



Ministero della Salute

AGGIORNAMENTO SULLE CONOSCENZE IN TEMA DI TERAPIA ANTIRETROVIRALE

(Documento elaborato dalla Commissione nazionale per la lotta contro l'AIDS e le altre malattie infettive emergenti e riemergenti, approvato nella seduta del 18 dicembre 2003)

Roma, 18 dicembre 2003

Aggiornamento sulle conoscenze in tema di terapia antiretrovirale

STRUMENTI PER IL MONITORAGGIO DELL'INFEZIONE DA HIV

Viremia HIV

Conta linfocitaria e Test immunologici

STRUMENTI PER IL MONITORAGGIO DELLA TERAPIA

Test di resistenza

Therapeutic Drug Monitorino (TDM)

Test virologici di *fitness*

Aderenza al trattamento

Tecniche per l'implementazione dell'aderenza

QUANDO INIZIARE

Infezione acuta o recente

Infezione sintomatica

Infezione asintomatica

COME INIZIARE

Scelta delle combinazioni di Classi

Scelta delle combinazioni di Farmaci

QUANDO CAMBIARE

In ragione di eventi di tossicità

La gestione delle tossicità specifiche

In ragione di scarsa aderenza

In ragione del fallimento virologico e/o immunologico:

-Il primo fallimento

-I fallimenti successivi (terapia di salvataggio)

-I *blip* viremici

COME CAMBIARE

Il primo fallimento

I fallimenti successivi (terapia di salvataggio)

STRATEGIE ALTERNATIVE

L'interruzione del trattamento

La terapia alternante

Induzione-mantenimento

Intensificazione terapeutica

Regimi di *fitness*

Le terapie immuno- modulanti

PROBLEMATICHE CLINICHE SPECIFICHE

La profilassi post-esposizione

Gestione delle interazioni farmacologiche

La patologia psichiatrica

Co-infezione con virus epatitici

Cirrosi, insufficienza epatica

Insufficienza renale ed emodialisi

Infezioni opportunistiche e Tumori

POPOLAZIONI PARTICOLARI

Gli immigrati

I tossicodipendenti

I detenuti

La donna

La gravidanza ed il neonato

Infanzia ed adolescenza

La terapia nei Paesi in Via di Sviluppo

STRUMENTI PER IL MONITORAGGIO DELL'INFEZIONE DA HIV

VIREMIA HIV

Qualunque decisione sull'inizio o sui cambiamenti della terapia si basa sul rilievo dei parametri virologici (conta del numero di copie di HIV RNA nel plasma) e immunologici (conta del numero di linfociti T CD4+ nel sangue circolante). In effetti, la valutazione congiunta di tali parametri consente di predire il rischio di progressione clinica dell'infezione (marcatori prognostici) e di valutare l'entità della risposta terapeutica (marcatori surrogati) (Mellors, 1997; Powderly, 1999). Di regola, l'entità della riduzione viremica indotta dalla terapia antiretrovirale correla, inversamente, con l'entità dell'incremento della conta CD4+ e, direttamente, con il beneficio clinico. Viremia e conta linfocitaria T CD4+ rappresentano i parametri chiave per la valutazione d'efficacia dei farmaci antiretrovirali in studi registrativi, sulla base della risposta precoce a 16-48 settimane. Se da un lato questo ha consentito la registrazione accelerata dei farmaci antiretrovirali prescindendo da prove di efficacia clinica, dall'altro, è necessario tenere presente come tali due parametri non consentano di valutare completamente gli effetti della terapia antiretrovirale nel lungo termine (ad esempio fenomeni di tossicità cronica).

Una pietra miliare, nella patogenesi dell'infezione da HIV è stata la dimostrazione che la replicazione virale non conosce fasi di "latenza" ma è attiva durante tutto il decorso dell'infezione. Questa attività di replicazione è particolarmente intensa nella fase di infezione acuta e raggiunge dopo circa 6 mesi uno stato di equilibrio tra produzione e clearance virale (*set-point*) il cui livello correla con la storia naturale dell'infezione. La conta del numero di copie di HIV RNA può essere effettuata con uno dei tre metodi disponibili in commercio e cioè:

- RT (*reverse transcriptase*)-PCR Ampicor R HIV-1 Monitor vs. 1.5 (Roche),
- NASBA (*nucleic acid sequenze-based amplification*) Nuclisens HIV-1 RNA QT (Organon, BiomeriueX)
- b-DNA (*branched DNA amplification*) Versant HIV-RNA 3.0 (Bayer Co Chiron).

Si tratta di tre metodi ugualmente affidabili con un limite di sensibilità di 50 copie/ml i primi due e di 75 copie/ml il terzo. Esiste tuttavia una significativa variabilità tra i valori che si possono ottenere con i tre metodi; pertanto, è importante che il monitoraggio di ciascun paziente venga eseguito utilizzando sempre la stessa metodica.

Nei pazienti *naive* (AIII) o sottoposti ad un regime terapeutico stabilizzato (AII), la carica iniziale dovrebbe essere determinata ogni 3-6 mesi. Nei soggetti che iniziano la terapia la carica virale dovrebbe venire confermata con una ulteriore misurazione (BIII). Tuttavia, la conferma del dato può essere evitata in pazienti che si presentino con una infezione in stadio avanzato allo scopo di evitare pericolosi ritardi nell'inizio della terapia. La viremia dovrà essere ulteriormente misurata dopo 2-8 settimane dopo l'inizio della terapia. In tale momento, se la terapia è efficace, normalmente si riscontra una riduzione pari a 1 Log₁₀ rispetto al basale. Successivamente, in corso di terapia attiva, la velocità del decremento viremico è rallentata ma continua fino alla negativizzazione della carica virale (<50 - <75 copie di HIV RNA/ml) entro 16-24 settimane dall'inizio. Il mancato raggiungimento di questa negativizzazione può suggerire l'opportunità di interventi sull'aderenza del paziente al trattamento, sulla valutazione dell'assorbimento farmacologico (biodisponibilità) o su un precoce cambio di terapia. Poiché l'attivazione del sistema immune in risposta a qualsiasi infezione o stimolazione vaccinale può causare l'incremento della viremia, questa non dovrebbe venire misurata in corso di tali eventi o a distanza < 4 settimane. Infine, è importante sottolineare come la variabilità naturale e biologica del *test* di viremia corrisponda a circa 0.5 Log₁₀ per cui solo variazioni superiori a tale limite in misurazioni sequenziali sono da considerarsi significative.

CONTA LINFOCITARIA :LINFOCITI T CD3+, CD4+, CD8+ ED ALTRE SOTTOPOPOLAZIONI LINFOCITARIE.

Metodologia e conteggio dei linfociti T CD3+, CD4+ e CD8+.

La determinazione dei linfociti totali, dei linfociti con fenotipo CD3+, CD4+ e CD8+ ed il rapporto CD4+/CD8+ è essenziale per la stadiazione della malattia da HIV-1 e per la definizione di caso di sindrome da immunodeficienza acquisita. Inoltre la valutazione di queste cellule è importante per il follow-up delle persone con infezione da HIV-1, per decidere l'inizio della terapia antiretrovirale, per instaurare o sospendere la profilassi delle infezioni opportunistiche, per stabilire quando si è in presenza di una risposta immunologica positiva o di un fallimento immunologico, con le conseguenze di modificare o di mantenere la terapia iniziata.

La determinazione viene effettuata calcolando la percentuale delle cellule CD3+ (linfociti T totali), di quelle CD4+ definite come T *helper* e CD8+ (*cytotoxic-suppressor*) e confrontandola con quella delle persone adulte normali o dei bambini della stessa età.

Per quanto riguarda i valori assoluti delle sottopopolazioni linfocitarie le linee guida internazionali dei CDC pubblicate nel 1997 consigliavano la metodica delle due determinazioni con distinti strumenti: un citofluorimetro ed un analizzatore per ematologia (CDC, 1997).

Con questa metodica la determinazione delle sottopopolazioni linfocitarie viene effettuata partendo dal numero totale dei linfociti e dalla percentuale dei linfociti con fenotipo CD3+, CD4+ o CD8+.

2.Follow-up immunologico delle persone con infezione da HIV-1 e in terapia antiretrovirale

La valutazione delle sottopopolazioni linfocitarie CD3+,CD4+,CD8+ viene raccomandata ogni 3 mesi.In persone con valori di CD4 in rapida diminuzione o con valori inferiori a 350/mL può essere utile ravvicinare l'intervallo delle determinazioni a due mesi o ad un mese.

Non esistono consensi unanimi sul significato di caduta rapida di linfociti CD4, di mancata risposta immunologica o scarso recupero immunologico.

Un criterio utile è quello di distinguere le persone sulla base del conteggio iniziale di CD4 , di fare riferimento ad un periodo di tempo di tre mesi tra una prima e seconda determinazione dei CD4 , di effettuare il confronto in termini di percentuale di aumento o diminuzione dei CD4 rispetto al valore iniziale ed infine di ripetere l'analisi a più breve distanza di tempo in caso di risposte che presentano forti variazioni nel conteggio dei CD4, dei linfociti o dei globuli bianchi.

Nei soggetti con CD4 compresi tra 0 e 100 devono essere prese in considerazione variazioni + o - 50 % del valore iniziale (es. un valore di CD4 iniziale di 50/mL che si incrementa a 75/mL può avere il significato di recupero immunologico. Nelle persone con valori compresi tra 100 e 350 mL possono essere considerate variazioni significative quelle comprese entro il 30 % del valore iniziale (es. CD4 150 /mL :diminuzione o aumento a 100 o 200/mL). Nei soggetti con valori superiori a 350 CD4/mL di base vanno prese in considerazioni oscillazioni con limiti inferiori compresi tra il 15 e 20 %.

Queste indicazioni sono soltanto indicative. Nel caso di forti oscillazioni in breve periodo di tempo, specie con valori elevati di CD4 è utile ripetere l'esame dopo poche settimane al fine di validare il precedente esame.

Oscillazioni del conteggio dei CD4 contenute nei limiti di queste percentuali permettono di concludere per una situazione di stabilità immunologica. Esiste una notevole variabilità individuale anche nei soggetti asintomatici sieronegativi. Inoltre oscillazioni di variabilità comprese tra il 2 % e il 5 % a seconda del valore assoluto dei linfociti e dei CD4 sono attribuibili all'esecuzione della stessa metodica, specie con la metodica in doppia piattaforma(Pandolfi et al.).

Scheda di approfondimento: tecniche di rilevazione della conta linfocitaria

Lo sviluppo di nuove linee guida consiste nelle seguenti indicazioni:

- 1) una strategia di *gating* che identifica i linfociti con fluorescenza per CD45 e *side scattering* ;
- 2) l'impiego di una citofluorometria a flusso con tre-quattro colori che è superiore a quella con due colori per la determinazione delle CD4+ e CD8+;
- 3) la disponibilità e l'uso di microfluorosfere approvate commercialmente dall'FDA per il metodo della rilevazione con singola apparecchiatura (vedi dopo), Questa procedura è da preferire perchè riduce la variabilità intra- ed interlaboratorio(Reimann et al.).

Dal gennaio 2003 viene raccomandata dai CDC una nuova metodica basata sull'impiego di un solo strumento o singola piattaforma per la rilevazione dei linfociti (CDC, 2003).

I linfociti sono identificati con anticorpo monoclonale CD45.

I linfociti CD4+ sono identificati per la positività al CD3 ed al CD4 e quelli CD8+ per la positività a CD3 e CD8. E' possibile la determinazione contemporanea con un pannello di tre-quattro anticorpi monoclonali aggiungendo nella singola provetta i monoclonali CD45, CD3, CD4 e CD8 .Nei bambini può essere utile l'impiego del monoclonale CD19 per la numerazione dei B linfociti.

L'uso di una seconda provetta contenente un marker per NK con CD3 e CD19 può essere di aiuto per la purezza dei linfociti nel singolo *side scatter gate*.

Deve essere previsto almeno il conteggio di 2.500 linfociti *gated* in ogni campione al fine di assicurare un valore assoluto sicuro.

Per quanto riguarda la sicurezza del laboratorio, la raccolta dei campioni, la loro conservazione, l'esecuzione dell'analisi entro le 48 ore max, l'uso dell'anticoagulante (K3 EDTA, 1.5+-015mg/mL di sangue) o l'eparina, il trasporto dei campioni, la valutazione dei campioni trasportati, la processazione dei campioni, il pannello degli anticorpi monoclonali, i controlli positivi e negativi e l'analisi dei risultati e la loro interpretazione si rimanda sempre alla pubblicazione dei CDC del 2003.

Per quanto riguarda la variabilità intra ed interlaboratorio si ricorda che la stessa è più elevata quando il valore dei linfociti CD4+ è > di 500/mL e si riduce con valori inferiori a 200/mL.

Altre raccomandazioni sono consultabili nel lavoro di Pandolfi et al. che riporta le variabilità rilevate con il metodo delle due piattaforme in vari laboratori italiani e le possibilità di riduzione delle stesse.

Ai fini di un corretto monitoraggio immunologico e quindi anche clinico-terapeutico, tenendo presente l'obiettivo di contenimento dei costi per analisi di laboratorio, è sufficiente eseguire le sottopolazioni linfocitarie ogni 3-4 mesi. In persone sieropositive che hanno valori di CD4+ > di 500/mL e con una pregressa storia clinica ed immunologica stabile e senza trattamento l'analisi può essere effettuata anche ogni sei mesi, tenendo presente che in media un soggetto senza terapia subisce una caduta dei linfociti CD4+ di circa 80 cellule/mL ogni anno con oscillazioni +-20. La decisione di effettuare solo la determinazione dei singoli CD3+ e CD4 + viene lasciata al clinico che terrà in considerazione l'insieme dei dati della persona e delle risorse disponibili.

Scheda di approfondimento: tecniche di rilevazione di altre sottopopolazioni linfocitarie ed eventuali test per lo studio delle funzioni del sistema immunitario ai fini di ricerca

Vi sono situazioni cliniche particolari nelle quali può essere utile avere alcune informazioni sulla situazione di altre sottopopolazioni linfocitarie.

Ad esempio soggetti che sono sottoposti a protocolli sperimentali con farmaci nuovi o con diverse combinazioni, soggetti che presentano una grave situazione immunologica. In questi casi può essere utile conoscere la situazione delle cellule *naive* post-timiche o delle cellule memoria o dei marker di attivazione linfocitaria.

I marcatori di attivazione linfocitaria sono utili per conoscere se nel soggetto vi è una attivazione delle cellule linfocitarie e quindi indirettamente avere informazioni sul controllo della replicazione del virus HIV-1 o di altre infezioni. In questi casi è importante avere un controllo di base prima dell'inizio della terapia perché in genere questi marcatori sono aumentati rispetto al soggetto asintomatico di controllo, diminuiscono con tendenza alla normalizzazione in corso di terapia antivirale e possono subire un forte aumento in caso di fallimento immunologico (Mezzaroma et al). Si raccomanda in questi casi la determinazione delle cellule CD4+HLADR+, CD8+HLADR+ o delle cellule CD4+CD38+ o CD8+CD38+.

In alcune situazioni di grave depressione immunitaria si raccomanda la rilevazione anche delle cellule naive con fenotipo CD4+ o CD8+ (CD4+/CD45RA+CD62L+ e CD8+/CD45RA+CD62L+). Inoltre, recentemente sono state caratterizzate nel sangue periferico le cellule T CD4/CD45RA+CD31+ come *cellule naive timiche* (Kimming et al.) parametro utile per la valutazione dell'output timico in citofluorimetria senza ricorrere ad altre metodiche immunologiche più costose.

La valutazione delle cellule memoria può essere fatta anche indirettamente rispetto alle cellule *naive* (CD4+/CD45RA+CD62L- e CD4+/CD45RA-CD62L+) o valutando la co-espressione del marcatore CD45RO sulle cellule CD4+ e CD8+). Un'assenza o forte riduzione di cellule memoria ha un significato prognostico sfavorevole, mentre una scarsa produzione di cellule *naive* dopo l'inizio di terapia antivirale indica che probabilmente in queste persone vi è un esaurimento del sistema immunitario e del timo. Questo può spiegare in alcune occasioni la dissociazione immunovirologica dopo terapia (risposta virologica e non risposta immunologica).

Il monitoraggio delle cellule con fenotipo NK (CD3-CD16+CD56+) può essere utile nel caso in cui nel sangue periferico vi sia un forte aumento di cellule non T.

L'enumerazione dei linfociti B con fenotipo CD19+ può essere effettuata in bambini ed adolescenti, ma presenta scarso valore in adulti, a meno di espansioni di cellule linfocitarie abnormi nel sangue periferico.

Non riteniamo di raccomandare altre metodiche immunologiche ancora non standardizzate e costose quali la rilevazione delle cellule post-timiche (TREC, T cell receptor excision circles), la determinazione delle citochine intracitoplasmatiche nelle cellule CD4+ o CD8+, la produzione di interleuchine, il fenotipo TH1 o TH2, lo studio dei recettori per chemochine R5 o X4 nei linfociti T, lo studio del recettore dei linfociti T (regione v-beta), la risposta proliferativa T CD4 *helper* ad antigeni ubiquitari o a mitogeni. In alcune situazioni particolari ed in caso di eventuali protocolli vaccinali si possono esaminare le risposte proliferative ad antigeni HIV-1 costituiti da proteine strutturali o regolatorie o lo studio delle cellule citotossiche soppressorie con tetrameri, ma queste applicazioni devono essere limitate a protocolli di ricerca.

STRUMENTI PER IL MONITORAGGIO DELLA TERAPIA

TEST DI RESISTENZA AI FARMACI ANTIRETROVIRALI

1. Considerazioni tecniche

La resistenza ai farmaci antiretrovirali può essere saggiata con *test* genotipici (cioè con il rilievo nel genoma virale di mutazioni associate alla resistenza ad un determinato farmaco) o fenotipici (cioè con la misura diretta *in vitro* del grado di sensibilità ai vari farmaci (IC₅₀) da parte di uno pseudovirione contenente le sequenze geniche della trascrittasi inversa e della proteasi ottenute dal virus del paziente. Entrambi i metodi soffrono tuttavia di alcune limitazioni, la principale delle quali è che tendono a considerare tratti limitati del genoma non consentendo quindi di rilevare eventuali mutazioni compensatorie situate in altri tratti del genoma virale. Un'altra importante limitazione a carico di entrambe le metodiche è rappresentata dal difetto di sensibilità alle basse viremie (<500-1000 copie HIV RNA/ml) e quando la quasispecie virale mutata rappresenti <10-20% dell'intera popolazione virale. Di conseguenza, l'impiego dei *test* di resistenza è raccomandato in presenza di una pressione selettiva farmacologica specifica. La mancata evidenza di una determinata mutazione non necessariamente ne indica l'assenza qualora il farmaco che ne ha provocato l'emergenza sia stato impiegato in passato e non sia in atto alcuna pressione selettiva farmacologica specifica che ne favorisca l'emergenza al momento dell'esecuzione del *test*. Inoltre, poiché sia i *test* genotipici che fenotipici possiedono caratteristiche intrinseche peculiari, essi possono fornire informazioni complementari (Parkin, 2002).

2. Possibilità e limiti di impiego clinico

Mentre l'utilità dei *test* di resistenza in pazienti in fallimento nelle diverse situazioni è stata accertata da studi clinici con differente potenza dimostrativa (grado della raccomandazione da AII in pazienti al primo fallimento a BII in pazienti in fallimenti successivi), l'utilità d'impiego di tali *test* in pazienti naive risulta ancora *sub judice*. Tuttavia, una recente indagine epidemiologica multinazionale in ambito Europeo ha dimostrato prevalenze di mutazioni di resistenza significative in pazienti naive (circa 10%) (Wensing 2003). Una analisi di dati Italiani (coorte I.Co.N.A.) ha dimostrato la correlazione inversa esistente tra la presenza di mutazioni di resistenza in pazienti *naive* e la risposta virologica dopo 6 mesi di terapia antiretrovirale, specialmente quando tali mutazioni venivano interpretate con sistemi di correlazione geno-fenotipo piuttosto che con sistemi basati su regole (De Luca 2003). Infine, dati recenti hanno dimostrato come mutazioni secondarie o revertanti indichino un rischio significativo di fallimento virologico (Riva 2003). Sulla base di tali considerazioni, l'impiego dei *test* di resistenza può venire considerato anche in pazienti *naive* con infezione cronica per orientare la scelta della terapia iniziale (CII), purchè il risultato venga accuratamente interpretato possibilmente avvalendosi di parere esperto. In pazienti con infezione acuta o recente (quest'ultima convenzionalmente definita di durata <6-12 mesi), la probabilità di riscontro di resistenze trasmesse può essere maggiore, considerata la tendenza dei ceppi resistenti a "revertare" verso il ceppo selvaggio in assenza di pressione selettiva farmacologica. Pertanto, in pazienti con infezione acuta o recente, il grado della raccomandazione a favore dell'impiego dei *test* di resistenza può venire proposto con una forza superiore (BII).

c) Considerazioni sui sistemi interpretativi dei *test* di resistenza

Per quanto riguarda il genotipo, le principali mutazioni correlabili a farmaco-resistenza sono elencate da numerose fonti bibliografiche come per esempio le tabelle stilate dall'*International AIDS Society-USA*, periodicamente aggiornate e pubblicate on-line, numerosi siti *web* (crf. appendice) o *booklet* (es. Clotet et al. *Guide to Management of HIV Resistance and Pharmacokinetics of Drug Therapy*). E' importante tuttavia considerare come la mera consultazione di elenchi di mutazioni si riveli spesso insufficiente per la decisione clinica. In effetti, la caratterizzazione delle mutazioni di resistenza è un campo in continua e rapida evoluzione. Inoltre, le mutazioni di resistenza possono interagire tra loro e, nella pratica, si riscontrano frequentemente

pattern complessi che risultano di difficile interpretazione. Per questa serie di ragioni, sono stati sviluppati sistemi informatizzati che forniscono al clinico una interpretazione semplificata del *pattern* di resistenza sulla base di un algoritmo pre-definito. Esistono fondamentalmente tre tipologie di algoritmi interpretativi del genotipo: i) algoritmi basati su regole “a partenza dal farmaco” (*drug-based rules*); ii) algoritmi basati su regole “a partenza dalle mutazioni” (*mutation-based rules*); iii) algoritmi completamente automatizzati (*machine learning*). Mentre non esistono attualmente dati clinici sufficienti per indurre a consigliare l’utilizzo di un sistema interpretativo piuttosto che un altro, un recente studio ha dimostrato una migliore correlazione tra *outcome* virologico e interpretazione del genotipo basata su regole, all’interpretazione basata su fenotipo virtuale o reale secondo *cut-off* biologici (Torti, 2003). Alla luce di tali considerazioni, è assolutamente prioritario un dialogo continuo tra infettivologo e virologo clinico basato su un aggiornamento continuo dei dati di letteratura per l’interpretazione del dato di resistenza (AI).

Per quanto riguarda l’interpretazione del risultato fenotipico come sensibile o resistente vengono impiegati *cut-off* di riferimento ottenuti secondo tre differenti modalità, di seguito ordinate secondo ordine gerarchico di importanza: i) in base alla misura di variabilità del risultato in *test* ripetuti (*cut-off* tecnici); ii) in base a *cut-off* biologici calcolati tramite la misura di variabilità statistica della *fold-resistance* di una ampia popolazione di pazienti *naïve* per la terapia antiretrovirale (*cut-off* biologici); iii) in base alla correlazione con la risposta virologica (*cut-off* clinici). Tuttavia, è importante osservare come i *cut-off* clinici abbiano subito una reale validazione solo per pochi farmaci.

Infine, deve essere tenuto presente che i *test* di resistenza sono *test* di laboratorio e come tali vanno interpretati, inquadrando il risultato in una cornice clinica globale in cui rivestono importanza i seguenti fattori principali: i) l’anamnesi farmacologica (in particolare i fallimenti terapeutici occorsi nella storia terapeutica) (Mazzotta 2003); ii) risultati di test di resistenza precedenti (Pillay 2002); iii) il consiglio di esperti (non solo per la interpretazione pura e semplice del risultato del test ma anche una *expertise* globale nelle strategie di terapia antiretrovirale) (Tural 2002); iii) il grado di aderenza del paziente al regime terapeutico prescritto (Mazzotta 2003); iii) la variabilità farmacocinetica nell’assorbimento, distribuzione, metabolismo ed escrezione (ADME) dei farmaci, anche in relazione al grado di farmaco-resistenza (quoziente inibitorio) (Back, 2001).

THERAPEUTIC DRUG MONITORING (TDM)

I principi applicativi del TDM prevedono la conoscenza di opportune misure individuali di concentrazioni di farmaco quale riferimento per l’eventuale correzione della posologia, al fine di ottenere nel paziente livelli di farmaco all’interno di un intervallo di valori nel quale risulta ideale il rapporto rischio/beneficio. Due delle categorie di antiretrovirali attualmente in commercio (PIs e NNRTIs) presentano caratteristiche farmacologiche tali da giustificare il razionale del ricorso al TDM. Il complesso metabolismo attraverso i diversi isoenzimi del citocromo P450 e le proteine di membrana modulanti le concentrazioni intracellulari, nonché gli elementi genetici e circostanziali che influenzano l’intensità funzionale degli stessi sistemi, ci rendono conto di una significativa variabilità inter-individuale che caratterizza la farmacocinetica dei PIs e degli NNRTIs.

L’efficacia di una terapia antiretrovirale dipende, fra i vari fattori complementari, dal rispetto dei principi farmacodinamici che ne disciplinano l’azione. Alcune fondamentali e validate inferenze dalla farmacologia di altri agenti anti-infettivi indicano per gli antiretrovirali un’azione tempo-dipendente da esplicarsi per l’intero intervallo di dosaggio (Aarnoutse, 2003). Vale a dire che, al fine di perseguire l’efficacia terapeutica, le concentrazioni degli antiretrovirali dovranno rimanere per l’intera durata dell’intervallo di dosaggio (ovverosia sempre) al di sopra di valori minimi di riferimento che si associano all’inibizione della replicazione virale. Per questo motivo fra i diversi parametri farmacocinetici, prevale al momento la considerazione della concentrazione minima verificata al termine dell’intervallo di dosaggio, quale valore informativo della potenziale efficacia del farmaco (Haas, 2000). In riferimento ai valori minimi utili per l’inibizione della replicazione virale, definibili da vari acronimi anglosassoni e dalla percentuale di

inibizione a cui si associano (IC50, IC95, EC50, EC95), è stato definito il quoziente inibitorio (IQ, anch'esso esprimibile in diverse varianti), quale valore indicante la misura in cui le concentrazioni ottenute nell'uso clinico del farmaco sono o meno superiori a quelle sufficienti a presumere un'efficacia terapeutica (van Heeswijk RP, 2002). Benchè siano ancora numerosi i limiti di definizione dell'IQ, in quanto sono sufficientemente definiti solo i valori minimi di inibizione degli isolati virali "wild type" (mai esposti ad alcuna terapia), il ricorso all'IQ, quale riferimento strategico nel disegno farmacodinamico della terapia antiretrovirale, è pressochè costante.

Se esiste, benchè ancora scarsamente caratterizzato, un parametro di riferimento per l'efficacia, per quanto riguarda la tossicità non vi sono dati disponibili per tutti i farmaci, in tal senso studiati comunque in un numero limitato di circostanze. Indinavir (Dieleman, 1999), ritonavir (Gatti, 1999), amprenavir (Sadler, 2001), nelfinavir (Trèluyer, 2002) e gli NNRTIs efavirenz (Pfister, 2003) e nevirapina (Gonzalez de Requena, 2002) sono stati indagati in termini di relazione fra concentrazione ed alcune forme di tossicità, ma i dati in proposito risultano conclusivi solo per l'indinavir, ed il problema della definizione dei parametri farmacocinetici e dei relativi valori delle concentrazioni soglia per le diverse tossicità rimangono un problema largamente aperto.

Il ricorso indiscriminato e routinario al TDM nella terapia antiretrovirale non è al momento raccomandato (C III). Il limite di tale raccomandazione risiede nella inconsistenza dei dati prospettici esistenti circa la capacità del TDM di migliorare parametri clinici. Alcuni studi prospettici, con sostanziali differenze nella metodologia e nella popolazione studiata hanno dato luogo a risultati conflittuali (Fletcher, 2002; Clavenbergh, 2002).

Vi sono tuttavia una serie di circostanze in cui sia il consenso specialistico che i dati disponibili ammettono l'utilità dell'informazione farmacocinetica nella gestione del paziente in terapia antiretrovirale. I valori di riferimento noti per l'efficacia (C_{min} , per l'efavirenz la C_{8-20h}) e per la tossicità (C_{max}) su cui basare le eventuali modificazioni posologiche sono sufficientemente standardizzati solo per gli isolati virali mai esposti alla terapia.

Per quanto concerne l'applicazione del TDM nella terapia antiretrovirale sono da considerare razionalmente elementi a favore ed elementi contrari. Su ciò grava inoltre un comune ed inconsueto denominatore farmacodinamico, ovverosia il fatto che si tratta dell'unica infezione per la quale è prevista una terapia di durata indefinita, proiettabile al momento per l'intera esistenza in vita dei pazienti. Ciò vuol semplicemente dire che, in un ambito clinico-sperimentale nel quale i dati vengono al momento per lo più interpretati a 48 o al massimo a 96 settimane, ciò che si correla o meno con l'efficacia clinica e/o con la tossicità in questa limitata prospettiva temporale potrebbe verosimilmente rivelarsi non più corrispondente agli stessi indicatori a più lungo termine. Il posizionamento definitivo del ruolo del TDM scaturirà verosimilmente dalla crescita della qualità delle informazioni che andranno a meglio definire l'intervallo di concentrazioni utili, in particolare in circostanze di farmaco-resistenza.

TEST PER VALUTARE LA "FITNESS" VIRALE

Studi effettuati in una ampia gamma di infezioni virali dimostrano che i saggi della replicazione *in vitro* possono non riflettere la "fitness" o "capacità replicativa" *in vivo*, per cui nessuno dei saggi oggi eseguiti può essere raccomandato ai fini clinici (CIII). Un importante limite dei *test* di *fitness* commercialmente disponibili è rappresentato dal fatto che viene saggiata la capacità replicativa di costrutti virali contenenti solo una porzione del genoma virale infettante il paziente. Inoltre, è chiaro come sia difficile estrapolare considerazioni relative alla patogenicità virale in un sistema per definizione complesso quale l'organismo umano a partire da un sistema artificioso quale quello *in vitro*. L'unica eccezione, con valore prognostico sfavorevole, è il riscontro di un ceppo di HIV francamente sinciziogeno. Tale *test*, tuttavia, richiede l'isolamento virale e il passaggio in particolari linee cellulari e può essere pertanto eseguito solo in laboratori specificatamente attrezzati. Nonostante tali ragioni di cautela, osservazioni preliminari in letteratura suggeriscono

(Deeks 2001; Barbour 2002) come le misure di *fitness* correlino con il mantenimento di un parziale controllo viremico nonostante l'emergenza di farmaco-resistenza e con il mantenimento della conta linfocitaria T CD4+ a valori piuttosto elevati. Studi ulteriori dovranno chiarire il significato predittivo di tali misure di *fitness* rispetto all'andamento viro-immunologico e se tali *test* posseggano valore aggiunto (valore predittivo indipendente) rispetto ai *test* di monitoraggio viro-immunologico (viremia, conta CD4+ e farmacoresistenza) oggi routinariamente impiegati.

Appendice

International AIDS Society-USA, <http://www.iasusa.org>

Data Base Stanford: <http://hivdb.stanford.edu/hiv>

ADERENZA AL TRATTAMENTO

La complessità dei regimi farmacologici, la probabilità d'insorgenza di effetti collaterali e la prospettiva di un trattamento da seguire per tutto il corso della vita sono fattori che possono dare luogo a seri problemi rispetto all'aderenza dei pazienti, e comportare, quindi, il fallimento terapeutico.

L'aderenza alle terapie antiretrovirali risulta un fattore cruciale affinché il trattamento farmacologico abbia successo e, di conseguenza, sono divenute essenziali le strategie per implementarla.

Negli ultimi anni, molto lavoro è stato fatto per la valutazione dell'aderenza al trattamento nelle persone sieropositive per HIV. I dati empirici raccolti finora per la stima della mancata o incompleta aderenza ai farmaci antiretrovirali replicano essenzialmente quello che già è noto in altre aree della medicina. Le percentuali più alte di aderenza si verificano nei trattamenti che hanno effetti diretti sui sintomi della malattia, nei trattamenti programmati con alti livelli di supervisione e monitoraggio (es.: DOT), e nelle condizioni ad insorgenza acuta. Al contrario, le percentuali di aderenza più basse si verificano in pazienti che hanno disturbi cronici senza disagi o rischi immediati, quando sono richiesti cambiamenti nello stile di vita e quando l'obiettivo è la prevenzione invece che il sollievo del sintomo.

Un aspetto specifico consiste nella difficoltà a determinare il livello esatto della aderenza necessaria perché il trattamento farmacologico antiretrovirale sia efficace; esistono inoltre discrepanze tra i risultati che si ottengono per la rilevazione dell'aderenza con metodi indiretti (ad es.: aderenza autoriportata) e quelli diretti (ad es.: monitoraggio delle assunzioni attraverso microchip elettronico inserito nel contenitore dei farmaci). Comunque, in un'ottica di costo-beneficio, il sistema di misurazione preferibile tra quelli validati risulta quello basato su questionari autocompilati (**BII**).

L'aderenza terapeutica deve essere considerato un fenomeno comportamentale complesso, di tipo multidimensionale, influenzato da una pluralità di fattori. La mancata o incompleta aderenza può esprimersi in forme diverse. Il paziente può non rispettare la prescrizione farmacologica, sbagliando il dosaggio o le modalità dell'assunzione del farmaco, perché ha frainteso o dimenticato le istruzioni del medico. Il paziente può sospendere prematuramente il trattamento o dimenticare di assumere una dose. Inoltre, può modificare deliberatamente il regime farmacologico, per contrastare gli effetti collaterali o la tossicità del farmaco o per secondare convinzioni personali.

I numerosi studi sinora condotti sul tema hanno individuato diversi fattori legati al paziente, alla malattia, al regime terapeutico, alla relazione con il medico e alla struttura sanitaria erogante il trattamento che si correlano in diversa misura al grado di aderenza.

Tra i fattori legati al paziente, le caratteristiche socio-demografiche sono solo limitatamente correlate all'aderenza, anche se uno scarso livello culturale ed un basso reddito possono rappresentare un limite ad un corretto uso dei farmaci. Contrastanti sono i risultati in merito alla relazione tra una bassa aderenza ed una condizione di tossicodipendenza attiva o di alcolismo. La presenza di alcuni disturbi psicopatologici, in modo particolare la depressione, è certamente un ostacolo per una adeguata aderenza. Anche il sistema di convinzioni personali, soprattutto nei confronti della medicina e del concetto di salute, può influenzare l'aderenza. Un ruolo significativo e positivo è giocato invece dalla presenza di una rete di supporto familiare e sociale al paziente.

Tra i fattori legati alla malattia, la presenza di sintomi sembra il fattore più significativo nel determinare livelli adeguati di aderenza: una minore aderenza si registra infatti nei pazienti asintomatici. Infine, i pregiudizi sociali sulla malattia possono influenzare negativamente l'aderenza, in quanto la frequente assunzione di farmaci può non garantire la privacy dei pazienti.

Sono stati studiati anche gli effetti di numerosi fattori legati al regime terapeutico: in genere, il grado di aderenza risulta essere inferiore quanto maggiore è il grado di complessità del trattamento e maggiori sono gli effetti collaterali indesiderati.

Infine, vanno considerati i fattori relativi al contesto sanitario che eroga il trattamento. L'aderenza maggiore è assicurata da un rapporto di fiducia continuativa medico-paziente. Pertanto, un rapporto

empatico e partecipativo, in cui il paziente avverte una presa in carico della propria persona e non solo della propria malattia, costituisce il fattore primario per incrementare l'aderenza.

TECNICHE PER L'IMPLEMENTAZIONE DELL'ADERENZA

Gli interventi per il miglioramento dell'aderenza dovranno essere rivolti al paziente, al medico ed agli altri operatori sanitari, ai familiari, e saranno orientati a:

- Coinvolgere il paziente nella strategia terapeutica, dando informazioni circa la sua patologia e i farmaci antiretrovirali, riservandogli tempi e spazi specifici diversi dalla visita medica per chiarire eventuali dubbi, fissando ulteriori colloqui e posticipando l'inizio della terapia se il paziente non si sente pronto (AI) (Goujard, 2003);
- Motivare il paziente all'assunzione farmacologica rendendo chiari gli obiettivi del trattamento (soppressione della carica virale, stabilizzazione e mantenimento delle funzioni immunitarie, riduzione delle malattie HIV correlate, ecc.) e le conseguenze di una scarsa aderenza (AI) (McPherson-Baker 2000);
- Verificare le convinzioni del paziente e le sue effettive abilità comportamentali rispetto a quanto richiesto dal protocollo farmacologico (AII) (Sommers, 2001);
- Chiarire le caratteristiche del regime terapeutico specificando le possibili interazioni con altri farmaci e/o sostanze che il paziente assume e gli eventuali effetti collaterali, anche attraverso l'uso di opuscoli ed altri materiali illustrativi (AII) (Ostrop, 2000);
- Organizzare le assunzioni in base allo stile di vita di ogni singolo paziente "negoziando" un piano personalizzato, ad esempio, individuando attività che vengono svolte regolarmente dal paziente ed associando ad esse le assunzioni (AII) (Molassiotis, 2003).
- Promuovere l'automonitoraggio dell'aderenza e discutere degli eventuali episodi di non-aderenza (AI) (Smith, 2003)
- Fornire counselling e sostegno psicologico al paziente e alla sua rete sociale prossima, coinvolgendola, con il consenso del paziente, nell'intervento (AI);
- Individuare e trattare adeguatamente eventuali condizioni di interesse psichiatrico e di abuso d'alcool o di altre sostanze (AII)
- Utilizzare, con il consenso del paziente, strategie attive per la verifica ed il rinforzo dei comportamenti di aderenza terapeutica (ad es.: attraverso contatti telefonici concordati) (AII) (Molassiotis, 2003);
 - Formare lo staff sanitario ai temi dell'aderenza, della comunicazione efficace (AI) (Pradier, 2003).

QUANDO INIZIARE

Nella complessità degli elementi da prendere in considerazione in tema di terapia antiretrovirale la scelta del momento più idoneo all'inizio del trattamento è indubbiamente quello più importante e critico.

L'indicazione a cominciare il trattamento si basa da un lato su dati obiettivi (condizioni cliniche, conta dei linfociti CD4, carica virale plasmatica), dall'altro su fattori altrettanto importanti ma difficilmente quantizzabili (rischio di progressione, tossicità dei farmaci, induzione di resistenze, aderenza alla terapia, qualità della vita) che impongono una scelta, che nella maggior parte dei casi deve essere fatta in base alle caratteristiche di ogni singolo caso.

Il troppo dogmatico slogan "*hit hard and early*" (che prevedeva il trattamento indiscriminato di tutti i pazienti HIV positivi) sia per l'impossibilità di eradicare il virus con l'HAART, sia a causa degli effetti collaterali a medio e lungo termine ad essa conseguente è attualmente superato e viene sostituito dall'indicazione sull'opportunità o meno di iniziare la terapia antiretrovirale in base alla valutazione di diversi parametri che fanno intravedere i probabili vantaggi o temere i possibili rischi di un inizio precoce o differito della terapia. Nella pratica clinica vanno considerati elementi

fondamentali, per prendere una decisione nel merito, i tradizionali *surrogate-markers* di progressione (CD4 e HIV Rna), la *compliance* e preparazione del paziente ad iniziare la cura e i potenziali effetti collaterali dell'HAART.

Vi sono due eccezioni a questa regola: le infezioni acute da HIV e la malattia sintomatica (AIDS e sindromi correlate).

L'INFEZIONE ACUTA O RECENTE

Pur essendo abbastanza frequente la presenza di sintomi in occasione della sierconversione (circa 50 %), la loro aspecificità fa sì che nella maggior parte dei casi vengano attribuiti alle più comuni infezioni virali e pertanto raramente viene fatta una corretta diagnosi di infezione acuta da HIV.

La comparsa di eventuali segni e sintomi avviene in un periodo variabile da pochi giorni ad alcune settimane dopo l'iniziale esposizione.

Il corteo sintomatologico più comune è costituito da una sindrome simil-influenzale che ha una durata media di 14 giorni; ma che può oscillare da pochi giorni a più di 10 settimane (sindrome retrovirale acuta: SRA).

Anche l'entità della sintomatologia (Tabella 1) quando presente è molto variabile ed è talvolta piuttosto impegnativa; non sono rari i casi che vengono ricoverati per la persistenza di febbre elevata o per la presenza di sintomi gastroenterici o neurologici (Hecht, 2002).

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	
Trombocitopenia	45
Leucopenia	40
Incremento enzimi epatici	20

Il quadro clinico è conseguente sia della imponente replicazione virale (si ricorda che durante questa fase la carica virale raggiunge i livelli più alti riscontrabili in tutta la storia naturale dell'infezione) che della entità della risposta immunitaria (Clark, 1991; Dorucci, 1995).

Una sintomatologia grave e protratta correla con una rapida progressione di malattia.

La sierconversione e la fase sub-acuta che la segue, della durata di circa 6 mesi, è infatti una situazione dinamica nella quale si vengono a definire tra l'ospite ed il virus quegli equilibri che portano ad una più o meno favorevole evoluzione della infezione nella successiva fase di cronicità (Kahn, 1998).

Alla luce delle attuali evidenze eziopatogenetiche il trattamento tempestivo dell'infezione primaria sembra offrire potenziali vantaggi nel controllo a lungo termine della progressione della infezione

(Rosenberg, 2000). Anche se mancano ancora dati conclusivi su un più favorevole *outcome* a lungo termine nei pazienti trattati la terapia antiretrovirale va quindi consigliata (Yeni 2002).

Per orientarsi nella scelta è opportuno prendere in considerazione le seguenti situazioni (Tabella 2):

- a) Periodo che intercorre tra l'ingresso del virus e lo sviluppo della risposta immunitaria (comparsa degli anticorpi specifici o sierconversione). E' questa una condizione nella quale sembra essere vantaggioso, almeno dal punto di vista patogenetico, iniziare immediatamente la terapia. Questa sembrerebbe in grado di prevenire i danni precoci arrecati dall'infezione al sistema immunitario (in particolare di preservare la risposta CD4+ e CD8+HIV-specifica).
- b) Infezione acuta sintomatica. Questa condizione può rappresentare un'indicazione al trattamento, in quanto costituisce un fattore prognosticamente sfavorevole.
- c) Riscontro di sierconversione recente in soggetto asintomatico.

