



Ministero della Salute

COMMISSIONE NAZIONALE PER LA LOTTA CONTRO L'AIDS

“Aggiornamento delle conoscenze sulla terapia dell'infezione da HIV”

Indicazioni Principali per Soggetti Adolescenti o Adulti

PREFAZIONE

La Commissione Nazionale per la lotta contro AIDS (CNA), istituita con D.M. 27 novembre 2006, propone in questa sede un documento dal titolo “Aggiornamento delle conoscenze sulla terapia dell’infezione da HIV – indicazioni principali per soggetti adolescenti o adulti”, che non ha la pretesa di essere esaustivo, ma mira a fornire indicazioni di indirizzo in merito alle conoscenze fino ad ora maturate sulla terapia dell’infezione da HIV.

Questa Commissione riconosce il fatto che “una terapia” contro l’infezione da HIV, oltre che farmacologica, deve contemplare percorsi integrati sanitari multidisciplinari che medici infettivologi, definiti oramai senza indugio per specificità di materia, “terapisti antiretrovirali”, e pazienti, sono chiamati a svolgere sotto l’attenta regia del medico stesso, nell’ottica di garantire il successo terapeutico a lungo termine.

Le conoscenze in merito all’approccio farmacologico e la loro applicabilità non possono dunque prescindere da importanti fattori quali “la comunicazione medico-paziente” (spesso “medici-pazienti” e quindi da promuovere la necessaria circolarità di informazioni generali tra l’equipe medica di riferimento in merito alle specificità del paziente, al suo percorso terapeutico ed al suo stile di vita per garantirne il corretto approccio) e la consulenza di altri specialisti di altre aree terapeutiche, i quali, sotto il coordinamento del medico infettivologo, partecipano al disegno di quel “percorso terapeutico globale” destinato comunque a cambiare, per numerose ragioni, nel corso degli anni.

La sfida è dunque quella di non abbandonare mai il concetto che, se da un lato le conoscenze per l’approccio farmacologico sono necessarie per fissare i cardini del percorso perseguendo l’obiettivo imprescindibile del successo viro-immunologico, dall’altro la personalizzazione e quindi la contestualizzazione del percorso del singolo paziente sono componenti altresì fortemente necessarie al corretto approccio generale.

Si sottolinea inoltre come sia fondamentale, per i medici infettivologi che prescrivono regimi terapeutici antiretrovirali, partecipare ad eventi di formazione nazionali ed internazionali con assiduità, vista la rapida evoluzione della materia. Non da ultimo, anche la necessità di redigere documenti specifici di indirizzo su alcune questioni, come indicato nell’appendice di questo documento.

Questo aggiornamento è stato promosso dal sottogruppo “Assistenza ed integrazione socio-sanitaria” della CNA, coordinato dal Prof. Giampiero Carosi e dal Dr. Simone Marcotullio, e composto dagli altri membri di Commissione: Prof. Franco Baldelli, Prof. Roberto Cauda, Dr. Andrea De Luca, Dr. Nello Martini, Dr.ssa Laura Rancillo (per conto della Consulta delle Associazioni per la lotta contro l’AIDS). Nello specifico, il sottogruppo ha incaricato della redazione il Dr. Andrea De Luca, il Dr. Simone Marcotullio e, contestualmente cooptato, il Dr. Carlo Torti (Clinica di Malattie Infettive degli Spedali Civili di Brescia), ai quali vanno i ringraziamenti della intera CNA. Editor generale: Dr. Simone Marcotullio. Il documento è stato quindi licenziato dalla intera CNA, sentiti i pareri ed i suggerimenti della Consulta delle Associazioni per la lotta contro l’AIDS.

INDICE

| CAPITOLI | PAGINA |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| FORZA DELLE RACCOMANDAZIONI E LIVELLO DELL'EVIDENZA | 4 |
| - FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE | |
| - LIVELLO DI EVIDENZA | |
| L'IMPORTANZA DELLA DIAGNOSTICA | 5 |
| - VIREMIA DEL VIRUS DA IMMUNODEFICENZA UMANA (HIV) | |
| - CARATTERIZZAZIONE VIROLOGICA DI HIV | |
| - TIPIZZAZIONE LINFOCITARIA | |
| - MONITORAGGIO TERAPEUTICO DELLE CONCENTRAZIONI PLASMATICHE DI FARMACI (TDM) | |
| - CAPACITÀ REPLICATIVA VIRALE (TEST DI FITNESS) | |
| ADERENZA DEL PAZIENTE AL TRATTAMENTO | 13 |
| QUANDO INIZIARE LA TERAPIA ANTIRETROVIRALE | 14 |
| - INFEZIONE ACUTA O RECENTE | |
| - INFEZIONE CRONICA SINTOMATICA | |
| - INFEZIONE CRONICA ASINTOMATICA | |
| COME INIZIARE LA TERAPIA ANTIRETROVIRALE | 19 |
| - INDICAZIONI GENERALI | |
| - COMBINAZIONE DI NRTI ("BACKBONE") | |
| - TERZO FARMACO ("ANCHOR") | |
| GESTIONE DEL PRIMO FALLIMENTO | 23 |
| GESTIONE DEI FALLIMENTI SUCCESSIVI | 25 |
| STRATEGIE TERAPEUTICHE ALTERNATIVE | 27 |
| - L'INTERRUZIONE DEL TRATTAMENTO | |
| - INDUZIONE E MANTENIMENTO | |
| - INTENSIFICAZIONE | |
| - REGIMI DI FITNESS E TERAPIA DI MANTENIMENTO | |
| TOSSICITÀ DEI FARMACI ANTIRETROVIRALI | 30 |
| - ALCUNE TOSSICITÀ SPECIFICHE: REAZIONI ALLERGICHE, ACIDOSI LATTICA, EPATOTOSSICITÀ, LIPODISTROFIA, DISLIPIDEMIE, ALTERAZIONI DEL METABOLISMO GLUCIDICO, COMPLICANZE RENALI, ALTERAZIONI DEL TESSUTO OSSEO | |
| BIBLIOGRAFIA DI RIFERIMENTO | 36 |
| APPENDICE: QUESTIONI SPECIFICHE E POPOLAZIONI SPECIALI | 44 |

| | |
|--|--|
| | |
|--|--|

FORZA DELLE RACCOMANDAZIONI E LIVELLO DELL'EVIDENZA [modificato da 1,2]

FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE

| | |
|----------|-----------------------------|
| A | Fortemente raccomandato |
| B | Moderatamente consigliato |
| C | Opzionale o non consigliato |

LIVELLO DI EVIDENZA

| | |
|--------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| LIVELLO I | I dati sono ricavati da almeno uno studio controllato e randomizzato con potenza sufficiente o da metanalisi |
| LIVELLO II | I dati sono ricavati da ricerche non randomizzate |
| LIVELLO III | Raccomandazione basata solo sul consenso degli esperti |

L'IMPORTANZA DELLA DIAGNOSTICA

VIREMIA DEL VIRUS DA IMMUNODEFICENZA UMANA (HIV)

La concentrazione di HIV-RNA nel plasma (viremia o carica virale) si pone come marcatore surrogato e consente di predire il rischio di progressione clinica dell'infezione (marcatore prognostico) [3] e di valutare l'entità della risposta terapeutica (marcatore di efficacia).

L'obiettivo principale della terapia antiretrovirale di combinazione, in tutte le classi di pazienti, consiste nel ridurre la viremia a valori non misurabili con i test ultrasensibili (non rilevabilità, undetectability) per il maggior tempo possibile [AII] [1,4].

La conta del numero di copie di HIV-RNA può essere effettuata con uno dei tre metodi disponibili in commercio: RT (*reverse transcriptase*)-PCR; NASBA (*nucleic acid sequence-based amplification*); b-DNA (*branched DNA amplification*). Si tratta di tre metodi ugualmente affidabili con un limite di sensibilità intorno alle 50 copie/mL. Esiste, tuttavia, una certa variabilità nei valori che si possono ottenere con i tre metodi e, pertanto, è importante che il monitoraggio di ciascun paziente venga eseguito utilizzando possibilmente sempre la stessa metodica. Inoltre, data la variabilità intra-paziente, è importante che il dato di viremia basale (prima dell'inizio della terapia antiretrovirale, cioè su paziente *naive*) venga confermato da una ulteriore determinazione [AII].

Nei pazienti naive in follow-up o sottoposti ad un regime terapeutico stabilizzato, la carica virale dovrebbe essere determinata ogni 3/4 mesi. All'inizio del percorso terapeutico la viremia dovrà essere misurata dopo 4 settimane dall'inizio della terapia per verificare l'efficacia iniziale del trattamento. In tale momento, se la terapia è efficace, si dovrebbe ottenere una riduzione pari ad almeno 1 Log₁₀ rispetto al basale [AII].

Il mancato raggiungimento di valori non rilevabili a 6 mesi oppure un incremento della viremia dopo iniziale soppressione suggeriscono l'opportunità di interventi volti a:

- incrementare l'aderenza del paziente al trattamento [AII];
- valutare le concentrazioni sieriche dei farmaci (biodisponibilità) [BIII] e le eventuali interazioni farmacologiche [AII];
- considerare l'esecuzione di test di resistenza ai farmaci antivirali, raccomandato anche prima dell'esordio della terapia, per indirizzare al meglio il trattamento [AI].

Poiché l'attivazione del sistema immunitario in risposta ad infezioni subentranti o stimolazioni vaccinali può causare l'incremento della viremia, questa non dovrebbe essere misurata in corso di tali eventi o a distanza minore di almeno 4 settimane da essi. Infine, è importante sottolineare come la variabilità biologica e di laboratorio del *test* di viremia corrisponda a circa ± 0.5 Log₁₀, per cui sono da considerarsi significative solo variazioni superiori a tale limite in misurazioni sequenziali [AII].

CARATTERIZZAZIONE VIROLOGICA DELL'HIV

La prevalenza di farmaco-resistenze in pazienti *naive* alla terapia antiretrovirale si attesta in Italia attorno al 10% e risulta essere significativamente più elevata in pazienti con sieroconversione recente [5]. Inoltre, in casi di fallimento virologico alla terapia antiretrovirale, si registra frequentemente l'emergenza di resistenze ai farmaci (sebbene vi siano dimostrazioni di un calo nella prevalenza di resistenze in pazienti pre-trattati).

L'utilizzo del test di resistenza sul quale basare la scelta della terapia di prima linea nei pazienti *naive* può presentare un vantaggio in termini di costo-efficacia laddove, ed è il caso italiano, la prevalenza di resistenze nella popolazione infetta sia superiore a 1% [6]; allo stesso modo, in caso di fallimento virologico, la scelta di successive linee terapeutiche basata sul test di resistenza presenta un vantaggioso rapporto costo-efficacia [7-9].

Per questi motivi, l'impiego dei test di resistenza è attualmente raccomandato sia per la scelta della terapia di prima linea [AII] che per la scelta della terapia alternativa in caso di fallimento virologico [AI].

- In pazienti *naive*, dovrebbe venire sottoposto a test di resistenza il campione più vicino possibile al momento della diagnosi dell'infezione, sia che si tratti di pazienti con infezione acuta o recente, sia che si tratti di pazienti in cui la datazione dell'infezione non è ben definibile. La ripetizione del test di resistenza in pazienti *naive* prima dell'inizio della terapia non è generalmente raccomandato [CIII]. Tuttavia, in pazienti selezionati in cui si riconosca una perpetuazione di comportamenti a rischio, la ripetizione del test di resistenza potrebbe venire considerata, dato il possibile rischio di sovrainfezione con ceppi di HIV farmaco-resistenti [BIII].
- I pazienti *pre-trattati in fallimento virologico* andrebbero sottoposti a test di resistenza in presenza di livelli viremici almeno pari a 500 copie/mL e mentre la terapia è in corso. In caso di sospensione terapeutica, il test di resistenza va eseguito non oltre le 4 settimane dalla interruzione. Infatti, al di sotto delle 500 copie/mL, l'affidabilità dei saggi non è stata adeguatamente validata ed il test di resistenza potrebbe fornire risultati falsi negativi [BII]. Tale rischio è comunque presente anche per valori di viremia >500 copie/mL, qualora la popolazione virale di mutanti resistenti rappresenti meno del 20-30% della popolazione complessiva.

Valutazione ed interpretazione della resistenza ai farmaci antiretrovirali - Essa è effettuata con test genotipici (rilievo di mutazioni genomiche associate a resistenza virale) o test fenotipici (rilievo di significativi incrementi delle concentrazioni di farmaco necessarie per inibire la crescita del virus *in vitro*). L'interpretazione dei risultati dei test di resistenza (sia genotipici che fenotipici) è complessa, specialmente per quanto riguarda i nuovi farmaci. Sebbene siano stati determinati i *cut-off* di resistenza fenotipica associati alla risposta clinica per molti farmaci, tali *cut-off* sono variabili a seconda del test impiegato, a seconda delle caratteristiche dei pazienti studiati ed a seconda della metodologia statistica adottata. Peraltro, anche gli algoritmi interpretativi delle resistenze genotipiche soffrono di importanti limitazioni relative alle caratteristiche dei pazienti studiati e alla metodologia statistica adottata. Metodologie statistiche avanzate sono state applicate per stimare la resistenza fenotipica a partire dalla sequenza genotipica (fenotipo virtuale) o per stimare la risposta virologica, a partire dal rilievo di mutazioni genotipiche e da caratteristiche cliniche selezionate: tali approcci metodologici non sono stati ancora completamente validati.

Considerando le conoscenze, l'esperienza accumulata, la trasferibilità pratica ed i costi, attualmente si preferisce l'impiego dei test genotipici rispetto ai test fenotipici [BII].

Esistono situazioni in cui il reale significato delle mutazioni di resistenza risulta ancora non ben definito. Si tratta delle infezioni da sottotipi non-B di HIV-1 o delle infezioni da HIV-2. La variabilità molecolare riscontrabile nei sottotipi di HIV-1 va dal 10% al 12% del genoma virale, di cui il 5-6% interessa le sequenze degli enzimi trascrittasi inversa e proteasi, comprendendo mutazioni che, nel sottotipo B, si sono dimostrate responsabili di resistenza. Queste differenze possono sia determinare resistenze ai farmaci antiretrovirali che facilitarne l'emergenza. Tuttavia, è stato dimostrato che la risposta virologica in pazienti *naive* sottoposti a HAART (terapia antiretrovirale altamente efficace) non è significativamente differente nei portatori di sottotipi non B rispetto ai portatori di sottotipi B. Per quanto concerne invece l'HIV-2, nel suo genoma si riscontrano costantemente alcuni aminoacidi di cui l'HIV-2 è "portatore naturale", quale, ad esempio, 181I, che determina una resistenza primaria agli inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa, così come altre mutazioni naturali determinano la resistenza naturale nei confronti di enfuvirtide, e probabilmente nei confronti di alcuni inibitori delle proteasi. Per quanto riguarda HIV-2, considerate le difficoltà tecniche nel monitoraggio (assenza di un test standardizzato per la viremia e per il test di resistenza) e nel trattamento, sarebbe raccomandabile che i campioni biologici di tali pazienti afferissero ad alcuni centri assunti come riferimento. E' quindi auspicabile che vengano condotti ulteriori studi su queste aree specifiche.

Come per ogni altro test di laboratorio, anche i risultati dei test di resistenza dovrebbero venire interpretati nel contesto di una prospettiva globale che tenga conto della storia farmacologica del paziente (in particolare, evidenza di mutazioni di resistenza in test precedenti e precedenti fallimenti virologici), dell'opinione di esperti (non solo per quanto attiene al mero aspetto virologico, ma anche per quanto concerne le strategie di terapia antiretrovirale), dell'aderenza del paziente al trattamento e delle caratteristiche farmacocinetiche dei farmaci prescritti [7,10,11] [AI].

In particolare, il rilievo di precedenti fallimenti virologici o di resistenze emerse in precedenti test di resistenza rappresentano indicazioni utili, consentendo di evitare l'impiego di farmaci potenzialmente resistenti, anche in caso di mancato rilievo di resistenze nell'ultimo test per ragioni connesse alla sensibilità della metodica [12] [AII].

Il test di resistenza può essere evitato quando precedenti risultati abbiano indicato una resistenza assoluta a tutte le opzioni terapeutiche disponibili [CIII].

Dati recenti suggeriscono come popolazioni virali minoritarie, non svelate dai test di resistenza oggi disponibili, potrebbero giocare un ruolo nella genesi del fallimento virologico [13]. L'impiego di test di resistenza ultrasensibili è attualmente limitato dalla complessità tecnica di queste metodiche e dalla mancanza di una metodica standardizzata validata [CII]. Sebbene ulteriori studi di validazione dovranno chiarire la potenziale utilità della valutazione delle farmaco-resistenze presenti a livello del DNA provirale, tale analisi appare potenzialmente utile [BII].

Nota su popolazioni speciali - Il test di resistenza è raccomandato in donne gravide che non stiano assumendo terapia antiretrovirale, prima dell'inizio della stessa, così come nelle donne gravide che assumono terapia antiretrovirale, ma in cui si riscontra fallimento virologico. Idealmente, il test genotipico di resistenza andrebbe effettuato in epoca pre-concezionale, in modo tale da permettere la disponibilità dei risultati prima dell'inizio della terapia stessa. In ogni caso, l'esecuzione è comunque essenziale per l'eventuale correzione di terapie che si dimostrino inefficaci, allo scopo di ottenere la soppressione virologica, che si associa ad un ridotto rischio di trasmissione verticale del

virus, tanto più importante in presenza di mutazioni di resistenza che potrebbero essere trasmesse al nascituro, riducendo, conseguentemente, le sue future opzioni farmacologiche.

