

AGING E GESTIONE DELLE COMORBIDITÀ NEL PAZIENTE CON INFEZIONE DA HIV

- L'impatto epidemiologico dei pazienti HIV aging PAG 3
- I meccanismi dell'inflammaging nell'infezione da HIV PAG 4
- Danno renale HIV-diretto PAG 4
- L'effetto sulla perdita ossea PAG 5
- Danno endoteliale come "fattore di rischio dei fattori di rischio" PAG 6
- Bloccare l'entry del virus: il ruolo degli inibitori del CCR5 PAG 6
- Dagli studi la conferma sul profilo di safety PAG 7
- HAART e impatto sulle comorbidity renali ed ossee PAG 10
- Il confronto tra i regimi di backbone PAG 13

Aging e gestione delle comorbidity nel paziente con infezione da HIV

Marco Borderi

U.O. Malattie Infettive - Bologna

L'impatto epidemiologico dei pazienti HIV aging

L'essere umano, diversamente dagli altri primati, è programmato per vivere decenni dopo il termine del ciclo riproduttivo, in una condizione in cui il suo organismo è caratterizzato dall'invecchiamento cellulare, fenomeno che coinvolge tutti gli organi ed apparati.

L'interazione tra invecchiamento fisiologico ed invecchiamento accelerato, a cui vanno incontro i pazienti con infezione da HIV, è uno dei campi di ricerca oggi più attivi, per le ripercussioni importanti ai fini della qualità della vita, della prognosi e della sopravvivenza.

La prevalenza dell'infezione da HIV nei soggetti di oltre 50 anni di età è in aumento, come conseguenza dell'invecchiamento accelerato a cui vanno incontro i soggetti HIV-infetti, oltre che per l'aumentata aspettativa di vita e, quindi, per il maggior numero di diagnosi nelle fasce di età più avanzate (figura 1).

Già nel 2006, secondo i dati dei CDC (Centers for Disease Control and Prevention), il 16.9% delle nuove

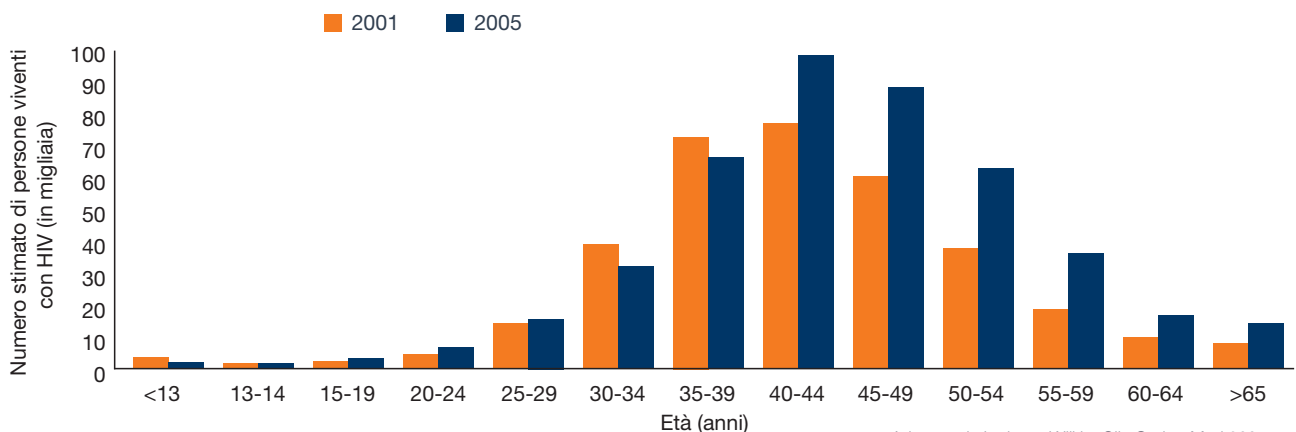
diagnosi di HIV riguardava soggetti ultracinquantenni (1). In Europa è stimato che fra 3 anni i pazienti con età superiore ai 50 anni saranno più del 50% del totale. Con l'invecchiamento della popolazione HIV-infetta, è sempre più evidente lo sviluppo di comorbidity e di

LA PREVALENZA DELL'INFEZIONE DA HIV TRA I SOGGETTI DI OLTRE 50 ANNI DI ETÀ È IN AUMENTO, PER L'AGING ACCELERATO E LA MAGGIORE ASPETTATIVA DI VITA

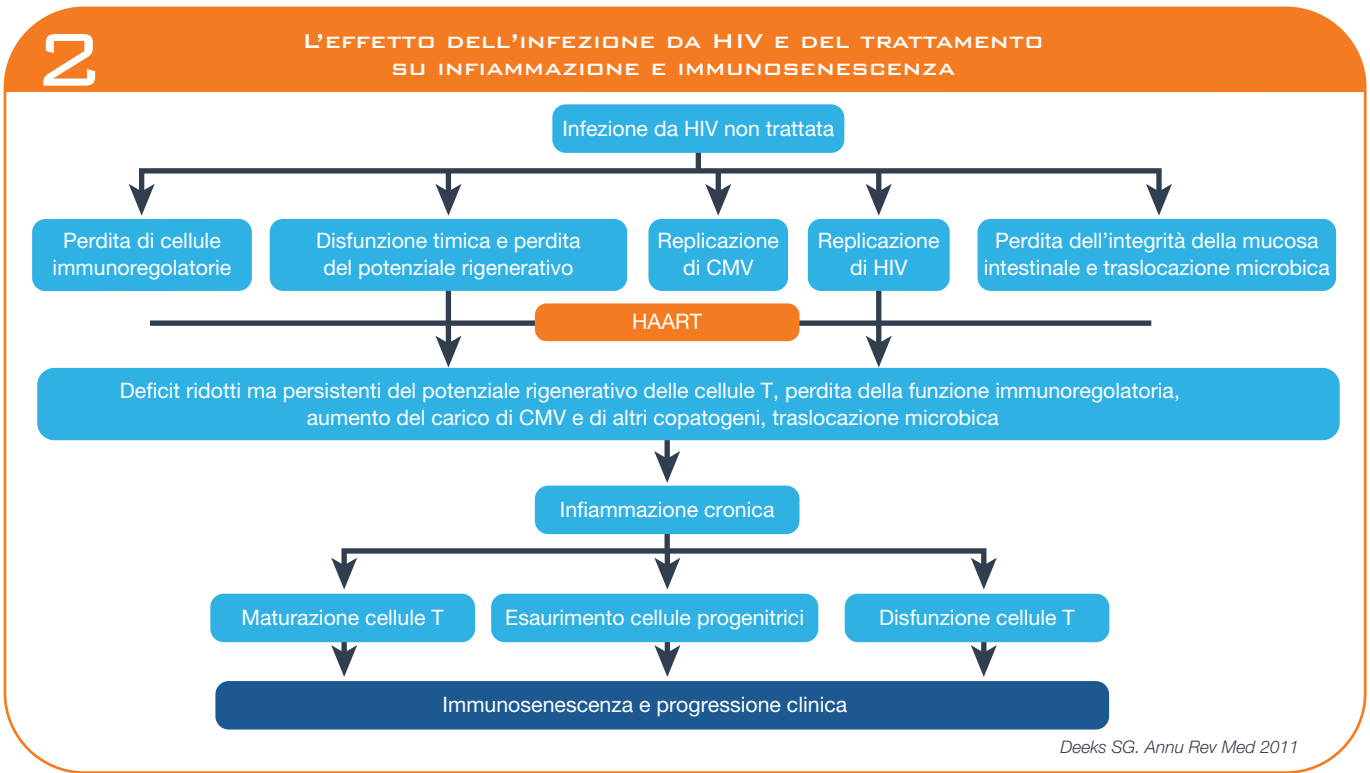
AGING E GESTIONE DELLE COMORBIDITÀ NEL PAZIENTE CON INFEZIONE DA HIV

1

DISTRIBUZIONE SECONDO L'ETÀ DEI PAZIENTI VIVENTI CON INFEZIONE DA HIV NEGLI STATI UNITI



Adattato da Luther e Wilkin. Clin Geriatr Med 2007



IL VIRUS CONTRIBUISCE ALL'IMMUNOSENESCENZA MEDIANTE REPLICAZIONE RESIDUA, IMMUNOATTIVAZIONE E TRASLOCAZIONE MICROBICA, CAUSANDO UNO STATO DI INFIAMMAZIONE CRONICA

complicanze, come la malattia renale, l'osteoporosi, le malattie cardiovascolari, i disturbi neurocognitivi, tutte condizioni comunemente associate al processo di invecchiamento, ma che si manifestano prima in presenza dell'infezione da HIV.

Di recente, è stato dimostrato che la prevalenza di comorbidity non AIDS-correlate nei pazienti sieropositivi tra i 40 ed i 50 anni è simile a quella di soggetti sieronegativi di 10 anni più anziani (2).

I meccanismi dell'inflammaging nell'infezione da HIV

Il virus HIV contribuisce all'immunosenescenza mediante la replicazione residua e la conseguente persistente immunattivazione, che si mantiene anche

durante HAART. La traslocazione microbica aumenta l'impatto antigenico, mentre la perdita della funzione del timo altera l'omeostasi cellulare (2,3).

Le cellule attivate vanno così incontro ad espansione clonale in risposta al continuo stimolo antigenico, con rilascio di marker infiammatori che, insieme alla mancanza di risposte antinfiammatorie (le cellule, infatti, invecchiano prematuramente e non svolgono più la loro funzione) determina il fenomeno dell'inflammaging: sorpassata la soglia dello stato pro-infiammatorio, hanno libero corso le comorbidity su base infiammatoria, come le patologie renali, cardiovascolari, ossee e neurocognitive (figura 2).

Il ruolo indipendente della malattia da HIV nel causare l'invecchiamento precoce è sostenuto dalla dimostrazione che i livelli di infiammazione non si normalizzano neppure durante terapia antiretrovirale. L'aumento di alcuni biomarker infiammatori, come IL-6, proteina C reattiva, d-dimero, si associa in modo indipendente con la mortalità per eventi cardiovascolari e comorbidity non AIDS-defining nei pazienti con infezione da HIV (4,5).