Tabella 2: forza delle raccomandazioni nei diversi scenari di infezione acuta

Infezione acuta sintomatica.	A I
Sierconversione asintomatica (Western Blot =< 2 bande, sintomatologia compatibile con sindrome retrovirale acuta [SRA] nei tre mesi precedenti, HIV RNA>10 ⁶ copie/mL).	A II.
Infezione recente asintomatica (Western blot > 2 bande, anamnesi positiva per SRA > 3 mesi precedenti). In questo caso l'indicazione all'inizio della terapia rientra nei criteri previsti per l'infezione cronica stabilizzata.	C III

E' particolarmente forte il razionale di un trattamento antiretrovirale nelle situazioni in cui un elevato indice di replicazione virale è associato ad un'impegnativa sintomatologia clinica (a carico dell'apparato gastroenterico, sistema emolinfopoietico e sistema nervoso centrale in particolare), ad un rilevante effetto citopatico (marcata riduzione dei linfociti CD4+) e soprattutto in presenza di infezioni opportuniste, espressione di un' inadeguata risposta immune umorale e cellulo-mediata. Va segnalato che in alcuni casi un precoce ed efficace trattamento antiretrovirale sembra "decapitare" una risposta anticorpale completa (Hermans. 2001), e pregiudicare in questo modo la naturale evoluzione dell'immunità specifica nei confronti di HIV.

I criteri da seguire per la scelta della terapia antiretrovirale da consigliare non differiscono da quelli previsti per altre situazioni ed una volta iniziato il trattamento valgono le modalità di *management* indicati per l'infezione cronica.

Nei casi in cui venga iniziata la terapia, questa dovrebbe essere basata su una combinazione potente di farmaci antiretrovirali, con l'obiettivo di giungere alla soppressione massimale della replicazione virale, fino a far scendere i livelli plasmatici al di sotto della soglia di rilevabilità dei test correntemente utilizzati (<50 copie/ml) per limitare l'evoluzione genetica dal virus con la conseguente emergenza di mutazioni in grado di conferire resistenza ai farmaci.

Per quanto concerne la composizione dello schema di farmaci in base alla sensibilità del virus nei loro confronti, vi è consenso sull'utilizzo dei test di resistenza per guidarne la scelta.

La tempestività del trattamento, uno dei requisiti fondamentali per ottenere buoni risultati nella SRA, può tuttavia consigliare di non attendere la sequenziazione di HIV per iniziare la terapia, che può venire corretta successivamente. A questo proposito va segnalato, che in Italia la prevalenza di mutazioni nelle nuove infezioni di recente riscontro è inferiore a quella riportata, ad esempio negli Stati Uniti (Little, 2002).

E' estremamente importante che la persona sia informata dei possibili vantaggi e dei potenziali rischi della terapia antiretrovirale iniziata in questa fase dell'infezione e che venga posta una cura particolare nel supportare la perfetta aderenza al regime terapeutico. Ogni qualvolta sia possibile, è opportuno offrire alla persona che inizia a curarsi l'opportunità di partecipare ad una sperimentazione clinica, sia perché schemi di trattamento diverso dagli standard in uso della infezione acuta sono flessibili e possono aumentare efficacia e tollerabilità della HAART sia perché mancano tuttora informazioni sulla durata della terapia una volta instaurata.

Rimane aperto il quesito sulla durata del trattamento, dato che le esperienze finora fatte in questa fase di infezione hanno dimostrato che la interruzione della terapia è seguita costantemente da una ripresa della replicazione virale.

INFEZIONE SINTOMATICA.

E' universalmente riconosciuto che tutti i pazienti con AIDS o sindromi HIV correlate vadano trattati indipendentemente dai livelli di CD4 e viremia (Tabella 3).

Il termine sintomatico abitualmente applicato a segni e sintomi riferibili allo stadio C (AIDS) non si presta in genere a interpretazioni diversificate e porta alla conseguente decisione di trattare in ogni caso, mentre quando applicato allo stadio B può portare a conclusioni diverse.

Ad esempio l'Herpes zoster non è necessariamente indice di grave compromissione immunitaria, la trombocitopenia ed i sintomi "costituzionali" possono essere causati anche da altri fattori e non essere segni prognostici inequivocabili di progressione dell'infezione cronica.

Anche la tubercolosi polmonare può presentarsi anche in pazienti con modesto grado di immunodeficienza 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 riportato nelle linee guida inglesi) (BHIVA 2001).

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 (es. morbo di Hodgkin).

L'INFEZIONE ASINTOMATICA

Nella Tabella 4 sono riassunti i principali vantaggi e svantaggi di un inizio precoce o ritardato della terapia antiretrovirale

Premessa indispensabile per formulare indicazioni sull'inizio della terapia antiretrovirale nei pazienti con infezione asintomatica da HIV è rappresentata dalla acquisizione di dati relativi al rischio di progressione dell'infezione cronica in base ai *markers* surrogati (Tabella 5) ed ai risultati ottenuti con il trattamento antiretrovirale negli studi clinici controllati e negli studi di coorte, attualmente disponibili (Mellors, 1997).

Dagli studi osservazionali si può trarre la conclusione che i soggetti con $CD4+ < 200$ hanno un rischio di progressione (Tabella 5) verso l'AIDS a tre anni particolarmente elevato, ciò che rende indispensabile in ogni caso il trattamento antiretrovirale indipendentemente dai livelli di viremia plasmatica (Phair 2002).

Nei soggetti con $200 > CD4 < 350$ assume un ruolo prognostico importante anche il valore di HIV RNA; tuttavia, nella maggior parte dei casi, i *panel* di esperti consigliano di intraprendere l'HAART con $CD4 < 350$ (Tabella 7).

L'opinione di alcuni esperti di dilazionare il trattamento antiretrovirale nella fascia di pazienti che hanno $CD4+$ tra i 200 ed i 350, nasce dalla probabilità di risposta al trattamento, che nei pazienti *naïve*, in alcuni studi, si è rivelata simile a quella ottenuta nei pazienti con $CD4+ < 200$ (Grabar 2000, Cozzi Lepri 2001, Hogg 2001, Phillips 2001; Sterling, 2001).

Vanno segnalati i risultati di un ampio studio collaborativo intercoorti che comprendeva più di 12.000 pazienti (Egger, 2002), nel quale la differenza di risposta appare evidente, non solo tra i trattati che all'inizio del trattamento avevano $200 > CD4+ < 350$ vs quelli con $CD4+ < 200$ (Tabella 6), ma anche vs i pazienti che iniziavano la terapia con $100 > CD4+ < 200$ (rischio di progressione in AIDS di 4,7 vs 3,4%).

La Tabella 7 riporta in sintesi le indicazioni per iniziare il trattamento antiretrovirale che hanno attualmente maggior consenso.

A derimere la controversia relativa ai pazienti con $200 > CD4+ < 350$ possono servire la valutazione di alcuni co-fattori di progressione (HIV RNA > 55.000 e perdita di $CD4+ > 100$ per anno) e di variabili relative al paziente, come la potenziale aderenza ed il rischio individuale di effetti collaterali (Yeni 2002) che potranno in futuro cambiare in base alla disponibilità di nuovi farmaci con formulazione e tossicità differenti rispetto alle attuali.

A fronte dello schematismo riprodotto in Tabella va considerato il fatto che numerosi studi dimostrano che l'entità e soprattutto la durata della risposta virologica dipendono prevalentemente dal numero dei $CD4$ iniziali (Skowron, 2001).

Al contrario, paradossalmente, non sembra esserci correlazione tra i $CD4$ al *baseline* ed il loro aumento dopo HAART (Yamashita, 2001).

Il lungo periodo di osservazione evidenzia tuttavia che bassi valori basali di $CD4$ sono un chiaro fattore di rischio per il mancato raggiungimento di $CD4+ > 500$ (Kauffmann, 2002).

Va sottolineato che iniziare il trattamento antiretrovirale, quando ancora il patrimonio di cellule immunitarie è conservato, consente di ripristinare pressochè integralmente la capacità di risposta immune contro gli agenti opportunisti in generale e contro HIV specificamente.

Tabella 3 – Proposta di revisione del sistema di classificazione delle infezioni da HIV e dei casi di AIDS per adolescenti e adulti (Centers for Disease Control and Prevention, USA, 1992).

Categorie suddivise per numero di linfociti T $CD4+$	CATEGORIE CLINICHE		
	(A) Asintomatici, infezione acuta (primaria) da HIV o LAS (1)	(B) Sintomatici (condizioni non previste in A e o C)	C(3)
1) $> 500/\mu L$	A1	B1	C1
2) 200-499	A2	B2	C2
3) $< 200/\mu L$	A3	B3	C3

(1) Linfadenopatia generalizzata persistente.

(2) Condizioni cliniche inserite nella categoria B: candidosi orofaringea, sintomi costituzionali (febbre superiore a $38,5^{\circ} C$ e/o diarrea persistente per più di un mese), leucoplachia villosa orale, herpes zoster multidermatomero o ricorrente, porpora trombocitopenica idiopatica, angiomatosi bacillare, listeriosi, neuropatia periferica, candidosi vulvovaginite (persistente, frequente o scarsamente sensibile alla terapia), displasia cervicale (moderata o grave)/carcinoma non invasivo (*in situ*) della cervice uterina, malattia infiammatoria pelvica (PID).

(3) Infezioni opportunistiche e tumori indicativi di AIDS.

Tabella 4: Vantaggi e rischi potenziali di un inizio di terapia precoce o differita per i pazienti con infezione asintomatica da virus HIV.

<p>TERAPIA PRECOCE - POTENZIALI BENEFICI</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Soppressione più rapida della replicazione virale▪ Integrità delle funzioni immunitarie▪ Minore rischio di resistenze con più prolungata soppressione virale▪ Possibile riduzione del rischio di trasmissione di HIV *
<hr/> <p>TERAPIA PRECOCE - POTENZIALI RISCHI</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Tossicità grave dei farmaci somministrati▪ Precoce sviluppo di farmaco-resistenza dovuto ad una soppressione virale incompleta▪ Rischio di trasmissione di virus resistenti ai farmaci antiretrovirali▪ Limitazioni alle future opzioni terapeutiche▪ Limite della durata dell'efficacia della terapia attualmente disponibile non nota▪ Qualità della vita peggiorata dall'assunzione di farmaci
<hr/> <p>TERAPIA DIFFERITA – POTENZIALI BENEFICI</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Evitare effetti collaterali farmaco-correlati▪ Preservare future opzioni terapeutiche▪ Ritardare lo sviluppo di farmaco-resistenza▪ Procrastinare effetti negativi sulla qualità della vita
<hr/> <p>TERAPIA DIFFERITA – POTENZIALI RISCHI</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Possibile rischio di compromissione irreversibile delle difese immunitarie▪ Possibile maggiore difficoltà del controllo della replicazione virale▪ Possibile aumento del rischio di trasmissione dell'HIV.

* Il rischio di trasmissione virale esiste sempre; la terapia antiretrovirale non può sostituire le misure primarie di prevenzione di HIV (per es.: l'uso del profilattico ed un comportamento sessuale sicuro).

Tabella 5 – Rischio di progressione in AIDS e sindromi AIDS correlate stimato in base a T CD4+ ed alla carica virale al basale.

CD4 < 200 cellule/mm3 Carica virale plasmatica (copie/ml)		Percentuale di patologie definenti l'AIDS.		
bDNA	RT-PCR	3anni	6 anni	9 anni
≤ 500	≤ 1.500	-	-	-
501 – 3.000	1.501 – 7.000	-	-	-
3.001 – 10.000	7.001 – 20.000	14,3	28,6	64,3
10.001 – 30.000	20.001 – 55.000	50,0	75,0	90,0
> 30.000	> 55.000	85,5	97,9	100,0
CD4 201-350 cellule/mm3 Carica virale plasmatica (copie/ml)		Percentuale di patologie definenti l'AIDS.		
bDNA	RT-PCR	3 anni	6 anni	9 anni
≤ 500	≤ 1.500	-	-	-
501 – 3.000	1.501 – 7.000	0	20,0	32,2
3.001 – 10.000	7.001 – 20.000	6,9	44,4	66,2
10.001 – 30.000	20.001 – 55.000	36,4	72,2	84,5
> 30.000	> 55.000	64,4	89,3	92,9
CD4 > 350 cellule/mm3 Carica virale plasmatica (copie/ml)		Percentuale di patologie definenti l'AIDS.		
bDNA	RT-PCR	3 anni	6 anni	9 anni
≤ 500	≤ 1.500	1,7	5,5	12,7
501 – 3.000	1.501 – 7.000	2,2	16,4	30,0
3.001 – 10.000	7.001 – 20.000	6,8	30,1	53,5
10.001 – 30.000	20.001 – 55.000	14,8	51,2	73,5
> 30.000	> 55.000	39,6	71,8	85,0

Tabella 6 – Rischio di progressione valutato in diverse coorti di pazienti trattati con terapia antiretrovirale in ART Cohort Collaborative group.

Valori basali CD4+ cell/μl	Rischio Relativo
50 – 99 versus < 50	0.74 (0.62-0.89)
100-199 versus < 50	0.52 (0.44-0.63)
200-349 versus < 50	0.24 (0.20-0.30)
> 350 versus < 50	0.18 (0.14-0.22)

Tabella 7 – Indicazioni per iniziare la terapia antiretrovirale in pazienti con infezione cronica da HIV-1 (DHHS 14 luglio 2003 parzialmente modificata).

Categoria clinica	Conta Linfociti T CD4+	HIV RNA plasmatico	Raccomandazione	Forza della raccomandazione e qualità dell'evidenza
Sintomatico (AIDS o sintomi gravi)	Ogni valore	Ogni valore	Trattare	(AI)
Asintomatico, AIDS	CD4+ <200/mm ³	Ogni valore	Trattare	(AI)
Asintomatico	200/mm ³ >CD4+≤350/mm ³	Ogni valore (*)	Il trattamento dovrebbe essere proposto, sebbene ciò sia controverso*.	(BII)
Asintomatico	CD4+ >350/mm ³	>55.000 copie/ml (secondo RT-PCR o bDNA§)	Alcuni clinici esperti raccomandano di iniziare la terapia, riconoscendo che il rischio a 3 anni di sviluppare AIDS è >30% nei pazienti non trattati; in assenza di aumentati livelli plasmatici di HIV RNA, altri clinici raccomandano di posticipare la terapia e monitorare più frequentemente la conta cellulare T CD4+ ed i livelli plasmatici di HIV RNA; non sono disponibili dati di esito clinico dopo l'inizio della terapia.	(CII)
Asintomatico	CD4+ >350/mm ³	<55.000 copie/ml (secondo RT-PCR o bDNA§)	La maggior parte dei clinici esperti raccomandano di posticipare la terapia e di monitorare la conta cellulare TCD4+, riconoscendo che il rischio a 3 anni di evoluzione in AIDS è < 15%	(CII)

§ Sebbene esistesse una differenza di 2-2,5 volte tra la RT-PCR ed il primo test bDNA (versione 2.0), ora i valori ottenuti dai test bDNA e RT-PCR sono simili, eccetto al limite inferiore dell'ambito lineare (<1500 copie/ml).

* Per alcuni esperti la viremia >55.00 copie/mL è un elemento aggiuntivo per la scelta di iniziare la terapia.

COME INIZIARE LA TERAPIA ANTIRETROVIRALE

Configurandosi attualmente l'infezione da HIV come patologia infettiva cronica, gli obiettivi principali della terapia antiretrovirale consistono nel prolungamento del periodo libero da malattia, nella salvaguardia della qualità di vita del paziente. Di conseguenza, la scelta della terapia antiretrovirale iniziale dovrebbe risultare dal confronto diretto tra i diversi regimi farmacologici di combinazione disponibili, sulla base della valutazione di "hard end-points" quali la sopravvivenza e la qualità di vita (*quality adjusted life years*, QALY). Di fatto, non si dispone al momento di risultati di studi clinici di confronto tra diversi regimi di HAART basati su "hard end-points". Un'altra limitazione consiste nel fatto che esistono in letteratura pochi studi di confronto diretto, pur se basati su *end-points* surrogati, tra i farmaci oggi più frequentemente impiegati. Inoltre, la limitata numerosità casistica degli studi disponibili appare spesso tale da impedire di trarne conclusioni definitive. D'altra parte, la comparazione indiretta tra differenti farmaci risulta di difficile interpretazione, ove si considerino le disparità di disegno (ad esempio scelta dei farmaci associati) e dell'analisi statistica (ad esempio scelta degli *end-points*, differente potenza e tipo d'analisi). E' quindi importante sottolineare come le raccomandazioni di seguito enunciate, derivate da evidenze "positive", non siano da interpretare come vincolanti in senso assoluto. La mancata raccomandazione a favore dell'impiego di un regime deriva piuttosto dall'assenza di prove definitive a favore, indicando quindi la necessità di ulteriori studi (della cui esistenza il paziente dovrebbe venire informato per potervi, eventualmente, partecipare). Le evidenze "negative" che impongono cautela nell'impiego di un certo regime in una data condizione clinica verranno invece esposte nel testo in modo esplicito.

Principali criteri per la scelta della terapia antiretrovirale iniziale

Fra le motivazioni di interruzione di una prima linea di terapia antiretrovirale la più frequente è rappresentata da fenomeni di tossicità o scarsa tollerabilità (D'Arminio Monforte, 2000). Inoltre, la maggior parte dei fallimenti virologici è dovuta a una subottimale aderenza del paziente al trattamento che si rende responsabile dell'emergenza delle resistenze di HIV ai farmaci antiretrovirali. E' quindi evidente come, nella scelta della terapia antiretrovirale iniziale, risulti prioritario adeguare la prescrizione farmacologica alle condizioni individuali del paziente e alla presumibile tollerabilità. In particolare, la scelta della terapia antiretrovirale andrà concordata tra medico e paziente (*counselling*), tenendo in debita considerazione:

- lo stadio clinico dell'infezione valutato tramite la conta linfocitaria T CD4+, la viremia plasmatica, la presenza di infezioni opportunistiche maggiori in atto o in anamnesi;
- patologie o condizioni concomitanti quali presenza di infezioni (tubercolosi, virus-epatite e eventuale indicazione al trattamento), depressione o altre malattie psichiatriche, rischio cardiovascolare (compreso fumo e anamnesi familiare), diabete mellito o intolleranza glucidica, dipendenza da sostanze voluttuarie (compreso alcolici e metadone), gravidanza (in atto o programmata), etc.;
- rischio di infezione con ceppi di HIV farmaco-resistenti;
- disponibilità e possibilità del paziente ad aderire al trattamento;
- preferenze del paziente rispetto al numero e alle dimensioni delle compresse, frequenza di assunzione e scansione temporale, rapporto con i pasti e necessità dell'introito liquido;
- rischio e tipologia degli effetti collaterali (a breve e a lungo termine);
- potenziali interazioni farmacologiche
- costi economici.

(I costi economici non devono rappresentare in alcun modo un motivo di non corretta messa in atto delle linee guida riguardo l'uso dei farmaci più adatti alle condizioni cliniche del paziente).

Il maggiore rischio di fallimento virologico di una terapia di prima linea è rappresentato dall'emergenza delle farmaco-resistenze di HIV, più frequente nei confronti dei farmaci caratterizzati da una bassa barriera genetica (tipicamente lamivudina e NNRTI), per cui un'unica mutazione può indurre resistenza, sia fenotipica che clinica. Inoltre, è chiaro come un ulteriore rischio conseguente all'emergenza di farmaco-resistenza sia rappresentato sovente dalla inefficacia, nell'impiego sequenziale, di farmaci alternativi della stessa classe, nei cui confronti la resistenza di HIV presenta meccanismi molecolari comuni (*cross-resistenza*). Da tali considerazioni consegue l'importanza di valutare anche, nella scelta della terapia di prima linea, da un lato l'entità della barriera genetica che ostacola l'emergenza delle resistenze e, dall'altro, la possibilità di ricorrere, nella seconda linea di trattamento, a farmaci alternativi ancora attivi in caso di emergenza di resistenze ai farmaci impiegati nella prima linea (sequenziabilità).

Scelta delle combinazioni di classi

I regimi maggiormente supportati dall'evidenza di risultati di studi clinici sono rappresentati da:

- 2 NRTI (o 1 NRTI + 1 NtRTI) + 1 NNRTI (A-I)
- 2 NRTI (o 1 NRTI + 1 NtRTI) + 1 (2) PI (A-I)

Le principali caratteristiche di tali regimi vengono riassunte in Tabella 1. Tali regimi sono attualmente raccomandati anche in quanto consentono il risparmio di almeno 1 classe farmacologica cui ricorrere in caso di fallimento. Il sequenziamento di classe appare infatti un potente fattore predittivo indipendente per il successo della terapia sequenziale (costruzione dell'itinerario terapeutico). Dal punto di vista del sequenziamento di classe, anche la combinazione di 3 NRTI appare una opzione valida in quanto consente il risparmio sia dei PI che degli NNRTI. Tuttavia, i dati finora disponibili sono tali da sconsigliarne l'impiego, specialmente in caso di elevata viremia al basale (D-II). L'impiego iniziale di regimi di duplice combinazione appare oggi controindicato (E-I). Infine l'impiego dei seguenti regimi non appare attualmente supportato da sufficienti dati clinici: i) regimi divergenti completi (i.e. NRTI + NNRTI + PI); ii) regimi NRTI-*sparing* (i.e. solo PI ovvero PI + NNRTI); iii) regimi contenenti 5 o più farmaci a dosaggio terapeutico.

Scelta delle combinazioni di farmaci

La scelta del terzo farmaco aggiunto al *backbone* di NRTI si basa sulla valutazione di una serie di parametri quali, principalmente, la potenza, la probabilità di *compliance* e quindi di aderenza e gli effetti collaterali (a breve e a lungo termine). In base ai dati di letteratura e all'esperienza clinica, ciascuno dei farmaci oggi disponibili presenta caratteristiche più o meno favorevoli a seconda dei parametri considerati (Tabella 2). Sulla base di tali considerazioni, la scelta delle combinazioni di farmaci per l'impiego iniziale può essere oggi orientata di preferenza verso un limitato numero di opzioni, come di seguito esposto.

a) Scelta dell'NNRTI iniziale

Regimi HAART includenti NNRTI possono venire raccomandati per l'impiego in regimi iniziali in associazione a 2 NRTI (A-I). I regimi includenti NNRTI si sono infatti dimostrati comparabili in termini di efficacia rispetto ai regimi includenti PI (Staszewski, 1999). Regimi includenti EFV si sono altresì dimostrati comparabili rispetto a regimi includenti PI (saquinavir o amprenavir) "boosterizzati" con l'aggiunta di ritonavir (Bartlett, 2002), anche se non esistono dati di studi prospettici randomizzati di confronto diretto con i regimi includenti PI "boosterizzati" oggi più frequentemente impiegati (segnatamente lopinavir/ritonavir). Le principali caratteristiche degli NNRTI raccomandati per l'impiego iniziale vengono riassunte in Tabella 3.

Nel complesso, i dati finora disponibili non appaiono sufficienti ad affermare la superiorità di efavirenz rispetto a nevirapina. Lo studio 2NN, prospettico, randomizzato, ha confrontato nevirapina alla posologia *standard bis-in-die* –versus- nevirapina *once-daily* –versus- efavirenz –

versus- nevirapina + efavirenz in associazione a stavudina + lamivudina (Van Leth, 2003). Dopo 48 settimane di *follow-up*, il 43,7% dei pazienti nel braccio di nevirapina alla posologia *standard* – *versus*- il 37,8% dei pazienti nel braccio di efavirenz hanno presentato fallimento virologico (P=0.095). La proporzione di pazienti che hanno interrotto il trattamento iniziale a causa di effetti collaterali è stata del 21.2% nel braccio di nevirapina alla posologia *standard* –*versus*- 15.5% nel braccio di efavirenz (95% IC: 0.3% - 11.1%, P=0.04), principalmente riferibile a un maggior tasso di epatotossicità. L'impiego di nevirapina *once-daily*, pur se comparabile dal punto di vista dell'efficacia in analisi *on-treatment*, sembrerebbe gravato da un maggior rischio di tossicità epatica \geq grado 3 (13.2%) rispetto alla somministrazione *bis-in-die*, specialmente in pazienti affetti da co-infezione HIV/HCV. L'impiego di efavirenz rispetto a nevirapina alla posologia *standard* presenta il vantaggio della somministrazione *once-daily* che consente la massima semplificazione posologica, specialmente con l'impiego della formulazione in singola compressa giornaliera. Per contro, efavirenz appare gravato dal frequente rischio di eventi avversi neuro-psichiatrici e, nella sperimentazione animale, di teratogenicità, per cui l'impiego deve essere evitato nelle donne in gravidanza o potenzialmente tali (*Sustiva Prescribing Information*, 2002) e, sulla base di tali considerazioni, è raccomandato (A-I) l'impiego di nevirapina. In linea generale, la prescrizione di nevirapina rispetto a efavirenz dovrebbe venire individualizzata in considerazione delle specifiche indicazioni e rischi d'impiego.

b) Scelta del/i PI iniziale/i

Le principali caratteristiche dei PI attualmente raccomandati per l'impiego iniziale vengono riassunte in Tabella 4. Il beneficio clinico dei regimi HAART includenti PI rispetto ai regimi di duplice combinazione includenti soli NRTI è ormai definitivamente dimostrato anche in pazienti con infezione clinicamente avanzata (A-I). Per quanto concerne l'impiego dei PI non “*boosterizzati*” dall'aggiunta di ritonavir a dosaggio sub-terapeutico, esistono differenze sostanziali tra i PI oggi disponibili. Nelfinavir e indinavir appaiono notevolmente meglio tollerati di ritonavir utilizzato a dose terapeutica (Perez, 2002). Nelfinavir è favorito, rispetto a indinavir, in quanto presenta una maggiore semplicità posologica (assunzione *bis-in-die*, non obbligo di introito idrico) e un *pattern* di resistenza più favorevole (l'emergenza della mutazione in posizione 30 non pregiudica l'efficacia di altri PI nell'utilizzo sequenziale) (Roge, 2003) (B-II). Per quanto riguarda gli altri PI, generalmente il loro impiego in regimi non “*boosterizzati*” non è attualmente raccomandato. L'impiego di saquinavir *hard-gel* è proscritto a causa della insufficiente biodisponibilità (E-I). Altri PI non sono raccomandati principalmente in ragione della complessità posologica (amprenavir: 16 compresse/die; saquinavir in formulazione *soft-gel*: 18 compresse/die in tre somministrazioni) (D-III) e dello sfavorevole profilo di tossicità (ritonavir) (D-I). Per gli stessi ordini di motivi, l'impiego di combinazioni di PI a dosaggio terapeutico non appare raccomandato in pazienti *naïve* (ad esempio nelfinavir + saquinavir: 16-22 compresse/die) (D-III).

L'aggiunta di ritonavir a dosaggi sub-terapeutici consente di elevare le concentrazioni plasmatiche dei PI associati (effetto *booster*) tramite l'inibizione del sistema del citocromo CYP450-3A epato-intestinale. Tale effetto consente di ottenere i seguenti benefici: i) riduzione del dosaggio dei farmaci associati; ii) riduzione del numero di somministrazioni con possibilità di attuare posologie *bis-in-die* o *once-daily*; iii) abolizione dei vincoli dietetici; iv) aumento della potenza antivirale. Tuttavia, l'incremento della biodisponibilità del PI associato può incrementarne il rischio di tossicità, come ad esempio il rischio di calcolosi renale nel caso di indinavir. Lo studio *head to head* finora maggiormente rappresentativo, condotto in 653 pazienti, ha dimostrato la superiorità di lopinavir “*boosterizzato*” da ritonavir rispetto a nelfinavir per quanto attiene alla potenza virologica (risposta virologica persistente <400 copie HIV-RNA/ml nell'84% vs. 66%, rispettivamente; *hazard-ratio* = 2.0; 95% IC: 1.5-2.7) (Walmsley, 2002). In un lungo *follow-up* a 3 anni, l'emergenza di mutazioni note per conferire resistenza (sia nel gene della proteasi che nel gene della trascrittasi inversa, segnatamente M184V) è stata significativamente più frequente nel braccio includente nelfinavir. Il *pattern* di resistenze emerse al fallimento di una terapia di prima linea

includente lopinavir/ritonavir andrà comunque valutato in ulteriori studi allo scopo di chiarire quale sia la più corretta sequenzialità di trattamento. Il profilo di tossicità è risultato invece simile, ad eccezione di un significativo incremento di trigliceridemia nei pazienti trattati con lopinavir/ritonavir (+125 mg/dl vs. +47 mg/dl; $P < 0.001$) (Walmsley, 2002). Sulla scorta di tali dati, l'impiego di lopinavir/ritonavir è raccomandato per il trattamento di pazienti *naive* (A-I). Deve essere tuttavia riconosciuto come vi sia carenza di studi prospettici comparativi di confronto tra regimi includenti lopinavir/ritonavir sia rispetto ad altri PI *boosterizzati*, sia rispetto a regimi includenti NNRTI (ad esempio efavirenz). Inoltre, vi è una limitata esperienza nell'utilizzo di lopinavir/ritonavir in donne in gravidanza, mentre il profilo di sicurezza di nelfinavir in tale condizione è ormai ben conosciuto, giustificandone quindi la possibilità di impiego. Nelfinavir sarà presto disponibile nella nuova formulazione 625 mg alla posologia di 2 compresse *bis-in-die*, il che potrà consentirne la semplificazione terapeutica rispetto alla corrente formulazione in compresse da 250 mg. L'impiego di nelfinavir può essere quindi proposto come ulteriore opzione per il trattamento di prima linea (B-II).

c) Scelta della combinazione (“backbone”) di NRTI

Le principali caratteristiche degli NRTI attualmente raccomandati per l'impiego iniziale vengono riassunte in Tabella 5. Non esistono evidenze conclusive a favore dell'impiego di una particolare combinazione di NRTI nel contesto di regimi HAART. La combinazione zidovudina + lamivudina è quella su cui esistono oggi i più numerosi dati in letteratura (Robbins, 2002) ed è favorita nell'impiego anche in virtù dell'esistenza di una co-formulazione di semplice assunzione (*Combivir*[®]; 1 compressa *bis-in-die*) (A-I). Tuttavia, deve venire considerato come la pressione selettiva di zidovudina possa determinare l'emergenza di mutazioni nucleosidiche che conferiscono una ampia *cross-resistenza* di classe tramite un meccanismo comune di escissione del nucleotide (NEM, *nucleoside excision mutations*), di conseguenza limitando l'efficacia di altri NRTI per l'impiego sequenziale. E' stato riconosciuto come anche l'impiego di stavudina sia gravato dal rischio di emergenza di NEM (Pellegrin, 1999). Peraltro, una serie di studi suggeriscono la maggiore responsabilità di stavudina nell'indurre modificazioni somatiche lipodistrofiche (lipoatrofia) (Galli, 2002). E' anche importante notare come gli effetti collaterali di stavudina risultino accentuati dalla contemporanea assunzione di didanosina (tossicità cumulativa o sinergica), che si manifestano principalmente in forma di neuropatia periferica. Pertanto, l'impiego di tali farmaci in associazione dovrebbe venire evitato (D-I). In particolare, nella donna in gravidanza, l'impiego di stavudina + didanosina si è reso responsabile di eventi avversi gravi, fra cui anche casi letali di acidosi lattica, pancreatite e steatosi epatica. L'impiego di tale associazione in gravidanza è quindi categoricamente da evitare (*Food and Drug Administration*, 2001) (E-I). Infine, è noto come stavudina e zidovudina non debbano venire usati in combinazione a causa del dimostrato effetto antagonista sia *in vitro* che *in vivo* (E-I). Zalcitabina non appare attualmente raccomandata per la limitata efficacia (specialmente quando usata in associazione a zidovudina) e il non favorevole profilo di tossicità (ad esempio neuropatia periferica e ulcerazioni mucose) (D-I).

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. Nella scelta del *backbone* nucleosidico è importante considerare come didanosina e NRTI di antica (i.e., lamivudina) o di recente introduzione nella pratica clinica (i.e., abacavir e tenofovir) non siano ritenuti responsabili dell'emergenza di NEM. Pertanto, il loro impiego in regimi di prima linea potrebbe risultare preferibile, anche in virtù della estrema semplicità posologica (abacavir è attualmente registrato alla posologia di 1 compressa *bis-in-die* mentre la posologia *once-daily* è allo studio; didanosina, lamivudina e tenofovir sono già registrati alla posologia di 1 compressa *once-daily*) e in virtù del favorevole profilo di tossicità (ad eccezione della sindrome da ipersensibilità correlata a abacavir e della tossicità tubulare attribuibile a tenofovir, che peraltro appaiono, ad oggi, eventi rari). Sebbene già disponiamo di alcuni dati che ne suggeriscono il possibile impiego, i potenziali vantaggi e limiti di regimi NEM-*sparing* dovrebbero

essere oggetto di più approfondite valutazioni in studi clinici strategici opportunamente disegnati. Per quanto riguarda in particolare l'associazione di tenofovir e didanosina a dosaggio *standard*, si registra l'incremento della concentrazione plasmatica di didanosina del 44-60%. Si ritiene che, specialmente in pazienti "fragili" (ad es. insufficienza renale pregressa, ridotta *clearance* della creatinina) tale interazione farmacologica sia negativa per il rischio di eventi avversi anche gravi (ad es. insufficienza renale e acidosi lattica) (Murphy, 2003). Pertanto, secondo le indicazioni dell'Azienda produttrice, l'assunzione di 250 mg di didanosina (*enteric-coated*) in associazione a tenofovir 300 mg a stomaco pieno è consigliabile in quanto conferisce una biodisponibilità plasmatica di didanosina pari a quella del farmaco assunto a dosaggio *standard* di 400 mg (se peso corporeo >60 Kg), mentre l'assunzione di 200 mg di didanosina in associazione a tenofovir 300 mg a stomaco pieno corrisponde al dosaggio *standard* di 250 mg (se peso corporeo <60 Kg). E' tuttavia necessario notare come la maggior parte dei dati pubblicati su cui si basa la raccomandazione siano derivati dallo studio di piccole coorti di volontari sani e, inoltre, prescindendo dalla misurazione della concentrazione intracellulare del farmaco (didanosina-trifosfato) che meglio potrebbe correlare con l'efficacia antiretrovirale *in vivo* e con il rischio reale di tossicità mitocondriale. La tossicità mitocondriale è in effetti un parametro importante da valutare, specie nella terapia con NRTI, in grado di determinare un danno multiorgano (acidosi lattica, steatosi epatica, neuropatia periferica, etc.). Poiché sia tenofovir che lamivudina posseggono attività antivirale anche nei confronti del virus dell'epatite B (HBV), l'impiego di tali farmaci in associazione riconosce una importante indicazione nel trattamento dei pazienti HIV positivi affetti da epatite cronica HBV-correlata (B-II).

d) I regimi convergenti puri con soli NRTI

Per quanto riguarda la scelta di associazioni "convergenti" con soli NRTI, il *trial* ACTG-A-5095 ha dimostrato l'inferiore potenza virologica del braccio di trattamento con zidovudina + lamivudina + abacavir, sia rispetto a zidovudina + lamivudina + efavirenz, che rispetto a zidovudina + lamivudina + abacavir + efavirenz (*Dear Health Professional Letter*, 2003). L'inferiore potenza di regimi "convergenti puri" a base di NRTI è stata peraltro confermata dai risultati a lungo termine dello studio ATLANTIC in cui la percentuale di pazienti con viremia non misurabile nel braccio di trattamento includente stavudina + didanosina + lamivudina è risultata significativamente inferiore rispetto ai bracci di trattamento includenti nevirapina o indinavir (Van Leeuwen, 2003). Più recentemente, uno studio pilota condotto su 20 pazienti *naive*, trattati con abacavir, tenofovir e lamivudina, (Farthing, 2003) è stato interrotto prima del termine del *follow-up*, a causa di un alto numero di fallimenti. L'analisi *ad interim* dello studio ESS30009 di confronto tra due regimi *once-daily* (abacavir + lamivudina + tenofovir *versus* efavirenz + lamivudina + tenofovir) ha evidenziato un numero così elevato di fallimenti nel braccio privo di NNRTI da indurre l'interruzione dello studio. L'analisi *ad interim* di 200 pazienti mostrava in effetti come, alla 8^a settimana di *follow-up*, solo il 19% dei pazienti in terapia con 3 NRTI, *versus* il 37% di chi assumeva 2 NRTI + efavirenz, raggiungeva una viremia <50 copie/ml, mentre alla 16^a settimana la differenza era di 30% *versus* 95% (Collins, 2003). I dati a disposizione finora, quindi, non sembrano consigliare l'adozione di un regime con 3 NRTI nei pazienti *naive* alla prima linea terapeutica, soprattutto se la viremia supera le 100.000 copie/ml (C-II). Occorrerà comunque valutare la possibilità d'impiego di regimi "convergenti puri" alternativi, che includano NRTI diversi rispetto a quelli finora sperimentati.

I regimi once-daily

Una recente revisione della letteratura ha confermato come il numero di dosi giornaliere sia inversamente correlato al grado di aderenza (Ostrow, 2001). Inoltre, è stato dimostrato come il numero di compresse correli inversamente con l'efficacia della HAART (Bartlett, 2001). Appare quindi particolarmente conveniente l'impiego di regimi compatti in mono-somministrazione giornaliera (*once-daily*), oggi possibili grazie alla disponibilità di farmaci a lunga emivita plasmatica (B-II). I farmaci attualmente registrati per l'impiego *once-daily* sono tenofovir,

didanosina, lamivudina, efavirenz e amprenavir, quest'ultimo in associazione a ritonavir a dosaggio *booster*. Studi preliminari hanno dimostrato l'efficacia di alcuni regimi *once-daily*. In uno studio, la combinazione di didanosina + lamivudina + efavirenz in somministrazione *once-daily* ha consentito di ottenere la negativizzazione viremica (<50 copie/ml) nel 77% dei pazienti trattati all'analisi *intent-to-treat* dopo 48 settimane di *follow-up*, con un raddoppiamento medio della conta linfocitaria T CD4+ (Maggiolo 2001). In un altro studio, della durata di 64 settimane, il 90% dei pazienti hanno ottenuto viremie <400 copie/ml grazie alla combinazione di didanosina + emtricitabina + efavirenz (Molina 2001). Questi risultati impongono di considerare l'opportunità di regimi *once-daily* nel panorama di opzioni strategiche per la terapia antiretrovirale, sebbene la carenza di studi prospettici randomizzati di confronto con regimi *bis-in-die* (in particolare regimi *boosted* includenti PI) suggerisca l'importanza di ulteriori *trials* clinici di validazione.

Tabella 1. Principali caratteristiche dei regimi di HAART disponibili per l'impiego iniziale

Regime	Possibili vantaggi	Possibili svantaggi	Interazioni farmacologiche	Sequenziabilità
2 NRTI + 1 (2) PI (A-I)	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Efficacia clinica e viro-immunologica ben dimostrate <input type="checkbox"/> Agisce su due bersagli molecolari distinti del ciclo replicativo di HIV <input type="checkbox"/> Barriera genetica nei confronti dell'emergenza delle resistenze <input type="checkbox"/> Evita effetti collaterali degli NNRTI 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Complessità posologica <input type="checkbox"/> Effetti collaterali a lungo termine 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Frequenti a livello di CYP450-3A 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Preserva l'opzione di impiego di NNRTI <input type="checkbox"/> Possibile sequenzialità intra-classe
2 NRTI + 1 NNRTI (A-I)	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Efficacia viro-immunologica ben dimostrata <input type="checkbox"/> Agisce con due meccanismi molecolari diversi sulla trascrittasi inversa di HIV-1 <input type="checkbox"/> Evita effetti collaterali a lungo termine dei PI <input type="checkbox"/> Semplicità posologica vs PI 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Limitata barriera genetica nei confronti dell'emergenza delle resistenze 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Minori vs PI 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Preserva l'opzione di impiego di PI <input type="checkbox"/> Non sequenzialità intra-classe
3 NRTI (D-II)	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Semplicità posologica vs PI <input type="checkbox"/> Evita effetti collaterali delle altre 2 classi 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Efficacia virologica inferiore specialmente alle viremie elevate <input type="checkbox"/> Potrebbe incrementare il rischio di tossicità mitocondriale (acidosi lattica) 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Non interazione a livello di CYP450-3A 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Preserva le altre 2 classi <input type="checkbox"/> Una certa sequenzialità intra-classe è possibile dopo la prima linea di trattamento (e.g., NEM <i>sparing</i>)

Tabella 2. Principali parametri per la scelta del farmaco aggiunto al *backbone* di RTI

Terzo farmaco	Potenza	Aderenza	Tossicità a breve termine	Tossicità a lungo termine
Abacavir	+	+++	+++ ^	+
Efavirenz	+++	+++	+++	+
Nevirapina	+++	+++	+++	+
Nelfinavir	++	++	++	+
Saquinavir/ritonavir	+++	++	+	+
Indinavir/ritonavir	+++	++	+++	+++
Amprenavir/ritonavir	++	+	++	?
Lopinavir/ritonavir	+++	++	++	++

+ = basso; ++ = medio; +++ alto

^: l'evenienza della ipersensibilità al farmaco controindica in modo assoluto il *rechallenge*

Tabella 3. Principali caratteristiche degli NNRTI raccomandabili per l'impiego iniziale

NNRTI	Posologia	# compresse	Obblighi dietetici	Effetti collaterali caratteristici
Efavirenz (A-I)	600 mg 1 volta/die	3 1 (se Su stiva 600 mg)	nessuno	Effetti neuro-psichiatrici Controindicato in gravidanza (teratogenicità)
Nevirapina (A-I)	200 mg 2 volte/die	2	nessuno	Rash, epatite, sindrome di Stevens-Johnson

Tabella 4. Principali caratteristiche dei PI raccomandabili per l'impiego iniziale

PI	Posologia	# compresse	Obblighi dietetici	Effetti collaterali caratteristici
Lopinavir/ritonavir (A-I)	400/100 mg 2 volte/die	6	Stomaco pieno	Diarrea, nausea, meteorismo, iperlipidemia, scarsa esperienza in gravidanza
Nelfinavir (B-II)	750 mg 2 volte/die	10	Stomaco pieno	Diarrea, maggiore esperienza in gravidanza
Saquinavir-hgc/ritonavir (C-II)	<input type="checkbox"/> 1000/100 mg 2 volte/die <input type="checkbox"/> 1600/100 mg 1 volta/die	<input type="checkbox"/> 12 <input type="checkbox"/> 9	<input type="checkbox"/> nessuno <input type="checkbox"/> nessuno	<input type="checkbox"/> Diarrea, nausea, meteorismo <input type="checkbox"/> Diarrea, nausea, iperlipidemia
Indinavir/ritonavir (C-II)	800/100 mg 2 volte/die	<input type="checkbox"/> 6	Abbondante idratazione (almeno 2 litri/die)	Calcolosi renale, nausea, vomito, iperlipidemia
Amprenavir/ritonavir (C-II)	<input type="checkbox"/> 600/100 mg 2 volte/die <input type="checkbox"/> 1200/200 mg 1 volta/die	<input type="checkbox"/> 10 <input type="checkbox"/> 10	Evitare pasti grassi	Diarrea, nausea, iperlipidemia, parestesie peri-orali

Tabella 5. Principali caratteristiche degli RTI (*backbone*) raccomandabili per l'impiego iniziale

NRTI (<i>backbone</i>)	Posologia	# compresse	Obblighi dietetici	Effetti collaterali caratteristici
Zidovudina + Lamivudina (A-I)	<input type="checkbox"/> 300 mg + 150 mg 2 volte/die <input type="checkbox"/> disponibile in co-formulazione: Combivir®	<input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 2 (<i>Combivir</i> ®)	Nessuno	Anemia (associata a zidovudina)
Stavudina + Lamivudina (B-I)	<input type="checkbox"/> 40 mg -se peso >60 Kg- o 30 mg -se peso <60 Kg- + 150 mg 2 volte/die <input type="checkbox"/> lamivudina anche in formulazione 300 mg 1 volta/die	<input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 3 (se Epivir 300 mg)	Nessuno	Neuropatia periferica, lipoatrofia (?) (associate a stavudina)
Tenofovir + lamivudina (B-II)*	<input type="checkbox"/> 300 mg + 300 mg 1 volta/die	<input type="checkbox"/> 2	Stomaco pieno (tenofovir)	Tubulopatia renale (associata a tenofovir)
Didanosina + Lamivudina (C-II)*	<input type="checkbox"/> 250 mg -se peso >60 Kg- o 200 mg -se peso <60 Kg- + 150 mg 2 volte /die <input type="checkbox"/> 400 mg -se peso >60 Kg- o 250 mg -se peso <60 Kg + 300 mg 1 volta/die	<input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 2	Stomaco vuoto (didanosina)	Pancreatite (rara, associata a didanosina)
Didanosina + Tenofovir (C-II)*	250 mg -se peso >60 Kg- o 200 mg -se peso <60 Kg- + 300 mg 1 volte /die	2	Stomaco pieno	Pancreatite (rara, associata a didanosina) Tubulopatia renale (rara, associata a tenofovir)

*sebbene i risultati degli studi finora condotti siano scarsi, l'impiego di associazioni di farmaci NEM-*sparing* può venire valutata come opzione razionale per l'inizio della terapia antiretrovirale in quanto possono preservare l'efficacia degli analoghi timidinici per l'impiego sequenziale.

