

QUADERNO

PROBLEMATICHE EMERGENTI DI GESTIONE CLINICA

IN
HIV ^{N°6}

LA SCELTA DELLA HAART TRA ESIGENZE CLINICHE E PECULIARITÀ DEL PAZIENTE





Fotografa il QR Code con il tuo telefonino.
Scaricherai automaticamente la Pubblicazione
in formato pdf

Referenti Scientifici

Antonella Castagna

Divisione di Malattie Infettive, IRCCS Centro S. Raffaele del Monte Tabor,
Università Vita-Salute, Milano

Franco Maggiolo

Unità Operativa Malattie Infettive, Ospedali Riuniti di Bergamo

Stefano Rusconi

Sezione di Malattie Infettive e Immunopatologia, Dipartimento di Scienze Cliniche "Luigi Sacco",
Università degli Studi di Milano

Sommario

Le linee guida italiane e la scelta della terapia di prima linea	5
Il vantaggio dell'STR (<i>single tablet regimen</i>) e l'importanza dell'aderenza	11
Dalla barriera genetica del farmaco alla barriera alle resistenze del regime	16
Dal profiling globale di rischio di comorbidità al profilo di safety	20
La scelta della terapia iniziale nei diversi setting clinici	26

La scelta della HAART tra esigenze cliniche e peculiarità del paziente



Le linee guida italiane e la scelta della terapia di prima linea

ANTONELLA CASTAGNA

Le raccomandazioni contenute nelle recenti linee guida italiane rappresentano uno strumento indispensabile per offrire una strategia terapeutica standardizzata, ma al contempo forniscono al medico le indicazioni necessarie per individualizzare il trattamento in base alle diverse esigenze cliniche (1).

La scelta della terapia deve necessariamente considerare le caratteristiche del farmaco (potenza, praticità, tollerabilità, convenienza, esteso impiego clinico) e le peculiarità del paziente (età, sesso, fattori genetici, abitudini di vita, desiderio di maternità, possibili comorbidità e interazioni con terapie in atto).

A questa complessità e a come stabilirne le varie componenti, è stato dedicato un incontro nel corso del 9° Congresso Nazionale SIMIT, moderato dai dottori **Antonella Castagna, Franco Maggiolo e Stefano Rusconi**, dal quale sono emerse indicazioni per i vari setting clinici

della presentazione del paziente naive. Questa pubblicazione trae spunto dalla discussione finale del citato incontro al fine di raccogliere i principali dati emersi.

LE LINEE GUIDA FORNISCONO LE INDICAZIONI PER INDIVIDUALIZZARE IL TRATTAMENTO SECONDO LE DIVERSE ESIGENZE CLINICHE (CARATTERISTICHE DEL FARMACO E DEL PAZIENTE)

1

BACKBONE NUCLEOS(T)IDICO. PRIME SCELTE E ALTERNATIVE

SCELTE	ASSOCIAZIONE FARMACOLOGICA [FORZA/EVIDENZA]	COMMENTO
Prima linea	TDF/FTC* [AI]	Superiore rispetto a ZDV/3TC; coformulato; QD
	TDF/3TC* [BI]	Solo non-inferiore a d4T/3TC, maggior rischio di resistenze al fallimento rispetto a TDF/FTC (ma non confronto diretto); non coformulato; QD
	ABC/3TC** [BI]	Solo non inferiore a ZDV/3TC; inferiore a TDF/FTC in presenza di elevate cariche virali; nei pazienti con viremia superiore a 100.000 copie/mL non deve essere utilizzato in combinazione con ATV/r o EFV, ma solo a LPV/r; mancanza di dati nell'associazione con DRV/r e RAL; più elevato rischio CV; coformulato; QD
Alternativa	AZT/3TC [BI]	Efficacia inferiore; maggior tossicità; minore barriera genetica; mancanza di dati nell'associazione con DRV/r, ATV/r e RAL; coformulato; non QD
Accettabile	ddI/3TC o FTC***	ddI/3TC/EFV non inferiore rispetto a ZDV/3TC/EFV; maggiore tossicità del ddI, esposizione fortemente condizionata dal cibo; non coformulato; QD

*Tenofovir non dovrebbe essere utilizzato in pazienti con insufficienza renale; **Abacavir può essere impiegato solo in pazienti HLA-B*5701 negativi (screening raccomandato [AI]) e la sorveglianza clinica di HSR deve essere mantenuta anche in tali soggetti; da usare con cautela nei pazienti a rischio elevato per patologia cardiovascolare (Framingham risk score > 20%); anche se dati osservazionali su incremento di rischio elevato per patologia cardiovascolare in corso di ABC non univoci e meccanismo biologico ancora non sufficientemente chiarito; da non iniziare contemporaneamente a nevirapina per aumentato rischio di reazioni da ipersensibilità (HSR); ***Didanosina + FTC/3TC solo in associazione ad EFV; con ATV eccesso di fallimenti virologici precoci; tossicità di lungo termine mitocondriale (pancreatite, neuropatia periferica, acidosi lattica), epatica ed endoteliale (eccesso di infarto del miocardio, ipertensione portale non cirrotica); controindicata con la ribavirina

TRA I BACKBONE, LA FDC DI TENOFOVIR/EMTRICITABINA È LA SOLA CON GRADO DI RACCOMANDAZIONE AI, MENTRE A TDF/3TC E ABC/3TC È STATO ASSEGNATO IL GRADO BI

Il backbone

Ad oggi la quasi totalità dei dati di letteratura utilizzabili per redigere delle raccomandazioni condivise, provengono da studi che prevedono una prima linea di terapia composta da un backbone di due analoghi nucleos(t)idici (NRTI) associati a un terzo farmaco.

Tra i backbone, la combinazione a dose fissa (FDC) di tenofovir/emtricitabina (TDF/FTC) è la sola con grado di raccomandazione AI, con un unico caveat per il paziente che presenta insufficienza renale al baseline (**figura 1**).

Alla combinazione tenofovir/lamivudina (TDF/3TC) e alla FDC abacavir/lamivudina (ABC/3TC), entrambe nel rank di prima scelta insieme a TDF/FTC, è stato assegnato un grado di raccomandazione BI.

Le motivazioni del diverso grading di TDF/3TC, rispetto a TDF/FTC, vanno attribuite al fatto che i regimi contenenti TDF/3TC sono associati ad un aumentato rischio di sviluppare mutazioni resistenti (**figura 2**) (2) e alla minore praticità d'assunzione dovuta alla non disponibilità di una FDC. L'efficacia virologica e immunologica protratta nel tempo del backbone TDF/3TC è, invece, supportata dal lunghissimo follow-up dello studio 903E (**figura 3**) (3).

Per quanto riguarda la FDC ABC/3TC, la raccomandazione BI, pur nel rank dei backbone di prima scelta, va ricondotta innanzitutto ai risultati dello studio ACTG5202 (4,5) nel quale l'arruolamento dei pazienti con viremia superiore alle 100.000 copie/ml nel brac-

ANALISI MULTIVARIATA DEI FATTORI PREDITTIVI DI EMERGENZA DI RESISTENZE AL FALLIMENTO DELLO SCHEMA BASATO SU 3TC/TDF O BASATO SU FTC/TDF PER OGNI MUTAZIONE SINGOLA

2

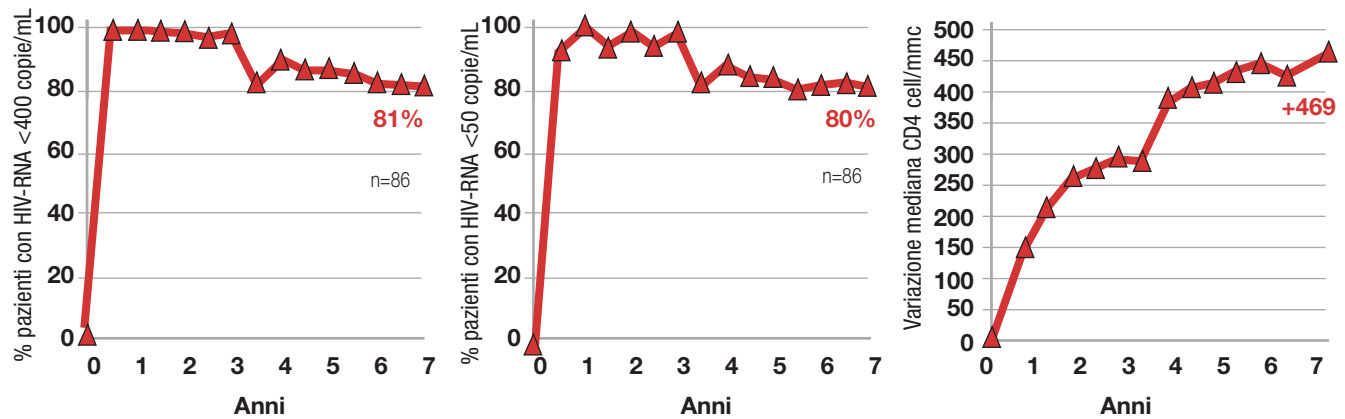
ODD RATIO (IC 95%) PER LA SELEZIONE DI

FATTORE	M41L	D67N	K70R	M184V	T215F	K219Q	Y181C
Uso di 3TC/TDF	a	a	3.92 (1.67-9.09) p=0.002	1.54 (1.04-2.27) p=0.031	1.89 (1.11-3.22) p=0.020	a	4.00 (1.52-11.1) p=0.005
Utilizzo precedente di dual therapy	a	a	a	b	b	a	0.50 (0.30-0.84) p=0.008
Utilizzo precedente di PI/r	a	b	0.52 (0.33-0.80) p=0.004	b	b	a	b
Utilizzo precedente di tipranavir	3.12 (1.19-8.17) p=0.020	b	4.54 (1.66-12.4) p=0.003	b	4.09 (1.29-13.0) p=0.017	6.05 (1.65-22.1) p=0.007	a
Utilizzo precedente di enfuvirtide	b	b	b	b	a	b	5.88 (2.02-17.1) p=0.001
Utilizzo precedente di nevirapina	b	b	b	b	b	b	3.11 (1.88-5.17) p<0.001
Uso di XTC/TDF con un NNRTI	0.64 (0.42-0.97) p=0.034	b	b	a	b	b	6.81 (3.60-12.9) p<0.001
Uso di XTC/TDF con un PI/r	a	b	b	0.42 (0.29-0.60) p<0.001	b	a	a
Numero di linee precedenti di terapia	0.92 (0.85-0.96) p=0.002	b	b	b	b	b	b
Durata della terapia con XTC/TDF	1.02 (1.00-1.03) p=0.018	1.02 (1.01-1.03) p=0.004	b	a	b	a	b
Sesso (maschile)	b	1.46 (1.02-2.08) p=0.037	b	1.37 (1.01-1.87) p=0.045	b	b	b
Nadir della conta dei Cd4 (per ogni aumento di 50 cellule/mmc)	b	b	b	b	b	1.18 (1.05-1.32) p=0.005	b

^aNon significativo all'analisi multivariata; ^bValori p per analisi multivariata >0.20

3

STUDIO 903: ANDAMENTO VIRO-IMMUNOLOGICO NEI 7 ANNI DI STUDIO



Cassetti I et al, IAC 2008; Abst.TUPE0057

cio ABC/3TC, è stato anticipatamente interrotto dopo l'analisi ad interim che ha evidenziato la migliore risposta virologica del braccio TDF/FTC (figura 4).

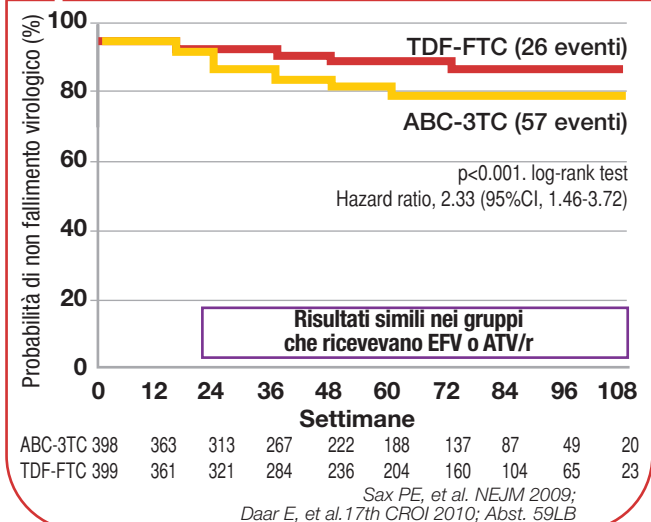
Per quanto la superiorità della combinazione TDF/FTC non sia stata confermata da studi analoghi di confronto tra i due backbone (studio HEAT) (6), il panel ha ritenuto di dover raccomandare l'impiego della combinazione ABC/3TC nel paziente naivo con viremia elevata, solo in associazione a lopinavir (terzo farmaco dello studio HEAT), sconsigliandone l'associazione con atazanavir o efavirenz (entrambi terzo farmaco nell'ACTG5202). Hanno contribuito a determinare il grading BI di ABC/3TC, la limitazione al paziente HLA-B5701 negativo (con raccomandazione a mantenere, comunque, la sorveglianza per HSR) e, infine, i dati non ancora conclusivi sull'impiego nel paziente con elevato rischio per patologia cardiovascolare.

Il terzo farmaco

Per il terzo farmaco è prevista, come prima scelta (figura 5), la possibilità di una combinazione del backbone, sia con inibitori non-nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI), che con inibitori della proteasi (PI boosted) oppure con raltegravir (RAL). Tra gli NNRTI è stato assegnato un grado di raccomandazione AI a efavirenz (EFV 600 mg QD) e di BI a nevirapina (NVP 200 mg BID). Nello studio di confronto diretto, con end-point primario composto di fallimento terapeutico (fallimento virologico, progressione clinica e cambio di terapia), nevirapina non ha raggiunto il criterio di non inferiorità rispetto ad efavirenz (pur risultando i due regimi sovrapponibili nell'end point virologico) (figura 6) (7).

4

STUDIO ACTG5202: PROBABILITÀ DI NON FALLIMENTO VIROLOGICO



I REGIMI CONTENENTI TDF/3TC SI ASSOCIANO AD UN AUMENTO DEL RISCHIO DI RESISTENZA, MENTRE PER ABC/3TC PESANO LA LIMITAZIONE NEL PAZIENTE HLA-B*5701- E I DATI NON CONCLUSIVI SUL RISCHIO CV

L'efficacia di efavirenz è stata stabilita nel corso di numerosi studi clinici: nell'ambito del confronto con i PI, il primo studio DMP 266-006 (8) ha mostrato la superiorità di efavirenz nei confronti di indinavir unboosted, entrambi in associazione a 2 NRTI.

Lo studio ACTG5142 (9) ne ha dimostrato la superiorità in termini di efficacia virologica rispetto a lopinavir (LPV) (figura 7), in termini di tempo al fallimento virologico.

Un altro piccolo studio (10) ha dimostrato che efavirenz è superiore a lopinavir/r in pazienti con basse conte di CD4, così come alcune coorti osservazionali ne hanno sancito un'efficacia virologica della stessa ampiezza e durata rispetto al PI/r.

Efavirenz è diventato il terzo farmaco di riferimento, lo standard of care nella maggior parte degli studi clinici randomizzati, nei quali ha costantemente dimostrato equivalenza o superiorità rispetto al farmaco di confronto.

Condizionano il differente grading all'interno della classe degli NNRTI: il maggior limite di utilizzo di nevirapina (nel paziente coinfecto con virus epatitici, nella donna con CD4>250 cellule/mm³ e nell'uomo con CD4>400 cellule/mm³), la non disponibilità di

EFVIRENZ È IL TERZO FARMACO DI RIFERIMENTO, STANDARD OF CARE NELLA MAGGIOR PARTE DEGLI STUDI CLINICI RANDOMIZZATI, IN CUI HA DIMOSTRATO EQUIVALENZA O SUPERIORITÀ AL FARMACO DI CONFRONTO

una coformulazione con backbone nucleos(t)idico, la non autorizzazione in Italia all'uso in monosomministrazione giornaliera.

Nella classe dei PI sono stati classificati come di prima scelta atazanavir (ATV/r 300/100 QD) [A1], darunavir (DRV/r 800/100 QD) [B1], lopinavir (LPV/r 800/200 QD oppure 400/100 BID) [B1].