Danno renale HIV-diretto

Diversi studi hanno stabilito un'associazione tra replicazione di HIV e perdita della funzione renale: malgrado la HAART, il paziente va incontro ad una riduzione del filtrato glomerulare dell'ordine di 2.6 ml/min per 1.73 m² all'anno (la perdita attesa nei pazienti non HIV-infetti è di circa 0.4 ± 0.2 ml/min per 1.73 m² all'anno) (6). La ri-

UNA VOLTA SORPASSATA LA SOGLIA DELLO STATO PRO-Infiammatorio, AUMENTA IL RISCHIO DI COMORBIDITÀ NON AIDS-DEFINING COME PATOLOGIE RENALI, CARDIOVASCOLARI, OSSEE E NEUROCOGNITIVE

duzione della funzione renale si manifesta con ridotta clearance dei farmaci, maggior rischio di tossicità, di insufficienza renale e di mortalità associata agli eventi cardiovascolari.

Microalbuminuria: il link tra rene e cuore

Di recente il gruppo di Choi ha confermato l'associazione tra funzionalità renale (definita come perdita di filtrato glomerulare), albuminuria e incidenza di eventi cardiovascolari nei pazienti con infezione da HIV: eGFR e albuminuria sono risultati marcatori indipendenti, progressivi e complementari di rischio cardiovascolare (7). Questo risultato supporta l'inizio precoce della terapia antiretrovirale, al fine di ottenere una protezione dagli eventi cardiovascolari attraverso la tutela della funzionalità renale, specialmente in relazione al documentato aumento progressivo e costante dell'età media dei pazienti.

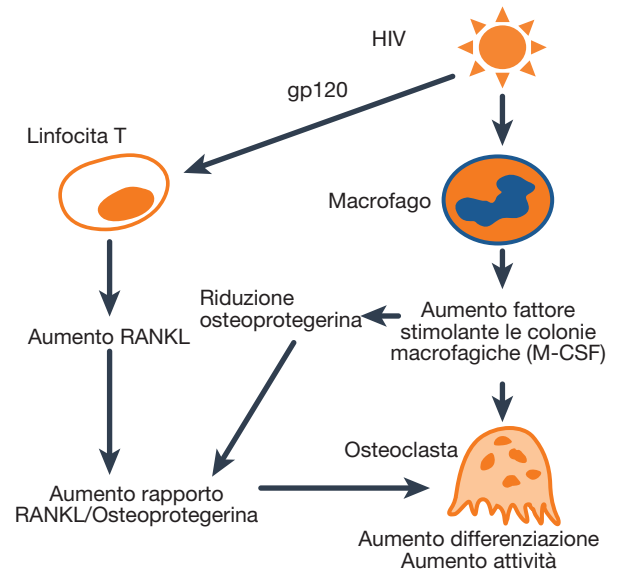
L'effetto sulla perdita ossea

Una metanalisi di studi pubblicati dal 1996 al 2005 indica che il 67% dei pazienti con infezione da HIV presenta una densità minerale ossea (BMD) ridotta (comunemente definita come osteopenia) e il 15% ha osteoporosi (8). I soggetti HIV-infetti di età avanzata vanno incontro ad un più alto rischio di fratture rispetto ai controlli negativi, secondo i risultati di uno studio di coorte che ha coinvolto più di 200,000 persone (9). L'infezione da HIV, mediante l'attivazione cronica delle cellule T e la maggior produzione di citochine proinfiammatorie, aumenta l'attività di riassorbimento osseo degli osteoclasti (figura 3) (10).

Parallelamente, l'HIV aumenta l'apoptosi della cellula osteoblastica, portando ad un inevitabile bilancio negativo all'interno dell'unità di rimodellamento osseo. E' stato dimostrato che l'osteopenia e l'osteoporosi si associano ad una riduzione delle cellule CD8 CD127+ della memoria centrale, suggerendo che l'immunoatti-

3

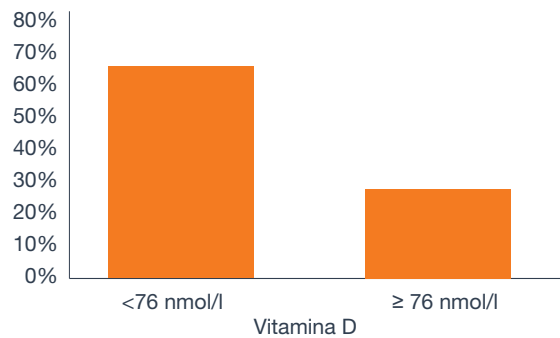
MECCANISMI HIV-CORRELATI DI ATTIVAZIONE OSTEOCLASTICA



La proteina virale gp120 provoca l'upregulation dell'Attivatore del ligando recettoriale kB per il fattore nucleare (RANKL) e del fattore stimolante le colonie macrofagiche (M-CSF) nei linfociti T e nei macrofagi, determinando rispettivamente l'aumento della differenziazione e dell'attività degli osteoclasti
Borderi M et al. AIDS 2009

4

COORTE ICONA: PREVALENZA DI IPOVITAMINOSI D IN 1498 PAZIENTI HIV-POSITIVI



Borderi M, 17th CROI 2010, Paper # 751

vazione (coinvolta nella perdita di queste cellule) agisca direttamente sul danno osseo (11).

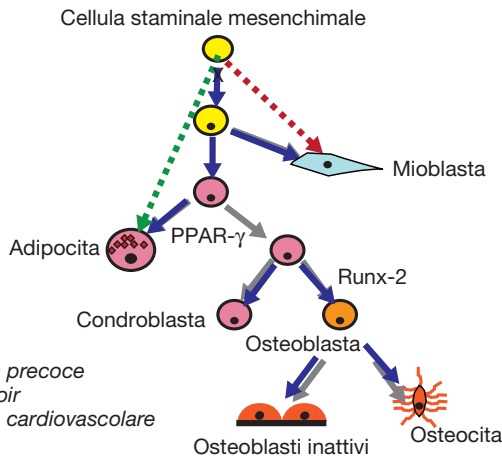
Il ruolo-chiave della vitamina D

La vitamina D svolge un ruolo essenziale nella formazione dell'osso e recentemente è stato chiarito il suo coinvolgimento sia nell'immunità (innata ed adattativa) che nelle patologie non AIDS-correlate (neoplasie, malattie cardiovascolari, diabete, infezioni).

Bassi livelli di vitamina D sono stati documentati nei pazienti con infezione da HIV naive (figura 4) (12) e in terapia. Il deficit di vitamina D correla in modo inverso con la durata dell'infezione e si associa alla progres-

5

IL DANNO DELL'HIV ALLA CELLULA MESENCHIMALE

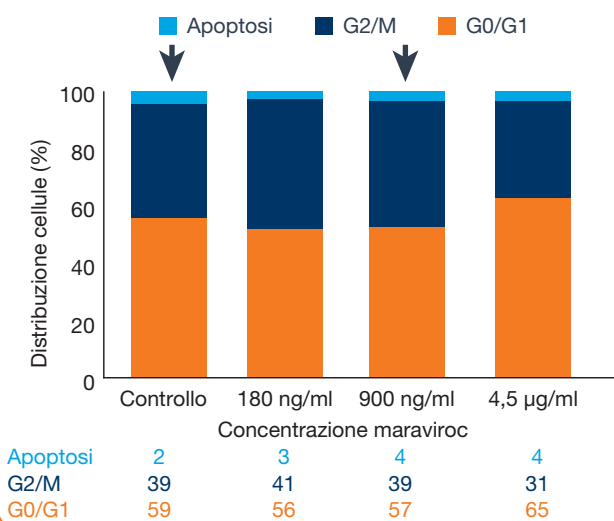


Modificato da Borderi M, AIDS 2009

ALLO SQUILIBRIO OMEOSTATICO OSSEO CONTRIBUISCONO SIA IL DANNO VIRALE CHE LA TOSSICITÀ RENALE E L'ALTERAZIONE DEI MECCANISMI DI TURNOVER OSSEO DI ALCUNI FARMACI, COME TENOFOVIR

6

MARAVIROC E CICLO CELLULARE OSTEOBLASTICO



Gibellini, Borderi, Re et al. Osservazione personale

sione verso l'AIDS e alla mortalità. Secondo un modello presentato dal gruppo di Currier (13), il deficit di vitamina D rappresenta uno dei fattori che sostengono l'infiammazione residua, il danno d'organo e il deficit immune nei pazienti in HAART, accanto ad altri, già noti, come la replicazione residua e lo squilibrio del sistema immune.

Danno endoteliale come "fattore di rischio dei fattori di rischio"

Il danno coronarico che contraddistingue i pazienti HIV-positivi viene interpretato oggi non più solo come conseguenza dello sbilanciamento dell'omeostasi lipidica, ma va inquadrato all'interno di un contesto di eventi infiammatori, in cui entrano in gioco la viremia residua e la conseguente immunattivazione (14).

L'endotelio, preposto alla regolazione del tono vasale, è l'organo endocrino più importante, con un peso complessivo di 1,5 kg e un'area di ben 600 mq.

Un piccolo danno per l'endotelio si trasforma, quindi, in un danno di ben più ampie dimensioni. Il gruppo della Professoressa Re (15) ha dimostrato che l'endotelio è suscettibile all'infezione da HIV, in quanto espone i corecettori CCR5, CXCR4 e CD4: HIV è in grado di integrarsi nelle cellule mesenchimali endoteliali, accelerando la morte cellulare programmata, o apoptosi, e bloccando l'espressione dei geni endoteliali. Le cellule mesenchimali che non vanno incontro ad apoptosi vengono spinte a differenziarsi verso una linea adipocitica.

Secondo un recente modello, l'HIV aggredisce le cellule mesenchimali nell'endotelio, determinando un danno diretto attraverso apoptosi e spingendo la cellula mesenchimale a differenziarsi in senso adipocitico all'interno dei vasi, un dato sostenuto dall'aumento di PPAR-gamma (figura 5). Il modello evidenzia, inoltre, la correlazione esistente tra livello di attivazione ossea e cascata metabolica, legame in grado di influenzare persino la genesi della placca ateromasica: all'aumento della riduzione della massa ossea, infatti, si può associare un pari aumento delle calcificazioni a livello dell'aorta.