Farmaci di nuove classi

- in merito alla nuova classe degli antagonisti del co-recettore CCR5, la sensibilità o resistenza è legata innanzi tutto al tropismo della popolazione virale infettante. La popolazione virale con tropismo per il co-recettore CCR5 (tropismo R5) è anche la sola ad essere suscettibile a questa classe di farmaci. Il virus che, invece, utilizza l'altro co-recettore, CXCR4 (tropismo X4), sfugge all'azione degli antagonisti del CCR5. Pertanto, nel definire la presenza di resistenza a questa classe assumono importanza i test che rilevano il tropismo della popolazione virale infettante. La presenza di virus R5-tropico sembra prevalere sia nei pazienti *naive* che nei pre-trattati anche se, nei pazienti sottoposti a terapia antiretrovirale, la prevalenza dei virus puramente R5-tropici si riduce (>80% riscontrato in popolazioni *naive* al 50-59% negli *experienced* – pre-trattati) mentre viene favorita la comparsa di popolazioni miste (18-19% in *naive*, 41-48% in *experienced*) o totalmente X4-tropiche (<1% in *naive*, 0.5-4% in *experienced*) [14-18]. In particolare, la presenza di virus X4-tropico sembra essere associata al riscontro di mutazioni di resistenza ai farmaci delle classi NRTI ed NNRTI, e ad enfuvirtide [19].
- in merito alla nuova classe degli inibitori dell'integrasi, che agiscono attraverso l'inibizione dell'integrazione del DNA provirale nel genoma ospite, è opportuno specificare che il meccanismo d'inibizione che questi farmaci esercitano sull'enzima integrasi dipende strettamente dal loro legame al sito attivo dell'enzima, e sono state identificate nel gene *pol* (il gene che codifica per l'integrasi, nonché per trascrittasi inversa e proteasi) alcune mutazioni del sito di legame in grado di determinare resistenza a questi farmaci, ma che sembrano anche determinare una minor capacità replicativa virale (i dati sono preliminari e riguardano al momento oltre venti codoni).

Infine, è opportuno specificare che anche mutazioni relative a regioni del genoma virale attualmente non indagate con i test disponibili sembrano coinvolte in meccanismi di resistenza. Si tratta di mutazioni delle regioni *gag*, che sembrerebbero determinare resistenza agli IP, o della regione dell'RNAsi-H per gli NRTI. Tuttavia, non vi sono ancora evidenze sufficienti a consentire l'interpretazione della presenza di tali mutazioni, che comunque non sono attualmente indagate nei test di resistenza di impiego clinico.

TIPIZZAZIONE LINFOCITARIA

La quantificazione della conta linfocitaria CD4+ è un marcatore prognostico essenziale. Essa consente di determinare l'indicazione all'inizio della terapia antiretrovirale ed all'inizio o alla sospensione delle profilassi delle infezioni opportunistiche [AI].

Poiché essa risente di una certa variabilità intra-paziente (intorno a valori +/- 30%), la prima determinazione, utile a determinare l'indicazione all'inizio della terapia antiretrovirale, andrebbe ripetuta.

La conta dei CD4+ andrebbe ripetuta dopo 1 mese dall'inizio della terapia antiretrovirale e, successivamente, ogni 3/4 mesi in fase di stabilità. In seguito a sospensione della terapia antiretrovirale, si registra solitamente un rapido incremento della viremia ed un successivo decremento della conta CD4+. Pertanto, qualora la terapia dovesse essere interrotta, è importante ripetere la conta dei CD4+ con una frequenza molto maggiore (ad esempio ogni 1/2 mesi) [AII].

Sono state riportate infezioni opportunistiche occorse a valori di CD4+ più elevati dei livelli usualmente associati a rischio clinico, spesso in presenza di conte percentuali dei CD4+ ridotte. Inoltre, la progressione clinica dell'infezione da HIV è stata associata a basse conte percentuali dei CD4+ anche in pazienti con conte assolute elevate.

Anche per questa ragione, attualmente si ritiene che la conta percentuale dei CD4+ debba essere valutata congiuntamente alla conta assoluta dei CD4+ come marcatore di funzione del sistema immune (indicativamente, una percentuale di CD4+ inferiore al 14% è associata ad un incremento del rischio di infezioni opportunistiche come una conta inferiore a 200 CD4+ cellule/ μ L) [AII].

Può essere presa in considerazione anche la misura di indicatori immunologici aggiuntivi quali i "marcatori di attivazione" (ad esempio i CD38+), che potrebbero ulteriormente informare sulla integrità funzionale del sistema immunitario [CII].

MONITORAGGIO TERAPEUTICO DELLE CONCENTRAZIONI PLASMATICHE DI FARMACI (TDM)

Il monitoraggio terapeutico delle concentrazioni plasmatiche dei farmaci (TDM) rappresenta un utile ausilio per il medico infettivologo al fine di individualizzare la terapia soprattutto con farmaci per i quali sia stata dimostrata una chiara correlazione tra concentrazione ed effetto terapeutico e/o tossico, un margine terapeutico limitato, un'ampia variabilità farmacocinetica inter-individuale, al fine di consentire una maggiore opportunità per il paziente di limitare al minimo il "costo tossico" della terapia antiretrovirale, senza dover pagare un prezzo in termini di riduzione dell'efficacia necessaria a contenere l'infezione da HIV. Poiché nel caso dei farmaci inibitori della proteasi e dei non nucleosidici inibitori della trascrittasi inversa è stata provata una buona correlazione tra concentrazioni intracellulari e plasmatiche, il TDM per questi farmaci viene effettuato a livello plasmatico. I farmaci analoghi nucleosidici/nucleotidici della trascrittasi necessitano invece di un dosaggio intracellulare dei loro metaboliti attivi, ma tale dosaggio è meno disponibile poiché tecnicamente più complesso; l'associazione tra concentrazioni dei farmaci di questa classe ed efficacia clinica è inoltre meno solida. Il dosaggio plasmatico di farmaci delle altre classi è tuttora in corso di validazione.

Come già detto, gli inibitori della proteasi ed i non nucleosidici inibitori della trascrittasi inversa di HIV rappresentano le due classi di farmaci antiretrovirali che possono maggiormente beneficiare dell'applicazione del TDM, dal momento che molti di questi farmaci non soltanto sono substrati degli isoenzimi microsomiali epatici del citocromo P450 e/o della glicoproteina P170 (o Pgp), ma possono agire anche come modulatori della loro attività. L'obiettivo del TDM dovrebbe essere quello di riuscire a garantire concentrazioni plasmatiche che si mantengano sempre al di sopra dei valori minimi ritenuti utili per l'inibizione della replicazione virale, ovvero consentire un adeguato quoziente inibitorio (Inibitory Quotient, IQ = rapporto tra concentrazioni plasmatiche di valle, C_{min} , del farmaco e sensibilità fenotipica o genotipica del virus del paziente). Tale IQ può essere misurato attraverso diverse formule, ma manca tuttora di standardizzazione adeguata.

Il ricorso routinario al TDM nella terapia antiretrovirale non è tuttavia al momento raccomandato soprattutto in considerazione della insufficiente presenza di studi di outcome prospettici randomizzati e controllati su larga scala [CII], nonché della mancanza di una standardizzazione della metodologia. Tuttavia, in ambito clinico si riconoscono situazioni, di seguito indicate, nelle quali il ricorso a questo test può risultare utile.

Casi in cui il TDM può risultare utile: si tratta, in generale, di casi in cui risulta difficile prevedere la concentrazione plasmatica del farmaco, ad esempio in ambito pediatrico, in gravidanza, in caso di malassorbimento, in caso di interazioni farmacologiche, in pazienti con insufficienza epatica rilevante, in caso di tossicità, nella scelta di terapie di salvataggio effettuata integrando le informazioni provenienti dal test genotipico di resistenza con quelle del TDM. Si potrebbe considerare l'utilizzo del TDM anche in casi di fallimento virologico nell'eventualità si ritenga di dover utilizzare farmaci a dosaggi non registrati [BII].

Tali dosaggi devono essere eseguiti presso laboratori di riferimento con esperienza acquisita nel campo e che siano sottoposti a certificazione di qualità [AII]. Per una corretta interpretazione dei risultati nella pratica clinica è inoltre indispensabile il riferimento all'orario esatto dell'esecuzione del prelievo ematico e dell'ultima assunzione del farmaco interessato dal dosaggio da parte del paziente.

Nota su popolazioni speciali - In donne gravide, l'utilizzo del TDM può rivelarsi particolarmente utile, soprattutto nel terzo trimestre, periodo in cui alcuni farmaci possono essere interessati da ridotti livelli plasmatici che possono scendere al di sotto della concentrazione efficace. È il caso, ad esempio, di alcuni inibitori della proteasi per i quali sono state dimostrate alterazioni delle concentrazioni plasmatiche nell'ultimo trimestre di gravidanza, che potrebbero rendere necessario un aggiustamento posologico (ad es. lopinavir/r). Per quanto riguarda i farmaci antiretrovirali il cui uso è approvato in gravidanza, ossia zidovudina, stavudina, lamivudina, didanosina, abacavir, nevirapina, saquinavir/r e atazanavir/r, essi presentano profili di farmacocinetica sovrapponibili a quelli riscontrati al di fuori della gravidanza, mentre non vi sono dati sufficienti sulla farmacocinetica di emtricitabina, tenofovir, fosamprenavir, darunavir, tipranavir nonché enfuvirtide.

E' opportuno specificare che attualmente non vi sono indicazioni su quali siano le concentrazioni minime attive per gli inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa, in quanto queste molecole vengono metabolizzate a farmaco attivo solo all'interno delle cellule. Indicazioni più precise, ma comunque puramente indicative, si hanno invece per gli inibitori della proteasi e per gli analoghi non nucleosidici inibitori della trascrittasi. Per i pazienti *naive*, i livelli minimi *target* di concentrazioni di valle (Cmin) suggeriti sono i seguenti: atazanavir 0.15 mg/L; fosamprenavir 0,40 mg/L; indinavir 0.10 mg/L; lopinavir/r: 1.0 mg/L; nelfinavir: 0.80 mg/L; ritonavir 2.1 mg/L; saquinavir 0.10 mg/L; tipranavir 20.5 mg/L; efavirenz 1.0 mg/L; nevirapina: 3.0 mg/L. Solo per indinavir ed efavirenz sono stati proposti i livelli di tossicità (10.0 mg/L e 4.0 mg/L, rispettivamente) [20,21]. Il principale limite di tali valori pubblicati sta nel fatto che le concentrazioni di indinavir, saquinavir, atazanavir e fosamprenavir si riferiscono ai pazienti che assumono tali farmaci senza il potenziamento con ritonavir. Nella pratica clinica, dove spesso non si riesce ad ottenere un dosaggio al tempo esatto della Cmin, può essere utile ricorrere all'ausilio di curve di riferimento modellate sui dati di popolazione per verificare la posizione nella curva concentrazione/tempo, del dosaggio effettuato [22].

CAPACITÀ REPLICATIVA VIRALE (TEST DI FITNESS)

L'emergenza di mutazioni di resistenza di HIV ai farmaci antiretrovirali conduce solitamente ad un significativo decremento della capacità replicativa di HIV. Tale fenomeno giustifica il riscontro di conte CD4+ costanti o in lieve decremento nonostante il fallimento virologico. Specifiche mutazioni o *pattern* mutazionali sono stati maggiormente associati a tali andamenti viro-immunologici "discordanti".

L'impiego dei test di fitness non è stato tuttavia validato e non è al momento raccomandabile per l'impiego nella pratica clinica [CIII].

Le metodiche per la misurazione della capacità replicativa virale presentano una significativa variabilità tra loro, dovuta a quattro principali fattori:

- i diversi test possono essere effettuati sulla stessa coltura cellulare (test competitivo) o su colture separate (test in parallelo). I test competitivi riducono il rischio di artefatti poiché le condizioni della coltura non variano e risultano più sensibili nell'evidenziare differenze relativamente modeste tra i due isolati di virus confrontati. Tali test, tuttavia, risultano limitati da una notevole laboriosità dell'allestimento, anche se vi sono studi che hanno utilizzato tecniche più rapide per la misurazione delle due popolazioni virali nella coltura, con buoni risultati;
- alcuni test utilizzano direttamente il virus isolato dal paziente, mentre altri confrontano il virus di riferimento con un virus chimera, ottenuto combinando un segmento amplificato del genoma virale dell'isolato clinico con una sequenza *backbone* neutrale, ovvero identica a quella del virus di riferimento;
- alcune metodiche misurano la replicazione virale durante un singolo ciclo di replicazione, mentre altre utilizzano cicli multipli. I test che utilizzano singoli cicli replicativi per misurare la replicazione virale potrebbero perdere sensibilità, non potendo cogliere quindi tutte le fasi del ciclo replicativo come invece avviene in test multipli, anche se i risultati ottenuti con questi sistemi hanno dimostrato una buona correlazione con le misurazioni *in vivo* (carica virale);
- per quantificare il virus possono essere utilizzate misure dirette (di un gene o di un prodotto specifico di un gene) oppure misure indirette, ottenute mediante l'introduzione di un gene "*reporter*" inserito al posto di un gene non essenziale.

In definitiva non vi è ancora consenso su quale sia la metodica di riferimento, anche se i test competitivi sono attualmente ritenuti il *gold-standard*.

Piuttosto che una diretta trasferibilità clinica, l'impiego dei test di replicazione virale potrebbe trovare un ambito elettivo in studi intesi a valutare i possibili correlati virologici dell'*outcome* viro-immunologico e clinico associato alla presenza di specifiche mutazioni genetiche di HIV.

ADERENZA DEL PAZIENTE AL TRATTAMENTO

Il grado di aderenza del paziente è direttamente correlato con il successo viro-immunologico e clinico del trattamento antiretrovirale [23,24] [AII].

Studi prospettici randomizzati hanno dimostrato l'efficacia di interventi specifici (*counselling*) nell'incrementare l'aderenza del paziente alla terapia antiretrovirale [AI] [25,26]. La semplicità posologica del regime farmacologico contribuisce a incrementare il livello di aderenza del paziente al trattamento [AII]. Tuttavia, l'intervento volto a incrementare l'aderenza dovrà essere caratteristicamente "multidimensionale" e, anche pazienti che assumono terapie estremamente semplificate, dovranno venire supportati da interventi di *counselling* [AII] [27].

E' bene raccomandare al paziente, nel momento di inizio di un qualunque regime terapeutico, che l'aderenza è la capacità di assumere i farmaci secondo le prescrizioni, ossia all'ora giusta e rispettando le eventuali restrizioni alimentari. E' dunque importante sincerarsi della routine quotidiana del paziente e del suo contesto ambientale e di vita in modo che le prescrizioni, che a volte possono essere difficili e complesse, possano essere seguite adeguatamente. Sarà dunque importante attivare tutti i canali comunicativi necessari affinché questa importante premessa sia non solamente compresa, ma anche reiterata periodicamente, affrontando le possibili stanchezze e le difficoltà suscitate dagli effetti collaterali e dalle necessarie variazioni dei regimi terapeutici, per garantire il successo della terapia antiretrovirale. A questo fine, occorre fornire raccomandazioni semplici e puntuali, nonché concordare con il paziente l'attivazione delle possibili risorse di contesto familiari e amicali, assicurabili dai servizi o presenti nell'associazionismo locale.

Alcune note:

Esistono co-formulazioni o associazioni di farmaci antiretrovirali tali per cui l'aderenza al regime terapeutico è, in linea di principio, favorita.

- Tra gli analoghi nucleosidi(tidici), inibitori della trascrittasi inversa di HIV (NRTI), esistono associazioni in uniche compresse di abacavir + lamivudina, zidovudina + lamivudina, tenofovir + emtricitabina. Presente anche l'associazione di tre NRTI zidovudina + lamivudina + abacavir.
- Tra gli inibitori della proteasi potenziati da ritonavir (IP/r), l'unica co-formulazione esistente è quella che contempla in un'unica compressa l'associazione delle molecole lopinavir/ritonavir. La nuova co-formulazione in compresse presenta vantaggi di flessibilità rispetto alla precedente formulazione che associava le stesse molecole in capsule molli, in quanto l'assunzione del farmaco è ora possibile senza restrizioni alimentari e senza la necessità di refrigerazione.
- Sarà presto presente in commercio l'associazione inter-classe in unica compressa degli NRTI tenofovir + emtricitabina e dell'inibitore non nucleosidico della trascrittasi inversa (NNRTI) efavirenz, alla posologia di una compressa una volta al dì.

I regimi a mono-somministrazione giornaliera sono spesso richiesti dai pazienti perché meno invasivi della routine quotidiana della persona con HIV/AIDS in terapia. E' tuttavia necessario sottolineare come la prescrizione di questi regimi non debba avvenire in modo indiscriminato. La prescrizione va senz'altro attuata tenendo conto della storia terapeutica del paziente, dei dati di efficacia, di tollerabilità e della necessaria aderenza a questi regimi.

QUANDO INIZIARE LA TERAPIA ANTIRETROVIRALE

INFEZIONE ACUTA O RECENTE

L'infezione acuta da HIV rappresenta una condizione clinica piuttosto sfuggente: l'aspecificità dei sintomi, che si manifestano mediamente a circa 15 giorni dal contagio e che condividono diversi aspetti e caratteristiche delle comuni virosi, raramente conduce il paziente all'attenzione medica ed è quindi in grado di ingenerare il sospetto clinico. Estremamente variabili risultano anche la durata e l'entità del quadro clinico: alla cosiddetta *sindrome retrovirale acuta* vengono infatti ascritti quadri clinici variabili da molto sfumati a condizioni piuttosto severe necessitanti il ricovero ospedaliero (vedi Tabella 1). In questo secondo caso, è pressoché costante il riscontro di valori di viremia plasmatica estremamente elevati: inoltre è stato osservato che una sintomatologia grave e protratta correla con una rapida progressione di malattia [28].

Alla luce di tali evidenze è stato suggerito che il trattamento tempestivo dell'infezione primaria possa offrire potenziali vantaggi nel controllo a lungo termine della progressione dell'infezione. Se l'immediato beneficio clinico ottenuto, mediante l'introduzione precoce di un trattamento antiretrovirale, associato ad un drammatico rapido miglioramento dei parametri immuno-virologici, ha per diversi anni gettato ottimismo sulla strategia del trattamento precoce in corso di infezione da HIV, una recente revisione di ben 33 studi clinici realizzati negli ultimi anni su pazienti noti per infezione acuta da HIV [29] ha messo in discussione la reale utilità a lungo termine del trattamento precoce, sollevando parallelamente allarme per il rischio di riscontro di tossicità e di selezione di resistenze farmacologiche. Un recente studio con un controllo storico ha dimostrato un beneficio molto limitato da un punto di vista virologico di un trattamento delle infezioni acute interrotto dopo 2.5 anni [30]. Dati recentemente comunicati non sembrerebbero indicare per il trattamento precoce un'evidente beneficio clinico o immunologico nel lungo termine [31,32], anche se i risultati restano almeno in parte discordanti [33], a causa del fatto che derivano da studi osservazionali che impiegano gruppi di controllo non omogenei. Sono pertanto auspicabili studi randomizzati, pur difficoltosi per natura intrinseca al problema.