Lopinavir rimane il farmaco di riferimento all'interno

5

TERZO FARMACO, PRIME SCELTE

SCELTE	FARMACO [FORZA/EVIDENZA]	COMMENTO
Prima scelta	EFV* (600 mg) [A1]	Standard of care nella maggior parte degli studi clinici randomizzati nei quali ha costantemente dimostrato equivalenza o superiorità; disturbi neuropsichiatrici nelle prime 12 settimane di somministrazione; QD
	ATV/r (300/100 mg QD) [A1]	Elevata tollerabilità. Equivalenza rispetto ad EFV; non-inferiorità rispetto a LPV/r con minore tossicità gastrointestinale e dislipidemia. Mancanza di dati nell'associazione con ZDV/3TC; iperbilirubinemia; QD
	NVP** (400 mg) [B1]	Criterio non raggiunto di inferiorità rispetto ad EFV; non-inferiore a ATV/r (48 settimane) ma maggiore tossicità; miglior profilo lipidico rispetto a ATV/r, equivalente a LPV/r (>48 settimane) ma maggiore tossicità. Mancanza di dati nell'associazione con ABC/3TC. BID; QD opzionale (non autorizzato in Italia)
	DRV/r (800/100 mg QD) [B1]	Limitato impiego nei pazienti naive. Non-inferiorità dimostrata solo nei confronti di LPV/r; mancano studi di confronto con EFV o ATV/r. Minore tossicità gastrointestinale e dislipidemia rispetto a LPV/r. Mancanza di dati nell'associazione con ABC/3TC e ZDV/3TC.
	LPV/r*** (800/200 mg QD o 400/100 BID) [B1]	Inferiore ad EFV a 96 settimane. Standard of care nella maggior parte degli studi di confronto con altri IP; unico IP coformulato; maggior tossicità; 200mg di RTV; maggiore dislipidemia e disturbi gastrointestinali nei confronti di DRV/r e ATV/r; maggior numero di compresse; BID (QD non inferiore a BID ma solo 48 settimane; QD inferiore a DRV/r QD)
	RAL (400 mg BID) [B1]	Limitato impiego nei pazienti naive; non inferiore rispetto ad EFV con minori eventi avversi e dislipidemia; mancanza di dati nell'associazione con ABC/3TC e ZDV/3TC; BID

*EFV non deve essere utilizzato in donne nel primo trimestre di gravidanza, che pianificano una gravidanza o che possono andare incontro a gravidanza perché non utilizzano sistemi contraccettivi; **NVP non deve essere utilizzato in donne con CD4+ > 250 cellule/mm³ e in maschi con CD4+ > 400 cellule/μL (maggior rischio di epatotossicità e/o rash cutaneo); nelle prime due settimane di terapia utilizzare la dose di induzione 200 mg/die. Alcuni studi pilota hanno segnalato un eccesso di fallimenti virologici precoci con farmacoresistenza con l'impiego di TDF+3TC+NVP QD: tale associazione va pertanto evitata, mentre l'associazione TDF/FTC+NVP sia QD che BID si è rivelata efficace in studi randomizzati. Da usare con cautela nei pazienti con coinfezione da virus epatitici; ***LPV/r 400/100 BID è la terapia di prima scelta nelle donne in gravidanza.

LO STUDIO ACTG5142 HA DIMOSTRATO LA SUPERIORITÀ DI EFAVIRENZ IN TERMINI DI EFFICACIA VIROLOGICA (TEMPO AL FALLIMENTO VIROLOGICO) RISPETTO AL PI BOOSTED DI RIFERIMENTO, LOPINAVIR/R

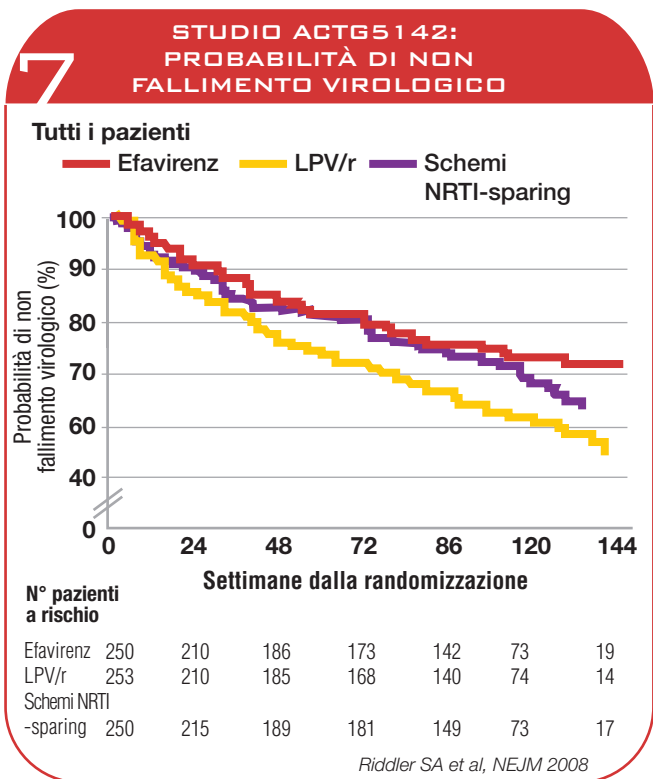
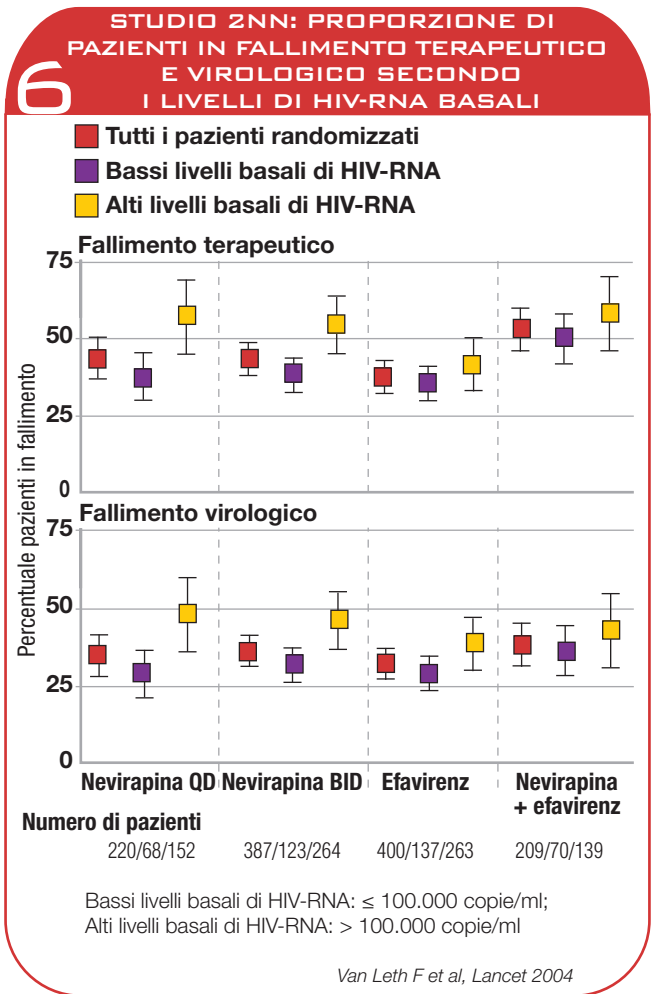
della classe, anche se è risultato inferiore a EFV nello studio ACTG 5142.

Negli studi di confronto diretto nel paziente naive, l'efficacia dei tre PI boosted di prima scelta è sostanzialmente sovrapponibile (ATV vs LPV CASTLE; DRV vs LPV ARTEMIS). Tuttavia il grading preferenziale conferito a ATV/r va ricercato prevalentemente nella minore tossicità gastro-enterica, nel minore impatto sul metabolismo lipidico, oltre che nella non inferiorità nel confronto con EFV (4,5). Per quanto riguarda, invece, DRV, giustificano il differente grading rispetto a ATV una minore disponibilità di dati provenienti dal trattamento del paziente naive, oltre che l'assenza di un confronto diretto con ATV o EFV, nonostante una maggiore efficacia virologica nello studio di confronto con lopinavir.

Per raltegravir, infine, la limitata disponibilità di dati provenienti dall'impiego clinico nel paziente naive e la mancanza di dati con le combinazioni ABC/3TC e TDF/3TC, giustificano il grado di raccomandazione B1, nonostante la non inferiorità rispetto a EFV nell'analisi a 96 settimane (STARTMRK) (11).

Conclusioni

Nella scelta della terapia iniziale, le evidenze oggi disponibili ci permettono, quindi, di poter intraprendere due percorsi distinti: da un lato, la terapia iniziale basata sugli NNRTI garantisce un'assunzione costante e regolare della terapia, evitando così rebound virologici, ma presenta maggiori probabilità di selezionare la resistenza in caso di fallimento virologico vero. Dall'altro lato, la terapia iniziale basata sui PI/r è caratterizzata da una forgiveness inferiore rispetto agli NNRTI, e presenta un rischio minore di resistenza in caso di fallimento virologico (12).



La scelta della HAART tra esigenze cliniche e peculiarità del paziente

BIBLIOGRAFIA

- 1) Linee Guida Italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e gestione diagnostico clinica delle persone con infezione da HIV. Ministero della Salute/Centro Nazionale AIDS luglio 2010.
- 2) **Maserati R, De Silvestri A Uglietti A et al.** Emerging mutations at virological failure of HAART combinations containing tenofovir and lamivudine or emtricitabine. *AIDS* 2010, 24:1013-1018
- 3) **Madruga JVR, Cassetti I, Etzel A, et al.** The safety and efficacy of tenofovir DF in combination with lamivudine and efavirenz in antiretroviral-naïve patients through 7 years. *Journal of the International AIDS Society* 2008, 11 (Suppl 1):P4 doi:10.1186/1758-2652-11-S1-P4.
- 4) **Daar E, Tierney C, Fischl M et al, ACTG5202.** Final Results of ABC/3TC or TDF/FTC with either EFV or ATV/r in Treatment-naïve HIV-infected Patients. *17th Conference on Retroviruses & Opportunistic Infections (CROI 2010)*. San Francisco. February 16-19, 2010. Abstract 59LB.
- 5) **Daar ES, Tierney C, Fischl MA.** Atazanavir Plus Ritonavir or Efavirenz as Part of a 3-Drug Regimen for Initial Treatment of HIV Type-1: A Randomized Trial. *Ann Intern Med.* 2011 Feb 14. [Epub ahead of print].
- 6) **Smith KY, Patel P, Fine D et al.** Randomized, double-blinded, placebo-matched, multicenter trial of abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine with lopinavir/ritonavir for initial HIV treatment. *AIDS* 2009, 23:1547-1556.
- 7) **van Leth F, Phanuphak P, Baraldi E et al.** Comparison of first-line antiretroviral therapy with regimen including nevirapine, efavirenz, or both drugs, plus stavudine and lamivudine: a randomised open-label trial, the 2NN study. *Lancet* 2004; 363:1253-63.
- 8) **Nelson M, Staszewski S, Morales-Ramirez JO et al.** Successful virologic suppression with efavirenz in HIV-infected patients with low baseline CD4 cell counts: post hoc results from study 006. *In: Abstracts of the Tenth European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Stockholm, Sweden, 2000.* Abstract 3-349.
- 9) **Riddler SA, Haubrich R, Di Rienzo G et al.** Class-sparing regimens for initial therapy of HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2008; 358: 2095-2106.
- 10) **Sierra-Madero J, Villasis-Keever A, Méndez P, et al.** Prospective, randomized, open label trial of Efavirenz vs Lopinavir/Ritonavir in HIV+ treatment-naïve subjects with CD4+<200 cell/mm3 in Mexico. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2010 Apr;53(5):582-8
- 11) **Lennox JL, et al.** Raltegravir versus efavirenz regimens in treatment-naïve HIV-1-infected patients: 96-week efficacy, durability, subgroup safety and metabolic analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2010; 55: 39-48.
- 12) **Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents.** Guidelines for the use of antiretroviral drugs in HIV-infected adults and adolescents, department of Health and Human Services December 1, 2009; 1-61.

Il vantaggio dell'STR (*single tablet regimen*) e l'importanza dell'aderenza

FRANCO MAGGIOLLO

L'introduzione di regimi antiretrovirali di combinazione (cART) altamente efficaci ha modificato in modo radicale mortalità e morbosità nella popolazione HIV-positiva (1-2).

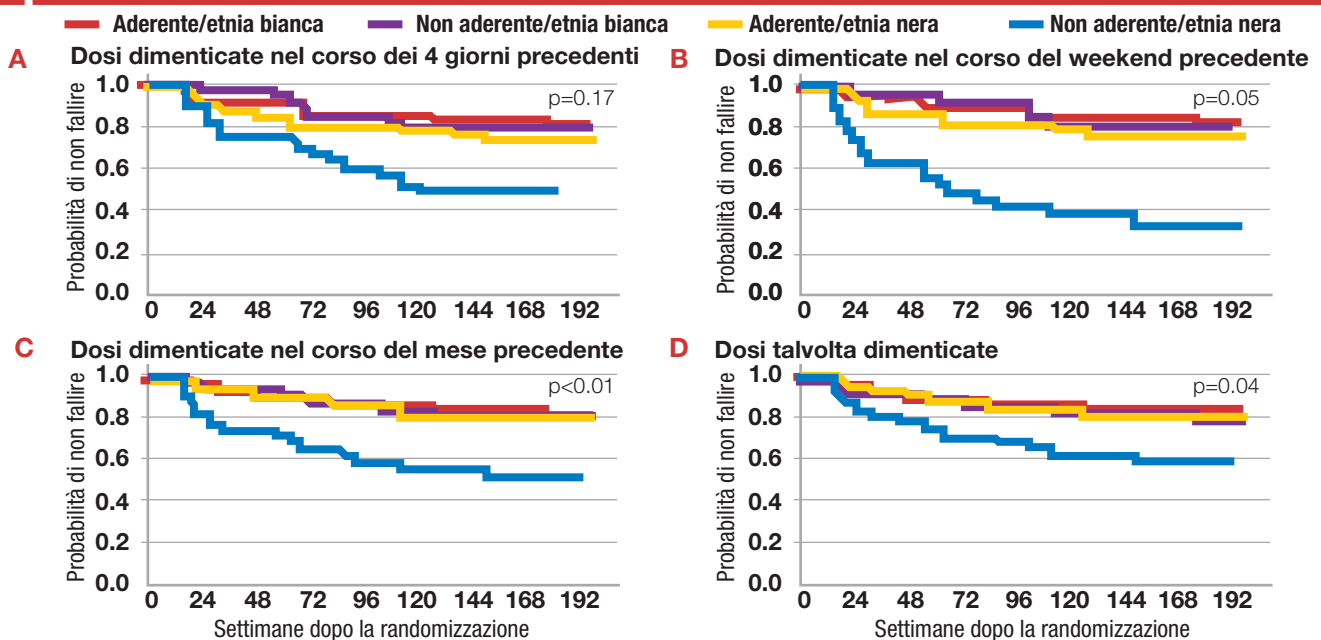
In un lavoro della Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration (ARTTC) del 2008, oltre alla riduzione del tasso di mortalità globale, è stato dimostrato un guadagno nell'aspettativa di vita pari a 13 anni nel confronto tra i trienni 1996-1999 e 2003-2005 (3).

Tali risultati sono sicuramente da attribuire all'ormai comprovata potenza, in termini di efficacia immunovirologica, dei regimi cART; tuttavia numerosi lavori hanno dimostrato come uno degli aspetti che condi-

L'ADERENZA, COSÌ COME L'OUTCOME TERAPEUTICO, È CONDIZIONATA DALLA QUALITÀ DI VITA DEL PAZIENTE E DALLA PERCEZIONE DELLO STATO DI SALUTE

1

STUDIO ACTG A5095: TEMPO AL FALLIMENTO VIROLOGICO SECONDO ADESIONE ED ETNIA



I p si riferiscono ai modelli di rischio nei confronti dell'ipotesi null di un effetto equivalente dell'aderenza recente nei confronti dell'etnia (nera vs bianca)

Schackman B et al, J Acquir Immune Defic Syndr 2007

zione l'efficacia dei regimi cART sia rappresentato dal grado di aderenza dei pazienti alle prescrizioni farmacologiche (4-5) (figura 1). L'aderenza è, infatti, il principale determinante di fallimento virologico ed è fortemente associata agli outcome terapeutici,

quali selezione di resistenza, mancato recupero immunologico e riduzione della mortalità.

In una prospettiva in cui la cART si configura come terapia cronica, l'aderenza è condizionata dalla qualità di vita del paziente (QoL) e dalla percezione dello stato di salute, fattori che condizionano anche l'outcome terapeutico.

In uno studio di Mannheimer et al. la QoL è stata dimostrata essere uno dei fattori predittivi di compliance alla cART (6) ed in uno studio di Schackman et al, a livelli più elevati di benessere percepito, corrisponde minore probabilità di fallimento al regime antiretrovirale assunto (4).

