrazione del farmaco nel CSF; capacità di diminuire la carica virale nel CFS; capacità di migliorare le funzioni cognitive. Secondo lo studio CHARTER, la rilevazione di bassi livelli di HIV-RNA nel CSF si associa ai più elevati score CPE, con una minor probabilità di avere disturbi neurocognitivi; la scelta del regime antiretrovirale va pertanto indirizzata verso farmaci che ne garantiscano l'efficacia all'interno del Sistema Nervoso Centrale (Figura 3).

Per quanto riguarda i PI, lo studio di Di Cenzo et al. ha valutato le concentrazioni di valle di LPV/r in campioni di CSF, che sono risultate al di sopra della IC50 per

ceppi wild type di HIV-1 per tutti i pazienti in esame: il valore mediano della concentrazione di LPV/r nel CSF superava l'IC50 di LPV/r di oltre 5 volte.

Il profilo farmacocinetico, unitamente all'efficacia e all'alta barriera genetica alle resistenze, ha permesso di dimostrare che LPV/r in monoterapia è in grado di ridurre la carica virale nel liquido cefalo-rachidiano: benché il 99% del farmaco sia legato alle proteine plasmatiche, le concentrazioni ottenute nel CSF superano le concentrazioni minime inibenti (MIC) per l'HIV wild type di oltre 15 volte. Lo studio di Letendre ha dimostrato che LPV/r è in grado di ridurre i livelli di HIV-RNA nel CSF in tutti i soggetti trattati, e che nell'80% dei casi la riduzione è stata di oltre 10 volte.

Gutmann et al. in uno studio small-intensive, HAART vs monoterapia, hanno valutato l'efficacia di LPV/r nel controllo della replicazione virale a livello dei "santuari" (come monoterapia in semplificazione terapeutica). Tutti i pazienti avevano carica virale non misurabile nel liquido cefalo-rachidiano al basale (HIV-RNA < 82 copie/ml).

In 8/29 pazienti si è registrato un incremento della carica virale di HIV nel liquido cefalo-rachidiano da 6 a 60 settimane dopo il passaggio a LPV/r monoterapia. In 6 pazienti - uno dei quali ha rifiutato la rachicentesi - si è avuto fallimento virologico (HIV-RNA nel sangue periferico > 400 copie/ml), tutti i 6 pazienti con fallimento virologico avevano un nadir di CD4 < 200 cellule/mmc (Figura 4).

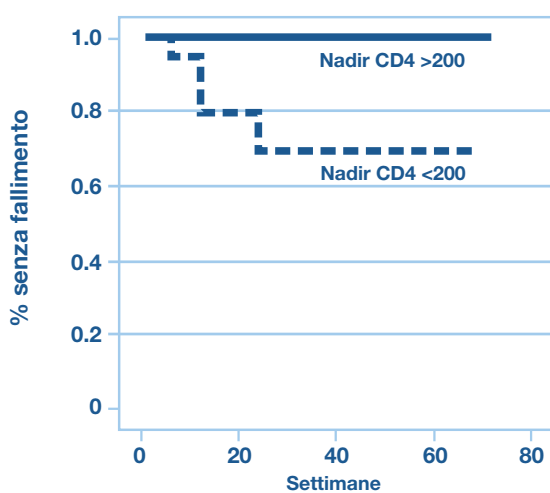
Nessuno dei pazienti con nadir CD4 > 200 cellule/mmc ha presentato fallimento virologico, con un p < 0,01 al-

BASSI LIVELLI DI HIV-RNA NEL LIQUIDO CEFALO-RACHIDIANO SONO ASSOCIATI A PIÙ ELEVATI CPE SCORE E QUINDI A MINOR RISCHIO DI DISTURBI NEUROCOGNITIVI

IL SUCCESSO DELLA MONOTERAPIA CON LPV/R NEL SANTUARIO DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE È CORRELATO AL NADIR DEI CD4

4

IL RUOLO DEL COMPARTIMENTO E DEL NADIR DEI CD4 NEL FALLIMENTO DELLA MONOTERAPIA CON LPV/R



Gutmann C et al. AIDS 2010

l'analisi di sopravvivenza secondo Kaplan-Meier. Nei pazienti in fallimento, i test genotipici di resistenza sono risultati negativi per mutazioni a PI o nella regione della trascrittasi inversa; tutti i pazienti sono stati rimessi in triplice terapia con scomparsa dei sintomi neurologici.

Quindi, pur essendo un importante fattore del fallimento terapeutico - in monoterapia o in associazione - la resistenza non è comunque l'unico: difatti, il fallimento può essere anche legato a interazioni farmacologiche tra i componenti, a scarso assorbimento di un determinato farmaco, a scarsa aderenza dei pazienti alle terapie, o a scarsa penetrazione dei farmaci nei santuari dell'HIV.

La strategia di semplificazione con monoterapia con PI/r si è dimostrata in grado di mantenere costante la

soppressione plasmatica di HIV-RNA in un gran numero di pazienti con viremia già soppressa. L'efficacia in "santuari" anatomici come il SNC richiede farmaci con un buon indice di penetrazione: in pazienti con viremia controllata, buon assetto immunologico o con virus archiviato non resistente, LPV/r mostra un ottimo profilo, dato da alta potenza, elevata barriera genetica e penetrazione nei compartimenti, così da essere un candidato ideale nell'ambito di una strategia drug sparing.