QUANDO CAMBIARE LA TERAPIA ANTIRETROVIRALE

La decisione di modificare una terapia antiretrovirale in atto non è per lo più facile e comunque va sempre meditata.

Richiede motivazioni concrete, confermate e sufficienti a giustificare la rinuncia ad 1 o più molecole e quindi la riduzione del numero delle opzioni future.

È una decisione che va valutata e discussa con la persona HIV positiva perché sia consapevole della rilevanza della decisione e la condivida.

Le condizioni che giustificano il cambiamento della terapia sono molteplici, di diversa valenza e di non univoca valutazione (A-II).

Poiché lo scopo della terapia antiretrovirale consiste nel garantire una elevata aspettanza e buona qualità di vita, impedendo la perdita del patrimonio immunitario mediante la soppressione della replicazione virale (Grabar, 2002), il cambiamento è giustificato, in linea teorica, quando questi obiettivi non sono raggiunti.

Occorre pertanto valutare l'opportunità di un cambiamento, in presenza di

- ◆ fallimento virologico: inadeguata soppressione della replicazione virale;
- ◆ fallimento immunologico: inadeguato mantenimento o recupero dello stato immunitario (numero assoluto e % dei linfociti CD4+)
- ◆ fallimento clinico: progressione clinica, comparsa di “eventi definenti AIDS”.

Tali condizioni configurano il cosiddetto “fallimento terapeutico”.

Altre condizioni che possono legittimamente indurre a cambiamento sono:

- eventi di tossicità acuta o intolleranza ai farmaci
- eventi di tossicità cronica
- complessità del regime terapeutico, incompatibile con lo specifico paziente
- l'arruolamento in protocolli sperimentali o la sopraggiunta disponibilità di molecole innovative più idonee.

Non raramente, soprattutto nei soggetti pluri-trattati, coesistono più condizioni che possono indurre a cambiamento: in questi casi è più agevole raggiungere il convincimento sull'opportunità di cambiare, ma è più difficile la scelta del regime alternativo.

È comunque sempre raccomandata, prima di ogni cambiamento, una approfondita anamnesi e l'esame clinico (A-II) (Kalichman, 1999; Ferguson, 2002; Stone, 2001), anche quando ci si trovi di fronte a situazioni apparentemente ovvie.

CAMBIARE IN RAGIONE DI TOSSICITÀ

I fenomeni di tossicità associati al trattamento antiretrovirale possono essere correlati a un singolo preparato o a un'intera classe di farmaci (Tabella 1). Spesso non è chiaramente definibile il ruolo dei singoli farmaci. Non raramente, inoltre, la tossicità dei farmaci antiretrovirali si somma a quella di altri farmaci utilizzati per la cura/profilassi delle complicanze dell'infezione da HIV (Tabella 2).

Tabella 1- Eventi avversi descritti in corso di trattamento antiretrovirale¹

NRTI	Acidosi lattica (AL) con steatosi epatica descritta con frequenza diversa nelle diverse combinazioni. Riconosciuto un ruolo, specie per i derivati timidinici, nell'induzione di alterazioni del tessuto adiposo, attraverso un probabile meccanismo di tossicità mitocondriale.
ABC	Reazione di ipersensibilità (febbre, eruzione cutanea, nausea, vomito, sintomi respiratori) ²
ddI	Pancreatite ³ , neuropatia periferica, nausea, diarrea, AL ⁴
3TC	AL (rara), modesti sintomi gastrointestinali
d4T	Neuropatia periferica, lipoatrofia, AL ⁵ , ipertrigliceridemia ⁶
TDF	Astenia, cefalea, intolleranza gastrointestinale, AL (rara), insufficienza renale (rara)
ddC	Neuropatia periferica, ulcere orali, AL
ZDV	Mielotossicità con anemia e/o neutropenia ⁷ , intolleranza gastrointestinale, cefalea, astenia, insonnia, AL, miopatia
NNRTI	Non ancora definito il loro ruolo nell'indurre alterazioni metaboliche (probabile profilo più favorevole della nevirapina)
Delavirdina	Ipersensibilità (eruzioni cutanee), incremento delle transaminasi, cefalea
Efavirenz	Ipersensibilità (eruzioni cutanee), sintomi neurologici, incremento delle transaminasi, ipercolesterolemia, teratogeno nelle scimmie
Nevirapina	Ipersensibilità (eruzioni cutanee) ⁸ , sindrome di Steven-Johnson, tossicità epatica
PI	Alterazioni metaboliche (ipertrigliceridemia, ipercolesterolemia, insulinoresistenza ⁹) e del tessuto adiposo riportate con frequenza diversa con tutti i farmaci della classe. Possibile incremento degli episodi emorragici in emofilici.
Amprenavir	Intolleranza gastrointestinale, ipersensibilità (reazioni cutanee), parestesie orali, alterazioni dell'umore, incremento delle transaminasi
Indinavir	Nefrolitiasi, intolleranza gastroenterica, cefalea, astenia, alopecia, anemia emolitica, ipobilirubinemia, incremento delle transaminasi, vertigini, visione confusa, alterazioni del gusto sapore metallico, secchezza cute e mucose
Lopinavir/RTV	Intolleranza gastrointestinale, astenia, cefalea, incremento delle transaminasi
Nelfinavir	Nausea, vomito, diarrea, dolori addominali, incremento delle transaminasi
Ritonavir	Intolleranza gastrointestinale, parestesie (circumorali e alle estremità), epatite, pancreatite, alterazioni del gusto, incremento delle transaminasi, delle CPK e acido urico
Saquinavir	Intolleranza gastrointestinale, cefalea, incremento delle transaminasi
Inibitori della fusione	
Enfuvirtide	Reazioni in sito di inoculo, incremento del tasso di polmoniti batteriche, reazioni da ipersensibilità (<1%)

1. Riportati nella maggioranza dei casi in corso di trattamento con terapie combinate
2. Descritti casi fatali, probabile predisposizione genetica (Mallal, 2002). Non va riassunto dopo sospensione dovuta a ipersensibilità (possibile insorgenza di reazione grave)
3. Osservata in monoterapia con ddI e in terapia combinata con ddI-d4T, ddI-idrossiurea (\pm d4T), ddI-ribavirina
4. Maggior rischio per gravide trattate con ddI-d4T
5. Più frequentemente implicata degli altri NRTI, vedi nota 4
6. Osservata anche in assenza di inibitori della proteasi nella combinazione
7. Anche in monoterapia
8. Negli studi clinici responsabile del 7% delle sospensioni
9. Descritti diabete di nuova insorgenza e peggioramento del controllo glicemico in pazienti con diabete preesistente

Tabella 2- Tossicità sovrapposte dei principali farmaci utilizzati nel trattamento dell'infezione da HIV e patologie correlate

Mielotossicità	Neuropatia periferica	Pancreatite	Nefrotossicità	Epatotoss	Rash	Diarrea	Alterazioni dell'occhio
Antineoplastici	Didanosina	Cotrimoxazolo	Adefovir	Fluconazolo	Abacavir	Didanosina	Didanosina
Cidofovir	Isoniazide	Didanosina	Aminoglicosidi	Isoniazide	Amprenavir	Clindamicina	Etambutolo
Cotrimoxazolo	Stavudina	Lamivudina	Amfotericina B	Itraconazolo	Cotrimoxazolo	Nelfinavir	Rifabutina
Dapsone	Zalcitabina	(bambini)	Cidofovir	Ketoconazolo	Dapsone	Ritonavir	Cidofovir
Flucitosina		Pentamidina	Foscarnet	NNRTI	NNRTI	Lopinavir/ ritonavir	
Ganciclovir		Ritonavir	Indinavir	NRTI	Sulfadiazina	Tenofovir	
Idrossiurea		Stavudina	Pentamidina	IP			
Interferon-a				Rifabutina			
Primachina				Rifampicina			
Pirimetamina							
Ribavirina							
Rifabutina							
Sulfadiazina							
Trimetrexate							
zidovudina							

Tassi di interruzione o modificazione dei regimi HAART variabili dall'8 al 59% (mediana 33%) (Park-Wyllie, 2002) sono riportati in diversi studi. Analisi delle motivazioni evidenziano che le più frequenti cause (dal 20 al 78% dei casi) sono eventi di tossicità/intolleranza.

In uno studio italiano condotto su pazienti naive al primo trattamento antiretrovirale veniva riportata l'interruzione del trattamento in corso per tossicità nel 21% dei casi nell'arco di due anni, rispetto 5% per fallimento terapeutico e al 7% per problemi di aderenza (d'Arminio-Monforte, 2000).

GESTIONE DELLE TOSSICITÀ SPECIFICHE

Reazioni allergiche

Manifestazioni allergiche possono comparire con tutti i farmaci antiretrovirali. L'eruzione cutanea è un evento avverso più frequente con i farmaci della classe NNRTI in particolare con la nevirapina. Nella maggioranza dei casi l'evento è lieve o moderato e si verifica nelle prime settimane di terapia. Sono tuttavia descritte manifestazioni cutanee più gravi (es. sindrome di Steven-Johnson-SJ e necrosi epidermica tossica-NET) e casi di una grave sindrome con esantema, eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS) (Bourezane, 1998; Bossi, 2000; Fagot,2001). Alcuni clinici esperti raccomandano la gestione dell'eruzione cutanea con antistaminici per controllare i sintomi senza sospendere i farmaci (III), ma tale approccio è dibattuto. Le reazioni più gravi necessitano invece di un'immediata e permanente sospensione degli NNRTI. L'incidenza dell'eruzione cutanea può essere ridotta somministrando nevirapina a dosi progressivamente crescenti (Barreiro, 2000). L'efficacia, invece, dell'impiego preventivo di steroidi o antiistaminici all'inizio del trattamento con nevirapina non è confermato in studi clinici (Knobel, 2001).

Vi sono segnalazioni che i pazienti con precedente storia di allergia alla nevirapina sono in grado di tollerare efavirenz senza reazioni allergiche crociate (Soriano 2000, Clarke, 2000). Tuttavia, in caso di SJS o TEN la maggioranza dei clinici esperti non raccomanda la sostituzione dell' NNRTI in corso con un altro NNRTI (III).

Tra gli NRTI, l'eruzione cutanea si verifica più frequentemente con abacavir. L'eruzione può rappresentare uno dei sintomi della grave reazione sistemica di ipersensibilità associata ad abacavir; in questo caso il farmaco deve essere sospeso e non deve più essere reintrodotta (Clay, 2002).

Tra gli IP, amprenavir è quello che provoca con maggior frequenza eruzione cutanea, con un'incidenza fino al 27%. Sebbene amprenavir sia una sulfonamide, non ne è nota la potenziale reattività crociata con altri farmaci sulfamidici. Ne consegue che amprenavir dovrebbe essere utilizzato con cautela in pazienti con anamnesi di allergia ai sulfamidici.

Acidosi lattica

L' acidosi lattica grave scompensata con epatomegalia e steatosi epatica è il più grave effetto collaterale degli NRTI (Harris, 2000; John, 2001). Tale evento rappresenta lo stadio estremo di un più ampio spettro di alterazioni correlabili a iperlattatemia indotta dal trattamento con NRTI. Un'alterata funzione mitocondriale indotta dall'inibizione della polimerasi gamma (enzima essenziale per la sintesi del DNA mitocondriale) da parte degli NRTI, rappresenta il meccanismo alla base di questo disturbo come di altri effetti collaterali degli NRTI quali pancreatite, miopatia, neuropatia periferica, cardiomiopatia e, verosimilmente, alcuni quadri di lipodistrofia (Brinkman, 2001). Le manifestazioni cliniche dell'acidosi lattica sono contrassegnate da sintomi addominali (nausea, vomito, anoressia, dolore e distensione addominale), astenia, alterazione degli indici di funzionalità epatica e aumento dei livelli di lattato (generalmente > 5mmol/L). Seppur raro (1.3 per 1000 anni-persona di esposizione agli NRTI), tale evento avverso è spesso fatale. L'incidenza dell'acidosi lattica aumenta con il numero e il tipo di NRTI utilizzati nel regime di terapia. La gravidanza, il sesso femminile, l'obesità, l'uso prolungato di NRTI sono stati identificati come fattori di rischio. Aspetti peculiari di questa manifestazione sono l'imprevedibilità della sua insorgenza (tipicamente in pazienti trattati da lungo tempo con NRTI senza evidenza di un progressivo aumento dei livelli di lattato) e la necessità di un suo riconoscimento tempestivo e di un'interruzione immediata degli NRTI (John 2001). In caso di acidosi lattica grave il trattamento antiretrovirale deve essere sospeso (III) e devono essere adottate misure di terapia intensiva quali ventilazione assistita, infusione di bicarbonato ed emodialisi (I). E' stato proposto inoltre l'utilizzo di tiamina e riboflavina il cui beneficio deve tuttavia essere ancora dimostrato. Più frequente e di incerto significato è l'iperlattatemia lieve (generalmente <2.5 mmol/L), asintomatica e non progressiva, che rappresenta uno stato di compenso metabolico in cui un' aumentata produzione di lattato è bilanciata da efficienti meccanismi di eliminazione. I livelli di lattato risultano spesso superiori nei pazienti trattati con stavudina o didanosina rispetto a quelli trattati con zidovudina o abacavir, anche se ciò non sembra essere associato a una progressione del quadro clinico (John, 2001). E' stata inoltre descritta una sindrome intermedia, caratterizzata da iperlattatemia sintomatica (dolori e distensione addominale, nausea, dolori muscolari) o steatosi epatica, senza segni di acidosi sistemica. Questa sindrome è quasi esclusivamente associata al trattamento con stavudina e ha un'incidenza di circa 13 casi per 1000 anni-persona di trattamento (John, 2001). Evidenze cliniche dimostrano che i livelli di lattato e i sintomi regrediscono dopo sostituzione di stavudina con zidovudina o abacavir (Loneran, 2001). In alcuni pazienti i sintomi da iperlattatemia si risolvono dopo sospensione degli NRTI (Loneran, 2000; Miller, 2000) ed essi possono tollerare la reintroduzione di un regime contenente NRTI (Loneran, 2000; Mokrzycki 2000); tuttavia non sono disponibili dati sufficienti per raccomandare questa strategia rispetto all'introduzione di un trattamento con un regime risparmiatore di NRTI.

Epatotossicità

Nei pazienti trattati con HAART si manifestano frequentemente segni di epatotossicità definita come incremento di almeno 3-5 volte delle transaminasi (AST, ALT, GGT) con o senza epatite clinicamente manifesta. Tutti gli NNRTI e i PI attualmente in commercio sono stati associati ad incremento delle transaminasi sieriche. Nella maggior parte dei casi il rialzo è asintomatico e si risolve spontaneamente senza interruzione o modificazione della terapia (den Brinken, 2000). La steatosi epatica in presenza di acidosi lattica è un evento raro ma potenzialmente grave associato agli NRTI (vd. acidosi lattica).

Tra gli NNRTI, una potenziale epatotossicità è stata segnalata per la nevirapina. Un incremento delle transaminasi >3 volte i valori basali è stato riportato nel 12.5% dei casi, con epatite clinica nell'1.1% dei casi, in pazienti che avevano iniziato un trattamento con nevirapina (Martinez 2001). In uno studio randomizzato con d4T +nevirapina o efavirenz+ emtricitabina o lamivudina, il 9.4%

dei pazienti trattati con nevirapina manifestava un aumento di grado 4 degli enzimi epatici rispetto a nessun paziente trattato con efavirenz (Barlett, 2001). Circa due terzi dei casi di epatite clinica indotta da nevirapina si verificano nelle prime 6-12 settimane di trattamento. Sono stati segnalati casi fulminanti, e persino fatali, di necrosi epatica.

Una posologia iniziale di 200 mg/die per due settimane prima introdurre il pieno dosaggio può ridurre l'incidenza di epatotossicità da nevirapina. E' consigliabile inoltre monitorare strettamente gli enzimi epatici e i sintomi clinici. I pazienti che sperimentano una grave epatotossicità da nevirapina non dovrebbero più essere trattati con questo farmaco.

A differenza dell'insorgenza precoce di epatotossicità osservata con nevirapina, le alterazioni degli enzimi epatici associate agli PI possono verificarsi in ogni momento nel corso del trattamento. In un'analisi retrospettiva, un'epatotossicità grave è stata rilevata più frequentemente tra i pazienti trattati con regimi contenenti ritonavir o ritonavir/saquinavir rispetto a indinavir, nelfinavir o saquinavir (Sulkowski 2000). La coinfezione con il virus dell'epatite C è stata segnalata come maggiore fattore di rischio per lo sviluppo di epatotossicità dopo inizio di un PI (Nunez, 2001). Nei pazienti con infezione con HCV e/o HBV, un rialzo delle transaminasi o una franca riacutizzazione dell'epatite possono essere osservate in associazione al rapido incremento dei CD4 conseguente al trattamento e ciò viene interpretato come relativo all'immunoricostruzione. L'eventuale corresponsabilità di una tossicità diretta dei farmaci in questi casi è ancora da definire.

Iperglicemia

Nei pazienti trattati con PI sono stati segnalati iperglicemia, diabete mellito di nuova insorgenza, chetoacidosi diabetica e aggravamento di diabete mellito preesistente (Dubè, 1997; Eastone, 1997; Visnegarwala, 1997). L'incidenza di iperglicemia di nuova insorgenza è risultata del 5% in un'analisi di una coorte di 221 pazienti seguita per 5 anni (Tsiodras, 2000). I PI risultavano indipendentemente associati all'iperglicemia e l'incidenza non variava sostanzialmente per i diversi farmaci. Tra le ipotesi in merito ai meccanismi patogenetici vengono implicati un'insulino-resistenza a livello epatico e periferico, una carenza relativa di insulina, un minor grado di estrazione epatica dell'insulina e una più lunga esposizione ai farmaci antiretrovirali.

E' stato riportato che l'iperglicemia si è risolta in alcuni pazienti che interrompevano la terapia con PI; tuttavia, la limitatezza dei dati non permette di stabilire la reversibilità della condizione. Altri pazienti hanno continuato la terapia con PI ed iniziato il trattamento con ipoglicemizzanti orali o insulina.

E' opinione di esperti che la glicemia a digiuno debba essere monitorata prima e durante il trattamento con PI (Shambelan 2002) e che si debba considerare la possibilità di non impiegare i PI nella terapia iniziale in pazienti con pregressa evidenza di alterazioni del metabolismo glucidico o con familiarità per diabete (CIII).

I pazienti in trattamento con PI dovrebbero eseguire regolari controlli della glicemia a digiuno ed essere informati di porre attenzione ai primi segni di iperglicemia e di mantenere sotto controllo il peso corporeo (CIII). Poiché la gravidanza è un fattore indipendente di rischio di ridotta tolleranza al glucosio, un più attento monitoraggio dei livelli glicemici dovrebbe essere effettuato nelle donne in gravidanza che assumono regimi contenenti PI.

Non sono disponibili dati che sostengano la necessità di sospendere la terapia antiretrovirale nei pazienti con un diabete di nuova insorgenza o in peggioramento; tuttavia, la maggioranza dei clinici esperti raccomanda di continuare la HAART in assenza di diabete grave (BIII). Alcuni studi hanno tentato di esaminare la potenziale regressione dell'insulino-resistenza cambiando da regimi HAART contenenti PI a regimi basati sugli NNRTI, ma i risultati sono alquanto inconclusivi.

Il trattamento dell'iperglicemia e del diabete deve seguire le stesse linee-guida previste per i pazienti HIV-negativi (Shambelan, 2002); una preferenza viene data ai "sensibilizzatori" dell'insulina quali metformina (in assenza di insufficienza renale o storia di acidosi lattica) e tiazolidinedioni (in assenza di insufficienza epatica).

Dislipidemia

L'HAART è associata a un innalzamento del colesterolo sierico totale e delle lipoproteine a bassa densità, oltre ad aumenti dei trigliceridi a digiuno (Sullivan, 1997; Carr, 1998; Beherens, 1999; Mulligan, 2000; Tsiodras, 2000; Stein, 2001). L'entità di queste alterazioni varia in misura notevole da paziente a paziente. Le dislipidemie si verificano prevalentemente con i PI con significative differenze tra i vari preparati. Le variazioni sono più significative si osservano con ritonavir e minime o assenti con i più recenti farmaci della classe (in particolare atazanavir), ad indicare che l'iperlipidemia potrebbe essere una tossicità farmaco-specifica piuttosto che classe-specifica. Varie evidenze in studi di coorte e in studi clinici dimostrano che anche gli inibitori della trascrittasi inversa, e in particolare la stavudina, sono implicati nel causare incremento della trigliceridemia (Eron, 2000; Kumar, 2002; van der Valk, 2003).

Le dislipidemie associate agli antiretrovirali sono spesso sufficientemente rilevanti da richiedere un intervento terapeutico.

Le indicazioni per il monitoraggio e gli interventi nelle dislipidemie associate alla HAART sono attualmente le medesime previste per la popolazione generale (Dubé, 2003). Non sono state formulate specifiche linee guida basate sull'evidenza per una gestione specifica delle dislipidemie correlate all'infezione da HIV e al suo trattamento. Tuttavia, è indicato un attento monitoraggio dei livelli lipidemici nei pazienti che presentano altri rischi di malattia cardiovascolare.

Il trattamento delle dislipidemie e la prevenzione degli effetti a lungo termine delle stesse devono basarsi in primo luogo sulla dieta a basso contenuto lipidico, su un regolare esercizio fisico, sul controllo della pressione arteriosa e sull'abolizione del fumo. L'ipercolesterolemia può rispondere al trattamento con statine. Tuttavia, sono documentate interazioni clinicamente rilevanti tra alcune statine e i PI, che possono aumentare i livelli della statina. Sono da preferirsi pertanto le statine meno influenzate dall'effetto inibitorio dei PI attraverso il sistema del citocromo (es. pravastatina). Anche l'atorvastatina, che è solo parzialmente metabolizzata attraverso questa via, può essere usata con i PI. Essa deve essere comunque utilizzata con attenzione e con dosi ridotte in quanto sono attese concentrazioni più elevate della statina stessa (Moyle, 2000). I fibrati sono meno efficaci, ma possono essere utilizzati in associazione con le statine; anche in questo caso è indicato uno stretto monitoraggio per l'aumentato rischio di rhabdomiolisi ed epatotossicità.

Innalzamenti isolati dei trigliceridi rispondono meglio alla dieta, ai fibrati o alle statine (Moyle 2000, Miller 2001).

L'incremento dei lipidi può richiedere modificazioni dei regimi antiretrovirali. Numerosi studi, con variabile livello di controllo, hanno mostrato miglioramenti del profilo lipemico dopo sostituzione dei PI con un NNRTI o abacavir (Martinez 2000, Raffi, 2000, Ruiz 2001). Il miglioramento dei livelli lipidemici tende ad essere più apprezzabile quando un PI viene sostituito con nevirapina rispetto ad efavirenz.

Alterazioni del tessuto adiposo

A partire dall'introduzione dell'HAART nella pratica clinica sono aumentate le segnalazioni di sindromi da alterata distribuzione del tessuto adiposo caratterizzate da perdita (lipoatrofia) e accumulo di tessuto adiposo (lipoipertrofia). Queste manifestazioni comprendono casi di lipomatosi benigna asimmetrica, di aumento delle dimensioni delle mammelle nel sesso femminile (e in alcuni casi anche maschile), di accumulo di tessuto adiposo nella regione dorso cervicale con il peculiare aspetto di "gobba di bufalo, di aumento di tessuto adiposo viscerale intra-addominale, lipoatrofia dei glutei, degli arti e del volto (Herry, 1997; Lo, 1998; Miller, 1998; Carr, 1998; Gervasoni, 1999; Saint Marc, 1999; Mallal, 2000; Thiebaut, 2000; Heath, 2001; Martinez, 2001; Lichtenstein, 2001; Galli, 2002; Galli, 2002; Saves, 2002).

Le diverse manifestazioni associate o meno tra loro e ad alterazioni metaboliche come insulinoresistenza e iperlipidemia sono state raggruppate nella comune definizione di "sindrome lipodistrofica".

La mancanza di definizione di caso d'uso comune per le differenti forme di lipoatrofia o di accumulo di tessuto adiposo ha condotto a diverse stime di prevalenza della sindrome lipodistrofica che variano dal 25% al 75%. Lo spettro eterogeneo delle alterazioni morfologiche fanno ipotizzare cause multifattoriali, legate all'esposizione a specifici antiretrovirali e a fattori predisponenti dell'ospite.

Sebbene vari studi indichino che un aumentato rischio di accumulo adiposo sia presente per tutti i PI, non è chiaro se specifici farmaci siano più fortemente associati a questa tossicità.

Il viso e le estremità sono più comunemente colpiti da atrofia adiposa, con grado variabile di gravità. La prevalenza di questa tossicità aumenta con l'esposizione a lungo termine agli NRTI timidinici (Mallal, 2000; Saint Marc, 1999). La stavudina è stata più frequentemente implicata nei casi di lipoatrofia ed è associata a una maggiore deplezione del DNA mitocondriale negli adipociti.

Non è disponibile una terapia chiaramente efficace per l'accumulo adiposo o la lipoatrofia. In diversi studi l'interruzione del trattamento antiretrovirale o un cambiamento di classe di farmaci (sostituzione dei PI con NNRTI o abacavir o della stavudina con abacavir) non ha apportato sostanziali benefici (Martinez, 2000; Ruiz, 2001; Carr, 2001; Drechsler, 2002; Estrada, 2002).

Osteonecrosi, osteopenia e osteoporosi

Sono sempre più numerose le segnalazioni di riduzione della densità ossea (osteopenia e osteoporosi) e di casi di osteonecrosi in pazienti trattati con HAART.

Studi di demineralizzazione ossea in un limitato numero di pazienti in HAART hanno rilevato osteopenia fino al 50% dei soggetti trattati con i PI rispetto al 20% dei pazienti non trattati o trattati con regimi senza PI (Tebas, 2000). Altri studi hanno indicato che i pazienti trattati a lungo con IP affetti da lipodistrofia presentavano segni di osteopenia nel 28% dei casi e di osteoporosi nel 9% dei casi (Hoy J, 2000). Osservazioni preliminari degli indici sierici ed urinari di ricambio osseo in pazienti trattati con PI affetti da osteopenia suggeriscono un possibile legame tra le alterazioni ossee ed altre anomalie metaboliche associate alla HAART (Cunney, 1999; Tebas, 2000).

Il numero limitato di informazioni su questa condizione potenzialmente indotta dalla terapia antiretrovirale non consente al momento di formulare specifiche raccomandazioni sul monitoraggio della densità ossea nei pazienti asintomatici né indicazioni sulla profilassi e trattamento dell'osteoporosi nei pazienti con infezione da HIV e osteopenia. Tuttavia, sulla base dell'esperienza nel trattamento dell'osteoporosi primaria, è ragionevole raccomandare un adeguato apporto di calcio e vitamina D, insieme ad un appropriato esercizio fisico. Nei casi più gravi di osteoporosi o in caso di fratture, possono essere indicate terapie più specifiche ed aggressive con bifosfonati, raloxifene o calcitonina. Non esiste alcuna terapia medica per la necrosi avascolare e un intervento chirurgico potrebbe rendersi necessario per trattare i sintomi invalidanti.

La terapia sostitutiva ormonale comprendente estrogeni può essere considerata in caso di densità ossea marcatamente ridotta nelle donne trattate con HAART in menopausa.

CAMBIARE IN RAGIONE DI SCARSA ADERENZA

Una aderenza non ottimale è da considerare motivo di cambio di terapia sia in pazienti con documentato fallimento terapeutico (AII) sia nelle situazioni in cui, pur in presenza di una provata efficacia del regime terapeutico in atto, il cambio sia legato alla riscontrata necessità di semplificazione terapeutica (BII).

Pazienti in cui il cambio è secondario ad un fallimento terapeutico. Bassi livelli di aderenza sono stati costantemente associati a valori rilevabili di viremia plasmatica (Bangsberg, 2000), e in studi longitudinali una aderenza non ottimale è risultata tra i principali determinanti di fallimento alla terapia in atto (Descamps, 2000). In presenza di replicazione virale, una insufficiente aderenza è inoltre associata allo sviluppo di resistenza genotipica di HIV (Perno, 2002) e comporta una ridotta probabilità di successo virologico alla terapia di salvataggio anche corretta per efficacia del test di resistenza (Cingolani, 2002). Inoltre, bassi livelli di aderenza sono stati associati ad una più elevata probabilità di deplezione immunologica (2,6,10), di progressione clinica e ad una ridotta sopravvivenza (Garcia, 2002). Nei pazienti con fallimento terapeutico, è opportuno distinguere tra le possibili cause (aderenza, tollerabilità, farmacocinetica, potenza subottimale, resistenza) in quanto l'approccio al trattamento può differire (BIII). Sono riconoscibili le seguenti condizioni specifiche principali: a) *Pazienti con precedente trattamento limitato e livelli di viremia plasmatica bassi ma non soppressi e pazienti con precedente trattamento limitato e nessuna o al massimo singola mutazione conferente resistenza al test genotipico.* La aderenza non ottimale è da considerare, accanto alla insufficiente potenza, il principale determinante di fallimento e quello su cui mirare prioritariamente l'intervento e la opzione terapeutica alternativa (AII). La aderenza ottimale al nuovo trattamento è inoltre fattore determinante per il raggiungimento dell'obiettivo, ovvero la soppressione virologica massimale e la mancata selezione di mutanti resistenti (AII); b) *Pazienti con precedente trattamento limitato e più di una singola mutazione conferente resistenza o pazienti con precedente trattamento estensivo.* La aderenza non ottimale rimane comunque uno dei determinanti principali del fallimento, accanto a resistenza e tollerabilità, e un fattore cruciale per il raggiungimento degli obiettivi terapeutici, quali ottenere una soppressione virologica massimale laddove possibile (AII) o comunque preservare la funzione immunitaria e prevenire la progressione clinica (AII).

Pazienti in cui il cambio è secondario alla necessità di semplificazione terapeutica pur in presenza di documentata efficacia del regime in atto.

L'aderenza al trattamento antiretrovirale si riduce con l'aumentare del tempo di terapia (Carrieri, 2001) e alla complessità del regime terapeutico in termini di numero di dosi e compresse, restrizioni di dieta ed orari (Murri, 2001). Una insufficiente aderenza è stata riconosciuta causa del 28-40% delle interruzioni del trattamento antiretrovirale (Mocroft, 2001), e i fattori legati a complessità e convenienza delle terapie e agli effetti collaterali dei farmaci sono risultati tra i principali motivi di omissione delle dosi riferiti dai pazienti (Heath, 2002). Una aderenza non ottimale è stata inoltre associata ad una più elevata probabilità di *rebound* virologico in pazienti precedentemente soppressi (Le Moing, 2002). Infine, in pazienti con livelli di viremia plasmatica non rilevabili in corso di terapia con inibitori della proteasi, la semplificazione terapeutica ha mostrato di migliorare aderenza e qualità di vita (Negredo, 2002) e specialmente l'impiego di schemi terapeutici che richiedono un'unica somministrazione quotidiana ha mostrato benefici in termini di aderenza (Landman, 2003). Per tali motivi, un cambio di terapia appare un intervento giustificato in pazienti in cui, nonostante livelli di viremia soppressi, l'aderenza sia rilevata <95% e i fattori legati alla terapia siano prioritari nel determinare tale comportamento (**BII**). I pazienti a più alto rischio di bassa aderenza vanno considerati quelli in cui siano presenti uno o più determinanti di insufficiente

aderenza al trattamento (giovane età, barriere sociali e di stile di vita, tossicodipendenza attiva, tossicità cronica, comorbilità psichiatriche, elevato *pill burden* o alta complessità dello schema in atto) (AII).

Monitoraggio dell'aderenza al cambio di terapia

Ne consegue che sia nei pazienti con risposta virologica efficace, in particolare se ad alto rischio di bassa aderenza, che in quelli con fallimento virologico, il controllo periodico dell'aderenza appare uno strumento fondamentale di monitoraggio terapeutico (AII). Il sistema di misurazione preferibile tra quelli validati risulta quello basato su questionari autocompilati, anche per un evidente vantaggio in termini di costo-beneficio (Bangsberg, 2000) (BII). Altri metodi, quali i misuratori elettronici delle assunzioni (MEMS), la conta delle pillole, la determinazione *random* dei livelli plasmatici degli antiretrovirali, risultano più idonei a fini di studio (CIII). Specifica ma da standardizzare la misurazione mediante conteggio dei *record* di farmacia (Hogg, 2002) (CIII), mentre risulta di insufficiente valore predittivo la stima di aderenza formulata dal medico curante (Murri, 2002) (DIII). Livelli di aderenza predittivi di fallimento virologico sono da considerare al momento quelli <95% (BII), mentre livelli <90-75% sono stati associati ad un incremento significativo del rischio di progressione clinica o morte (AII) (Bangsberg, 2001). Tali livelli sono da considerare al momento indipendenti dalle caratteristiche del paziente come pure dal regime di terapia in atto (CIII).

Interventi sull'aderenza al cambio di terapia

Una volta che una insufficiente aderenza sia stata riconosciuta quale causa del fallimento virologico in atto o potenzialmente predittiva di successivo fallimento terapeutico, vanno identificati i determinanti alla base della mancata assunzione (AIII) (Ammassari, 2002) e predisposti gli specifici interventi, quali prevenzione e trattamento degli effetti collaterali, riduzione del numero di compresse e di dosi, semplificazione delle prescrizioni dietetiche, miglioramento dei livelli di informazione e della comunicazione medico-paziente, trattamento della depressione e della tossicodipendenza (AIII). In caso di necessità di cambio terapeutico legato a problemi di aderenza, vanno quindi privilegiati schemi terapeutici a più basso numero di pillole, a minore complessità posologica, con minore incidenza di effetti collaterali (Stone, 2001) (AII).

CAMBIARE IN RAGIONE DEL FALLIMENTO VIROLOGICO

Un fallimento clinico o un fallimento virologico sono per lo più sostenuti dalla comparsa di ceppi virali mutanti resistenti nei confronti dei regimi terapeutici in atto. Possono tuttavia essere sostenuti da insufficiente adesione alle prescrizioni, non necessariamente accompagnata dall'emergenza di resistenze; da impropria assunzione dei farmaci in relazione di; da inadeguato assorbimento o comunque da insufficiente biodisponibilità; da interazioni con altre terapie in atto (d'Arminio Monforte, 2000; Mocroft, 2001).

Il ricorso ai *tests* per la valutazione delle resistenze genotipiche è in linea di massima raccomandato (B-II) (Hirsch, 2003; Cingolani, 2002; Cohen, 2002) prima del cambiamento e con la terapia ancora in atto; in casi selezionati e quando possibile, è pure giustificato il ricorso ai *tests* farmacocinetici, (C-III) (Acosta, 2002; Burger, 2002; *Optimizing TDM in HIV Clinical Care*, 2003). I *tests* di valutazione delle resistenze genotipiche sono pure utili per indirizzare la scelta delle molecole alternative (B-II).

La definizione di fallimento virologico o immunologico varia in funzione degli obiettivi che si intendono raggiungere e questi variano in funzione dello stadio dell'infezione e della storia farmacologica del paziente.

Con l'evoluzione dell'infezione varia pure la gerarchia dei parametri di valutazione dell'efficacia del trattamento e l'entità degli effetti indesiderati da ritenersi "accettabili" nell'ambito di una valutazione generale dei vantaggi e svantaggi.

In un soggetto *naive* che inizia la terapia, è lecito porsi l'obiettivo più ambizioso: la completa soppressione della replicazione virale e, in subordine, un recupero ottimale del numero dei linfociti CD4 positivi (A-I).

Diversamente, in un soggetto pluri-trattato e portatore di una popolazione virale presumibilmente multi-resistente, è giocoforza limitarsi ad obiettivi più modesti quali il mantenimento del miglior assetto immunitario pur in presenza di tassi di replicazione virale rilevabili (B-I) (Murray, 1999).

Soggetti Naives per terapia antiretrovirale.

Lo stato di *naive* per terapia antiretrovirale configura una situazione ottimale e non più ripetibile nel corso della storia farmacologica di una persona HIV positiva.

I soggetti *naive* ospitano, salvo eccezioni, ceppi virali "selvaggi", privi di mutazioni associate a resistenza farmacologiche o portatori di un numero limitato di mutazioni non in grado di conferire resistenza.

Il Medico prescrittore dispone del più ampio numero di opzioni ed è quindi in grado di "personalizzare" l'associazione dei farmaci in funzione del singolo paziente. Il soggetto *naive* che inizia la terapia è infine per lo più ben motivato, edotto ed esente da problemi di tossicità da farmaci.

Alla terapia ARV si richiede l'obiettivo più prestigioso. La terapia ARV è considerata efficace quando abbatta la carica virale a valori inferiori alle 400 c/ml HIV RNA entro 24 settimane o alle 50 c/ml entro 48 settimane (B-II) (Steme, 2003; Bartett, 2001; Kirk, 2002; Gulick, 2003).

La rapidità di abbattimento della carica virale è condizionata dalla entità della carica virale all'inizio della terapia ed è predittiva del risultato finale (Weverling, 1998; Polis, 2001; Maggiolo, 2000).

Soggetti che iniziano il trattamento con valori non elevati di carica virale, raggiungono valori non rilevabili con maggior frequenza e più rapidamente.

Il mancato raggiungimento dell'obiettivo è definibile, nei soggetti *naive* al primo trattamento ARV, come "fallimento virologico" (A-1).

Il dato relativo alla determinazione quantitativa della carica virale rappresenta pertanto, in questi soggetti, il parametro di valutazione di efficacia gerarchicamente prioritario rispetto al parametro immunologico o clinico (Mellors, 1996; O'Brien, 1996).

La definizione di fallimento virologico in presenza di cariche virali rilevabili dopo aver ottenuto la soppressione completa della replicazione virale, è controversa. Il problema è clinicamente rilevante e di non facile soluzione. Se si considerano espressione di fallimento virologico bassi tassi di replicazione virale, si può incorrere in cambiamenti troppo anticipati e ripetuti con rischio di rapido esaurimento della opzioni. Se d'altra parte si accettano a lungo livelli di replicazione anche contenuti, si facilita l'accumulo di mutazioni e la selezione di mutanti resistenti. Gli orientamenti attuali oscillano tra il considerare "fallimento virologico" una carica virale confermata in almeno due determinazioni >400c/ml dopo negativizzazione, ed il "tollerare" anche valori compresi tra 1000 e 5000c/ml di HIV RNA.

Ogni dato virologico va comunque sempre confermato. È noto infatti che episodi infettivi intercorrenti anche clinicamente poco o non rilevanti, possono condizionare transitori incrementi della replicazione virale non correlabili ad inefficacia della terapia in atto ed analogamente le pratiche vaccinali.

Le conferme vanno effettuate in tempi relativamente brevi: 1-3 mesi. Il sollecito cambiamento del regime terapeutico riduce infatti la probabilità di selezionare ceppi virali mutati ad opera della pressione selettiva dei farmaci.

Prima del cambiamento è sempre raccomandata una approfondita anamnesi al fine di verificare il grado di aderenza, errori nelle modalità di assunzione, possibili interazioni farmacologiche (Paterson, 2000; Carmona, 2000; Walsh, 2000; Arnsten, 2000).

Nel soggetto *naive* per terapia ARV, l'impiego di un'associazione dotata di elevata potenza soppressiva della replicazione virale, accettata e condivisa dal paziente opportunamente motivato e istruito, sono la miglior garanzia di durata dell'efficacia.

È noto tuttavia che anche in queste condizioni, i fallimenti terapeutici, soprattutto nel corso del primo anno di trattamento, non sono infrequenti (Ledergerber, 1999; Lucas, 1999; McNabb, 2001; Valdez, 1999).

Si definiscono "*blips*" gli isolati episodi di viremia rilevabile ma contenuta (50-1000 c/ml). Non sono considerati espressione di fallimento virologico ed abitualmente non sembrano predittivi di fallimento. I pazienti che mostrano "*blips*" meritano tuttavia controlli più ravvicinati (A II) (Greub, 2002; Havlir, 2001).

Il recupero immunologico segue abitualmente all'ottenimento del successo virologico (Deeks, 2002).

Di norma, nel corso del primo anno di terapia, si osserva un recupero di circa 150 cellule/mm³. Talora il recupero è particolarmente lento o tardivo, inferiore alla 25-50 cellule/mm³ per anno (Bartlett, 2001). Raramente, non si osserva alcun recupero o persino la diminuzione del numero assoluto (Staszewski, 1999).

In presenza di persistente soppressione della replicazione virale, l'insuccesso immunologico non è ritenuto motivo di cambiamento della terapia in atto (B-III). Questi casi rientrano nella definizione di "discordanza viro-immunologica" e meritano particolari approcci anche sperimentali (Grabar, 2002).

La comparsa di segni clinici di progressione o di "eventi definenti AIDS" fa seguito, abitualmente, al fallimento immunologico (Ledergerber, 1999).

Sono eventualmente imputabili ad insuccesso se compaiono oltre i primi 3 mesi di trattamento (DeSimone, 2000).