Per tali motivazioni, la valutazione del grado di soddisfazione del paziente nei confronti del regime terapeutico assunto e la presenza di effetti collaterali, strettamente associati all'accettabilità della terapia, risultano prioritarie (7) (figura 2).

Le caratteristiche del regime proposto condizionano in modo rilevante l'outcome dello stesso indipendentemente dalla potenza intrinseca del regime.

Numerosi studi randomizzati e controllati hanno, infatti, dimostrato la non inferiorità in termini di efficacia immuno virologica dei regimi NNRTI-based rispetto ai regimi PI-based; quando, tuttavia, la potenza è stata correlata al grado di aderenza, è stato osservato come i regimi NNRTI-based garantiscano outcome superiori sia in termini di riduzione di carica virale che di conta dei CD4 rispetto ai regimi PI-based (8) (figura 3).

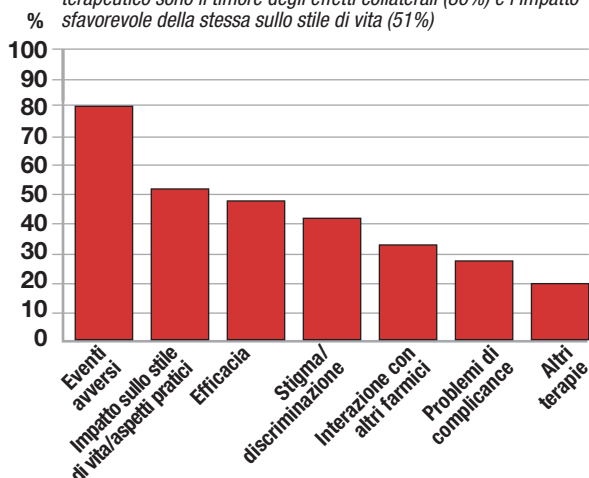
I vantaggi della STR

La semplicità di assunzione, sia in termini di pill burden che in termini di frequenza quotidiana di assunzione, condiziona profondamente la compliance della

2

PROBLEMATICHE ESPRESSE DAI PAZIENTI AL MOMENTO DI INTRAPRENDERE LA TERAPIA ANTIRETROVIRALE, NAM STUDY

Le due principali cause di scarsa attitudine verso il regime terapeutico sono il timore degli effetti collaterali (80%) e l'impatto sfavorevole della stessa sullo stile di vita (51%)

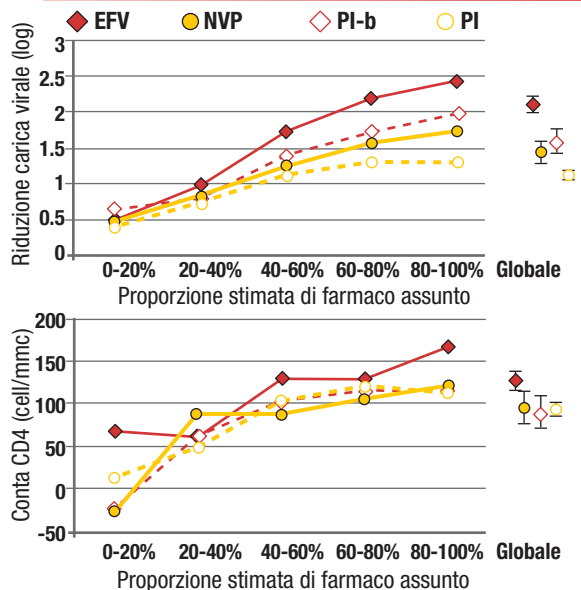


NAM Study of patients attitudes to treatment- Dati raccolti da settembre a dicembre 2008 sulla base di un questionario via internet (www.aidsmap.com)

Cairns G, Alcorn K, 9th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection Glasgow, 2008, abstract O43

3

OUTCOME VIRO-IMMUNOLOGICO DI REGIMI NNRTI E PI-BASED A CONFRONTO IN RELAZIONE A RANGE PERCENTUALI DI ADERENZA MISURATA COME STIMA PROPORZIONALE DELLE DOSI ASSUNTE



Braithwaite S, et al. AIDS 2007

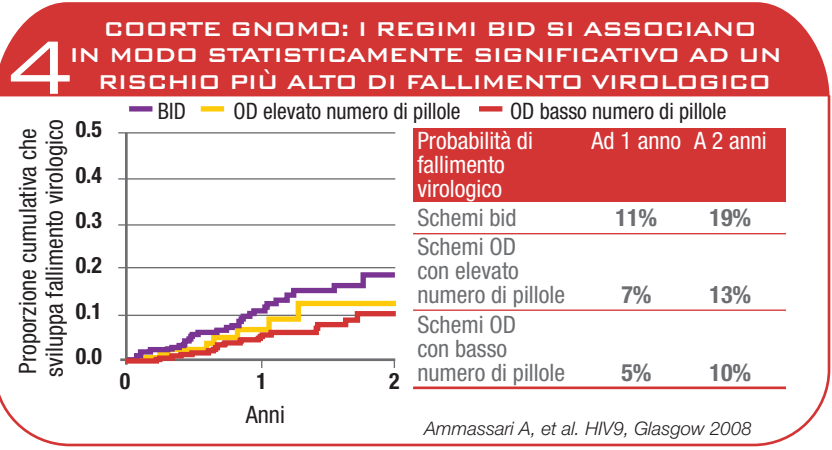
SE SI CORRELANO POTENZA E GRADO DI ADERENZA, I REGIMI NNRTI-BASED GARANTISCONO OUTCOME VIRO-IMMUNOLOGICI SUPERIORI

terapia e conseguentemente l'accettabilità della stessa per il paziente. Nello studio di Ammassari et al, sui pazienti della coorte GNOMO (5), i regimi BID si associavano a rischio superiore di fallimento virologico, quando confrontati con i regimi QD.

Anche per quanto riguarda il pill burden, nello stesso studio si osservava, che tra i regimi QD, i regimi QD con low pill burden si associavano a maggiore durability rispetto ai regimi QD più complessi (figura 4). Per tale motivo l'avvento delle fixed-dose combination ha segnato una svolta nella valutazione dell'aderenza. Ciò viene amplificato per quanto riguarda la triplice coformulazione TDF/FTC/EFV, il primo e unico STR (Single Tablet Regimen) ad oggi disponibile.

La coformulazione dell'intero regime garantisce l'assoluta concomitanza dell'assunzione eliminando il fenomeno dell'assunzione selettiva (o aderenza parziale), che costituisce un pericolo per il paziente poiché espone i farmaci in uso ad un maggior rischio di resistenza dal momento che il paziente non assume l'intero regime ma una parte di esso, lasciandolo in monoterapia o biterapia.

LO STUDIO ADONE HA CONFERMATO L'EFFETTO DELLA SEMPLIFICAZIONE SU ADERENZA ED ACCETTABILITÀ DELLA TERAPIA, CON LA SOLA RIDUZIONE DEL NUMERO DELLE COMPRESSE

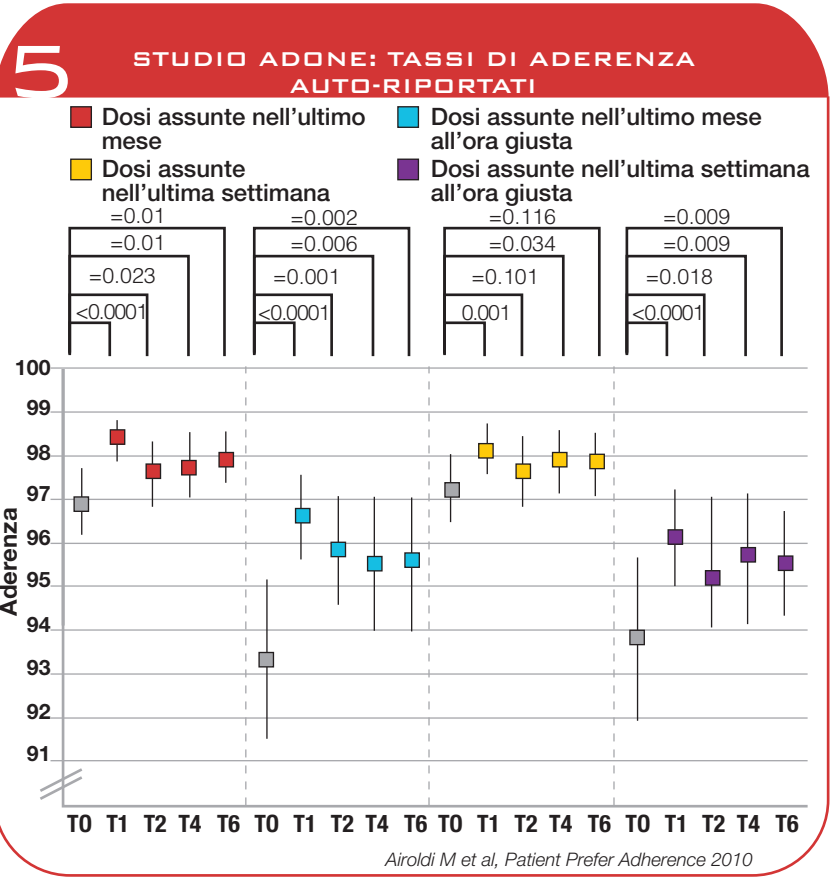


Lo studio ADONE

L'aderenza con l'STR TDF/FTC/EFV è stata valutata nello studio ADONE (9), il primo studio ad analizzare l'effetto di una semplificazione terapeutica sull'aderenza e sull'accettabilità del trattamento, ottenuta esclusivamente riducendo il numero di compresse. Questo studio prospettico e multicentrico ha arruolato 212 pazienti, con viremia soppressa e in terapia stabile con lamivudina/emtricitabina, tenofovir ed efavirenz che sono passati alla somministrazione delle stesse in un'unica compressa.

I risultati ottenuti hanno evidenziato come ciò rappresenta un vantaggio per l'aderenza alla HAART, sia in termini di preferenza del paziente per l'STR sia per il sostanziale mantenimento della risposta immunologica e virologica.

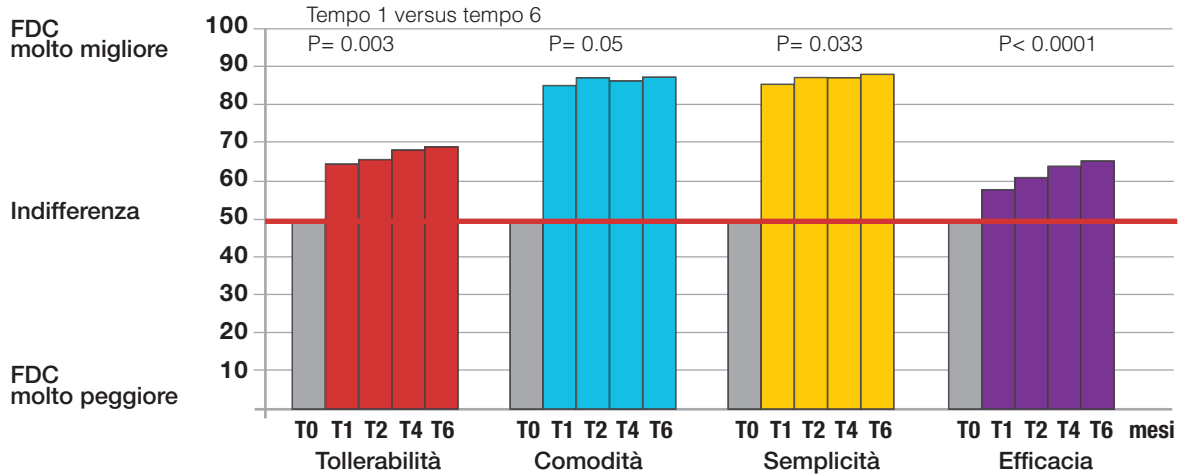
Ciò che emerge è che, quindi, la semplice riduzione del numero di compresse ha mostrato un aumento dell'aderenza (figura 5), che si è mantenuto per tutto il pe-



La scelta della HAART tra esigenze cliniche e peculiarità del paziente

6

STUDIO ADONE: PREFERENZA DEL PAZIENTE



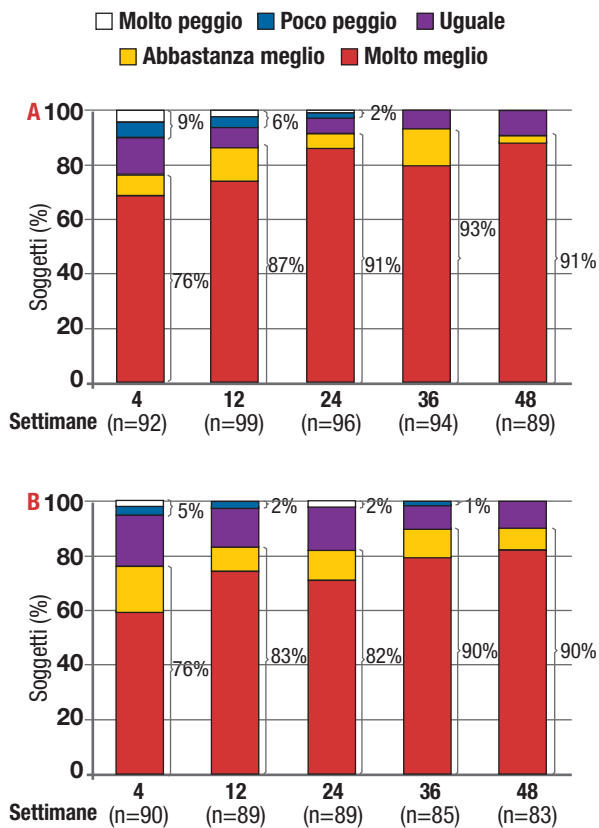
L'opinione dei pazienti è risultata significativamente in favore della combinazione a dose fissa (FDC) rispetto all'uso di compresse con farmaco singolo (T0).

NB: La statistica si riferisce a differenze osservate durante l'uso dell'FDC (1 mese rispetto a 6 mesi dopo il cambio).

Airoldi M et al, Patient Prefer Adherence 2010

7

STUDIO A1266073: RIASSUNTO PER CATEGORIA DELLA PREFERENZA RISPETTO AI FARMACI CON PUNTEGGI NEI PAZIENTI SWITCHATI A EFV/TDF/FTC DA SCHEMI BASATI SUI PI (A) E SUGLI NNRTI (B)



Hodder SI et al, AIDS Patient Care STDs 2010

riodo di studio sempre superiore al limite del 95%, livello minimo per ottenere una soppressione virale stabile nella maggior parte dei pazienti trattati. Per quanto riguarda l'aspetto degli effetti collaterali, nello studio ADONE, i pazienti che presentavano al baseline effetti collaterali riportavano una riduzione degli stessi già a 1 mese dopo lo switch terapeutico.

Nell'analisi a 6 mesi dallo switch, inoltre, è stato osservato un miglioramento statisticamente significativo sia dell'aderenza che della QoL, associate al mantenimento di efficacia immuno-virologica (10).

Lo switch modificava la percezione di accettabilità della cART, che veniva considerata più semplice, maneggevole, tollerabile e potente nonostante le molecole fos-

LO SWITCH ALLA STR PERMETTE DI MIGLIORARE LA PERCEZIONE DI ACCETTABILITÀ DELLA TERAPIA, CONSIDERATA DAL PAZIENTE PIÙ SEMPLICE, MANEGGEVOLE, TOLLERABILE E POTENTE

LO SWITCH ALLA STR SI ASSOCIA AL MIGLIORAMENTO DEI SINTOMI, CON MANTENIMENTO DELLA QUALITÀ DELLA VITA E DELL'ADERENZA AL TRATTAMENTO

sero le stesse (figura 6).

Simili risultati sono stati osservati in studi recenti come quello di Hodder et al. e Perez Valero et al (11-12).

Nello studio di Hodder, lo switch in pazienti viro-soppressi in terapia con schemi basati sui PI o sugli NNRTI alla STR TDF/FTC/EFV si è associato con il mantenimento di un buon livello di qualità di vita e di aderenza al trattamento, evidenziando una maggiore maneggevolezza e soddisfazione rispetto alla terapia. Lo studio ha, infatti, evidenziato il miglioramento di numerosi sintomi correlati all'infezione da HIV (figura 7): i benefici riportati dai pazienti sono stati osservati insieme al mantenimento della soppressione virologica.

I dati presentati confermano come la qualità di vita influenzi l'aderenza alla cART e conseguentemente l'outcome immuno-virologico.

Nonostante il successo terapeutico dipenda indubbiamente dall'efficacia intrinseca dei farmaci antiretrovirali, le determinanti strettamente dipendenti dal paziente, come la compliance, rimangono indispensabili per il raggiungimento di tale obiettivo.