Bibliografia

Agrawal L, Maxwell CR, Peter PJ, et al. *Complexity in human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) co-receptor usage: roles of CCR3 and CCR5 in HIV-1 infection of monocyte-derived macrophages and brain microglia. Journal of General Virology (2009), 90, 710-722.*

Bensalem MK, Berger JR. *HIV and the central nervous system. Compr Ther. 2002 Spring;28(1):23-33.*

Capparelli EV, Holland D, Okamoto C, et al. *Lopinavir concentrations in cerebrospinal fluid exceed the 50% inhibitory concentration for HIV. AIDS 2005; 19:949-52.*

Carter CC, Onafuwa-Nuga A, McNamara LA, et al. *HIV-1 infects multipotent progenitor cells causing cell death and establishing latent cellular reservoirs, Nature Medicine 16,446-451 (2010).*

Crepaldi G, Baritussio A. *Trattato di medicina interna, Volume 3, cap.5 Le immunodeficienze acquisite. pg. 142, Elsevier 2002.*

Cambier J, Masson M, Dehen H. *Malattie infettive e/o trasmissibili pg. 247. Elsevier 2009*

Ellis RJ, Rosario D, Clifford DB, for the CHARTER Study Group. *Continued high prevalence and adverse clinical impact of human immunodeficiency virus-associated sensory neuropathy in the era of combination antiretroviral therapy: the CHARTER Study. Arch Neurol. 2010 May;67(5):534-5.*

Gutmann C, Cusini A, Günthard HF, et al. *Randomized controlled study demonstrating failure of LVP/r monotherapy in HIV: the role of compartment and CD4- nadir. AIDS 2010; 24: 2347-54.*

Letendre SL, van den Brande G, Hermes A, et al. *the HIV Neurobehavioral Research Center Group. Lopinavir with Ritonavir Reduces the HIV RNA Level in Cerebrospinal Fluid. Clin Infect Dis. 2007 Oct 19;45(11).*

McArthur JC, Brew BJ, Nath A. *Neurological complications of HIV infection. Lancet Neurology 2005; 4: 543-5.*

Neurologic Complications. *Top HIV Med. 2009;17(2):46-56.*

Schnell G, Spudich S, Harrington P, et al. *Compartmentalized human immunodeficiency virus type 1e originates from long-lived cells in some subjects with HIV-1-associated dementia. PLoS Pathog. 2009 Apr;5(4).*

Simioni S, Cavassini M, Annoni JM, et al. *Cognitive dysfunction in HIV patients despite long-standing suppression of viremia. AIDS. 2010 Jun 1;24(9):1243-50.*

Tozzi V, Balestra P, Antinori A, et al. *Cognitive function in treated HIV patients. Neurobehavioral HIV Medicine. A review. 2010; 2, 95-113.*

Protezione dalle tossicità d'organo nelle strategie terapeutiche drug-sparing

MASSIMO GALLI

ISTITUTO DI MALATTIE INFETTIVE E TROPICALI, AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA L. SACCO, MILANO

La terapia antiretrovirale consente ormai alle persone con infezione da HIV una vita lavorativa e di relazione pressoché normale e di lunga durata. Per contro, l'assunzione di farmaci a tempo indeterminato comporta problemi di aderenza e tossicità, tra loro interconnessi, che possono metterne a rischio l'efficacia.

In uno scenario in cui l'invecchiamento del paziente, divenuto possibile, impone al medico di farsi carico di un'attenta valutazione sia delle comorbidità eventualmente già presenti, sia di quelle prevedibili e prevenibili, le tossicità d'organo associate agli antiretrovirali sono divenute oggetto di particolare attenzione.

Per quanto è dato sapere le patologie organo-specifiche osservate in corso di terapia antiretrovirale, quali quelle a carico di rene, osso, fegato, cuore e vasi, sono solo in parte imputabili ai farmaci somministrati e presentano una sensibile variabilità individuale per quanto attiene sia alla gravità, sia al tempo di insorgenza.

Molto, quindi, resta ancora da chiarire, al fine soprattutto di garantire una miglior tollerabilità e sicurezza del trattamento a lungo termine.

Il danno renale

Il riscontro di una funzionalità renale alterata è relativamente frequente nei pazienti HIV-positivi: l'aumentata prevalenza di insufficienza renale in HIV/AIDS è nota fin dalla metà degli anni '80, con il riscontro dei primi casi di quella che verrà successivamente definita nefropatia HIV-relata (HIVAN). I dati dello studio SMART hanno in seguito consentito di dimostrare che il ripristino della replicazione virale successivo alla sospensione di HAART si associa a danno renale, mentre il trattamento continuativo conserva la funzionalità renale e aumenta la sopravvivenza.

Il virus può danneggiare il rene sia direttamente, sia indirettamente mediante l'attivazione di processi infiammatori o la facilitazione di infezioni sostenute da altri patogeni. Tra i farmaci antiretrovirali, indinavir e tenofovir sono quelli la cui tossicità renale è risultata più evidente. Indinavir è noto causare cristalluria, coliche renali, microematuria, proteinuria di grado variabile ed in alcuni casi insufficienza renale acuta reversibile. In alcuni dei pazienti che hanno assunto questo farmaco in passato si riscontra tuttavia una riduzione del GFR che depone per un danno non reversibile.

L'altro farmaco implicato nel causare danno renale, tenofovir, è probabilmente il più usato in assoluto ed è raccomandato da tutte le linee guida internazionali di terapia come prima scelta. Responsabile di un limitato numero di casi di Sindrome di Fanconi, l'uso di tenofovir è associato ad alterazioni del GFR, confermata anche in pazienti di prima linea di trattamento (**Figura 1**). Nella coorte EuroSIDA il tasso di insufficienza renale al baseline varia dal 3.5% al 4.7% a seconda del metodo

ACCANTO AL RUOLO NEFROTOSICO DEL VIRUS SONO FREQUENTI LE SEGNALAZIONI DEL DANNO RENALE, A LIVELLO GLOMERULARE E TUBULARE, DETERMINATO DA TENOFOVIR

usato per calcolare il GFR e l'età risulta essere in analisi multivariata un forte fattore predittivo di insufficienza renale. Nella stessa coorte (Figura 2) ogni anno di esposizione si associa ad un aumento di incidenza di nefropatia del 16% nel caso del tenofovir, e dell'8%, 11% e 22% rispettivamente per LPV/r indinavir e atazanavir ($p < 0.05$).

Analisi di sensibilità ad ampio raggio hanno confermato questi risultati, con significatività statistica solo marginale per LPV/r. L'uso combinato di TDF + ATV/r risulta aumentare l'incidenza di nefropatia del 41% per ogni anno di esposizione (IRR 1.41 95% IC 1.24-1.61- $p < 0.0001$).