Per orientarsi, è opportuno prendere in considerazione le seguenti situazioni (vedi Tabella 2a):

- *Periodo che intercorre tra il contagio e la comparsa degli anticorpi specifici (sieroconversione)*
 - In questa condizione sembra essere vantaggioso, almeno dal punto di vista patogenetico, iniziare immediatamente la terapia allo scopo di prevenire i danni precoci arrecati dall'infezione al sistema immunitario (in particolare di preservare la risposta CD4+ e CD8+ HIV-specifica), pur non essendo dimostrati i reali vantaggi sui parametri immuno-virologici a lungo termine [BIII].
- *Infezione acuta sintomatica* - L'introduzione precoce della terapia ha l'indiscusso vantaggio di attenuare l'espressione sintomatologica e, aspetto fondamentale, limitare la diffusione dell'infezione in una fase in cui alte viremie la rendono particolarmente contagiosa. *Valgono per il resto le considerazioni sopra menzionate* [BIII].
- *Riscontro di sieroconversione recente in soggetto asintomatico* - In questo caso l'indicazione all'inizio della terapia rientra nei criteri previsti per l'infezione cronica stabilizzata: *introdurre una terapia in questa fase, se non richiesto dalle condizioni cliniche ed immuno-virologiche, non sembra infatti arrecare benefici additivi* [CII].

I criteri da seguire per la scelta della terapia antiretrovirale da adottare non differiscono da quelli previsti per l'infezione cronica, una volta iniziato il trattamento, valgono le stesse modalità di gestione, con opportune specifiche:

- la terapia deve essere basata su una triplice associazione (1IP/r + 2NRTI oppure 1 NNRTI + 2NRTI), con l'obiettivo di giungere alla rapida soppressione massimale della replicazione virale, fino a "negativizzare" la viremia (HIV-1 RNA <50 copie/mL);
- il crescente riscontro di genotipi mutati nell'infezione acuta suggerisce l'opportunità dell'utilizzo di test di genotipico di resistenza (vedi sezione specifica) e pertanto di iniziare una terapia antiretrovirale di prima linea e procedere, eventualmente, ad una correzione dello schema, una volta disponibile il risultato;
- informare la persona coinvolta della non univocità delle raccomandazioni in tema di trattamento antiretrovirale durante l'infezione acuta, vigilare e supportare la perfetta aderenza al regime terapeutico;
- favorire l'inserimento dei pazienti in studi clinici specifici, al fine di raggiungere in tempi più brevi possibili, un consenso in materia ed offrire al paziente stesso in trattamento prospettive a breve termine e scadenze, evitando al tempo stesso di abbassare la vigilanza clinica su pazienti per i quali si è optato per non intraprendere il trattamento;
- proporre ai pazienti che abbiano già intrapreso un trattamento antiretrovirale durante l'infezione primaria da HIV, in un contesto non legato a studio clinico controllato, una eventuale sospensione terapeutica, una volta ottenuti e consolidati il controllo della replicazione virale (HIV-1 RNA <50 copie/mL) ed una buona ripresa immunologica (CD4 > 500-700 cellule/ μ L), con l'obiettivo di reintrodurre la terapia antiretrovirale sulla base dei criteri indicati nei casi di infezione cronica. In questo caso, è importante rinforzare ulteriormente un'azione specifica di comunicazione affinché il paziente si attenga alle comuni norme di protezione verso terzi, dato l'incremento della carica virale a seguito della sospensione ed il conseguente aumento dell'infettività.

Tabella 1 - Frequenza dei sintomi e quadri clinico-laboratoristici associati ad infezione acuta da HIV.

| SEGNI E SINTOMI | FREQUENZA (%) |
|-----------------------------|----------------------|
| Febbre | >80-90 |
| Astenia | >70-80 |
| Rash | >40-80 |
| Cefalea | 30-70 |
| Linfoadenopatia | 40-70 |
| Faringodinia | 50-70 |
| Mialgia/Artralgia | 50-70 |
| Nausea, vomito o diarrea | 30-60 |
| Sudorazioni notturne | 50 |
| Meningite asettica | 20 |
| Ulcere del cavo orale | 10-20 |
| Ulcere genitali | 5-15 |
| ESAMI DI LABORATORIO | FREQUENZA (%) |
| Trombocitopenia | 45 |
| Leucopenia | 40 |
| Incremento enzimi epatici | 20 |

INFEZIONE CRONICA SINTOMATICA

I pazienti con AIDS conclamato (classificazione CDC '93, gruppo C) [AI] o patologie minori HIV correlate (classificazione CDC '93, gruppo B) [BIII] devono essere sottoposti a trattamento indipendentemente dai livelli di CD4+ e viremia (Tabella 2b).

Il termine “sintomatico” può in qualche occasione prestarsi ad interpretazioni diverse. La trombocitopenia potrebbe essere causata anche da altri fattori (ad esempio cirrosi epatica) e non essere segno inequivocabile di progressione dell'infezione cronica. Anche la tubercolosi polmonare può presentarsi in pazienti con lieve o nessuna immunodeficienza ($CD4 > 350$ cellule/ μ L) ed, in tal caso, appare giustificato procrastinare l'inizio del trattamento antiretrovirale fino al termine del trattamento antitubercolare anche al fine di evitare possibili interazioni farmacologiche tra i due regimi terapeutici (come indicato nella sessione “popolazioni speciali”). D'altra parte, alcune patologie, che non rientrano tra le classiche riportate, possono consigliare di iniziare la terapia antiretrovirale anche con livelli di linfociti CD4+ al di sopra dei limiti abituali (esempio: il morbo di Hodgkin).

Il momento in cui iniziare la terapia antiretrovirale deve essere “ragionato” nei pazienti con un'infezione opportunistica maggiore oppure una neoplasia HIV-correlata in atto. Due elementi devono essere presi in considerazione nel bilanciare vantaggi e svantaggi di un inizio immediato o lievemente differito della terapia in questi pazienti:

- il rischio elevato di progressione della malattia verso altri eventi clinici AIDS-correlati e di peggiore risposta clinica della malattia in atto in assenza di terapia antiretrovirale;
- il rischio di “tossicità di sommazione”, le interazioni farmacologiche, l'elevato carico di compresse ed il rischio di sindrome da immunoricostruzione (IRIS), associati all'inizio della terapia antiretrovirale.

Tali fattori presentano pesi diversi in situazioni differenti. Nel caso di alcune patologie, quali il sarcoma di Kaposi, la leucoencefalopatia multifocale progressiva, l'encefalopatia da HIV, i linfomi non-Hodgkin, la *wasting syndrome*, le enteriti da *Cryptosporidium* o da *Microsporidia*, la terapia antiretrovirale va intrapresa immediatamente, poiché rappresenta l'unica terapia della patologia opportunistica o è stata chiaramente associata ad un beneficio in termini di risposta al trattamento della patologia in atto. In altri casi, come la tubercolosi, un inizio molto precoce della terapia antiretrovirale è stato associato ad episodi di IRIS gravi, anche letali. Esistono infine patologie in cui non esiste un elevato rischio di IRIS, nè una chiara dimostrazione di beneficio di un inizio immediato della terapia antiretrovirale (come, ad esempio, ma non esclusivamente, la polmonite da *P.jirovecii*, la neurotoxoplasmosi, la criptococcosi, le malattie da CMV, la candidosi esofagea) in cui può valere una regola di buon senso volta ad iniziare la terapia appena il paziente sia in grado di tollerarla ed abbia intrapreso un trattamento stabile della patologia opportunistica.

Una considerazione ulteriore merita la IRIS, che al momento è stata associata a diverse condizioni e per la quale deve essere intrapreso un trattamento specifico con antinfiammatori steroidei e/o non steroidei, al fine di ridurre l'impatto patologico e rendere possibile la prosecuzione della terapia anti-infezione opportunistica ed antiretrovirale.

INFEZIONE CRONICA ASINTOMATICA

Il bilancio ragionato tra la necessità di prevenire la progressione dell'infezione ed il rischio di effetti collaterali e di resistenze farmacologiche di HIV indotte dal trattamento deve essere la base della decisione di intraprendere un percorso terapeutico. In generale, una tendenza attuale è favorevole ad un inizio più precoce della terapia antiretrovirale rispetto a quanto indicato in precedenti pubblicazioni [34].

Il lungo periodo di osservazione su casistiche ampie evidenzia, infatti, come bassi valori di conta linfocitaria T-CD4+ < 200 cellule/ μ L all'inizio del trattamento rappresentino un chiaro fattore di rischio per il mancato raggiungimento di CD4+ > 500 cellule/ μ L (indice surrogato di ricostituzione immunologia pressoché completa). Inoltre, in pazienti con livelli di CD4 intermedi (> 200-350 cellule/ μ L), anche in presenza di terapia, è stato dimostrato un maggior rischio nel lungo termine di progressione verso patologie HIV-correlate e non HIV-correlate. Da evidenziare, infine, che i nuovi farmaci introdotti negli schemi terapeutici di prima linea hanno dimostrato minore tossicità nel breve e nel medio termine e minore rischio di selezionare farmacoresistenza.

La Tabella 2 riporta le indicazioni per l'inizio della terapia antiretrovirale di seguito discusse.

- *Pazienti con conta CD4+ < 200 cellule/ μ L.* Numerosi studi osservazionali disponibili dimostrano come i soggetti con CD4+ < 200 cellule/ μ L siano gravati da un rischio di progressione verso l'AIDS e di morte particolarmente elevato. Questi pazienti, inoltre, presentano un rischio notevolmente ridotto, ma sempre più elevato rispetto ai pazienti con CD4 superiori, di progressione di malattia dopo aver intrapreso la terapia antiretrovirale. *Pertanto, in questa categoria di pazienti, il trattamento antiretrovirale deve essere iniziato immediatamente, indipendentemente dai livelli di viremia plasmatica ed indipendentemente da altre considerazioni [AI].*
- *Pazienti con conta CD4+ compresa tra 201 e 350 cellule/ μ L.* Nei pazienti asintomatici con conta linfocitaria T-CD4+ compresa tra 201 e 350 è *fortemente consigliato l'inizio della terapia antiretrovirale [AII].* Soltanto in presenza di fattori individuali potenzialmente interferenti con un ottimale esito della terapia ed in assenza di co-infezioni da HBV o HCV, nell'ambito di un intervallo tra i 250 ed i 350 CD4, è possibile dilazionare l'inizio della terapia, con uno stretto monitoraggio immunologico e virologico, nei pazienti con HIV-1 RNA < 30.000 copie/mL, età minore di 45 anni e lento decadimento dei CD4+ [BII] [35]. *Tuttavia, è richiesto di intraprendere tutte quelle comunicazioni specifiche verso il paziente affinché venga compreso il beneficio dell'inizio precoce del trattamento antiretrovirale.*
- *Pazienti con conta CD4+ compresa tra 351 e 500 cellule/ μ L.* In questi pazienti il rischio di progressione clinica nel breve termine è generalmente basso, pertanto il trattamento non è indicato [CII]. Alcuni studi hanno dimostrato un beneficio, nel breve-medio termine, in pazienti che hanno iniziato la terapia antiretrovirale [36, 37]. Alla luce del complesso di tali considerazioni, *appare ragionevole prendere in considerazione l'inizio del percorso farmacologico in pazienti selezionati sulla base della rapidità di progressione dell'infezione (indicativamente HIV-RNA >100.000 copie/mL, decadimento dei CD4 >100 cellule/ μ L per anno) [BII].* Altri fattori che possono concorrere alla scelta di iniziare sono l'età > 50 anni, la presenza di co-infezione da HCV o di co-infezione da HBV (a causa della maggiore rapidità di progressione della malattia epatica) [BII].
- *Pazienti con neoplasie non-HIV correlate, a prescindere dalla conta CD4+.* In questi pazienti l'inizio del trattamento antiretrovirale deve essere considerato, sia per il teorico beneficio derivante dal ripristino dell'immunità cellulo-mediata sul controllo della patologia tumorale, sia per l'ipotizzabile migliore tollerabilità delle poli-chemioterapie in pazienti con buon controllo della replicazione di HIV (come già dimostrato nel campo delle neoplasie ematologiche) [BIII].

Tabella 2 – Indicazioni per iniziare la terapia antiretrovirale in pazienti con infezione da HIV-1.

2a – Paziente con infezione acuta.

| CONDIZIONE | RACCOMANDAZIONE | FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE E LIVELLO DI EVIDENZA |
|-------------------------------------------------|-----------------|---------------------------------------------------|
| Prima della sieroconversione | Considerare | [BIII] |
| Paziente sintomatico | Considerare | [BIII] |
| Sieroconversione recente, soggetto asintomatico | Non trattare | [CII] |

2b – Paziente con infezione cronica (in giallo sono evidenziate le modifiche rispetto alla versione precedente).

| CONDIZIONE CLINICA | CONTA DEI LINFOCITI T CD4+ | RACCOMANDAZIONE | FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE E LIVELLO DI EVIDENZA |
|--------------------------------|----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| Sintomatico (AIDS o sintomi B) | Ogni valore | Trattare | [AI] |
| Neoplasia non HIV-correlata | Ogni valore | Trattare | [BIII] |
| Asintomatico | CD4: \leq 200 cellule/ μ L | Trattare | [AI] |
| Asintomatico | CD4: 201 - 350 cellule/ μ L | Trattare E' possibile dilazionare, se in presenza di fattori individuali potenzialmente interferenti con un ottimale esito della terapia, solo con CD4 > 250 cellule/ μ L, HIV-RNA < 30.000 copie/mL, età < 45 anni, assenza di HBV o HCV e lento decadimento dei CD4+) | [AII] [BII] |
| Asintomatico | CD4: 351 - 500 cellule/ μ L | Generalmente non raccomandato Considerare in una delle seguenti eventualità: HIV-RNA > 100.000 copie/mL o decadimento dei CD4+ > 100 cellule/ μ L per anno o età > 50 anni o co-infezione HBV o HCV) | [CII] [BII] |
| Asintomatico | CD4 > 500 cellule/ μ L | Attualmente non è indicato | [CII] |

COME INIZIARE LA TERAPIA ANTIRETROVIRALE

INDICAZIONI GENERALI

La scelta della terapia antiretrovirale dovrebbe assicurare, in primo luogo, un bilancio favorevole tra efficacia e rischio di tossicità, nel breve-medio e, soprattutto, nel lungo periodo.

Ad oggi, i regimi maggiormente supportati dall'evidenza di risultati di studi clinici sono rappresentati dall'associazione di:

- 2 analoghi nucleosidici/nucleotidico, inibitori della trascrittasi inversa di HIV (NRTI) + 1 inibitore non nucleosidico della trascrittasi inversa (NNRTI) [AI];
- 2 NRTI + 1 inibitore della proteasi potenziato da ritonavir (IP/r) [AI].

Confronti testa a testa tra diversi regimi di prima linea sono stati ultimamente presentati o pubblicati, talvolta anche con dati contraddittori tra loro. Pertanto, la scelta tra le strategie di esordio deve analizzare vantaggi e svantaggi potenziali per il singolo paziente e va calibrata quindi a livello individuale, bilanciando efficacia, tossicità, praticità e scelte del paziente. E' comunque indiscusso l'approccio farmacologico congiunto a tre farmaci. Ne consegue la necessità da parte del "terapista antiretrovirale" di aggiornarsi continuamente sugli studi presentati/pubblicati.

Alcune note:

- Sulla base di una minore efficacia virologica [38], l'impiego di regimi includenti l'associazione di 3 NRTI è attualmente da riservare solamente a casi in cui non sia possibile prescrivere regimi alternativi e da limitare al solo impiego di zidovudina + lamivudina + abacavir [39]. Schemi comprendenti zidovudina + lamivudina + tenofovir hanno mostrato interessanti livelli di efficacia virologica, ma non sono ancora stati adeguatamente valutati in confronto a regimi standard [CI].
- Sebbene attualmente sperimentati, l'impiego dei seguenti regimi non appare supportato da sufficienti dati clinici: i) regimi divergenti completi (NRTI + NNRTI + IP), in quanto non hanno dimostrato maggiore efficacia e si sono rivelati generalmente più tossici rispetto ai regimi standard [40-42]; ii) regimi NRTI-*sparing* (ossia solo IP ovvero IP + NNRTI); iii) regimi contenenti 4 o più farmaci a dosaggio terapeutico; iv) regimi che utilizzano due IP/r in prima linea.

COMBINAZIONE DI NRTI (“BACKBONE”)

Non tutte le possibile combinazioni di 2 NRTI, chiamate di *backbone*, sono state confrontate tra loro in aggiunta ad un terzo farmaco. L’impiego di uno specifico *backbone* di NRTI per cui ancora non si disponga di dati derivanti da studi prospettici randomizzati, in associazione ad un determinato terzo farmaco, è dunque preferibilmente da evitare [CIII]. Inoltre, come precedentemente evidenziato, in ragione di aderenza agli schemi terapeutici, sono da promuovere l’utilizzo di co-formulazioni esistenti, che associano in un’unica compressa più principi attivi: è il caso di abacavir+lamivudina, tenofovir+emtricitabina, zidovudina+lamivudina.

Quattro associazioni di due NRTI sono dunque raccomandate in terapia d’esordio (vedi Tabella 3) [41-46].

Tabella 3 – Come iniziare la terapia antiretrovirale: associazioni di farmaci della classe degli NRTI, “backbone” (in giallo sono evidenziate le modifiche rispetto alla versione precedente).

| COMBINAZIONE | FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE E LIVELLO DI EVIDENZA |
|-----------------------------------------|---------------------------------------------------|
| Abacavir + lamivudina | [AI] |
| Tenofovir + emtricitabina o lamivudina | [AI] |
| Zidovudina + lamivudina | [BI] |
| Didanosina + lamivudina o emtricitabina | [BI] |

L’associazione di NRTI stavudina + lamivudina [CI] non è indicato nella prima linea, è da considerarsi di seconda scelta, da impiegare qualora il paziente presenti controindicazioni o non riesca a tollerare quanto enunciato in Tabella 3.