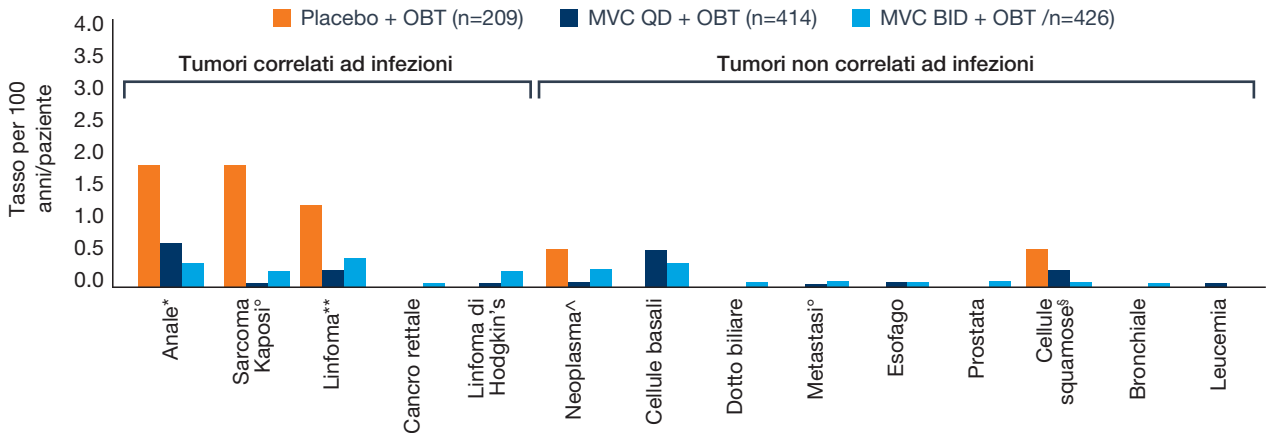
Le cellule mesenchimali perse in seguito al danno diretto dell'HIV non possono più essere recuperate: per questo motivo è importante trattare precocemente l'infezione da HIV, ad esempio bloccando l'entry virale nella cellula senza intervenire nel delicato equilibrio interno alla cellula stessa.

Bloccare l'entry del virus: il ruolo degli inibitori del CCR5

Da questi dati emerge un forte razionale ad utilizzare una terapia in una fase precoce dell'infezione, che impedisca l'ingresso del virus nella cellula, che riesca a

7

STUDI MOTIVATE 1 E 2: INCIDENZA DI TUMORI AGGIUSTATA PER ESPOSIZIONE ALLA FINE DELL'EBT



* Include cancro anale in stadio 0; ** Linfomi a cellule T, a cellule B e a grandi cellule B; ^ Include tumori testicolo e lingua; ° Include tumori ossei, epatici e peritoneo; § Include carcinoma epiteliale a cellule squamose

Hardy WD et al, J Acquir Immune Defic Syndr 2010

bloccare l'apoptosi della cellula, l'integrazione (e la compartimentalizzazione) del virus nell'endotelio, che eviti la differenziazione in senso adipocitico (riduzione del rischio cardiovascolare) e, infine, blocchi i fenomeni infiammatori che conducono all'aging cellulare.

A livello osteoblastico, maraviroc riduce l'attivazione HIV-correlata delle citochine del sistema di controllo del metabolismo osseo RANKL/OPG senza alterare in modo significativo la percentuale di cellule quiescenti (G0/G1), di quelle in fase di meiosi (G2/M) e di quelle in apoptosi (figura 6) (16).

A livello epatico, l'utilizzo degli inibitori del CCR5 può trovare un forte razionale nell'impedire l'ingresso del virus HIV e, quindi, l'infezione delle cellule stellate epatiche, coinvolte nella patogenesi della fibrosi epatica mediata dal corecettore CCR5 di HIV: l'uso di antagonisti del CCR5 ha inibito la chemiotassi (richiamo di cellule all'interno di un'area infiammatoria) mediata dalla gp120 e, quindi, la secrezione della MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1) (17).

A livello metabolico, recenti dati indicano che il blocco delle chemochine o l'antagonismo del CCR5 potrebbe rappresentare un nuovo strumento terapeutico per migliorare la progressione della malattia diabetica di tipo 1, una delle comorbidità più frequenti nei pazienti HIV-positivi (18).

A livello neurologico è stato evidenziato un importante coinvolgimento del corecettore CCR5 nella patogenesi della malattia neurologica HIV-correlata (19), aprendo alla possibilità di interferire sui meccanismi di danno neurologico mediante l'inibizione del corecettore.

A livello sistemico, maraviroc ha dimostrato di svolgere un ruolo di inibizione della chemiotassi delle cellule dendritiche mature, cellule che modulano la risposta

IL BLOCCO DELL'ENTRY CON MARAVIROC NON INTERFERISCE CON IL DELICATO EQUILIBRIO CELLULARE, COME DIMOSTRANO I DATI DI SAFETY A LIVELLO OSSEO, EPATICO, NEUROLOGICO E METABOLICO

HIV-specifica. Maraviroc potrebbe, quindi, avere un ruolo potenziale nella riduzione dell'infiammazione cronica HIV-associata (20,21). E' stato anche evidenziato un effetto precoce di maraviroc su alcuni marker di immunoattivazione e di infiammazione, anche se molte differenze non sono risultate significative per la ridotta dimensione del campione esaminato. I livelli di proteina C reattiva sono rimasti costanti nel gruppo trattato con maraviroc e sono aumentati nel gruppo efavirenz. La riduzione dell'immunoattivazione correlava con l'aumentato recupero di cellule CD4 (22).

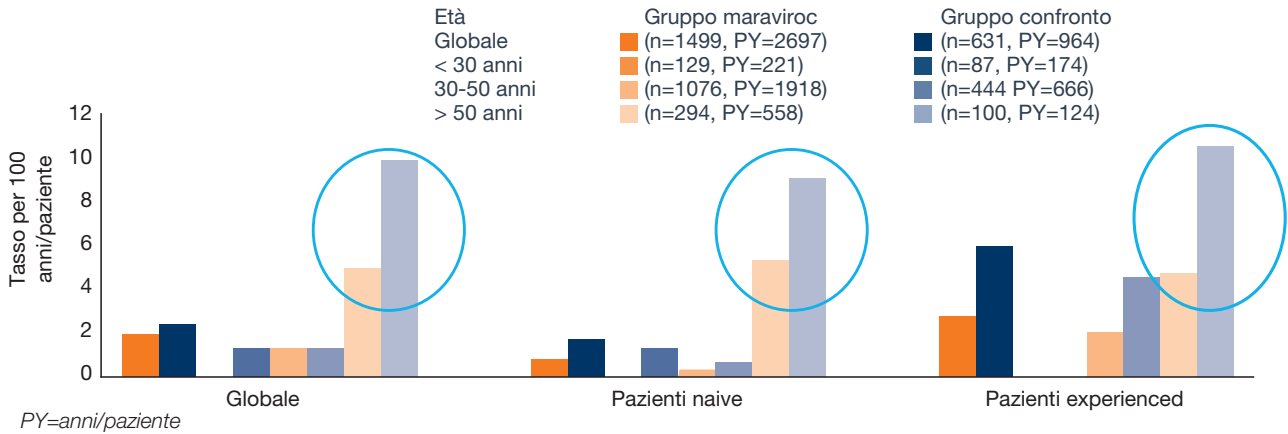
Dagli studi la conferma sul profilo di safety

Gli studi MOTIVATE 1 e 2 hanno confermato il profilo di safety e di tollerabilità di maraviroc + OBT: nell'analisi a 48 settimane, le percentuali di eventi avversi aggiustati per esposizione sono simili nei pazienti trattati con maraviroc + OBT e nel gruppo placebo + OBT (23).

L'incidenza di eventi AIDS-defining o di tumori AIDS o

8

MAGGIORE INCIDENZA AGGIUSTATA PER ESPOSIZIONE DI TUMORI NEI PAZIENTI OVER 50 MA RIDOTTA INCIDENZA NEI PAZIENTI CHE RICEVONO MARAVIROC VS CONFRONTI



Portsmouth S et al. First International Workshop on HIV and Ageing 4-5 October 2010, Baltimore, Abstract O_12

GLI STUDI CONDOTTI HANNO CONFERMATO IL PROFILO DI SAFETY E DI TOLLERABILITÀ: IN PARTICOLARE, L'INCIDENZA DI TUMORI AIDS O NON AIDS-DEFINING È INFERIORE NEI PAZIENTI CHE RICEVONO MARAVIROC

settimane che alla fine dell'EBT (end of blinded therapy).

Questo dato è di particolare interesse per le preoccupazioni emerse dallo studio di fase IIb su un altro inibitore del CCR5, vicriviroc, che determinava una aumentata incidenza di neoplasie.

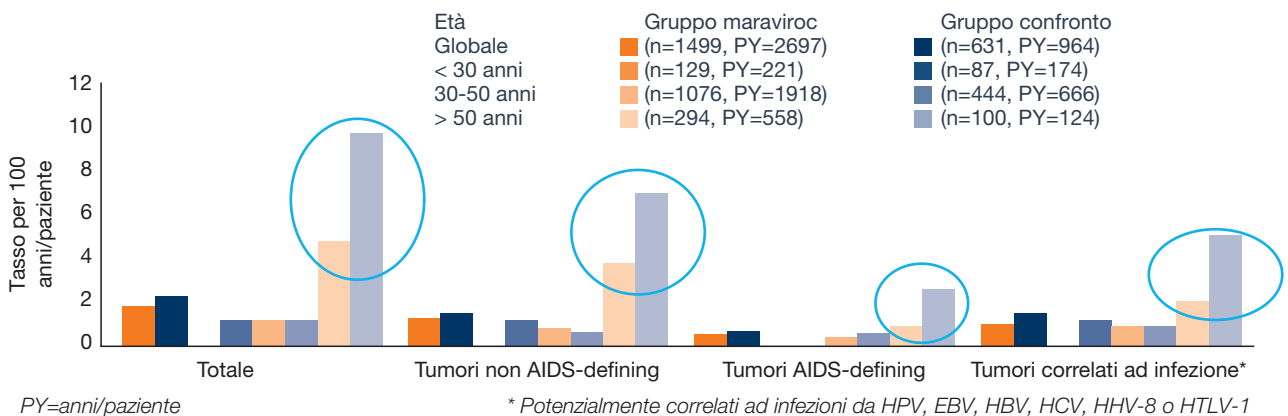
Il basso impatto sul rischio di sviluppare tumori, anche nei pazienti anziani con infezione da HIV, è stato confermato dalla ridotta incidenza di neoplasie in più di 1400 pazienti trattati con maraviroc e inclusi negli studi di fase II/III; l'analisi dei dati mostra una minore incidenza aggiustata per esposizione di tumori nei pazienti che ricevevano maraviroc rispetto al gruppo di confronto, soprattutto nei pazienti con più di 50 anni di età (figura 8) (24).

non AIDS-correlati (figura 7) (che possono essere interpretati come marker surrogati della funzione immunitaria nei pazienti HIV-infetti) erano inferiori nei pazienti del gruppo maraviroc rispetto al gruppo placebo sia a 48

L'incidenza di tumori è risultata numericamente inferiore nei pazienti che ricevevano maraviroc rispetto ai pazienti che ricevevano le terapie di confronto; la differenza età-correlata risultava a favore delle terapie con