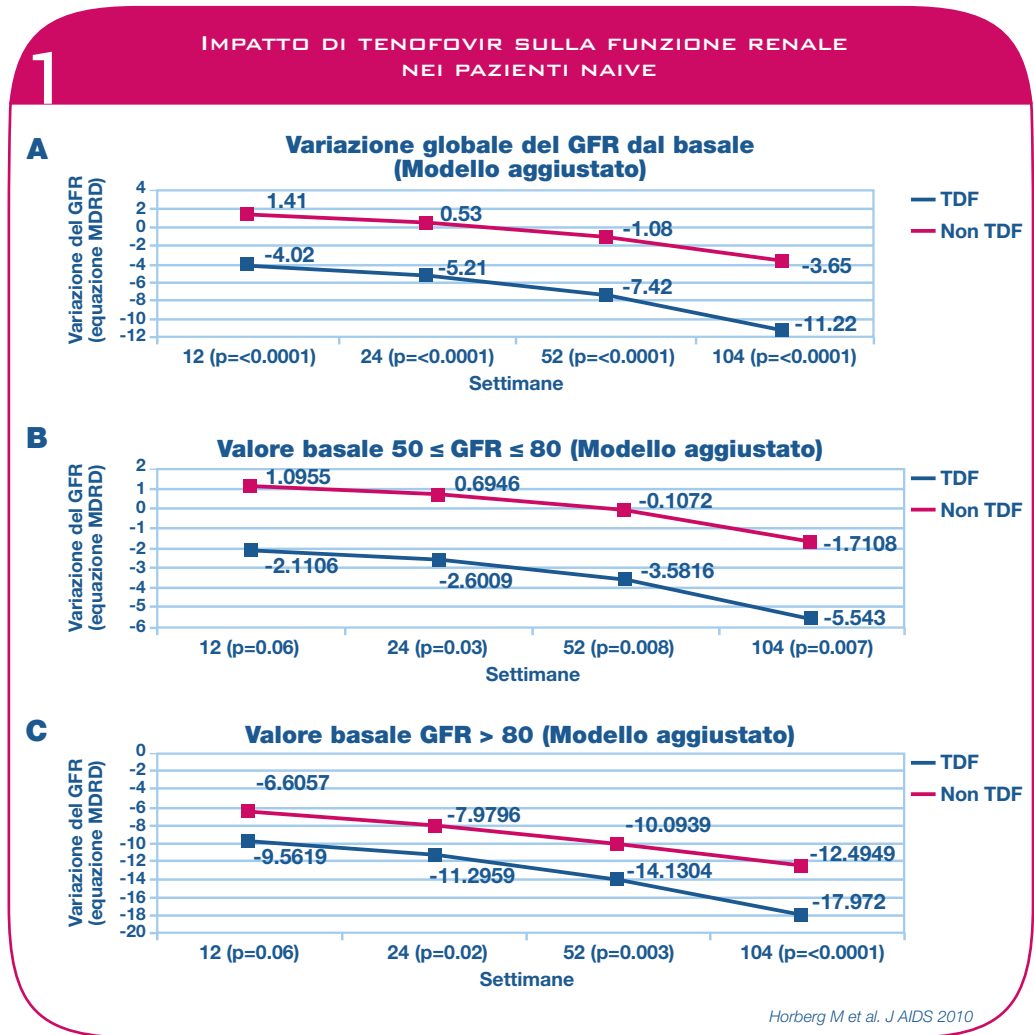
Non è chiaro se questi dati diano conto di una tossicità di classe o più probabilmente siano espressioni di meccanismi diversi, farmaco-specifici, a cui contribuisce la dose "di spinta" di ritonavir, che potrebbe essere responsabile della tossicità marginale associata a lopinavir.

Un'attenta valutazione della funzione renale è fortemente raccomandata: le linee guida italiane prevedono in ogni caso la valutazione della funzionalità renale ogni 3-6 mesi e di fosforemia e proteinuria una volta all'anno, mentre nei pazienti in tenofovir funzionalità renale e fosforemia vanno valutate dopo 2-4 settimane dall'inizio della terapia e in seguito ogni 3-6 mesi.

La sintesi delle diverse indicazioni porta a concludere, pur con le dovute cautele, che una tubulopatia prossimale, un GFR < 60 o una ipofosfatemia senza altre apparenti concause comportino la sostituzione di tenofovir, preferibilmente con regimi *NRTI sparing*.

La sostituzione di tenofovir può essere considerata anche nei casi di rapida riduzione del GFR, ove si tenga conto dei dati recenti in merito ad un'incompleta reversibilità della tossicità renale dopo sospensione del farmaco.

La sostituzione di tenofovir può essere considerata anche nei casi di rapida riduzione del GFR, ove si tenga conto dei dati recenti in merito ad un'incompleta reversibilità della tossicità renale dopo sospensione del farmaco.



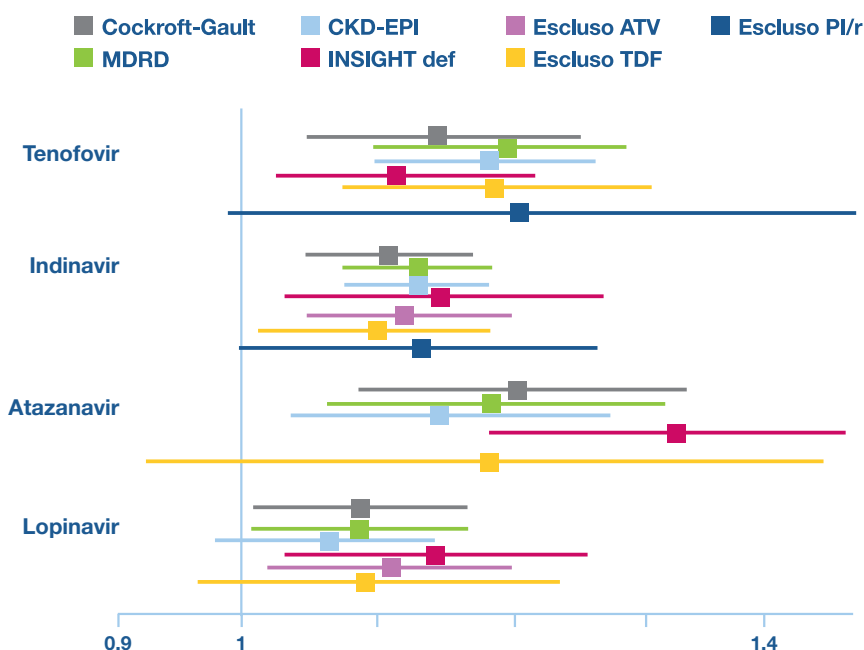
L'impatto sul metabolismo osseo

La prevalenza di osteoporosi è quattro volte superiore nelle persone che vivono con HIV/AIDS rispetto alla popolazione generale e negli ultimi il riscontro di una ridotta BMD rispetto all'atteso per età va facendosi più frequente. L'osteoporosi è una condizione a eziologia