Alcune note:

- Emtricitabina e lamivudina sono considerate da tutte le linee guida internazionali, per la simile struttura molecolare e per il risvolto clinico, principi attivi “equivalenti”. Non sono dunque mai da associarsi.
- L’impiego di alcune associazioni di NRTI appare controindicato:
 - Zidovudina + stavudina per l’antagonismo esistente tra i due farmaci [CI];
 - Stavudina + didanosina per varie tossicità sinergiche [CI];
 - Tenofovir + didanosina, quando impiegata in associazione a efavirenz [CI] o nevirapina [CII], dato il significativo rischio di fallimento virologico ed immunologico [47-49].
 - Tenofovir + lamivudina, quando impiegata in associazione a nevirapina in mono-somministrazione giornaliera, dato il significativo rischio di fallimento virologico precoce [CI] [50].
- Abacavir e tenofovir sono le molecole meno implicate nello sviluppo di lipodistrofia nei vari fenomeni, in particolare nella componente lipoatrofica.
- I regimi contenenti analoghi timidinici (soprattutto stavudina, ma anche zidovudina) e didanosina sono associati a maggiore incidenza dell’insorgenza della componente lipoatrofica della sindrome lipodistrofica, rispetto a regimi contenenti abacavir o tenofovir [43, 44, 51, 52].
- E’ stato riconosciuto come anche l’impiego di stavudina, oltre che di zidovudina, sia gravato dal rischio di emergenza di mutazioni di resistenza NEM - nucleoside excision mutations [53-55]. Stante la disponibilità attuale di regimi includenti NRTI che non selezionano NEM e ben tollerati, andrà valutata l’opportunità di riservare gli analoghi timidinici (sia stavudina che zidovudina) per l’impiego sequenziale.
- L’impiego in prima linea di abacavir va monitorato con attenzione a causa del rischio di reazioni da iper-sensibilità [AII]. L’esclusione dei soggetti positivi allo screening prospettico per l’HLA-B*5701 consente di ridurre l’occorrenza di reazioni di iper-sensibilità [56]. Questo test, tuttavia, non consente l’abbandono della vigilanza clinica di medici e pazienti.

TERZO FARMACO (“ANCHOR”)

Scelta dell’NNRTI iniziale - Entrambi gli NNRTI attualmente disponibili, efavirenz e nevirapina, sono suggeriti come prima linea di trattamento, pur con diverso grado di raccomandazione e specifiche contro-indicazioni [39, 44, 57, 58] (vedi Tabella 4).

Complessivamente, i dati finora disponibili non appaiono sufficienti ad affermare con sicurezza la superiorità di efavirenz rispetto a nevirapina. In linea generale, dato il rischio di epatotossicità, la prescrizione di nevirapina rispetto ad efavirenz dovrebbe venire individualizzata in considerazione delle specifiche indicazioni e rischi d’impiego. In particolare, nevirapina è sconsigliata in donne con CD4+ > 250 cellule/μL e dovrebbe venire impiegata con cautela in pazienti maschi con CD4 > 400 cellule/μL ed in pazienti con co-infezioni da virus dell’epatite. Per contro, dato il rischio di teratogenicità, l’efavirenz è contro-indicato in gravidanza ed in donne con progetto di gravidanza ed è fortemente sconsigliato in donne in età fertile che non adottino misure adeguate per evitare una gravidanza.

Scelta dell’IP iniziale - I farmaci di prima scelta in questa classe sono lopinavir/ritonavir, fosamprenavir/ritonavir e saquinavir/ritonavir [59-61] (vedi Tabella 4).

Alcune note:

- Nelfinavir ha dimostrato di avere una minore efficacia e barriera genetica e, pertanto, può essere impiegato come prima linea di trattamento in casi particolari (in caso di intolleranza o controindicazioni all’impiego di farmaci di prima scelta come, ad esempio, epatopatia avanzata, interazioni farmacologiche) [CI]. *Tuttavia il farmaco commercializzato al di fuori degli USA e prodotto dalla azienda F. Hoffmann-La Roche Ltd è stato quest’anno ritirato dal commercio per motivi precauzionali (contaminazione di alcuni lotti con sostanza genotossica).*
- Fosamprenavir senza ritonavir ha mostrato efficacia pari o superiore rispetto al nelfinavir in pazienti *naïve*, [62] ma è anch’esso dotato di bassa barriera genetica. Esso può essere impiegato senza il potenziamento di ritonavir nei pazienti con epatopatia avanzata, impiegando il TDM come metodo di monitoraggio e calibrazione del dosaggio farmacologico [CIII].
- Saquinavir senza ritonavir è contro-indicato data la scarsa biodisponibilità.
- Indinavir con ritonavir è generalmente sconsigliato per l’elevata incidenza di tossicità e la presenza di valide alternative.
- L’impiego di atazanavir, con “potenziamento” di ritonavir, pur associato a buona efficacia anche nei pazienti *naïve*, non è ancora stato approvato dalle autorità regolatorie europee per l’utilizzo in esordio di terapia. Contemplato anche il suo utilizzo senza il potenziamento di ritonavir, alla luce dell’eccellente profilo metabolico. Attualmente il farmaco può essere impiegato in pazienti che abbiano già utilizzato un altro IP/r e necessitino di semplificazione o di riduzione delle tossicità specifiche della terapia [AI]. In caso di intolleranza, sempre nello stesso contesto, il farmaco può essere impiegato, adeguandone la posologia, anche in assenza di ritonavir. Tuttavia il farmaco depotenziato presenta un rischio lievemente superiore di fallimento virologico e di sviluppo di resistenze al fallimento [CI].

Tabella 4 - Come iniziare la terapia antiretrovirale: terzo farmaco (“anchor”) da abbinare ai 2 NRTI di backbone nella prima linea terapeutica (in giallo sono evidenziate le modifiche rispetto alla versione precedente).

| FARMACO NNRTI | FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE E LIVELLO DI EVIDENZA |
|-------------------------|---------------------------------------------------|
| Efavirenz | [AI] |
| Nevirapina | [BI] |
| FARMACO IP | FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE E LIVELLO DI EVIDENZA |
| Lopinavir/ritonavir | [AI] |
| Fosamprenavir/ritonavir | [AI] |
| Saquinavir/ritonavir | [BI] |
| Fosamprenavir | [CI] |
| Nelfinavir | [CI] (N.B.: ritirato dal commercio) |
| Atazanavir/ritonavir | [AI] (N.B.: solo in semplificazione) |
| Atazanavir | [CI] (N.B.: solo in semplificazione) |

GESTIONE DEL PRIMO FALLIMENTO

La terapia antiretrovirale dovrebbe essere cambiata in caso di mancata soppressione della viremia di HIV a valori inferiori delle 50 copie di HIV-RNA/mL plasmatiche (undetectability) dopo 24 settimane dall'inizio della stessa o in caso di incremento (rebound), confermato da due determinazioni consecutive al di sopra di tali limiti successivamente al raggiungimento dell'undetectability [AI]. Ad ogni modo, l'utilizzo dei test di resistenza deve essere impiegato per "certificarne" la causa farmacologica.

In funzione della terapia antiretrovirale impiegata in prima linea, si riconoscono le seguenti situazioni cliniche e le conseguenti strategie possibili di *rescue* (vedi Tabella 5):

- *Fallimento di regimi includenti analoghi nucleosidici/nucleotidici + 1 non nucleosidico inibitore della trascrittasi inversa di HIV - La resistenza di HIV agli analoghi non nucleosidici emerge facilmente in caso di soppressione incompleta della replicazione virale. In tal caso, un'unica mutazione di resistenza è in grado di determinare una completa resistenza crociata di classe ai farmaci disponibili. Inoltre, in caso di fallimento virologico a questa combinazione farmacologica, si assiste spesso alla emergenza della mutazione 184V e, con frequenza minore, alla emergenza di mutazioni timidiniche, 74V o 65R a seconda degli analoghi nucleosidici prescritti (analoghi timidinici, abacavir o tenofovir, rispettivamente). Pertanto, in caso di fallimento, dovranno venire consigliati regimi includenti 2 analoghi nucleosidici/nucleotidici scelti sulla base del risultato del test di resistenza + 1 inibitore della proteasi potenziato da ritonavir.*

- *Fallimento di regimi includenti analoghi nucleosidici/nucleotidico inibitori della trascrittasi inversa + inibitori della proteasi di HIV - L'evenienza di fallimenti virologici a regimi includenti inibitori della proteasi non potenziati era frequente. Oggi, grazie all'impiego di IP/r, tale evenienza è divenuta più rara. Gli inibitori della proteasi presentano caratteristiche distintive rispetto alle altre classi farmacologiche in quanto la loro efficacia è fortemente condizionata dai livelli plasmatici. In secondo luogo, l'emergenza di resistenza a tali farmaci richiede l'accumulo progressivo di più mutazioni genetiche (maggiore barriera genetica). In terzo luogo, alcune mutazioni di resistenza riducono la sensibilità farmacologica di HIV specificamente nei confronti del farmaco che le ha selezionate, come la mutazione 30N nei confronti di nelfinavir o la mutazione 50L nei confronti di atazanavir, senza compromettere l'attività delle altre molecole della classe. Infine, nel caso di inibitori della proteasi potenziati da ritonavir, pur in presenza di fallimento virologico, il riscontro di mutazioni note per conferire resistenza agli inibitori della proteasi, così come le mutazioni di resistenza ai farmaci associati, avviene raramente, per ragioni non completamente note anche se almeno in parte associate all'elevata barriera genetica degli IP/r. Per questa serie di ragioni, in caso di fallimento, si potrà optare per regimi includenti 2 analoghi nucleosidici/nucleotidico + 1 nuovo IP/r scelti sulla base del risultato del test di resistenza. Un'altra opzione possibile è rappresentata dall'impiego di regimi includenti 2 analoghi nucleosidici/nucleotidico scelti sulla base del risultato del test di resistenza + 1 inibitore della trascrittasi non nucleosidico. Tale scelta risulta supportata dalle seguenti considerazioni: (i) non esiste resistenza crociata tra inibitori della proteasi e NNRTI; (ii) l'efficacia viro-immunologica potrebbe venire favorita da un certo grado di ipersuscettibilità agli analoghi non nucleosidici prodotta da alcune mutazioni selezionate dagli analoghi timidinici. Tuttavia, poiché i non nucleosidici sono farmaci caratterizzati da una ridotta barriera genetica, è consigliabile che il loro impiego in seconda linea avvenga con un backbone il più possibile attivo.*

- *Fallimento di regimi includenti solo analoghi nucleosidici/nucleotidico inibitori della trascrittasi inversa di HIV* – Come già detto, l’impiego in prima linea di regimi convergenti puri a base di analoghi nucleosidici/nucleotidico inibitori della trascrittasi inversa di HIV non è attualmente consigliato, ed è da riservare solo per quei pazienti che non risultano in grado di tollerare o di assumere regolarmente regimi alternativi. Gli isolati di pazienti che falliscono un trattamento di prima linea includente zidovudina, lamivudina ed abacavir presentano frequentemente la mutazione 184V nel gene della trascrittasi inversa. Nei casi in cui sia stata prescritta una terapia non includente analoghi timidinici (ad esempio: didanosina + lamivudina + tenofovir, peraltro associazione fortemente sconsigliata), è frequente l’emergenza della mutazione 65R, che conferisce una importante resistenza crociata, tuttavia in questi casi l’attività degli analoghi timidinici appare conservata e questi possono essere impiegati in seconda linea. Peraltro, mutanti virali con alcune mutazioni di resistenza alla classe degli analoghi nucleosidici possono presentare una ipersuscettibilità agli NNRTI che ne favoriscono l’efficacia viro-immunologica [63], la quale può venire però compromessa nel più lungo termine dall’emergenza di mutazioni specifiche di resistenza ai non nucleosidici se il *backbone* impiegato è poco attivo e dotato di bassa barriera genetica. Per questo motivo, alcuni clinici preferiscono impiegare, nelle seconde linee di questi pazienti, regimi includenti IP/r, con o senza l’aggiunta di NNRTI. Regimi a 4 farmaci (2 analoghi nucleosidici/nucleotidico + 1 non nucleosidico + 1 inibitore della proteasi potenziato da ritonavir) possono essere gravati da un maggiore rischio di tossicità farmacologica. Pertanto la scelta dovrà essere basata su 1-2 NRTI a seconda dell’attività desunta dal test di resistenza + 1 IP/r a cui andrebbe aggiunto 1 NNRTI se non sono presenti 2 NRTI attivi.

Nota: Il ruolo di lamivudina/emtricitabina in pazienti che presentino un virus con la mutazione M184V al primo fallimento rimane controverso. Mentre infatti tale mutazione crea una marcata perdita di attività dei farmaci *in vitro*, numerosi studi confermano tuttavia una parziale attività antivirale di tali farmaci *in vivo* [64, 65]. La ridotta capacità replicativa del virus con questa mutazione è almeno parzialmente responsabile di tale attività residua, tuttavia uno studio randomizzato, anche se probabilmente non dotato di sufficiente potenza, non ha dimostrato un beneficio virologico dopo l’aggiunta di lamivudina in pazienti che fallivano con questa mutazione [66]. Ulteriori benefici potenziali associati a tale mutazione sono una parziale ri-sensibilizzazione dei virus resistenti a zidovudina, stavudina e tenofovir nonché un più lento sviluppo delle TAMs - *Thymidine Analogue Mutations*.

Tabella 5. Regimi sequenziali in rapporto al tipo di prima linea terapeutica fallita terapeutica (in giallo sono evidenziate le modifiche rispetto alla versione precedente).

| PRIMO REGIME | SECONDO REGIME |
|---------------------|----------------------------|
| 2 NRTI + NNRTI | 2 NRTI* + IP/r |
| 2 NRTI + IP/r | 2 NRTI* + IP/r |
| | 2 NRTI*§ + NNRTI |
| 2 NRTI + IP | 2 NRTI* + IP/r* |
| 3 NRTI | *1 NRTI + 1 IP/r + 1 NNRTI |
| | *2 NRTI + 1IP/r |

* = Scelti sulla base del test di resistenza

§ = Solo in presenza di 2 NRTI completamente attivi

GESTIONE DEI FALLIMENTI SUCCESSIVI

Pazienti con residue opzioni terapeutiche potenzialmente attive - La terapia prescritta successivamente al fallimento della terapia di seconda linea si definisce, talvolta, terapia di “salvataggio”. In tale situazione, ad eccezione dei pazienti che hanno iniziato con regimi convergenti puri a base di analoghi nucleosidici/nucleotidico, si è generalmente in passato registrato un fallimento alle tre classi farmacologiche (analoghi nucleosidici/nucleotidico, inibitori non nucleosidici e inibitori della proteasi). La soppressione della replicazione virale a valori di non rilevanza di HIV-1 RNA (inferiore alle 50 copie/mL) rimane l’obiettivo ottimale, pur ottenibile con difficoltà crescente in misura proporzionale al progressivo esaurimento di opzioni farmacologiche che si realizza in caso di accumulo di mutazioni di farmaco-resistenza conseguente a prolungati o multipli fallimenti. *Per questo preciso motivo, è importante eseguire tempestivamente il test di resistenza [AI] e cambiare la terapia in fallimento, prima che si sia verificata l’emergenza di ulteriori mutazioni di farmaco-resistenza [AII].*

Oltre all’esecuzione del test di resistenza, è importante facilitare e quindi promuovere quanto più possibile la piena aderenza del paziente al trattamento [AII]. Inoltre, può essere consigliabile valutare la concentrazione plasmatica dei farmaci antiretrovirali (inibitori della proteasi e inibitori non nucleosidici inibitori della trascrittasi inversa) per individuare eventuali problemi di assorbimento, interazioni farmacologiche o scarsa aderenza che possano ridurre la biodisponibilità dei farmaci in misura significativa. Il monitoraggio farmacocinetico potrà altresì consentire di adeguare la concentrazione plasmatica degli inibitori della proteasi, elevandola al di sopra del livello necessario ad inibire la replicazione dei ceppi farmaco-resistenti (ottimizzazione del quoziente inibitorio). Pur non esistendo risultati di studi prospettici randomizzati con una potenza statistica tale da dimostrarne il reale beneficio, tale strategia è supportata da osservazioni retrospettive [BII].

La disponibilità di nuovi farmaci rende oggi possibile l’ottenimento della soppressione virale completa in un significativo numero di pazienti [AI]. Gli studi ad oggi condotti con i diversi farmaci sono eterogenei per quanto attiene le caratteristiche d’inclusione della popolazione reclutata (inclusa la precedente esposizione farmacologica), gli end-point analizzati e la durata del follow-up. Pertanto, il confronto tra l’efficacia di farmaci studiati in studi differenti è da considerarsi puramente indicativa. In ogni caso, l’impiego di regimi includenti un potente inibitore della proteasi potenziato (darunavir o tipranavir) in associazione con un farmaco di una nuova classe (segnatamente enfuvirtide, ma anche farmaci di nuove classi ora disponibili in programmi di accesso allargato (EAP) quali inibitori della integrasi ed antagonisti del co-recettore CCR5 nei pazienti con tropismo virale specifico) si è dimostrata una strategia efficace [AI].

- *Tipranavir* è un inibitore della proteasi non peptidico la cui efficacia antivirale è stata dimostrata in due studi di fase III con identico disegno, condotti in diversi continenti (RESIST-1 in America e RESIST-2 in Europa e Australia). Il principale *caveat* è rappresentato dal maggior rischio di tossicità epatica e metabolica rispetto agli altri farmaci della stessa classe.
- *Darunavir* è un inibitore della proteasi recentemente disponibile anche in Italia. Due studi di fase IIb (POWER-1 e POWER-2) ne hanno dimostrato l’efficacia virologica (HIV-RNA <50 copie/ml nel 46% di pazienti del braccio di studio versus 10% nel braccio di controllo) ed il favorevole profilo di tossicità, specialmente per quanto riguarda la tossicità epatica. Regimi di combinazione includenti darunavir ed enfuvirtide in pazienti *naïve* a tale farmaco hanno consentito di ottenere percentuali di negativizzazione virologica pari al 58% dei pazienti. Lo studio di fase III POWER-3 ha ulteriormente avvalorato tali risultati.