Poiché una migliore QoL permette di ottenere sia in termini di compliance che di accettabilità della terapia un maggiore successo terapeutico, i regimi come la combinazione STR TDF/FTC/EFV rappresentano una valida opportunità per l'ottenimento di un'efficacia terapeutica duratura nel tempo.

BIBLIOGRAFIA

- 1) **Gallant JE, DeJesus E, Arribas JR, et al.** Tenofovir DF, emtricitabine, and efavirenz vs zidovudine, lamivudine, and efavirenz for HIV. *N Engl J Med* 2006; 354: 251-60.
- 2) **Crum NF, Riffenburgh RH, Wegner S, et al.** Comparisons of causes of death and mortality rates among HIV-infected persons: analysis of the pre-, early, and late HAART (highly active antiretroviral therapy) eras. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 41:194-200.
- 3) **The Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration (ARTCC).** Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies. *Lancet* 2008; 372: 293-99.
- 4) **Schackman B, Ribaud H, Krambrink A et al.** Racial differences in virologic failure associated with adherence and quality of life on efavirenz-containing regimens for initial HIV therapy: results of ACTG A5095. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 46(5):547-554, December 15, 2007.
- 5) **Ammassari A, Lorenzini P, Maggiolo F.** Impact of antiretroviral dosing and daily pill burden on viral rebound rates in naive patients receiving a tenofovir-based regimens. IX International Congress on Drug Therapy in HIV Infection. *Glasgow, 9-13 November 2008, abstract n° P003.*
- 6) **Mannheimer SB, Matts J, Telzak E.** Quality of life in HIV-infected individuals receiving antiretroviral therapy is related to adherence. *AIDS CARE* 2005; 17:10-22.
- 7) **Stone VE, Jordan J, Tolson J, et al.** Perspectives on adherence and simplicity for HIV-infected patients on antiretroviral therapy: self-report of the relative importance of multiple attributes of highly active antiretroviral therapy (HAART) regimens in predicting adherence. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2004 Jul 1; 36(3): 808-16.
- 8) **Braithwaite RS, Kozal MJ, Chang CC, et al.** Adherence, virological and immunological outcomes for HIV-infected veterans starting combination antiretroviral therapies. *AIDS* 2007, 21:1579-1589.
- 9) **Maggiolo F, Airoidi M, Trotta MP, et al.** Effect of a fixed-dose combination of emtricitabine, tenofovir and efavirenz on adherence and treatment acceptability (ADONE study). *Journal of the International AIDS Society* 2008, 11 (Suppl 1):P167 (10 November 2008).
- 10) **Airoidi M, Zaccarelli M, Bisi M, et al.** One pill once-a-day HAART: a simplification strategy that improves adherence and quality of life of HIV-infected subjects. *Patient Preference and Adherence* 2010. 4:115-125.
- 11) **Hodder L, Mounzer K, DeJesus E, et al. for the AI266073 Study Group.** Patient-Reported Outcomes in Virologically Suppressed, HIV-1-Infected Subjects After Switching to a Simplified, Single-Tablet Regimen of Efavirenz, Emtricitabine, and Tenofovir DF. *AIDS PATIENT CARE and STDs* 2010. 24. 2:87-96.
- 12) **Perez-Valero I, Martin N, San Jose Valiente B, et al.** Naive patients receiving TDF/FTC-EFV as 2 pills are more likely to modify regimen components than patients receiving TDF/FTC/EFV single pill. *Journal of the International AIDS Society* 2010, 13 (Suppl 4): 122.

Dalla barriera genetica del farmaco alla barriera alle resistenze del regime

STEFANO RUSCONI

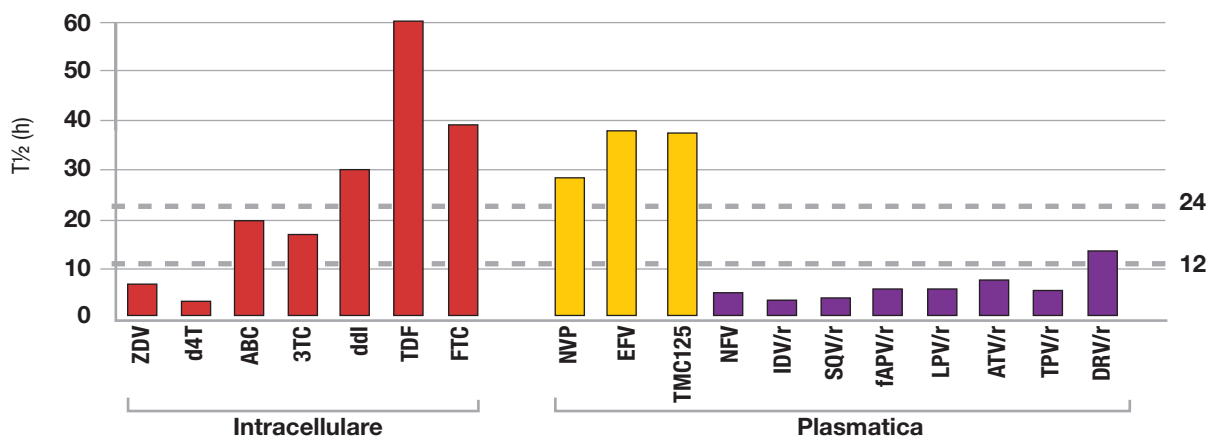
Il concetto di barriera genetica si riferisce al numero di mutazioni necessarie a ridurre l'efficacia di un singolo componente ARV. Tuttavia, poiché si utilizza una

combinazione di farmaci, è possibile introdurre il concetto di "resistenza di barriera", includendo le caratteristiche farmacocinetiche delle singole molecole e valutando l'azione sinergica che si può ottenere. La barriera riguardo alle resistenze riguarda l'intero regime terapeutico ed è basata sulla potenza dei singoli farmaci antiretrovirali, sulle loro caratteristiche virologiche al fallimento (profilo di resistenza) e sulle similitudini inerenti la farmacocinetica. Queste caratteristiche conferiscono ad un regime terapeutico una barriera alle resistenze che è data dalla barriera genetica, dalla potenza delle singole molecole e dalla lunghezza dell'emivita che protegge da eventuali cali di aderenza (Resistance Barrier=genetic barrier x potency x forgiveness).

LA COFORMULAZIONE A DOSI FISSE PRESENTA CARATTERISTICHE FARMACOCINETICHE FAVOREVOLI COME LUNGA EMIVITA E SIMMETRIA DEI COMPONENTI

1

EMIVITA DEI FARMACI ANTIRETROVIRALI



1. Moore KH, et al. AIDS. 1999;13:2239-50.; 2. Kewn S, et al. Antimicrob Agents Chemother. 2002;46:135-43; 3. Hawkins T, et al. 5th IWCPHT 2004. Rome, Italy; 4. Product SmPCs; 5. Tibotec, data on file.

La simmetria farmacocinetica

Una delle caratteristiche principali della combinazione TDF/FTC/EFV è la simmetria farmacocinetica dei singoli componenti, che ne permette la coformulazione in fixed dose.

Tenofovir, emtricitabina e efavirenz, nelle rispettive classi di appartenenza, sono le molecole che possiedono la più lunga emivita sia a livello plasmatico che intracellulare (figura 1). Queste due condizioni fanno sì che una combinazione in linea teorica caratterizzata da una bassa barriera genetica, soprattutto se paragonata a una ART PI-based, di fatto garantisca la protezione di efavirenz, il farmaco più a rischio per la selezione di mutanti resistenti, essendo virtualmente impossibile la condizione di mono o duplice terapia funzionale in caso di aderenza non ottimale (figura 2) (1).

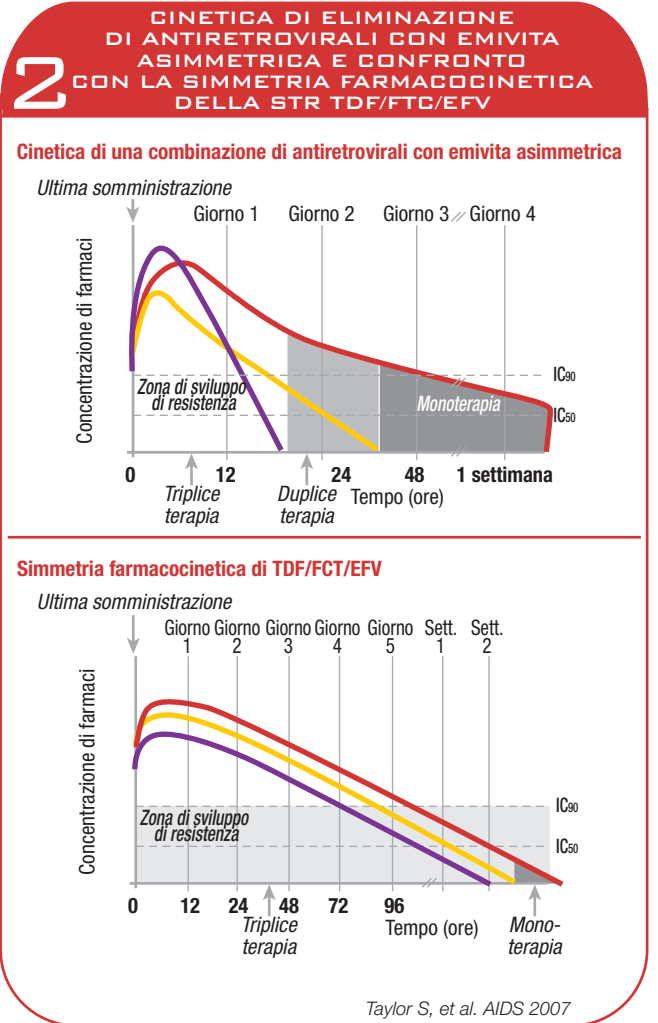
Il profilo di resistenza

In realtà, grazie alle caratteristiche farmacologiche dei suoi componenti, l'emergenza di mutanti resistenti in caso di fallimento virologico della combinazione TDF/FTC/EFV, è meno frequente che con altri regimi. Gli studi di confronto del backbone evidenziano che l'emergenza di mutazioni, sia nel sito della trascrittasi inversa, che del terzo farmaco, è meno comune nei pazienti che utilizzano la combinazione TDF/FTC e che, in particolare, l'uso di TDF risulta protettivo nei confronti dello sviluppo della mutazione M184V (figura 3) (2,3).

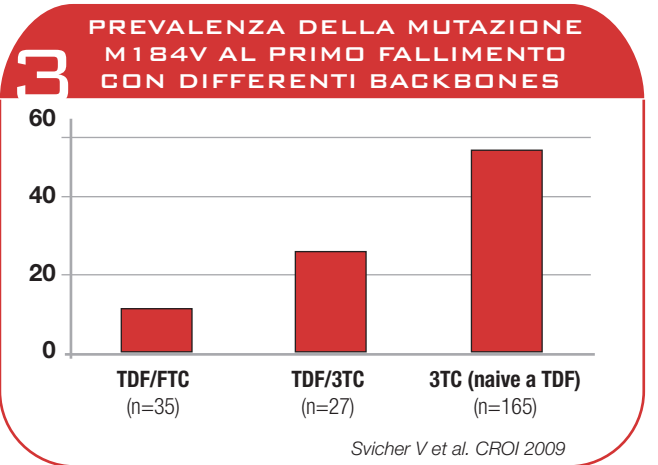
Anche lo studio ACTG 5142 fornisce importanti informazioni in questo senso: infatti, al fallimento virologico, l'emergenza di mutanti resistenti agli NNRTI è significativamente maggiore nei pazienti che ricevono efavirenz/lopinavir rispetto al braccio trattato

con efavirenz/2NRTI (figura 4).

La ragione è verosimilmente da ricercare nella breve emivita di lopinavir, se confrontata a quella della maggior parte degli NRTI che, in caso di aderenza non ottimale, evitano la monoterapia con efavirenz.

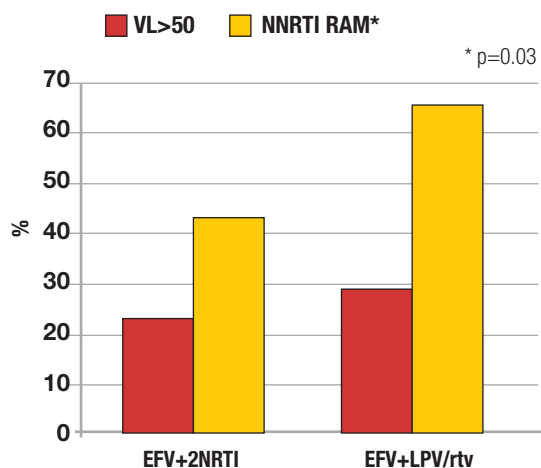


LE PECULIARITÀ FARMACOLOGICHE DEI COMPONENTI LA STR TDF/FTC/EFV GARANTISCONO UNA PIÙ ALTA BARRIERA DI REGIME ALLE RESISTENZE



4

STUDIO ACTG5142: MUTAZIONI DI RESISTENZA PER NNRTI NEI PAZIENTI CON FALLIMENTO VIROLOGICO



Riddler SA et al, NEJM 2008

Questo è ancora più vero se pensiamo a una combinazione di molecole con emivita molto lunga, come tenofovir e emtricitabina.

Concludendo, le caratteristiche che conferiscono ad TDF/FTC/EFV una elevata resistenza di barriera sono:

- Facilità di migliore aderenza correlata al minor numero di compresse (STR, regime completo in singola compressa)
- Elevata potenza virologica delle singole molecole in termini di riduzione della viremia
- Elevata efficacia viro-immunologica confermata in numerosi studi clinici
- Caratteristiche farmacocinetiche simili, che riducono il rischio di mono-biterapie a livello plasmatico anche in caso di assunzione irregolare ("forgiveness").

Verso nuove strategie di sequenziamento: le indicazioni delle linee guida

Anche alla luce di queste acquisizioni, vale la pena soffermarsi sulle recenti indicazioni emerse dalle linee guida italiane in merito all' gestione del primo fallimento virologico, evento che rappresenta un momento fondamentale nella storia del paziente (e del medico), oggi poco comune ma che deve essere analizzato a fondo. Le linee guida italiane danno raccomandazioni per un'accurata e precoce valutazione del fallimento virologico, riconoscono le diverse situazioni cliniche e le

E' STATA DIMOSTRATA, NEGLI STUDI DI CONFRONTO DEL BACKBONE E DEL TERZO FARMACO, IN CASO DI FALLIMENTO VIROLOGICO, UNA RIDOTTA EMERGENZA DI MUTAZIONI

conseguenti strategie di rescue (figura 5).

La terapia successiva alla prima va basata sul profilo di mutazioni di resistenza virali.

In assenza di trial clinici randomizzati (RCT), dopo il fallimento della prima linea terapeutica con NNRTI, nella comune pratica clinica si introduce un inibitore delle proteasi (PI/r) affiancato spesso da analoghi nucleosidici (NRTI) non utilizzati in precedenza o che ancora mantengono una efficacia residua in termini di fitness virale.

Una tempestiva modificazione del regime terapeutico, consente, quindi, di preservare numerose opzioni successive, potendo disporre ancora della maggior parte degli NRTI (in particolare degli analoghi timidinici) e spesso anche di tenofovir; degli NNRTI di nuova generazione, oltre che delle altre classi di farmaci eventualmente non utilizzate (inibitori della proteasi, inibitori dell'entry e inibitori dell'integrasi)...

5

REGIMI SEQUENZIALI IN RAPPORTO AL TIPO DI PRIMA LINEA TERAPEUTICA FALLITA

PRIMO REGIME	SECONDO REGIME
2 NRTI + NNRTI	2 NRTI* + PI/r
2 NRTI + PI/r	2 NRTI* + PI/r*
2 NRTI + PI	2 NRTI* + PI/r*
3 NRTI	*1 NRTI + 1 PI/r + 1 NNRTI *2 NRTI + 1 PI/r 1 PI/r + 1 NNRTI 1 PI/r + 1 inibitore integrasi 1 PI/r + 1 inibitore CCR5

*Scelti sulla base del test di resistenza

SECONDO LE LINEE GUIDA, UN INIZIO DI TRATTAMENTO CON LA CLASSE DEGLI NNRTI PUÒ MANTENERE APERTE DIVERSE POSSIBILITÀ TERAPEUTICHE SUCCESSIVE

Un inizio di trattamento con la classe degli NNRTI può quindi mantenere aperte un buon numero di ulteriori possibilità terapeutiche successive anche al di fuori della classe degli NNRTI.