9

MAGGIORE INCIDENZA AGGIUSTATA PER ESPOSIZIONE DI TUMORI NEI PAZIENTI OVER 50 MA RIDOTTA INCIDENZA NEI PAZIENTI CHE RICEVONO MARAVIROC VS CONFRONTI



* Potenzialmente correlati ad infezioni da HPV, EBV, HBV, HCV, HHV-8 o HTLV-1

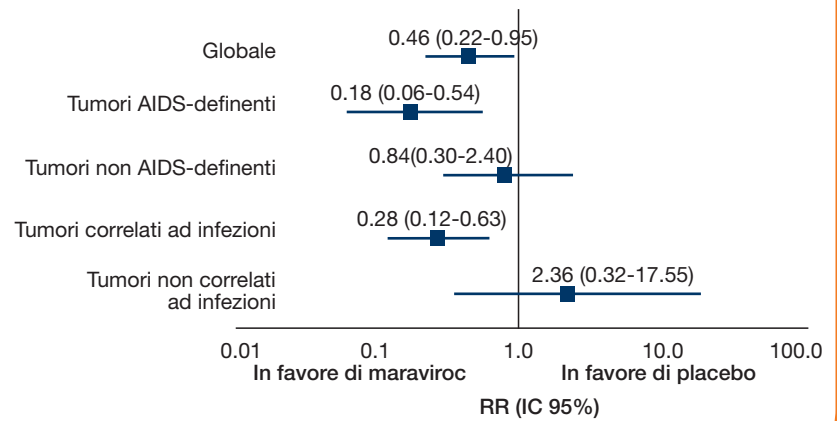
Portsmouth S et al. First International Workshop on HIV and Ageing 4-5 October 2010, Baltimore, Abstract O_12

MVC in tutti i tipi di tumori considerati (AIDS, non AIDS-defining e correlati ad infezione) (figura 9) (24).

Negli studi MOTIVATE, le percentuali di incidenza aggiustata per esposizione dei tumori sono risultate significativamente inferiori nei bracci maraviroc per quanto riguarda l'analisi globale, i tumori AIDS e non AIDS-defining e i tumori correlati ad infezioni (figura 10) (24).

Per quanto riguarda la safety epatica, dall'analisi a 48 settimane degli studi MOTIVATE emerge che gli aumenti di transaminasi e di bilirubina sia non aggiustati che aggiustati per esposizione sono risultati simili nei due gruppi di pazienti e sono diminuiti nel braccio maraviroc nella fase di EBT (figura 11) (23). Questi dati sono estremamente rassicuranti, poiché lo sviluppo clinico di un altro inibitore del CCR5, aplaviroc, è stato interrotto poiché in studi su animali aveva dimostrato una tossicità farmaco-specifica (25). Un ulteriore approfondimento sul profilo di safety di maraviroc emerge dall'analisi completa dei dati di sicurezza epatica derivanti dal programma di sviluppo del farmaco: maraviroc non presenta rischi significativi di sicurezza epatica, se utilizzato alle dosi raccomandate nelle popolazioni di pazienti con infezione da HIV studiati, anche dopo esposizioni fino a 96 settimane (26). L'esperienza clinica con maraviroc non ha evidenziato problemi di tollerabilità a livello del SNC (27): di recente, alcuni autori hanno sottolineato che questo farmaco, grazie alla buona penetrazione nel liquido cerebrospinale in pazienti HIV-infetti, con sintomi neurologici, può contribuire ad inibire la replicazione di HIV in questo reservoir

10 STUDI MOTIVATE: RISCHIO AGGIUSTATO PER ESPOSIZIONE DI TUMORI AIDS-DEFINING E CORRELATI AD INFEZIONE SIGNIFICATIVAMENTE INFERIORE NEI PAZIENTI EXPERIENCED CHE RICEVONO MARAVIROC RISPETTO AI CONTROLLI



Portsmouth S et al. First International Workshop on HIV and Ageing 4-5 October 2010, Baltimore, Abstract O_12

ANCHE NEI PAZIENTI DI ETÀ SUPERIORE AI 50 ANNI SI CONFERMA IL BUON PROFILO DI SAFETY DI MARAVIROC RIGUARDO ALLO SVILUPPO DI TUMORI

11

INCIDENZA DI ANORMALITÀ DELLA FUNZIONALITÀ EPATICA ALLA SETTIMANA 48 E ALLA FINE DELL'EBT

	Incidenza (non aggiustata) n (%)			Incidenza (aggiustata) di eventi-conta aggiustata per 100 anni di esposizione/paziente n (%)		
	Placebo+OBT	MVC QD+OBT	MVC BID+OBT	Placebo+OBT	MVC QD+OBT	MVC BID+OBT
Settimana 48						
AST: >3.0 x ULN	17 (8)	39 (10)	45 (11)	16.2	13.8	15.7
ALT: >3.0 x ULN	13 (6)	29 (7)	37 (9)	12.4	10.1	12.7
Bilirubina totale: >1.5 x ULN	30 (14)	66 (16)	51 (12)	31.9	25.3	18.5
EBT						
AST: >3.0 x ULN	19 (9)	45 (11)	46 (11)	13.3	9.4	9.5
ALT: >3.0 x ULN	15 (7)	37 (9)	39 (9)	10.0	7.8	7.8
Bilirubina totale: >1.5 x ULN	31 (15)	68 (17)	54 (13)	23.8	16.0	11.3

ULN: limite superiore di normalità

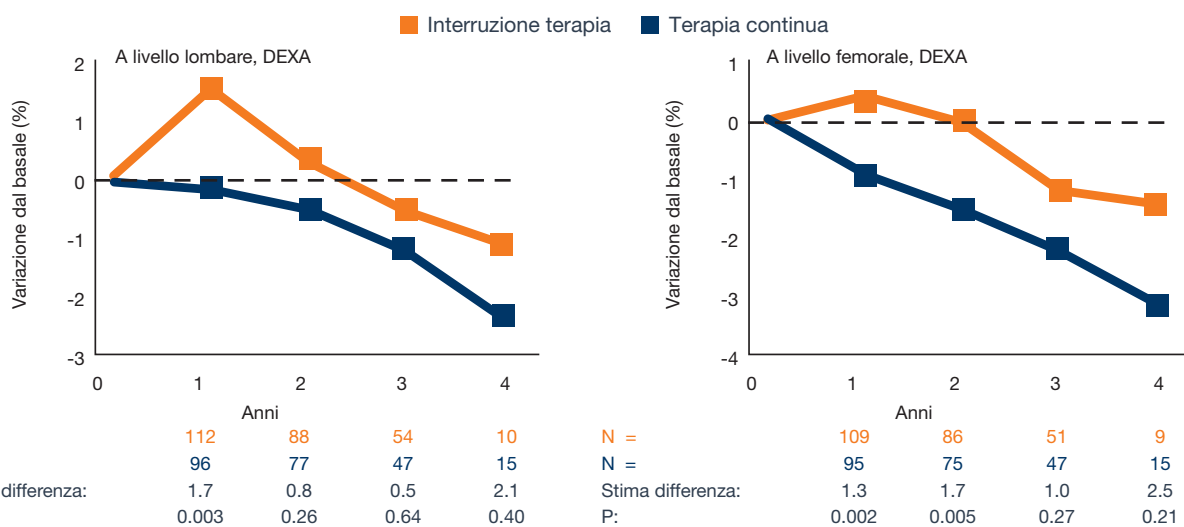
Totale anni/paziente di esposizione al farmaco alla settimana 48: placebo + OBT 111, MVC QD+OBT 300, MVC BID + OBT 309

Totale anni/paziente di esposizione al farmaco all'EBT: placebo + OBT 160, MVC QD+OBT 522, MVC BID + OBT 551

Hardy WD et al, J Acquir Immune Defic Syndr 2010

12

STUDIO SMART: PERDITA DI DENSITÀ MINERALE OSSEA CON TERAPIA CONTINUA VS INTERRUZIONE



Grund B et al. ICAAC-IDSA 2008, Abs 2312a

13

TOSSICITÀ RENALE ASSOCIATA ALL'UTILIZZO DI ANTIRETROVIRALI

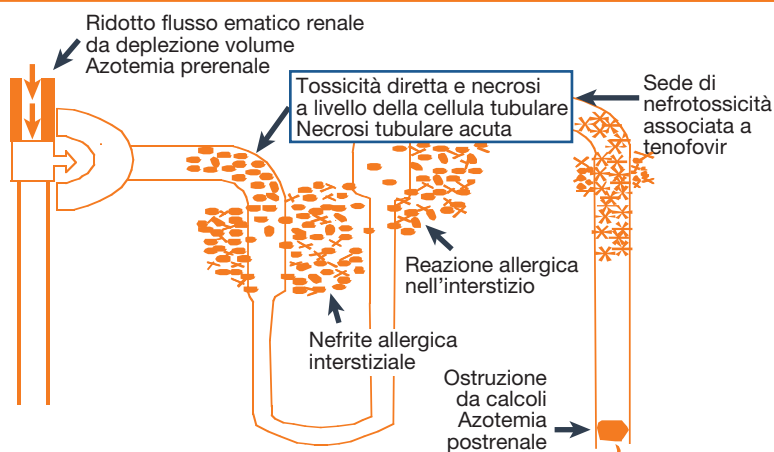


Illustrazione adattata da Rely RF & Perazella M. Nephrology in 30 days. McGraw-Hill, 2005

virale e potrebbe, quindi, prevenire lo sviluppo a lungo termine del deficit cognitivo nei pazienti cronicamente infetti (28, 29).

HAART e impatto sulle comorbidity renali ed ossee

Diversi studi clinici, come lo SMART, hanno correlato l'inizio della HAART con l'aumentata incidenza di diverse comorbidity, come quelle renali ed ossee: il ruolo negativo della terapia addirittura eccede, in quest'ultimo caso, l'azione osteotossica del virus HIV (figura 12) (30). E' risultata evidente, nei pazienti trattati e non, la correlazione tra alcuni biomarker di infiammazione (come ad esempio IL-6 e d-dimero) e la mortalità per tutte le cause (31).

TRA I VARI FARMACI, È IMPORTANTE PRESTARE UN'ATTENZIONE PARTICOLARE ALL'AZIONE DI ALCUNE MOLECOLE, COME TENOFOVIR, SUI DIVERSI PARAMETRI FUNZIONALI, COME QUELLI RENALI O OSSEI

Il ruolo di tenofovir

Per una serie di motivi, e con svariati meccanismi, le caratteristiche molecolari intrinseche di un inibitore nucleotidico della trascrittasi inversa come tenofovir fanno sì che l'attenzione debba necessariamente essere maggiore rispetto a quella richiesta per altri farmaci su diversi parametri funzionali, ad esempio renali o ossei (32).