IL PROFILO DI SAFETY DI TENOFOVIR IMPONE UN'ATTENTA VALUTAZIONE DELLA SITUAZIONE CLINICA, APRENDO A SOSTITUZIONE NEI PAZIENTI A RISCHIO DI NEFROTOSSICITÀ

2

ESPOSIZIONE CUMULATIVA ALL'ART E RISCHIO DI MALATTIA RENALE CRONICA: IRR AGGIUSTATA PER ANNO DI ESPOSIZIONE



Adattato da Kirk et al. 17th CROI, San Francisco, CA, 2010, abs 107LB

multifattoriale, caratterizzata da una riduzione della resistenza ossea, con deterioramento della micro architettura dell'osso e conseguente aumento del rischio di fratture spontanee o da trauma di lieve entità.

HIV inibisce differenziazione e proliferazione del precursore stromale e dello stesso osteoblasto, favorendo in parallelo la perdita delle proteine della matrice e la demineralizzazione dell'osso: è stata osservata una relazione diretta tra HIV-RNA plasmatico, concentrazione di citochine della famiglia del Tumor Necrosis Factor (TNF) e perdita di massa ossea, determinata sia dall'aumento dell'attività di riassorbimento degli osteoclasti, sia dalla riduzione dell'attività neoformativa degli osteoblasti. Ciononostante, dati pubblicati da Brown et al e confermati dallo studio SMART, attribuiscono alla terapia antiretrovirale una capacità di provocare danno al tessuto osseo superiore a quella di HIV. Il danno mitocondriale determinato dagli NRTI, principalmente dagli analoghi timidinici e dalle d-drugs, determina uno stato di acidosi cronica che attiva i meccanismi di rimodellamento osseo, con incremento dell'attività osteoclastica e inibizione dell'attività osteoblastica, mobilitazione di calcio e conseguente progressiva riduzione della densità minerale ossea.

Il danno da tenofovir sarebbe, invece, da attribuire alla mancata produzione di vitamina D associata al danno del

tubulo renale e all'attivazione degli osteoclasti, con conseguente aumento del turnover osseo. In un recente studio l'uso di tenofovir è risultato associato a ipovitaminosi D (OR 12.7, 95% IC 1,8-87,1, p=0.01) insieme all'aver contratto l'infezione per rapporti eterosessuali, prelievo nella stagione invernale, all'età e al basso nadir di CD4. Un ruolo nel causare danno osseo è ricoperto anche dai PI, che inibirebbero la differenziazione delle cellule stromali in osteoblasti, accelererebbero il riassorbimento osseo osteoclasto-mediato e influenzerrebbero negativamente il metabolismo della vitamina D.

Recentemente Welz et al. hanno osservato che i pazienti trattati con efavirenz presentano più frequentemente ipovitaminosi D ed i trattati con combinazioni contenenti tenofovir ed efavirenz un aumento della fosfatasi alcalina, marcatore surrogato di turnover osseo. Va, inoltre, ricordato che una correlazione tra assunzione corrente di NNRTI e bassi livelli di vitamina D è stata riportata anche dalla Swiss Cohort, mentre uno studio di EuroSIDA associa al trattamento con inibitori della proteasi il più basso rischio di presentare ridotti livelli di vitamina D. Tuttavia, il sottostudio A5224s del trial ACTG5202, che confronta in pazienti naive due backbone nucleosidici (TDF/FTC vs ABC/3TC) alternativamente combinati con EFV o ATV/r, pur evidenziando una riduzione maggiore della densità ossea

DALL'EUROSIDA EMERGE L'ASSOCIAZIONE TRA NEFROPATIA ED ESPOSIZIONE PROGRESSIVA E CUMULATIVA A TDF, IDV, ATV/R E SOLO IN PARTE A LPV/R

nel braccio con tenofovir, non ha riscontrato differenze statisticamente significative nella frequenza di fratture o nel tempo che precede la prima frattura, nei suoi diversi bracci (Figura 3). Molto resta pertanto da chiarire in merito al ruolo effettivo delle diverse classi e delle diverse combinazioni nel determinare il rischio di osteoporosi ed osteomalacia. Le linee guida italiane raccomandano per tutti i pazienti la misurazione dell'altezza e della MOC ogni due anni, ogni anno la stima del rischio di frattura mediante algoritmo FRAX® (nei > 40 anni) e la determinazione dei principali marcatori ematici e urinari del metabolismo minerale e due volte l'anno della vitamina D.

Danno epatico

Nel paziente HIV-positivo non in trattamento, un danno epatico può derivare da infezioni opportunistiche HIV-correlate, co-infezioni con HBV o HCV, abuso di alcol o di altre sostanze psicotrope. Il trattamento antiretrovirale può a sua volta far danno, e la funzionalità epatica rappresenta uno dei determinanti che condizionano le scelte terapeutiche. Di molti antiretrovirali è noto il potenziale epatotossico, esercitato con vari meccanismi che vanno dalla tossicità dose-dipendente al danno mitocondriale, a fenomeni di ipersensibilità o a meccanismi immunomediati da immunoricostruzione. L'epatite cronica, soprattutto da HCV, si associa ad un aumentato rischio di epatotossicità iatrogena, mentre la HAART rallenta lo sviluppo di fibrosi nei coinfeziti. Limitando la discussione di questo punto ad un problema di stretta attualità, va ricordato che la maggioranza dei pazienti coinfeziti da HCV in terapia antiretrovirale non ha ricevuto alcun trattamento anti-HCV o ha sperimentato fallimenti terapeutici. La disponibilità di nuovi farmaci anti-HCV in grado di garantire un trattamento più efficace per i sottotipi difficili richiede l'identificazione di combinazioni che consentano la prosecuzione di una terapia antiretrovirale efficace procedendo contemporaneamente al trattamento di HCV.