Pazienti senza residue opzioni terapeutiche potenzialmente attive - Nei casi in cui non sia possibile costruire un regime farmacologico potenzialmente attivo con i farmaci disponibili, l'obiettivo da perseguire è il mantenimento della carica virale al di sotto delle 10.000 copie/mL e/o 1.5 Log₁₀ al di sotto della viremia basale, poiché questo non si associa ad una perdita dei CD4 [AII] o, come minimo, la riduzione della viremia plasmatica di almeno 0.5 Log₁₀ copie/mL rispetto al basale, poiché tale condizione può consentire un rallentamento della progressione clinica dell'infezione [AII]. E' importante notare come il mantenimento della pressione farmacologica (quand'anche con un unico farmaco quale lamivudina) consenta di rallentare la velocità di perdita dei CD4+ e dilazionare gli eventi clinici, pur in assenza di soppressione viremica completa [AI]. La monoterapia con lamivudina presenta come ulteriore vantaggio l'assenza di selezione di ulteriori mutazioni di resistenza che possono compromettere future opzioni terapeutiche. Sono comunque possibili diversi regimi di mantenimento (vedi capitolo specifico). Per contro, qualora venga sospesa la terapia, si osserva la reversione della popolazione virale al ceppo originario (*wild-type*) con corrispondente incremento della carica virale e rapido decremento dei linfociti CD4+ che aggrava significativamente il rischio di progressione clinica dell'infezione, specialmente in pazienti con pregressi eventi clinici, basso nadir di CD4+ o lento incremento dei CD4+ dopo l'inizio della HAART [AI]. L'impiego della mega-HAART (2 inibitori della proteasi + 2 o 3 analoghi nucleosidici/nucleotidico +/- 1 inibitore non nucleosidico) non è consigliabile per i seguenti motivi: (i) mancata dimostrazione di significativi benefici clinici; (ii) aumentato rischio di tossicità; (iii) difficile aderenza da parte dei pazienti [CII].

La sfida delle nuove classi - Sono attualmente in avanzata fase di sperimentazione nuove classi farmacologiche, tra le quali gli inibitori dell'integrasi e gli antagonisti del co-recettore CCR5 che contribuiranno, inevitabilmente, alla costruzione di regimi terapeutici "di nuova concezione". Gli studi registrativi mostrano dati promettenti nel breve periodo, soprattutto in merito alla potenza e alla conseguente soppressione virologica nonché al recupero immunitario. Ciò che è noto inequivocabilmente fino ad ora è la necessaria presenza di almeno 1-2 molecole attive di "accompagnamento", in modo da poter costruire regimi terapeutici "solidi". Saranno gli studi clinici e le pubblicazioni scientifiche ad indirizzarci sulle modalità migliori di utilizzo, sul corretto posizionamento, sulle tossicità e le potenziali associazioni con questi farmaci.

Nota: i blips viremici - Incrementi transitori della carica virale a livelli contenuti (50-1000 copie/mL) si definiscono "blips"; sebbene frequenti "blips" siano stati associati a un maggior rischio di fallimenti virologici, la maggior parte degli studi non sembrano confermare tale evidenza, suggerendo peraltro come una significativa proporzione di "blips" siano riferibili a una intrinseca variabilità del test di viremia. Peraltro, pur non indicando il cambio di terapia, il riscontro di frequenti "blips" suggerisce l'opportunità di controlli più frequenti della viremia, volti a saggiare e ottimizzare l'aderenza del paziente al trattamento ed anche un controllo della concentrazione plasmatica dei farmaci antiretrovirali per escludere casi di biodisponibilità subottimale [BIII].

Tabella 6 - Gestione dei fallimenti virologici successivi al primo (in giallo sono evidenziate le modifiche rispetto alla versione precedente).

| SITUAZIONE | SCELTA |
|---------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| PRESENZA DI ALMENO 2 FARMACI ATTIVI NELLE 4 CLASSI REGistrate | Cambiare il regime il più rapidamente possibile. Se necessario ed indicato utilizzare inibitore dell'integrasi o antagonista del CCR5; nella combinazione includere farmaci ad alta barriera genetica |
| PRESENZA DI UN SOLO FARMACO ATTIVO NELLE 4 CLASSI REGistrate | Cambiare il regime il più rapidamente possibile ove sia possibile ed indicato utilizzare un inibitore dell'integrasi o un antagonista del CCR5; nella combinazione includere farmaci ad alta barriera genetica |
| NESSUN FARMACO ATTIVO NELLE 4 CLASSI | Regime di fitness (vedi capitolo specifico), senza NNRTI |

STRATEGIE TERAPEUTICHE ALTERNATIVE

L'INTERRUZIONE DEL TRATTAMENTO

Le interruzioni terapeutiche nell'infezione da HIV, inizialmente proposte in ambiti clinici diversi, viene oggi considerata solo nei contesti di *infezione acuta/precoce* (in soggetti che abbiano iniziato il trattamento in una fase iniziale dell'infezione, durante o subito dopo la sierconversione) o nei contesti di *infezione cronica "stabilizzata" con viremia soppressa ed elevate conte dei CD4*.

I precedenti approcci relativi ai pazienti con virus multiresistenti allo scopo di far riemergere una predominanza di ceppi virali sensibili alla terapia ed approcci di interruzioni "strutturate" con intervalli predefiniti allo scopo di realizzare una sorta di "autovaccinazione", sono stati oramai abbandonati a causa del maggiore rischio di progressione di malattia in assenza di benefici nel primo caso e del rischio di insorgenza di resistenze nel secondo. I rimanenti approcci sono oggetto di numerosi studi, alcuni già pubblicati, altri in corso, e permettono di trarre alcune conclusioni:

- *Infezione acuta/precoce* - L'interruzione terapeutica si pone come problema allo scopo di ridurre la tossicità farmacologica. *Essa può essere presa in considerazione (vedi capitolo "Quando iniziare" nell'infezione acuta o recente) [BII].*
- *Infezione cronica "stabilizzata"* - Sostanzialmente accantonata ogni ipotesi di interruzione strutturata, rimane sul tappeto la proposta di ridurre la durata complessiva della terapia, guidando la ripresa terapeutica e le interruzioni sulla base della conta dei CD4+, allo scopo di diminuirne la tossicità a breve e lungo termine e, conseguentemente, i costi. Diversi studi finora condotti pongono, tuttavia, un rilevante problema di sicurezza delle interruzioni terapeutiche a causa di un incremento di eventi clinici HIV-correlati e del potenziale rischio di emergenza di mutazioni del genoma di HIV associate a farmacoresistenza. Questo ultimo effetto indesiderato si è rivelato più frequente in schemi di terapia intermittente, rispetto a protocolli nei quali i farmaci vengono sospesi per un tempo indefinito (ad esempio fino al raggiungimento di valori soglia prestabiliti dei CD4+). Inoltre, la possibilità di ridurre alcuni effetti di tossicità nel lungo termine (quali la lipodistrofia) con le interruzioni CD4-guidate è tutt'ora sub-indice: tuttavia dati recenti sembrerebbero negativi circa tali possibilità [67]. Tra i soggetti con infezione cronica stabilizzata, i potenziali candidati alle interruzioni terapeutiche restano probabilmente quelli che, avendo iniziato il trattamento con valori elevati di CD4 (al di sopra dei livelli attualmente suggeriti per l'inizio della terapia antiretrovirale, ossia di nadir di CD4 pre-terapia attorno alle 400-500 cellule/ μ L e sempre in assenza di eventi AIDS, quali ad esempio, sarcoma di Kaposi), presentano conte di CD4 praticamente normali (al di sopra di 600-700 cellule/ μ L), HIV-RNA plasmatico persistentemente al di sotto delle 50 copie/mL e presentano o un rilevante problema di effetti collaterali o una indisponibilità ad aderire al regime antiretrovirale. *In questi casi lo stretto monitoraggio del paziente da un punto di vista clinico e di laboratorio è fortemente raccomandato [BII].* Altre strategie di interruzioni terapeutiche possono essere valutate esclusivamente nell'ambito di studi sperimentali controllati.

Tabella 7 – Raccomandazione della interruzione terapeutica (in giallo sono evidenziate le modifiche rispetto alla versione precedente).

| INIZIO DELLA TERAPIA | RACCOMANDAZIONE |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| Infezione acuta | Considerare [BII], preferibilmente nell'ambito di protocolli di studio |
| Infezione cronica stabilizzata e CD4 nadir > 400 cellu/ μ L e CD4 ultimi > 600 cell/ μ L, nessun evento B o C | Da valutare, ma solo nell'ambito di studi e con monitoraggio ravvicinato |
| Tutti gli altri casi | Non raccomandata |

INDUZIONE E MANTENIMENTO

La strategia di induzione è stata proposta nell'intento di ottenere più rapidamente la riduzione iniziale della viremia ed il recupero del sistema immunitario, passando poi ad un regime di mantenimento più tollerabile ed in grado di favorire una migliore aderenza da parte dei pazienti in trattamento. Superati i vecchi schemi di induzione-mantenimento, potenziati (a 4 farmaci di 3 classi) o depotenziati, sono attualmente in corso di valutazione schemi terapeutici che prevedano una induzione con regimi "standard" di 2NRTI+IP/r, seguiti, una volta ottenuto un controllo stabile dell'HIV-RNA, da un mantenimento con una monoterapia con farmaco ad alta barriera genetica. Tale approccio è stato maggiormente studiato con il mantenimento in monoterapia di lopinavir/r o atazanavir/r, allo scopo di ridurre le tossicità ascrivibili agli NRTI e risparmiare la classe. Alcuni studi mostrano una discreta tenuta dei regimi contententi solo lopinavir/ritonavir. Tali risultati vanno tuttavia interpretati con cautela e sono da ritenersi preliminari a causa della bassa potenza statistica. *Pertanto, la strategia di induzione-mantenimento non appare al momento generalmente raccomandata [CI], sebbene ulteriori studi potrebbero in futuro avvalorare tale possibilità.*

INTENSIFICAZIONE

Sebbene alcuni studi abbiano dimostrato l'utilità di una strategia di intensificazione per quanto attiene l'obiettivo della soppressione virologica nel breve periodo, *tale strategia è attualmente sconsigliata per il rischio di aggravare il carico posologico, le tossicità e provocare un più rapido esaurimento delle opzioni farmacologiche con ripercussioni negative nel medio-lungo termine [CII].*

REGIMI DI FITNESS E TERAPIA DI MANTENIMENTO

Nei pazienti in fallimento terapeutico che non dispongono di un'alternativa farmacologica in grado di controllare completamente la replicazione virale (obiettivo, comunque, sempre da perseguire ove possibile) o in quei pazienti in cui, per ragioni di tossicità, non vengano giudicate fattibili terapie potenzialmente capaci di far raggiungere l'obiettivo di una soppressione virologica massimale, la prosecuzione di un trattamento di mantenimento è largamente preferibile ad una sospensione terapeutica. Nella selezione di tale regime bisognerà considerare l'impiego di farmaci in grado di mantenere la selezione di un virus a *fitness* ridotta, ma anche il rischio di selezionare ulteriori mutazioni di resistenza che possano compromettere l'efficacia delle nuove opzioni terapeutiche in fase avanzata di sviluppo [BIII].

Non tutte le mutazioni riducono allo stesso modo la *fitness* virale: ad esempio le mutazioni di resistenza agli NNRTI hanno un effetto minimo sulla capacità replicativa virale, mentre le mutazioni di resistenza agli NRTI hanno un'influenza decisamente più consistente. Molto evidente è l'effetto di riduzione della *fitness* della mutazione M184V, selezionata da lamivudina ed emtricitabina. Questo si riflette nella clinica in una carica virale più bassa e in cellule CD4+ più elevate nei pazienti che presentano tale mutazione. Uno studio randomizzato ha dimostrato che, in pazienti con fallimento virologico e con la mutazione M184V, mantenere tale mutazione con la pressione farmacologica della lamivudina in monoterapia si è rivelata di maggiore beneficio clinico e virologico che interrompere la terapia, senza che si selezionassero ulteriori mutazioni di farmacoresistenza [65]. Anche le mutazioni di resistenza alla proteasi, soprattutto le mutazioni maggiori, quali D30N ed I50L, riducono la *fitness* virale. Una minore *fitness* al fallimento si associa

a migliori risposte virologiche ed immunologiche alla terapia di salvataggio: il beneficio sulle risposte immunologiche di una minore *fitness* virale emerge particolarmente nei pazienti che non riescono a raggiungere una soppressione virologica con la terapia di salvataggio [68]. Un beneficio immunologico può essere osservato anche con alcune mutazioni di resistenza ad enfuvirtide [69]. Come già evidenziato, al contrario, la selezione di mutazioni di resistenza agli NNRTI non si associa a riduzioni significative della *fitness* virale. Pertanto un eventuale regime di mantenimento dovrebbe sempre contenere lamivudina o emtricitabina [AI] e non dovrebbe contenere farmaci di tale classe, anche a causa del rischio di selezionare resistenze nei confronti dei farmaci NNRTI di seconda generazione in corso di sviluppo [AII].

TOSSICITÀ DEI FARMACI ANTIRETROVIRALI

Le reazioni avverse ai farmaci costituiscono uno degli aspetti più complessi nella gestione del trattamento antiretrovirale, sia nel breve che nel lungo termine.

In diversi studi è stato riportato che il tasso di interruzione/modificazione dei regimi terapeutici varia dall'8% al 50% e che la tossicità e/o l'intolleranza sono le cause più frequenti. Gli eventi avversi, manifestazioni delle tossicità, possono essere correlati a un singolo farmaco o a un'intera classe di farmaci. In molti casi, la stessa tossicità può essere indotta da più farmaci utilizzati in combinazione per cui il ruolo specifico del singolo farmaco non è sempre ben definibile. Gli effetti collaterali di più comune riscontro sono stati riconosciuti nel corso degli studi registrativi, mentre tossicità severe più rare si sono rese evidenti solo successivamente (ad esempio acidosi lattica, epato-steatosi, astenia neuro-muscolare progressiva ascendente), evidenziando quindi l'importanza di una attenta farmaco-vigilanza anche dopo l'immissione in commercio dei farmaci [AII].

Particolarmente importanti le tossicità a lungo termine per le quali, dopo diversi anni di trattamento antiretrovirale, si sono evidenziate ampie casistiche: lipodistrofia, in tutta la sua complessità ed eterogeneità, per la quale si evidenziano manifestazioni di lipoatrofia e/o lipoipertrofia, ipertensione, resistenza insulinica, intolleranza al glucosio fino al diabete e quadri complessivi di sindrome metabolica. *Il soggetto HIV-positivo in terapia antiretrovirale necessita dunque di un'attenzione particolare per quanto riguarda la prevenzione, la diagnosi ed il monitoraggio di queste componenti, anche allo scopo di prevenire potenziali co-morbidità cardiovascolari* [AII].

Alterazioni ossee (osteopenia, osteoporosi, osteonecrosi) sono state segnalate in associazione con terapia antiretrovirale combinata, anche se una chiara relazione causa-effetto non è stata ancora del tutto stabilita.

Numerosi fattori possono favorire l'emergenza di tossicità farmacologiche: genere (le pazienti di sesso femminile, ad esempio, sembrano maggiormente predisposte al rischio di reazioni allergiche, fino alla sindrome di Steven-Johnson e di epatotossicità dovute a nevirapina o acidosi lattica da analoghi nucleosidici inibitori della trascrittasi inversa, alla componente di lipoaccumulo/lipoipertrofia della sindrome lipodistrofica ed all'interruzione terapeutica per tossicità di qualsiasi genere), co-morbidità (ad esempio, la co-infezione con virus agenti di epatite cronica accentua il rischio di epatotossicità), trattamenti concomitanti (ad esempio, chemioterapie antineoplastiche o trattamenti per infezioni opportunistiche in atto), assetto genetico, ipersensibilità a varie molecole.

Certamente saranno da promuovere tutte quelle strategie diagnostiche e di intervento utili, fin dal basale, a monitorare piuttosto che prevenire le tossicità ed intervenire laddove necessario, compresa la vigilanza clinica. In particolari casi, ad esempio per il trattamento della sindrome metabolica e di alcuni aspetti legati alla lipodistrofia, la promozione di uno stile di vita adeguato (alimentazione, attività fisica) è certamente da promuovere come base necessaria alla prevenzione e al contenimento degli stessi.

ALCUNE TOSSICITÀ SPECIFICHE

Reazioni allergiche - Possono manifestarsi con tutti i farmaci antiretrovirali [70,71], più frequentemente con gli NNRTI. Nella maggioranza dei casi si tratta di eventi di grado lieve-moderato che insorgono nelle prime settimane di terapia. Sono tuttavia descritte reazioni cutanee gravi che impongono un'immediata e permanente sospensione del farmaco.

In particolare:

- l'incidenza di reazioni alla nevirapina viene ridotta iniziando la somministrazione del farmaco a dosi progressivamente crescenti [72]; l'impiego preventivo di steroidi o antistaminici non riduce l'incidenza di tali reazioni.
- l'ipersensibilità ad abacavir richiede una gestione clinica specifica, quando prescritto il farmaco, nelle prime 6-8 settimane di trattamento. Come già detto, l'esclusione dei soggetti positivi allo screening prospettico per l'HLA-B*5701 consente di ridurre l'occorrenza di reazioni di iper-sensibilità [56]. Questo test, tuttavia, non consente l'abbandono della vigilanza clinica di medici e pazienti.
- le reazioni locali nei siti di iniezione dovute all'impiego di enfuvirtide non sono "prevenibili o evitabili". Si richiede pertanto un *counselling* specifico nel momento della prescrizione del farmaco.

Acidosi lattica - Benché molto raro (circa 1 caso/1000 pazienti/anno) è il più grave effetto collaterale da alterata funzione mitocondriale dovuta agli NRTI [73]. Le manifestazioni cliniche, contrassegnate da sintomi addominali, dolori muscolari, nausea, vomito, astenia, alterazione degli indici di funzionalità epatica e aumento dei livelli di lattato (generalmente >5mmol/L), hanno spesso evoluzione fatale. Frequentemente all'acidosi lattica si associa una pancreatite acuta. Oltre all'esposizione ai farmaci antiretrovirali già nominati, altri fattori di rischio sono il sesso femminile (specialmente in gravidanza), l'obesità, l'uso di ribavirina in pazienti in terapia per coinfezione da HCV. *In presenza di acidosi lattica il trattamento antiretrovirale deve essere sospeso tempestivamente e devono essere adottate misure di terapia intensiva quali ventilazione assistita, infusione di bicarbonato ed emodialisi.* E' stato proposto inoltre l'utilizzo di tiamina e riboflavina, il cui effettivo beneficio deve tuttavia essere ancora dimostrato. Non provata l'efficacia di antiossidanti e vitamina B durante gli episodi acuti. Nonostante l'acidosi lattica sia stata riportata contestualmente all'uso di qualunque farmaco della classe degli analoghi nucleosidici, un rischio aumentato appare associato all'uso di stavudina, didanosina ed in particolare alla loro combinazione. Anche l'impiego di metformina, un ipoglicemizzante orale, è stato associato ad acidosi lattica. Dunque, il mantenimento di un'elevata attenzione clinica, il precoce riconoscimento dei sintomi, l'interruzione dei farmaci NRTI più frequentemente implicati in questo fenomeno sono le indicazioni terapeutiche oggi a disposizione per la prevenzione di questa manifestazione clinica [AIII].