L'importanza del tubulo contorto prossimale nella tossicità da farmaci antiretrovirali è dimostrata dal ruolo fisiologico che questa struttura riveste nel riassorbimento di circa il 70% del fosforo eliminato dal glomerulo renale (figura 13) (33).

In alcuni pazienti in terapia con tenofovir (specie se in regime comprendente un PI/r, verosimilmente per via del blocco del trasportatore attivo di efflusso tubulare condiviso con MRP4, e nei soggetti con genotipo CC dell'MRP2 ABCC2-24) sono stati segnalati da più autori casi di alterazioni del tubulo prossimale, anche in presenza di GFR normale.

Tenofovir, specie se raggiunge concentrazioni elevate, è, infatti, potenzialmente in grado di indurre una disfunzione del tubulo prossimale renale e di determinare un difetto di riassorbimento con conseguente eccessiva perdita di fosfati, di acido urico, di bicarbonato, insieme a proteinuria e glicosuria.

La disfunzione tubulare promuove, quindi, la riduzione della densità minerale ossea mediante perdita di fosfati (34, 35).

Questa accelerazione del turnover osseo, con alti livelli di riassorbimento, può spiegare la riduzione del contenuto minerale osseo che si osserva all'inizio della terapia HAART (36).

Questi aspetti possono essere presenti in misura del tutto minima, in misura gestibile, o in misura assolutamente importante: l'impossibilità di prevedere il fenotipo futuro del fenomeno nel breve-medio termine impone per tutti i pazienti l'esecuzione di uno screening completo e la programmazione di un follow-up periodico attento e dettagliato.

La tossicità renale

E' stato dimostrato che la tossicità renale può aumentare quando la molecola venga utilizzata in combinazione con i PI/r, in confronto alla combinazione con NNRTI o alla HAART che non comprende tenofovir (37-42) (figura 14).

Certamente, la tossicità renale viene riscontrata anche con l'uso di altri antiretrovirali.

L'associazione tra aumento della patologia renale e esposizione progressiva e cumulativa ai farmaci antiretrovirali è emersa per la prima volta dai dati della coorte EUROSIDA, che ha analizzato l'associazione tra riduzione della funzionalità renale ed esposizione agli antiretrovirali in 6.843 pazienti.

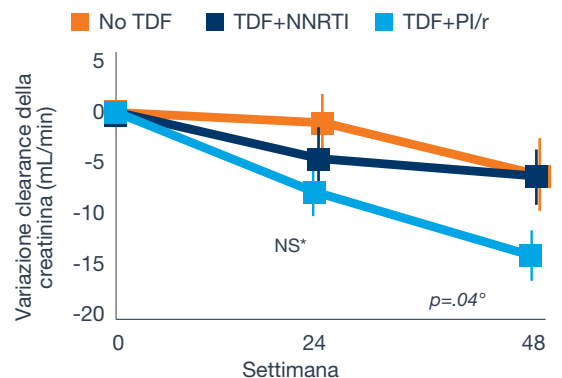
Il rischio di malattia renale cronica sembrerebbe accentuarsi in pazienti la cui l'eGFR risulti già alterata all'inizio della terapia.

Ogni anno di esposizione in più a tenofovir si associava ad un aumento di incidenza del 16%, a lopinavir dell'8% a indinavir del 12% e ad atazanavir del 21% (figura 15).

LA TOSSICITÀ RENALE AUMENTA QUANDO TENOFOVIR VIENE UTILIZZATO INSIEME AI PI/R RISPETTO AGLI NNRTI O AGLI SCHEMI CHE NON LO COMPRENDONO

14

VARIAZIONE DELLA FUNZIONE RENALE SECONDO IL TIPO DI REGIME ARV (TDF+PI/r, TDF+NNRTI, SCHEMA SENZA TDF)



Regime	n=	24	48
TDF+PI/r	51	47	49
TDF+NNRTI	29	27	28
non-TDF	66	52	52

* Confronti tra schemi TDF + NNRTI e TDF + PI/r o schemi non TDF
 ° Confronti tra gruppo TDF + NNRTI e TDF + PI/r
 NS= non significativo

Goicoechea M et al. J Infect Dis 2008

15

EUROSIDA: INCIDENZA DI MALATTIA RENALE CRONICA (IRR) PER ANNO DI ESPOSIZIONE ALLA TERAPIA ANTIRETROVIRALE

	Univariata			Multivariata°		
	IRR**/anno	IC 95%	p	IRR**/anno	IC 95%	p
Tenofovir	1.32	1.21-1.41	<0.0001	1.16	1.06-1.25	<0.0001
Indinavir	1.18	1.13-1.24	<0.0001	1.12	1.06-1.18	<0.0001
Atazanavir	1.48	1.35-1.62	<0.0001	1.21	1.09-1.34	0.0003
Lopinavir/r	1.15	1.07-1.23	<0.0001	1.08	1.01-1.16	0.030

eGFR: rate di filtrato glomerulare stimata
 Malattia renale cronica: riduzione confermata (che persiste per ≥ 3 mesi) di eGFR ≤ 60 ml/min/1.73 m² se eGFR al basale > 60 o riduzione confermata del 25% se eGFR al basale ≤ 60.
 Corretto per eGFR e AIDS al basale. Include anche eGFR basale e AIDS, AIDS nel corso del follow up, uso di farmaci nefrotossici, conta corrente di CD4, età, HIV-RNA corrente, qualsiasi evento cardiovascolare (stroke, IMA, bypass, angioplastica o endoarterectomia coronarica), ipertensione, diabete, stato anticorporeale per HCV, tumori non AIDS-correlati e sesso.
 *IRR=incidence rate ratio.
 Nessun altro ARV o tipo di regime antiretrovirale si associava in modo significativo alla malattia renale cronica.
 Kirk O et al. 17th CROI 2010, abstract 107LB

16 FATTORI ASSOCIATI ALLA DIMINUZIONE > 20% DELL'EGFR DAL VALORE PRE-TERAPIA IN UN'ANALISI DI REGRESSIONE (TUTTI I PAZIENTI CHE INIZIANO LA ART)

Caratteristiche	Risk ratio cruda (IC 95%)	P	Risk ratio aggiustata (IC 95%) [§]	P
Età (anni)				
per ogni 10 anni in più	1.11 (0.91, 1.35)	0.31	1.41 (1.11, 1.79)	0.005
Sesso				
Maschile	1.00		1.00	
Femminile	1.22 (0.80, 1.86)	0.35	2.25 (1.32, 3.84)	0.003
Fattore di rischio				
Contatti eterosessuali	1.00		1.00	
TD	1.04 (0.65, 1.69)	0.86	0.59 (0.30, 1.16)	0.13
Contatti omosessuali	0.76 (0.44, 1.32)	0.33	1.31 (0.66, 2.58)	0.44
Altro	1.34 (0.57, 3.14)	0.50	2.23 (0.83, 6.00)	0.11
Coinfezione HCV/HBV*				
Negatività	1.00		1.00	
Positività	1.50 (0.95, 2.36)	0.08	1.65 (0.86, 3.20)	0.13
Non testata	1.20 (0.71, 2.04)	0.49	1.28 (0.69, 2.38)	0.43
Diabete e/o ipertensione				
No	1.00		1.00	
Sì	1.55 (0.57, 4.21)	0.39	1.65 (0.54, 5.05)	0.38
Conta CD4 al basale (cellule/mc)				
Per ogni 100 cellule/mm ³ in più	0.91 (0.81, 1.04)	0.16	0.94 (0.83, 1.07)	0.36
HIV-RNA al basale (log ₁₀ copie/ml)				
Per ogni log ₁₀ copie/ml in più	1.24 (1.01, 1.54)	0.045	1.13 (0.89, 1.44)	0.30
eGFR basale (mL/min/1.73 m ²)				
Per 10 mL/min/1.73 m ² in più	1.34 (1.24, 1.45)	0.000001	1.43 (1.30, 1.57)	0.000001
Coppie di NRTI				
Zidovudina/lamivudina	1.00		1.00	
Tenofovir/emtricitabina	3.06 (1.63, 5.73)	0.0005	4.78 (2.19, 10.43)	0.00008
Tenofovir/lamivudina	3.09 (1.55, 6.17)	0.001	4.20 (1.95, 9.02)	0.0002
Abacavir/lamivudina	1.11 (0.40, 3.13)	0.84	1.88 (0.63, 5.65)	0.26
Stavudina/lamivudina	2.28 (0.51, 10.09)	0.28	2.06 (0.26, 16.34)	0.49
Didanosina/emtricitabina	6.55 (1.48, 29.02)	0.01	11.88 (2.27, 62.18)	0.003
Didanosina/lamivudina	0.85 (0.19, 3.75)	0.83	1.81 (0.38, 8.59)	0.46
Didanosina/stavudina	1.68 (0.22, 12.82)	0.62	2.54 (0.31, 20.46)	0.38
Altri NRTI [°]	1.51 (0.68, 3.37)	0.31	0.43 (0.07, 2.55)	0.36
Terzo farmaco/terza classe				
NNRTI	1.00		1.00	
PI singolo non indinavir	2.58 (1.42, 4.67)	0.002	3.18 (1.62, 6.23)	0.0008
PI/r non indinavir	2.19 (1.35, 3.55)	0.001	2.15 (1.25, 3.70)	0.006
Solo NRTI	1.53 (0.78, 2.98)	0.22	9.39 (1.79, 49.32)	0.008

*Positività agli anticorpi anti-HCV o all'HBsAg; §Aggiustata anche per AIDS e anno di calendario di inizio terapia antiretrovirale; °Singolo NRTI o 3 NRTI o più
IC: intervallo di confidenza; eGFR: rate di filtrato glomerulare stimato; TD: tossicodipendente

Tordato F. HIV Med 2011

Inoltre, fra i pazienti che interrompevano tenofovir, l'IRR (incidence rate ratio) restava di 4.05 per i primi dodici mesi dopo l'interruzione, e di 1.12 successivamente, rispetto ai pazienti mai esposti a tenofovir (44).