Le possibili interazioni tra i nuovi anti-HCV e gli ARV

L'EZIOPATOGENESI DELL'OSTEOPATIA NEI PAZIENTI CON INFEZIONE DA HIV È LEGATA ALL'AZIONE OSTEOTOSSICA DEL VIRUS E DI ALCUNI FARMACI ANTIRETROVIRALI

sono ancora tutte da esplorare, ma è verosimile che accanto alla ricerca di combinazioni "genericamente liver friendly" l'identificazione di "combinazioni permissive" per i trattamenti anti-HCV acquisisca una notevole importanza nel prossimo futuro. È verosimile che combinazioni NRTI-sparing possano aver spazio in questo contesto, una volta definito il grado di interazione tra la dose boost di ritonavir e gli anti HCV.

Danno cardiovascolare

Il rischio cardiovascolare è anch'esso tipicamente multifattoriale ed ampiamente condizionato da fattori di rischio 'tradizionali' quali familiarità, ipercolesterolemia, diabete, fumo, ipertensione arteriosa, obesità e inattività fisica. L'infezione per se, e lo stato di infiammazione cronica da essa sostenuto, rappresenta un altro determinante principale di rischio. Il contributo della dislipidemia e della resistenza insulinica indotte dalla terapia antiretrovirale, pur importante, non può essere quindi decontestualizzato. Tra le testimonianze più recenti a questo proposito, può essere citato il dato dello studio D:A:D riferito al significato della trigliceridemia, in cui il rischio di infarto per valore doppio di trigliceridi precipita da 1.67 a 1.32 dopo correzione con i fattori di rischio tradizionale e a 1.11 (95% CI 1.01-1.23) correggendo

3 STUDIO ACTG5224s: FRATTURE NEI PAZIENTI SECONDO IL REGIME TERAPEUTICO

| | TDF/FTC + EFV (n=464) | TDF/FTC + ATV/r (n=465) | ABC/3TC + EFV (n=465) | ABC/3TC + ATV/r (n=463) | Totale (n=1857) |
|--|--------------------------|----------------------------|--------------------------|----------------------------|--------------------|
| Percentuale di pazienti con ≥ 1 frattura | 4.5% | 4.5% | 4.7% | 3.4% | 4.3% |
| Incidenza per 100 anni/paziente | 1.8 | 1.8 | 1.9 | 1.4 | 1.7 |

McComsey G et al. 17th CROI 2010, presentation 106LB

Le moderne strategie di trattamento a lungo termine per la protezione del paziente HIV+

LE LINEE GUIDA ITALIANE CONTEMPLANO LE STRA- TEGIE NRTI-SPARING CO- ME LA MONOTERAPIA CON PI/R PER EVITARE LE TOS- SICITÀ D'ORGANO

per colesterolo totale ed HDL. La prevenzione del danno cardiovascolare nel paziente con HIV si fonda su un accurato monitoraggio clinico, su interventi sulle abitudini alimentari e comportamenti e su una terapia efficace, il più possibile adattata, nei pazienti a maggior rischio, sulle caratteristiche individuali.

Conclusioni

Le recenti Linee Guida Italiane definiscono la riduzione della tossicità a medio-lungo termine come una delle possibili indicazioni a regimi terapeutici semplificati. Vari schemi NRTI-sparing a due farmaci sono attualmente oggetto di sperimentazione, mentre dati più consolidati sono disponibili per la monoterapia con PI/r (DRV/r o LPV/r), proponibile in pazienti senza pregressi fallimenti o riscontro di mutazioni conferenti resistenza ai PI, con CD4 > 500 cellule/mm³ e viremia non determinabile da oltre 6 mesi. Per quanto alcuni punti rimangano in discussione (tra gli altri l'eventuale esclusione di pazienti a basso nadir di CD4 o con pregressa diagnosi di AIDS, o il grado di 'copertura' del SNC offerto da questi schemi), l'invecchiamento progressivo della popolazione in trattamento e l'importanza delle tossicità emergenti giustificano la necessità di sperimentare strategie terapeutiche alternative.

Bibliografia

Brown TT, Qaqish RB. *Antiretroviral therapy and the prevalence of osteopenia and osteoporosis: a meta-analytic review.* *AIDS.* 2007 Mar 30;21(6):785-6.

Calmy A, Fux CA, Norris R, et al. *Low bone mineral density, renal dysfunction, and fracture risk in HIV infection: a cross-sectional study.* *J Infect Dis* 2009;200:1746-54.

Gupta SK. *Tenofovir-associated Fanconi syndrome: review of the FDA adverse event reporting system.* *AIDS Patient Care STDS* 2008, 22: 99-103.

Horberg M, Tang B, Towner W, et al. *Impact of Tenofovir on Renal Function in HIV-Infected, Antiretroviral-Naive Patients.* *JAIDS* 2010; 53: 62-69.

Hsue PY, Hunt PW, Schnell A, et al. *Role of viral replication, antiretroviral therapy, and immunodeficiency in HIV-associated atherosclerosis.* *AIDS.* 2009 Jun 1;23(9):1059-67.

Khunnawat C, Mukerji S, Havlichek D Jr, et al. *Cardiovascular manifestations in human immunodeficiency virus-infected patients.* *Am J Cardiol.* 2008 Sep 1;102(5):635-42.

Kirk O, Mocroft A, Reiss P, et al. *Chronic kidney disease and exposure to ART in a large cohort with long-term follow-up: the EuroSIDA study.* 17th CROI 2010. Abstract 107LB.

McComsey G, Kitch D, Daar E, et al. *Bone and limb fat outcomes of ACTG A5224s, a substudy of ACTG A5202: a prospective, randomized, partially blinded phase III trial of ABC/3TC or TDF/FTC with EFV or ATV/r for initial treatment of HIV-1 infection.* 17th CROI, 2010. Abstract 106LB.

Mocroft A, Kirk O, Reiss P, et al. *Estimated glomerular filtration rate, chronic kidney disease and antiretroviral drug use in HIV positive patients.* *AIDS* 2010;(24):1667-78.

Mueller NJ, Fux CA, Ledergerber B, et al. *High prevalence of severe vitamin D deficiency in combined antiretroviral therapy-naive and successfully treated Swiss HIV patients.* *AIDS.* 2010 May 15;24(8):1127-34.

Neuhaus J, Angus B, Kowalska JD, et al. *INSIGHT SMART and ESPRIT study groups. Risk of all-cause mortality associated with nonfatal AIDS and serious non-AIDS events among adults infected with HIV.* *AIDS.* 2010 Mar 13;24(5):697-706.