Epatotossicità - Tutti i farmaci antiretrovirali possono associarsi ad un incremento delle transaminasi sieriche, in genere asintomatico ed a risoluzione spontanea. Rare le epatiti sintomatiche. La nevirapina viene segnalata come l'NNRTI a maggior potenziale epatotossico: una posologia iniziale ridotta e l'utilizzo *bid* abbassano l'incidenza di tale evento [AI]. Il tipranavir sembrerebbe associato a maggiore epatotossicità rispetto ai farmaci della stessa classe. La coinfezione con il virus dell'epatite C è stata segnalata come maggiore fattore di rischio per lo sviluppo di epatotossicità dopo l'inizio di un IP [74]. Nei pazienti con coinfezione con HCV e/o HBV, un rialzo delle transaminasi o una franca riacutizzazione dell'epatite possono associarsi al rapido incremento dei CD4+ conseguente al trattamento (immuno-ricostituzione). L'eventuale corresponsabilità di una tossicità diretta da farmaco in questi casi è ancora da definire. Tra gli NRTI, didanosina è stata associata a elevazione delle transaminasi e fibrosi in pazienti non coinfecti con virus epatitici [75], mentre sia didanosina che stavudina sono state associate ad un aumentato rischio di steatosi epatica [76,77].

Lipodistrofia - E' un fenomeno di comorbidità HIV-correlato che caratterizza e denota clinicamente l'infezione da HIV "stabilizzata" dalle terapie antiretrovirali. Sono dunque necessarie azioni specifiche sia di *counselling*, per evitare la demotivazione del paziente nell'aderenza, che deve rimanere prioritaria, sia di sostituzione di farmaci antiretrovirali con farmaci meno

lipodistrofizzanti, quando possibile, per sostenere il paziente. La HAART si associa nel 25%-75% dei casi ad alterazioni del tessuto adiposo (lipodistrofia) che possono manifestarsi con perdita di grasso a livello di glutei, arti e volto (lipoatrofia) e/o con accumulo a livello del tronco, del collo, del pube, aumento delle dimensioni delle mammelle, aumento del grasso viscerale intra-addominale (lipoipertrofia) [51, 78-83]. E' indiscusso il ruolo degli NRTI nell'induzione del fenomeno lipoatrofico, attraverso un meccanismo di inibizione della polimerasi gamma mitocondriale. Numerose osservazioni, sia *in vivo* che *in vitro*, dimostrano che l'impatto degli analoghi nucleosidici non è però uniforme. Maggiormente incriminati sono gli analoghi timidinici (in particolar modo stavudina, ma anche zidovudina) e la didanosina. Minore il ruolo di lamivudina ed emtricitabina. Tenofovir ed abacavir sono le molecole meno implicate. Non è pienamente documentata la patogenesi del fenomeno di lipoaccumulo che non appare imputabile ad una specifica classe farmacologica. Eliminare gli analoghi timidinici e la didanosina aiuta solo parzialmente a ricostituire il grasso sottocutaneo nei fenomeni di lipoatrofia [AI]. Gli interventi di chirurgia plastico-ricostruttiva al volto sono efficaci non solo dal punto di vista estetico, ma anche psicologico del soggetto con HIV. Nei fenomeni di lipoaccumulo è invece da considerarsi la liposuzione degli accumuli localizzati nelle sedi sottocutanee. Le indagini radiologiche quali DEXA, ECO, TAC o RMN consentono una valutazione quantitativa della distribuzione del tessuto adiposo nelle varie regioni corporee.

Nota – Il trattamento chirurgico plastico prevede la lipoaspirazione degli accumuli sottocutanei localizzati o il trattamento della lipoatrofia facciale con lipofilling, cioè l'autrapianto del tessuto adiposo prelevato dall'addome, oppure, nei soggetti che non abbiano tessuto adiposo da utilizzare come sede donatrice, l'infiltrazione alla guance di materiali riempitivi assorbibili o non assorbibili. La chirurgia plastico-ricostruttiva della lipodistrofia HIV correlata trascende il solo beneficio estetico: determina un effetto positivo sulla qualità della vita, sulla depressione, riduce lo stigma della visibilità della malattia da HIV "svelata" dalla riconoscibilità dei fenomeni lipodistrofici, e rappresenta un intervento di sostegno all'aderenza delle terapie antiretrovirali alla quale vengono imputati i vari fenomeni di lipodistrofia. L'indicazione chirurgica non va basata su un giudizio estetico, ma su un'attenta valutazione antropometrica del fenomeno redistributivo del grasso corporeo e su una valutazione psicometrica, che permetta di porre una diagnosi di disturbo dell'immagine corporea valutando le conseguenze della lipodistrofia sulla qualità di vita, depressione ed aderenza ai trattamenti.

Dislipidemie - La HAART può indurre un incremento del colesterolo sierico totale, delle lipoproteine a bassa densità e dei trigliceridi a digiuno [82-84]. Le indicazioni per il monitoraggio e gli interventi nelle dislipidemie associate alla HAART sono attualmente le medesime previste per la popolazione generale e preliminarmente basati sulla dieta, l'esercizio fisico e l'eliminazione di fattori di rischio noti [85, 86]. *Un monitoraggio più attento dei livelli lipemici deve essere considerato nei pazienti con altri fattori di rischio per malattie cardiovascolari.* In presenza di un significativo aumento del rischio cardiovascolare, quando il danno iperlipemico prevalente è l'ipercolesterolemia LDL e non-HDL, le statine, inibitori dell'enzima HMG-CoA, sono i farmaci di riferimento. Alcuni IP possono incrementare significativamente i livelli plasmatici di simvastatina (e eventualmente lovastatina), incrementare i livelli di atorvastatina, e solo modestamente di pravastatina. La somministrazione di efavirenz (e possibilmente anche di nevirapina), al contrario, diminuisce i livelli plasmatici delle statine agendo come induttore enzimatico del citocromo P450. Pravastatina, atorvastatina a bassi dosaggi o fluvastatina sono i farmaci ipocolesterolemizzanti di prima scelta per i pazienti che eseguono terapia con IP. Il dosaggio delle statine dovrebbe essere moderatamente incrementato quando questi farmaci sono co-somministrati con efavirenz o nevirapina. Da prendere in considerazione anche la rosuvastatina. L'uso dei farmaci ipolipemizzanti è stato dimostrato essere più efficace nella ridurre il colesterolo totale rispetto alla sostituzione dei farmaci antiretrovirali. Nel caso in cui il disordine lipemico sia prevalentemente concentrato sulla

componente dei trigliceridi, nei pazienti con valori plasmatici > 400 mg/dL, la terapia con fibrati (fenofibrato o gemfibrozil) deve essere considerata. L'olio di pesce in quanto fonte di grassi omega-3-poliinsaturi (3-6 g/die) può avere un ruolo significativo nelle ipertrigliceridemie associate ai farmaci antiretrovirali. L'uso della niacina a rilascio rallentato può diminuire il colesterolo non-HDL e i livelli di trigliceridi, tuttavia questo farmaco può peggiorare la resistenza insulinica. Ezetimibe, un farmaco in grado di ridurre l'assorbimento intestinale di colesterolo, riduce i livelli plasmatici di colesterolo LDL in associazione alle statine ovvero è indicato per i pazienti intolleranti alle statine. Farmaci sequestranti gli acidi biliari sono controindicati per la loro potenziale interferenza sull'assorbimento degli antiretrovirali. Possono inoltre peggiorare l'ipertrigliceridemia.

Alterazioni del metabolismo glucidico - Gli IP possono indurre iperglicemia e diabete mellito [87,88]. Non sono disponibili dati sulla necessità di sospendere gli antiretrovirali nei pazienti con un diabete di nuova insorgenza o in peggioramento; la maggioranza dei clinici esperti raccomanda di continuare la HAART in assenza di diabete grave [BIII]. La valutazione della regressione dell'insulino-resistenza dopo sostituzione degli IP con un NNRTI non ha generato dati conclusivi. In generale, la diagnosi e la gestione dei disordini glucidici nei pazienti con infezione da HIV non si differenzia rispetto a quello dei soggetti non infetti. I farmaci ipoglicemizzanti devono essere riservati ai soli pazienti che presentano diabete mellito franco. La metformina migliora la sensibilità all'insulina nei pazienti con infezione da HIV e appare un'efficace farmaco antidiabetico. Dal momento però che l'acidosi lattica può essere un raro, ma grave, effetto collaterale di questo farmaco, la metformina deve essere usata con cautela nei pazienti che usano NRTI, ed è controindicata nei pazienti con alterazione della funzione renale. I tiazolidinedioni migliorano la sensibilità all'insulina nei pazienti con infezione da HIV e rappresentano un valida opzione di trattamento del diabete in questo contesto. L'incremento ponderale e la ritenzione idrica sono tuttavia effetti collaterali frequenti di questa classe di farmaci; il rosiglitazone, inoltre, può peggiorare il profilo lipemico di base. La solfanilurea migliora la glicemia stimolando la secrezione insulinica, ma non reverte la insulino-resistenza di base. L'insulina, infine, è un farmaco poco costoso, tollerato ed efficace per il trattamento del diabete mellito. Appare indicata quando il paziente non risponde agli ipoglicemizzanti orali. Indipendentemente dalla scelta farmacologica, l'obiettivo del trattamento specifico è la normalizzazione dei livelli plasmatici dell'emoglobina glicata. In molti casi il raggiungimento del controllo glucidico si ottiene solamente con terapie di combinazione.

Complicanze renali - Un aspetto da non sottovalutare è la comparsa nelle persone con infezione da HIV, siano esse *naive* o riceventi la HAART, di malattie metaboliche come l'ipertensione e il diabete che possono, con il trascorrere del tempo, danneggiare il rene. E' noto che il diabete e l'ipertensione sono le cause più frequenti di insufficienza renale cronica terminale e quindi di dialisi nella popolazione generale. D'altra parte, vari studi hanno correlato l'uso della HAART con un maggior rischio di intolleranza al glucosio (stadio pre-diabetico) e di diabete. Nel Multicenter AIDS Cohort Study, per esempio, che ha incluso 1278 uomini (710 sieronegativi, 568 HIV+ di cui 411 ricevevano la HAART), la prevalenza di diabete è risultata del 14% nelle persone che ricevevano la HAART a fronte di un 5% nelle persone sieronegative (pari ad un rischio 4 volte superiore). I dati sull'ipertensione sono più contraddittori. Recentemente, comunque, un ampio studio di coorte [89, 90] ha evidenziato che la pressione arteriosa iniziava ad aumentare dopo circa due anni di terapia e che il rischio di sviluppare ipertensione raggiungeva l'apice dopo 5 anni di HAART (odds ratio: 1.7) rispetto alle persone che non ricevevano la terapia antiretrovirale (odds ratio: 0.79). *Nel complesso si può dire che una adeguata prevenzione e/o trattamento dell'ipertensione e del diabete nei soggetti HIV-positivi è fondamentale anche per prevenire l'insorgenza di complicanze renali correlate a tali patologie.* Va sottolineato come i pazienti con malattia da HIV avanzata possano essere affetti da una nefropatia HIV-relata (HIVAN), più frequente nei soggetti di razza africana. Quest'ultima, associata a proteinuria in assenza di edemi periferici, è responsabile di una rapida

riduzione della funzionalità renale ed è potenzialmente reversibile con il trattamento antiretrovirale e terapia specifica.

Infine, alcuni farmaci antiretrovirali possono causare vari tipi di alterazioni a livello renale quali insufficienza renale acuta, necrosi tubulare, calcoli renali, insufficienza renale cronica.

- *Indinavir* - Tra gli inibitori delle proteasi, è quello più spesso associato a complicanze renali e/o urologiche quali microematuria, moderata proteinuria, piuria, cristalluria, nefrolitiasi con coliche renali (prevalenza del 7.4-20.8%), insufficienza renale acuta reversibile, insufficienza renale cronica (quella moderata ha una prevalenza del 9-25%). Tali complicanze sono secondarie alla cristallizzazione dell'indinavir sia a livello del rene (ed in particolare a livello dei tubuli) che della vescica. I fattori che si associano ad un aumentato rischio di tali complicanze sono un pH delle urine superiore a 6, elevate concentrazioni di indinavir, disidratazione o ridotta idratazione, trattamento concomitante con cotrimossazolo. Le complicanze renali e urologiche secondarie all'assunzione di indinavir sono generalmente reversibili con la sospensione del farmaco.
- *Ritonavir* - Sono stati descritti casi di insufficienza renale acuta con aumento della creatinina a pochi giorni dall'inizio del farmaco. In tutti questi casi, la dose di ritonavir era di 800-1200 mg/die. Con la sospensione della specialità medicinale, la funzione renale si normalizza.
- *Saquinavir e nelfinavir* - Sono generalmente farmaci sicuri per il rene. Sono stati riportati casi sporadici di calcolosi renale.
- *Atazanavir* è stato associato a nefrolitiasi con coliche renali, anche se molto raramente. I pazienti con questa complicanza presentavano livelli plasmatici più elevati del farmaco ed i calcoli analizzati contenevano cristalli di atazanavir.
- *Tenofovir* - Studi recenti hanno dimostrato che la HAART contenente tenofovir si associa in maniera tempo-dipendente ad un moderato aumento della creatinemia e diminuzione del filtrato glomerulare. Uno studio che ha incluso 174 pazienti ha dimostrato che il filtrato glomerulare calcolato con la 'creatinina clearance' era, nel gruppo di pazienti che riceveva tenofovir, leggermente inferiore (97 ml/min) rispetto al gruppo di controllo (107 ml/min). D'altra parte, uno studio di 3 anni che ha messo a confronto 602 pazienti naive con lamivudina + efavirenz associati a tenofovir o stavudina [91,92] non ha evidenziato differenze significative nella funzione renale. In tutti gli studi randomizzati, in doppio cieco, il tenofovir ha dimostrato di avere una "sicurezza renale" del tutto simile a quella di altri farmaci. Molto raramente, l'impiego di tenofovir è stato associato a insufficienza renale acuta da necrosi tubulare, sindrome di Fanconi (sindrome dovuta ad una tubulopatia prossimale che si manifesta sempre con ipofosfatemia, fosfaturia, glicosuria con glicemia normale, proteinuria lieve; talvolta con ipocalcemia, uricuria con ipouricemia, ridotta funzionalità renale, acidosi metabolica; il paziente può presentare grave astenia, dolori ossei, polidipsia, poliuria e disidratazione), diabete insipido e insufficienza renale cronica.
- *Enfuvirtide* - E' stato raramente associato ad una forma di glomerulonefrite membranoproliferativa

Tutti i pazienti, prima dell'inizio di qualsiasi trattamento antiretrovirale devono effettuare uno screening per proteinuria ed una valutazione della funzionalità renale con stima del filtrato glomerulare mediante la formula del Modification in Diet for Renal Disease (MDRD) study [93]. Tale parametro è più affidabile rispetto a quello stimato dalla misurazione della creatinemia o

della clearance stimata mediante la formula di Cockcroft-Gault o rispetto alla misurazione della creatinina clearance mediante la raccolta urine delle 24 ore. I pazienti ad alto rischio (diabete, ipertensione, razza nera, coinfezione virale da epatite C, CD4 < 200 cellule/ μ l, livello RNA HIV > 4000 cp/mL) devono monitorare almeno annualmente proteinuria e stima del filtrato glomerulare. I pazienti con valori di filtrato inferiori ai 90 mL/min/1,73m² presentano una lieve riduzione della funzione e necessitano di monitoraggio più ravvicinato; valori inferiori a 60 mL/min/1,73m² sono francamente patologici.

Alterazioni del tessuto osseo – La riduzione della densità ossea (osteopenia e osteoporosi) e casi di osteonecrosi sono stati descritti in pazienti trattati con HAART [94]. Studi sul metabolismo osseo, in un limitato numero di pazienti in HAART, hanno rilevato osteopenia fino al 50% dei soggetti trattati con i IP rispetto al 20% dei pazienti non in terapia o trattati con regimi senza IP [95]. Il ruolo degli NRTI nella genesi della osteopenia è egualmente discusso, in relazione sia alla capacità di indurre danno mitocondriale, sia alla possibilità di alterare il metabolismo fosfo-calcico. Pur in assenza di elementi sufficienti a formulare specifiche raccomandazioni, è ragionevole indicare un adeguato apporto di calcio e vitamina D, insieme ad un appropriato esercizio fisico. Nei casi più gravi di osteoporosi o in caso di (micro-)fratture, possono essere indicate terapie con bifosfonati, raloxifene e calcitonina. Non esiste alcuna terapia medica per la necrosi avascolare ed un intervento chirurgico può rendersi necessario per trattarne le conseguenze invalidanti. La terapia sostitutiva ormonale comprendente estrogeni deve essere considerata in caso di densità ossea marcatamente ridotta nelle donne in menopausa trattate con HAART.

BIBLIOGRAFIA DI RIFERIMENTO

Quanto scritto si basa su concetti di patrimonio comune espressi anche dalle varie linee guida di altri paesi (in particolare quelle americane (USA) - DHHS, quelle europee - EACS e quelle inglesi - BHIVA), nonché da ulteriori esperienze cliniche internazionali ma in particolare italiane, pubblicate su riviste "peer reviewed" o presentate ai maggiori congressi internazionali sull'argomento.

Questi documenti aggiornati sono stati visionati e letti criticamente dai redattori e coordinatori, e adattati al contesto italiano. Si invita dunque chi usufruirà di questo documento a prendere visione dei documenti sopra-citati, per approfondimenti, per completezza di indirizzo e/o bibliografica.