BIBLIOGRAFIA

- 1) **Taylor S, Boffito M, Khoo S et al.** Stopping antiretroviral therapy. *AIDS* 2007; 21:1673-1682.
- 2) **Svicher V, Forbici F, Altieri C et al.** The evolution of classical resistance to emtricitabine occurs at rates lower than lamivudine and may be regulated by mutations different than M184V. *16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Montreal 2009: Abstract 642.*
- 3) **Maserati R, De Silvestri A Uglietti A et al.** Emerging mutations at virological failure of HAART combinations containing tenofovir and lamivudine or emtricitabine. *AIDS* 2010, 24:1013-1018.
- 4) **Riddler SA, Haubrich R, Di Rienzo G et al.** Class-sparing regimens for initial therapy of HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2008; 358: 2095-2106.
- 5) Linee Guida Italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e gestione diagnostico clinica delle persone con infezione da HIV. Ministero della Salute/Centro Nazionale AIDS luglio 2010. http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1301_allegato.pdf

Dal profiling globale di rischio di comorbidità al profilo di safety

ANTONELLA CASTAGNA, FRANCO MAGGIOLO, STEFANO RUSCONI

Nelle più recenti linee guida emerge con sempre maggiore chiarezza come le due coordinate determinanti la strategia di scelta del regime di terapia antiretrovirale siano due: l'efficacia e la tossicità. L'equilibrio tra questi due aspetti è una condizione necessaria per ottenere il massimo risultato sul medio/lungo periodo. Anche studi molto recenti confermano che, sebbene in riduzione rispetto alla fine degli anni '90, la tossicità e/o l'intolleranza sono le cause più frequenti per l'interruzione/modificazione di un regime ART. La tossicità complessiva del regime antiretrovirale si esplicita in modo più o meno eclatante e significativo anche a seconda delle caratteristiche del paziente. Età, abitudini comportamentali (abuso alcolico, uso di sostanze stupefacenti), stato di gravidanza nelle donne, comorbidità HIV-associate, come le epatopatie croniche HBV/HCV, e altre direttamente correlate all'invecchiamento della popolazione.

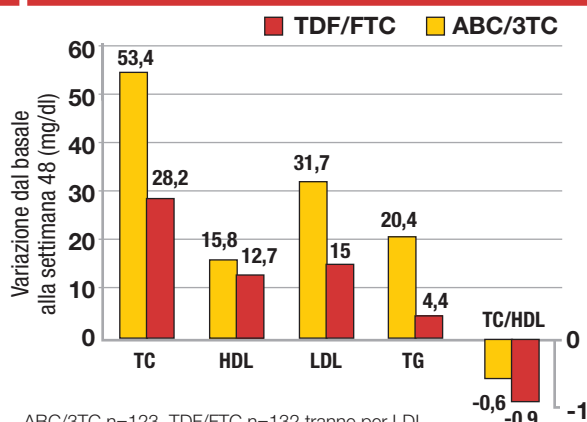
La valutazione della tollerabilità del backbone

La tossicità complessiva di una combinazione farmacologica è la risultante di quella dei singoli componenti.

Per quanto riguarda i 2 backbone di prima scelta - TDF/FTC e ABC/3TC - il confronto delle tossicità a medio/lungo termine si focalizza principalmente sulle alterazioni del metabolismo lipidico e sulle alterazioni morfologiche del tessuto adiposo. Lo studio ASSERT (1,2) ha dimostrato come il regime contenente ABC/3TC determinasse, nell'analisi a 48 settimane, un incremento di trigliceridi, colesterolo totale, HDL ed LDL significativamente superiore rispetto a TDF/FTC (figura 1).

Dall'ACTG 5202 (3), studio in cieco randomizzato di confronto per efficacia e tollerabilità di TDF/FTC vs ABC/3TC associati a EFV o ATV/r, emerge come sia a 48 che a 96 settimane valori più elevati di colesterolo totale e trigliceridi caratterizzino il gruppo in

1 STUDIO ASSERT: MODIFICAZIONE DEL PROFILO LIPIDICO DAL BASELINE A 48 SETTIMANE



Stellbrink HJ et al, EACS 2009, Oral #PS 10/1
Moyle G et al, XVIII IAC 2010, Poster #THPE0133

DAGLI STUDI ASSERT, ACTG 5202 E ROCKET EMERGE UN PROFILO METABOLICO PIÙ FAVOREVOLE IN TERMINI DI ALTERAZIONI DEI VALORI LIPIDICI PER TDF/FTC VS ABC/3TC

ABC/3TC, indipendentemente dal terzo farmaco. Il profilo metabolico più favorevole in termini di alterazione dei valori sierici di lipidi di TDF/FTC rispetto a ABC/3TC si evince anche da un recente studio di switch da ABC/3TC a TDF/FTC in pazienti HAART-experienced. A 12 settimane di osservazione, il gruppo di pazienti randomizzato a switch a TDF/FTC ottiene una riduzione significativa dei parametri lipidici aterogenici, con mantenimento dell'efficacia immuno-virologica (4) (figura 2).

L'identificazione di tossicità peculiari

Ciascuna FDC basata sugli NRTI presenta poi delle tossicità peculiari, sulle quali si sono concentrati numerosi studi negli ultimi anni.

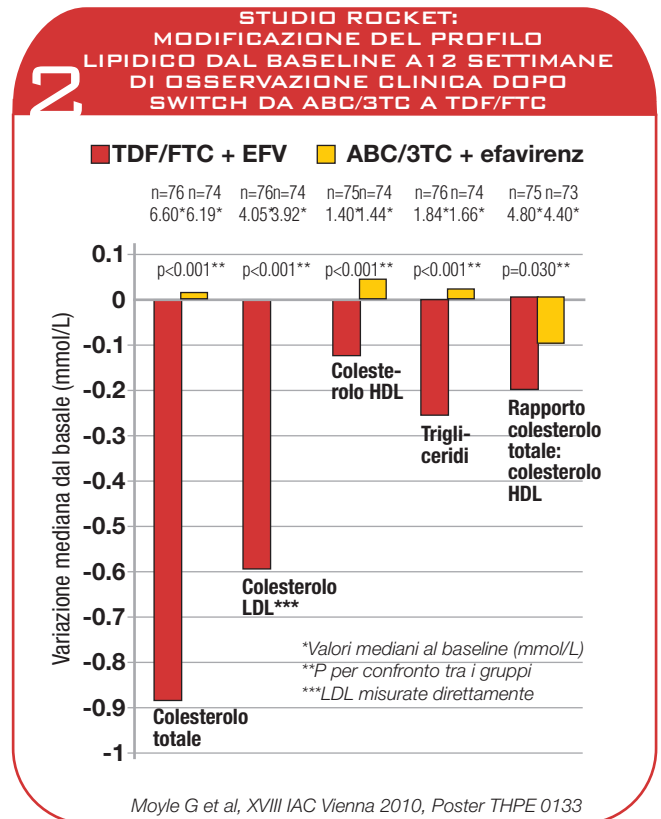
Lo STEAL (6), studio randomizzato di confronto efficacia e tollerabilità tra le due NRTI FDC in pazienti HAART experienced, è stato uno dei primi ad indicare un profilo meno favorevole per TDF in termini di tossicità sul tessuto osseo.

Tuttavia, un dato da sottolineare e coerente con quanto già osservato in precedenti lavori, come il 903 e il 903E (7), è costituito dal fatto che dopo una riduzione consistente di bone mineral density (BMD) durante il primo anno di terapia, segue una fase di recupero nel periodo successivo. Lo switch a TDF, pertanto, non sembra correlarsi con una tossicità ossea superiore, né sembra essere associato a eventi patologici fratturativi clinicamente rilevanti.

Dallo studio ACTG5224s (5) si evince come la demineralizzazione ossea nelle prime 24 settimane sia un fenomeno comune per tutti i regimi in studio, seguito da un progressivo recupero, tale tuttavia da non consentire un ritorno ai valori di BMD rilevati al baseline. Relativamente alla potenziale nefrotossicità di TDF, sono disponibili dati provenienti da numerosi trial, studi di coorte e retrospettivi. Nello studio ASSERT (2) la riduzione del filtrato glomerulare (GFR) è risultata simile con i due backbone (TDF/FTC vs AB/3TC). Lo studio 903 (7) ha evidenziato come non sussista una differenza significativa in termini di nefrotossicità tra il braccio TDF/3TC/EFV e quello d4T/3TC/EFV, nell'analisi a 144 settimane in pazienti con funzionalità renale fisiologica al baseline. Tanto l'incidenza di glicosuria e proteinuria, quanto la variazione della GFR sono risultate simili nei due gruppi. Inoltre non si sono verificati casi di sindrome di Fanconi né eventi di drop-out dallo studio per tossicità renale severa.

Il buon profilo della funzionalità renale della STR TDF/FTC/EFV è emerso dallo studio 934E (8), in cui pazienti in terapia con TDF/FTC/EFV o AZT/3TC + EFV

per 144 settimane, hanno avuto la possibilità di passare alla fase di estensione (ulteriori 96 settimane di terapia) e allo switch alla Single Tablet Regimen QD, con il mantenimento dell'efficacia virologica, del continuo immunorecupero e della funzione renale normale. Recentemente, i dati presentati al CROI 2010 dimostrano che la progressiva esposizione ad antiretrovirali diversi da TDF (come ATV/r, LPV/r e IDV) si associa ad un aumento del rischio di danno renale



LO SWITCH A TDF NON SEMBRA CORRELARE CON UNA TOSSICITÀ OSSEA SUPERIORE O ASSOCIARSI AD EVENTI FRATTURATIVI RILEVANTI

3

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

	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	1.15	1.07-1.23	<0.0001	1.08	1.01-1.16	0.030

Malattia renale cronica: riduzione confermata (che persiste per ≥ 3 mesi) di eGFR ≤ 60 ml/min/1.73m² 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=percentuale di incidenza. 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

4

PRINCIPALI STUDI CLINICI DI STIMA DELL'ASSOCIAZIONE TRA RISCHIO CARDIO-VASCOLARE E ABC

STUDIO	DISEGNO, POPOLAZIONE DI PAZIENTI	RISCHIO/USO ABC
D:A:D (n=33347)	Coorte osservazionale; pazienti experienced	ABC per < 6 mesi: RR: 1.68 (1.33-2.13) Utilizzo cumulativo di ABC: RR: 1.07 (1.01-1.14)
FHDH (n=1173)	Studio caso-controllo; pazienti experienced	ABC per < 1 anno: OR: 1.97 (1.09-3.96) ABC per > 1 anno: OR: 1.05 (0.65-1.69)
SMART (n=2752)	Studio clinico randomizzato, analisi osservazionale; pazienti experienced	ABC per < 6 mesi: HR: 4.3 (1.4-13.0)
STEAL (n=357)	Studio clinico randomizzato; TDF/FTC vs ABC/3TC; pazienti experienced	TDF vs ABC: HR: 0.15 (0.02-1.15)

Reiss P, 16th CROI 2009, abstract 152

cronico (9) (figura 3). La correlazione tra rischio cardiovascolare e ABC, emersa per la prima volta dai risultati del D:A:D (10), è stata oggetto di approfondimento di studi successivi, come FHDH,

SMART e STEAL con esso concordi. In particolare dallo studio FHDH nell'analisi degli NRTI con più di 100 esposizioni/paziente, emerge che solo ABC tra gli NRTI considerati (AZT, ddl, ddC,d4T, 3TC, TDF e ABC) è associato ad una maggiore incidenza di infarto miocardico (11), evidenziando nell'analisi finale che l'esposizione ad ABC nel primo anno di terapia era associata ad un incremento di due volte del rischio di infarto miocardico (figura 4).

Tuttavia, l'attribuzione del rischio ad una singola molecola deve essere necessariamente considerata con cautela, come suggeriscono recenti acquisizioni scientifiche, dato il complesso meccanismo eziopatogenetico del processo aterogeno e della malattia cardiovascolare tipicamente di carattere multi-fattoriale.

In tale prospettiva i farmaci antiretrovirali chiamati in causa nel concorrere ad aumentare il rischio cardiovascolare potrebbero agire secondo un'azione diretta, promuovendo la disfunzione endoteliale, come

STUDI DI COORTE E RETROSPETTIVI, VALUTANDO LA SAFETY RENALE DEI BACKBONE DI NRTI, NON INDICANO DIFFERENZE TRA I DIVERSI REGIMI

il medesimo virus HIV, o indiretta, favorendo l'insorgenza dei classici fattori di rischio promuoventi l'accrescimento della placca, quali l'iperlipidemia e l'insulino-resistenza.

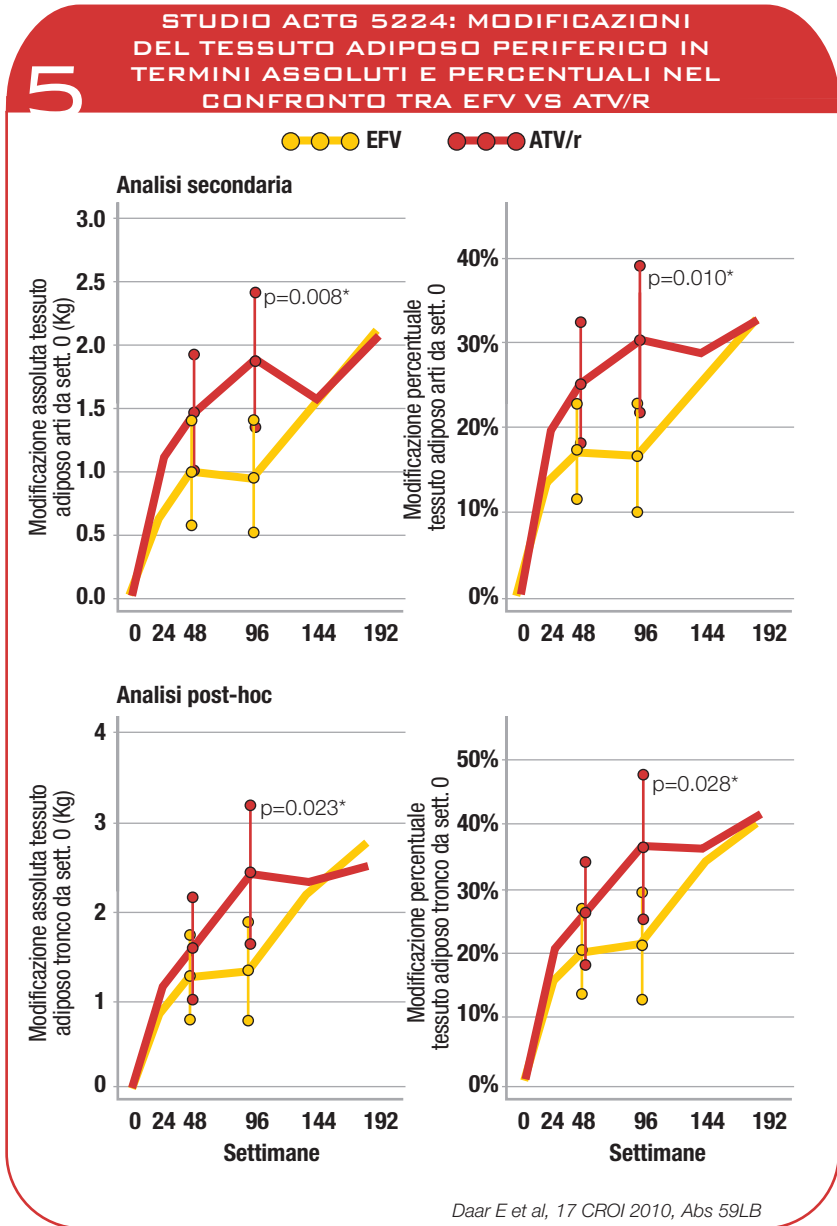
Il profilo di safety del terzo farmaco

Dall'ACTG 5202, in un confronto head to head tra EFV e ATV/r (figura 5), si evince come le due molecole si equivalgano sostanzialmente nel determinare lipoatrofia, mentre ATV/r si associa ad un maggior recupero di tessuto adiposo sottocutaneo periferico (1.9 ATV/r vs 1.0 kg EFV) e viscerale (1.2 ATV/r vs 2.5 kg EFV).

Rispetto alle alterazioni metaboliche, EFV determina un aumento di colesterolo totale, LDL e HDL rispetto ad ATV/r, indipendentemente dal backbone associato. La perdita di densità minerale ossea risulta, invece, superiore per ATV/r.

Nello studio ATCG 5142 si evince come LPV/r sia più sfavorevole rispetto al comparatore EFV nel determinare ipertrigliceridemia ma non lipoatrofia. D'altro canto, se nel confronto diretto si è osservata maggiore dislipidemia nei soggetti trattati con efavirenz rispetto a quelli trattati con atazanavir, non possono essere trascurati gli studi clinici che osservano una maggiore associazione di eventi cardiovascolari nei pazienti in terapia con PI rispetto a quelli trattati con NNRTI (12) (figura 6).