Palacios R, Vergara S, Rivero A, et al. *Low incidence of severe liver events in HIV patients with and without hepatitis C or B coinfection receiving lopinavir/ritonavir.* *HIV Clin Trials.* 2006 Nov-Dec;7(6):319-23.

Restrepo CS, Diethelm L, Lemos JA, et al. *Cardiovascular complications of human immunodeficiency virus infection.* *Radiographics.* 2006;26(1):213-31.

Rodríguez-Nóvoa S, Labarga P, D'Avolio A, et al. *Impairment in kidney tubular function in patients receiving tenofovir is associated with higher tenofovir plasma concentrations.* *AIDS* 2010; 24(7):1064-6.

Roling J, Schmid H, Fischereder M, et al. *HIV-associated renal diseases and highly active antiretroviral therapy-induced nephropathy.* *Clin Infect Dis* 2006;42:1488-1495.

Soriano V, Puoti M, Garcia-Gascó P, et al. *Antiretroviral Drugs and Liver Injury.* *AIDS.* 2008;22(1):1-13.

Stevens LA, Coresh J, Greene T, et al. *Assessing kidney function--measured and estimated glomerular filtration rate.* *N Engl J Med* 2006, 354: 2473-2483.

Viard JP, Souberbielle JC, Kirk O, et al. *Vitamin D and clinical disease progression in HIV infection: results from the EuroSIDA study* *Journal of the International AIDS Society* 2010, 13(Suppl 4):O43.

Welz T, Childs K, Ibrahim F, et al. *Efavirenz is associated with severe vitamin D deficiency and increased alkaline phosphatase.* *AIDS.* 2010 Jul 31;24(12):1923-8.

Wever K, van Agtmael MA, Carr A. *Incomplete reversibility of tenofovir-related renal toxicity in HIV-infected men.* *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2010 Sep 1;55(1):78-81.

Winston J, Deray G, Hawkins T, et al. *Kidney disease in patients with HIV infection and AIDS.* *Clinical Infectious Diseases* 2008;47:1449-57.

Conclusioni e take-home messages

MASSIMO ANDREONI

DIVISIONE DI MALATTIE INFETTIVE, AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA POLICLINICO TOR VERGATA, ROMA

L'efficacia della terapia antiretrovirale (ART) ha permesso di ottenere: riduzioni e mantenimento di livelli di RNA-HIV non rilevabili (< 50 copie/ml) sia nei soggetti naive sia nei soggetti experienced; preservare e reintegrare la funzione immunitaria dell'ospite; prevenire o rallentare la progressione della malattia; prevenire l'emergenza di resistenze.

Nelle strategie antiretrovirali long term, è importante distinguere tra diverse fasi (induzione/mantenimento/semplificazione) in cui la gestione del paziente comporta considerazioni e obiettivi diversificati.

Nelle fasi di induzione/mantenimento gli obiettivi sono la riduzione del viral load in tempi brevi (mesi) e il recupero della funzionalità del sistema immune (immunoricostituzione), mentre, per minimizzare le tossicità dei farmaci a breve e a lungo termine, o in presenza di comorbidità, oppure per migliorare la qualità di vita dei pazienti può essere necessario nel lungo termine operare una strategia di semplificazione della terapia (**Figura 1**).

In base alle recenti Linee Guida italiane 2010, per semplificazione terapeutica si intende ogni modifica di almeno un farmaco del regime atta a migliorare la qualità

della vita agendo sulla tollerabilità, il numero di compresse/somministrazioni, o le interazioni farmacologiche. Non ultimo, la semplificazione, migliorando l'aderenza, è finalizzata anche a ridurre il rischio di fallimento della terapia (**Figura 2**).

In questo contesto, si inserisce lo switch alla monoterapia con inibitori delle proteasi boosted (PI/r) che, per l'alta barriera genetica che li caratterizza, appaiono più di altre classi come possibili candidati a questo tipo di scelta. Il razionale di tali strategie sta nel tentativo di ridurre le tossicità associate ad analoghi nucleosidici (NRTI) e a ridurre i costi del trattamento.

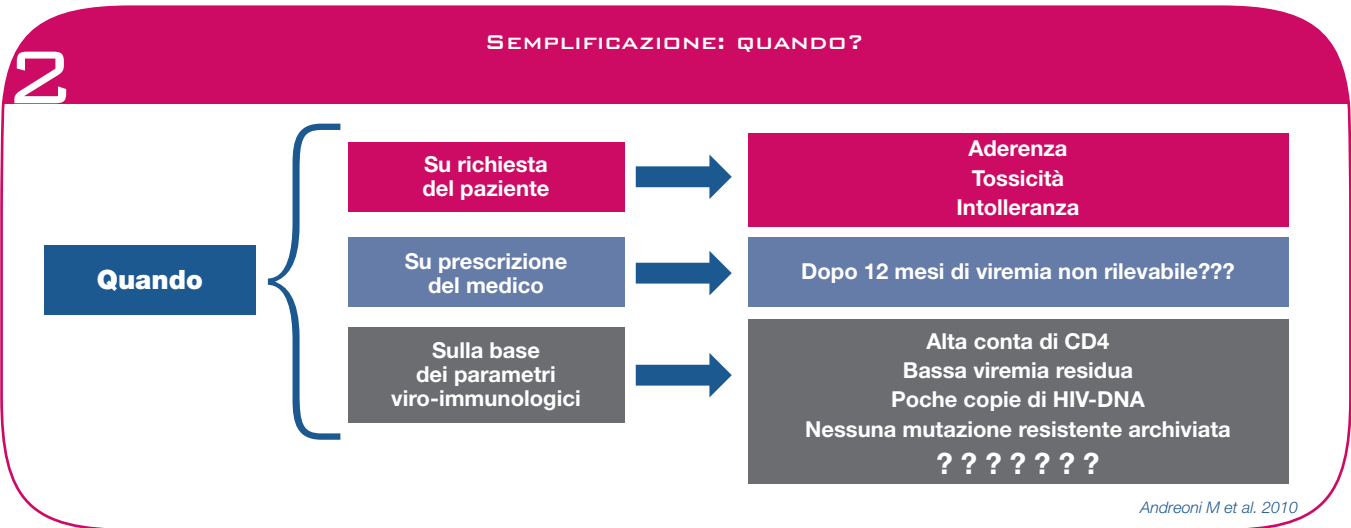
Al momento gli unici studi randomizzati hanno riguardato LPV/r e darunavir/ritonavir (DRV/r); nello specifico, gli studi di switch a LPV/r – pur con disegni di studio e analisi statistiche non sovrapponibili – hanno comunque globalmente dimostrato che la monoterapia non è inferiore al confronto con il proseguimento della triplice terapia.