Lungo il testo di questo documento sono riportate, per semplicità di lettura, le seguenti citazioni principali.

1. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1 infected adults and adolescents- DHHS panel- <http://AIDSinfo.nih.gov/>.
2. Ricerche cliniche, metanalisi, linee-guida: a chi credere? Bollettino di informazione sui farmaci XIII 2006 n.5:217-221.
3. Mellors JW, Rinaldo CR Jr, Gupta P, White RM, Todd JA, Kingsley LA. Prognosis in HIV-1 infection predicted by the quantity of virus in plasma. Science. 1996 May 24;272(5265):1167-70. Erratum in: Science 1997 Jan 3;275(5296):14.
4. The British HIV association , HIV guidelines - <http://www.bhiva.org/>.
5. Riva C, Caramma L, Dehò L, Corvasce S, Prati F, Pranzetti M, Ciccozzi M, Capetti A, Suligoi B, Balotta C. The estimation of time of infection by an antibody avidity assay indicates that actual TDR rate may be underestimated in seroconverters as defined by epidemiological data. 5th EHDRW Cascais 28-30 March 2007. Abstract 3.
6. Sax PE, Islam R, Walensky RP, Losina E, Weinstein MC, Goldie SJ, Sadownik SN, Freedberg KA. Should resistance testing be performed for treatment-naive HIV-infected patients? A cost-effectiveness analysis. Clin Infect Dis. 2005 Nov 1;41(9):1316-23. Epub 2005 Sep 23.
7. Cingolani A, Antinori A, Rizzo MG, Murri R, Ammassari A, Baldini F, DiGiambenedetto S, Cauda R, De Luca A. Usefulness of monitoring HIV drug resistance and adherence in individuals failing highly active antiretroviral therapy: a randomized study (ARGENTA). AIDS. 2002 Feb 15;16(3):369-79.
8. Durant J, Clevenbergh P, Halfon P, Delgiudice P, Porsin S, Simonet P, Montagne N, Boucher CA, Schapiro JM, Dellamonica P. Drug-resistance genotyping in HIV-1 therapy: the VIRADAPT randomised controlled trial. Lancet. 1999 Jun 26;353(9171):2195-9. Erratum in: Lancet 1999 Sep 25;354(9184):1128.
9. Corzillius M, Muhlberger N, Sroczynski G, Jaeger H, Wasem J, Siebert U. Cost effectiveness analysis of routine use of genotypic antiretroviral resistance testing after failure of antiretroviral treatment for HIV. Antivir Ther. 2004 Feb;9(1):27-36.
10. Tural C, Ruiz L, Holtzer C, Shapiro J, Viciano P, González J et al. Clinical utility of HIV-1 genotyping and expert advice: the Havana Trial. AIDS 2002, 16:209-218.
11. Torti C, Quiros-Roldan E, Regazzi M, De Luca A, Mazzotta F, Antinori A, Ladina N, Micheli V, Orani A, Patroni A, Villani P, Lo Caputo S, Moretti F, Di Giambenedetto S, Castelnovo F, Maggi P, Tinelli C, Carosi G; RADAR-MASTER Study Group. A randomized controlled trial to evaluate antiretroviral salvage therapy guided by rules-based or phenotype-driven HIV-1 genotypic drug-resistance interpretation with or without concentration-controlled intervention: the Resistance and Dosage Adapted Regimens (RADAR) study. Clin Infect Dis. 2005 Jun 15;40(12):1828-36. Epub 2005 May 12.

12. Harrigan PR, Wynhoven B, Brumme ZL, Brumme CJ, Sattha B, Major JC, de la Rosa R, Montaner JS. HIV-1 drug resistance: degree of underestimation by a cross-sectional versus a longitudinal testing approach. *J Infect Dis.* 2005 Apr 15;191(8):1325-30. Epub 2005 Mar 16.
13. Johnson J, Li JF, Wei X, Lipscomb J, Smith A, Stone C, Irlbeck D, Monsour M, Lanier E, and Heneine W Low-frequency Mutations Substantially Increase the Prevalence of Transmitted Drug Resistance and Greatly Strengthen the Relationship between Resistance Mutations and Virologic Failure 14th CROI Los Angeles 25-28 Feb 2007 Abstract 639.
14. Brumme ZL, Goodrich J, Mayer HB, Brumme CJ, Henrick BM, Wynhoven B, Asselin JJ, Cheung PK, Hogg RS, Montaner JS, Harrigan PR. Molecular and clinical epidemiology of CXCR4-using HIV-1 in a large population of antiretroviral-naive individuals. *J Infect Dis.* 2005 Aug 1;192(3):466-74. Epub 2005 Jun 23.
15. Moyle GJ, Wildfire A, Mandalia S, Mayer H, Goodrich J, Whitcomb J, Gazzard BG. Epidemiology and predictive factors for chemokine receptor use in HIV-1 infection. *J Infect Dis* 2005 Mar 15; 191:866-872.
16. Melby T, Despirito M, Demasi R, Heilek-Snyder G, Greenberg ML, Graham N. HIV-1 coreceptor use in triple-class treatment-experienced patients: baseline prevalence, correlates, and relationship to enfuvirtide response. *J Infect Dis* 2006 Jul 15; 194(2): 238-246.
17. Wilkin TJ, Su Z, Kuritzkes DR, Hughes M, Flexner C, Gross R, Coakley E, Greaves W, Godfrey C, Skolnik PR, Timpone J, Rodriguez B, Gulick RM. HIV type 1 chemokine coreceptor use among antiretroviral-experienced patients screened for a clinical trial of a CCR5 inhibitor: AIDS Clinical Trial Group A5211. *Clin Infect Dis* 2007; 44 (4):591-5.
18. Hunt PW, Harrigan PR, Huang W, Bates M, Williamson DW, McCune JM, Price RW, Spudich SS, Lampiris H, Hoh R, Leigler T, Martin JN, Deeks SG. Prevalence of CXCR4 tropism among antiretroviral-treated HIV-1-infected patients with detectable viremia. *J Infect Dis* 2006; 194:926-30.
19. Melby T, Despirito M, DemasiR, Greenberg M, Heilek-Snyder G, and Graham N. HIV-1 Co-receptor Tropism in Triple-class-experienced Patients: Baseline Correlates and Relationship to Enfuvirtide Response. 13th CROI Denver 5-8 Feb 2006 Abstract 233.
20. Wasmuth JC, la Porte CJ, Schneider K, Burger DM, Rockstroh JK. Comparison of two reduced-dose regimens of indinavir (600 mg vs 400 mg twice daily) and ritonavir (100 mg twice daily) in healthy volunteers (COREDIR). *Antivir Ther.* 2004 Apr;9(2):213-20.
21. Marzolini C, Telenti A, Decosterd LA, Greub G, Biollaz J, Buclin T. Efavirenz plasma levels can predict treatment failure and central nervous system side effects in HIV-1-infected patients. *AIDS.* 2001 Jan 5;15(1):71-5.
22. Acosta EP, King JR. Methods for integration of pharmacokinetic and phenotypic information in the treatment of infection with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis.* 2003 Feb 1;36(3):373-7. Epub 2003 Jan 14.
23. Antinori A, Cozzi-Lepri A, Ammassari A, Trotta MP, Nauwelaers D, Hoetelmans R, Murri R, Melzi S, Narciso P, Nasta P, Zaccarelli M, Santopadre P, Vecchiet J, Izzo CM, Manforte A; AdICoNA Study Group. Relative prognostic value of self-reported adherence and plasma NNRTI/PI concentrations to predict virological rebound in patients initially responding to HAART. *Antivir Ther.* 2004 Apr;9(2):291-6.
24. Press N, Tyndall MW, Wood E, Hogg RS, Montaner JS. Virologic and immunologic response, clinical progression, and highly active antiretroviral therapy adherence. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2002 Dec 15;31 Suppl 3:S112-7. Review.
25. Remien RH, Stirratt MJ, Dolezal C, Dognin JS, Wagner GJ, Carballo-Dieguez A, El-Bassel N, Jung TM. Couple-focused support to improve HIV medication adherence: a randomized controlled trial. *AIDS.* 2005 May 20;19(8):807-14.
26. Rathbun RC, Farmer KC, Stephens JR, Lockhart SM. Impact of an adherence clinic on behavioral outcomes and virologic response in treatment of HIV infection: a prospective, randomized, controlled pilot study. *Clin Ther.* 2005 Feb;27(2):199-209.

27. Levy RW, Rayner CR, Fairley CK, Kong DC, Mijch A, Costello K, McArthur C; Melbourne Adherence Group. Multidisciplinary HIV adherence intervention: a randomized study. *AIDS Patient Care STDS*. 2004 Dec;18(12):728-35
28. Capiluppi B, Ciuffreda D, Quinzan GP, Sciandra M, Marroni M, Morandini B, Costigliola P, Guerra L, Di Pietro M, Fibbia GF, Visoni R, Cusini M, Bressi C, Tambussi G, Lazzarin A. Four drug-HAART in primary HIV-1 infection: clinical benefits and virologic parameters. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2000 Jan-Mar;14(1):58-62.
29. Smith DE, Walker BD, Cooper DA, Rosenberg ES, Kaldor JM. Is antiretroviral treatment of primary HIV infection clinically justified on the basis of current evidence? *AIDS*. 2004 Mar 26;18(5):709-18.
30. Lampe FC, Porter K, Kaldor J, Law M, Kinloch-de Loes S, Phillips AN; CASCADE Collaboration. Effect of transient antiretroviral treatment during acute HIV infection: comparison of the Quest trial results with CASCADE natural history study. *Antivir Ther*. 2007;12(2):189-93.
31. Stekler J, Holte S, Maenza J, Stevens C, and Collier A. Clinical Outcomes of ART Initiated during Primary HIV Infection. 14th CROI Los Angeles 25-28 Feb 2007 Abstract 346.
32. Seng R, Goujard C, Desquilbet L, Sinet M, Deveau C, Boufassa F, Rouzioux C, Delfraissy J, Meyer L, Venet A, and ANRS PRIMO/SEROCO Study Groups CD4 T Cell Count Increase during HAART Initiated in Primary Infection Is Transient after Long-term HAART Interruption. 14th CROI Los Angeles 25-28 Feb 2007 Abstract 347.
33. Fidler S, Touloumi G, Fox J, Pantazis N, Porter K, Babiker A, Weber J, and CASCADE Collaboration. Slower CD4 Cell Decline following Cessation of a 3-Month Course of HAART in Primary HIV Infection 14th CROI Los Angeles 25-28 Feb 2007 Abstract 348.
34. Holmberg SD, Palella FJ Jr, Lichtenstein KA, Havlir DV. The case for earlier treatment of HIV infection. *Clin Infect Dis*. 2004 Dec 1;39(11):1699-704. Epub 2004 Nov 9. Review. Erratum in: *Clin Infect Dis*. 2004 Dec 15;39(12):1869.
35. Phillips A; CASCADE Collaboration. Short-term risk of AIDS according to current CD4 cell count and viral load in antiretroviral drug-naive individuals and those treated in the monotherapy era. *AIDS*. 2004 Jan 2;18(1):51-8.
36. Opravil M, Ledergerber B, Furrer H, Hirschel B, Imhof A, Gallant S, Wagners T, Bernasconi E, Meienberg F, Rickenbach M, Weber R; Swiss HIV Cohort Study. Clinical efficacy of early initiation of HAART in patients with asymptomatic HIV infection and CD4 cell count > 350 x 10⁶/l. *AIDS*. 2002 Jul 5;16(10):1371-81.
37. Wang C, Vlahov D, Galai N, Baretta J, Strathdee SA, Nelson KE, Sterling TR. Mortality in HIV-seropositive versus -seronegative persons in the era of highly active antiretroviral therapy: implications for when to initiate therapy. *J Infect Dis*. 2004 Sep 15;190(6):1046-54. Epub 2004 Aug 17.
38. Gallant JE, Rodriguez AE, Weinberg WG, Young B, Berger DS, Lim ML, Liao Q, Ross L, Johnson J, Shaefer MS; ESS30009 Study. Early virologic nonresponse to tenofovir, abacavir, and lamivudine in HIV-infected antiretroviral-naive subjects. *J Infect Dis*. 2005 Dec 1;192(11):1921-30.
39. Gulick RM, Ribaud HJ, Shikuma CM, Lustgarten S, Squires KE, Meyer WA 3rd, Acosta EP, Schackman BR, Pilcher CD, Murphy RL, Maher WE, Witt MD, Reichman RC, Snyder S, Klingman KL, Kuritzkes DR; AIDS Clinical Trials Group Study A5095 Team. Triple-nucleoside regimens versus efavirenz-containing regimens for the initial treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med*. 2004 Apr 29;350(18):1850-61.
40. MacArthur RD, Novak RM, Peng G, Chen L, Xiang Y, Hullsiek KH, Kozal MJ, van den Berg-Wolf M, Henely C, Schmetter B, Dehlinger M; CPCRA 058 Study Team; Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS (CPCRA). A comparison of three highly active antiretroviral treatment strategies consisting of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, protease inhibitors, or both in the presence of nucleoside reverse transcriptase

- inhibitors as initial therapy (CPCRA 058 FIRST Study): a long-term randomised trial. *Lancet*. 2006 Dec 16;368(9553):2125-35.
41. Robbins GK, De Gruttola V, Shafer RW, Smeaton LM, Snyder SW, Pettinelli C, Dube MP, Fischl MA, Pollard RB, Delapenha R, Gedeon L, van der Horst C, Murphy RL, Becker MI, D'Aquila RT, Vella S, Merigan TC, Hirsch MS; AIDS Clinical Trials Group 384 Team. Comparison of sequential three-drug regimens as initial therapy for HIV-1 infection. *N Engl J Med*. 2003 Dec 11;349(24):2293-303.
 42. INITIO Trial International Co-ordinating Committee, Yeni P, Cooper DA, Aboulker JP, Babiker AG, Carey D, Darbyshire JH, Florida M, Girard PM, Goodall RL, Hooker MH, Mijch A, Meiffredy V, Salzberger B. Virological and immunological outcomes at 3 years after starting antiretroviral therapy with regimens containing non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor, protease inhibitor, or both in INITIO: open-label randomised trial. *Lancet*. 2006 Jul 22;368(9532):287-98.
 43. Gallant JE, Staszewski S, Pozniak AL, DeJesus E, Suleiman JM, Miller MD, Coakley DF, Lu B, Toole JJ, Cheng AK; 903 Study Group. Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naive patients: a 3-year randomized trial. *JAMA*. 2004 Jul 14;292(2):191-201.
 44. Gallant JE, DeJesus E, Arribas JR, Pozniak AL, Gazzard B, Campo RE, Lu B, McColl D, Chuck S, Enejosa J, Toole JJ, Cheng AK; Study 934 Group. Tenofovir DF, emtricitabine, and efavirenz vs. zidovudine, lamivudine, and efavirenz for HIV. *N Engl J Med*. 2006 Jan 19;354(3):251-60.
 45. Maggiolo F, Migliorino M, Maserati R, Pan A, Rizzi M, Provettoni G, Rizzi L, Suter F; Once Study Group. Virological and immunological responses to a once-a-day antiretroviral regimen with didanosine, lamivudine and efavirenz. *Antivir Ther*. 2001 Dec;6(4):249-53.
 46. Saag MS, Cahn P, Raffi F, Wolff M, Pearce D, Molina JM, Powderly W, Shaw AL, Mondou E, Hinkle J, Borroto-Esoda K, Quinn JB, Barry DW, Rousseau F; FTC-301A Study Team. Efficacy and safety of emtricitabine vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naive patients: a randomized trial. *JAMA*. 2004 Jul 14;292(2):180-9.
 47. Podzamczar D, Ferrer E, Gatell JM, Niubo J, Dalmau D, Leon A, Knobel H, Polo C, Iniguez D, Ruiz I. Early virological failure with a combination of tenofovir, didanosine and efavirenz. *Antivir Ther*. 2005;10(1):171-7.
 48. Leon A, Martinez E, Mallolas J, Laguno M, Blanco JL, Pumarola T, Gatell JM. Early virological failure in treatment-naive HIV-infected adults receiving didanosine and tenofovir plus efavirenz or nevirapine. *AIDS*. 2005 Jan 28;19(2):213-5.
 49. Torti C, Quiros-Roldon E, Regazzi M, Antinori A, Patroni A, Villani P, Tirelli V, Cologni G, Zinzi D, Lo Caputo S, Perini P, Carosi G; KARINA-SISTHER Collaboration Group of the MASTER Cohort. Early virological failure after tenofovir + didanosine + efavirenz combination in HIV-positive patients upon starting antiretroviral therapy. *Antivir Ther*. 2005;10(4):505-13.
 50. Rey D, Schmitt MP, Hoizey G, Meyer P, Chavanet P, Allavena C, Diemer M, May T, Hoen B, and Lang JM. Early Virologic Non-response to Once Daily Combination of Lamivudine, Tenofovir, and Nevirapine in ART-naive HIV-infected Patients: Preliminary Results of the DAUFIN Study CROI 2007 Poster #503.
 51. Galli M, Cozzi-Lepri A, Ridolfo AL, Gervasoni C, Ravasio L, Corsico L, Gianelli E, Vaccarezza M, Vullo V, Cargnel A, Minoli L, Coronado O, Giacometti A, Antinori A, Antonucci G, D'Arminio Monforte A, Moroni M; LipoICoNa Study. Incidence of adipose tissue alterations in first-line antiretroviral therapy: the LipoICoNa Study. *Arch Intern Med*. 2002 Dec 9-23;162(22):2621-8.
 52. Cameron DW, da Silva B, Arribas J, Pulido F, Katner H, Wikstrom K, Woulfe M, Niemi K, King M, and Hanna G. Significant Sparing of Peripheral Lipoatrophy by HIV Treatment with LPV/r + ZDV/3TC Induction followed by LPV/r Monotherapy Compared with EFV + ZDV/3TC. 14th CROI Los Angeles 25-28 Feb 2007. Abstract 44.