Analogamente a quanto detto a proposito dell'andamento della conta dei linfociti CD4, il cosiddetto "fallimento clinico", non è considerato motivo di cambiamento della terapia in atto nei pazienti con persistenza della carica virale a valori inferiori alle 50c/ml (B-III).

Soggetti moderatamente trattati

La situazione e gli obiettivi non si discostano sostanzialmente dai soggetti *naive* per terapia ARV. L'obiettivo di sopprimere la replicazione virale è ancora perseguibile. Il parametro virologico rappresentato dalla quantificazione della viremia plasmatica rimane prioritario rispetto al parametro immunologico e clinico (A-I).

Un'attenta anamnesi intesa a verificare possibili cause di fallimento rimane irrinunciabile (Kalichman, 1999; Ferguson, 2002; Stone, 2001).

L'emergenza di ceppi mutati resistenti alla terapia in atto costituisce la causa principale dell'insuccesso virologico.

L'esecuzione di un *test* genotipico è utile per confermare il sospetto ed indirizzare le scelte alternative (B-II) (Hirsch, 2003; Cingolani, 2002; Cohen, 2002). Vi è consenso sull'opportunità di procedere rapidamente al cambiamento della terapia. Ciò al fine di limitare il rischio di accumulare altre mutazioni a quelle che hanno condizionato il fallimento virologico. La conferma del fallimento virologico va quindi raggiunta in tempi brevi (A-III).

Analogamente a quanto indicato per i soggetti *naive*, un insoddisfacente andamento immunologico o il fallimento clinico non rappresentano motivo di cambiamento in presenza di persistente soppressione della replicazione virale a livelli inferiori alle 50 c/ml.

Soggetti pluritrattati (fallimenti multipli)

Questi soggetti configurano le condizioni di più difficile gestione terapeutica (B-II). Si tratta per lo più di pazienti che hanno iniziato la terapia con regimi sub-ottimali o che riportano nell'anamnesi ricorrenti periodi di irregolare assunzione dei farmaci per scarsa adesione, interruzioni spontanee, tossicità, intolleranza. Albergano ceppi abitualmente multiresistenti con possibili mutazioni che condizionano resistenze crociate o di classe (B-1).

La soppressione della replicazione virale a livelli non rilevabili è raramente perseguibile (Murray, 1999). Il parametro prioritario nel valutare l'opportunità del cambiamento del regime terapeutico, si sposta pertanto dalla quantificazione della carica virale alla conta dei linfociti CD4. Ciò che va richiesto alla terapia in questi soggetti è il mantenimento del patrimonio immunologico a valori almeno superiori ai 200 linfociti CD4+/ml.

Studi clinici confermati dimostrano come ciò è possibile anche in presenza di replicazione virale dimostrabile (A-I).

Si ritiene che in questi casi la popolazione virale si caratterizzi per una consistente riduzione della capacità replicativa (*fitness* virale) conseguente all'accumulo di mutazioni in siti critici.

La terapia antiretrovirale in queste condizioni è pertanto utile nel mantenere la popolazione virale mutata a ridotta *fitness*. Alla sospensione della terapia, si osserva infatti la reversione della popolazione virale al ceppo originario (*wild-type*) con corrispondente incremento della carica virale e rapido decremento dei linfociti CD4.

Nei soggetti pluritrattati con fallimento virologico e CD4 persistentemente >200/ml, l'opportunità di cambiare terapia è opzionale ed in funzione delle concrete opzioni alternative, tenendo presente la necessità di sostituire almeno 2 dei 3 componenti l'associazione (B-II).

Nei soggetti pluritrattati con fallimento virologico e incapaci di mantenere un'accettabile conta dei linfociti CD4+ (>200c/ml), la necessità di cambiare la terapia in atto è stringente (A-II), anche se per lo più trova ostacolo nella carenza o assenza di molecole tuttora attive. Anche in questi casi, tuttavia, la sospensione della terapia è controindicata (D-II) (Deeks, 2001; Lawrence, 2003).

COME CAMBIARE LA TERAPIA ANTIRETROVIRALE

L'obiettivo delle linee terapeutiche successive alla prima, è differente in funzione della storia terapeutica e del numero di farmaci sensibili che restano disponibili. Nei pazienti con breve storia terapeutica, l'obiettivo del trattamento di seconda linea sarà ancora, di norma, la soppressione virale completa (A-I), mentre nei pazienti multitrattati l'obiettivo sarà evitare il deterioramento del sistema immunitario (B-I).

Principali criteri per la scelta di come cambiare la terapia antiretrovirale

I pazienti che mostrano un fallimento virologico alla prima linea terapeutica sono candidati ad un cambio precoce e radicale della terapia antiretrovirale in corso (A-III) poiché, per tali pazienti, esistono di norma valide opzioni terapeutiche residue capaci di sopprimere efficacemente la replicazione virale e impedire il declino dei linfociti T CD4+. Anche nelle linee terapeutiche successive, quando il *viral load* si mantiene a livelli modesti, è raro assistere al declino dei linfociti T CD4+, ma nel tempo anche bassi livelli viremici possono influenzare l'*outcome* immunologico e ridurre la sensibilità ai farmaci per l'accumulo di mutazioni di resistenza.

In generale è auspicabile un cambio terapeutico precoce in presenza di:

- ❑ valide opzioni terapeutiche capaci di sopprimere la viremia
- ❑ verosimile aderenza e desiderio di cambiare la terapia da parte del paziente
- ❑ verosimile tollerabilità del nuovo trattamento

CAMBIARE LA TERAPIA DOPO IL PRIMO FALLIMENTO

La scelta della terapia di seconda linea dipende, in larga misura, dalle cause del fallimento della prima (scarsa potenza dei farmaci, concentrazione plasmatica insufficiente, *compliance* non soddisfacente). La probabilità che pazienti in fallimento virologico possano ottenere la soppressione virale completa con un cambio terapeutico dipende, essenzialmente, dal numero di farmaci attivi inclusi nel nuovo regime (B-II). La terapia antiretrovirale di seconda linea dovrà pertanto essere costruita sulla base dei risultati di test di resistenza, eseguiti durante l'assunzione dei farmaci del regime in fallimento, possibilmente interpretati con parere esperto, e dovrà contenere quanti più farmaci attivi possibile (A-III) (BHIVA Guideline, 2003; DHHS guidelines, 2003)

Le maggiori opportunità di successo della terapia di seconda linea saranno assicurate dalla presenza di:

- ❑ basso livello di viremia e, in subordine, livello sufficientemente elevato di linfociti T CD4+, al momento dello *switch*;
- ❑ possibilità di ricorso a classi di farmaci mai assunti dal paziente in precedenza (NNRTIs, PIs., inibitori della fusione);
- ❑ impiego di inibitori della proteasi *boosterizzati* con ritonavir nei pazienti *experienced* ai PI;
- ❑ ottimizzazione dell'aderenza con interventi di *counselling* mirato alle terapie.

Nella Tabella 1 vengono riassunte le raccomandazioni da seguire per lo *switch* terapeutico.

Di fronte al riscontro di resistenza per un singolo farmaco, è possibile prendere in considerazione il cambio della sola molecola interessata, a meno che il tempo di permanenza di viremia a livelli superiori alla soglia di rilevabilità non risulti troppo prolungato (C-III) (Kuritzkes, 2003).

Nella Tabella 2 vengono schematizzati i cambi di classe e di singoli farmaci sulla base della scelta della prima linea di trattamento.

Fallimento della prima linea di TARV con 2NRTI e PI

Il passaggio dalla classe dei PI a quella degli NNRTI garantisce un regime di combinazione dalla posologia semplice e di provata efficacia (B-II) (Durant, 1999).

Tuttavia, un numero elevato di mutazioni di resistenza agli NRTI potrebbe inficiare l'efficacia di due nuovi analoghi nucleosidici e ridurre, quindi, la potenza della seconda linea terapeutica, con conseguente rischio di fallimento.

Per tale ragione, nonostante la complessità posologica, anche la scelta di una terapia “divergente completa”, nella quale associare tutte e tre le classi di farmaci disponibili, potrebbe essere considerata con favore (A-I): 1 o 2 nuovi NRTI, scelti sulla base del test di resistenza, + 1 NNRTI + 1 nuovo PI eventualmente con *booster* di ritonavir. L'efficacia di tale terapia “divergente” è stata documentata in studi di coorte e in studi clinici controllati che dimostrano come il 60-70% dei pazienti, NNRTI *naive*, mantengono a lungo una viremia <400 copie/ml (Benson, 2002)

Di fronte al riscontro di un numero esiguo di mutazioni di resistenza agli NRTI viene invece consigliato semplicemente il passaggio da 1 a 2 PI o ad un PI *boosterizzato* con ritonavir, con *switch* degli NRTI (A-II). Gli inibitori della proteasi *boosterizzati* più usati nella seconda linea terapeutica sono lopinavir/rtv o saquinavir/rtv. L'efficacia di quest'ultima combinazione risulta superiore nel caso di fallimento di un regime includente nelnafir piuttosto che indinavir, quali PI di prima linea.

Fallimento della prima linea di TARV con 2NRTI e NNRTI

Non disponiamo di studi clinici controllati rivolti a valutare l'efficacia dello *switch* da una prima linea con NNRTI ad una seconda linea con PI.

Sulla base del test di resistenza dovrà essere scelta la combinazione di due nuovi analoghi nucleosidici aggiungendo 1 o 2 PI con o senza *booster* di ritonavir (B-III).

La *cross* resistenza tra nevirapina ed efavirenz è tale da impedire l'uso sequenziale di questi due farmaci (A-II) (Casado, 2002).

Fallimento della prima linea con 3NRTIs

Recenti analisi di studi di coorte in pazienti *naive* hanno dimostrato come una terapia di prima linea con 3 NRTIs talora non sia sufficiente a garantire una riduzione della viremia <50 copie di HIV-RNA /ml ovvero esponga ad un fallimento virologico più frequentemente rispetto a regimi contenenti almeno due classi di farmaci (Gallant, 2003).

Il fallimento della prima linea con tre NRTI è legato verosimilmente all'emergere di un numero di mutazioni di resistenza elevato e crociato per questa classe di farmaci, essendo in particolare le NEM che espongono a tale evenienza.

Per costruire una nuova terapia efficace sarà necessario, ma non agevole, sulla base dei risultati del test di resistenza, identificare due NRTI ancora sensibili e creare una combinazione con l'aggiunta di 1 o 2 PI preferibilmente *boosterizzati* con ritonavir o 1 NNRTI.

Di fronte ad un'elevata possibilità di *cross* resistenza, anche la soluzione di *switch* ad una terapia con farmaci sensibili delle tre classi è raccomandabile: 1 nuovo e potente NRTI + 1 NNRTI + 1 o 2 PI possibilmente con *booster* di ritonavir (B-III)

E' tuttavia da tenere presente il rischio di scarsa tollerabilità di tali regimi: nello studio BIKS l'associazione lopinavir/ritonavir + efavirenz in 86 soggetti sieropositivi, di cui 21 con precedente esperienza di TARV e *naive* agli NNRTI, ha mostrato eventi avversi di grado 3 / 4 nel 40% dei pazienti trattati (Ferrè, 2003)

I FALLIMENTI SUCCESSIVI (TERAPIA DI SALVATAGGIO)

La definizione di regime “di salvataggio” è tuttora oggetto di discussione; usualmente il termine viene proposto per i trattamenti che seguono l’esposizione a tutte le classi di farmaci con conseguente multiresistenza.

La terapia “di salvataggio” ha come obiettivo prioritario, più che il ripristino della completa soppressione viremica, il mantenimento delle funzioni del sistema immunitario (B-II). La disponibilità di una nuova classe di farmaci a cui il paziente sia ancora *naive*, gli inibitori della fusione, permetterà, ai regimi di salvataggio una maggior probabilità di efficacia. Sarà estremamente importante associare alla nuova classe possibilmente due farmaci sensibili, per evitare la rapida emergenza di resistenze.

La classe farmacologica a cui il paziente risulta *naive* dovrebbe, quindi, essere associata:

- a farmaci che risultano sensibili genotipicamente e /o fenotipicamente (A-III)
- a farmaci a cui il paziente non è mai stato esposto precedentemente (A-III)

In generale, per assicurare il successo allo *switch* della TARV, in tutti i casi è raccomandabile:

- iniziare il trattamento quando la viremia non è troppo elevata (>1000 <5000 copie/ml nel primo fallimento, >5000 <20.000 copie/ml nel fallimento delle linee successive), per evitare l’accumulo rapido di mutazioni di resistenza (B-III)

La precedente esposizione ad un farmaco è importante nel ridurre la probabilità della sua attività virologica. I test di resistenza, genotipico e/o fenotipico, predefiniscono il successo delle successive linee di terapia e della terapia di salvataggio (Cohen, 2002), anche se l’*outcome* virologico non è univoco nei vari sistemi interpretativi, ma tuttora in corso di definizione (Torti, 2003). Test di resistenza che suggeriscono la sensibilità di alcuni farmaci, inoltre, non ne garantiscono automaticamente la risposta clinica. Per converso, l’associazione di più farmaci non sensibili può comunque portare ad un vantaggio virologico ed immunologico. Lo studio VIRADAPT ha altresì dimostrato che l’*outcome* terapeutico è influenzato in pari misura sia dai risultati del test di resistenza genotipico sia dall’ottimizzazione del dosaggio farmacologico.

Il *counselling*, rivolto alla corretta assunzione dei trattamenti di salvataggio, è di fondamentale importanza per garantire l’efficacia e la *durability* del successivo regime. (C-III)

Attualmente l’idrossiurea, proposta per potenziare l’effetto dei regimi di salvataggio, non è più raccomandata (B-II)

In uno studio, l’uso di un PI con *booster* di ritonavir, o di 2 PI in un regime di salvataggio migliora le probabilità di successo virologico, (B-II)

L’uso di lopinavir/ritonavir in pazienti con test genotipico indicativo di multiresistenza ai PI ha permesso al 44% dei pazienti (analisi ITT) di mantenere la soppressione virale con p_{HIV}-RNA <50 copie/ml dopo un anno di *follow up* (A-III). Una conta di linfociti CD4+ più elevata al *baseline*, un minor numero di mutazioni per i PI all’ultimo fallimento (2 *versus* 8) ed una minor esperienza ai PI predicono l’efficacia di un trattamento di salvataggio con PI (Stazewsky, 2003)

L’associazione di lopinavir/ritonavir ed amprenavir mostra un profilo farmacocinetico non favorevole; l’aggiunta di 200 mg/die di ritonavir ad una combinazione di lopinavir/ritonavir e amprenavir (+2NRTI) in pazienti multitrattati in fallimento virologico, garantisce peraltro l’efficacia della combinazione.

Regimi terapeutici con PI utilizzabili *once a day*, quali atazanavir, senza *booster* di ritonavir, hanno mostrato una minor efficacia nel ridurre la viremia rispetto a lopinavir/ritonavir in pazienti multi trattati. Atazanavir, *boosterizzato* con ritonavir, ha mostrato un’efficacia virologica paragonabile a lopinavir/ritonavir

Pazienti multi-*experienced* che falliscono ad un regime con 2 NRTI ed un PI e che cambiano terapia con un regime PI *sparing*, possono mostrare, nell’arco di 12 mesi, una diminuzione della conta dei linfociti T CD4+ limitata. Al contrario l’interruzione degli NRTI sembra provocare un *rebound* virale ed una perdita di linfociti T CD4+ marcata (Deeks, 2003) In particolare

l'interruzione di d4T sembra implicata nell' aumento della viremia nonostante la presenza di mutazioni di resistenza genotipica del farmaco (M41L, D67N,V118I, L210W, T215Y) mentre la sospensione degli NNRTI, in pazienti multiresistenti, non sembra modificare la capacità di replicazione del virus (Maldarelli, 2003).

Gli studi TORO 1 e 2 hanno confermato l'efficacia di enfuvirtide (inibitore della fusione) nel garantire la riduzione della viremia e l'aumento dei linfociti T CD4+ in pazienti multitrattati e multiresistenti (Lazzarin, 2003).

Terapia di salvataggio con più di tre farmaci (MDRT-Multi drug rescue therapy)

Terapie di salvataggio con 4-5 farmaci (*Mega-HAART*) o ≥ 7 farmaci (*GIGA-HAART*) rappresentano strategie di salvataggio riportate in studi osservazionali e randomizzati in pazienti con fallimento a 2 o più regimi precedenti.

Centosei pazienti con fallimento di almeno due regimi HAART precedenti, sottoposti a GIGA HAART (7-9 farmaci : ≤ 4 NRTIs, ≤ 2 PI, almeno 1 NNRTI) hanno presentato una riduzione della viremia (4,3 log 10 al *baseline*) nel 59% dei casi; ancora dopo 1 anno, nel 40 % dei casi mantenevano una viremia plasmatica < 400 copie/ml e nel 33% < 50 copie/ml. Complessivamente il 37,5% (15/40) dei pazienti con resistenza a tutte le tre classi di farmaci hanno mantenuto la soppressione virale per un anno (Katlama, 2003)

L'ipotesi che una interruzione della terapia (STI) prima di iniziare una terapia di salvataggio con 4-5 farmaci possa garantire una miglior efficacia virologica, permettendo la riemersione del ceppo *wild type*, non è tuttavia stata confermata (Ruiz, 2003); al contrario sembra esporre al rischio di un rapido declino dei linfociti T CD4+ (Lawrence, 2003)(B-II).

Sulla base dei dati disponibili la MDRT così come l'interruzione del trattamento precedente non sembrano consigliate se non in pazienti selezionati (C-III)

**Tabella 1: Come cambiare la terapia dopo il fallimento della prima linea di trattamento.
Riassunto delle raccomandazioni**

<p>1) Inadeguata risposta immuno-virologica durante la prima linea terapeutica. (HIV-RNA mai < 50 copie/ml)</p>
<p>Obiettivo: soppressione della viremia</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Se possibile eseguire un test di resistenza; se non vengono reperite resistenze o se il test di resistenza non è eseguibile, considerare: <ul style="list-style-type: none"> -Aderenza -Farmacocinetica -Intensificazione della terapia ✓ Se sono presenti resistenze o la possibilità che si siano istaurate è elevata <ul style="list-style-type: none"> -Cambiare tutti i farmaci
<p>2) HIV-RNA >50 copie/ml precedentemente soppresso</p>
<p><i>HIV-RNA COMPRESO TRA 50-1000 COPIE/ML</i></p> <p>Obiettivo: risoppressione della viremia</p> <p>Considerare possibili fattori interferenti con la concentrazione plasmatica dei farmaci:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aderenza o errori di assunzione - TDM per correzione della dose - Tollerabilità - Interazioni farmacologiche
<p><i>HIV- RNA COMPRESO TRA 1000-5000 COPIE/ML</i></p> <p>Obiettivo: risoppressione della viremia</p> <ul style="list-style-type: none"> - Eseguire test di resistenza - Intensificazione con un farmaco (es tenofovir) (BII) - Ritardare lo <i>switch</i> controllando strettamente la viremia per evitare accumulo di mutazioni <ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>RESISTENZA AD UN SINGOLO FARMACO</u> <ul style="list-style-type: none"> -Considerare il cambio di un singolo farmaco (CIII) -TDM per correzione della dose (BII) -Cambiare con un nuovo regime (BII) ▪ <u>RESISTENZA A PIÙ FARMACI</u> <ul style="list-style-type: none"> -Ottimizzare il regime terapeutico con una nuova classe di farmaci - e/o aggiungere nuovi farmaci attivi (AII)

Tabella 2 : Quali farmaci utilizzare dopo il fallimento della prima linea terapeutica. Riassunto delle raccomandazioni

Eseguire il test di resistenza: cambiare quanti più farmaci possibile (BII)	
Regime terapeutico iniziale	Possibile seconda linea di terapia
2 NRTI+PI	2 NRTI*+NNRTI (AII) oppure 2 NRTI*+ PI † oppure 2 NRTI*+NNRTI+PI †
2 NRTIs+NNRTI	2 NRTI*+PI †(AII)
3 NRTIs	2NRTI* +NNRTI oppure 2 NRTI* + PI † oppure 1-2 NRTI *+ PI† + NNRTI(CII) oppure NNRTI+PI† (CIII)

*Gli NRTI dovrebbero essere cambiati sulla base del test di resistenza per evitare, per quanto possibile, la presenza di cross resistenza.

† L'inibitore della proteasi può prevedere o meno il *booster* con ritonavir per ottenere un profilo farmacocinetico più favorevole o una maggior potenza della classe

Cambiare la terapia in assenza di rebound viremico (Semplificazione terapeutica)

In pazienti con viremia soppressa e/o con tossicità specifiche correlate alla HAART, sono stati studiati regimi di semplificazione basati sullo *switch* da trattamenti complessi, in particolare contenenti inibitori della proteasi (IP), a regimi con 3 NRTIs (contenenti abacavir) o con NNRTI (Oprivil, 2002).

La semplificazione terapeutica è raccomandata ogni qualvolta il paziente presenti difficoltà ad aderire correttamente al regime in corso (AII).

Il passaggio da regimi contenenti inibitori della proteasi a regimi semplificati è, inoltre, consigliabile qualora si riscontri una sindrome metabolica (in particolare resistenza insulinica e ipertrigliceridemia) con evidente correlazione all'assunzione di inibitori della proteasi (AIII).

Al contrario, la semplificazione terapeutica non è indicata in assenza di sindrome metabolica ed in presenza di alterazioni morfologiche localizzate o diffuse (incremento del tessuto adiposo viscerale e/o lipoatrofia del tessuto adiposo periferico) (D-III) (Leen, 2003)

L'efficacia dei regimi di semplificazione in termini di mantenimento della soppressione virale è stata oggetto di diversi studi.

Lo studio NEFA ha suggerito un *trend*, non significativo, verso il fallimento maggiore nei pazienti che hanno semplificato un regime terapeutico passando dall'IP ad abacavir.

In corso di semplificazione il *rebound* virologico è più frequente in presenza di mutazioni di resistenza al regime precedentemente assunto o nei pazienti esposti a terapie antiretrovirali subottimali. (Martinez, 2003)

La semplificazione terapeutica viene comunque consigliata in presenza di viremia completamente soppressa (HIV-RNA < 50 copie /ml) da almeno 6 mesi (AII)

Cambiare l'IP permette, in tali circostanze, di riservare l'uso della classe terapeutica per un utilizzo futuro.

Inevitabilmente lo *switch* ad un nuovo regime può esporre al rischio di effetti collaterali quali allergie, intolleranza (abacavir, nevirapina), epatotossicità (nevirapina, efavirenz), disturbi neuropsichiatrici (efavirenz).

Semplificare la prima linea terapeutica presenta un rischio minore di fallimento virologico (AII) (Chiesa, 2003)

L'assunzione di stavudina è associata a maggior rischio di lipoatrofia (Mallon, 2003). Viene suggerito, quando possibile, di cambiare stavudina con zidovudina, abacavir (Moyle, 2003) o didanosina o tenofovir per ritardare, e in parte ricompensare, la perdita del tessuto adiposo sottocutaneo (B-II).

STRATEGIE ALTERNATIVE

L'INTERRUZIONE DEL TRATTAMENTO

Le interruzioni terapeutiche nell'infezione da HIV sono state inizialmente proposte in tre ambiti clinici diversi:

1. *infezione acuta/precoce*. In soggetti che abbiano iniziato il trattamento in una fase iniziale dell'infezione, la sospensione della terapia è stata proposta come una modalità di "autovaccinazione". Secondo questa ipotesi, la riesposizione al proprio virus, conseguente all'interruzione, indurrebbe una risposta immunitaria specifica e, quindi, un migliore e duraturo controllo della replicazione di HIV.
2. *Infezione cronica "stabilizzata"*. L'ipotesi dell'autovaccinazione è stata presa in considerazione anche in pazienti che, avendo iniziato il trattamento antiretrovirale, presentano viremia persistentemente al di sotto dei livelli di misurabilità e recupero immunologico soddisfacente. In questo contesto, sono stati valutati due approcci principali: interruzioni di durata prestabilita o sospensioni terapeutiche "guidate" dai valori dei CD4.
3. *Infezione cronica con virus multiresistente* e scarse opzioni terapeutiche. In questa condizione, la sospensione della terapia ha un obiettivo del tutto diverso: rimuovendo la pressione farmacologica, si favorirebbe un riassetto della quasispecie virale, nell'ambito della quale la popolazione *wild type*, sensibile agli antiretrovirali, tornerebbe maggioritaria. Ciò consentirebbe il riciclaggio di farmaci utilizzati nel passato.

Tutti questi approcci sono stati oggetto di numerosi studi, alcuni già pubblicati, altri in corso, che permettono comunque di trarre alcune conclusioni:

1. *Infezione acuta/precoce*. La possibilità di "autovaccinarsi" attraverso le interruzioni terapeutiche sembra, a tutt'oggi, remota o comunque limitata ad un piccolo numero di pazienti.
2. *Infezione cronica "stabilizzata"*. In questa categoria di pazienti HIV+, l'ipotesi dell'autovaccinazione è stata accantonata abbastanza precocemente, mentre rimane ancora attuale la proposta di ridurre la durata complessiva della terapia, allo scopo di diminuirne la tossicità a breve e lungo termine e i costi. Dagli studi finora condotti, il principale problema di *safety* delle interruzioni terapeutiche è rappresentato dalla potenziale emergenza di mutazioni del genoma di HIV associate a farmacoresistenza. Questo effetto indesiderato sembrerebbe più frequente con 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).

Tra i soggetti con infezione cronica stabilizzata, i candidati più idonei alle interruzioni terapeutiche sono probabilmente quelli che, avendo cominciato il trattamento con valori alti di CD4 (al di sopra dei livelli attualmente suggeriti per l'inizio della terapia antiretrovirale), presentano conte di CD4 praticamente normali (al di sopra di 700-800/mm³) e HIV RNA plasmatico persistentemente al di sotto delle 50 copie/ml.

3. *Infezione cronica con virus multiresistente*. In questa popolazione di pazienti, generalmente caratterizzata da valori elevati di viremia e basse conte dei CD4, la sospensione della terapia è spesso responsabile di un marcato declino dei CD4, con conseguente rischio di insorgenza di eventi clinici AIDS associati (soprattutto infezioni opportunistiche). Per queste ragioni le interruzioni terapeutiche sono attualmente sconsigliate in questo gruppo di soggetti HIV+.

In conclusione, l'interruzione della terapia antiretrovirale deve essere ancora considerata come sperimentale, e attuata con l'obiettivo principale di ridurre il carico complessivo di farmaci e, di conseguenza, i loro effetti tossici a breve e lungo termine. Sicuramente, si tratta di un approccio non raccomandabile nei pazienti multitrattati e multiresistenti, che alla sospensione dei farmaci sono esposti a un grave rischio di deterioramento immunologico e clinico.

LA TERAPIA ALTERNANTE

E' stato ipotizzato che alternare i regimi terapeutici potrebbe proteggere dall'emergenza di mutazioni di resistenza, di tossicità specifiche farmaco-correlate e migliorare la tollerabilità a lungo termine.

Nello studio SWATCH, 161 pazienti sono stati randomizzati a continuare il trattamento con didanosina, stavudina ed efavirenz (regime A) o zidovudina, lamivudina, nelfinavir (regime B) fino al fallimento virologico o a cambiare ogni 3 mesi dall'uno all'altro trattamento (regime C).

L'incidenza del fallimento virologico era ritardato nel braccio che assumeva una terapia alternante (1,2 eventi/1000 persone-settimana [95% CI, 0.3 - 3.6 eventi/1000 persone-settimana] *versus* 4,8 eventi /1000 persone-settimana [CI, 2.9 to 7.4 eventi/1000 persone-settimana] P = 0.01). Nel 79% dei pazienti trattati con regime A o B sono emerse mutazioni di resistenza in occorrenza del fallimento virologico.

Il numero dei linfociti T CD4+, la tollerabilità, i livelli di aderenza e qualità di vita erano simili in tutti e tre i bracci di studio. (Martinez-Picado J, 2003)

Alternare il trattamento antiretrovirale sembra quindi ritardare il fallimento virologico (AII). Sono, tuttavia, necessari studi ulteriori per confermare questi risultati preliminari

INDUZIONE E MANTENIMENTO

La strategia di induzione e mantenimento è stata proposta nell'intento di ottenere più rapidamente la riduzione iniziale della viremia e il recupero del sistema immunitario.

I risultati di studi con regimi di induzione complessi, contenenti 4 farmaci o più, disegnati per valutare l'utilità nel lungo termine del controllo viremico e/o del recupero immunologico sono pochi, essenzialmente limitati da problemi di aderenza e tollerabilità.

Lo studio ADAM ha proposto un periodo di induzione con quattro farmaci, seguito da un regime di mantenimento con due farmaci. Lo studio è stato interrotto alla 36° settimana di *follow up* a causa dell'alta proporzione di fallimenti nel braccio dei pazienti randomizzati ad assumere la terapia di mantenimento (Reijers, 1998, 2000). Inoltre il 49% dei pazienti, durante il periodo di induzione con quadruplica terapia ha riferito effetti collaterali

Lo studio TRILEGE (Flandre, 2000) e lo studio ACTG 343 (Havlr ,2000) hanno valutato l'impatto sulla viremia di una fase di induzione con triplice terapia seguita da una fase di mantenimento con duplice terapia, confermando il fallimento del controllo virologico durante il trattamento con due farmaci. Un maggior incremento dei CD4 durante la fase di induzione, l'elevata viremia al *baseline* ed una più lenta discesa del *viral load* durante la fase di induzione erano i fattori correlati con un più rapido manifestarsi del *rebound* virologico (Havlr, 2000)

La rapidità della caduta della viremia plasmatica, durante la fase di induzione con 4 farmaci, è stata messa in relazione con la concentrazione plasmatica dei farmaci assunti (Hotelmans, 1998)

Attualmente la strategia di induzione con quattro farmaci seguita da una duplice terapia di mantenimento non è raccomandata (D-III). Non sono tuttora disponibili studi che valutino l'impatto di un periodo di induzione con quattro farmaci seguito dal mantenimento con triplice terapia.

INTENSIFICAZIONE TERAPEUTICA

Il termine "intensificazione" si riferisce generalmente ad una strategia d'uso dei farmaci antiretrovirali, che è stata a lungo seguita nel passato in era pre-HAART quando ai regimi terapeutici al momento disponibili si aggiungevano nuovi farmaci.

Tali modalità di trattamento (inevitabili in passato per la dinamica del *management* di questa malattia), oltre a dare risultati poco convincenti sul controllo della replicazione virale e sul ripristino

delle difese immunitarie , hanno probabilmente contribuito in misura determinante a selezionare ceppi resistenti alle classi di farmaci impiegati in regimi sub-ottimali (NRTI).

Nel caso in cui periodi prolungati di trattamento con NRTI abbiano portato alla selezione di virus multiresistenti le probabilità di successo con la semplice intensificazione sono modeste e si rende invece necessario un cambiamento radicale del regime terapeutico.

Soltanto schemi di “intensificazione” spinti con NNRTI o PI del *background* nucleosidici (2NRTI) hanno consentito di ottenere risultati accettabili (Haas, 2001; Albrecht, 2001).

Per quanto sopra esposto, l'intensificazione della terapia antiretrovirale non è stata mai considerata nelle linee guida internazionali per il trattamento dei pazienti *naive*.

Esistono tuttavia alcune eccezioni a questa regola, che meritano di essere commentate.

In primo luogo, a dispetto delle indicazioni contenute in tutte le linee guida (iniziare con una triplice combinazione di farmaci), vi sono pazienti che per svariate ragioni sono ancora in terapia con due farmaci: per questi l'intensificazione del trattamento è da considerare raccomandabile specie in presenza di una insoddisfacente risposta viro-immunologica e consigliabile in ogni caso. Alcuni clinici, a fronte del rischio di effetti collaterali e valutata la modesta *compliance* di alcuni pazienti, ancora oggi consigliano una *dual-therapy*, che tuttavia dovrebbe essere potenziata appena le condizioni lo consentano.

Una pratica in uso presso alcuni centri era poi la *short-term intensification*, termine con il quale si intende l'introduzione in sequenza breve (una/due settimane) dei singoli farmaci che compongono l'HAART per evitare (o identificare il responsabile di) possibili intolleranze agli stessi. Questa pratica non è raccomandabile.

L'intensificazione può tuttavia essere presa in considerazione in alcune situazioni, che si vengono a determinare anche nello scenario attuale dei pazienti trattati con HAART.

La più classica è quella del paziente multitrattato in fallimento terapeutico, con poche o nulle opzioni a causa delle resistenze acquisite o della intolleranza ai farmaci già assunti.

Questo tipo di paziente è candidato ad aggiungere allo schema terapeutico corrente uno o più medicinali che lo potenzino.

Di fatto questa modalità di intervento è prassi nel caso della introduzione di nuovi antiretrovirali, la cui efficacia viene valutata nei pazienti in fallimento terapeutico in termini di confronto con il miglior regime terapeutico praticabile (Schooley,2002): il più recente e paradigmatico esempio è rappresentato dagli studi con Enfuvirtide (Lalezari, 2003; Lazzarin, 2003)

Alla luce dei risultati, sovente apprezzabili, ottenuti con la suddetta pratica e dei migliori *out-come* osservato mantenendo regimi di terapia subottimale in pazienti multifalliti (Lawrence, 2003) la prassi di intensificare il regime terapeutico in essere è stata applicata anche in altre situazioni.

REGIMI DI FITNESS

Recenti studi hanno evidenziato come sia più vantaggioso, in attesa di disporre di nuove classi o nuove molecole antiretrovirali, a cui il paziente possa essere *naive* o parzialmente sensibile, mantenere una terapia di salvataggio piuttosto che interrompere il trattamento (B-II) (Deeks,2001). La interruzione del trattamento, in pazienti con grave immunosoppressione, può infatti provocare una rapida perdita di linfociti T CD4+ legata alla riemergenza del ceppo HIV *wild type* (A-II)(Miller,2002)

Mantenere un trattamento antiretrovirale di salvataggio, con (Stoddart,2001) o senza inibitori della proteasi (Deeks,2003), solo parzialmente efficace, probabilmente permette di mantenere la prevalenza di ceppi virali multiresistenti con ridotta *fitness*.(B-II) (Coffin,1995; Picchio 2000; Quinones,2001)

Nonostante la *fitness* virale sia di difficile definizione, anche per la moltitudine di test utilizzabili per la sua rilevazione e tuttora non validati, è possibile identificare una gerarchia nella capacità replicativa dei virus mutanti rispetto al virus selvaggio (Maldarelli,2003).

Alcune mutazioni primarie di resistenza sul gene della proteasi virale conferiscono una riduzione della capacità replicativa: *wild type*>L90M>D30N, mentre altre non sono in grado di alterarla (M46I e V82T) (Martinez-Picado,2000). Le resistenze per gli NRTI conferiscono una notevole riduzione della *fitness* con un ordine definito: *wild type*>K70R>T215Y>41L (Herrigan,1998). La M184V, associata a lamivudina e la K65R, associata a tenofovir, riducono la capacità di replicativa di HIV del 10% rispetto al ceppo selvaggio (Frost,2000). La presenza della mutazione Q151M e la inserzione nella posizione 69, d'altro canto, inducono una *fitness* migliore rispetto al *wild type* (Kosalaraksa,1999).

Le mutazioni conferite dagli NNRTI non alterano la capacità replicativa (Archer, 2000; Deeks, 2001).

In conclusione, ceppi virali con mutazioni quali la M184V (associata a resistenza a lamivudina), K65R (associata a tenofovir), D30N (associata a resistenza per nelfinavir), I50V(associata a ridotta suscettibilità ad amprenavir) mostrano una *fitness* minore rispetto al ceppo virale selvaggio (Devereux,2001;Maguire,2002)

In definitiva la capacità replicativa di HIV sembra associata al numero ed alla tipologia delle mutazioni di resistenza accumulate (C-III)(Vella,2001).

Durante l'assunzione di una terapia solo parzialmente efficace, la viremia sembra incrementarsi lentamente e raramente raggiunge livelli pre terapia (Deeks,2001; Barbour,2002). La rapidità di crescita della viremia dipende dalla complessa interazione dell'accumulo di mutazioni di resistenza ed il mutare della capacità replicativa.(C-III)

Nell'ambito della coorte analizzata in Euro SIDA, lo studio retrospettivo di pazienti multiresistenti che mantenevano una terapia di salvataggio solo parzialmente efficace (HIV-RNA 1000-10.000 copie/ml), mostra un aumento della replicazione virale di 0,024 log₁₀/mese e una conta di linfociti T CD4+ stabile durante 12 mesi di *follow up*. (B-II) (Cozzi-Lepri,2003). E' noto che la riduzione dei linfociti T CD4+, nei pazienti non trattati, dipende dal *set point* naturale della viremia plasmatica(A-III) (Mellors,1996); al contrario, nei pazienti in trattamento con HAART, l'oscillazione della carica virale sembra influenzare maggiormente l'ondulazione della conta linfocitaria ed in particolare la risposta immunologica sembra dipendere soprattutto dal livello di soppressione ottenuta rispetto al livello raggiunto prima di iniziare la terapia (B-II) (Stazewsky,1999).

Diversi studi hanno dimostrato un accumulo di mutazioni resistenza anche con livelli viremici molto bassi nei pazienti pluritrattati, non sempre è accompagnato da un aumento della viremia plasmatica mentre spesso la conta dei linfociti T CD4+ aumenta o permane stabile.(A-III)(Aleman,2002)

Molti studi sono in corso per definire la *fitness* di ceppi virali che, accumulando mutazioni compensatorie, ripristinano la capacità replicativa anche senza raggiungere la performance dello *wild type* (Mammano,1998)

Tuttavia non è ancora possibile identificare una chiara correlazione tra la variazione della capacità replicativa ed il persistere di una viremia parzialmente soppressa né tra l'aumento della *fitness* e l'incremento della viremia plasmatica. E non è ancora possibile identificare combinazioni farmacologiche che riducano stabilmente la capacità replicativa (Maldarelli,2003).

In futuro, tuttavia, utilizzare test di resistenza in associazione con test di capacità replicativa potrebbe contribuire ad identificare, in pazienti multiresistenti, la combinazione farmacologica più indicata per preservare la funzione del sistema immunitario e, quindi, rispondere alla domanda se e quando cambiare o mantenere la terapia parzialmente efficace in corso (C-III)(Maldarelli,2003)

LE TERAPIE IMMUNOMODULANTI.

Oltre all'allungamento della sopravvivenza, al miglioramento della qualità della vita ed alla riduzione della viremia il più a lungo possibile (possibilmente mantenendo HIV RNA al disotto delle 50 copie/mL), tra gli obiettivi che si prefigge la terapia del paziente sieropositivo va indubbiamente messo anche il ripristino delle difese immunitarie.

La immuno-ricostituzione deve essere sia quantitativa (è auspicabile il ritorno del numero assoluto e della percentuale dei linfociti CD4+ entro il *range* della normalità) che qualitativa (controllo immunologico delle infezioni e dei tumori e risposta immune specifica nei confronti di HIV).

La curva della risposta immunitaria è generalmente speculare alla curva di riduzione della carica virale, con un aumento medio di circa 50 CD4/mm³ nei primi 3-6 mesi e in seguito di 50-100 cellule all' anno nei casi in cui viene mantenuto un buon controllo della replicazione virale (Bartlett, 2003).

A questa regola fanno frequentemente eccezione una buona parte di pazienti, che sono stati trattati nel passato con una terapia, come la mono o la *dual therapy* che oggi consideriamo inadeguata e circa il 20/30 % dei pazienti trattati secondo gli standard attuali che hanno offerto una risposta cosiddetta "discordante" (Piketty, 1998; Grabar, 2000).

Pur rimanendo nell'ottica che le decisioni in merito alle scelte di schemi di terapia antiretrovirale vengono fatte generalmente in base all'entità di replicazione virale ed alle caratteristiche del virus, diventa sempre più attuale la valutazione del risultato del trattamento anche in base alla risposta immunologica ottenuta (Kaufmann, 2002).

Diversi AA hanno cercato di raggruppare in tipologie diversificate l'ampio ventaglio di risultati ottenuti con il trattamento antiretrovirale, che può essere semplificato come in Tabella 1 (Piketty, 2001).

Tabella. 1 – Suddivisione dei pazienti trattati con HAART in base alla diversa risposta immunologica e virologica.

Risposta completa con diminuzione del <i>viral load</i> fino a livelli non rilevabili ed aumento progressivo dei linfociti CD4+
Risposta virologica completa ed assenza di incremento dei linfociti CD4+
Risposta virologica parziale o transitoria con incremento consistente dei linfociti CD4+
Assenza di risposta sia virologica che immunologica (fallimento terapeutico).

Vanno tenuti in debito conto i tempi di risposta immunologica nei pazienti trattati con HAART, prima di prendere in considerazione la possibilità di supportare, potenziare o addirittura sostituire la terapia antiretrovirale per ottenere un miglior controllo dell'infezione e mirare ad un pressochè completo ripristino delle difese immunitarie.

Nei pazienti trattati appare sempre più evidente, contrariamente a quanto si riteneva anni addietro, che una ripresa del numero e della percentuale di CD4 si può osservare anche a distanza di tre - quattro anni dall'inizio della terapia antiretrovirale (purchè ovviamente efficace) (Autran, 2001).

Generalmente la dinamica dell'immunoricostruzione è scomponibile in due fasi; la prima, rapida, si osserva nei primi 3-4 mesi e si ottiene grazie alla redistribuzione dei linfociti CD4 *memory* dai *reservoir* (dove erano intrappolati dalla replicazione del virus) al torrente circolatorio.

La seconda invece è dovuta alla ripopolazione da parte delle cellule *naive*: non sempre quest'ultima si riesce ad ottenere, è quantitativamente molto meno evidente; ha una progressione lineare di modesta entità e il più delle volte è mascherata dalla preponderante quantità di linfociti CD4 *memory*, che una volta conclusa la fase di redistribuzione si stabilizza (*plateau*) (Autran, 1997).

E' opportuno, prima di decidere di somministrare immunomodulanti attendere che la terapia antiretrovirale ottenga gli effetti desiderati anche sul *pool* di cellule CD4.

In questo capitolo si prenderà in considerazione l'impiego di immunomodulanti che, in ogni caso, vanno ritenuti un trattamento complementare e subordinato alla terapia antiretrovirale.

Vi sono tre situazioni paradigmatiche nelle quali ci si pone il quesito sull'opportunità o meno di impiegare farmaci in grado di modificare la risposta immune dell'ospite:

- infezione controllata dal punto di vista virologico con insoddisfacente risposta immunologica.

a) con > 350 CD4/mmc

b) con < 200 CD4/mmc

- accettabile controllo dell'infezione virale con CD4 < 50/mmc

- fallimento virologico-immunologico

Quest'argomento è stato raramente affrontato dai *panel* di esperti che hanno redatto le più accreditate linee guida e vale per tutti la ragionevole motivazione che non vi sono evidenze che dimostrino una comprovata efficacia clinica conseguente all'impiego di immunostimolanti nelle varie situazioni sopraelencate.