Inoltre, va sottolineato che al fallimento non erano presenti mutazioni primarie per PI, e la successiva reintroduzione dei 2 NRTI sospesi permetteva di ottenere una

1 INDICAZIONI ALLA SEMPLIFICAZIONE

- 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-emptive switch)
- Terapia in atto che possa peggiorare comorbidità presenti o manifestazioni cliniche legate all'invecchiamento
- Interazioni con altri farmaci
- Necessità di cura di altre infezioni (TB, HBV, HCV, ecc.)

LA GESTIONE LONG TERM DEL PAZIENTE HIV PREVEDE OBIETTIVI TERAPEUTICI DIVERSIFICATI A SECONDA DELLE FASI DI INDUZIONE/MANTENIMENTO/SEMPLIFICAZIONE

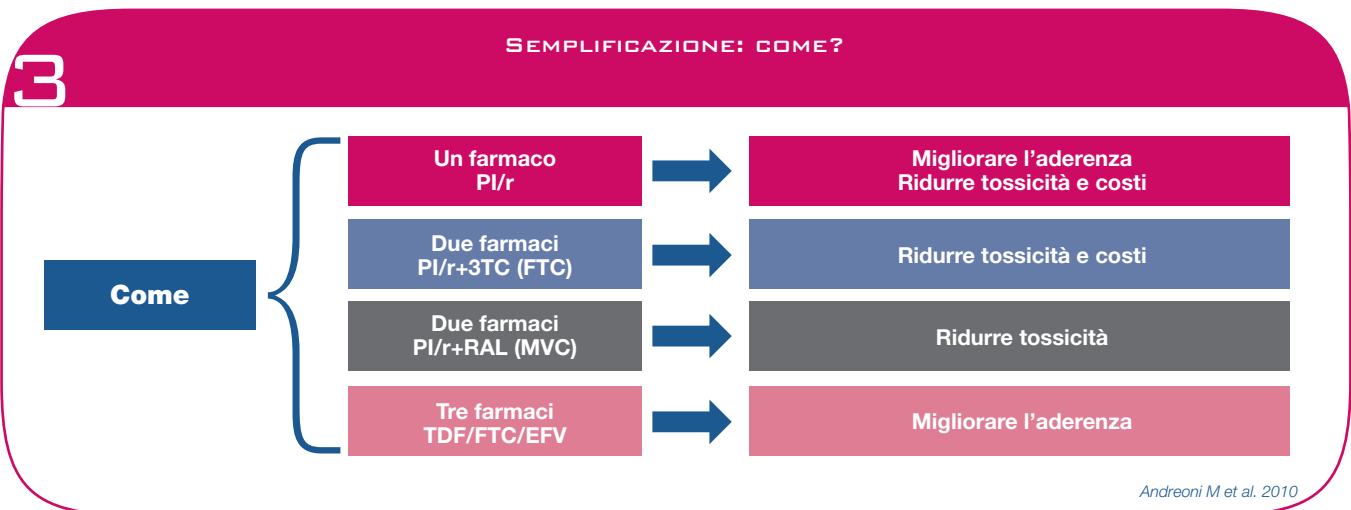


DIVERSE SONO LE POSSIBILI STRATEGIE DI SEMPLIFICAZIONE UTILIZZABILI OGGI E CHE PERMETTONO DI RAGGIUNGERE DIVERENTI OBIETTIVI

Il successo dimostrato con la monoterapia con PI/r rinnova le attese per una strategia di dual therapy. Infatti, l'impiego di LPV/r nel ruolo di backbone - a sostituzione degli NRTI - e associato con le nuove classi farmacologiche, dotate di elevata potenza, permette di aggiungere maneggevolezza, convenienza e riduzione della tossicità alle caratteristiche di buona tollerabilità, alta barriera genetica e capacità di immunoricostituzione di LPV/r. Diverse sono le possibili strategie di semplificazione utilizzabili oggi e che permettono di raggiungere diverse finalità. Leggendo la **figura 3** dal basso, si possono prevedere:

- Semplificazione ad associazioni farmacologiche pre-costituite per ridurre il "pill burden" e migliorare l'aderenza.
- Semplificazione con associazione di PI/r + raltegravir o maraviroc per prevenire o migliorare la tossicità metabolica e migliorare l'aderenza (solo in caso di assenza di precedenti fallimenti virologici).

nuova soppressione della viremia. Il successo di tale strategia è stato poi correlato al buon assetto immunologico-nadir dei linfociti CD4 superiore a 100 cellule/mmc - e ad una buona aderenza alla terapia.



TRA LE STRATEGIE DI SEMPLIFICAZIONE, LA MONOTERAPIA CON PI PERMETTE DI MIGLIORARE ADERENZA E RIDURRE TOSSICITÀ E COSTI, A PARITÀ DI EFFICACIA TERAPEUTICA

- Semplificazione a PI/r con 1 NRTI (3TC o FTC) al fine di ridurre tossicità e costi.
- Semplificazione in monosomministrazione quotidiana di PI somministrati BID ai fini di migliorare l'aderenza.
- Semplificazione a monoterapia con PI (DRV/r o LPV/r con reintroduzione dei 2 NRTI in caso di rebound a bassa viremia) in caso di tossicità o ridotta tollerabilità agli NRTI al fine di migliorare l'aderenza (riducendo il pack burden), di ridurre le tossicità ed i costi per il SSN.

Le caratteristiche dei PI boosted rilanciano la possibilità di semplificare ad un monoterapia per diminuire gli

effetti avversi legati ai NRTI ed alcuni NNRTI, ridurre le interazioni tra farmaci, migliorare l'aderenza al trattamento, contenere i costi, consentire la sequenzialità mantenendo un maggior numero di opzioni in caso di fallimento e, in ultima analisi, permettere la personalizzazione della terapia "cronica", che tenga conto delle caratteristiche dei singoli pazienti in rapporto alle diverse fasi della malattia.