Dati recenti provenienti dalla coorte italiana ICONA (39) mostrano, in 1505 pazienti con infezione da HIV in terapia o non, una prevalenza del 25% di disfunzione renale moderata (eGFR < 90 ml/min/1.73 m²) in assenza di HAART, mentre una riduzione grave (eGFR < 60 ml/min/1.73 m²) è rara. Accanto a fattori di rischio tradizionali, come l'età avanzata, la presenza di diabete, il sesso femminile o l'uso di ddl, l'utilizzo di tenofovir e di PI si associava ad un maggior rischio di riduzione

RECENTI DATI ICONA
MOSTRANO CHE L'USO
DI TENOFOVIR, DI DDI
E DI PI SI ASSOCIA AD
UN AUMENTATO RISCHIO
DI NEFROPATIA CRONICA

17

FATTORI ASSOCIATI AD UNA DIMINUIZIONE DELL'eGFR < 90 mL/MIN/1.73m² DOPO AVERE INIZIATO LA TERAPIA IN UN'ANALISI DI REGRESSIONE (SOLO I PAZIENTI CHE AVEVANO VALORI DI eGFR PRE-ART ≥ 90 mL/MIN/1.73m²)

Caratteristiche	Risk ratio cruda (IC 95%)	P	Risk ratio aggiustata (IC 95%) [§]	P
Età (anni)				
per ogni 10 anni in più	1.30 (1.09, 1.57)	0.004	1.28 (1.04, 1.57)	0.021
Sesso				
Maschile	1.00		1.00	
Femminile	1.54 (1.02, 2.32)	0.04	2.02 (1.22, 3.34)	0.006
Fattore di rischio				
Contatti eterosessuali	1.00		1.00	
TD	0.56 (0.34, 0.92)	0.02	0.56 (0.29, 1.09)	0.09
Contatti omosessuali	0.96 (0.60, 1.52)	0.85	1.35 (0.75, 2.43)	0.31
Altro	0.85 (0.31, 2.36)	0.76	1.43 (0.47, 4.38)	0.53
Coinfezione HCV/HBV*				
Negatività	1.00		1.00	
Positività	0.70 (0.44, 1.10)	0.12	1.20 (0.65, 2.24)	0.56
Non testata	0.75 (0.46, 1.25)	0.27	1.01 (0.58, 1.78)	0.96
Diabete e/o ipertensione				
No	1.00		1.00	
Si	2.14 (0.53, 8.69)	0.29	5.92 (1.30, 27.01)	0.022
Conta CD4 al basale (cellule/mc)				
Per ogni 100 cellule/mmc in più	0.94 (0.84, 1.06)	0.31	1.02 (0.91, 1.16)	0.70
HIV-RNA al basale (log ₁₀ copie/ml)				
Per ogni log ₁₀ copie/ml in più	1.15 (0.96, 1.39)	0.14	1.17 (0.95, 1.44)	0.14
eGFR basale (mL/min/1.73 m ²)				
Per 10 mL/min/1.73 m ² in più	0.69 (0.59, 0.81)	0.00001	0.66 (0.55, 0.78)	0.000001
Coppie di NRTI				
Zidovudina/lamivudina	1.00		1.00	
Tenofovir/emtricitabina	2.81 (1.57, 5.02)	0.0005	3.56 (1.76, 7.21)	0.0004
Tenofovir/lamivudina	2.00 (1.03, 3.88)	0.04	1.62 (0.79, 3.31)	0.18
Abacavir/lamivudina	2.29 (1.04, 5.04)	0.04	1.94 (0.83, 4.55)	0.13
Stavudina/lamivudina	0.84 (0.11, 6.32)	0.86	0.82 (0.10, 6.91)	0.86
Didanosina/emtricitabina	4.32 (0.99, 18.81)	0.05	5.34 (1.12, 25.46)	0.04
Didanosina/lamivudina	0.78 (0.18, 3.41)	0.75	1.05 (0.23, 4.85)	0.95
Altri NRTI [°]	1.77 (0.88, 3.59)	0.11	0.38 (0.08, 1.80)	0.22
Terzo farmaco/terza classe				
NNRTI	1.00		1.00	
PI singolo non indinavir	1.86 (0.97, 3.59)	0.06	1.96 (0.95, 4.04)	0.07
PI/r non indinavir	2.10 (1.34, 3.29)	0.001	2.02 (1.23, 3.32)	0.006
Solo NRTI	1.72 (0.95, 3.11)	0.07	7.67 (1.77, 33.33)	0.007

*Positività agli anticorpi anti-HCV o all'HBsAg; §Aggiustata anche per AIDS e anno di calendario di inizio terapia antiretrovirale; °Singolo NRTI o 3 NRTI o più
 IC: intervallo di confidenza; eGFR: rate di filtrato glomerulare stimato; TD: tossicodipendente

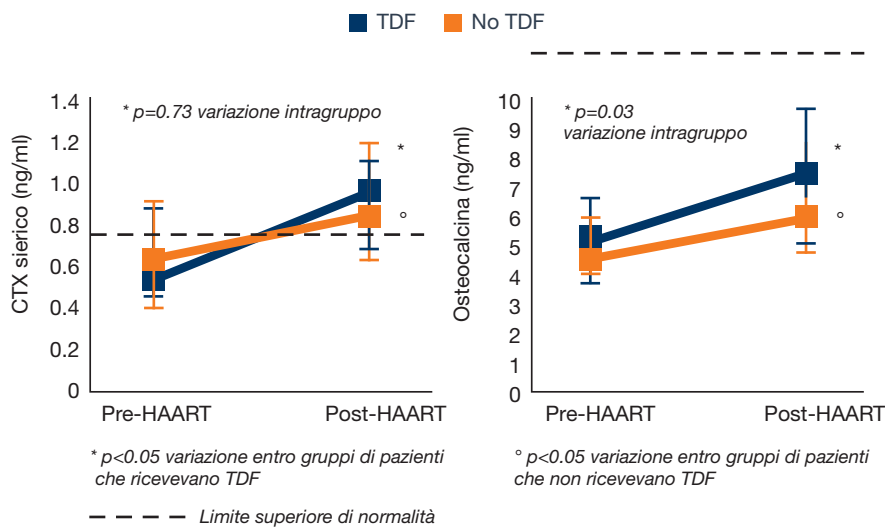
Torlato F. HIV Med. 2011

della funzionalità renale (figura 16). È interessante notare che i pazienti che ricevono solo gli NRTI sono nella classe di maggior rischio (RR 9.39; IC 1.79-49.42). Anche nei pazienti che all'inizio della terapia ART avevano un eGFR superiore a 90 ml/min/1.73 m², si confermano gli stessi fattori predittivi di riduzione dell'eGFR: sesso femminile, età avanzata e uso di NRTI, specialmente tenofovir e ddl (figura 17). Per alcuni dei regimi studiati nella coorte ICONA, l'associazione con il rischio di sviluppare disfunzione renale risulta simile a quella dell'età avanzata. Secondo il gruppo di Carr, la tossicità renale di tenofovir può non essere in tutti i casi completamente rever-

PER ALCUNE COMBINAZIONI DI FARMACI, L'ASSOCIAZIONE CON IL RISCHIO DI NEFROPATIA CRONICA È SIMILE A QUELLO DELL'ETÀ AVANZATA

18

MARKER DI TURNOVER OSSEO PRIMA E DOPO INIZIO DELLA HAART CON SCHEMI CON O SENZA TDF



Brown T, McComsey G, 16th CROI 2009, Abstract 760

sibile, soprattutto nei soggetti che mostrano un declino più graduale di eGFR e assumono anche PI: a queste conclusioni è giunto uno studio che ha valutato la perdita di filtrato glomerulare in 710 pazienti trattati con il farmaco e seguiti per più di un anno dopo l'interruzione (43).

L'uso di tenofovir è emerso come uno dei fattori di rischio di maggior riassorbimento e, quindi, di maggiore perdita di tessuto osseo, anche in uno studio osservazionale che ha valutato la disfunzione renale, la densità minerale ossea e il rischio di fratture in 153 adulti HIV-infetti. È stato approfondito il meccanismo mediante cui tenofovir determina la tossicità renale: l'aumento del turnover osseo si traduce in un'aumentata secrezione di paratormone, con conseguente osteomalacia, e in un'aumentata fosfatasi alcalina (36).

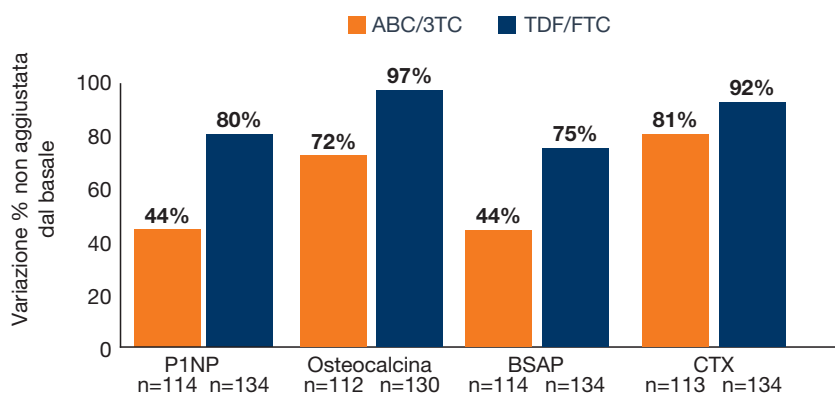
Il gruppo di Brown ha analizzato le variazioni di alcuni marker di riassorbimento osseo e di infiammazione 6-12 mesi dopo l'inizio della terapia, mostrando un'associazione indipendente con l'uso di tenofovir (figura 18) (44).

Il confronto tra i regimi di backbone

Nell'infezione da HIV, la scelta della terapia si basa oggi non solo sull'analisi dei dati di efficacia, ma anche sulle caratteristiche proprie

19

STUDIO ASSERT: ANALISI NON AGGIUSTATA DELL'AUMENTO DAL BASALE ALLA SETTIMANA 48 DEI BIOMARKER DI TURNOVER OSSEO



P1NP: propeptide N-terminale del procollagene di tipo I
BSAP: fosfatasi alcalina specifica dell'osso; CTX: C-telopeptide

Stellbrink HJ et al, EACS 2009, Oral #PS 10/1

dei diversi farmaci, tra cui emerge il profilo di tossicità e tollerabilità, anche alla luce della necessaria durata long-life della terapia antiretrovirale (45). Ad oggi la valutazione dell'impatto dei farmaci antiretrovirali sullo sviluppo di comorbidity si è basata su confronti tra diversi regimi, e non tra farmaci singoli.

Gli unici dati sul danno renale indotto da un farmaco utilizzato in monoterapia sono quelli di uno studio europeo multicentrico, condotto su pazienti con epatite cronica B, trattati con solo tenofovir, che mostrano l'impatto del farmaco sui marker di disfunzione renale rispetto ai pazienti naive (46).