A ciò va aggiunto che a tutt'oggi non vi sono farmaci ad attività immunostimolante che abbiano una indicazione specifica per il loro utilizzo nella infezione da HIV.

Nell'ambito di studi clinici in più o meno avanzata fase di implementazione l'obiettivo di ottenere un soddisfacente controllo della replicazione di HIV e delle patologie opportuniste ad esso associate attraverso il ripristino delle difese immunitarie viene perseguito, quando non raggiunto con l'HAART, principalmente attraverso due strategie: l'immunostimolazione e la "vaccinazione terapeutica".

Con l'immunostimolazione, si può sperare di ristabilire la risposta immunitaria nel suo complesso e con la vaccinazione si cerca di potenziare l'immunità specifica nei confronti di HIV.

Il farmaco attualmente più usato per aumentare il numero e la funzionalità dei linfociti CD4+ è l'interleuchina₂, il cui ruolo nel mantenere l'omeostasi dei linfociti T e modulare la risposta immune è cruciale (Chun, 1999).

Nel corso dell'infezione da virus dell'immunodeficienza umana la biodisponibilità di IL₂ è notevolmente ridotta ed è quindi ragionevole pensare che correggerne la carenza sia utile (Paredes, 2002).

IL₂ impiegata a dosi differenti nei numerosi studi clinici condotti, ha consentito di ottenere nei pazienti trattati un evidente miglioramento quantitativo e funzionale dell'immunità cellulo-mediata.

Il principale fattore limitante l'impiego di IL₂ nella pratica clinica era la tollerabilità del farmaco alle alte dosi e.v. inizialmente somministrate, inconvenientemente successivamente molto ridimensionato dalla somministrazione di basse dosi s.c. (Kovacs, 1996; Davey, 1999; Levy, 1999)

Con dosi di Proleukin di 3-7.5 milioni di UI due volte al giorno ogni 4-8 settimane per un anno, a fronte di effetti collaterali in linea di massima accettabili per intensità e frequenza e limitati al periodo di somministrazione del farmaco (rash, febbre, malessere generale, ritenzione di liquidi), si raggiungono valori di linfociti CD4 superiori mediamente del 30-50 % rispetto a quelli ottenuti con la sola HAART. Il livello di CD4 si mantiene più elevato anche dopo l'interruzione del trattamento con IL₂ continuando naturalmente la HAART (Tambussi, 2001; Levy, 2002).

Nonostante IL₂ “in vitro” favorisca la replicazione di HIV, nei pazienti trattati, al contrario, si osservano solo transitori aumenti della viremia plasmatica, peraltro generalmente ben controllata dal concomitante trattamento antiretrovirale, tanto che a medio-lungo termine l'immunoricostruzione, conseguente alla terapia con IL₂, consente di mantenere livelli più bassi di viremia plasmatica (Tambussi, 2001).

I risultati degli studi controllati attualmente in corso (che hanno l'obiettivo di dimostrare con *end-points* di tipo clinico se la immunoricostruzione ottenuta con IL₂ è in grado di rallentare la progressione di malattia), consentiranno di evincere indicazioni in merito alle strategie terapeutiche da seguire nelle differenti situazioni riportate nella Tabella 1.

Per il momento il trattamento con IL₂ di pazienti sieropositivi deve essere praticato esclusivamente nell'ambito di protocolli clinici.

Volendo andare oltre questa fondamentale premessa, ai fini di fornire un semplice orientamento nella scelta di cui sopra, gli studi pilota finora pubblicati suggeriscono che la principale indicazione all'impiego di basse dosi di IL₂ in associazione alla HAART è rappresentata dai pazienti con viremia controllata e CD4 > 350 cell/mmc. Minori garanzie di successo vi sarebbero per pazienti con meno di 200 CD4/mmc, che potrebbero non garantire un substrato di cellule immuno-competenti in grado di fornire una consistente risposta (De Boer, 2003).

A maggior ragione questa considerazione vale per i pazienti con infezione controllata e con <50 CD4/ml, nei quali tuttavia un aumento del numero e della funzionalità dei CD4 è fondamentale per proteggersi dalle infezioni opportunistiche; elemento di valutazione che potrebbe imporsi nel guidare la scelta.

Pur essendo meno scontato il razionale, in caso di fallimento immuno-virologico, aumentare le possibilità di controllo della replicazione virale all'HAART stimolando con IL₂ l'immunità dell'ospite può rappresentare l'ultima opportunità rimasta e pertanto alcuni AA ne consigliano l'impiego come terapia di salvataggio (Katlama, 2002).

Non altrettanto definiti appaiono i contorni del possibile impiego clinico di altre citochine (IL₁₀, IL₁₂, IL₇) per le quali la mancanza di risultati convincenti e soprattutto la non disponibilità di farmaci già in commercio, anche se per altre indicazioni, allontana la prospettiva di un loro utilizzo clinico.

Altre sostanze con potenziale attività immunomodulante come i fattori di crescita (GM-CSF, G-CSF) o gli interferoni, che vengono abitualmente usati per correggere le leucopenie o per il trattamento dell'epatite cronica virale, pur avendo dimostrato di migliorare la risposta immune specifica di tipo cellulo-mediato, non sono stati finora considerati per una loro applicazione specifica come immunomodulatori (Maschi, 2003).

Problematico è, per il momento, definire il ruolo che potrà avere un'immunizzazione specifica nei confronti di HIV, utilizzando come induttori di risposta proteine o porzioni genetiche del virus (vaccinazione terapeutica).

Gli studi in corso attualmente sono molti (in fase più o meno avanzata di realizzazione), ma per il momento non sembrano emergere convincenti candidati-vaccini in grado di bloccare il virus (anticorpi neutralizzanti) o di impedirne la replicazione (antagonisti dei geni strutturali *up-regolatori tat, nef, gag, pol, rev*) (McMichael, 2003).

Bibliografia

Arnoutse RE, Schapiro JM, Boucher CAB, et al. Therapeutic drug monitoring. An aid to optimising response to antiretroviral drugs? *Drugs* 2003; 63: 741-53

Acosta EP, Gerber JG; Adult Pharmacology Committee of the AIDS Clinical Trials Group. Position paper on therapeutic drug monitoring of antiretroviral agents. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2002 ;10:825-34.

Alvarez M, et al. Introduction of HIV type 1 non-B subtypes into Eastern Andalusia through immigration. *J Med Virol* 2003;70: 10 – 13

Apetrei C, et al. Lack of screening test sensitivity during HIV-1 non-subtype B seroconversions. *AIDS* 1996; 10: F57 – F60

Albrecht MA, Bosch RJ, Hammer SM, et al. Nelfinavir, efavirenz or both after the failure of nucleoside treatment of HIV infection. *N Engl J Med* 2001, 345:398-407.

Aleman S, Soderbarg K, Comandino U. Drug resistance at low viremia in HIV-1 infected patients with antiretroviral combination therapy. *AIDS* 2002.16:1039-1044.

Ammassari A, Trotta MP, Murri R, et al. Correlates and predictors of adherence to highly active antiretroviral therapy: overview of published literature. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 31:S123-7.

Ammassari A, Murri R, Pezzotti P, et al. Self-reported symptoms and medication side effects influence adherence to highly active antiretroviral therapy in persons with HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2001; 28:445-9.

Archer RH, Dykes C, Gerondelis P et al. Mutants of human immunodeficiency virus type 1 (HIV 1) reverse transcriptase to non nucleoside reverse transcriptase inhibitors demonstrated altered rates of R NASE H cleavage that correlate with HIV 1 replication fitness in cell culture *J Virol* 2000, 74: 8390-8401

Autran B. Immune reconstitution with antiretroviral therapies and restoration of immune responses to HIV. (Oral presentation) 8th CROI, Chicago February 4-8 (2001).

Barlett J. Severe liver toxicity in patients receiving two nucleoside analogues and a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor. In Program & Abstracts: 8th Conference on retroviruses & Opportunistic Infections. Chicago, IL. Feb. 2001. (Abstracts 19).

Back D, Gatti G, Fletcher C et al. Therapeutic drug monitoring in HIV infection: current status and future directions. *AIDS* 2001; 16 (Suppl. 5):S5-S37

Bangsberg DR, Hecht FM, Charlebois ED, et al. Adherence to protease inhibitors, HIV-1 viral load, and development of drug resistance in an indigent population. *AIDS* 2000; 14:357-366

Bangsberg DR, Hecht FM, Clague H, et al. Provider assessment of adherence to HIV antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001; 26:435-42.

Bakken S., Holzemer W. L., Brown M-A., et al. Relationships between perception of engagement with Health care Provider and Demographic Characteristics Health Status, and Adherence to Therapeutic Regimen in Persons with HIV/AIDS". *AIDS Patient Care* 2000; 14: 189-97.

Barbour JD, Wrin T, Grant RM et al. Evolution of phenotypic drug susceptibility and viral replication capacity during long-term failure of protease inhibitor therapy in human immunodeficiency virus-infected adults. *J Virol* 2002; 76:11104-12

Bardaro R, De Jesus E, Lazzarin A et al. Efficacy and safety of atazanavir with ritonavir or saquinavir versus lopinavir/ritonavir in combination with tenofovir and 1 NRTI in patient who experienced virologic failure to multiple HAART regimen: 16 week result from BMS AI 424-045. 2nd IAS Conference on HIV pathogenesis and treatment 13-16 July, 2003, Paris [Abs 118]

Bartlett JA, DeMasi R, Quinn J et al. Overview of the effectiveness of triple combination therapy in antiretroviral-naïve HIV-1 infected adults. *AIDS* 2001; 15: 1369-67.

Bartlett JA, Johnson J, Herrera G et al. Abacavir/lamivudine (ABC/3TC) in combination with efavirenz (NNRTI), amprenavir/ritonavir (PI) or stavudine (NRTI): ESS4001 (CLASS) preliminary 48 week results. XIV International AIDS Conference. Luglio 2002, Barcelona, Spain.

Bartlett J.A. "Addressing the challenges of adherence". JAIDS, 2002, 29, S2-S10.

Bartlett JG, Gallant JE, 2003. Medical management of HIV infection. Published by John Hopkins University, Division of Infectious Disease and AIDS Service.

Bartlett JA, DeMasi R, Quinn J, et al Overview of the effectiveness of triple combination therapy in antiretroviral-naive HIV-1 infected adults. AIDS. 2001;15:1369-77.

Barreiro P, Soriano V, Casas E, et al. Prevention of nevirapine-associated exanthema using slow dose escalation and/or corticosteroids. AIDS. 2000;14:2153-7.

Behrens G, Dejam A, Schmidt H, et al. Impaired glucose tolerance, beta cell function and lipid metabolism in HIV patients under treatment with protease inhibitors. AIDS. 1999;13:F63-70.

British HIV Association, BHIVA Executive Committee. British HIV Association (BHIVA) guidelines for treatment of HIV-infected adults with antiretroviral therapy. HIV Med 2001, 2:276-313.

Bonington A, et al. HIV testing study of immigrants with pulmonary tuberculosis. Scand J Infect Dis 1997;29 : 461 – 3

Bossi P, Colin D, Bricaire F, et al. Hypersensitivity syndrome associated with efavirenz therapy. Clin Infect Dis. 2000;30:227-8.

Bourezane Y, Salard D, Hoen B, et al.. DRESS (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms) syndrome associated with nevirapine therapy. Clin Infect Dis. 1998;27:1321-2.

Brinkman K. Evidence for mitochondrial toxicity: lactic acidosis as proof of concept. J HIV Ther. 2001;6:13-6.

British HIV Association (BHIVA) guidelines for the treatment of HIV-infected adults with antiretroviral therapy. HIV Med. 2003;4:1-41.

Burger DM, Aarnoutse RE, Hugen PW. Pros and cons of therapeutic drug monitoring of antiretroviral agents. Curr Opin Infect Dis. 2002; 15:17-22.

Carmona a., Knobel h., Guelar A., et al Factors influencing survival in HIV infected patients treated with HAART. 13th International AIDS Conference. Durban, South Africa 2000 (Abstract TuOrB417)

Carr A, Hudson J, Chuah J, et al. HIV protease inhibitor substitution in patients with lipodystrophy: a randomized, controlled, open-label, multicentre study. AIDS. 2001;15:1811-22.

Carr A, Samaras K, Burton S, et al. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. AIDS 1998; 12:F51-58.

Carrieri P, Cailleton V, Le Moing V, et al. The dynamic of adherence to highly active antiretroviral therapy : results from the French National APROCO Cohort. J Acquir Immune Defic Syndr 2001; 28:232-39.

Casado JL, Moreno A, Hertogs K et al. Extent and importance of cross-resistance to efavirenz after nevirapine failure. AIDS Research and Human Retroviruses 2002;18:771-775

CDC: 1997, revised guidelines for performing CD4+T-cell determinations in persons infected with HIV. MMWR,1997;46(No RR-2)1-15.

CDC : Guidelines for performing single-platform absolute CD4+ T- cell determinations with CD45 gating for persons infected with HIV. MMWR,2003;52(No.RR02);1-13.

- Chesney M.A., Morin M., Sherr L. "Adherence to HIV combination therapy", *Social Science and Medicine*, 50 1599-1605, (2000).
- Chesney M.A., Farmer P., Leandre F., Malow R., Starace F. "Human immunodeficiency virus and acquired immunodeficiency syndrome", in WHO, "Adherence to long-term therapies. Evidence for action, WHO, Geneva, 2003.
- Chun TW, Engel D, Mizel SB et al. Effect of interleukin-2 on the pool of latently infected, resting CD4+T cells in HIV-1 infected patients receiving highly active antiretroviral therapy. *Nat Med* 1999; 5: 651-5.
- Chiesa E, Bini T, Adorni F Simplification of protease inhibitor-containing regimens with efavirenz, nevirapine or abacavir: safety and efficacy outcomes. *Antivir Ther.* 2003 ;8:27-35.
- Cingolani A, Antinori A, Rizzo MG, et al. Usefulness of monitoring HIV drug resistance and adherence in individuals failing highly active antiretroviral therapy: a randomized study (ARGENTA). *AIDS* 2002; 16:369-79.
- Clarke S, Harrington P, Barry M, et al. The tolerability of efavirenz after nevirapine-related adverse events. *Clin Infect Dis.* 2000;31:806-7.
- Clay PG. The abacavir hypersensitivity reaction: a review. *Clin Ther.* 2002 ;24:1502-14.
- Clark SJ, Saag MS, Decker WD, et al. High titers of cytopathic virus in plasma of patients with symptomatic primary HIV-1 infection. *N Engl J Med* 1991;324:954-960.
- Clevenbergh P, Garraffo R, Durant J, et al. Pharamadapt: a randomized prospective study to evaluate the benefit of therapeutic monitoring of protease inhibitors: 12 week results. *AIDS* 2002; 16: 2311-15
- Clevenbergh P, Durant J, Verbiest W et al. Phenotypic analysis of the Viradapt study: correlation with genotypic resistance and PI plasma levels. *Antiviral Ther* 2000; 5 (Suppl. 3): 71-72.
- Coffin JM. HIV population dynamics in vivo implications for genotypic variation, pathogenesis and therapy. *Science* 1995;267:483-89
- Cohen CJ, Hunt S, Sension M, et al A randomized trial assessing the impact of phenotypic resistance testing on antiretroviral therapy. *AIDS.* 2002;16:579-88.
- Cohen Cj, Hunt S, Sension M et al. A randomized trial assessing the impact of phenotypic resistance testing on antiretroviral therapy. *AIDS* 2002; 16:579-88
- Cozzi Lepri A, Phillips AN, dArminio Monforte A et al. When to start HAART in chronically HIV-infected patients: evidence from the ICONA study. *AIDS* 2001, 15:983-90.
- Cunney RJ, Calligan D, Skehan S, et al. Reduced bone mineral density of HIV-positive men: association with protease-inhibitor therapy and low serum testosterone. Program and abstracts of the 37th Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America. Philadelphia, PA. Nov18-20, 1999. (Abstract 331).
- De Luca A, Cozzi-Lepri A, Balotta C et al. The prognostic value to predict virological outcomes of 14 distinct systems used to interpret the results of genotypic HIV-1 drug resistance testing in untreated patients starting their first HAART. *HIV Med* 2003; 4:175-6. Abstract P.3.7
- Dieleman JP, Gyssens IC, van der Ende ME, et al. Urological complaints in relation to indinavir plasma concentrations in HIV-infected patients. *AIDS* 1999; 13: 473-8
- Deeks SG, Wrin T, Liegler T et al. Virologic and immunologic consequences of discontinuing combination antiretroviral-drug therapy in HIV-infected patients with detectable viremia. *N Engl J Med* 2001; 344:472-80
- Deeks SG, Hecht FM, Swanson M et al. HIV RNA and CD4 cell count response to protease inhibitor therapy in an urban AIDS clinic: response to both initial and salvage therapy. *AIDS* 1999; 13: F35-F43.

- Deeks SG, Martin JN. Reassessing the goal of antiretroviral therapy in the heavily pretreated HIV-infected patient. *AIDS* 2001;15:117-119
- Deeks S- When to switch antiretroviral therapy .*X Conference on retrovirus and opportunistic infection*. Boston , February 2003 [Abstract 118]
- Deeks C, Fox K, Lloyd A et al Impact of clinical reverse transcriptase sequences on the replicatio capacity of HIV 1 drug resistance –mutants *Virology* 2001;285: 193-203
- Deeks Sg, Wrin T, Barbour J et al. Evolution of phenotypic drug susceptibility and viral replication capacity during stable protease inhibitor based therapy despite incomplete viral suppression .*Antiviral therapy* 2001; 6:62
- Dorrucchi M, Rezza G, Vlahov D et al. Clinical characteristics and prognostic value of acute retroviral syndrome among injecting drug users: Italian Seroconversion Study. *AIDS* 1995;9:597-604.
- D'Arminio Monforte A, Lepri AC, Rezza G et al. Insights into the reasons for discontinuation of the first highly active antiretroviral therapy (HAART) regimen in a cohort of antiretroviral naive patients. I.CO.NA. Study Group. Italian Cohort of Antiretroviral-Naïve Patients. *AIDS* 2000; 14: 499-505.
- Dear Health Care Professional Letter, NIAID, Division of AIDS, March 11, 2003.
- DeSimone JA, Pomerantz RJ, Babinchak TJ. Inflammatory reactions in HIV-1-infected persons after initiation of highly active antiretroviral therapy. *Ann Intern Med*. 2000;133:447-54.
- DHHS guidelines: US Department of Health and Human Services, Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents- 2003. Available at: <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>.
- den Brinker M, Wit FW, Wertheim-van Dillen PM, et al. Hepatitis B and C virus co-infection and the risk for hepatotoxicity of highly active antiretroviral therapy in HIV-1 infection. *AIDS*. 2000;14:2895-902.
- Drechsler H, Powderly WG. Switching effective antiretroviral therapy: a review. *Clin Infect Dis*. 2002;35:1219-30.
- Dube MP, Johnson DL, Currier JS, et al. Protease inhibitor-associated hyperglycaemia. *Lancet* 1997; 350:713-714.
- Dube MP, Stein JH, Aberg JA, et al. 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;37:613-27
- Durant J, Cleverbergh P, Halfon P et al. Drug resistance genotyping in HIV-1 therapy: the VIADAPT randomized controlled trial. *Lancet* 1999; 353:2195-2199
- Dybul M, Chun TW, Yoder C et al. Short-cycle structured intermittent treatment of chronic HIV infection with highly active antiretroviral therapy: effects on virologic, immunologic, and toxicity parameters. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 26:15161-6, 2001.
- Dybul M, Nies-Kraske E, Daucher M et al. Long-cycle structured intermittent versus continuous highly active antiretroviral therapy for the treatment of chronic infection with human immunodeficiency virus: effects on drug toxicity and on immunologic and virologic parameters. *J Infect Dis*. 3:388-96, 2003
- Devereux HL, Emery VC, Johnson MA and Loveday C. Replicative fitness in vivo of HIV 1 variants with multiple drug resistance associated – mutations. *J Med Virology* 2001;65:218-24
- Davey RT, Jr Chaitt DG, Albert JM et al. A randomized trial of high-versus low-dose subcutaneous interleukin-2 outpatient therapy for early human immunodeficiency virus type 1 infection. *J Infect Dis* 1999; 179:849-58.

De Boer AW et al. A randomized controlled trial evaluating the efficacy and safety of intermittent 3-, 4- and 5-day cycles of intravenous recombinant human IL-2 combined with ART versus ART alone in HIV seropositive patients with 100-300 CD4+ T cells. *Clin Immunol* 2003 Mar 106.

Descamps D, Flandre P, Calvez V, et al. Mechanisms of virologic failure in previously untreated HIV-infected patients from a trial of induction-maintenance therapy. *JAMA* 2000; 283:205-11

Eastone JA, Decker CF. New-onset diabetes mellitus associated with use of protease inhibitor. *Ann Intern Med.* 1997;127:948.

Egger M, May M, Chene G et al. Prognosis of HIV-1 infected patients starting HAART: a collaborative analysis of prospective studies. *Lancet* 2002, 360:119-29.

Estrada V, De Villar NG, Larrad MT, et al. Long-term metabolic consequences of switching from protease inhibitors to efavirenz in therapy for human immunodeficiency virus-infected patients with lipodystrophy. *Clin Infect Dis.* 2002 ;35:69-76.

Eron JJ Jr, Murphy RL, Peterson D, et al. A comparison of stavudine, didanosine and indinavir with zidovudine, lamivudine and indinavir for the initial treatment of HIV-1 infected individuals: selection of thymidine analog regimen therapy (START II). *AIDS.* 2000;14:1601-10.

Fagard C, Oxenius A, Gunthard H et al. A prospective trial of structured treatment interruptions in human immunodeficiency virus infection. *Arch Intern Med* 10:1220-6, 2003

Fagot JP, Mockenhaupt M, Bouwes-Bavinck JN, et al. Nevirapine and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. *AIDS.* 2001;15:1843-8.

Farthing C. Early virological failure in a pilot study evaluating the efficacy of abacavir, lamivudine and tenofovir in the treatment of HIV-infected patients. II International AIDS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, Luglio 2003, Paris, France.

Ferguson TF, Stewart KE, Funkhouser E, et al Patient-perceived barriers to antiretroviral adherence: associations with race. *AIDS Care.* 2002;14:607-17.

Fletcher CV, Anderson PL, Kakuda TN, et al. Concentration-controlled compared with conventional antiretroviral therapy for HIV infection. *AIDS* 2002; 16: 551-60

Food and Drug Administration. FDA/Bristol Myers Squibb issues caution for HIV combination therapy with Zerit and Videx in pregnant women. Rockville, MD: US DHHS Services; Jan 5, 2001. (Talk Paper T01-02).

Ferré V, Allavena C, Poizot Martin I et al. BIKS Study (lopinavir/ritonavir plus efavirenz combination): complete 24 weeks result. *2nd IAS Conference on HIV pathogenesis and treatment* 13-16 July, 2003, Paris [Abs 36]

Frost SD, Nijhuis M, Shuurman R et al Evolution of lamivudine resistance in human immunodeficiency virus type 1 infected individuals: the relative roles of drift and selection *J Virol* 2000;74:6262-68

Gallant JE, Rodriguez AE, Weinberg W et al. Early non response to tenofovir DF (TDF) + abacavir (ABC) and lamivudine (3TC) in a randomized trial compared to efavirenz (EFV) + ABC and 3TC. ES 30009. Program and abstract of the 43rd Annual ICAAC; September 14-17, 2003; Chicago, Illinois [Abstract 1722a]

Galli M, Cozzi-Lepri A, Ridolfo AL et al. Incidence of adipose tissue alterations in first-line antiretroviral therapy: the LipoCoNa Study. *Arch Intern Med* 2002; 162: 2621-28.

Galli M, Cozzi-Lepri A, Ridolfo AL, et al. Incidence of adipose tissue alterations in first-line antiretroviral therapy: the LipoICONA study. *Archives of Internal Medicine* 2002;162:2621-2628.

Galli M, Ridolfo AL, Adorni F, et al. Body habitus changes and metabolic alterations in protease inhibitor-naive HIV-1-infected patients treated with two nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome* 2002; 29:21-31.

- Gatti G, Di Biagio A, Casazza R, et al. The relationship between ritonavir plasma levels and side effects: implications for therapeutic drug monitoring. *AIDS* 1999; 13: 2083-9
- Garcia de Olalla P, Knobel H, Carmona A, et al. Impact of adherence and highly active antiretroviral therapy on survival in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 30:105-10
- Gervasoni C, Ridolfo AL, Trifiro G, et al. Redistribution of body fat in HIV-infected women undergoing combined antiretroviral therapy. *AIDS*. 1999; 13:465-471
- Gonzalez de Requena D, Nunez M, Jimenez-Nacher I, et al. Liver toxicity caused by nevirapine. *AIDS* 2002; 16: 290-1
- Grabar S, Pradier C, Le Corfec E et al. Factors associated with clinical and virological failure in patients receiving a triple therapy including a protease inhibitor. *AIDS* 2000, 14:141-9.
- Grabar, S, Le Moing V, Goujard, C. et al Clinical Outcome of Patients with HIV-1 Infection according to Immunologic and Virologic Response after 6 Months of Highly Active Antiretroviral Therapy. *Ann. Intern. Med.* 2002; 133:410-10
- Grabar S, Le Moing V, Goujard C et al. Clinical outcome of patients with HIV-1 infection according to immunologic and virologic response after 6 months of HAART. *Ann Intern Med* 2000, 133:401-10.
- Greub G, Cozzi-Lepri A, Ledergerber B, et al Intermittent and sustained low-level HIV viral rebound in patients receiving potent antiretroviral therapy. *AIDS*. 2002; 16:1967-9.
- Gulick RM, Ribaud H, Shikuma CM et al. ACTG 5095: a comparative study of three Pi sparing antiretroviral regimens for the initial treatment of HIV infection. *2nd IAS Conference on HIV pathogenesis and treatment* 13-16 July, 2003, Paris [Abs 41]
- Haas DW, Fessel WJ, Delapenha RA et al. Therapy with efavirenz plus indinavir in patients with extensive prior nucleoside reverse-transcriptase inhibitor experience: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Infect Dis* 2001, 183:392-400.
- Haas DW, Arathoon E, Thompson MA, et al. Comparative studies of two-times-daily versus three-times-daily indinavir in combination with zidovudine and lamivudine. *AIDS* 2000; 14: 1973-8
- Havlir DV, Bassett R, Levitan D, et al Prevalence and predictive value of intermittent viremia with combination hiv therapy. *JAMA*. 2001;286:171-9.
- Havlir DV, Marschner IC, Hirsch MS, Maintenance antiretroviral therapies in HIV infected patients with undetectable plasma HIV RNA after triple-drug therapy. *AIDS Clinical Trials Group Study 343 Team. N Engl J Med.* 1998;339:1319-21.
- Hirsch MS, Brun-Vezinet F, Clotet B, et al. Antiretroviral drug resistance testing in adults infected with human immunodeficiency virus type 1: 2003 recommendations of an International AIDS Society-USA Panel. *Clin Infect Dis.* 2003; 37:113-28. Epub 2003 Jun 23
- Haynes R.B., Taylor D.W., Sackett D.L. Compliance in health care. The Johns Hopkins University Press, Baltimore, 1979.
- Haubruch RH, Little SJ, Currier JS, et al. The value of patient-reported adherence to antiretroviral therapy in predicting virologic and immunologic response. *AIDS* 1999; 13:1099-107.
- Harris M, Yip B, Hogg R et al. Multiple drug rescue therapy with and without lopinavir/ritonavir. *1st IAS conference on HIV pathogenesis and treatment* . Buenos Aires, July 8-11 2001 [Abs 114]
- Harris M, Tesoriowski A, Chan K, et al. Lactic acidosis complicating antiretroviral therapy: frequency and correlates. *Antiviral Therapy*, 2000. 5 (Suppl 2):31.
- Heath KV, Hogg RS, Chan KJ, et al. Lipodystrophy-associated morphological, cholesterol and triglyceride abnormalities in a population-based HIV/AIDS treatment database. *AIDS* 2001; 15:231-239.
- Heath KV, Singer J, O'Shaughnessy MV, et al. Intentional nonadherence due to adverse symptoms associated with antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 31:211-17.

- Hecht FM, Busch MP, Rawal B et al. Use of laboratory tests and clinical symptoms for identification of primary HIV infection. *AIDS* 2002, 16: 119-1129.
- Henrard DR, Phillips JF, Muenz LR, et al. Natural history of HIV-1 cell-free viremia. *JAMA* 1995; 274: 554-558.
- Hermans P Current review and clinical management of patients with primary HIV-1 infection: limits and perspectives. *Biomed Pharmacother.* 2001; 55:301-7.
- Herrigan PR, Bloor S, Larder BA et al Relative replicative fitness of zidovudine resistant human immunodeficiency virus type 1 isolates in vitro. *J Virol* 1998;72:3773-78
- Herry I, Bernard L, de Truchis P, et al. Hypertrophy of the breasts in a patient treated with indinavir. *Clinical Infectious Diseases* 1997; 25:937-938.
- Hogg RS, Yip B, Chan KJ et al. Rates of disease progression by baseline CD4 cell count and viral load after initiating triple-drug therapy. *JAMA* 2001, 286:2568-77.
- Hogg RS, Heath KV, Bangsberg DR, et al. Intermittent use of triple combination therapy is predictive of mortality at baseline and after one year of follow-up. *AIDS* 2002; 16:2065-72.
- Hoetelmans RM, Reijers MH, Weverling GJ The effect of plasma drug concentrations on HIV-1 clearance rate during quadruple drug therapy. *AIDS.* 1998 ;12:F111-5
- Hoy J, Hudson J, Law M, et al. Osteopenia in a randomised, multicenter study of protease inhibitor (PI) substitution in patients with the lipodystrophy syndrome and well-controlled HIV viremia. Program and abstracts of the 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. San Francisco, CA. Jan 30-Feb 2, 2000. (Abstract 208)
- Kahn JO and Walker BD. Acute HIV type 1 infection. *New Engl J Med* 1998, 339:33-9.
- Kalichman SC, Ramachandran B, Catz S. Adherence to combination antiretroviral therapies in HIV patients of low health literacy. *J Gen Intern Med.* 1999 May;14(5):267-73
- Kaufmann GR, Zaunders JJ, Cunningham P et al. Rapid restoration of CD4 T cell subsets in subjects receiving antiretroviral therapy during primary HIV-1 infection. *AIDS* 2000; 14:2643-51.
- Kaufmann G, Perrin L, Pantaleo G. CD4T-lymphocyte recovery in individuals with advanced HIV-1 infection receiving potent antiretroviral therapy for 4 years: Teh Swiss HIV Cohort Study. Abstract LB4, 9TH CROI 2002, Seattle, USA
- Katlama C, Clotet B, Plettenberg A et al. Intensification of stable back-ground therapy with abacavir in antiretroviral therapy experienced patients: 48-week data from a randomized, double blind trial. *HIV Med* 2001, 2:27-34.
- Katlama C et al. IL-2 accelerates CD4 cell reconstitution in HIV-infected patients with severe immunosuppression despite highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2002 Oct 18.
- Kosalaraksa P, Kavlikck MF, Maroun V et al Comparative fitness of multi-dideoxynucleoside resistant human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) in an In Vitro competitive HIV 1 replication assay. *J Virol* 1999;73:5356-5365
- Kirk O, Pedersen C, Law M, et al Analysis of virological efficacy in trials of antiretroviral regimens: drawbacks of not including viral load measurements after premature discontinuation of therapy. *Antivir Ther.* 2002;7:271-81.
- Kimmig S, Przybylski GK, Schmidt CA. et al. Two subsets of naive T helper cells with distinct T cell receptor excision circle content in human adult peripheral blood. *J Exp Med.* 2002;195:789-94.

- Knobel H, Miro JM, Domingo P, JL, et al. GESIDA 09/99 Study Group. Failure of a short-term prednisone regimen to prevent nevirapine-associated rash: a double-blind placebo-controlled trial: the GESIDA 09/99 study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2001;28:14-8.
- Kumar P, Rodriguez-French A, Thompson M, et al. Prospective study of hyperlipidemia in ART-naïve subjects taking combivir/abacavir (COM/ABC), COM/nelfinavir (NFV), or stavudine (d4T)/lamivudine (3TC)/NFV (ESS40002) [abstract 33]. In: Program and abstracts of the 9th Conference on Retroviruses and opportunistic Infections (seattle). Alexandria, VA:Foundation for retrovirology and Human Health, 2002:64.
- Kuritzkes DR, Boyle BA, Galant JE et al. Current management challenger in HIV:antiretroviral resistance *AIDS Reader* 2003;13:133-135,38-142
- John M, Moore CB, James IR, et al. Chronic hyperlactatemia in HIV-infected patients taking antiretroviral therapy. *AIDS*. 2001;15:717-23.
- Ickovics J.R., Meisler A. Adherence and retention in AIDS clinical trials: a framework for research and application. *J. Clin. Epidemiol.*1997; 50: 385-91.
- Lalezari JP, Henry K, O’Hearn M, Montaner JSG, Piliero PJ, Trottier B, Walmsley S et al. Enfuvirtide, an HIV-1 fusion inhibitor, for drug-resistant infection in North and South America. *N Engl J Med* 2003; 348:2175-85.
- Landman R, Schiemann, Thiam S, et al. Once-a-day highly active antiretroviral therapy in treatment-naïve HIV-1 infected adults in Senegal. *AIDS* 2003; 17:1017-22.
- Lazzarin A, Clotet B, Cooper D, Reynes J, Arasteh K, Nelson M, Katlama C et al. Efficacy of enfuvirtide in patients infected with drug-resistant HIV-1 in Europe and Australia. *N Engl J Med* 2003; 348:2186-95
- Lawrence J, Mayers DI, Huppler Hullsek K et al. Structured treatment interruption in patients with multidrug resistant immunodeficiency virus. *N Eng J Med*, 349: 837, 2003
- Lawrence J, Mayers D, Huppler Hullsie K, et al CPCRA 064: a randomised trial examining structured treatment interruption for patients failing therapy with multi-drug resistant HIV. IN : Abstracts of the 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic <infections, Boston, MA, February 10-14, 2003 (Abstract 67)
- Le Moing V, Chene G, Carrieri MP, et al. Predictors of virological rebound in HIV-1-infected patients initiating a protease inhibitor-containing regimen. *AIDS* 2002; 16:21-9.
- Ledergerber B, Egger M, Opravil M, et al Clinical progression and virological failure on highly active antiretroviral therapy in HIV-1 patients: a prospective cohort study. Swiss HIV Cohort Study. *Lancet*. 1999 13;353:863-8.
- Leen Cl. Perspectives on HAART: switch maintenance therapy. *J STD AIDS* 2003;14 :577-82.
- Levy Y et al. Effects of IL2 therapy combined with highly antiretroviral therapy in immune restoration in HIV-1 infection: a randomized controlled trial. *AIDS* 2003 Feb. 14.
- Levy Y, Capitant C, Houhou S et al. Comparison of subcutaneous and intravenous interleukin-2 in asymptomatic HIV-1 infection: a randomized controlled trial ANRS 048 study group. *Lancet* 1999; 353:1923-9.
- Lichtenstein KA, Ward DJ, Moorman AC, et al. Clinical assessment of HIV-associated lipodystrophy in an ambulatory population. *AIDS* 2001;15:1389-1398.
- Little SJ, Holte S: Antiretroviral-drug resistance among patients recently infected among HIV-infected with HIV. *N Engl J Med* 347: 385-394, 2002.
- Lo JC, Mulligan K, Tai VW, et al. “Buffalo hump” in men with HIV-1 infection. *Lancet* 1998; 351:867-870.
- Loneragan JT, Behling C, Pfander H, Hassanein TI, Mathews WC. Hyperlactatemia and hepatic abnormalities in 10 human immunodeficiency virus-infected patients receiving nucleoside analogue combination regimens. *Clin Infect Dis*. 2000;31:162-6.

- Loneragan T, McComsey G, Hessenthaler S, et al. Improvements in symptomatic hyperlactatemia are observed after 12 weeks when stavudine is replaced by either abacavir or zidovudine. *Antiviral Ther.* 2001;6 (suppl 4):55-56. Abstract 81.
- Lucas GM, Chaisson RE, Moore RD. Highly active antiretroviral therapy in a large urban clinic: risk factors for virologic failure and adverse drug reactions. *Ann Intern Med.* 1999;131:81-7.
- Masihi K Noel. Progress on novel immunomodulatory agents for HIV-1 infection and other infectious disease. *Expert Opin Ther Patents* 2003; 13:867-882.
- Mc Michael A J and Hauke T. HIV vaccines 1983-2003. *Nature Medicine* 2003;9:874-880
- Mellors JW, Munoz A, Giorgi JV et al. Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. *Ann Intern Med* 1997; 126: 946-954
- Mezzaroma I, Carlesimo M, Pinter E et al. Long-term evaluation of T-cell subsets and T-cell function after HAART in advanced stage HIV-1 disease. *AIDS.* 1999; 13:1187-93
- Mazzotta F, Lo Caputo S, Torti C et al. Real versus virtual phenotype to guide treatment in heavily pretreated patients: 48-week follow-up of the Genotipo-Fenotipo di Resistenza (GenPheRex) trial. *J Acquir Immune Defic Syndromes* 2003; 32:268-80
- Murri R., Antinori A., Ammassari A. L'aderenza alla terapia antiretrovirale. Il Pensiero Scientifico Editore, Roma, 2000.
- Mellors JW, Munoz AM, Giorgi JV et al. Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. *Ann Intern Med.* 1997, 126:946-954.
- Maggiolo F, Migliorino M, Maserati R et al. Virological and immunological responses to a once-a-day antiretroviral regimen with didanosine, lamivudine and efavirenz. *Antiviral Ther* 2001; 6: 249-53.
- Molina JM, Perusat S, Ferchal F et al. Once-daily combination therapy with emtricitabine, didanosine and efavirenz in treatment-naïve HIV-infected adults: 64-week follow-up of the ANRS 091 Trial. 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Febbraio 2001, Chicago, USA.
- Murphy MD, O'Hearn M, Chou S. Fatal lactic acidosis and acute renal failure after addition of tenofovir to an antiretroviral regimen containing didanosine. *Clin Infect Dis* 2003; 36:1082-85.
- Murri R, Ammassari A, De Luca A, et al. Self-reported nonadherence with antiretroviral drugs predicts persistent condition. *HIV Clin Trials* 2001; 2:323-29.
- Murri R, Antinori A, Ammassari A, et al. Physician estimates of adherence and the patient-physician relationship as a setting to improve adherence to antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 31:S158-62.
- Mocroft A, Youle M, Moore A, et al. Reasons for modification and discontinuation of antiretrovirals: results from a single treatment center. *AIDS* 2001; 15:185-94. Maggiolo F, Migliorino M,
- McNabb J, Ross JW, Abriola K, et al Adherence to highly active antiretroviral therapy predicts virologic outcome at an inner-city human immunodeficiency virus clinic. *Clin Infect Dis.* 2001;33:700-5.
- Mellors JW, Rinaldo CR Jr, Gupta P. et al Prognosis in HIV-1 infection predicted by the quantity of virus in plasma. *Science.* 1996;272:1167-70. Erratum in: *Science* 1997 Jan 3;275(5296):14.
- Mocroft A, Youle M, Moore A, et al Reasons for modification and discontinuation of antiretrovirals: results from a single treatment centre. *AIDS.* 2001;15:185-94.
- Murray JS, Elashoff MR, Iacono-Connors LC, et al The use of plasma HIV RNA as a study endpoint in efficacy trials of antiretroviral drugs. *AIDS.* 1999;13:797-804.

- Maldarelli F et al. Short duration single drug discontinuation to assess the activity of individual drugs in patients failing antiretroviral therapy. *XII International HIV Drug resistance workshop*, Los Cabos Mexico 10-14 June 2003 [Abs 133]
- Martinez E, Arnaiz JA, Podzameczer D et al. Substitution of nevirapine, efavirenz or abacavir for protease inhibitors in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 2003;349:1036-46
- Moyle GJ, Baldwin C, Langroudi BA 48-week, randomized, open-label comparison of three abacavir-based substitution approaches in the management of dyslipidemia and peripheral lipatrophy. *J AIDS* 2003; 33: 22-28.
- Mallal S, Nolan D, Witt C, et al. Association between presence of HLA-B*5701, HLA-DR7, and HLA-DQ3 and hypersensitivity to HIV-1 reverse-transcriptase inhibitor abacavir. *Lancet* 2002;359:727-32.
- Martinez E, Blanco JL, Arnaiz JA, et al. Hepatotoxicity in HIV-1-infected patients receiving nevirapine-containing antiretroviral therapy. *AIDS*. 2001;15:1261-8.
- Martinez E, Garcia-Viejo MA, Blanco JL, et al. Impact of switching from human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitors to efavirenz in successfully treated adults with lipodystrophy. *Clin Infect Dis*. 2000;31:1266-73
- Martinez E, Mocroft A, Garcia-Viejo MA, et al. Risk of lipodystrophy in HIV-1 infected patients treated with protease inhibitors: a prospective cohort study. *Lancet* 2001; 357:592-598.
- Mallon PWG, Miller J, Cooper DA, Carr A. Prospective evaluation of the effects of antiretroviral therapy on body composition in HIV-1-infected men starting therapy. *AIDS* 2003; 17: 971-979.
- Martinez-Picado J, Morales-Lopetegi K, Wrin T et al. Selection of drug-resistant HIV-1 mutants in response to repeated structured treatment interruptions *AIDS*, 16:895, 2002
- Martinez-Picado J, Negredo E, Ruiz L Alternation of antiretroviral drug regimens for HIV infection. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 2003;39:81-9.
- Maguire M, Shortino D, Klein A et al Emergence of resistance to protease inhibitor amprenavir in human immunodeficiency virus type 1- infected patients: selection of four alternative viral protease genotypes and influence of viral susceptibility to coadministered reverse transcriptase nucleoside inhibitors. *Antimicrobiol Agents and Chemother* 2002;46:731-738
- Maldarelli F. HIV-1 Fitness and replication capacity: What are they and can they help in patients management. *Current Infectious disease reports* 2003; 5:77-84
- Mammano F, Petit C, Clevel F. Resistance associated loss of viral fitness in human immunodeficiency virus type-1: phenotypic analysis of protease and gag co evolution in protease inhibitor-treated patients. *J Virol* 1998; 72:7632-7637
- Martinez-Picado J, Savara AV, Shi L et al. Fitness of human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitor selected single mutant. *Virology* 2000;275:318-322
- Miller J, Carr A, Brown D, et al. Randomized double-blind study of Gemfibrozil (GF) for the treatment of protease inhibitor-associated hypertriglyceridaemia. 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago, IL, Feb.4-8, 2001. (Abstract 540).
- Miller KD, Cameron M, Wood LV, et al Lactic acidosis and hepatic steatosis associated with use of stavudine: report of four cases. *Ann Intern Med*. 2000;133:192-6.
- Miller KK, Daly PA, Sentochnik D, et al. Pseudo-Cushing's Syndrome in human immunodeficiency virus-infected patients. *Clinical Infectious Diseases* 1998; 27:68-72.
- Mokrzycki MH, Harris C, May H, et al. Lactic acidosis associated with stavudine administration: a report of five cases. *Clin Infect Dis*. 2000;30:198-200.