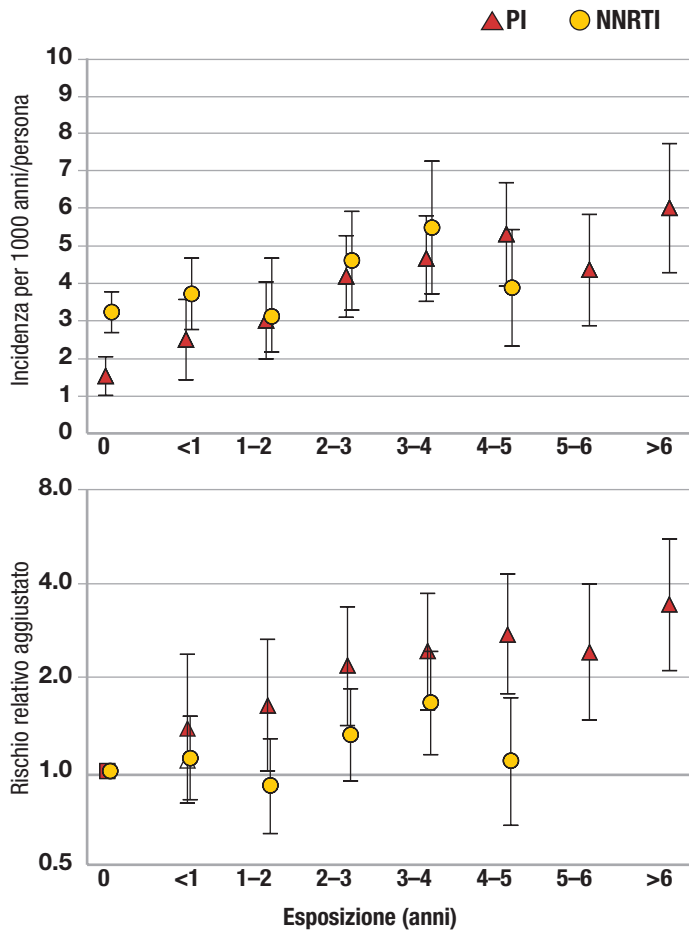
La valutazione degli effetti collaterali a livello del Sistema Nervoso Centrale dei farmaci antiretrovirali è una parte centrale della gestione clinica quotidiana: in questo senso, è importante riuscire ad identificare i pazienti più a rischio di sviluppare deficit neurocognitivo e valutare il rapporto rischio beneficio dei farmaci e dei regimi terapeutici. In particolare, per quanto riguarda efavirenz, è importante considerare che i sintomi a carico del Sistema Nervoso (solitamente vertigini, mal di testa, confusione, ridotta concentrazione, agitazione, anomalie del sonno) in genere iniziano durante il primo o il secondo giorno di terapia e solitamente terminano dopo le prime 2-4 settimane. Il paziente va, quindi, informato che, se questi sintomi dovessero presentarsi, è probabile che si risolvano con la prosecuzione della terapia (13-17) e che non sono predittivi



GLI STUDI SULLA SAFETY DEL TERZO FARMACO MOSTRANO L'IMPATTO DEI DIVERSI FARMACI A LIVELLO METABOLICO ED OSSEO

6

STUDIO DAD: RISCHIO DI IMA SECONDO L'ESPOSIZIONE AGLI INIBITORI DELLA PROTEASI E AGLI NNRTI NEI PAZIENTI NON SOTTOPOSTI IN PRECEDENZA AD ALTRE CLASSI FARMACOLOGICHE



Friis-Moller N et al, N Engl J Med 2007

di combinazione ha caratterizzato i sintomi neurologici associati a schemi comprendenti efavirenz (n=200) e non efavirenz (n=103) in pazienti naive. Le misure di performance neurocognitive non hanno mostrato differenze tra i pazienti in terapia o non con il farmaco. Infatti, mentre chi riceveva efavirenz ha manifestato più sintomi neurologici alla settimana 1 ($p<0.01$), questo dato non è stato rilevato nelle settimane successive (figura 7).

L'insonnia è un evento avverso piuttosto comune nei pazienti che assumono raltegravir: inoltre, sono state recentemente segnalate gravi forme di coinvolgimento del Sistema Nervoso Centrale, come atassia cerebrale (19).

Efavirenz è uno degli antiretrovirali per i quali è meglio definito il range di concentrazione terapeutica. Solo concentrazioni plasmatiche superiori a 4 microg/ml, sono in genere associate alla comparsa di tossicità. Efavirenz, come gli altri NNRTI, subisce un metabolismo e un'eliminazione prevalentemente epato-biliare. Nei pazienti epatopatici, stanti le caratteristiche della principale via metabolica, un incremento dei livelli plasmatici di efavirenz è atteso, tuttavia raramente in presenza di epatopatia di grado lieve o moderato (Child A e B) i livelli plasmatici superano il limite di tossicità di 4 microg/ml: nei pazienti con epatopatia di grado Child A non è richiesto alcun aggiustamento posologico (20-22). Nei pazienti con epatopatia e fibrosi grave, il monitoraggio delle concentrazioni plasmatiche del farmaco è utile per ridurre al

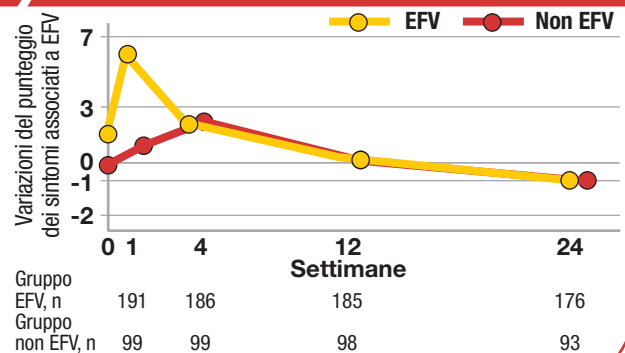
di una successiva comparsa di altri sintomi psichiatrici meno frequenti. Un sottostudio dell'ACTGA5095 (18), l'A5097s, trial randomizzato, in doppio cieco di regimi antiretrovirali

di una successiva comparsa di altri sintomi psichiatrici meno frequenti. Un sottostudio dell'ACTGA5095 (18), l'A5097s, trial randomizzato, in doppio cieco di regimi antiretrovirali

DALLO STUDIO DAD VIENE LA DIMOSTRAZIONE DELLA MAGGIORE ASSOCIAZIONE DI EVENTI CARDIOVASCOLARI NEI PAZIENTI TRATTATI CON PI

7

STUDIO A5097S: VARIAZIONI DEL PUNTEGGIO DEI SINTOMI ASSOCIATI A EFV



Gruppo EFV, n	191	186	185	176
Gruppo non EFV, n	99	99	98	93

Adattato da Clifford DB et al, Ann Intern Med, 2005

minimo i rischi di tossicità (23). Un'ulteriore conferma della safety di efavirenz relativamente alla funzione epatica viene dalle revisioni di letteratura, che dimostrano come in caso di switch da nevirapina a efavirenz, effettuato in seguito a innalzamento degli indici di necrosi epatica, non si assiste a persistenza o esacerbazione delle alterazioni di laboratorio (24).

BIBLIOGRAFIA

- 1) **Stellbrink HJ.** Comparison of renal and bone toxicities, and CV serum risk markers, in the ASSERT study. 48 week results from a prospective randomised trial. *EACS 2009, Oral #PS 10/1*. <http://online-library.wiley.com/doi/10.1111/j.1468-1293.2009.00789.x/pdf>
- 2) **Post FA, Moyle GJ, Stellbrink HJ, et al.** Randomized Comparison of Renal Effects, Efficacy, and Safety With Once-Daily Abacavir/Lamivudine Versus Tenofovir/Emtricitabine, Administered With Efavirenz, in Antiretroviral-Naive, HIV-1-Infected Adults: 48-Week Results From the ASSERT Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010;55(1):49-57.
- 3) **Daar E, Tierney C, Fischl M, et al.** ACTG 5202: final results of ABC/3TC or TDF/FTC with either EFV or ATV/r in treatment-naive HIV-infected patients. *Program and abstracts of the 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 16-19, 2010; San Francisco, California. Abstract 59LB*.
- 4) **Moyle G, Orkin C, Fisher M, Dhar J, et al** **ROCKET I study group.** Switching to Atripla® (EFV/FTC/TDF) from ABC/3TC FDC (Kivexa/Epzicom) + Efavirenz (EFV) improve lipid levels towards NCEP recommendations: primary endpoints results of a 24-weeks randomised study. *Program and abstracts of the 18th International AIDS Conference; July 18-23, 2010; Vienna, Austria. Poster THPE 0133*. http://www.hivandhepatitis.com/2010_conference/AIDS2010/docs/post/moyle.pdf
- 5) **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 & Opportunistic Infections (CROI 2010). San Francisco. February 16-19, 2010. Abstract 106LB*.
- 6) **Martin A, Bloch M, Amin J, for the STEAL Study Group.** Simplification of Antiretroviral Therapy with Tenofovir/Emtricitabine or Abacavir/Lamivudine: A Randomized, 96-Week Trial. *Clinical Infectious Diseases* 2009;49:1591-1601.
- 7) **Madruga JVR, Cassetti I, Etzel A, et al.** The safety and efficacy of tenofovir DF in combination with lamivudine and efavirenz in antiretroviral-naïve patients through 7 years. *Journal of the International AIDS Society* 2008, II (Suppl I):P4 doi:10.1186/1758-2652-11-S1-P4.
- 8) **DeJesus E, Pozniak A, Gallant J et al.** Improvement in Fasting Lipids but Minimal Recovery of Limb Fat Were Seen 96 Weeks After Switching from Lamivudine/Zidovudine Plus Efavirenz to Fixed-Dose Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir DF in HIV-Infected Patients. *49th*

Interscience Conference on Antimicrobial Agents (ICAAC) September 12-15, 2009. San Francisco, Abstract H-1572

- 9) **Kirk O, Macroft 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 San Francisco, Abstract 107LB*.
- 10) **Sabin CA et al. for the D:A:D Study Group.** Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D:A:D study: a multi-cohort collaboration. *Lancet*. 371:1417-26. 2008.
- 11) **Reiss P.** Abacavir and cardiovascular risk 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Montreal, 2009, abstract 152.
- 12) **Friis-Møller N et al, DAD Study Group.** Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2007;356(17):1723-35.
- 13) **European Medicines Agency.** EPARs for Authorised Medicinal Products for Human Use: Sustiva SmPC. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/sustiva/sustiva.htm>
- 14) **Fumaz CR, Tuldra A, Ferrer MJ, et al.** Quality of life, emotional status, and adherence of HIV-1-infected patients treated with efavirenz versus protease inhibitor-containing regimens. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 29: 244-53.
- 15) **Staszewski S, Morales-Ramirez J, Tashima KT et al.** Efavirenz plus zidovudine and lamivudine, efavirenz plus indinavir, and indinavir plus zidovudine and lamivudine in the treatment of HIV-1 infection in adults. *Study 006 Team. N Engl J Med* 1999; 341: 1865-73.
- 16) **Perez-Molina JA.** Safety and tolerance of efavirenz in different antiretroviral regimens: results from a national multicenter prospective study in 1,033 HIV-infected patients. *HIV Clin Trials* 2002; 3: 279-86.
- 17) **Arendt G, de Nocker D, von Giesen HJ, et al.** Neuropsychiatric side effects of efavirenz therapy. *Expert Opin Drug Saf* 2007; 6: 147-54.
- 18) **Clifford DB, Evans S, Yang Y, et al.** Impact of efavirenz on neuropsychological performance and symptoms in HIV-infected individuals. *Ann Intern Med* 2005; 143: 714-21.
- 19) **Reiss KA, Bailey JR, Pham PA, Gallant JE.** Raltegravir-induced cerebellar ataxia. *AIDS*. 2010;24(17):2757.
- 20) **Barreiro P, Rodriguez Novoa S, Labarga P, et al.** Influence of liver fibrosis stage on plasma levels of antiretroviral drugs in HIV-infected patients with chronic hepatitis C. *J Infect Dis* 2007; 195: 973-979.
- 21) **Pereira SA, Caixas U, Branco T, et al.** Efavirenz concentrations in HIV-infected patients with and without viral hepatitis. *Br J Clin Pharmacol* 2008; 56: 551-555
- 22) **Meynard JL, Lacombe K, Poirier JM, et al.** Influence of liver fibrosis stage on plasma levels of efavirenz in HIV-infected patients with chronic hepatitis B or C. *J Antimicrob Chemother*. 2009; 63: 579-584.
- 23) **Katsounas A, Frank A, Klinker H, et al.** Efavirenz-therapy in HIV-patients with underlying liver disease: importance of continuous TDM of EFV. *Eur J Med Res*. 2007 Aug 16;12(8):331-6.
- 24) **Metha U, Marteens G.** Is it safe to switch between efavirenz and nevirapine in the event of toxicity? *Lancet Infect Dis* 2007;7:733-738.

La scelta della terapia iniziale nei diversi setting clinici

ANTONELLA CASTAGNA, FRANCO MAGGIOLO, STEFANO RUSCONI

Sono stati presentati alcuni casi clinici esemplificativi dei vari setting clinici dell'infezione da HIV in cui può trovare un utilizzo importante una HAART che riesca ad equilibrare le necessità importate dalla clinica e le esigenze dell'individuo.

Il paziente con conta di CD4 compresa tra 350 e 500 cellule/mmc

Il primo caso clinico riguarda un uomo di 35 anni, con fattore di rischio omosessuale, con infezione da HIV di recente diagnosi. La conta dei linfociti CD4 è pari a 480 cellule/mmc e l'HIV-RNA è 88.000 copie/mL. Il test® WT, HLA-B5701* negativo. Il paziente non fuma, beve alcool socialmente, ha un BMI normale, così come nella norma sono glicemia, creatinina e vitamina D3.

Iniziare la terapia o ritardarla?

Secondo le recenti linee guida italiane, l'inizio di una terapia antiretrovirale in un paziente con queste caratteristiche cliniche, virologiche e immunologiche è moderatamente raccomandato [BII] (1). Le motivazioni risiedono nel fatto che ad oggi, non esistono studi prospettici randomizzati, che consentano di stabilire, nell'intervallo tra i 350 e i 500 CD4 cellule/mmc, quale sia il valore soglia al quale l'indicazione al trattamento debba passare da moderata a forte. Tuttavia le più recenti analisi di coorte dimostrano come il ritardo di inizio della terapia fino al limite dei 350 CD4 sia gravato da un preoccupante rischio di progressione della malattia e di mortalità, sia per eventi HIV-correlati che indipendenti dall'infezione.

I dati dello studio NA-ACCORD (2) condotto in USA-Canada, evidenziano come il beneficio derivante dall'inizio precoce di una ART, in termini di riduzione del rischio di mortalità, si mantenga anche nei pazienti con

conte di CD4 maggiori di 500 cellule/mmc al baseline e paradossalmente rendono legittima un'altra domanda: esiste una soglia di CD4 al di sopra della quale non sia giustificato il trattamento?

In linea teorica la risposta più corretta probabilmente è no. Non solo le osservazioni cliniche dimostrano che, comunque, l'infezione non controllata e lo stato di flogosi cronica che ne deriva, costituiscono un insulto permanente per l'organismo e predispongono allo sviluppo di patologie degenerative e neoplastiche (3,4), in modo analogo a quanto si osserva nei pazienti portatori di altre malattie infiammatorie croniche. Ma, anche dal punto di vista del recupero immunologico, tutti gli studi dimostrano che, per quanto precoce possa essere l'inizio di una ART, risulta impossibile ripristinare una competenza ampiamente danneggiata già nelle primissime fasi di malattia e che, anche in termini semplicemente quantitativi, non viene mai colmato, anche dopo anni di terapia efficace, il gap presente al baseline, per tutti gli strati di CD4 (figura 1) (5-7). Un'altra ragione che

DIVERSE RAGIONI SOSTENGONO L'INIZIO PRECOCE DELLA TERAPIA ANTIRETROVIRALE, SIA IN TERMINI DI RIDUZIONE DELLA MORTALITÀ E MORBIDITÀ, CHE DI TRASMISSIONE DELL'INFEZIONE

supporta l'inizio di un trattamento precoce è rappresentata dal fatto che ad oggi, l'abbattimento della replicazione virale, sia a livello individuale che di popolazione, costituisce uno degli interventi più efficaci per contenere la trasmissione dell'infezione (figura 2) (8,9).