53. Pellegrin I, Izopet J, Reynes J, Denayrolles M, Montes B, Pellegrin JL, Massip P, Puel J, Fleury H, Segondy M. Emergence of zidovudine and multidrug-resistance mutations in the HIV-1 reverse transcriptase gene in therapy-naive patients receiving stavudine plus didanosine combination therapy. STADI Group. *AIDS*. 1999 Sep 10;13(13):1705-9.
54. De Luca A, Di Giambenedetto S, Romano L, Gonnelli A, Corsi P, Baldari M, Di Pietro M, Menzo S, Francisci D, Almi P, Zazzi M; Antiretroviral Resistance Cohort Analysis Study Group. Frequency and treatment-related predictors of thymidine-analogue mutation patterns in HIV-1 isolates after unsuccessful antiretroviral therapy. *J Infect Dis*. 2006 May 1;193(9):1219-22. Epub 2006 Mar 28.
55. Cozzi-Lepri A, Ruiz L, Loveday C, Phillips AN, Clotet B, Reiss P, Ledergerber B, Holkmann C, Staszewski S, Lundgren JD; EuroSIDA Study Group. Thymidine analogue mutation profiles: factors associated with acquiring specific profiles and their impact on the virological response to therapy. *Antivir Ther*. 2005;10(7):791-802.
56. Mallal S, Phillips E, Carosi G, et al. PREDICT-1: a novel randomised prospective study to determine the clinical utility of HLA-B*5701 screening to reduce abacavir hypersensitivity in HIV-1 infected subjects (study CNA106030). 4th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment, and Prevention. 22-25 July 2007. Sydney. Abstract WESS101.
57. Van Leth F, Phanuphak P, Ruxrungtham K, Baraldi E, Miller S, Gazzard B, Cahn P, Lalloo UG, van der Westhuizen IP, Malan DR, Johnson MA, Santos BR, Mulcahy F, Wood R, Levi GC, Reboledo G, Squires K, Cassetti I, Petit D, Raffi F, Katlama C, Murphy RL, Horban A, Dam JP, Hassink E, van Leeuwen R, Robinson P, Wit FW, Lange JM; 2NN Study team. Comparison of first-line antiretroviral therapy with regimens including nevirapine, efavirenz, or both drugs, plus stavudine and lamivudine: a randomised open-label trial, the 2NN Study. *Lancet*. 2004 Apr 17;363(9417):1253-63.
58. Feinberg J. Meeting notes from the 2nd International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis and Treatment. Trizivir vs. efavirenz: results from ACTG 5095. *AIDS Clin Care*. 2003 Sep;15(9):78-9.
59. Walmsley S, Bernstein B, King M, Arribas J, Beall G, Ruane P, Johnson M, Johnson D, Lalonde R, Japour A, Brun S, Sun E; M98-863 Study Team. Lopinavir-ritonavir versus nelfinavir for the initial treatment of HIV infection. *N Engl J Med*. 2002 Jun 27;346(26):2039-46.
60. Eron J Jr, Yeni P, Gathe J Jr, Estrada V, DeJesus E, Staszewski S, Lackey P, Katlama C, Young B, Yau L, Sutherland-Phillips D, Wannamaker P, Vavro C, Patel L, Yeo J, Shaefer M; KLEAN study team. 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 Aug 5;368(9534):476-82. Erratum in: *Lancet*. 2006 Oct 7;368(9543):1238.
61. Raffi F, Ward D, Ruxrungtham K, Brunetta J, Schutz M. Saquinavir/r (SQV/r) BID vs lopinavir/r (LPV/r) BID plus emtricitabine/tenofovir (FTC/TDF) QD as initial therapy in HIV-1 infected patients: the GEMINI Study 24-week interim analysis. Presented at 4th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, 22-25 July 2007, Sydney, Australia. Abstract WEPEB027.
62. Rodriguez-French A, Boghossian J, Gray GE, Nadler JP, Quinones AR, Sepulveda GE, Millard JM, Wannamaker PG. The NEAT study: a 48-week open-label study to compare the antiviral efficacy and safety of GW433908 versus nelfinavir in antiretroviral therapy-naive HIV-1-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004 Jan 1;35(1):22-32.
63. Tozzi V, Zaccarelli M, Narciso P, Trotta MP, Ceccherini-Silberstein F, De Longis P, D'Offizi G, Forbici F, D'Arrigo R, Boumis E, Bellagamba R, Bonfigli S, Carvelli C, Antinori A, Perno CF. Mutations in HIV-1 reverse transcriptase potentially associated with hypersusceptibility to nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitors: effect on response to efavirenz-based therapy in an urban observational cohort. *J Infect Dis*. 2004 May 1;189(9):1688-95. Epub 2004 Apr 13.

64. Campbell TB, Shulman NS, Johnson SC, Zolopa AR, Young RK, Bushman L, Fletcher CV, Lanier ER, Merigan TC, Kuritzkes DR. Antiviral activity of lamivudine in salvage therapy for multidrug-resistant HIV-1 infection. *Clin Infect Dis*. 2005 Jul 15;41(2):236-42. Epub 2005 Jun 7.
65. Castagna A, Danise A, Menzo S, Galli L, Gianotti N, Carini E, Boeri E, Galli A, Cernuschi M, Hasson H, Clementi M, Lazzarin A. Lamivudine monotherapy in HIV-1-infected patients harbouring a lamivudine-resistant virus: a randomized pilot study (E-184V study). *AIDS*. 2006 Apr 4;20(6):795-803.
66. Fox Z, Dragsted UB, Gerstoft J, Phillips AN, Kjaer J, Mathiesen L, Youle M, Katlama C, Hill A, Bruun JN, Clumeck N, Dellamonica P, Lundgren JD; The COLATE study group. A randomized trial to evaluate continuation versus discontinuation of lamivudine in individuals failing a lamivudine-containing regimen: the COLATE trial. *Antivir Ther*. 2006;11(6):761-70.
67. Visnegarwala F, Visnegarwala F, Grund B, Thomas A, Ellis K, Gibert C, Shlay J, Drummond F, Martinez E, El-Sadr W, Carr A, and Body Composition Sub-study Investigators of the SMART trial. The Effects of Intermittent, CD4-guided ART on Peripheral Limb Fat and Metabolic Parameters: The SMART Body Composition Substudy. 14th CROI Los Angeles 25-28 Feb 2007 Abstract 803.
68. De Luca A, Weidler J, Di Giambenedetto S, Coakley E, Cingolani A, Bates M, Lie Y, Pesano R, Cauda R, Schapiro J. Association of HIV-1 replication capacity with treatment outcomes in patients with virologic treatment failure. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007 Aug 1;45(4):411-7.
69. Aquaro S, D'Arrigo R, Svicher V, Perri GD, Caputo SL, Visco-Comandini U, Santoro M, Bertoli A, Mazzotta F, Bonora S, Tozzi V, Bellagamba R, Zaccarelli M, Narciso P, Antinori A, Perno CF. Specific mutations in HIV-1 gp41 are associated with immunological success in HIV-1-infected patients receiving enfuvirtide treatment. *J Antimicrob Chemother*. 2006 Oct;58(4):714-22. Epub 2006 Aug 5.
70. Pirmohamed M, Park BK. HIV and drug allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2001 Aug;1(4):311-6.
71. Pirmohamed M, Park BK. Genetic susceptibility to adverse drug reactions. *Trends Pharmacol Sci*. 2001 Jun;22(6):298-305.
72. Barreiro P, Soriano V, Gonzalez-Lahoz J. Prevention of nevirapine-associated rash. *Lancet*. 2001 Feb 3;357(9253):392.
73. Brinkman K. Evidence for mitochondrial toxicity: lactic acidosis as proof of concept. *J HIV Ther*. 2001 Mar;6(1):13-6.
74. Nunez M, Lana R, Mendoza JL, Martin-Carbonero L, Soriano V. Risk factors for severe hepatic injury after introduction of highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2001 Aug 15;27(5):426-31.
75. Maida I, Núñez M, Ríos MJ, Martín-Carbonero L, Sotgiu G, Toro C, Rivas P, Barreiro P, Mura MS, Babudieri S, Garcia-Samaniego J, González-Lahoz J, Soriano V. Severe liver disease associated with prolonged exposure to antiretroviral drugs. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006 Jun;42(2):177-82.
76. McGovern BH, Ditelberg JS, Taylor LE, Gandhi RT, Christopoulos KA, Chapman S, Schwartzapfel B, Rindler E, Fiorino AM, Zaman MT, Sax PE, Graeme-Cook F, Hibberd PL. Hepatic steatosis is associated with fibrosis, nucleoside analogue use, and hepatitis C virus genotype 3 infection in HIV-seropositive patients. *Clin Infect Dis*. 2006 Aug 1;43(3):365-72. Epub 2006 Jun 22.
77. Sulkowski MS, Mehta SH, Torbenson M, Afdhal NH, Mirel L, Moore RD, Thomas DL. Hepatic steatosis and antiretroviral drug use among adults coinfecting with HIV and hepatitis C virus. *AIDS*. 2005 Mar 24;19(6):585-92.
78. Nolan D, Mallal S. Complications associated with NRTI therapy: update on clinical features and possible pathogenic mechanisms. *Antivir Ther*. 2004. Dec;9(6):849-63.

79. John M, Nolan D, Mallal S. Antiretroviral therapy and the lipodystrophy syndrome. *Antivir Ther.* 2001 Mar;6(1):9-20.
80. Galli M, Ridolfo AL, Adorni F, Cappelletti A, Morelli P, Massetto B, Piazza M, Gianelli E, Vaccarezza M, Gervasoni C, Moroni M. Correlates of risk of adipose tissue alterations and their modifications over time in HIV-1-infected women treated with antiretroviral therapy. *Antivir Ther.* 2003 Aug;8(4):347-54.
81. Saint-Marc T, Partisani M, Poizot-Martin I, Rouviere O, Bruno F, Avellaneda R, Lang JM, Gastaut JA, Touraine JL. Fat distribution evaluated by computed tomography and metabolic abnormalities in patients undergoing antiretroviral therapy: preliminary results of the LIPOCO study. *AIDS.* 2000 Jan 7;14(1):37-49.
82. Grinspoon S, Carr A. Cardiovascular risk and body-fat abnormalities in HIV-infected adults. *N Engl J Med.* 2005 Jan 6;352(1):48-62.
83. Carr A. HIV lipodystrophy: risk factors, pathogenesis, diagnosis and management. *AIDS.* 2003 Apr;17 Suppl 1:S141-8.
84. Mulligan K. Metabolic abnormalities in patients with HIV infection. *J Int Assoc Physicians AIDS Care (Chic Ill).* 2003 Apr-Jun;2(2):66-74.
85. Sax PE. Strategies for management and treatment of dyslipidemia in HIV/AIDS. *AIDS Care.* 2006 Feb;18(2):149-57.
86. Dube MP, Stein JH, Aberg JA, Fichtenbaum CJ, Gerber JG, Tashima KT, Henry WK, Currier JS, Sprecher D, Glesby MJ; Adult AIDS Clinical Trials Group Cardiovascular Subcommittee; HIV Medical Association of the Infectious Disease Society of America. - Guidelines for the evaluation and management of dyslipidemia in human immunodeficiency virus (HIV)-infected adults receiving antiretroviral therapy: recommendations of the HIV Medical Association of the Infectious Disease Society of America and the Adult AIDS Clinical Trials Group. *Clin Infect Dis.* 2003 Sep 1;37(5):613-27.
87. Dube MP, Johnson DL, Currier JS, Leedom JM. Protease inhibitor-associated hyperglycaemia. *Lancet.* 1997 Sep 6;350(9079):713-4.
88. Eastone JA, Decker CF. New-onset diabetes mellitus associated with use of protease inhibitor. *Ann Intern Med.* 1997 Nov 15;127(10):948.
89. Glass TR, Ungsedhapand C, Wolbers M, Weber R, Vernazza PL, Rickenbach M, Furrer H, Bernasconi E, Cavassini M, Hirschel B, Battegay M, Bucher HC; Swiss HIV Cohort Study. Prevalence of risk factors for cardiovascular disease in HIV-infected patients over time: the Swiss HIV Cohort Study. *HIV Med.* 2006 Sep;7(6):404-10.
90. Sterne JA, May M, Bucher HC, Ledergerber B, Furrer H, Cavassini M, Bernasconi E, Hirschel B, Egger M; Swiss HIV Cohort. HAART and the heart: changes in coronary risk factors and implications for coronary risk in men starting antiretroviral therapy. *J Intern Med.* 2007 Mar;261(3):255-67.
91. Gallant JE, Staszewski S, Pozniak AL, DeJesus E, Suleiman JM, Miller MD, Coakley DF, Lu B, Toole JJ, Cheng AK; 903 Study Group. Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naive patients: a 3-year randomized trial. *JAMA.* 2004 Jul 14;292(2):191-201.
92. Pozniak AL, Gallant JE, DeJesus E, Arribas JR, Gazzard B, Campo RE, Chen SS, McColl D, Enejosa J, Toole JJ, Cheng AK. Tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine, and efavirenz versus fixed-dose zidovudine/lamivudine and efavirenz in antiretroviral-naive patients: virologic, immunologic, and morphologic changes--a 96-week analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2006 Dec 15;43(5):535-40.
93. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999;130:461-470.

94. Monier P, McKown K, Bronze MS. Osteonecrosis complicating highly active antiretroviral therapy in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis.* 2000 Dec;31(6):1488-92.
95. Tebas P, Powderly WG, Claxton S, Marin D, Tantisiriwat W, Teitelbaum SL, Yarasheski KE. Accelerated bone mineral loss in HIV-infected patients receiving potent antiretroviral therapy. *AIDS.* 2000 Mar 10;14(4):F63-7.

APPENDICE: QUESTIONI SPECIFICHE E POPOLAZIONI SPECIALI

Vista l'epidemiologia dell'infezione da HIV, la multidisciplinarietà medica, le co-morbidità e, spesso, la necessità di terapie "farmacologiche e non" concomitanti nel soggetto con HIV/AIDS, esistono aree di intervento terapeutico piuttosto che di attenzione a specifiche popolazioni che sono soggette non solamente a rapida evoluzione, quanto a specifici trattamenti o necessità, che esulano dalla possibilità di inserimento in un documento generale, ma necessitano di approfondimenti specifici piuttosto che di peculiari indicazioni di indirizzo.

Si riconosce il fatto che ogni persona con HIV/AIDS, soggetta a qualunque stato e/o co-morbidità, abbia diritto alla cura secondo il più ottimale standard diagnostico-terapeutico disponibile in quel momento. Non esistono condizioni in cui il soggetto, in qualunque situazione di vita si trovi, non debba avere accesso alla terapia antiretrovirale e a tutte quelle forme di co-terapie e/o di adattamento del percorso terapeutico necessarie per garantirgli il successo clinico.

Di seguito alcune considerazioni su alcune questioni:

- *la profilassi post-esposizione*, sia essa accidentale e/o dovuta a causa occupazionale (o non) o violenza sessuale piuttosto che nel contesto di coppia di soggetti HIV-sierodiscordanti, è certamente una questione tanto attuale quanto fortemente specifica, che necessita di approfondimenti e/o algoritmi specifici di indirizzo;
- *la coinfezione con virus epatici*, in particolare nel nostro paese, per ragioni epidemiologiche, con il virus dell'HCV, necessita di un'attenta valutazione diagnostica, psicologica ed interventistica tale da consigliare, anche in questo caso, raccomandazioni specifiche. Si sottolinea, comunque, la necessità di favorire in qualunque modo, la possibilità del trattamento precoce dell'infezione da HCV nel soggetto con HIV/AIDS, per creare basi solide di garanzia di un futuro a lungo termine;
- *le infezioni opportunistiche e l'epidemiologia tumorale specifica e non della situazione di HIV-positività* sono certamente questioni tanto attuali quanto fortemente specifiche, che necessitano di approfondimenti e/o algoritmi specifici di indirizzo;
- *l'adattamento di dosaggi dei farmaci in condizione di insufficienza epatica e/o renale*, problematica da non trascurare, sempre più attuale specialmente nei soggetti pre-trattati, trova ottimi riferimenti in documenti di linea guida internazionali;
- *l'attenzione alle possibili interazioni farmacologiche con altri farmaci, soprattutto se in presenza di co-terapie*, è una problematica di rilievo che indica come il medico infettivologo debba essere sempre il centro di qualunque percorso terapeutico prescritto al soggetto con infezione da HIV. L'evoluzione della materia è tale per cui forti si ritiene opportuno segnalare un sito di riferimento di tutto rispetto, sempre aggiornato in merito a tali problematiche: <http://www.hiv-druginteractions.org/>.
- *La necessità di promuovere l'utilizzo della più moderna diagnostica*, tra cui i test di resistenza, necessita di attenzione nonché di formazione specifica da parte di esperti del settore.
- *La necessità di raggiungere degli standard di monitoraggio predittivi di future complicanze dovute alla presenza del virus e/o all'utilizzo di terapia antiretrovirale* rimane una sfida da perseguire.

In merito a "popolazioni speciali", ossia popolazioni che richiedono particolare attenzione:

- *lo stato di gravidanza, le problematiche relative alla donna nonché al nascituro, il desiderio di genitorialità*, dovrebbero essere oggetto di una forte attenzione sociale nonché di documenti di aggiornamento specifici della questione;

- *l'infezione da HIV nell'ambito di soggetti appartenenti alle fasce di età quali l'infanzia, l'adolescenza e la terza età* necessitano di documenti di indirizzo specifici, che mirino soprattutto a tutelare non solamente la situazione clinica derivante dalla presenza dell'HIV, ma anche la situazione socio-psicologica del soggetto;
- *le popolazioni immigrate* necessitano di interventi volti alla comprensione non solamente della problematica clinica, ma anche di quella socio-culturale del soggetto in questione, per favorire in qualunque modo l'accesso alla cura specifica per l'HIV e la comprensione sanitaria del problema;
- *i soggetti psichiatrici* necessitano di particolare attenzione all'aderenza terapeutica nonché alla cura della specifica patologia, in diretta connessione con il medico infettivologo;
- *la condizione di tossicodipendenza* o con uso patologico di alcol necessita di particolare attenzione per prevenire problematiche di aderenza, calibrare le interazioni farmacologiche, e soprattutto promuovere interventi di sostegno dei soggetti interessati;
- *la situazione di detenzione* è intrinsecamente tale da aumentare l'accentuazione del problema dello stigma della patologia nel contesto carcerario; essa richiede interventi specifici di sostegno alla persona con HIV/AIDS non solamente dal punto di vista terapeutico, ma anche psicologico. La promozione dei golden standard di cura e dei diagnostici, anche in questo contesto, è indiscutibile.