Moyle GJ, Lloyd M, Reynolds B, et al. Randomized open label trial of dietary advice with or without Prevastatin for the management of protease inhibitor (PI) -associated hypercholesterolemia. 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Toronto, Canada, Sept. 17-20, 2000. (Abstract 1296).

Mulligan K, Grunfeld C, Tai VW, et al. Hyperlipidemia and insulin resistance are induced by protease inhibitors independent of changes in body composition in patients with HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2000 Jan 1;23(1):35-43.

Negredo E, Cruz L, Paredes R, et al. Virological, immunological, and clinical impact of switching from protease inhibitors to nevirapine or to efavirenz in patients with Human Immunodeficiency Virus infection and long-lasting viral suppression. *Clin Infect Dis* 2002; 34:504-10.

Nieto Cisneros L., Zata C, Fesse JW et al. Antiviral efficacy metabolic change and safety of atazanvir versus lopinavir/ritonavir in combination with 2 NRTI in patients who have experienced virologic failure with priori PI containing regimen(s): 24 weeks results from BMS AI424-045. 2nd IAS Conference on HIV pathogenesis and treatment 13-16 July, 2003, Paris [Abs 117]

Nunez M, Lana R, Mendoza JL, et al. Risk factors for severe hepatic injury after introduction of highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2001;27:426-31.

Opravil M, Hirschel B, Lazzarin A et al. Swiss HIV Cohort Study. A randomized trial of simplified maintenance therapy with abacavir, lamivudine, and zidovudine in human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis* 2002; 185: 1251-1260

O'Brien WA, Hartigan PM, Martin D, et al Changes in plasma HIV-1 RNA and CD4+ lymphocyte counts and the risk of progression to AIDS. Veterans Affairs Cooperative Study Group on AIDS. *N Engl J Med*. 1996 ;334:426-31

Optimizing TDM in HIV clinical care. (May 20, 2003. <http://www.hivpharmacology.com>)

Opravil M, Ledergerber , Furrer H et al and the Swiss HIV Cohort Study. Clinical benefit of early initiation of HAART in patients with asymptomatic HIV and CD4+ counts>350/mm³. 8th Conference on Retroviruses and OPPortunistic Infections. Chicago IL 2001 (Abstract LB-6).

Ostrow D, Fox K, Kleeberger C et al. Psychosocial correlates of incomplete adherence to HIV antiretroviral therapy (HAART): mental health matters. 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Febbraio 2001, Chicago, USA.

Park-Wyllie LY, Scalera A, Tseng A, et al. High rate of discontinuation of highly active antiretroviral therapy as a result of antiretroviral intolerance in clinical practice: missed opportunities for adherence support? *AIDS* 2002;16:1084-1086.

Pandolfi F, Alario C, Girardi et al. The Italian quality control study for evaluation of CD4 cells in centres involved in the treatment of HIV-1 patients. Italian CD4 Quality Control Group *Clin Exp Immunol*. 1998;111:564-73.

Powderly WG, Saag MS, Chapman S et al. Predictors of optimal virological response to potent antiretroviral therapy. *AIDS* 1999; 13: 1873-80

Pillay D, Mandalia S, Torti C et al. Prognostic significance of HIV-1 resistance tests is enhanced by consideration of multiple test results. 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Seattle 2002. Abstract 593-T

Pfister M, Labbè L, Hammer SM, et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of efavirenz, nelfinavir and indinavir: Adult AIDS Clinical Trial Group study 398. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47; 130-7

Paterson DL, Swindells S, Mohr J, et al. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med* 2000; 133:21-30, Phair JP, Mellors JW, Detels R, Margolick JB, Munoz A. Virologic and immunologic values allowing safe deferral of antiretroviral therapy. *AIDS* 2002; 16(18):2455-9)

Phillips AN, Staszewski S, Weber R et al. HIV viral load response to ART according to the baseline CD4 cell count and viral load. *JAMA* 2001, 286:2560-7.

- Pellegrin I, Izopet J, Reynes J et al. 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; 13: 1705-09.
- Perez G, MacArthur R, Walmsley S et al. A multinational randomised clinical endpoint study comparing nelfinavir and ritonavir in 775 patients (CPCRA 042/CTN 102) for the Terry Beinr Community Programs for Clinical Research on AIDS and the Canadian HIV Trials Network. 6th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection. Novembre 2002, Glasgow, UK
- Perno CF, Ceccherini-Silberstein F, De Luca A, et al. Virologic correlates of adherence to antiretroviral medications and therapeutic failure. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 31:S118-
- Paterson DL, Swindells S, Mohr J, et al Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med.* 2000 Jul 4;133(1):21-30. Erratum in: *Ann Intern Med* 2002;136(3):253
- Polis MA, Sidorov IA, Yoder C, et al Correlation between reduction in plasma HIV-1 RNA concentration 1 week after start of antiretroviral treatment and longer-term efficacy. *Lancet.* 2001;358:1760-5.
- Pirali A, et al Duration of viral suppression in patients on stable therapy for HIV-1 infection is predicted by plasma HIV RNA level after 1 month of treatment. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2000;25:36-43.
- Press N, Kimel G, Harris M, Yip B, Craib KJ, Montaner JS. Case series assessing the safety of mycophenolate as part of multidrug rescue treatment regimens. *HIV Clin Trials.* 2002;3:17-20.
- Paredes R et al. The potential role of IL2 in patients with HIV infection. *AIDS Rev* 2002 Jan-Mar 4.
- Piketty C, Castiel P, Belc L et al. Discrepant responses to triple combination antiretroviral therapy in advanced HIV disease. *AIDS* 1998, 12:745-50.
- Piketty C, Weiss L, Thomas F et al. Long-term clinical outcome of HIV-infected patients with discordant immunologic and virologic responses to a protease inhibitor-containing regimen. *J Infect Dis* 2001, 183:1328-35.
- Quinones –Mateu M, Arts EJ. HIV 1 fitness implications for drug resistance, diseases progression and the global epidemic evolution
In: HIV 1 sequence compendium 2001.Los Angeles NM:Theoretical biology and biophysics group Los Alamos national laboratory 2001 134-170
- Raffi F, Bonnet B, Ferre V, et al. Substitution of a nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor for a protease inhibitor in the treatment of patients with undetectable plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA. *Clin Infect Dis.* 2000;31:1274-8.
- Reimann KA, O’Gorman MR, Spritzler J et al. Multisite comparison of CD4 and CD8 T-lymphocyte counting by single –versus multiple –platform methodologies. *Clin Diagn Lab Immunol* 2000;7:344-51.
- Riva C, Violin M, Cozzi-Lepri A et al. Transmitted virus with substitution at position 215 and risk of virological failure in antiretroviral-naive patients starting highly active antiretroviral therapy. *Antiviral Ther* 2002; 7 (Suppl. 1):S136
- Rosenberg ES, Altfeld M, Poon SH, et al. Immune control of HIV-1 after early treatment of acute infection. *Nature* 2000; 407:523-6.
- Roge BT, Katzenstein TL, Nielsen HL, Gerstoft J. Drug resistance mutations and outcome of second-line treatment in patients with first-line protease inhibitor failure on nelfinavir-containing HAART. *HIV Med* 2003; 4: 38-47.
- Raguin G, Chene G, Morand-Joubert L-Salvage therapy with lopinavir/r, amprenavir an additional boost with ritonavir: 1 –years results of PUZZLE- 1ANRS 104 study
2nd IAS Conference on HIV pathogenesis and treatment 13-16 July, 2003,Paris [Abs 585]

- Ruiz L, Ribera E, Bonjoch A Role of structured treatment interruption before a 5-drug salvage antiretroviral regimen: the Retrogene Study. *J Infect Dis.* 2003;8:977-85.
- Ruiz L, Negro E, Domingo P, et al. Antiretroviral treatment simplification with nevirapine in protease inhibitor-experienced patients with hiv-associated lipodystrophy: 1-year prospective follow-up of a multicenter, randomized, controlled study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2001;27:229-36.
- Rosenberg ES, Altfeld M, Poon SH, et al. Immune control of HIV-1 after early treatment of acute infection *Nature* 407: 523, 2000.
- Reijers MH, Weigel HM, Hart AA Toxicity and drug exposure in a quadruple drug regimen in HIV-1 infected patients participating in the ADAM study. *AIDS.* 2000 ;14:59-67.
- Reijers MH, Weverling GJ, Jurriaans S Maintenance therapy after quadruple induction therapy in HIV-1 infected individuals: Amsterdam Duration of Antiretroviral Medication (ADAM) study. *Lancet.* 1998 ;352: 185-90
- Saint-Marc T, Partisani M, Poizot-Martin I, et al. A syndrome of peripheral fat wasting (lipodystrophy) in patients receiving long-term nucleoside analogue therapy. *AIDS* 1999; 13:1659-67.
- Saves M, Raffi F, Capeau J, et al. The Antiproteases Cohorte (APROCO) Study Group. Factors related to lipodystrophy and metabolic alterations in patients with human immunodeficiency virus infection receiving highly active antiretroviral therapy. *Clinical Infectious Diseases* 2002; 34:1396-1405.
- Schambelan M, Benson CA, Carr A, et al. Management of metabolic complications associated with antiretroviral therapy for HIV-1 infection: recommendations of an International AIDS Society-USA panel. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2002;31:257-75.
- Soriano V, Dona C, Barreiro P, et al. Is there cross-toxicity between nevirapine and efavirenz in subjects developing rash? *AIDS.* 2000;14:1672-3.
- Sulkowski MS, Thomas DL, Chaisson RE, et al. Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with human immunodeficiency virus and the role of hepatitis C or B virus infection. *JAMA.* 2000; 283:74-80.
- Schooley RT, Ruane P, Myers RA. Tenofovir DF in antiretroviral-experienced patients: results from 48 week, randomized, double-blind study. *AIDS* 2002, 16:1257-63.
- Skowron G, Street JC, Obee EM. Baseline CD4+ cell count, not viral load, correlates with virologic suppression induced by potent antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001, 28:313-9.
- Starace F. (a cura di). La dimensione comportamentale dell'aderenza terapeutica. Dies Edizioni, Roma, 2002.
- Starace F., Ammassari A., Trotta M.P., et al. Depression is a risk factor for suboptimal adherence to Highly Active Antiretroviral Therapy. *JAIDS*, 31: S 136- S 139, 2002.
- Staszewski S, Morales-Ramirez J, Tashima KT et al. Efavirenz plus zidovudine and lamivudine, efavirenz plus indinavir, and indinavir plus zidovudine and lamivudine in the treatment of HIV-1 infection in adults. *N Engl J Med* 1999; 341: 1865-73.
- Staszewski S, Dauer B, Von Henting N, et al. The LopSaq study: 24 week analysis of the Double- PI salvage therapy containing lopinavir (Lop/r) plus saquinavir (SQV) without additional antiretroviral therapy. *2nd IAS Conference on HIV pathogenesis and treatment* 13-16 July, 2003, Paris [Abs 583]
- Staszewski S, Miller V, Sabin C et al Determinants of sustainable CD4 lymphocyte count increase in response of sustained CD4 count increases in response to antiretroviral therapy. *AIDS* 1999; 13:951-56
- Steme JAC, May M, Costigliola D. et al Does it matter where you came from? Prognosis of patients starting potent therapy, according to initial response. In: Abstracts of the 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, MA, February 10-14, 2003. Abstract 181

- Stein JH, Klein MA, Bellehumeur JL, et al. Use of human immunodeficiency virus-1 protease inhibitors is associated with atherogenic lipoprotein changes and endothelial dysfunction. *Circulation*. 2001;104:257-62.
- Sterling TR, Chaisson RE, Moore RD. HIV-1 RNA, CD4 T-lymphocytes, and clinical response to HAART. *AIDS* 2001, 15:2251-7.
- Stone V. Strategies for optimizing adherence to highly active antiretroviral therapy: lessons from research and clinical practice. *Clin Infect Dis* 2001; 33:865-73.
- Sustiva (Prescribing Information, Bristol Myers Squibb). April 2002.
- Stone V. Strategies for optimizing adherence to highly active antiretroviral therapy: lessons from research and clinical practice. *Clin Infect Dis* 2001; 33:865-73.
- Sullivan AK, Nelson MR. Marked hyperlipidaemia on ritonavir therapy. *AIDS*. 1997;11:938-9.
- Sadler BM, Gillotin C, Lou Y, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic study of the human immunodeficiency protease inhibitor amprenavir after multiple oral dosing. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 30-7
- Tebas P, Powderly WG, Claxton S, et al. Accelerated bone mineral loss in HIV-infected patients receiving potent antiretroviral therapy. *AIDS*. 2000;14:F63-7.
- Tebas P, Patick AK, Kane EM et al. Virologic responses to a ritonavir/saquinavir-containing regimen in patients who had previously failed nelfinavir. *AIDS* 1999; 13: F23–F28.
- Thiebaut R, Daucourt V, Mercie P, et al. Lipodystrophy, metabolic disorders, and human immunodeficiency virus infection: Aquitaine Cohort, France, 1999. *Groupe d'Epidemiologie Clinique du Syndrome d'Immunodeficiency Acquisée en Aquitaine*. *Clinical Infectious Diseases* 2000; 31:1482-1487.
- Torti C, Quiros-Roldan E, Keulen W et al. Comparison between rules-based human immunodeficiency virus type 1 genotype interpretations and real or virtual phenotype: concordance analysis and correlation with clinical outcome in heavily treated patients. *J Infect Dis* 2003; 188:194-201
- Tréluyer JM, Morini JP, Dimet J, et al. High concentrations of nelfinavir as an independent risk factor for lipodystrophy in human immunodeficiency virus-infected patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 4009-12
- Tsiodras S, Mantzoros C, Hammer S, et al. Effects of protease inhibitors on hyperglycemia, hyperlipidemia, and lipodystrophy: a 5-year cohort study. *Arch Intern Med*. 2000;160:2050-6.
- Tuldra A, Fumaz CR, Ferrer MJ, et al. Prospective randomized two-Arm controlled study to determine the efficacy of a specific intervention to improve long-term adherence to highly active antiretroviral therapy. *JAIDS* 2000; 25:221-8.
- Tural C, Ruiz L, Holtzer C et al. Clinical utility of HIV-1 genotyping and expert advice: the Havana trial. *AIDS* 2002; 16: 209-218
- Yamashita TE, Phair JP, Munoz A et al. Immunologic and virologic response to HAART in the Multicenter AIDS Cohort Study. *AIDS* 2001, 15:735-46.
- Yeni PG, Hammer SM, Carpenter CCJ et al. Antiretroviral treatment for adult HIV infection in 2002: Updated recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. *JAMA* 2002, 288:222-235.
- Valdez H, Lederman MM, Woolley I, et al Human immunodeficiency virus 1 protease inhibitors in clinical practice: predictors of virological outcome. *Arch Intern Med*. 1999 Aug 9-23;159(15):1771-6.
- van der Valk M, Reiss P. Lipid profiles associated with antiretroviral drug choices. *Curr Opin Infect Dis*. 2003;16:19-23.
- Van Leeuwen R, Katlama C, Murphy RL et al. A randomised trial to study first-line combination therapy with or without a protease inhibitor in HIV-1-infected patients. *AIDS* 2003; 17: 987-99.

Van Leth F, Hasink E, Phanuphak P et al. Results of the 2NN Study: a randomised comparative trial of first-line antiretroviral therapy with regimens containing either nevirapine alone, efavirenz alone, or both drugs combined, together with stavudine and lamivudine. 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Febbraio 2003, Boston, USA.

Van Heeswijk RP, Veldkamp A, Mulder JW, et al. Combination of protease inhibitors for the treatment of HIV-1 infected patients: a review of pharmacokinetics and clinical experience. *Antivir Ther* 2002; 6: 201-29

Vella S, Nicastri E, Palmisano L. Viral fitness and resistance pattern of HIV strains from HAART failing patients. European Conference on Clinical Aspects and treatment of HIV infection Athens, Greece 2001

Visnegarwala F, Krause KL, Musher DM. Severe diabetes associated with protease inhibitor therapy. *Ann Intern Med.* 1997;127:947.

Walmsley S, Bernstein B, King M et al. Lopinavir-ritonavir versus nelfinavir for the initial treatment of HIV infection. *N Engl J Med* 2002; 346: 2039-46.

Walsh JC, Hertogs K, Gazzard b, et al Viral drug resistance, adherence and pharmacokinetic indices in HIV-1 infected patients on successful and failing protease inhibitor based HAART. 40th Interscience Conference of Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Toronto, Canada. 2000 (Abstract 699)

Weverling GJ, Lange JM, Jurriaans S, et al Alternative multidrug regimen provides improved suppression of HIV-1 replication over triple therapy. *AIDS.* 1998 Jul 30;12(11):F117-22

Wensing AMJ, van de Vijver DAMC, Asjio B et al. Analysis from more than 1600 newly diagnosed patients with HIV from 17 European countries shows that 10% of the patients carry primary drug-resistance: the CATCH study. 2nd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment. July 2003. Abstract LB1

PROBLEMATICHE CLINICHE SPECIFICHE

LA PROFILASSI POST ESPOSIZIONE

La profilassi post-esposizione (PPE) ad HIV con antiretrovirali negli operatori sanitari è ormai una consolidata misura di prevenzione e costituisce un elemento di buona pratica clinica. La ben nota possibilità di esposizione occupazionale ad HIV al di fuori dell'ambiente sanitario, come ad esempio per le forze dell'ordine, le guardie carcerarie, i vigili del fuoco, ecc, comporta la necessità di considerare l'offerta della PPE nell'ambito delle misure di tutela di questi lavoratori previste dalle leggi vigenti. Più recentemente, alcune Agenzie di sanità pubblica hanno codificato in linee guida le indicazioni per la PPE in caso di altre esposizioni a rischio non occupazionali, quali ad esempio rapporti sessuali, scambio di ago e/o siringa per l'iniezione di droghe, o qualsiasi altra circostanza di esposizione a rischio di trasmissione dell'HIV.

In Italia, la Commissione Nazionale per la Lotta contro l'AIDS e le malattie infettive emergenti e riemergenti del Ministero della Salute ha approvato in data 25 maggio 2002 le Raccomandazioni per la chemioprophilassi con antiretrovirali dopo esposizione occupazionale ad HIV ed indicazioni di utilizzo nei casi di esposizione non occupazionale.

Inoltre, nell'ambito dei progetti di ricerca della Comunità Europea nel 2001 la Commissione ha finanziato due progetti "gemelli" mirati alla standardizzazione della gestione della PPE nei paesi della Comunità. Entrambi i progetti sono stati svolti con una metodologia simile che prevedeva la raccolta della documentazione disponibile, la revisione della letteratura e la discussione in una conferenza di consenso mirata alla emanazione di un documento da parte degli esperti partecipanti e alla costituzione di un registro europeo ed hanno portato all'emanazione di linee guida europee sulla gestione della PPE (*crf:appendice*)

Per quanto riguarda l'efficacia della PPE non esistono studi mirati che la dimostrino. Tuttavia numerose e diverse evidenze concorrono nel suggerire che la somministrazione di farmaci antiretrovirali come PPE possa essere di beneficio dopo esposizione a materiale biologico infetto(*crf:appendice*).

Dal momento che la maggior parte delle esposizioni occupazionali ad HIV non determinano la trasmissione dell'infezione, la potenziale tossicità della PPE deve essere attentamente presa in considerazione nell'offerirla e deve essere discussa con l'esposto. In pratica, tutti i farmaci antiretrovirali hanno dimostrato di possedere una potenziale tossicità, più o meno specifica per la classe o per il singolo composto, più o meno frequente e grave. Non è certo però fino a che punto queste informazioni possano essere applicate a persone non infette che ricevono la PPE per una durata prevista di sole 4 settimane.

Effetti collaterali sono riscontrabili nel 50% circa dei trattati e sono causa di interruzione prematura della PPE nel 30% circa dei casi. La tossicità, usualmente ad esordio precoce e prontamente reversibile con la sospensione dei farmaci, include principalmente sintomi gastrointestinali, astenia e cefalea. La frequenza di effetti collaterali legati alla PPE e di conseguenti interruzioni appare maggiore nei casi di trattamento con un regime a tre farmaci che comprenda un inibitore delle proteasi (IP). I dati del Registro Italiano non sembrano confermare queste osservazioni e non evidenziano alcuna differenza significativa in termini di durata media del trattamento e di frequenza di sospensioni precoci tra la PPE con due farmaci nucleosidici e quella con l'aggiunta di un IP.

I dati del Registro Italiano hanno evidenziato che nel 15% dei casi di esposizione professionale, l'esposto ha iniziato la PPE dopo un incidente con paziente fonte per il quale lo stato sierologico per HIV non era noto al momento dell'incidente, per poi sospenderla quando questo è risultato negativo. Mediamente il periodo di attesa del risultato è stato di 36 ore (mediana 36, range 12 ore – 6 giorni). Al fine di ridurre il numero di trattamenti inutili e alleviare quanto prima l'ansia dell'operatore legata all'attesa del risultato, è necessario prevedere procedure organizzative tali da acquisire il risultato nel più breve tempo possibile, anche ricorrendo ai cosiddetti "test rapidi", in grado di fornire una risposta entro un tempo compreso tra 10 minuti e, massimo, 2 ore. La sensibilità e specificità dei test rapidi,

sono sovrapponibili a quelle degli esami immunoenzimatici e tali da rappresentare un sufficiente supporto alla successiva gestione dell'operatore esposto.

In primo luogo le linee-guida del maggio 2003 approvate dalla Commissione Nazionale raccomandano che la PPE venga iniziata al più presto preferibilmente entro 1-4 ore e la sconsigliano quando sono trascorse oltre 72 ore dall'esposizione, anziché dopo le 24 ore previste in precedenza. Tale differenza è basata su alcuni dati derivanti da esperimenti condotti su animali e sulle conoscenze acquisite riguardo la trasmissione verticale dell'HIV, che sembrano dimostrare che la PPE possa mantenere una certa efficacia anche quando è somministrata entro tre giorni dall'esposizione.

Una differenza più significativa con le precedenti raccomandazioni è rappresentata dal fatto che le nuove linee-guida raccomandano un regime a tre farmaci in tutti i casi in cui la PPE viene intrapresa, ovviamente in assenza di controindicazioni specifiche. Qualsiasi combinazione di farmaci antiretrovirali approvata per il trattamento dei pazienti con infezione da HIV può essere utilizzata per la PPE. La nevirapina è al momento l'unico farmaco il cui utilizzo è sconsigliato nei regimi standard di PPE, essendone stata dimostrata l'associazione con alcuni casi gravi di ipersensibilità (sindrome di Stevens-Johnson), di rabdomiolisi e di epatotossicità.

E' stata quindi superata la distinzione, spesso non facile da accertare, tra casi di esposizione più gravi, per i quali era necessario ricorrere ai tre farmaci, e quelli meno gravi, nei quali era sufficiente un regime con solo due inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTI).

Un regime iniziale a tre farmaci è oggi raccomandato nella maggior parte dei paesi europei ed anche in alcuni stati degli USA.

Le persone che si sottopongono a PPE devono ricevere un counseling ed una visita medica, e il test per la ricerca degli anticorpi anti-HIV a tempo zero e successivamente a 6 settimane, 3 e 6 mesi. Casi di sieroconversione ritardata sono stati descritti ma sono considerati eccezioni. Il prolungamento del follow up sierologico oltre i sei mesi non è pertanto raccomandato. In considerazione della significativa frequenza di casi di falsa positività nell'utilizzo diagnostico dei test biomolecolari in popolazioni a bassa prevalenza e incidenza, oltre che del loro costo, il ricorso routinario a test biomolecolari per la diagnosi "precoce" di infezione da HIV è sconsigliato.

Casi di fallimento della PPE sono stati segnalati in letteratura anche per trattamenti di combinazione con due NRTI o con due NRTI e un IP. I più recenti casi di infezione occupazionale da HIV riportati in letteratura rappresentano in effetti casi di fallimento della PPE associati ad una dimostrata resistenza farmacologica nel ceppo virale della fonte.

Comunque, nella fase attuale, i test per la determinazione delle resistenze genotipiche e/o fenotipiche non si conciliano con la necessità di un pronto inizio della PPE e la loro esecuzione *ad hoc* in caso di esposizione occupazionale non è raccomandata. (CDC,2001; Ippolito,1999; Puro,2002-2003; CNA 2002)

Appendice

I centri clinici autorizzati alla dispensazione di farmaci antiretrovirali debbono segnalare tutti i casi di PPE al Registro Italiano delle Profilassi Post Esposizione ad HIV con Antiretrovirali, con centro di coordinamento presso il Dipartimento di Epidemiologia dell'Istituto Nazionale per le Malattie Infettive "Lazzaro Spallanzani" di Roma (tel 06-551704943-902, Fax 06-5582825 e-mail: irapep@inmi.it). Le schede di segnalazione possono essere acquisite su http://www.inmi.it/Ita_Home.html

Linee guida europee sulla gestione della PPE http://www.inmi.it/Eng_Home.html

Revisione delle evidenze di efficacia della PPE http://www.inmi.it/Ita_Home.html

GESTIONE DELLE INTERAZIONI FARMACOLOGICHE

L'eterogenea complessità della gestione terapeutica del soggetto con infezione da HIV comprende un significativo rischio di incorrere in interazioni farmacologiche. Il sistema metabolico delle ossidasi a funzione mista (citocromo P450), nelle sue principali localizzazioni intestinali ed epatiche, sovrintende al metabolismo degli inibitori della proteasi (PIs) e degli inibitori non nucleosidici della transcriptasi inversa (NNRTIs), farmaci a loro volta in grado di inibirne (PIs) o indurne (NNRTIs) l'attività metabolica in varia misura, condizionando l'assorbimento e la clearance di sé stessi così come di altri numerosissimi farmaci (Piscitelli, 2001). All'interno di un sistema metabolico in verosimile continuità e complementarietà funzionale, gli stessi farmaci sono anche substrati di proteine di membrana con funzioni di pompa, delle quali quella maggiormente caratterizzata è la glicoproteina P (Pgp). La condivisione dei substrati e la presenza della Pgp in sede intestinale, epatica, renale, cerebrale (barriera emato-encefalica) e linfocitaria, ne suggerisce un ruolo nel modulare l'esposizione dei substrati stessi all'azione degli isoenzimi del P450, ma al momento non è chiaro in quale misura i due elementi (P450 e Pgp) siano responsabili delle interazioni farmacologiche in questa ed altre aree terapeutiche (Zhang, 2001). Il rischio di tali interazioni è stimabile sulla base di informazioni derivanti da studi clinici, da una variegata aneddotica e da inferenze ricavabili sulla base di documentate esperienze precedenti maturate su modelli interattivi simili. Variabili di ordine farmacogenetico, dietetico o riferibili alla presenza di comorbidità (es. epatopatie) possono renderci conto della talora significativa variabilità interindividuale, che in ultima analisi deve necessariamente indurre ad un atteggiamento di vigilanza laddove vengano identificate condizioni e circostanze terapeutiche compatibili con fenomeni di interazione farmacologica. All'interno di un numero elevatissimo di potenziali interazioni farmacologiche, si è qui voluto privilegiare la documentazione relativa al coinvolgimento di farmaci o categorie farmacologiche il cui impiego è previsto per tempi prolungati (rifamicine, metadone, anticonvulsivanti) oppure di frequente (neurolettici).

Interazioni fra Antiretrovirali

Quanto necessario in merito in termini di conoscenze applicative circa l'impiego di RTV come agente in grado di "potenziare" le coordinate farmacocinetiche dei PIs è già stato recepito e standardizzato nelle specifiche raccomandazioni prescrittive. La scelta delle associazioni dei PIs con il RTV, i relativi dosaggi e la frequenza di somministrazione sono quindi quelle già collaudate, e quindi recepite e riportate nelle vigenti linee-guida (Acosta, 2002) (Tabella 1).

L'impiego di associazioni comprendenti PIs e NNRTIs non è ancora standardizzato e generalmente vi si fa ricorso nell'ambito dei regimi complessi di "salvataggio", circostanze in cui il margine di attività dei regimi convenzionalmente raccomandati è evidentemente ridotto. In termini generali è importante considerare come i NNRTIs tendano ad accelerare il metabolismo dei PIs, motivo per cui nelle applicazioni sinora descritte in letteratura il ricorso al RTV come agente di potenziamento cinetico dei PIs è stato costante, allo scopo di limitare il decremento dei principali parametri farmacocinetici di quest'ultimi determinato dagli NNRTIs (Tabella 2).

Le interazioni riguardanti gli NRTIs che costituiscono oggetto di attenzione nella pratica prescrittiva si limitano alle incompatibilità metaboliche reciproche fra analoghi timidinici (AZT e d4T) e citosinici (3TC e ddC) ed all'associazione TDF e ddI, quest'ultima condizionante la riduzione della posologia della ddI (250 mg qd anziché 400) (Kearney, 2003).

Rifamicine

Le rifamicine (rifampicina e rifabutina) rappresentano un riferimento raramente sostituibile nella terapia antitubercolare. Regimi antitubercolari privi di rifamicine condizionano tempi di somministrazione compresi fra almeno uno e due anni, con sensibile decremento delle possibilità di successo terapeutico. La rifampicina (RIF) determina un effetto induttore sull'isoenzima CYP3A4 del citocromo P450, di fatto incompatibile con la somministrazione contemporanea con i PIs e la

Nevirapina (NVP) (Finch, 2002) (Tabelle 3). Sufficientemente validata la co-somministrazione con Efavirenz (EFV), di cui la RIF non subisce l'azione induttrice sullo stesso isoenzima (la RIF non viene metabolizzata dal citocromo P450). Il ricorso alla rifabutina (RFB) costituisce un'opzione praticabile laddove non sussistano le condizioni per la somministrazione della rifampicina (Blumberg, 2003). La RFB si caratterizza per un potere di induzione del CYP3A4 inferiore rispetto alla RIF, ma essendo oggetto di trasformazione metabolica da parte dello stesso isoenzima, è necessario ridurre o incrementarne la posologia se co-somministrata con i PIs o EFV rispettivamente (Tabelle 3).

In funzione delle singole circostanze cliniche in cui viene a porsi l'indicazione contemporanea alle terapie antitubercolare ed antiretrovirale, è preferibile, laddove il bilancio clinico ed immunovirologico lo consentano, di somministrare in prima istanza la terapia antitubercolare e successivamente la terapia antiretrovirale. In tal modo è possibile ridurre in qualche misura i problemi di aderenza e, soprattutto, il rischio di interazioni farmacologiche. Il controllo prioritario della tubercolosi attiva in iniziale assenza di terapia antiretrovirale dovrebbe inoltre ridurre l'incidenza dei quadri di flogosi sistemica acuta secondari al recupero immunitario. Una soglia immunitaria proposta al fine di posporre l'inizio della terapia antiretrovirale è quella di 100 linfociti CD4+/ μ l, valori al di sopra dei quali appare appunto ammissibile di attendere almeno l'esaurimento dell'acuzie tubercolare prima di iniziare l'impiego di antiretrovirali (Dean, 2002). Da notare infine che il valore dei linfociti CD4+ misurato in corso di acuzie tubercolare non è probabilmente rappresentativo del reale decremento immunitario attribuibile all'infezione da HIV, in quanto nel volgere di alcune settimane, con la sola terapia antitubercolare si assiste spesso ad un significativo recupero del n. dei linfociti CD4+ circolanti.

Ribavirina

Per motivi legati ad interferenze nella fosforilazione ed a possibili effetti sinergici sulla tossicità mitocondriale ne è sconsigliabile l'impiego insieme ad AZT, ddI, ddC e d4T.

Statine

Atorvastatina, Cerivastatina, Lovastatina e Simvastatina sono metabolizzate in via prioritaria dall'isoenzima CYP3A4, la cerivastatina anche dal 2C8, la Fluvastatina soprattutto dal 2C9 ed in minore misura dal 3A4 e dal 2C8. Si tratta di farmaci in grado di dar luogo a significative interazioni con i PIs (innalzamento rimarchevole seppur variabile delle concentrazioni, fino al 500-600%) ad eccezione fatta della Pravastatina, che non viene metabolizzata dal CYP3A4. Queste considerazioni, basate su alcuni studi pilota e su ragionevoli inferenze indicano nella Pravastatina il farmaco di scelta di questa classe da impiegare in co-somministrazione con i PIs (Fichtenbaum, 2002) (Tabella 4). Sulla co-somministrazione della Pravastatina con gli NNRTIs non vi sono informazioni, ma sulla base delle stesse considerazioni che la rendono compatibile con i PIs (non è metabolizzata dal CYP3A4) appare prevedibile che possa risultare tale anche nei riguardi degli NNRTIs.

Le interazioni tra farmaci antiretrovirali e farmaci anticonvulsivanti, antidepressivi, ansiolitici, e neurolettici sono descritte nel capitolo sul paziente con malattia psichiatrica; le interazioni tra farmaci antiretrovirali e sostanze d'abuso o farmaci utilizzati nella terapia delle dipendenze sono descritte nel capitolo "Il paziente tossicodipendente".

Tabella 1: Interazioni tra Inibitori della proteasi

	Ritonavir	Saquinavir	Nelfinavir	Amprenavir	Lopinavir
Indinavir	IDV > 2-5 volte R: 400/400 o 800/100 o 800/200 IDV/RTV bid	IDV =; SQV > 4-7 volte R: dati insufficienti	IDV>50%; NFV>80% R: IDV 1200 bid + NFV1250 bid	APV > 33% R: standard	IDV > R: IDV 600 bid
Ritonavir		SQV > 20 volte; RTV = R: SQV (sgc o hgc)/RTV 1000/100 bid o 400/400 bid	NFV > 1.5 volte; RTV = R: RTV 400 bid + NFV 500-750 bid	APV > 2.5-3.5 volte R: APV/RTV 600/100 bid o 1200/200 qd	Già co-formulati
Saquinavir			SQV > 3-5 volte; NFV > 20% R: NFV standard + SQV (sgc) 800 tid o 1200 bid	APV < 32% R: dati insufficienti	APV <32% R: dati insufficienti
Nelfinavir				APV > 1.5 volte R: dati insufficienti	LPV/r< 27%; NFV>25% R: dati insufficienti
Amprenavir					APV > R: APV 600-750 bid, LPV/r standard o 533/133 bid

IDV: Indinavir, RTV: Ritonavir, SQV: Saquinavir (hgc: hard gel, sgc: soft gel), NFV: Nelfinavir, APV: Amprenavir, LPV/r: Lopinavir/Ritonavir

> : indica l'aumento delle concentrazioni; se non è seguito da alcun dato ha significato generico

< : indica la diminuzione delle concentrazioni; se non è seguito da alcun dato ha significato generico

= : immodificato

qd, bid, tid: una, due e tre volte al giorno.

La posologia è intesa in mg della confezione farmaceutica

R : raccomandazioni

Tabella 2: Interazione tra Inibitori della proteasi ed inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa

	Nevirapina	Efavirenz
Indinavir	IDV<28%; NVP= R:IDV 1000 tid o IDV/RTV,EFV standard	IDV <31% R:IDV 1000 tif, IDV/RTV, EFV standard
Ritonavir	RTV<11%; NVP= R: standard	RTV<18%; EFV>21% R:standard
Saquinavir	SQV>25%; NVP= R : SQV/RTV	SQV<62% ; EFV<12%R ; R : SQV/RTV (SQV mai unico PI)
Nelfinavir	NFV>10% ;NVP= R :Standard	NFV >20% R: standard
Amprenavir	Dati Insufficienti	APV < 36% R: APV/RTV, EFV standard
Lopinavir/r	LPV < 55% R: LPV/r 533/133 bid, NVP standard	LPV < 40%; EFV = R: LPV/r 533/133 bid, EFV standard
Nevirapina		NVP =; EFV < 22% R: non raccomandata

IDV: Indinavir, RTV: Ritonavir, SQV: Saquinavir (hgc: hard gel, sgc: soft gel), NFV: Nelfinavir, APV: Amprenavir, LPV/r: Lopinavir/Ritonavir, NVP: Nevirapina, EFV:

Efavirenz

> : indica l'aumento delle concentrazioni; se non è seguito da alcun dato ha significato generico

< : indica la diminuzione delle concentrazioni; se non è seguito da alcun dato ha significato generico

= : immodificato

qd, bid, tid: una, due e tre volte al giorno.

La posologia è intesa in mg della confezione farmaceutica

R : raccomandazioni

Tabella 3: Interazioni tra PI, NNRTI, Rifampicina e Rifabutina

	IDV	RTV	SQV	NFV	AMP	Lop/rtv	NVP	EFV
Rifampicina	IDV < 89% RIF= R:non indicata	RTV < 35% RIF= R:non indicata	SQV < 84% RIF = R:RTV-SQV standard RIF 600 mg qd oppure x 3/sett.	NFV<82% RIF= R:non indicata	APV< 82% RIF= R:non indicata	LPV< 75% RIF= R: LPV/RTV standard + RTV 300 mg bid LPV/RTV 800/200 mg bid RIF standard	NVP< 37% R:non indicata	EFV<25% R: EFV 800 mg qd RIFstandard
Rifabutina							NVP<16% R:standard	EFV= RFB<35% R:EFV standard RFB 450-600 mg qd oppure 600 x 3/ sett.

R: raccomandazioni l'associazione PIs-RIF è comunque controindicata: le soluzioni proposte non hanno alcuna validazione clinica

Tabella 4: interazioni tra antiretrovirali e farmaci ipolipemizzanti

	PI	NNRTIs
Atorvastatina (A) Cerivastatina (C) Lovastatina (V) Simvastatina (S)	A, C, V, S ↑↑↑	Nessun dato
Pravastatina (P)	P ↓ 50%(SQV/RTV) P ↑ 33% (LPV/RTV)	Nessun dato

Raccomandazioni: solo la pravastatina è ammessa in co-somministrazione con i PIs. Non essendo metabolizzata dal CYP3A4 non subisce sostanziali modificazioni farmacocinetiche: per lo stesso motivo dovrebbe essere compatibile con gli NNRTIs, benchè manchino assolutamente informazioni a proposito.

LA PATOLOGIA PSICHIATRICA

I disturbi psichiatrici sono frequentemente associati all'infezione da HIV. Tre sono i principali modelli causali: 1) il danno cerebrale determinato dall'azione diretta del virus sui distretti cerebrali; 2) la reazione psicologica allo stress correlato alla malattia; 3) l'elevata comorbidità psichiatrica in categorie di soggetti particolarmente esposti al contagio da HIV (tossicodipendenti, omosessuali, bisessuali).

Nel paziente con infezione da HIV nel quale siano stati identificati segni e sintomi di un disturbo psichiatrico occorre procedere ad un più approfondito inquadramento clinico-diagnostico, anche attraverso la consulenza psichiatrica, ed intraprendere ove sia necessario un trattamento specifico (psicoterapico e/o farmacologico). L'aderenza alla terapia, le interazioni tra farmaci antiretrovirali e farmaci di uso psichiatrico, e gli eventuali effetti collaterali neuropsichiatrici di alcuni farmaci antiretrovirali, sono aree che necessitano di attenzione specifica.

Aderenza alla terapia

La presenza di un disturbo psichiatrico riduce molto l'aderenza alla terapia antiretrovirale (Chesney MA, 2003), sia per la ridotta consapevolezza dell'importanza della stessa (psicosi, disturbo di personalità), sia per sfiducia e demotivazione (depressione), sia per l'associazione frequente con l'abuso di alcool o di sostanze stupefacenti. In caso di necessità di prescrivere una terapia per l'infezione da HIV in questi pazienti, è opportuno intervenire prima sulla malattia psichiatrica, in quanto un adeguato trattamento di questa è in grado di migliorare l'aderenza alla terapia antiretrovirale (Lyketsos CG, 1997).

Interazioni farmacologiche ed effetti collaterali degli psicofarmaci in corso di terapia antiretrovirale

Neurolettici ed antipsicotici

I pazienti con infezione da HIV, ed in particolare quelli affetti da encefalopatia, presentano una ipersensibilità verso gli effetti collaterali extrapiramidali dei neurolettici, come le fenotiazine alifatiche (clorpromazina, promazina) e piperidiniche (tioridazina e flufenazina); inoltre questi farmaci possono provocare tossicità cumulativa con gli antivirali che esercitano inibizione midollare. I neurolettici di nuova generazione ("atipici") come clozapina, olanzapina, e risperidona, causano minori effetti extrapiramidali e sono meglio tollerati: tra questi particolare attenzione richiede l'uso di clozapina, farmaco che può determinare condizioni di agranulocitosi (3%).

Gli inibitori della proteasi, ed in misura minore efavirenz, possono provocare aumento delle concentrazioni ematiche dei farmaci neurolettici, convenzionali e di nuova generazione, in misura variabile da farmaco a farmaco, potenziandone la tossicità e gli effetti collaterali extrapiramidali. L'unico farmaco controindicato in associazione agli Inibitori della Proteasi è pimozone; gli altri farmaci sono ammessi, ma con l'indicazione ad un monitoraggio clinico, in particolare per l'uso concomitante di ritonavir.

Ansiolitici ed ipnotici

Le benzodiazepine non interagiscono in modo significativo con le concentrazioni ematiche dei farmaci antiretrovirali. Va evitato l'uso di alprazolam (Xanax, Frontal), triazolam (Halcion), midazolam (non in commercio in Italia), e diazepam (Valium) in associazione agli Inibitori della Proteasi ed Efavirenz, per il rischio di tossicità (depressione respiratoria) da rallentato metabolismo. Clonazepam (Rivotril), fluorazepam (Dalmadorm, Feliso, Flunox), e clorazepato (Transene) non possono essere associati a ritonavir, mentre vanno usati con cautela in associazione agli altri Inibitori delle Proteasi. Possono essere utilizzate le benzodiazepine non metabolizzate dal citocromo p450: oxazepam (Serpax), lorazepam (Tavor, Control, Lorans.), e temazepam (Equipnos, Normison).

Antidepressivi

Il metabolismo degli antidepressivi triciclici (amitriptilina, imipramina, desipramina, nortriptilina, clomipramina) è rallentato dall'uso concomitante degli Inibitori della Proteasi (in particolare con ritonavir e lopinavir/ritonavir) ed efavirenz, pertanto vi è l'indicazione ad usare dosi ridotte per evitare effetti tossici (delirium, aritmie cardiache, etc).

Più sicuri sono gli inibitori della ricaptazione della serotonina (SSRI) ed i nuovi antidepressivi non serotonergici, in quanto un eventuale aumento delle loro concentrazioni ematiche (sempre per inibizione metabolica da parte degli Inibitori della Proteasi, particolarmente ritonavir e lopinavir/ritonavir) raramente determina effetti tossici. L'unica eccezione è il bupropione, che non può essere associato a ritonavir. Tra questi farmaci particolarmente maneggevoli sono citalopram, paroxetina, sertralina, nafazodone, mirtazapina e reboxetina. Nevirapina può ridurre l'efficacia clinica degli antidepressivi accelerandone il metabolismo.