Anche tutti i dati recentemente presentati al CROI 2011 di Boston sulla profilassi pre-esposizione con tenofovir

GLI SCHEMI CON TENOFOVIR SI ASSOCIANO AD UN MAGGIOR AUMENTO DEI MARKER DI RIASSORBIMENTO OSSEO E DI INFIAMMAZIONE RISPETTO AGLI SCHEMI CONTENENTI ABACAVIR

e sulla riduzione dei livelli del PTH negli adolescenti e negli adulti in terapia con regimi contenenti tenofovir supplementati con vitamina D, confermano e corroborano i dati sin qui esposti (47-49).

Tra i lavori comparsi in letteratura sulla tollerabilità renale dei backbone basati sugli NRTI, lo studio ACTG5202 ha confrontato l'efficacia e la tollerabilità di tenofovir/emtricitabina versus abacavir/lamivudina in combinazione con EFV o ATV/r nel paziente naive, mostrando la maggior riduzione della clearance della creatinina nel braccio TDF/FTC combinato con ATV/r (50). Sempre dallo studio ACTG5202 (sottostudio ACTG 5224s), emerge un dato importante sull'impatto sul metabolismo degli schemi comprendenti tenofovir: si è osservata una riduzione significativa della densità ossea nei bracci di pazienti che ricevevano TDF/FTC rispetto a ABC/3TC: in questi pazienti si evidenzia una maggior riduzione della densità minerale ossea a livello di anca e di colonna rispetto ai bracci in ABC/3TC.

Lo studio ASSERT ha dimostrato il ruolo dello schema TDF/FTC nel determinare una riduzione percentuale della densità ossea a livello femorale e spinale maggiore rispetto a ABC/3TC (51). Lo studio ha arruolato 385 soggetti: la perdita di densità minerale ossea superiore o uguale al 6% è risultata più comune del gruppo TDF/FTC rispetto al gruppo ABC/3TC (rispettivamente 13% e 3% dei pazienti a livello femorale e 15% vs 5% a livello lombare).

I biomarker di riassorbimento osseo sono aumentati in entrambi i gruppi di pazienti nel corso delle prime 24 settimane di terapia, in modo più significativo nei pazienti trattati con TDF/FTC (figura 19).

Di recente, un gruppo italiano ha approfondito il ruolo dei backbone basati sugli NRTI, sul danno tubulare precoce, utilizzando due marker come il citocromo C e l'escrezione urinaria di fosforo, insieme ad altri marker classici di insufficienza renale. In 99 pazienti con infezione da HIV gli schemi terapeutici contenenti tenofovir, ma non quelli contenenti abacavir, hanno determinato un aumento significativo di citocromo C, che correla con l'aumento di fosforo urinario, confermando così il danno mitocondriale a livello tubulare esercitato dal farmaco (figura 20) (52).

Nello studio BICOMBO, che ha valutato, in 333 pazienti con infezione da HIV virosoppressi, efficacia e tollerabilità dei 2 regimi NRTI TDF/FTC e ABC/3TC dopo switch da schemi comprendenti 3TC, si è

assistito ad una maggior variazione di alcuni marker di infiammazione e di disfunzione endoteliale, tra cui la riduzione della osteoprotegerina (OPG), marker di protezione dalla attivazione osteoclastica nel braccio di pazienti trattati con TDF/FTC.

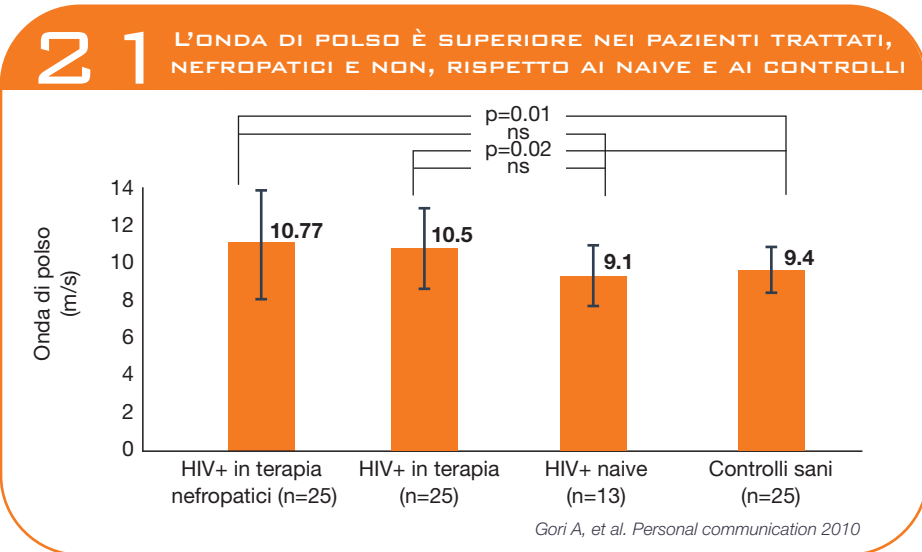
Nei pazienti che sono passati allo schema ABC/3TC l'osteoprotegerina è invece aumentata (53).

LA CORRELAZIONE TRA DANNO RENALE, OSSEO E CARDIOVASCOLARE NEI PAZIENTI CON INFEZIONE DA HIV IMPONE UNA VALUTAZIONE GLOBALE E UN MONITORAGGIO RAVVICINATO

20 **VARIAZIONE DEL FOSFORO URINARIO NEI DUE GRUPPI DI TRATTAMENTO**

	Schema contenente ABC	Schema contenente TDF	P
T0	708±246	644±197	0.224
T1	700±118	743±217	0.287
T2	722±133	707±178	0.750
T3	594±123	754±240	0.012
T4	610±244	700±147	0.133
Anova (p)	0.146	0.040	

Bellacosa C, et al. ICAR, Brescia 2010, CO 29



Il gruppo di Borderi ha recentemente aggiunto un ulteriore tassello a questo puzzle, valutando l'impatto dei diversi backbone sulla diversa distribuzione degli osteoblasti (fasi di quiescenza, mitosi ed apoptosi), da cui emerge che gli schemi di terapia comprendenti TDF/FTC avrebbero un potenziale dannoso più importante, poiché spingono all'apoptosi una maggiore quota cellulare rispetto agli altri backbone come ABC/3TC, similmente a quanto avviene nei controlli non trattati (54).

Conclusioni

Nel prossimo futuro gli infettivologi saranno sempre più obbligati a confrontarsi con le problematiche correlate all'utilizzo dei farmaci in un organismo che va fisiologicamente incontro ad un progressivo invecchiamento, a sua volta accelerato ed amplificato dagli effetti di HIV. In questo senso, è importante considerare l'impatto glo-

bale delle diverse tossicità, come dimostrato dal ruolo centrale di microalbuminuria come fattore di collegamento tra sistema renale e cardiovascolare: è recente, ad esempio, la presentazione di dati sulla riduzione della distensibilità vascolare con aumento del rischio cardiovascolare in pazienti con infezione da HIV trattati e con deficit renale (**figura 21**) (55).

Sta, quindi, emergendo sempre più ampiamente in clinica il concetto che essere lipid friendly per un farmaco ART non è sinonimo di cardiovascular friendly, essendo il danno cardiovascolare determinato da molteplici fattori che vanno oltre una visione "lipidocentrica", e che richiedono una comprensione, un monitoraggio ed un nuovo modo di valutare i regimi guidato dalla visione d'insieme data dal collegamento in essere tra sistema renale, sistema cardiovascolare e sistema scheletrico nella patogenesi delle comorbidity non AIDS-correlate.

Legenda

In legenda abbiamo inserito le spiegazioni di alcune sigle presenti nel testo

ABCC2	Gene che codifica per il trasportatore della membrana apicale ATP-dipendente
CMV	Cytomegalovirus
DEXA	Assorbimetria raggi x a doppia energia
G0/G1	Transizione da stato di quiescenza (fase G0) a fase 1 della citochinesi
G2/M	Transizione da stato G2 a mitosi
IL-6	Interleuchina 6
MCP-1	Proteina chemiotattica monocitaria-1
MRP-4	Proteina associata alla multifarmaco-resistenza-4
OPG	Osteoprotegerina
PPAR-gamma	Recettore per gli attivatori dei perossisomi gamma
RUNX-2	Runt-related transcription factor-2