Bibliografia

Arribas JR, Delgado R, Arranz A, et al. *Lopinavir/ritonavir monotherapy versus lopinavir/ritonavir and 2 nucleosides for maintenance therapy of HIV: a 96 week analysis (OK04 Study)*. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009;51:147-52.

Nozza S, Galli L, Di Pietro M, et al. *Efficacy and safety of an NRTI-sparing regimen in antiretroviral-naïve HIV-infected patients: once-daily maraviroc plus lopinavir/ritonavir*. *Journal of the International AIDS Society* 2010, 13(Suppl 4):P5.

Linee Guida Italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1 - Luglio 2010- Available at http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1301_allegato.pdf.

Reynes J, Lawal A, Pulido F, et al. *Lopinavir/ritonavir combined with raltegravir demonstrated similar antiviral efficacy and safety as lopinavir/ritonavir combined with tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine in treatment-naïve HIV-1 infected subjects*. XVIII International AIDS Conference. July 18-23, 2010. Vienna. Abstract MOAB0101.

Per un maggiore approfondimento...

La registrazione audio-video completa del Simposio
“**Moderne strategie di trattamento a lungo termine
per la protezione del paziente HIV+**”
svoltosi nel corso del 9° Congresso Nazionale SIMIT
è disponibile al seguente indirizzo web:

<http://www.effetipodcast.it/branded/index.php?b=00000&id=0>

o “catturando” con il tuo Smartphone
il seguente QR Code:



**Questo Quaderno in HIV è disponibile online sul sito
della rivista ReadFiles in formato pdf e scaricabile all'indirizzo
<http://www.readfiles.it>**



Supplemento a ReAd^{files} Anno 11 Numero 4/2010

Direttore Responsabile: F. Tacconi

Direttore Scientifico: M. Moroni

Coordinamento Scientifico: C. Balotta, L. Meroni

Redazione: A. Invernizzi, M. Luciani

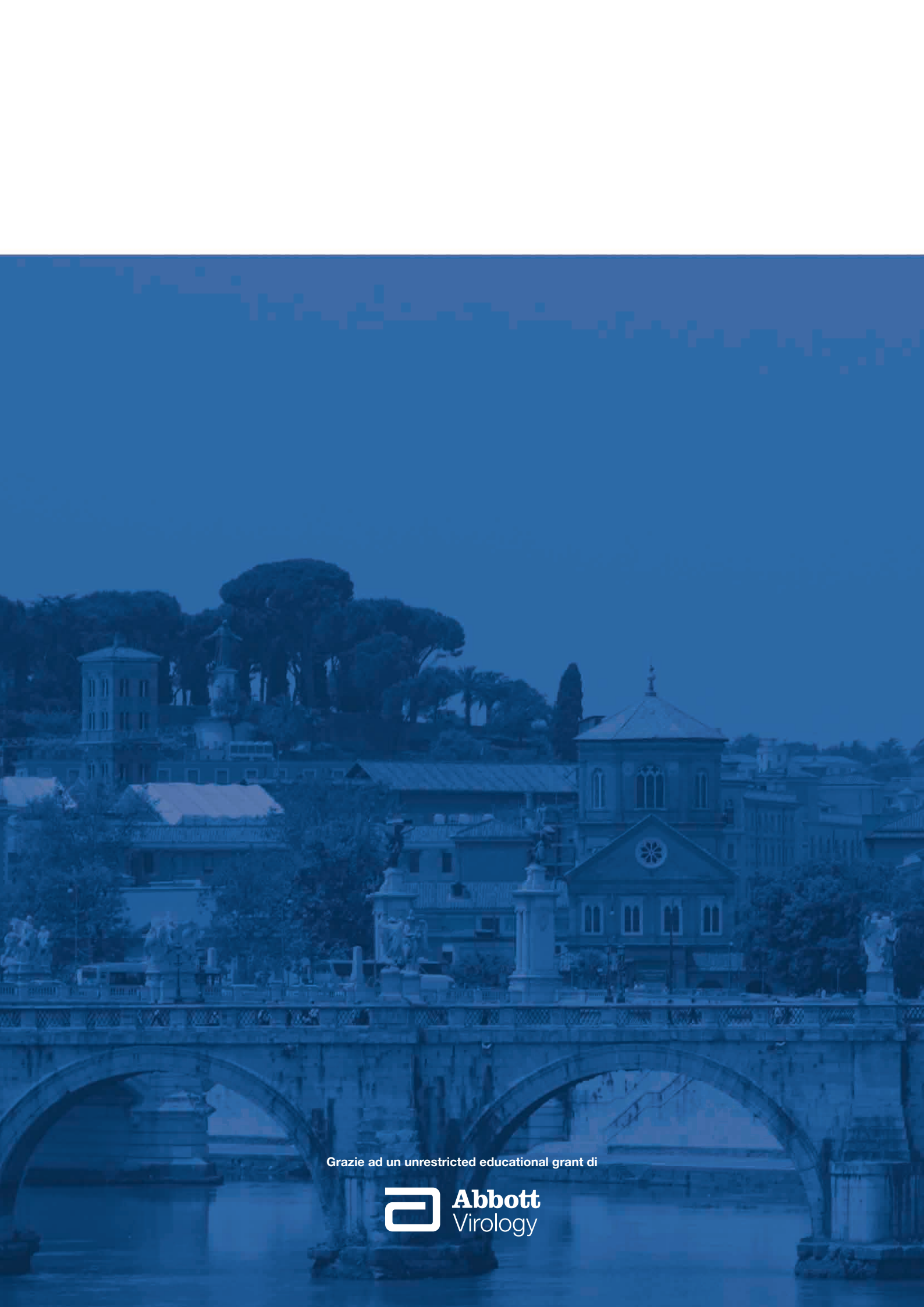
Direzione, amministrazione:

Via Gallarate, 106 - 20151 Milano, Tel. 02/3343281

Stampa: Magicgraph (Varese)

*Pubblicazione registrata al Tribunale di Milano
n. 73 del 06-02-2007*

Quaderno in HIV edito da  **effetti** editore®



Grazie ad un unrestricted educational grant di