Fluoxetina (Prozac) e fluvoxamina possono causare aumento delle concentrazioni ematiche degli inibitori della proteasi e di efavirenz; nafazodone può causare aumento delle concentrazioni ematiche di indinavir ed efavirenz; venlafaxina può determinare ridotte concentrazioni di indinavir (del 28%). L'Iperico (erba di San Giovanni) riduce in modo significativo le concentrazioni ematiche degli Inibitori della Proteasi e degli NNRTI.

Anticonvulsivanti

Si tratta di una categoria di farmaci di ampio utilizzo in quanto, oltre che nell'epilessia, trovano indicazione anche in psichiatria (disturbi bipolari), nel dolore neuropatico, e nell'emicrania.

Fenobarbitale, fenitoina, e carbamazepina sono dei potenti induttori enzimatici ed andrebbero evitati in associazione ad Inibitori delle Proteasi ed NNRTI, in quanto possono determinare riduzione delle loro concentrazioni ematiche. In mancanza di alternative si può associare ritonavir come "booster" (200-400 mg./die), ed è utile controllare regolarmente le concentrazioni ematiche di fenobarbitale (aumentano con gli I.P.), fenitoina (si riducono con ritonavir e nelfinavir) e carbamazepina (aumentano con ritonavir e lopinavir/ritonavir). L'acido valproico, induttore enzimatico più debole, andrebbe evitato in associazione con ritonavir, lopinavir/ritonavir, e nelfinavir.

I farmaci di nuova generazione (gabapentin, lamotrigina) sono più maneggevoli in quanto non hanno interazioni metaboliche con i farmaci antiretrovirali; la loro efficacia è stata documentata nel dolore neuropatico e nel disturbo bipolare.

Effetti collaterali psichiatrici indotti dai farmaci antiretrovirali

Molti farmaci antiretrovirali hanno buona capacità di penetrazione nel S.N.C., e, di questi, alcuni possono indurre effetti collaterali indesiderati sulla sfera psichica, determinando veri e propri quadri psichiatrici (Tabella 1). La maggior parte delle segnalazioni sono aneddotiche, ed anche in queste non sempre è possibile definire con certezza un nesso causale tra farmaco antiretrovirale ed effetto collaterale neuropsichiatrico. Nel caso di zidovudina (AZT), le segnalazioni di effetti collaterali quali confusione, insonnia, agitazione, e, più raramente, mania sono praticamente scomparse da quando si utilizzano gli attuali dosaggi (500-600 mg./die).

Una incidenza particolarmente elevata di effetti collaterali neuropsichiatrici è stata riportata nelle prime settimane di terapia con efavirenz, al punto da rendere necessaria l'interruzione della terapia e lo switching verso farmaci meglio tollerati. In alcuni pazienti i sintomi depressivi possono comparire anche dopo alcuni mesi di terapia. Il rischio di tali effetti collaterali sembra essere correlato sia con le concentrazioni ematiche del farmaco (Marzolini, 2001), che con condizioni di particolare vulnerabilità del paziente. Più a rischio sono i soggetti già affetti da un disturbo psichiatrico ed i soggetti ex-tossicodipendenti, che sembrano subire gli effetti collaterali del farmaco maggiormente rispetto ai tossicodipendenti attivi o in terapia sostitutiva.

Un supporto specialistico è consigliabile laddove esista il sospetto di effetti collaterali neuropsichiatrici e non vi siano migliori opzioni terapeutiche rispetto alla terapia antiretrovirale in atto.

Tabella 1. Principali sintomi psichiatrici potenzialmente indotti da farmaci antiretrovirali

Principio attivo	Potenziali sintomi psichiatrici indotti
Zidovudina	mania, sedazione
Didanosina	insonnia
Lamivudina	insonnia
Stavudina	ansia, insonnia, mania
Abacavir	anoressia
Nevirapina	confusione, allucinazioni
Efavirenz	insonnia, sonnolenza, depressione, euforia o mania, allucinazioni, confusione, agitazione
Indinavir	ansia, agitazione, depressione
Ritonavir	ansia, depressione, euforia, allucinazioni, agitazione
Saquinavir	irritabilità, ansia, depressione, euforia, allucinazioni, agitazione
Nelfinavir	riduzione della capacità di concentrazione

LA CO-INFEZIONE CON VIRUS EPATITICI

Diagnosi e gestione

La coinfezione da virus epatite è molto frequente nei soggetti con infezione da HIV. Il 50% dei pazienti Italiani presenta una co-infezione da HCV e l' 8% da HBV. Sebbene il danno epatico nei pazienti HIV sia da considerarsi multi-fattoriale (tossicità da farmaci, coinvolgimento epatico in corso di neoplasie e infezioni opportunistiche, eventuale abuso alcolico), le coinfezioni da virus epatotropi ne rappresentano la causa più frequente (Bonacini, 2000). Per questo motivo la presenza di una coinfezione da virus epatite dovrebbe essere identificata in tutti i pazienti con infezione da HIV, che pertanto vanno sottoposti a *screening* con ricerca di reattività per HBsAg, HBcAb ed HCVAb (AIII). Nei pazienti con marcatori negativi, questi andrebbero ripetuti periodicamente (ogni 1-2 anni) o in presenza di segni clinici di danno epatico (BII). Nei pazienti con marcatori positivi occorre seguire lo stesso iter diagnostico dei pazienti HIV negativi (NIH consensus conference on HCV 2002; EASL consensus conference on HBV, 2003).

In tutti i pazienti HIV positivi, ma specialmente nei pazienti con coinfezione da virus epatite, occorre identificare e prevenire ulteriori cause di danno epatico (Bonacini 2000).

Alcune sintetiche indicazioni sulla gestione clinica dei parametri con epatopatia cronica sono riportate in Tabella 1.

Terapia della coinfezione da HCV.

Le indicazioni al trattamento della coinfezione da HCV sono illustrate in Tabella 2. Nei pazienti con infezione da genotipo favorevole (genotipi 2 e 3), date le buone percentuali di risposta ottenute nei primi studi pubblicati, il trattamento può essere intrapreso in presenza di fibrosi (F1 secondo i sistemi di classificazione Knodell e METAVIR) ed attività necroinfiammatoria significativa (CIII). Nei pazienti con infezione da genotipo sfavorevole (genotipi 1 e 4), date le basse probabilità di risposta e la scarsa tollerabilità della terapia anti HCV, il trattamento con interferone può essere considerato: in tutti i pazienti con setti fibrosi porto portali o porto centrali (> F1 Knodell e

METAVIR), nei pazienti con Fibrosi F1 in presenza di infezione da HCV recente e/o di importante attività infiammatoria e nei pazienti nei quali sia improbabile poter rivalutare l'istologia a 3 anni.

La terapia va condotta impiegando la combinazione di interferone e di ribavirina alla dose minima di 10, 6 mg/kg/die nei soggetti con infezione da genotipo sfavorevole (BIII), mentre nei pazienti con infezione da genotipo favorevole (2 o 3) può anche essere considerata una dose fissa di 800 mg al giorno di ribavirina in due somministrazioni (BIII). Nei pazienti con infezione da genotipo sfavorevole (1 o 4) è da preferirsi la terapia con interferoni peghilati (BII) (Perronne 2002), mentre non vi sono dati che dimostrino un rapporto costo beneficio sicuramente superiore di questa terapia rispetto alla terapia standard nei pazienti con infezione da genotipo favorevole (Perronne 2002). La Tabella 3 illustra le posologie dei farmaci da impiegare all'inizio del trattamento

Nei soggetti in terapia con interferoni peghilati che non presentano negativizzazione dell'HCVRNA o riduzione dei suoi livelli di almeno 2 logaritmi dopo 12 settimane di terapia le probabilità di risposta sono estremamente ridotte, per cui se l'obiettivo del trattamento è quello di ottenere una risposta virologica sostenuta la terapia può essere interrotta (BII). La durata ottimale della terapia per i soggetti con infezione da genotipo sfavorevole è di almeno 48 settimane (AI). Non vi sono ancora dati certi se la durata ottimale della terapia nei pazienti con infezione da genotipo favorevole sia di 24 o 48 settimane (CIII). Durante la terapia con ribavirina occorre evitare l'uso di ddI per il pericolo di acidosi lattica (BII) (Lafeuillade, 2001), mentre cautela va prestata all'effetto sinergico di ribavirina, AZT e IFN sulla crasi ematica (BIII) e di IFN e d4T sulla lipoatrofia (CIII). (Perez, 2003)

Terapia della coinfezione da HBV e HDV

Le indicazioni al trattamento dell'epatite da HBV in pazienti anti HIV positivi sono riportate in Tabella 4.

In un paziente con CD4 superiori a 500/mm³ l'interferone è la terapia di prima linea (CIII), se non controindicato. Il trattamento con interferone è controindicato nei soggetti con riattivazione di epatite B secondaria ad immunoricostruzione (BII).

Nei pazienti con CD4 < 500 che necessitano di terapia anti HIV questa deve comprendere il Tenofovir ed eventualmente anche la Lamivudina (AIII). In coloro i quali non necessitano di terapia anti HIV potranno essere impiegati, quando saranno disponibili, l'entecavir o l'adefovir. Occorre cautela nell'impiego dell'adefovir come terapia anti HBV in soggetti con HIVRNA dosabile dato che non è ancora stata dimostrata l'assenza di induzione di mutazioni sul genoma di HIV da parte delle dosi di Adefovir impiegate nel trattamento dell'epatite da HBV (CII). In assenza della possibilità di impiegare questi due farmaci e/o di inefficacia ed intolleranza all'interferone occorrerà considerare l'ipotesi di iniziare più precocemente un regime di terapia anti HIV che contenga il tenofovir ed eventualmente anche lamivudina (CIII). Nei pazienti in terapia con lamivudina che presentino resistenza fenotipica e clinica a tale farmaco (HBVDNA dosabile, ipertransaminasemia e comparsa di ceppi di HBV con mutazioni associate a resistenza alla lamivudina) occorrerà considerare l'aggiunta di Adefovir (AII) oppure di Tenofovir (AII) ovvero la sostituzione della lamivudina con quest'ultimo in caso di inefficacia della Lamivudina sull' HIV (BIII). La terapia prolungata con interferone nella coinfezione da HDV è l'unica disponibile, ma ha un'efficacia scarsa ed importanti effetti collaterali.

Terapia antiretrovirale nel paziente con coinfezione da HBV e HCV

Non vi sono indicazioni definitive sul regime terapeutico ottimale in questi pazienti, al di là di quelle espresse in precedenza. Nei pazienti HBsAg positivi nei quali è necessario sospendere una terapia antiretrovirale comprendente farmaci attivi su HBV occorre valutare il pericolo di riattivazioni ed identificarle precocemente.

Tabella 1 Gestione clinica dei pazienti con epatopatia cronica virale ed infezione da HIV

- ❖ Counselling per la prevenzione di ulteriori infezioni da virus epatite (AI)
 - ❖ Vaccinazione per HBV se HBsAb- e CD4 > 200/mmc (BII)
 - ❖ Vaccinazione per HAV se HAV Ab negativi e CD4 > 200/mmc (CIII)
 - ❖ Prevenzione e trattamento dell'abuso alcolico, valutazione del consumo alcolico e indicazione all'astinenza da assunzione di alcool (AI)
 - ❖ Valutazione, prevenzione e trattamento di fattori predisponenti a steatosi epatica: obesità, diabete, dislipidemia (CIII)
 - ❖ Monitoraggio enzimi epatici e tests di funzione epatica ogni 3 mesi (AI)
 - ❖ Monitoraggio parametri virologici : HCVRNA una volta l'anno nei pazienti anti HCV positivi, HBeAg, HBeAb , HBcAbIgM e HBVDNA, HBsAg e HBsAb almeno una volta l'anno nei pazienti HBsAg+ (AI)
 - ❖ Follow up ecografico ogni 6 mesi in pazienti con segni obiettivi, ecografici e/o bioumorali di cirrosi epatica e/o HBsAg+ (AI):
 - con infezione da HBV acquisita nell'infanzia e/o
 - provenienti da area iperendemica per HBV
 - ❖ Controlli più frequenti di enzimi epatici e tests di funzione epatica (BII):
 - in tutti i pazienti in caso di inizio di un nuovo ciclo di terapia antiretrovirale
 - in pazienti HBsAg+ in caso di sospensione dell'assunzione di Lamivudina e/o Tenofovir
-

Tabella 2: Caratteristiche dei pazienti con infezione da HIV in cui può essere considerato il trattamento dell'epatite cronica da HCV (CIII):

- ❖ HCVRNA positività
 - ❖ Ipertransaminasemia da almeno 6 mesi in assenza di altre cause risolvibili di danno epatico
 - ❖ CD4 > 200/mmc, HIVRNA < 10.000ncp/mL e malattia da HIV stabile
 - ❖ Non tossicodipendenza ed alcoolismo attivi
 - ❖ Non controindicazioni a interferone e/o ribavirina
 - ❖ Malattia epatica in fase di compenso (Classe A secondo Child-Pugh) senza episodi precedenti di scompenso
 - ❖ Con infezione da genotipo 2 o 3:
 - in presenza di fibrosi ed attività necroinfiammatoria
 - ❖ Con infezione da genotipo 1 o 4:
 - in presenza di attività infiammatoria e fibrosi senza setti in:
 - pazienti con sierconversione da HCV documentata da meno di un anno
 - pazienti con importante attività necroinfiammatoria
 - pazienti in cui sia improbabile la ripetizione della biopsia dopo 3 anni
 - in tutti i pazienti con attività necroinfiammatoria e setti fibrosi
-

Tabella 3: Terapia epatite C in HIV+

<p>Genotipo 1 o 4 Peg Interferon alfa 2b 12 KDa 1,5 µg /kg/settimana + Ribavirina > 10, 6 mg/kg/die per 48 settimane oppure Peg Interferon alfa 2a 40 KDa 180 mcg + Ribavirina mg 1000-1200 /die per 48 settimane</p>
<p>Genotipo 2 o 3 Interferon alfa ricombinante/linfoblastoide ≥ 3 MUI per te volte la settimana + Ribavirina mg 800-200/die per 24-48 settimane ovvero Peg Interferon alfa 2b 12 KDa 1,5 µg /kg/settimana + Ribavirina > 10, 6 mg/kg/die per 24-48 settimane oppure Peg Interferon alfa 2a 40 KDa 180 mcg + Ribavirina mg 800 /die per 24-48 settimane</p>

Tabella 4 Caratteristiche dei pazienti con infezione da HIV in cui può essere considerato il trattamento dell'epatite cronica da HBV

Variabile	Epatite B HBeAg+	Epatite B HBeAg-
Malattia	Istologicamente attiva con fibrosi: Grading > 3 se indicato IFN: Staging:>0 (HAI secondo Knodell e METAVIR) se non indicato IFN: Staging 3-4 (HAI secondo Knodell e METAVIR)	Istologicamente attiva con setti fibrosi porto centrali Grading > 3 (HAI secondo Knodell) Staging 3-4 (staging secondo Knodell e METAVIR)
Età minima	14 anni	18 anni
ALT	> 2 x limite di normalità da > 6 mesi	> 2 x limite di normalità da >6 mesi
HBVDNA	> 100.000 copie/mL per almeno due volte in 6 mesi	> 100.000 copie/mL per almeno due volte in 6 mesi
Attesa di vita	> 5 anni	> 5 anni

CIRROSI E INSUFFICINEZA EPATICA

Le malattie epatiche in fase terminale sono la prima causa di morte non AIDS correlata nei pazienti con infezione da HIV [Puoti 2000, Rosenthal 2003] (AI). La diagnosi di cirrosi epatica si basa sull'identificazione dei segni clinici di epatopatia scompensata e/o sull'identificazione di segni ecografici e/o endoscopici di ipertensione portale e/o sull'alterazione del margine epatico o della volumetria epatica agli esami di imaging e/o sul quadro istologico(AI). Mediante la classificazione di Child Pugh si possono distinguere tre diverse classi funzionali nel paziente cirrotico (Tabella 1.). La gestione del paziente cirrotico anti-HIV+ deve uniformarsi a quella del paziente anti-HIV negativo secondo le linee guida del' Associazione Italiana Studio Fegato (AISF 2003) (Tabella 2). Non esiste in letteratura consenso sulla gestione della terapia antiretrovirale nel paziente con cirrosi. Tuttavia possono essere fornite alcune indicazioni:

- In presenza di CD4 >200 e < 350 nei pazienti con infezione da virus epatite considerare ed di iniziare la terapia antiretrovirale prima che si instauri una importante immunodepressione (BII). Lo scompenso epatico secondario ad epatite da immunoricostruzione è stato descritto in pazienti che hanno iniziato la terapia con < 200 CD4/mmc (Puoti, 2003).
- Evitare se possibile l'impiego, almeno in prima linea, di farmaci con riconosciuta tossicità epatica (Nevirapina, Abacavir, Ritonavir a dose piena) e di farmaci a più elevata tossicità mitocondriale (Didanosina e Stavudina) (CII).
- In presenza di insufficienza epatica (Child B e C) ridurre la dose di AZT a 200 mg bid, l'indinavir a 600 mg tid, considerare una riduzione empirica del dosaggio di Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir, Efavirenz, Nevirapina. Tenere presente che non vi sono dati sulla dose ottimale di Lopinavir/Ritonavir e d4T. Valutare se sia possibile impiegare il TDM (CIII). (Bartlett, 2002)
- Durante la terapia monitorare attentamente e frequentemente (ogni 1-3 mesi) i valori degli indici di citolisi epatica, lo score di Child ed eventuali segni di tossicità mitocondriale. In presenza di farmaci con possibile tossicità idiosincrasica (NNRTI, Abacavir) valutare gli enzimi epatici, l'emocromo con formula e i segni clinici almeno ogni 2 settimane durante i primi mesi di terapia (CIII).
- In presenza di nuova insorgenza di scompenso epatico sospendere la terapia antiretrovirale e rivalutarne l'indicazione, in presenza di ipertransaminasemia (con incremento > 2.5 dei valori basali se anormali e/o con incremento > 5 x valori basali se nella norma) sospendere la terapia se si sospetta una tossicità idiosincrasica o mitocondriale, valutare la causa continuando il trattamento con un attento monitoraggio negli altri casi (CIII)

Tabella 1. Classificazione di Child -Turcotte - Pugh

Punteggio	1	2	3
PT			
Prolungamento in secondi	<4	4-6	>6
INR	<1.7	1.7-2.3	>2.3
% del controllo	>50%	30-50%	<30%
Bilirubina mg/dL	< 2	2-3	> 3
Albumina g/dL	>		
Encefalopatia Epatica	No	Grado 1-2	Grado 3-4
Ascite	No	Facilmente controllabile	Difficilmente controllabile

Classe A score < 7

Classe B score 7-9

Classe C score > 9

Tabella 2 Gestione del paziente con cirrosi epatica compensata (Child-Turcotte-Pugh A)

Alla diagnosi ed ogni 6 mesi:

Visita,
ecografia, determinazione alfafetoproteina
valutazione score di Child-Turcotte-Pugh

Alla diagnosi Esofagogastroduodenoscopia:

Se negativa: ripetere ogni 2 anni
Se varici F 1: ripetere ogni anno
In presenza di varici F 2: iniziare profilassi sanguinamento con beta bloccanti.

INSUFFICIENZA RENALE ED EMODIALISI

Mancanza di studi adeguati, prognosi severa e natura empirica delle raccomandazioni hanno limitato il trattamento dei pazienti HIV positivi in dialisi. La terapia ottimale in questi pazienti resta un'area essenziale della futura ricerca clinica (Weiner, 2003). Una relazione temporale fra introduzione di HAART e aumento della sopravvivenza è stata ampiamente documentata. La mortalità dei pazienti HIV positivi in dialisi (sia extracorporea che peritoneale) che, in era pre-HAART, era prossima al 100% a 1 anno, ha subito un drammatico miglioramento dopo l'introduzione di HAART (fino al 74% ad 1 anno), come documentato dai registri dialisi USA nei pazienti che iniziavano dialisi a partire dal '97 (Ahuja, 2002). Uno studio retrospettivo ha confermato l'incremento della sopravvivenza nei pazienti trattati con HAART (2 NRTIs + 1 PI) rispetto a quelli trattati con 1-2 farmaci antiretrovirali (media 28 vs 13 mesi) (Ahuja, 2000). Infine, dati preliminari suggeriscono che HAART possa avere un effetto benefico nella nefropatia associata ad HIV (HIVAN) dialisi-dipendente, rendendo possibile anche la sospensione del trattamento sostitutivo (Winston, 2001). Nonostante ciò, la terapia antiretrovirale nei pazienti in dialisi è largamente sottoutilizzata. In un recente lavoro, solo il 61% dei pazienti HIV positivi entrati in dialisi dal '98 al 2001 era in terapia antiretrovirale; la dose somministrata dei farmaci mostrava grande variabilità ed era inadeguata rispetto alle raccomandazioni (Szczech, 2003). Un'altra analisi retrospettiva ha documentato che solo il 33% dei pazienti entrati in dialisi dopo il '95 era trattato con HAART (Rodriguez, 2003). Nei pazienti in dialisi, la dose ottimale da somministrare richiede non solo la conoscenza della farmacocinetica del farmaco; deve anche considerare, in corso di seduta dialitica, la possibile rimozione di una quota di farmaco, che dipende da volume di distribuzione, legame con le proteine e peso molecolare del farmaco. I farmaci NRTIs, escreti principalmente dal rene, richiedono significative riduzioni della dose (30-50% del normale). Abacavir, unico NRTI con metabolismo epatico, non richiede aggiustamenti. Tenofovir, nuovo NRTI, in attesa di ulteriori studi, non deve essere somministrato con clearance creatinina <60 ml/min. NNRTIs e PIs, metabolizzati principalmente dal fegato, non richiedono aggiustamento della dose. Nei giorni di dialisi, i farmaci NRTIs (eccetto Abacavir) e NNRTIs, rimuovibili con la dialisi, devono essere somministrati dopo la seduta, per minimizzarne la perdita. I PIs non sono dializzabili e possono essere somministrati indipendentemente dalla seduta dialitica (Izzedine, 2001). Nella tab. 1 sono riportate dose e frequenza di somministrazione dei farmaci antiretrovirali da impiegare nei pazienti in dialisi. La disponibilità crescente del monitoraggio della concentrazione ematica di questi farmaci permetterà in futuro un loro più razionale impiego in questo gruppo di pazienti. Le indicazioni all'inizio della terapia sono le stesse che per il trattamento dei pazienti HIV positivi senza insufficienza renale cronica terminale.

Tabella 1. Dosaggio dei farmaci antiretrovirali nei pazienti in dialisi.

FARMACO	Dosaggio nei pazienti in dialisi
NRTI	
Zidovudina	100 mg 3 × d
Didanosina	Peso ≥60 kg: 100 mg 1 × d Peso ≤60 kg: 50 mg 1 × d
Zalcitabina	0.75 mg 1 × d
Stavudina	Peso ≥60 kg: 20 mg 1 × d Peso ≤60 kg: 15 mg 1 × d
Lamivudina	150 mg × 1 dose, poi 25-50 mg 1 × d
Abacavir	300 mg 2 × d
Tenofovir	300 mg 1 volta/settimana
NNRTI	
Nevirapina	200 mg 1 × d per 14 gg, poi 200 mg 2 × d;
Delavirdina	Dati non disponibili
Efavirenz	600 mg 1 × d
PIs	
Indinavir	800 mg 3 × d
Ritonavir	600 mg 2 × d
Nelfinavir	750 mg 3 × d
Saquinavir	400 mg 2×d con Ritonavir; altrimenti non raccomandato
Amprenavir	1,200 mg 2×d

INFEZIONI OPPORTUNISTICHE E TUMORI

La profilassi

L'introduzione nella pratica clinica della HAART ha determinato una riduzione della patologia opportunistica HIV-relata, attraverso il ripristino di funzioni immunitarie specifiche; ciò ha consentito di modificare atteggiamento circa la durata, fino ad allora prevista per tutta la vita, della chemioprolifassi delle infezioni opportunistiche.

La probabilità di sviluppare o meno una patologia da agenti opportunistici è ancora indicata sia da un preciso numero dei linfociti CD4+/ μ l che dalla durata in cui queste cellule permangono ad un livello c.d. "di sicurezza". Tra le ragioni che hanno indotto a considerare la sospensione delle chemioprolifassi per agenti opportunistici vi sono: necessità di semplificare le terapie, ridurre la tossicità, le interazioni farmacologiche e la selezione di germi farmacoresistenti, contenere i costi, favorire l'aderenza all'assunzione della HAART.

Polmonite da *Pneumocystis carinii* (PCP).

La profilassi primaria è indicata in tutti i pazienti con linfociti CD4+ <200 cellule/ μ l (AI) o una storia di candidosi orofaringea (AII) o un precedente evento AIDS (BII). La profilassi secondaria, dopo un episodio di PCP va mantenuta fino ad avvenuta immunoricostituzione (vedi oltre) o a vita (AI).

La chemioprolifassi primaria per *Pneumocystis carinii* può essere sospesa in adulti e adolescenti che sotto HAART abbiano avuto un aumento di CD4+ > 200 cellule/ μ l per almeno 3 mesi (AI). Gli studi che supportano queste conclusioni, sia osservazionali che randomizzati, comprendono pazienti che assumono per lo più un inibitore delle proteasi nel cocktail terapeutico e per la maggior parte hanno un livello di CD4+ > 300 cellule/ μ l per oltre 3 mesi prima della sospensione e prolungata soppressione di HIV-RNA (Mussini C. et al, 2000; Lopez J.C. et al 2001; Dworkin M. et al 2000). La chemioprolifassi primaria deve essere reintrodotta se la conta dei linfociti CD4+ scende nuovamente < 200 cellule/ μ l. I pazienti con un precedente episodio di polmonite da *P. carinii* possono sospendere la chemioprolifassi secondaria se sotto terapia antiretrovirale ricostituiscono i CD4+ > 200 cellule/ μ l per almeno 3 mesi (AI), ma devono riprendere tale profilassi se CD4+ < 200 cellule/ μ l (AII). La raccomandazione deriva da studi osservazionali (Dworkin M. et al 2000; Soriano et al 2000) e randomizzati (Lopez J.C. et al 2001) e comprendenti, per lo più, pazienti in HAART con inibitori delle proteasi con un livello di CD4+ > 300 cellule/ μ l ed una prolungata soppressione di HIV-RNA. Va peraltro considerato che se l'episodio di pneumocistosi è insorto in pazienti con livello di CD4+>200cellule/ μ l è prudente continuare la profilassi secondaria indipendentemente dall'aumento di CD4+ ottenuto sotto HAART (CIII).

Encefalite da *Toxoplasma gondii*.

La chemioprolifassi primaria è indicata in tutti i pazienti con CD4+ <100/ μ l e sierologia positiva per IgG anti-Toxoplasma (AII). La terapia di mantenimento dopo un episodio di encefalite toxoplasmica va mantenuta a vita (AI), salvo immunoricostituzione con HAART (vedi oltre).

La chemioprolifassi primaria anti toxoplasma può essere sospesa negli adulti ed adolescenti che abbiano risposto alla HAART con un incremento dei linfociti CD4+ > 200 cellule / μ l per almeno 3 mesi (AI). Gli studi osservazionali (Dworkin M. et al 2000) ed i trial randomizzati (Mussini C. et al 2000; Furrer M. et al 2000) che supportano questa conclusione comprendono per la maggior parte pazienti che assumono un regime HAART con inibitori delle proteasi ed al momento dell'interruzione della profilassi presentano CD4+ per lo più >300 cellule/ μ l ed HIV-RNA inferiore ai limiti di rilevazione. Al momento, non essendo stata ancora estensivamente studiato il rischio di toxoplasmosi cerebrale per la condizione dei linfociti CD4+ > 100 cellule / μ l <200 cellule / μ l, la

sospensione della chemioprolifassi primaria non si applica in questa evenienza. La chemioprolifassi deve essere ripresa se il livello dei linfociti CD4+ < 200 cellule / μ l (AIII).

I criteri per sospendere la terapia di mantenimento dopo un precedente episodio di toxoplasmosi cerebrale sono i seguenti (Soriano V. et al 2000): a) aver completato con successo il trattamento iniziale; b) essere asintomatici per quanto attiene la toxoplasmosi cerebrale; c) prolungato (\geq 6 mesi) incremento, > 200 cellule / μ l dei linfociti CD4+; d) esame neuroradiologico negativo o con esiti cicatriziali (CIII). La chemioprolifassi secondaria antitoxoplasma va comunque ripresa se i linfociti CD4+ < 200 cellule / μ l (AIII).

Tubercolosi

La chemioterapia preventiva si applica a tutti i pazienti cutipositivi (infiltrato >5mm dopo 48-72h dalla somministrazione di 5UI di PPD con il metodo di Mantoux), (AII) o cutinegativi recentemente esposti a casi contagiosi, in entrambi i casi dopo aver escluso una malattia attiva (AII).

Mycobacterium avium complex (MAC)

La chemioprolifassi primaria anti-MAC è indicata in tutti i pazienti con CD4+ < 50/ μ l (AI). La terapia di mantenimento dopo un episodio di MAC va mantenuta a vita salvo immunoricostruzione (AII).

La profilassi primaria anti MAC può essere sospesa nei soggetti HIV+ che abbiano, sotto HAART mostrato un recupero dei linfociti CD4+ > 100 cellule / μ l per almeno 3 mesi (AI). Il rischio, in questi soggetti, di sviluppare una patologia da MAC è minimo, così come si evince dai risultati di alcuni studi randomizzati o osservazionali (Currier J.S. et al 2001; Dworkin M. et al 2000; El-Sadr W.M. et al 2000; Furrer H. et al 2000). Si può raccomandare la reintroduzione della profilassi anti MAC nel caso i linfociti CD4+ scendano nuovamente < 50 cellule / μ l (AIII).

La terapia anti MAC può essere sospesa sotto HAART se è stato completato un periodo di 12 mesi di trattamento, non vi siano segni e sintomi suggestivi di MAC, si sia raggiunto un livello di CD4+ > 100 cellule / μ l per almeno 6 mesi e vi sia un'emocoltura per micobatteri negativa (CIII).

Queste indicazioni sono supportate dai risultati di alcuni studi (Soriano V. et al 2000; Aberg J.A. et al 1998, 2003), peraltro con numero limitato di pazienti, anche se sono state descritte sempre negli stessi alcune riprese di malattia in singoli pazienti. La terapia va ripresa nel caso i linfociti CD4+ < 100 cellule / μ l (AIII).

Criptococchi.

Mentre non è indicata alcuna profilassi primaria, la terapia di mantenimento dopo un episodio di criptococcosi va proseguita a vita, salvo immunoricostruzione con HAART (AI).

Per quanto attiene la criptococcosi la terapia di mantenimento così come da studi, peraltro con numeri limitati di pazienti (Aberg J.A. et al 2002), può essere sospesa sotto HAART in quei soggetti che abbiano completato il ciclo di trattamento iniziale, siano asintomatici per la criptococcosi ed abbiano raggiunto un livello di linfociti CD4+ > 100 cellule / μ l per almeno 6 mesi (CII). Nello studio più ampio le recidive (1.53/100 pazienti/anno) si sono verificate in pazienti con ripresa della antigenemia sierica di criptococco dopo iniziale negativizzazione. La terapia di mantenimento anticriptococcica va ripresa nel caso i linfociti CD4+ scendano nuovamente < 100-200 cellule / μ l o l'antigenemia criptococcica si positivizzi dopo un'iniziale negativizzazione (AIII).

Cytomegalovirus (CMV).

Non è indicata profilassi primaria. La terapia di mantenimento dopo un episodio di retinite da CMV va proseguita a vita, salvo immunoricostruzione con HAART (AI).

La sospensione della terapia di mantenimento anti *Cytomegalovirus* (CMV) dopo retinite può essere presa in considerazione nei pazienti adulti e adolescenti in HAART che non abbiano alcuna evidenza di malattia, si sottopongono a regolare e periodico esame oftalmoscopico e che abbiano un livello di linfociti CD4+ > 100-150 cellule / μ l per almeno 6 mesi (BII) (Jouan M. et al. 2001). Tale decisione deve anche tenere conto della sede della lesione retinica e della capacità visiva residua

nell'occhio controlaterale (BII). Al momento, non sembra che CMV-viremia ed altri marcatori di infezione da CMV (es. antigenemia) abbiano un effettivo ruolo predittivo per le eventuali recidive di malattia (Salmon-Cerm D. et al 2000). Del resto è significativo ricordare che le recidive sono estremamente rare se i linfociti CD4+ > 100-150 cellule/ μ l (Torriani F.J. et al 2000). La chemioprolifassi secondaria anti CMV va comunque ripresa se i linfociti CD4+ < 100-150 cellule / μ l (AIII).

Effetti diretti della HAART non HIV-relati.

Del tutto recentemente, vi sono state alcune segnalazioni che hanno posto l'accento sulla possibilità che la HAART, comprensiva di inibitori della proteasi, possa determinare, oltreché un controllo della replicazione virale ed un ripristino dell'immunità cellulare, anche un'azione diretta nei confronti di alcuni patogeni responsabili di infezioni opportunistiche e del sarcoma di Kaposi. Infatti, gli inibitori delle proteasi, pur essendo stati disegnati per legarsi selettivamente al sito catalitico delle proteasi di HIV, hanno anche un'azione verso enzimi presenti in cellule e microrganismi diversi, il che si traduce in un effetto non-HIV relato.

Per quanto attiene le infezioni opportunistiche, vi sono evidenze di un'azione diretta dagli inibitori della proteasi nei confronti di *Candida albicans* e di *P. carinii*, con studi sia *in vitro* che *in vivo* (Cassone A. et al 2002; Atzori C. et al 2000). In particolare per *C. albicans* è stato individuato, effettuando un confronto di sequenze tra proteasi di HIV e aspartil proteasi di *C. albicans*, una regione conservata presente in tutte le sequenze il che può giustificare questo effetto diretto. Gli inibitori della proteasi hanno anche *in vitro* un effetto anti-apoptotico nei confronti dei linfociti T con un meccanismo che sembra espletarsi a livello mitocondriale attraverso l'inibizione delle caspasi (Matarrese P. et al 2003).

Per quanto attiene il sarcoma di Kaposi vi sono evidenze sperimentali che indicano che la maggior parte degli effetti non-HIV relati dagli inibitori delle proteasi siano dovuti all'inibizione dell'invasione cellulare e dell'attività della matrice metallo proteasica e/o alla modulazione dei proteosomi cellulari e NF kappa B (Sgadari C. et al 2003).

La trasferibilità degli studi *in vivo* sugli effetti non-HIV specifici della HAART ed in particolare degli inibitori della proteasi, su alcuni agenti responsabili di frequenti patologie opportunistiche infettive e sul sarcoma di Kaposi (oltreché sui linfociti T), resta al momento da definire. E' indubbio comunque che se questi studi, per lo più condotti *in vitro*, troveranno una conferma *in vivo*, non si potrà non tenere conto, nell'ambito della strategia terapeutica e profilattica della patologia opportunistica, di questo extra-effetto della HAART.

HAART e immunoricostruzione

La ricostituzione immunologica frequentemente osservata dopo l'inizio della HAART si associa in alcuni casi, prevalentemente in pazienti che hanno iniziato terapia antiretrovirale mentre presentavano un'infezione opportunistica o si trovavano in fase di incubazione della stessa, a quadri clinici definiti come "sindrome da immunoricostruzione". Nonostante i meccanismi fisiopatologici di tale sindrome siano solo parzialmente conosciuti, si ritiene che la rapida riduzione della replicazione virale data dalla HAART serva a ridurre la potente attivazione del circuito delle citochine, cui consegue una ridistribuzione dei linfociti CD4+ di memoria dal tessuto linfatico alla circolazione periferica che permette una rapida restaurazione di risposte immuni specifiche verso patogeni cui l'ospite era stato in precedenza esposto (Shelburne, 2003). La ricostituzione immunologica fornisce pertanto la disponibilità di cellule infiammatorie e prodotti cellulari grazie ai quali si possono innescare reazioni immuno-infiammatorie che si manifestano clinicamente con la

slatentizzazione di un'infezione o con un iniziale peggioramento clinico paradossale della stessa. Tali manifestazioni si presentano generalmente 2-24 settimane dopo l'inizio della terapia antiretrovirale. Esse sono state descritte in maniera estensiva nel caso delle infezioni micobatteriche (tubercolosi e MAC) (Narita, 1998) e delle infezioni da virus erpetici (in particolare herpes zoster) ma, quadri da immunoricostruzione sono stati osservati, sia pure più raramente, anche con altre patologie opportunistiche quali la meningite criptococcica (Jenny-Avital, 2002), le infezioni oculari da CMV, la toxoplasmosi cerebrale, la PML (Safdar, 2002; Shelburne, 2003). Il trattamento di queste patologie prevede la prosecuzione della terapia eziologica contro l'agente opportunistico, allo scopo di ridurre la carica antigenica, la prosecuzione della HAART e l'uso prudente e ragionato della terapia anti-infiammatoria. Esperienze con quest'ultima riguardano essenzialmente la tubercolosi, nel corso della quale le reazioni paradossali sono più frequenti e potenzialmente dannose: il trattamento con steroidi (prednisone 1 mg/kg/die) è stato talvolta associato ad un miglioramento clinico (Narita, 1998). Le altre infezioni opportunistiche con sindrome da immunoricostruzione frequentemente tendono ad andare in remissione con il solo trattamento eziologico ed antiretrovirale (Shelburne, 2003).

HAART in corso di infezione opportunistica

Le infezioni opportunistiche indicano di AIDS conclamato rappresentano di per sé un'indicazione al trattamento antiretrovirale. Il beneficio conferito dalla ricostituzione immunologica va anteposto al potenziale rischio di sindrome da immunoricostruzione. La terapia antiretrovirale va pertanto iniziata appena il paziente sia in grado di assumere la terapia orale con un livello di aderenza accettabile. Una possibile eccezione è costituita dalla tubercolosi polmonare che può raramente verificarsi in pazienti ancora immunocompetenti (Burman, 2001). Date le potenziali interazioni farmacologiche tra rifamicine ed alcuni inibitori della proteasi ed inibitori non-nucleosidici della trascrittasi, la possibile tossicità di somministrazione sia a livello epatico che cutaneo di alcune associazioni ed il notevole carico farmacologico della co-somministrazione di terapia antiretrovirale ed antitubercolare, qualora la conta dei linfociti CD4+ ecceda le 350 cellule/ μ l, l'inizio della terapia antiretrovirale potrebbe essere dilazionato fino al termine della fase di induzione del trattamento antitubercolare (generalmente i primi due mesi) (CIII). Tale strategia comporta un monitoraggio accurato dei linfociti CD4+ ed un pronto inizio della HAART qualora si dovesse verificare una riduzione significativa degli stessi.

INFEZIONE DA HIV E TUMORI

La patologia tumorale rappresenta una delle principali cause di morbidità e mortalità per i soggetti affetti da AIDS. Il sarcoma di Kaposi (SK) i linfomi non Hodgkin (NHL) e recentemente anche il linfoma di Hodgkin (HD) ed il carcinoma invasivo della cervice uterina (CIC) sono i tumori più frequentemente associati all'HIV

La terapia di questi tumori presenta numerose problematiche e le decisioni terapeutiche devono richiedere sempre la valutazione di fattori prognostici HIV-dipendenti, in particolare lo stato immunitario e le complicanze infettive di HIV, oltre che la valutazione delle condizioni generali del paziente e lo stadio della neoplasia. Per molti tumori-HIV i metodi ed i risultati degli attuali trattamenti sono ancora molto lontani dall'ideale. Deve pertanto essere sempre valutato ed incoraggiato l'arruolamento di questi pazienti in studi clinici controllati, le cui acquisizioni presentano un'alta potenzialità di trasferibilità nella pratica clinica.

Sarcoma di Kaposi

La scelta del tipo di trattamento dell'SK dipende da numerosi fattori. Essa infatti richiede non solo un'attenta valutazione dell'estensione della malattia ma deve anche tener conto della sua rapidità di progressione, dei sintomi prodotti e dell'obiettivo che si intende raggiungere (AIII).

La soppressione massima della replicazione di HIV associata al trattamento e alla profilassi delle infezioni opportunistiche sono presidi essenziali di ogni forma di terapia dell'SK (AII).

Nei pazienti con malattia mucocutanea diffusa e lentoproliferante la terapia sistemica consiste nella somministrazione della sola HAART (AII). L'HAART, somministrata come terapia "antineoplastica" primaria, fornisce un tasso di remissioni obiettive del 66-86%, con un tasso di remissioni complete che si aggira intorno al 35%. Il tempo mediano per ottenere una risposta è in genere compreso nel range di 2-4 mesi e nella maggior parte dei casi la risposta antineoplastica si correla con il recupero immunologico del paziente e lo stadio iniziale T₀ di malattia (Vaccher E, 2003). La chemioterapia viene riservata ai pazienti con malattia rapidamente progressiva, malattia viscerale sintomatica, localizzazione polmonare e/o cospicuo linfedema (AI). Trova, inoltre, indicazione nei pazienti che presentano progressione della neoplasia durante HAART.

Numerosi chemioterapici usati singolarmente dimostrano attività nell'SK. Essi comprendono: adriamicina (ADM), alcaloidi della vinca (V) (vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina), bleomicina (B) e taxolo (TAX) e consentono di ottenere risposte obiettive variabili dal 30 al 70%, in gran parte remissioni parziali. Per la terapia dell'SK sono state approvate recentemente due antracicline liposomiali (L), l'ADM e la daunomicina-L (DNM)-L, il cui tasso di risposte obiettive oscilla fra il 25 ed il 79%. Negli studi randomizzati, l'ADM-L somministrata con ritmo bisettimanale al dosaggio di 20 mg/m² è risultata superiore sia al regime BV che al regime ADM-BV, con una tossicità ematologica però nettamente maggiore, caratterizzata da leucopenia severa nel 15-17% dei pazienti. La DNM-L confrontata con ABV fornisce lo stesso tasso di risposte obiettive con una leucopenia severa però nettamente superiore rispetto alla polichemioterapia e pari al 15%. Nei pazienti con Kaposi polmonare, la DNM-L alla dose di 60 mg/m² fornisce un tasso di risposte obiettive del 32%, con rapida regressione dei sintomi nel 70% dei casi. La tossicità più frequente rimane la neutropenia, documentata nel 85% dei pazienti. In base a questi dati le antracicline liposomiali ed in particolare l'ADM-L, sono attualmente i farmaci di elezione per la chemioterapia di I linea del SK (AI).

Fra i nuovi antiblastici, il TAX alla dose di 135 mg/m² trisettimanale, produce 70% di risposte obiettive con leucopenia G3-G4 nel 72% dei casi, in assenza di fattori di crescita ematopoietici. Con la posologia di 100 mg/m² bisettimanale, il tasso di risposte obiettive scende al 59% e la leucopenia grave, in pazienti con ridotta riserva midollare, si aggira intorno al 60%. La sopravvivenza mediana libera da progressione ottenuta con il TAX è nettamente superiore rispetto a quella ottenuta con gli altri farmaci antiblastici ed è compresa fra gli 8 e i 10 mesi.