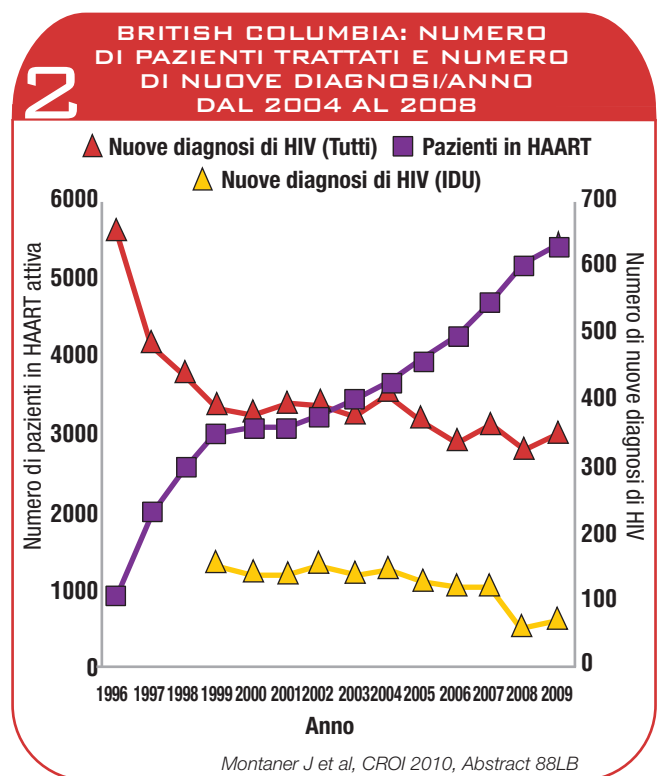
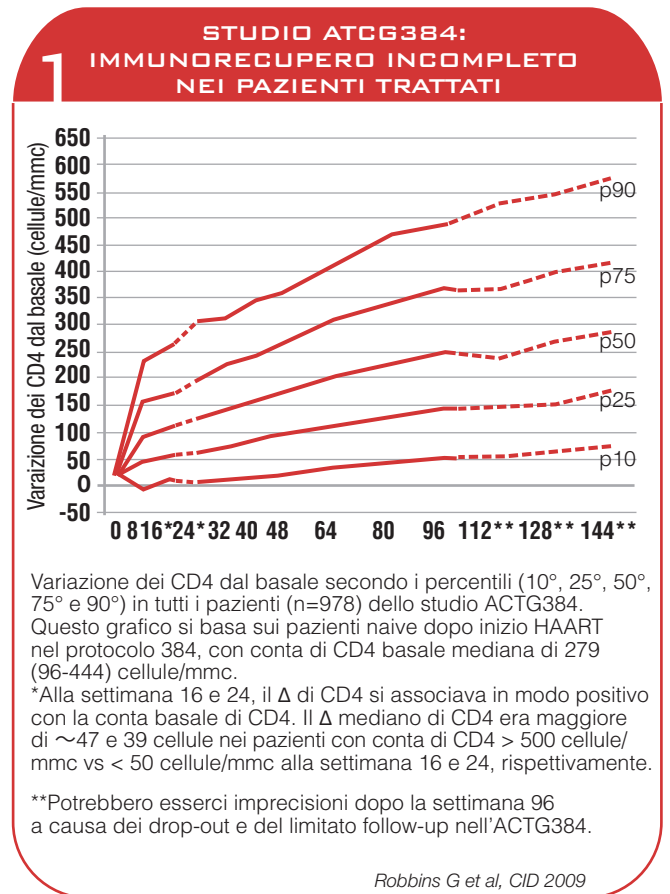
Questo tipo di approccio all'insolubile problema rappresentato dalla scelta del momento ideale per l'inizio di una ART, peraltro supportato da evidenze inconfutabili, si scontra con due realtà altrettanto solide e strettamente connesse tra loro: il giustificato timore delle tossicità e la necessità di mantenere a tempo indefinito un'aderenza assoluta alla terapia. Entrambi gli aspetti non possono prescindere dalla scelta del regime farmacologico.

Quale terapia di combinazione utilizzare?

Il paziente di cui abbiamo presentato le caratteristiche cliniche, non è soggetto ad alcun tipo di restrizione nella scelta della prima linea di terapia: né dall'outcome atteso, né da quello di particolari criticità cliniche che lo esponano all'insorgenza di tossicità. Potrebbe essere considerato anche l'utilizzo di una combinazione con molecole appartenenti alle classi più nuove e non necessariamente nell'ambito delle prime linee raccomandate dalle linee guida. Tuttavia non va dimenticato che, se la tollerabilità nel breve-medio periodo degli attuali regimi consigliati per il paziente naive, è maggiore di quanto non fosse quella delle combinazioni utilizzate in anni precedenti, non sono disponibili dati di safety nel lungo periodo e che soprattutto per le nuove molecole mancano osservazioni adeguate.

In un paziente con queste caratteristiche, virtualmente qualunque combinazione ART raccomandata/consigliata è destinata ad essere efficace sia in senso viro-

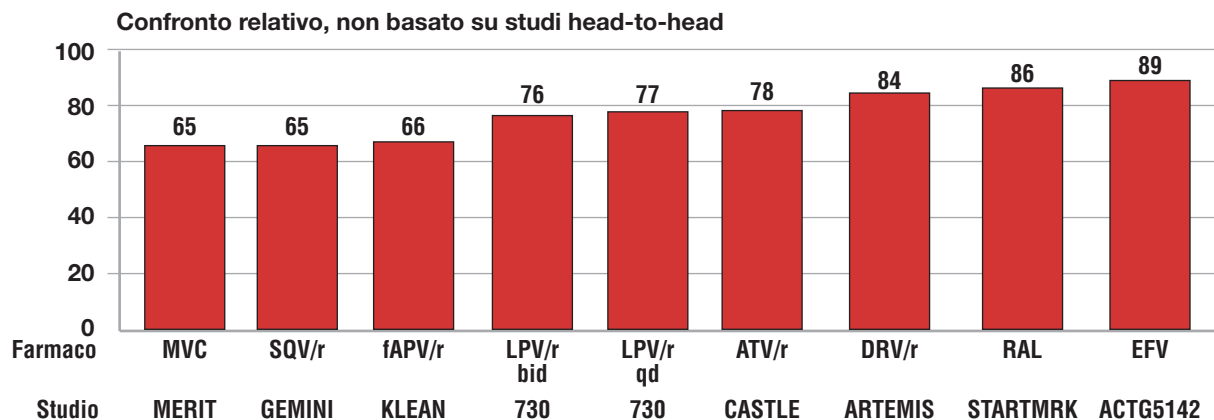
logico che immunologico (figura 3) (10-17)
E' corretto però ricordare che negli studi di confronto



ACCANTO A SAFETY E COMPLIANCE, NELLA SCELTA DELLA TERAPIA INIZIALE VA CONSIDERATA LA POSSIBILITÀ DI GARANTIRE LA RISPOSTA VIRO-IMMUNOLOGICA NEL LUNGO TERMINE

3

PERCENTUALI DI RISPOSTA AI FARMACI ANTIRETROVIRALI NEI PAZIENTI NAIVE



Heera J, et al. 15th CROI, Boston 2008, #40LB; Walmsley et al. 11th EACS, Madrid 2007, #PS1/4; Eron J, et al. Lancet 2006; Gathe J et al. 15th CROI, Boston 2008, #775; Molina J-M, et al. Lancet 2008; Ortiz R, et al. AIDS 2008;22:1389; Lennox J et al. 48th ICAAC, 2008, #H-896/89; Riddler S et al. N Engl J Med. 2008;358:2095

diretto del terzo farmaco - quello che in larga misura caratterizza la potenza della combinazione - efavirenz è l'unica molecola che abbia mostrato superiorità rispetto a lopinavir (farmaco di riferimento negli studi registrati di tutti i nuovi PI) ed equivalenza rispetto ai nuovi farmaci (raltegravir e maraviroc), per i quali però disponiamo di dati molto limitati sull'impiego clinico nel paziente naivo (rispettivamente con raccomandazione BI e CI nelle linee guida italiane) (1).

Il ruolo dell'aderenza al trattamento

Una delle poche criticità che può condizionare l'efficacia nel lungo periodo, in un paziente con queste caratteristiche, è rappresentata dall'aderenza al trattamento. Il paziente va coinvolto e motivato nella scelta del re-

gime terapeutico, ma il medico non può non considerare le ragioni che portano alla perdita di compliance. Sono ormai numerosi gli studi che indicano la semplicità di assunzione e il basso numero di pillole come i principali determinanti della durata di una terapia (18).

La paziente con conta di CD4 < 350 cellule/mmc e che desidera un figlio

La seconda paziente ha 28 anni, è italiana, ha una conta dei linfociti CD4 di 340 cellule/mmc e livelli di HIV-RNA di 88.000 copie/mL. Al test[®] WT, HLA-B5701* è risultata negativa, non fuma, beve alcool socialmente, ha un BMI normale, presenta glicemia, creatinina e vitamina D3 normali. La paziente ha intenzione di avere un figlio in un prossimo futuro.

Iniziare la HAART? Quando?

In questa paziente l'inizio della terapia antiretrovirale è fortemente raccomandato [AII] (1). La scelta deve necessariamente tenere conto del desiderio di maternità espresso dalla donna anche se, in una paziente in età fertile, l'eventualità di una gravidanza non pianificata andrebbe sempre considerata nel momento di inizio di una ART. Il counseling deve essere puntuale e la paziente deve essere consapevole del rischio di trasmissione materno-fetale dell'infezione in assenza di una terapia efficace.

Probabilmente la prima raccomandazione da fare a questa paziente è comunque quella di rinviare il concepimento ad un momento di maggiore garanzia della

IN UN PAZIENTE CON
CONTA DI CD4 TRA 350
E 500 CELLULE/MMC
L'ADERENZA RAPPRE-
SENTA UNA CRITICITÀ IN
GRADO DI CONDIZIONARE
L'EFFICACIA NEL LUNGO
PERIODO

situazione virologica e immunologica, cioè dopo un periodo adeguato di trattamento efficace.

Per quanto riguarda il momento di inizio del trattamento e l'outcome atteso, non vi sono differenze tra la popolazione maschile e quella femminile [A].

Quale regime scegliere?

Anche in relazione alla scelta del regime farmacologico valgono le stesse raccomandazioni esistenti per la popolazione maschile. Fanno eccezione: nevirapina, che non dovrebbe essere prescritta alle pazienti con CD4>250 cellule/mm³ al baseline, per l'aumentato rischio di epatotossicità ed efavirenz, che non dovrebbe essere somministrato alle donne che programmino una gravidanza a breve termine o che non utilizzino metodi contraccettivi efficaci, per il rischio di teratogenicità nel primo trimestre.

A questo proposito è utile una precisazione, soprattutto per quelle pazienti che scoprono di essere gravide mentre stanno già assumendo una combinazione antiretrovirale che comprenda efavirenz. I dati aggiornati dell'Antiretroviral Pregnancy Registry (APR) (19), che rappresenta la più ampia casistica su antiretrovirali e difetti congeniti, documentano un'incidenza di malformazioni nei nati da madre trattata con EFV nel primo trimestre, sovrapponibile a quella riscontrata in caso di esposizione a farmaci di impiego consolidato in gravidanza come AZT o 3TC/FTC (figura 4).

L'uso dei PI in gravidanza è generalmente sicuro, lopinavir e atazanavir sono caratterizzati dalla minore incidenza di malformazioni alla nascita e lopinavir in particolare, è il PI per il quale è disponibile il maggior numero di informazioni.

Non vi sono dati sufficienti, invece, per quanto riguarda darunavir.

Mancano dati sufficienti anche per raltegravir, anch'esso nel rank di prima scelta per quanto riguarda il terzo farmaco nel paziente naive.

Per quanto riguarda i backbone di prima scelta, esistono alcuni caveat. In merito a tenofovir, vi sono preoccupazioni relative a potenziali effetti sulla formazione dell'osso nel feto e sulla potenziale nefrotossicità in gravidanza, anche se una larga casistica pediatrica milanese non ha indicato un rischio di immaturità/tossicità ossea in bambini esposti a TDF in utero (20). Analogamente, è particolarmente temuta una reazione da ipersensibilità in gravidanza nel caso di impiego di abacavir.

Tuttavia, mentre le linee guida EACS/DHHS (21,22), con l'eccezione di efavirenz, consentono la prosecuzione del regime già in atto al momento del concepimento,

le linee guida italiane consigliano, nella stessa condizione, una rivalutazione del regime farmacologico, esprimendo una preferenza per l'uso di un backbone con AZT/3TC(FTC) - se non controindicato dalla presenza di farmaco-resistenze - in associazione a lopinavir.

Il ruolo del counseling

Nello specifico di questo caso clinico, una volta di più il corretto rapporto medico-paziente è fondamentale nella scelta del regime terapeutico. Se viene accolto dalla paziente il consiglio di pianificare la gravidanza in

SECONDO L'ANTIRETROVIRAL PREGNANCY REGISTRY STATUNITENSE, I DIFETTI ALLA NASCITA NEI NATI DA MADRE TRATTATA CON EFAVIRENZ SONO SOVRAPPONIBILI A QUELLI OTTENUTI CON AZT O 3TC/FTC

4 ANTIRETROVIRAL PREGNANCY REGISTRY: PREVALENZA DI DIFETTI ALLA NASCITA PER ESPOSIZIONE DURANTE IL PRIMO TRIMESTRE AD ARV CON ESPOSIZIONE RIPORTATA > 200

ARV	DIFETTI/ VIVI ALLA NASCITA	PREVALENZA
DDI	16/362	4.4 (2.5-7.1)
NFV	37/1066	3.5 (2.5-4.8)
EFV	13/407	3.2 (1.7-5.4)
FTC	8/252	3.2 (1.4-6.2)
AZT	94/3068	3.1 (2.5-3.7)
ABC	18/578	3.1 (1.9-4.9)
3TC	91/3089	2.9 (2.4-3.6)
D4T	19/696	2.7 (1.7-4.2)
RTV	18/783	2.3 (1.4-3.6)
NVP	18/785	2.3 (1.4-3.6)
TDF	14/606	2.3 (1.3-3.9)
IDV	6/275	2.2 (0.8-4.7)
ATV	5/246	2.0 (0.7-4.7)
LPV	8/420	1.9 (0.8-3.7)

Squires K et al. ICAAC, San Francisco, 2009 H-917

un secondo momento, in una migliore situazione immunologica e soprattutto in assenza di replicazione virale, possono valere le considerazioni fatte nel precedente caso clinico. In accordo con le raccomandazioni delle linee guida, tanto la potenza, quanto la semplicità posologica e l'esteso impiego clinico devono guidare la scelta terapeutica e far optare per un regime con un limitato pill burden, possibilmente in mono-somministrazione giornaliera, riservandosi il passaggio a un regime garantito da maggiore sicurezza nel momento in cui viene programmata la gravidanza. Quando la paziente non accetti di pianificare la gravidanza in un secondo momento, oppure non garantisca l'utilizzo di un metodo di contraccezione efficace, la scelta di un PI come terzo farmaco è sicuramente più prudente.

La paziente con comorbidità cardiovascolare e neurocognitiva

Il terzo caso clinico riguarda una donna, di 60 anni, italiana, con conta dei linfociti CD4 pari a 340/μL e l'HIV-RNA di 88.000 copie/mL. Negativa al Test® WT, HLA-B5701*, presenta difficoltà mnemonica/concentrazione/ansia (HAND...?) e il test NPS mostra un moderato disturbo neurocognitivo.

L'esecuzione del Framingham score indica un rischio a 10 anni di sviluppare cardiopatie pari al 17%, la paziente è ipertesa, presenta livelli di colesterolo HDL di 24 mg/dl, fuma circa 1 pacchetto di sigarette al giorno.

Iniziare subito la terapia?

In questa paziente l'inizio di una terapia antiretrovirale è fortemente raccomandato in considerazione del numero di CD4 inferiore a 350 cellule/mmc [AII] (1). Vi sono, però,

almeno tre condizioni aggiuntive che rafforzano la raccomandazione: l'età superiore a 50 anni [AII]; la presenza di un disturbo neurocognitivo, alla cui genesi potenzialmente contribuisce il mancato controllo dell'infezione a livello del SNC [AII]; un rischio moderato-grave di sviluppare un evento cardiovascolare a 10 anni (Framingham score <10 rischio basso; > 20 rischio elevato).

Cosa utilizzare in prima linea in una paziente a rischio cardiovascolare?