Bibliografia

1. Luther VP, Wilkin AM. HIV infection in older adults. *Clin Geriatr Med* 2007; 23: 567-583
2. Guaraldi G, et al. CD4 nadir and antiretroviral exposure predict premature polyopathy onset. *First International Workshop on HIV and Aging. October 4-5, 2010. Baltimore. Abstract O_15. Disponibile all'indirizzo web http://regist2.virology-education.com/1stAging/docs/16_Guaraldi.pdf. Ultimo accesso in data 9 febbraio 2011*
3. Lange CG, et al. CD4+ T-lymphocyte nadir and the effect of highly active antiretroviral therapy on phenotypic and functional immune restoration in HIV-1 infection. *Clin Immunol* 2002; 102: 154-161
4. Nixon DE, Landay AL. Biomarkers of immune dysfunction in HIV. *Curr Opin HIV AIDS*. 2010; 5(6): 498-503
5. Kuller L, et al, SMART Study Group. Elevated Levels of Interleukin-6 and D-dimer Are Associated with an Increased Risk of Death in Patients with HIV. *15th CROI 2008, #139. Disponibile all'indirizzo web <http://www.retroconference.org/2008/Abstracts/32757.htm>. Ultimo accesso in data 9 febbraio 2011*
6. Choi AI, et al. HIV-infected persons continue to lose kidney function despite successful antiretroviral therapy. *AIDS* 2009; 23(16): 2143-9.
7. Choi AI, et al. Association between kidney function and albuminuria with cardiovascular events in HIV-infected persons. *Circulation* 2010; 121: 651-658.
8. Brown TT, et al. Antiviral therapy and the prevalence of osteopenia and osteoporosis: a meta-analytic review. *AIDS* 2006; 20: 2165-2174.
9. Mundy LM, et al. Age-stratified risk assessment for fracture among adults with and without HIV infection. *First International Workshop on HIV and Aging, 4-5 October 2010, Baltimore, Abstract O_07 Disponibile all'indirizzo web http://regist2.virology-education.com/1stAging/docs/13_Mundy.pdf. Ultimo accesso in data 10 febbraio 2011.*
10. Borderi M, et al. Metabolic bone disease in HIV infection. *AIDS* 2009; 23: 1297-1310.
11. Gazzola L, et al. Osteopenia and Osteoporosis in HIV-infected Patients Are Associated with Reduced Frequency of Central Memory CD8+CD127+ T Cells. *16th CROI 2009, Abstract 752, Disponibile al sito web <http://www.retroconference.org/2009/Abstracts/35248.htm>. Ultimo accesso in data 10 febbraio 2011*
12. Borderi M, et al. Prevalence of hypovitaminosis D among HIV-positive patients enrolled in a large Italian cohort. *17th CROI 2010, Paper # 751 Disponibile al sito web <http://www.retroconference.org/2010/PDFs/751.pdf> Ultimo accesso in data 10 febbraio 2011*
13. Currier J, et al. Vitamin D deficiency and HIV infection adding insult to injury. *First International Workshop on HIV and Ageing 4-5 October 2010, Baltimore, Invited lecture Disponibile al sito web http://regist2.virology-education.com/1stAging/docs/11_Currier.pdf Ultimo accesso in data 10 febbraio 2011*
14. Hsue PY, et al. Role of viral replication, antiretroviral therapy and immunodeficiency in HIV-associated atherosclerosis. *AIDS* 2009; 23: 1059-67
15. Gibellini D, et al. HIV-1 triggers apoptosis in primary osteoblasts and HOBIT cells through TNFalpha activation. *J Med Virol* 2008, 80: 1507-14
16. Vescini F, Borderi M. Osteopenia/osteoporosis. in *Symposium: Clinical Sciences/ARTV: Long-term toxicity, ICAR Brescia 2010., http://www.icar2010.it/It/Repository/Documents/ICAR_22giugno_AulaMagna/1530_Vescini_Borderi.ppt*
17. Bruno R, et al. gp120 modulates the biology of human hepatic stellate cells: a link between HIV infection and liver fibrogenesis. *Gut* 2010; 59: 428-9
18. Pflieger C, et al. Relation of circulating concentrations of chemokine receptor CCR5 ligands to C-peptide, proinsulin and HbA1c and disease progression in type 1 diabetes. *Clin Immunol*. 2008; 128: 57-65. *Epub 2008 Apr 22*
19. Mocchetti I, et al. Chemokine receptors and neurotrophic factors: Potential therapy against AIDS dementia? *Journal of Neuroscience Research* 2008; 86: 243-255
20. Rossi R, et al. Impact of maraviroc on CCR5 expression, migration and maturation state of dendritic cells: potential role in reducing HV-induced inflammatory response. *ICAR 2010, PO 108 Disponibile al sito web <http://www.icar2010.it/It/Repository/Posters.aspx> Ultimo accesso in data 11 febbraio 2011*
21. Sauzullo I, et al. Study on intracellular and immunomodulant effect of CCR5 antagonist maraviroc. *ICAR 2010, PO 109. Disponibile al sito web <http://www.icar2010.it/It/Repository/Posters.aspx> Ultimo accesso in data 11 febbraio 2011*
22. Funderburg V, et al. Effects of Maraviroc and Efavirenz on Markers of Immune Activation and Inflammation and Associations with CD4+ Cell Rises in HIV-Infected Patients. *Plos One October 2010, Volume 5, Issue 10, e13188*
23. Hardy WD, et al. Two-Year Safety and Virologic Efficacy of Maraviroc in Treatment-Experienced Patients With CCR5-Tropic HIV-1 Infection: 96-Week Combined Analysis of MOTIVATE 1 and 2. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010; 55: 558-564
24. Portsmouth S, et al. Low risk of malignancy in maraviroc (MVC) treated patients in the MVC clinical development program is preserved in older age group. *First International Workshop on HIV and Ageing 4-5 October 2010, Baltimore, Abstract O_12. Disponibile sul sito http://regist2.virology-education.com/1stAging/docs/19_Portsmouth.pdf. Data ultimo accesso: 10 febbraio 2011.*
25. Nichols WG, et al. Hepatotoxicity observed in clinical trials of aplaviroc (GW873140). *Antimicrob Agents Chemother*. 2008; 52: 858-865
26. Ayoub A, et al. Hepatic safety and tolerability in the maraviroc clinical development program. *AIDS*. 2010; 24(17): 2743-50
27. Celsensy: Summary of products characteristics. *Disponibile al sito http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000811/WC500022190.pdf Data ultimo accesso: 10 febbraio 2011*
28. Melica G, et al. Maraviroc-containing regimen suppresses HIV replication in the cerebrospinal fluid of patients with neurological symptoms. *AIDS*. 2010; 24(13): 2130-3
29. Tiraboschi JM, et al. Maraviroc Concentrations in Cerebrospinal Fluid in HIV-Infected Patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010 Aug 11. [Epub ahead of print].
30. Grund B, et al, for the INSIGHT SMART Body Composition Substudy Group. Continuous antiretroviral therapy decreases bone mineral density. *AIDS*. 2009 Jul 31;23(12):1519-29
31. Kuller L, et al, SMART Study Group. Elevated levels of interleukin-6 and D dimer are associated with an increased risk of death

- in patients with HIV. Presented at: 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections 2008, Boston, Massachusetts, USA. Abstract 139 Disponibile al sito web <http://www.retroconference.org/2008/Abstracts/32757.htm>. Data ultimo accesso: 11 febbraio 2011
32. Viread- Summary of products characteristics. Disponibile al sito http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000419/WC500051737.pdf data ultimo accesso 25 febbraio 2011
 33. Reilly RF & Perazella M. Nephrology in 30 days. McGraw-Hill, 2005
 34. Fux CA, et al. Effect of tenofovir on renal glomerular and tubular function. *AIDS*. 2007; 21(11): 1483-5
 35. Shepp DH, et al. Causes and consequences of hypokalemia in patients on tenofovir disoproxil fumarate. *AIDS*. 2007; 21(11): 1479-81
 36. Calmy A, et al. Low bone mineral density, renal dysfunction, and fracture risk in HIV infection: a cross-sectional study. *J Infect Dis*. 2009; 200(11): 1746-54
 37. Zimmermann AE, et al. Tenofovir-associated acute and chronic kidney disease: a case of multiple drug interactions. *Clin Infect Dis*. 2006; 42(2): 283-90. Epub 2005 Dec 8
 38. Mocroft A, et al, EuroSIDA Study Group. Estimated glomerular filtration rate, chronic kidney disease and antiretroviral drug use in HIV-positive patients. *AIDS*. 2010; 24(11): 1667-78
 39. Tordato F, et al. for the ICONA Foundation Study Group. Evaluation of glomerular filtration rate in HIV-1-infected patients before and after combined antiretroviral therapy exposure. *HIV Med*. 2011; 12: 4-13
 40. Horberg M, et al. Impact of tenofovir on renal function in HIV-infected, antiretroviral naive patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010; 53: 62-69
 41. Guaraldi G, et al. Glomerular filtration rates in HIV-infected patients treated with and without tenofovir: a prospective, observational study. *J Antimicrob Chemother* 2009; 63: 374-379
 42. Goicoechea M, et al. Greater tenofovir-associated renal function decline with protease inhibitor-based versus nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor-based therapy. *J Infect Dis* 2008; 197: 102-8
 43. Wever K, et al. Incomplete reversibility of tenofovir-related renal toxicity in HIV-infected men. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010; 55: 78-81
 44. Brown T, McComsey G. Changes in Bone Turnover, OPG/RANKL, and Inflammation with ART Initiation: A Comparison of Tenofovir- and Non-Tenofovir-containing Regimens. 16th CROI 2009, Abstract 760 Disponibile al sito <http://www.retroconference.org/2009/PDFs/760.pdf>. Data ultimo accesso 11 febbraio 2011
 45. Linee Guida Italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1. http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1301 Allegato.pdf. Data ultimo accesso 11 febbraio 2011
 46. Lampertico P, et al. Effectiveness and safety of tenofovir disoproxil fumarate in field practice: a multicenter European cohort study of 737 patients with chronic hepatitis B. *AASLD 2010; Abstract 369 Disponibile al sito* http://www.natap.org/2010/AASLD/AASLD_65.htm. Data ultimo accesso 11 febbraio 2011
 47. Liu A, et al. BMD Loss in HIV - Men Participating in a TDF PrEP Clinical Trial in San Francisco. 18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, February 27- March 2, 2011, Boston, Abstract 93, Disponibile al sito <http://www.retroconference.org/2011/Abstracts/40208.htm> Data ultimo accesso 21 marzo 2011
 48. Mulligan K, et al. Effects of FTC/TDF on Bone Mineral Density in Seronegative Men from 4 Continents: DEXA Results of the Global iPrEx Study. 18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, February 27- March 2, 2011, Boston, Abstract 94LB Disponibile al sito <http://www.retroconference.org/2011/Abstracts/42550.htm> Data ultimo accesso 21 marzo 2011
 49. Havens P, et al. Vitamin D3 Supplementation Decreases PTH in HIV-infected Youth Being Treated with TDF-containing Combination ART: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Multicenter Trial: Adolescent Trials Network Study 063. 18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, February 27- March 2, 2011, Boston, Abstract 94LB Disponibile al sito <http://www.retroconference.org/2011/Abstracts/41193.htm> Data ultimo accesso 21 marzo 2011
 50. McComsey G, 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 Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 16-19, 2010; San Francisco, Calif. Abstract 106LB. Disponibile al sito <http://www.retroconference.org/2010/Abstracts/39788.htm>. Data ultimo accesso 11 febbraio 2011
 51. Stellbrink HJ, et al. Comparison of changes in bone density and turnover with abacavir-lamivudine versus tenofovir-emtricitabine in HIV-infected adults: 48-week results from the ASSERT study. *Clin Infect Dis* 2010; 51(8): 963-72
 52. Bellacosa C, et al. Early markers of mitochondrial tubular injury in patients treated with tenofovir vs abacavir-including backbones. Italian Conference on AIDS and Retroviruses. ICAR, Brescia 2010, CO 29 Disponibile all'indirizzo web http://www.icar2010.it/It/Repository/Documents/ICAR_21giugno/Aula_Magna/CO_029_Bellacosa.ppt. Ultimo accesso in data 19 febbraio 2011
 53. Martinez E, BICOMBO Study team. Abacavir-based therapy does not affect biological mechanisms associated with cardiovascular dysfunction. *AIDS* 2011; 24: F1-9
 54. Borderi M. Osteoporosi e malattia cardiovascolare, 5 Workshop nazionale CISAI. Prevenzione e gestione delle co-morbidity associate all'infezione da HIV, 20-21 gennaio 2011, Pescara
 55. Capra A, et al. Arterial structure and function in AIDS patients: the impact of renal damage. *Journal of Hypertension*, 2010; 28: e589. doi: 10.1097/01.hjh.0000383806.59792.52