Se, da un lato, la presenza di queste condizioni aggiuntive rafforza la raccomandazione al trattamento, dall'altro impone una maggiore cautela nella sua scelta e rende necessario uno sforzo supplementare nella fase di screening sia in termini diagnostici che di counselling. Per quanto riguarda il rischio di malattia cardiovascolare (figura 5), innanzitutto deve essere fortemente raccomandata l'astensione dal fumo, che in questo caso specifico è probabilmente uno dei principali determinanti del rischio.

Dovrebbe essere meglio documentata l'omeostasi pressoria e definito meglio il rischio mediante indagini strumentali (eco-color-doppler dei tronchi sovra-aortici, test ergometrico, eco-color-doppler cardiaco ed eventualmente, vista la mancanza di una standardizzazione del test, TC coronarica con la determinazione del calcium score). Andrebbe, poi considerata l'opportunità di introdurre un lipid-lowering regimen, basato su statine. In conformità alle indicazioni delle linee guida, e limitandosi alle combinazioni indicate come di prima linea, una prima difficoltà è posta dalla scelta del backbone nucleos(t)idico: in presenza di un Framingham score > 20%, l'impiego di abacavir dovrebbe essere cauto, in ragione della mancanza di dati univoci circa la conse-

5 PUNTEGGIO DI RISCHIO FRAMINGHAM PER LA STIMA DEL RISCHIO CARDIOVASCOLARE A 10 ANNI

■ Età	<input style="width: 50px;" type="text"/>
■ Sesso	<input type="checkbox"/> Donna <input type="checkbox"/> Uomo
■ Colesterolo totale	<input style="width: 50px;" type="text"/>
■ Colesterolo HDL	<input style="width: 50px;" type="text"/>
■ Fumatore	<input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No
■ Pressione sistolica ematica:	<input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No
■ Siete attualmente in terapia con farmaci anti-ipertensivi?	<input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No

National Cholesterol Education Program.
<http://hin.nhlbi.nih.gov/atpiii/calculator.asp>

LA PRESENZA DI COMORBIDITÀ CARDIOVASCOLARE E NEUROCOGNITIVA NEL PAZIENTE HIV RAFFORZA LA RACCOMANDAZIONE ALL'INIZIO PRECOCE DELL'HAART

6

IL CPE (CNS PENETRATION AND EFFECTIVENESS)
SCORE DEI FARMACI ANTIRETROVIRALI

	4	3	2	1
NRTI	Zidovudina	Abacavir Emtricitabina	Didanosina Lamivudina Stavudina	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/Fusione		Maraviroc		Enfuvirtide
Inibitori integrasi		Raltegravir		

Letendre S et al, CROI 2010, Abs 172

guente possibilità di incremento del rischio cardiovascolare.

In merito alla scelta del terzo farmaco, vi sono ragioni sia a favore di un'opzione NNRTI-based che PI-based. Tra gli analoghi non nucleosidici la scelta dovrebbe ricadere su efavirenz, avendo nevirapina un profilo più favorevole per quanto riguarda l'impatto sul metabolismo lipidico, ma essendo maggiormente associata alla comparsa di tossicità epatica nelle donne con CD4 > 250 cellule/mmc. D'altro canto, se nel confronto diretto si è osservata maggiore dislipidemia nei soggetti trattati con efavirenz rispetto a quelli trattati con atazanavir, non possono essere trascurati gli studi clinici (D.A.D) che osservano una maggiore associazione di eventi cardiovascolari nei

pazienti in terapia con PI rispetto a quelli trattati con NNRTI (23).

Restando ai farmaci consigliati come di prima scelta, raltegravir potrebbe essere una buona opzione, ma i dati di safety disponibili sul suo impiego a lungo termine nel paziente naive sono veramente limitati.

La valutazione del disturbo neurocognitivo

Anche per quanto riguarda il disturbo neurocognitivo, è necessario un approfondimento diagnostico preliminare. Andrebbe raccomandata un'analisi del liquor. Nei pazienti non trattati, i livelli liquorali di HIV-1 RNA sono variabili, non necessariamente concordi con quelli plasmatici e tendenzialmente più elevati in quanti presentano disturbi neurologici correlati all'infezione.

Questo dato, al baseline di una ART, in una paziente con questa presentazione clinica, si può rivelare determinante nel follow up. Nei pazienti in terapia cronica, e con viremia soppressa, non vi è una chiara associazione tra replicazione virale intratecale e quadro cognitivo, osservando talora problemi neurocognitivi anche in pazienti con replicazione liquorale assente. Inoltre, mentre nella maggior parte dei casi la soppressione sistemica è associata ad una soppressione liquorale, si può osservare, occasionalmente, una situazione di CSF escape, caratterizzata da replicazione intratecale in presenza di soppressione sistemica, o con livelli di HIV-1 RNA liquorali superiori a quelli plasmatici.

Questi quadri si possono associare a problemi neu-

IL RISCHIO CARDIOVASCOLARE RICHIEDE CAUTELA NELLA SCELTA DEL BACKBONE (PER IL RISCHIO CARDIOVASCOLARE IPOTIZZATO PER ABC) E DEL TERZO FARMACO (ASSOCIAZIONE CON IMA PER I PI)

rologici e a fallimento terapeutico, e sembrano risolversi con l'ottimizzazione della terapia antiretrovirale. Fondamentale anche la diagnostica per immagini. L'atrofia cerebrale è l'alterazione neuroradiologica più comune nell' ADC e può essere apprezzata anche con un esame di tomografia computerizzata (TC). Mentre, data la bassa capacità risolutiva di questa tecnica, la presenza di lesioni della sostanza bianca spesso non viene riconosciuta. La risonanza magnetica (RM) è considerata la tecnica di scelta, in quanto consente di identificare e caratterizzare alterazioni di segnale della sostanza bianca, oltre a valutare il carico lesionale e la distribuzione dell'atrofia cerebrale.

La scelta dei farmaci attivi a livello del SNC

La presentazione clinica di questa paziente, supportata dagli opportuni approfondimenti diagnostici, deve indirizzare la scelta del regime antiretrovirale, con una particolare attenzione al passaggio dei singoli farmaci nel Sistema Nervoso Centrale secondo le più recenti classificazioni (figura 6).

Per quanto riguarda il backbone, anche in considerazione di un'analisi del rischio di tossicità a lungo termine, l'opzione AZT non è consigliata a meno di un'assoluta necessità, imposta ad esempio dal riscontro di replicazione virale particolarmente elevata a livello liquorale oppure da un reperto neuroradiologico indicativo di patologia grave. In ogni caso la scelta di AZT deve essere assolutamente ponderata e attentamente monitorata. La scelta della combina-

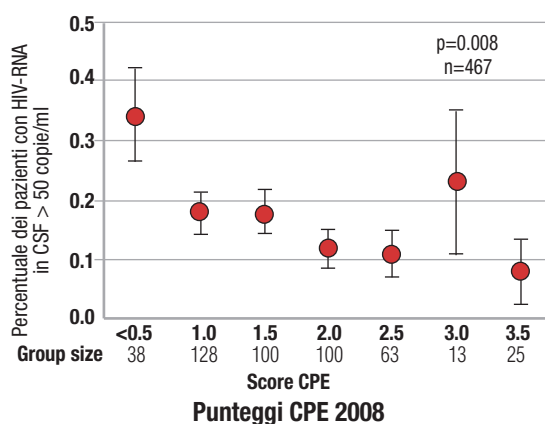
NEL PAZIENTE CON DISTURBI NEUROCOGNITIVI HIV-CORRELATI È IMPORTANTE SCEGLIERE FARMACI CHE GARANTISCA UNA BUONA PENETRAZIONE NEL SNC

zione abacavir/emtricitabina può essere condivisibile, ma non viene raccomandata nelle linee guida per mancanza di dati clinici e la non disponibilità di una FDC. Inoltre, nello specifico caso della paziente, va valutata attentamente in relazione al Framingham score.

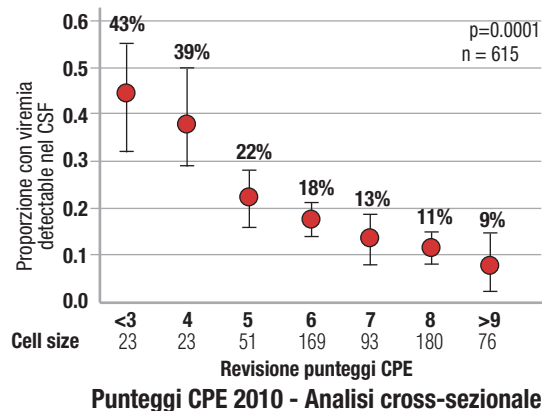
Per quanto riguarda, invece, il terzo farmaco, meglio di tutti sembra comportarsi nevirapina, in termini di penetrazione a livello liquorale, ma resta il caveat per l'aumentata tossicità epatica nelle donne con CD4>250 cellule/mmc al baseline. Sono molte le molecole, tra quelle considerate come di prima scelta dalle linee guida, alle quali è stata riconosciuta una buona capacità di diffusione nel SNC (efavirenz, darunavir, lopinavir, raltegravir), tuttavia per i PI le favorevoli caratteristiche farmacocinetiche devono

7

EFFICACIA E PENETRAZIONE DEI FARMACI ANTIRETROVIRALI: PUNTEGGI 2008 E 2010



Letendre S, et al. Arch Neurol 2009



Letendre S, et al. CROI 2010, Abs 172

LA SCELTA DI UNA FDC
BASATA SU TDF/FTC/EFV
PERMETTE DI OTTENERE
UNA EFFICACE SOPPRES-
SIONE DELLA REPLICAZIO-
NE VIRALE NEL SNC

essere valutate, bilanciando nel lungo periodo, i dati clinici di aumentato rischio di eventi cardiovascolari acuti in particolare considerando il Framingham score della paziente.

Raltegravir è sicuramente favorevole sia dal punto di vista della potenza, della farmacocinetica che della tossicità metabolica, pesano però i limitati dati clinici provenienti dall'impiego nel paziente naive.

La scelta di efavirenz, oltre alla buona diffusione a livello del SNC come singola molecola, offre la possibilità di utilizzare una FDC (TDF/FTC/EFV) che, in aggiunta a tutti i vantaggi ampiamente descritti in termini di efficacia, compattezza e safety, grazie a uno score di 7, secondo l'attuale ranking di penetrazione a livello liquorale, garantisce un'elevata probabilità di soppressione della replicazione virale nel SNC (24) (figura 7).

BIBLIOGRAFIA

- 1) 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_publicazioni_1301_allegato.pdf.
- 2) **Kitahata MM, Gange SJ, Abraham AG, et al.** Effect of early versus deferred antiretroviral therapy for HIV on survival. *NEJM* 2009; 360: 1815-26.
- 3) The Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group . Major Clinical Outcomes in Antiretroviral Therapy (ART)-Naive Participants and in Those Not Receiving ART at Baseline in the SMART Study. *J Infect Dis* 2008;197:1133-1144.
- 4) **Monforte A, Abrams D, Pradier C, et al.** Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D:A:D) Study Group. HIV-induced immunodeficiency and mortality from AIDS-defining and non-AIDS-defining malignancies. *AIDS*, 2008;22:2143-2153.
- 5) **Robbins G, et al.** Incomplete reconstitution of T cell subsets on combination antiretroviral therapy in the AIDS Clinical Trials Group Protocol 384. *Clinical Infectious Diseases*, 2009. 48(3):350-61.(A5007s) (ACTG 384).
- 6) **Funk MJ, et al. for the CASCADE Collaboration.** HAART initiation and clinical outcomes: insights from the CASCADE cohort of HIV-1 seroconverters on 'When to Start'. *Program and abstracts of the XVIII International AIDS Conference. July 18-23, 2010; Vienna, Austria. Abstract THLB201.*
- 7) **Lodwick R, for the Study Group on Death Rates at High CD4 Count in Antiretroviral Naive Patients.** Death rates in HIV-positive antiretroviral-naive patients with CD4 count greater than 350 cells per L in Europe and North America: a pooled cohort observational study. *The Lancet, Volume 376, Issue 9738, Pages 340 - 345, 31 July 2010.*
- 8) **Montaner JS, Lima VD, Barrios R, et al.** Association of highly active antiretroviral therapy coverage, population viral load, and yearly new HIV diagnoses in British Columbia, Canada: a population-based study. *Lancet* 2010;376:532-539.
- 9) **Attia S, Egger M, Müller M, Zwahlen M, Low N.** Sexual transmission of HIV according to viral load and antiretroviral therapy: systematic review and meta-analysis. *AIDS*. 2009;23:1397-1404.
- 10) **Eron J, Yeni P, Gathe J, et al.** The KLEAN study of fosamprenavir ritonavir versus lopinavir-ritonavir, each in combination with abacavir-lamivudine, for initial treatment of HIV infection over 48 weeks: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2006; 368: 476-82.
- 11) **Gathe J, daSilva B, Loutfy M et al.** Study M05-730 primary efficacy results at week 48: phase 3, randomized, open-label study of lopinavir-ritonavir (LPV/r) tablets once-daily (OD) vs. twice-daily (BID), co-administered with tenofovir (TDF) plus emtricitabine (FTC) in antiretroviral naïve (ARV) HIV-1-infected subjects. *15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI). Boston, MA, February 2008 [Abstract 775].*
- 12) **Heera J, Saag M, Iye P, et al.** Virological correlates associated with treatment failure at week 48 in the phase 3 study of maraviroc in treatment-naive patients. *Program and abstracts of the 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 3-6, 2008; Boston, Massachusetts. Abstract 40LB.*
- 13) **Lennox J, DeJesus E, Lazzarin A, et al.** STARTMRK, a phase III study of the safety & efficacy of raltegravir (RAL)-based vs efavirenz (EFV)-based combination therapy in treatment-naive HIV-infected patients. Program and abstracts of the 48th ICAAC/46th IDSA; October 25-28, 2008; Washington, DC. Abstract H-896a.
- 14) **Molina JM, Villanueva J, Echevarria J et al.** Efficacy and safety of boosted once-daily atazanavir and twice-daily lopinavir regimens in treatment-naïve HIV-1-infected subjects. CASTLE: 48-week results. *15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston, MA, February 2008 [Presentation 37].*
- 15) **Ortiz R, DeJesus E, Khanlou H et al.** Efficacy and safety of once-daily darunavir/ritonavir vs. lopinavir-ritonavir in treatment naïve HIV-1 infected patients at week 48. *AIDS* 2008; 22: 1389-1397.

16) **Riddler S, Haubrich R, DiRienzo A et al.** (ACTG Study 5142 Team). Class-sparing regimens for initial treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med* 358: 2095–2106.

17) **Walmsley S, Ruxrungtham K, Slim J et al.** The Gemini Study: saquinavir/r (SQV/r) vs. lopinavir (LPV/r) plus emtricitabine/tenofovir (FTC/TDF) as initial therapy in HIV-1-infected patients. *European AIDS Clinical Society (EACS). Madrid, November 2007 [Abstract PS1/4]*.

18) **Ammassari A, Trotta MP, Marconi P et al.** Relationship between different types of non adherence and virological response in unselected HIV-positive cohort. *J Int AIDS Soc* 2008, 11 (Suppl 1):P166 doi: 10.1186/1758-2652-11-S1-P166.

19) **Squires K et al.** Tenofovir-DF (TDF)-containing antiretroviral (ARV) regimens for treatment of HIV in pregnancy: findings from the Antiretroviral Pregnancy Registry. *49th Interscience Conference on*

Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, abstract H-917, 2009.

20) **Giacomet V et al.** Renal Safety of Highly Active Antiretroviral Therapy Including Tenofovir in Vertically HIV-Infected Youths: a 60-Months Longitudinal Study. *17 CROI 2010, Paper # 870.*

21) European AIDS Clinical Society Guidelines 2008, version 4 <http://www.hivtri.com/eacs/english.pdf>

22) DHHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents, December 2009.

23) **Friis-Møller N, Worm SW.** Can the risk of cardiovascular disease in HIV-infected patients be estimated from conventional risk prediction tools? *Clin Infect Dis.* 2007 Oct 15;45(8):1082-4. *Epub 2007 Sep 12.*

24) **Letendre S, Fitz Simmons S, Ellis RJ et al, for The Charter Group,** Correlates of CSF viral loads in 122 volunteers of the Charter Cohort. *17 CROI 2010, Abs 172.*



Supplemento a ReAd^{files} Anno 12 Numero 1/2011

Direttore Responsabile: F. Tacconi

Direttore Scientifico: M. Moroni

Coordinamento Editoriale: C. Balotta, L. Meroni

Redazione: Anna Invernizzi, Monica Luciani

Direzione, redazione, amministrazione:

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

Stampa: Magicgraph (Busto Arsizio, VA)

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

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

Da consegnarsi unitamente a RCP

Depositato presso Agenzia Italiana del Farmaco in data 13/04/2011