La vinorelbina somministrata alla dose di 30 mg/m² bisettimanale come terapia di salvataggio produce il 43% di risposte obiettive con un tasso di remissioni complete pari al 9% ed una leucopenia grave nel 45% dei pazienti (Vaccher E, 2003).

STRATEGIA CONSIGLIATA

L'HAART è un presidio terapeutico essenziale per tutti i pazienti con SK. Essa può costituire l'unica forma di terapia antineoplastica negli stadi iniziali di malattia (T₀) e/o in presenza di neoplasia lento-proliferante, quando cioè è presente un modesto carico tumorale e/o il ritmo di crescita del tumore è compatibile con la lunga latenza di comparsa dell'attività antineoplastica dell'HAART (AII).

Nei pazienti con malattia in stadio T₁ e/o neoplasia rapido-proliferante, la terapia di elezione è la chemioterapia associata o meno alla terapia antiretrovirale (in base alla tolleranza del paziente), seguita dall'HAART di mantenimento (AI). Le antracicline liposomiali sono gli antiblastici di elezione per la chemioterapia di I linea del SK, mentre i regimi BV/ABV possono essere considerati

una valida alternativa nei pazienti con ridotta riserva midollare (AI). La chemioterapia di salvataggio deve invece prevedere l'uso del TAX o della vinorelbina, quest'ultima nei pazienti in scadute condizioni generali (AII). Infine, è sempre utile associare la profilassi della polmonite da *Pneumocystis Carinii* nei pazienti con numero dei linfociti CD4+ <200/μL.

Linfomi Non- Hodgkin

La terapia dei NHL associati ad HIV rimane ancora estremamente controversa. Le caratteristiche clinico-patologiche peculiari di queste neoplasie richiederebbero un trattamento antitumorale aggressivo che spesso è incompatibile con le complicazioni legate alla sottostante infezione da HIV. Il ruolo prognostico del deficit immunitario e la disponibilità di una terapia antiretrovirale dotata di efficacia virologica e clinica, rende necessaria la sua associazione con la terapia antitumorale (BIII). La mielotossicità crociata che può derivare dall'associazione chemioterapica – HAART rende spesso necessario l'impiego di fattori di crescita emopoietici, in particolare del G-CSF, una citochina priva di influenza sulla replicazione di HIV (AII).

L'European Intergroup NHL Study, in cui operano numerosi centri italiani, ha attivato nel maggio 1993 un grande studio randomizzato in cui sono stati valutati regimi di chemioterapia a diverse intensità di dose, in pazienti con NHL sistemico, stratificati in base ai principali fattori prognostici (CD4 <100/μL, pregressa diagnosi di AIDS e performance status ≥2). Le principali conclusioni di questo studio, in cui sono stati arruolati oltre 500 pazienti, sono che: 1) il regime CHOP è la chemioterapia standard per i NHL associati ad HIV, come per i NHL della popolazione generale; 2) nel gruppo a prognosi intermedia (presenza di un fattore prognostico sfavorevole) le dosi piene di chemioterapia sono superiori alle basse dosi in termini di tasso di risposta e di sopravvivenza libera da eventi, mentre i dati sulla sopravvivenza non possono essere conclusivi per la brevità del follow-up; 3) nel gruppo a cattiva prognosi (presenza di due o più fattori prognostici sfavorevoli) il CHOP al 50% della dose è superiore alla chemioterapia palliativa (AI).

Il regime CDE, con farmaci somministrati in infusione continua per 4 giorni, fornisce un tasso di remissioni complete compreso fra il 58 ed il 62%, una sopravvivenza globale della mediana di 18 mesi ed una sopravvivenza libera da malattia la cui mediana non è stata ancora raggiunta dopo 24 mesi di follow-up (Vaccher, 2003).

Con il nuovo regime ad infusione continua EPOCH “dose-modificato”, in cui il dosaggio della ciclofosfamide viene aggiustato inizialmente (I ciclo) in base alla conta dei linfociti CD4+ e successivamente (II-VI ciclo) in base alla tossicità midollare, sono stati trattati fino ad oggi pazienti a buona prognosi (CD4 mediano >200/μL). I risultati preliminari di questo nuovo regime sono estremamente lusinghieri sia in termini di remissioni complete (79%) che di sopravvivenza libera da progressione e di sopravvivenza globale (mediana non raggiunta dopo un follow-up di 23 mesi) (Little RF, 2003).

Scheda: Nuovi approcci terapeutici

Nell'era HAART la riduzione della morbilità per infezioni opportunistiche ed il miglioramento dell'attesa di vita, rende i pazienti con infezione da HIV sempre più assimilabili a quelli della popolazione generale. La diffusione dell'HAART rende quindi ora possibile la valutazione di protocolli di terapia più aggressiva quali la chemioterapia ad alte dosi e l'uso di anticorpi monoclonali anti-CD20 (Rituximab), la cui efficacia è già stata documentata nei linfomi dei soggetti HIV-negativi. Studi preliminari dimostrano la fattibilità di una chemioterapia ad alte dosi, con supporto di cellule staminali autologhe nei pazienti con linfomi associati ad HIV, in recidiva chemiosensibile o con remissione parziale dopo una prima linea di chemioterapia.

I risultati preliminari di uno studio italiano coordinato dal Gruppo Italiano Cooperativo AIDS e Tumori (GICAT), che valuta l'associazione di CDE-Rituximab ed HAART, indicano la buona tollerabilità della combinazione in termini di tossicità non infettiva, con un elevato tasso di remissioni complete, pari al 74%. La prevalenza di infezioni batteriche durante il trattamento è invece elevata (37%), e probabilmente attribuibile anche all'uso di un catetere venoso centrale utilizzato per l'infusione continua degli antitumorali, mentre la prevalenza di infezioni opportunistiche è per il momento irrilevante (10%) (Spina M, 2003).

Neoplasie della cervice uterina

Le *neoplasie intraepiteliali della cervice uterina* (CIN) si manifestano con maggiore frequenza e severità nelle donne infettate dall'HIV rispetto alle donne sieronegative. Caratteristica peculiare della malattia cervicale HIV-correlata è l'elevata frequenza di lesioni estese, la multifocalità nell'ambito del basso tratto genitale e l'elevata percentuale di recidive, il cui rischio correla inversamente con la conta dei CD4.

Le terapie escissionali ed ablative standard si associano ad una maggiore percentuale di recidive rispetto alla popolazione generale (40-60% vs 9-13%), analogamente a quanto già documentato nella popolazione sieronegativa con immunodepressione iatrogenica. È molto verosimile che le terapie escissionali o ablative in queste pazienti non siano radicali a causa della maggiore estensione delle lesioni. La terapia adiuvante con 5-fluorouracile per uso topico riduce il tasso di recidive ed allunga l'intervallo libero da malattia rispetto alla sola terapia ablativa o escissionale. L'impatto della nuova terapia antiretrovirale di combinazione sulla storia naturale della CIN è per il momento controverso. Tutti gli studi concordano però nel rilevare che l'HAART non è in grado di modificare il tasso di persistenza dell'infezione da HPV nel tratto anogenitale (Vaccher E, 2003).

L'esiguità dei dati sul carcinoma invasivo della cervice non permette di formulare linee di terapia adattate all'HIV, la strategia terapeutica deve pertanto essere simile a quella della popolazione generale e deve prevedere l'associazione con l'HAART e con la profilassi delle più comuni infezioni opportunistiche.

Linfoma di Hodgkin

La terapia ottimale di questo linfoma rimane ancora controversa. La risposta ai regimi di tipo convenzionali quali MOPP, ABVD in forma singola, sequenziale o alternata, seguiti o meno da radioterapia, è ridotta rispetto a quella riportata nell'HD della popolazione generale. Il tasso di remissione completa è infatti inferiore al 60%, con un intervallo variabile fra il 44 e il 79%. L'insorgenza di infezioni opportunistiche complica inoltre nel 50% dei casi il decorso clinico del linfoma e la sopravvivenza mediana non è superiore ai 18 mesi.

In uno studio del GICAT, l'associazione fra HAART e regime Stanford V si è dimostrata fattibile, con un alto tasso di remissioni complete (78%). A due anni di follow-up, la sopravvivenza globale è di 24 mesi e la probabilità di sopravvivenza libera da malattia è del 68%. L'uso concomitante dell'HAART non sembra aumentare la tossicità della chemioterapia, con l'unica eccezione della comparsa di una tossicità a carico del sistema nervoso parasimpatico, presente nel 17% dei pazienti e determinata dall'interazione fra HAART e chemioterapia.

Tumori solidi

Gli studi epidemiologici più recenti evidenziano fra i soggetti HIV-positivi un eccesso di rischio per una miscellanea di tumori solidi, fra cui il carcinoma dell'ano e il carcinoma del polmone.

La terapia di questi tumori deve essere simile a quella della popolazione generale se il paziente presenta un deficit immunitario non particolarmente severo e/o esiste la fattibilità di un'HAART efficace. In presenza di malattia avanzata o con grave compromissione del sistema immunitario si consiglia una terapia con radioterapia e/o chemioterapia con finalità palliative.

Particolare enfasi deve essere infine data alla prevenzione e alla diagnosi precoce dei tumori, anche nel setting HIV. In particolare, la riduzione del fumo di sigaretta rimane la misura più efficace per ridurre la mortalità per tumore.

Associazione Chemioterapia – HAART

Nei tumori-HIV la terapia ottimale deve comprendere l'associazione della chemioterapia con la HAART, soprattutto nei pazienti con patologia oncologica potenzialmente guaribile, tuttavia la fattibilità di tale combinazione non è stata ancora completamente definita e necessita di ulteriori studi clinici e di farmacocinetica. Vie metaboliche comuni, in particolare mediate dal citocromo p450 o di trasposto transmembrana sono state descritte per gli inibitori della proteasi, gli inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa e molti agenti chemioterapici antitumorali, fornendo presupposti razionali sulla possibilità di comparsa di interazioni farmacocinetiche e/o farmacodinamiche.

Attualmente la fattibilità di un'associazione chemioterapia-HAART è stata valutata solo nei pazienti con linfomi non-Hodgkin trattati con regime CHOP. Globalmente il trattamento combinato è ben tollerato ed è privo di tossicità mortali. Rispetto alla chemioterapia senza antivirali, esso è caratterizzato da un aumento della tossicità neurologica a carico del sistema nervoso parasimpatico, che si manifesta con stipsi severa associata a dolori addominali o ileo dinamico in circa il 20% dei casi. La mielotossicità, in particolare l'anemia grave, si manifesta con maggior frequenza nei pazienti trattati con AZT.

In linea generale la HAART deve essere sempre associata alla terapia antiblastica di I° linea, quando la patologia oncologica è potenzialmente guaribile, ma la combinazione antiretrovirale non dovrebbe però comprendere farmaci mielotossici quali AZT e deve sempre essere associata ad uno stretto monitoraggio della tossicità acuta. Nei pazienti con neoplasia recidivata o refrattaria e comunque non guaribile, l'associazione chemioterapia-HAART deve essere considerata solo per pazienti con adeguata aspettanza di vita e/o nei casi in cui esista una richiesta da parte del paziente.

POPOLAZIONI PARTICOLARI

L'IMMIGRAZIONE

Il fenomeno immigratorio in Italia è un evento recente che si è prepotentemente imposto all'attenzione generale nel corso degli anni '80 e '90, sollevando un acceso dibattito relativo agli aspetti sociali, economici, di ordine pubblico e sanitari. Nel corso del 2001 sono stati, secondo i dati della Caritas, oltre 300,000 i nuovi ingressi portando la presenza straniera regolare nel nostro paese a circa 1.600.000 unità, pari al 2,8% della popolazione nazionale. L'entità della quota di clandestini, da aggiungere a queste cifre non è facilmente quantificabile ma stimata attorno alle 300-500.000 unità. Numerosi fattori espongono la popolazione immigrata ad un maggior rischio di contrarre infezioni sessualmente trasmesse (IST), incluso l'infezione da HIV. Fra questi ricordiamo sicuramente la provenienza spesso da aree ad alta endemia per IST e HIV, la scarsa consapevolezza o conoscenza del problema, ed inoltre condizioni che facilitano la diffusione delle IST, tra le quali lo *status* di *single*, la disgregazione del nucleo familiare, l'emarginazione sociale, il difficile accesso alle strutture sanitarie per prevenzione e cura, il basso livello socio-economico e l'elevato grado di disagio psico-sociale. In Italia vi sono dati a supporto dell'ipotesi che i tassi di prevalenza di HIV negli immigrati, inizialmente bassi, siano attualmente in incremento. Dal registro dei casi AIDS risulta che il contributo casistico degli immigrati è salito dal 2,7% del periodo 1982-92, al 14,8% del periodo 2000-2001. L'incremento è sproporzionato rispetto all'incremento della quota degli immigrati nella popolazione nazionale italiana (pari al 3-4%). In aggiunta, dati dell'Istituto Superiore di Sanità dimostrano un incremento dal 7 al 16% di prevalenza di HIV in soggetti immigrati con STI tra il 1991 ed il 1999 (bollettino COA, Dicembre 2001). Questi dati devono essere presi con cautela perché solo il 50% circa degli immigrati con IST accetta di eseguire il test HIV. Il rischio di infezione da HIV è particolarmente elevato per i soggetti transessuali (Spizzichino., 2001; Saleri, 2003).

Problemi diagnostico-terapeutici

Si è assistito nell'ultimo decennio all'introduzione e alla crescente diffusione in Europa di tipi non-B di HIV-1 e di casi di infezione da HIV-2. Il fenomeno è stato messo in associazione ai flussi migratori, in particolare dall'Africa Occidentale (Alvarez, 2003). In effetti, una proporzione rilevante di immigrati dall'Africa in Europa è portatrice di tipi non-B di HIV-1. Anche la presenza di HIV-2 in Italia è dimostrata, con almeno 7 casi di infezione documentati (Quiros-Roldan, 2001). L'ampliamento della diversità genetica di HIV-1 e l'introduzione di HIV-2 ha implicazioni sul piano diagnostico e terapeutico. I *tests* convenzionali presentano bassa sensibilità nei confronti dei ceppi O di HIV-1 (Apetrei, 1996). E' quindi necessaria l'adozione di tests ELISA che identifichino anticorpi sia verso HIV-1 che HIV-2. Il *test* di conferma in Western Blot deve essere disponibile anche per HIV-2, almeno per i soggetti ELISA-positivi con Western Blot per HIV-1 indeterminato. Anche la determinazione della viremia plasmatica è influenzata dal tipo virale responsabile dell'infezione. Sul piano terapeutico, la diagnosi di infezione da HIV-2 controindica l'impiego degli antiretrovirali della classe degli NNRTI che sono inefficaci verso il virus. Ma anche l'efficacia degli inibitori delle proteasi può essere ridotta nei confronti di sottotipi non-B di HIV-1 (Descamps, 1998).

Vi è una limitatissima letteratura sulle problematiche della HAART nei soggetti immigrati. E' noto che il livello di aderenza alla HAART è associato alla presenza di difficoltà di ordine pratico, psicologico e sociale, e le barriere culturali che dividono il binomio medico-paziente sono particolarmente ampie nel caso di soggetti immigrati.

In effetti, in un recente studio condotto a Brescia oltre il 18 su 33 soggetti in terapia hanno abbandonato il trattamento entro 12 mesi (dati non pubblicati). Dallo stesso studio emergono alcuni fattori che sarebbero predittivi dell'abbandono della terapia. Tra questi vi è il sesso femminile, l'età

più avanzata, e l'origine dal continente africano. Si tratta in pratica dei soggetti che possono contare sul minor supporto psicologico e sociale. Emerge inoltre che il disagio psicologico (assai più, ad esempio, di quello fisico) determinato dal fatto di assumere la HAART sia inversamente proporzionale all'aderenza. Ad esempio, è emersa una associazione significativa tra vergogna nell'assunzione di HAART in pubblico (sul luogo di lavoro, coi propri co-inquilini) e ridotta aderenza.

Uno dei maggiori fattori causali di ridotta aderenza è la mediocre qualità del rapporto medico paziente: ad esempio hanno un tasso di abbandono significativamente aumentato i soggetti con bassa percezione dell'efficacia della HAART a seguito del colloquio medico. Fattori culturali sembrano importanti nel rendere particolarmente inaccettabile una terapia, come la HAART, spesso prescritta in soggetti asintomatici. Il ruolo del medico sarebbe anche importante dal punto di vista educativo poiché negli immigrati è frequente la bassa consapevolezza del rischio di trasmissione dell'HIV ai *partners* sessuali.

Infine, dai dati dello studio emerge anche l'associazione tra la complessità del regime HAART (numero di assunzioni giornaliere) ed il numero totale delle pastiglie quotidiane, e la bassa aderenza al trattamento. Le strategie di semplificazione risultano pertanto particolarmente appropriate in questo tipo di popolazione.

Nel complesso, appare importante riconoscere l'esigenza di maggior informazioni sulle problematiche della HAART nel soggetto immigrato e la promozione di ulteriori studi. L'evidenza attualmente disponibile suggerisce le seguenti raccomandazioni:

- i medici che gestiscono la HAART di soggetti immigrati dovrebbero avere specifiche competenze di medicina transculturale, al fine di limitare il rischio incrementato di precoce abbandono della terapia.
- Alcuni soggetti immigrati, quelli di sesso femminile, di età più avanzata, e di provenienza africana, devono essere oggetto di particolari attenzioni per l'incremento dell'aderenza.
- Particolare cura dovrebbe essere posta nella giustificazione del trattamento di una condizione asintomatica, e nella documentazione dell'efficacia della terapia
- Tra i criteri di prescrizione di un regime di HAART dovrebbero avere rilievo prevalente il numero ridotto di somministrazioni quotidiane (evitando ad esempio la presa di mezzogiorno) e il basso numero complessivo di compresse.

I TOSSICODIPENDENTI

Numerosi studi hanno dimostrato che la storia naturale dell'infezione da HIV non è condizionata dalla modalità di esposizione al virus (Pezzotti 1999), pertanto, da un punto di vista biologico, nel paziente tossicodipendente valgono le stesse considerazioni fatte per le altre categorie di esposizione su “quando” e “con quale combinazione di farmaci” iniziare la terapia antiretrovirale. Tuttavia la condizione di tossicodipendenza rende più complesso il trattamento dell'infezione da HIV, in particolare (a) per la più difficile aderenza ai trattamenti; (b) per le interazioni tra i farmaci antivirali e le sostanze di abuso e sostitutive; (c) per la frequente comorbidità psichiatrica.

Aderenza alla terapia

L'alcolismo e la tossicodipendenza “attiva” costituiscono i principali fattori di rischio per la non aderenza alla terapia (Lucas G.M. 2001). Al contrario, nel paziente ex-tossicodipendente (Aloisi MS. 2002; Palepu A. 2003), o in trattamento con farmaci sostitutivi (metadone, brupenorfina), l'aderenza alla terapia risulta comparabile a quella dei pazienti appartenenti ad altre categorie di esposizione (Moatti JP, 2000). Tra le varie sostanze d'abuso, la cocaina, particolarmente diffusa negli ultimi anni e non raramente utilizzata dai tossicodipendenti in terapia di mantenimento con oppiacei sostitutivi (Reynaud-Maurupt, 2000), risulta essere un fattore di rischio in più di scarsa aderenza ai trattamenti farmacologici (Arnsten JH, 2002).

In presenza di una condizione di uso problematico di alcool e/o sostanze stupefacenti associati ad altri fattori predittivi di scarsa aderenza, un temporaneo ritardo nell'iniziare la HAART potrebbe essere preso in considerazione e posticipato ad un precedente trattamento della tossicodipendenza. In questo particolare caso i pazienti dovrebbero essere informati e d'accordo con tale piano terapeutico per il futuro trattamento, ed il trattamento differito in un tempo limitato.

Nelle condizioni in cui dilazionare l'inizio della terapia antiretrovirale pone a serio rischio la salute del paziente l'aderenza può essere facilitata da schemi di terapia “*once-a-day*”, da protocolli di terapia DOT o semi-DOT (Babudieri 2000; Clarke S, 2002; McCance-Katz, 2002) nell'ambito dei SerT, Comunità Terapeutiche, Carceri, etc. Alcuni autori suggeriscono, in casi particolari, di privilegiare la più semplice chemioprolifassi delle Infezioni Opportunistiche, potendo così nel frattempo valutare le capacità di aderenza da parte del paziente.

Interazioni tra farmaci antivirali e farmaci sostitutivi per la cura delle dipendenze

Alcune delle interazioni farmacologiche tra farmaci sostitutivi e i farmaci per l'infezione da HIV sono ormai note. Tuttavia, qualora vi sia un utilizzo della terapia antiretrovirale in concomitanza con l'utilizzo del metadone o di altri farmaci sostitutivi e sempre bene che il medico instauri una collaborazione con i servizi rivolti alla cura della dipendenza, che hanno in carico il paziente. Questo permetterà di avere una monitoraggio clinico del paziente rivolto ad evitare l'eventuale comparsa di una sintomatologia astinenziale.

- (a) γ -idrossibutirrato (GHB; Alcover): incluso tra le sostanze d'abuso “ricreazionali” nei paesi anglosassoni, utilizzato in Italia nell'alcolismo e come farmaco “anti-craving”. L'unica interazione rilevante è con Ritonavir (e teoricamente anche Efavirenz), che ne riduce il metabolismo “di primo passaggio” e ne aumenta la tossicità.
- (b) Metadone: l'uso concomitante degli NNRTI (Nevirapina ed Efavirenz) ne induce il metabolismo (riduzione AUC del 50-60%), per cui occorre monitorare il paziente ed aumentare il dosaggio di Metadone al momento della comparsa della sintomatologia astinenziale, che in genere avviene entro 7-10 giorni; in genere sono sufficienti aumenti del 22% (Efavirenz) e del 16% (Nevirapina). L'uso concomitante di Inibitori della Proteasi provoca una riduzione della AUC del metadone, variabile da farmaco a farmaco: clinicamente non significativa per Indinavir, più significativa per Lopinavir/Ritonavir (36%), Ritonavir ai dosaggi terapeutici di

800-1200 mg/die (39%) e Nelfinavir (47%). L'indicazione generale è il monitoraggio clinico del paziente, con aumento del dosaggio di metadone in relazione alla comparsa di una eventuale sintomatologia astinenziale, e alla intensità della medesima. L'uso di amprenavir andrebbe evitato nei pazienti in trattamento con metadone per l'osservata riduzione dei livelli ematici di amprenavir, a concentrazioni sub-terapeutiche. Vi sono infine segnalazioni di interazione anche tra metadone e NRTI, ma di scarsa rilevanza clinica. L'interazione clinicamente più significativa è la riduzione delle concentrazioni ematiche e della AUC di didanosina vecchia formulazione tamponata (rispettivamente del 41-60% e 52-64%), mentre non sono segnalate interazioni con la nuova formulazione di didanosina "enteric coated". Abacavir può indurre il metabolismo del metadone del 20% tramite glucoronoconiugazione, con possibile sdr.astinenziale; a sua volta il metadone può provocare una diminuita esposizione ad abacavir (34%) pur senza aumentarne la clearance. Sempre tramite glucoronoconiugazione il metadone può causare diminuzione delle concentrazioni ematiche e della AUC di Stavudina (rispettivamente del 13-39% e del 18-27%) ed aumento delle concentrazioni plasmatiche e della AUC di Zidovudina (rispettivamente del 40% e 50%), con possibile maggior rischio di tossicità (anemia, mialgia, cefalea, astenia).

- (c) Buprenorfina. Viene metabolizzata a livello del CYP3A4: in linea teorica Ritonavir e gli altri I.P. possono provocare inibizione del metabolismo di buprenorfina, mentre Nevirapina ed Efavirenz possono indurre il metabolismo; tuttavia ad oggi non vi sono segnalazioni di tossicità o di sdr. astinenziale per uso contemporaneo di farmaci per l'infezione da HIV e buprenorfina. La Buprenorfina non sembra provocare modificazioni delle concentrazioni ematiche dei farmaci antiretrovirali: lo conferma uno studio che dimostra come l'uso di buprenorfina in associazione alla HAART non aumenta il rischio di fallimento virologico (Carrieri 2000). Vi è una segnalazione che la buprenorfina favorisce la comparsa di acidosi lattica da NRTI (Marceau G, 2003).
- (d) Naltrexone e Disulfiram. Naltrexone non viene metabolizzato a livello del CYP450, pertanto non interagisce con i farmaci antiretrovirali. Lo stesso discorso vale per Disulfiram, metabolizzato a livello epatico ma non dal CYP450, tuttavia, dal momento che interagisce con l'enzima alcol deidrogenasi, può provocare reazioni anche gravi con le formulazioni liquide dei farmaci antiretrovirali che contengono alcol (Ritonavir, Lopinavir/Ritonavir).

Interazioni tra farmaci antivirali e sostanze stupefacenti o sostitutive

I dati relativi alle interazioni tra i farmaci utilizzati nella cura dell'infezione da HIV e le sostanze illegali sono meno noti. Le attuali conoscenze derivano quindi da singole segnalazioni di casi clinici o da modelli *in vitro* od *in vivo* basati sulla conoscenza delle vie metaboliche delle singole sostanze (Tabella 2).

Vi sono segnalazioni cliniche di tossicità per Ecstasy, GHB (Alcover), ed amfetamine quando assunte in associazione a Ritonavir, mentre le interazioni tra farmaci antiretrovirali e PCP, Ketamina, ed LSD, sono unicamente speculative.

Per eroina e cocaina il discorso è complicato dal fatto che, essendo droghe "di strada", la loro composizione e grado di purezza sono estremamente variabili. In linea teorica le interazioni sono scarse o assenti con la cocaina, in quanto solo il 10% della sostanza è metabolizzata dal CYP450. Per quanto riguarda eroina e morfina, l'uso concomitante di Ritonavir (ed in misura molto minore anche degli altri I.P.) potrebbe determinare sintomi astinenziali per induzione enzimatica, o, al contrario, potenziarne gli effetti sia facilitandone la glucoronoconiugazione a principio attivo (morfina-6-glucoronide), sia inibendo la glicoproteina-P (Ritonavir).

Comorbidità psichiatrica.

Nei pazienti tossicodipendenti è frequente la coesistenza di disturbi psichiatrici (doppia diagnosi), in particolare depressione, disturbo bipolare, e disturbi di personalità. Quando i due problemi coesistono aumenta il rischio di contagio da HIV e si riduce l'aderenza ai controlli sanitari ed alle terapie. Di tale comorbidità bisogna tenere conto nella scelta della combinazione di farmaci antiretrovirali: efavirenz potrebbe essere controindicato (vedi capitolo "il paziente psichiatrico"). A questo proposito si segnala che i soggetti ex-tossicodipendenti sembrano subire gli effetti collaterali neuropsichiatrici di questo farmaco maggiormente rispetto ai tossicodipendenti attivi o in terapia sostitutiva.

Tabella 1: Interazione tra farmaci antiretrovirali e sostanze utilizzate in terapia

	AMP	IDV	LOP/RIT	NFV	RTV	SQV	EFV	NVP
γ-idrossibutirrato (GHB)	▲	▲	▲	▲	■	▲	■	▲
Naltrexone	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲
Disulfiram *	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲
Metadone	■	▲	■	■	■	▲	■	■
Brupenorfina	?	■	?	?	■	▲	?	?
Morfina	▲	▲	▲	▲	■	▲	▲	▲
Tramadolo	▲	▲	▲	▲	■	▲	▲	▲

- Disulfiram non può essere associato a formulazioni alcoliche di farmaci anti-retrovirali (Ritonavir; Lopinavir/Ritonavir)

Tabella 2: interazioni tra farmaci antiretrovirali e sostanze da abuso

	AMP	IDV	LOP/RIT	NFV	RTV	SQV	EFV	NVP
Eroina, Morfina	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲
Cocaina	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲
Alcol	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲
MDMA (Ecstasy)	■	■	■	■	■	■	▲	▲
PCP (Fenciclidina)	?	?	?	?	?	?	■	?
LSD	?	?	?	?	?	?	■	?
Ketamina	?	?	?	■	■	?	■	▲
Amfetamine	■	■	■	■	■	■	▲	▲
Haschis e Marijuana	▲	▲	■	▲	■	▲	▲	▲

▲ Interazioni metaboliche assenti o non rilevanti.

■ Potenziali interazioni metaboliche che possono richiedere un monitoraggio stretto, modifiche del dosaggio o dei tempi di somministrazione del farmaco antiretrovirale.

? Interazioni non note né prevedibili..

Tabelle adattate da www.drug-interactions.org The University of Liverpool. Copyright © 1999–2003

LA DETENZIONE

La disponibilità di tutti i farmaci antiretrovirali necessari per l'effettuazione della terapia antiretrovirale altamente attiva (HAART) deve essere assicurata negli Istituti Penitenziari Italiani dall'Amministrazione competente al momento dell'ingresso e ad ogni trasferimento da un istituto ad un altro. La terapia anti-HIV ha rappresentato a lungo un punto critico della Sanità Penitenziaria; ai problemi di approvvigionamento dei farmaci, infatti, si sovrappongono da sempre numerosi fattori ostativi, quali i numerosi trasferimenti da Istituto a Istituto per motivi di giustizia ovvero disciplinari, la disomogeneità nella qualità dell'informazione associata all'offerta terapeutica, la non completa disponibilità degli esami di laboratorio utili al monitoraggio clinico, le carenze di personale infermieristico e di custodia, le conflittualità interne ad ogni comunità chiusa, l'atteggiamento dei singoli detenuti fino alla negazione della malattia, la mancata tutela della privacy.

Uno studio condotto in era pre-HAART, suggeriva che il declino delle cellule CD4+ avvenisse più rapidamente nei pazienti detenuti rispetto a quelli liberi, attribuendone la causa allo stress da incarcerazione.

La completa disponibilità della HAART avrebbe potuto condurre ad una drastica riduzione delle nuove diagnosi di AIDS in carcere e delle morti correlate. L'accesso alla HAART è oggi inferiore per le persone detenute rispetto alle persone libere. Uno studio sulla circolazione di ceppi HIV resistenti in detenuti, "naive" per farmaci antivirali, ha dimostrato una prevalenza di mutazioni equivalente a quella rilevabile in pazienti liberi della stessa area geografica. Sicuramente l'offerta della terapia e dei test di resistenza in base alle linee guida non deve essere inferiore a quanto avviene in libertà.

A questo proposito, un rilevamento puntuale condotto dal D.A.P. al 31 Maggio 2002 ha evidenziato in 189 dei 207 Istituti Penitenziari Italiani, in cui a quella data erano ristretti 51.408 detenuti, una assunzione di farmaci anti-HIV in 831 pazienti, equivalenti al 56,3% dei 1.477 detenuti conosciuti come HIV sieropositivi; fra i pazienti in terapia 736 (88,6%) risultavano praticare uno schema altamente attivo con 3 o più farmaci antiretrovirali. Un identico rilevamento è attualmente in corso. Qualora ci fossero problemi di aderenza, con il consenso del paziente nelle comunità chiuse residenziali, è possibile la somministrazione controllata della terapia. Recenti segnalazioni sull'applicazione della strategia DOT alle terapie antiretrovirali in questo ambito, hanno chiaramente dimostrato un aumento della soppressione virale di circa il 20% in pazienti "naive" rispetto ai controlli liberi considerati "attendibili" con schedule terapeutiche di auto-somministrazione (Fischi, 2001; Kirkland, 2002) e di circa il 50% in pazienti prevalentemente "experienced" rispetto ai controlli detenuti (Babudieri, 2000). La DOT, pertanto, appare oggi come sicuramente raccomandabile all'interno del Sistema Penitenziario Italiano.

Nel Sistema Penitenziario Italiano sono giornalmente presenti circa 56.000 detenuti. Stime attendibili sui sieropositivi risultano comprese tra le 4 e le 5.000 unità, ma con il suddetto numero ufficiale di pazienti non superiore ai 1.500 (dati Dipartimento Amministrazione Penitenziaria – Ministero della Giustizia); di questi, il 55% pratica una HAART, con la grande maggioranza che la assume in modo autogestito; infatti, la DOT viene eseguita in meno del 5% delle oltre 200 Carceri italiane, con proporzioni di soppressione HIV inferiori al 40% negli Istituti dove non viene applicata (Babudieri dati personali). L'elevato numero di tossicodipendenti in terapia metadonica, l'alcolismo, la frequente presenza di coinfezione con HCV e HBV, la scarsa predisposizione caratteriale a tollerare ogni minimo effetto collaterale dei farmaci assunti, la conflittualità latente sia con gli altri detenuti che con gli Agenti di Polizia Penitenziaria, rendono la gestione clinica e terapeutica di questi pazienti estremamente difficile (Perez-Molina 2002). A tutto questo si aggiunge il rischio della non continuità di cura a causa della non disponibilità dei farmaci in numerosi istituti penitenziari. Questo può spiegare gli elevati tassi di interruzione e di fallimento.

Per questi motivi, l'applicazione della strategia DOT in questo ambito appare più che auspicabile, avendo sempre presente il diritto del paziente detenuto alla pari opportunità diagnostica e

terapeutica rispetto a quello libero. Quindi, ogni test diagnostico ed ogni terapia dovranno essere liberamente accettati dal singolo e, una volta avvenuto questo, la diretta osservazione di ogni assunzione non dovrà rappresentare una coercizione ma un momento educativo sanitario specifico, finalizzato alla corretta assunzione delle terapie anche una volta riacquisita la libertà.

Anche se nell'ordinamento penitenziario italiano è da alcuni anni prevista la possibilità, offrendo ogni garanzia di Legge ai detenuti, di utilizzare in tale ambito farmaci sperimentali, non risultano fino ad oggi avviati studi specifici di tale tipologia; questa normativa, peraltro, garantisce la possibilità di introdurre ed utilizzare nei singoli istituti, farmaci antiretrovirali non ancora commercializzati disponibili nei centri specialistici esterni all'interno di programmi di "expanded access". Tale opportunità appare fondamentale sia per i pazienti che vengono arrestati durante una terapia basata sull'utilizzo di tali farmaci, garantendogli in tal modo la possibilità della prosecuzione in carcere, sia per i pazienti già detenuti che risultassero plurifalliti e multiresistenti alle diverse classi di farmaci antiretrovirali.

LA DONNA

Le possibili peculiarità relative alle donne in terapia antiretrovirale riguardano: a) l'accesso alla terapia; b) la possibile differenza nei marcatori surrogati e quindi la eventuale differenziazione del momento di inizio della terapia; c) le tossicità legate ai farmaci; d) la possibile minor aderenza alla terapia; e) la prognosi clinica della HAART nelle donne ed infine f) la terapia antiretrovirale in gravidanza.

a). L'accesso alla terapia HAART si è dimostrato essere minore nelle donne rispetto agli uomini anche in Italia e in nazioni in cui vi è gratuità delle cure (Mocroft A, 2000).

b) Le donne, rispetto agli uomini, hanno una carica di HIV circolante di 0,2 log₁₀/mL minore a parità di livello di immunodepressione. Questo dato è stato confermato da numerosi studi, ma non sembra condizionare la prognosi della terapia. Non è noto se ciò possa dipendere dall'assetto ormonale femminile (Rezza G, 2000; Sterling TR, 2001).

c) In numerosi studi è stato dimostrato che gli effetti collaterali dei farmaci sono più frequenti nelle donne rispetto agli uomini. Le donne di conseguenza hanno una maggior probabilità di sospendere uno o più farmaci del regime HAART o di interrompere tutto il regime, rispetto agli uomini. Il dato non sembra essere correlato ad una diversa massa corporea. Inoltre, le donne sono più frequentemente soggette a sindrome da redistribuzione del grasso corporeo, specie ad accumulo centrale (d'Arminio Monforte A, 2000; Galli M, 2002).

d) E' tuttora controverso se le donne siano meno aderenti degli uomini alle terapie antiretrovirali. Indubbiamente l'accudimento della prole da un lato, e la maggior frequenza di effetti collaterali della terapia dall'altro, condizionano l'aderenza alla terapia stessa (Hellinger FJ, 1993; Ammassari A, 2001).

e) Diversi sono gli studi che hanno cercato di valutare se la prognosi clinica dell'infezione da HIV sia peggiore nelle donne, date tutte le premesse su esposte. Sicuramente una volta iniziata la terapia potente non sembra esservi differenza nella prognosi tra maschi e femmine (Mocroft A, 2000; Moore AL, 2002; Junghans C, 1999). Alcuni Autori però hanno evidenziato che le donne sono più frequentemente soggette a sindromi depressive; queste, a loro volta, sono state associate ad una più rapida progressione dell'infezione (Ickovics JR, 2001).

Più difficile è la valutazione della prognosi dall'inizio dell'infezione: le coorti di sieroconvertiti non sembrano mostrare una diversa prognosi in relazione al sesso; si deve però considerare che la numerosità di tali coorti potrebbe non essere sufficiente per evidenziare tale evenienza (Rezza G, 2000).

f) riguardo la terapia antiretrovirale da assumersi in gravidanza si rimanda al capitolo specifico.

LA GRAVIDANZA ED IL NEONATO

L'impiego della terapia antiretrovirale nelle donne HIV+ in gravidanza si basa sul convincimento di non sospendere o dilazionare una efficace terapia, a meno che non sussistano fondati motivi di effetti negativi sulla madre, il feto o il neonato. Gli obiettivi della terapia antiretrovirale in gravidanza sono quindi del tutto identici a quelli sussistenti per gli adulti o gli adolescenti, con in più l'obiettivo primario di prevenire la trasmissione materno-fetale di HIV (Minkoff H. et al. 1997).

Quando si programma una terapia antiretrovirale in gravidanza bisogna tener conto dei seguenti aspetti:

1. possibili cambiamenti di dosaggio relativi ai farmaci in relazione alla gravidanza;
2. possibili effetti dei farmaci nella donna gravida;
3. effetti dei farmaci sul feto e il neonato (a breve e lungo termine) comprensivi di effetti teratogenici, carcinogenetici e mutagenetici.
4. farmacocinetica e tossicità dei farmaci dopo l'avvenuto passaggio della barriera placentare.

Accettato il concetto che lo stato di gravidanza non preclude l'accesso alle terapie antiretrovirali, bisogna, nella scelta del trattamento, al fine di garantire il massimo della sicurezza sia alla madre che al feto, tener conto, per la madre, dei seguenti parametri:

1. grado di immunodeficienza espresso come livello dei linfociti CD4+ circolanti;
2. rischio di progressione di malattia indicata come livello di viremia HIV-RNA;
3. antecedente o attuale terapia antiretrovirale;
4. età gestazionale.

Nella scelta della terapia antiretrovirale bisogna ben tener presente che la terapia viene raccomandata a tutte le donne in gravidanza, indipendentemente dalla situazione viro-immunologica e clinica al fine di prevenire la trasmissione materno-fetale di HIV. Del resto, la riduzione del livello di HIV-RNA al di sotto di 1000 copie/mL e l'uso di terapia antiretrovirale si sono dimostrati in grado di ridurre la trasmissione perinatale di HIV (Mofensen L.M. et al 1999; Garcia P.M. et al. 1999; Ioannidis J.P.A. et al. 2001).

Più nel dettaglio si possono considerare quattro potenziali evenienze in corso di gravidanza:

1. **Gravida HIV+ che non ha mai ricevuto alcuna terapia antiretrovirale.** In questo caso si devono inizialmente acquisire tutte le informazioni relative alla situazione viro-immunologica e clinica della madre [IN PIU]. Le raccomandazioni per l'inizio e la scelta della terapia antiretrovirale (con le cautele relative all'eventuale tossicità dei farmaci) [IN PIU] sono le stesse che per le persone non in stato di gravidanza. Il regime di trattamento in tre parti con ZDV iniziato dopo il primo trimestre dovrà essere consigliato a tutte le donne gravide HIV+ indipendentemente dal livello antecedente di HIV-RNA. L'associazione di altri farmaci antiretrovirali, in aggiunta alla ZDV, viene raccomandata per quelle gravide che abbiano una condizione clinica e viro-immunologica che richieda il trattamento ovvero (anche se non rientrano in questa condizione) presentino una viremia HIV-RNA superiore a 1000 copie/mL. Per le donne che sono nel primo trimestre di gravidanza si può anche pensare di dilazionare l'inizio della terapia alla 10°-12° settimana di gestazione ciò per ridurre il potenziale rischio tossico e teratogeno della terapia antiretrovirale. L'uso di tests di resistenza genotipici/fenotipici prima dell'inizio della terapia è consigliato.
2. **Gravida HIV+ in terapia antiretrovirale in corso della gravidanza.** Le donne nelle quali lo stato di gravidanza è identificato dopo il primo trimestre dovrebbero proseguire la terapia, con l'avvertenza di includere ZDV nel cocktail terapeutico dopo il primo trimestre di gravidanza (sempre ovviamente che ciò sia possibile). Nel caso lo stato di gravidanza venga accertato nel primo trimestre di gravidanza, si può considerare la sospensione della terapia o la sua prosecuzione in una logica di bilanciamento dei benefici della terapia e dei potenziali rischi della stessa. Ovviamente per ridurre il rischio delle resistenze bisogna sospendere simultaneamente tutta la terapia per poi successivamente riprenderla tutta

contemporaneamente. Sia la somministrazione intrapartum di ZDV, che la somministrazione al neonato sono entrambe raccomandate indipendentemente dal regime terapeutico eseguito prima del parto. L'uso di tests di resistenza ai farmaci è consigliato per ottimizzare la terapia antiretrovirale.

3. **Gravida HIV+ in travaglio che non ha effettuato alcuna terapia prima.** Si possono in questa evenienza considerare diverse possibilità:
 - a) somministrazione endovenosa intrapartum di ZDV seguita dalla somministrazione di ZDV al neonato per 6 settimane;
 - b) ZDV e 3TC alla madre per via orale, al momento del parto, somministrati entrambi per un'ulteriore settimana al neonato;
 - c) dose singola di nevirapina all'inizio del travaglio seguita da una dose singola di nevirapina al neonato a 48 ore di vita;
 - d) regime a due dosi di nevirapina combinato con ZDV endovena intrapartum e ZDV orale al neonato per 6 settimane.

Una volta espletato il parto la madre dovrà essere sottoposta a controllo viro-immunologico e clinico per valutare l'opportunità di un eventuale inizio di terapia antiretrovirale.

4. **Neonato da madre che non ha ricevuto alcuna terapia né in gravidanza né intrapartum.** In questo caso si potrà considerare per il neonato la terapia antiretrovirale con ZDV, da iniziarsi al più presto possibile, preferibilmente entro 6-12 ore dal momento del parto, da proseguire per 6 settimane. In considerazione della possibilità che la madre risulti infettata da un ceppo virale resistente a ZDV, da alcuni si è anche ipotizzato, pur senza che vi siano sicure evidenze al riguardo, l'impiego di ZDV in combinazione ad altri farmaci-antiretrovirali. Anche in questo caso la terapia antiretrovirale andrà offerta alla madre se indicato per la sua situazione clinica e viro-immunologica.

Per quanto riguarda l'impiego dei farmaci in gravidanza, al momento non esistono dati sicuri che supportino o escludano un possibile rischio di teratogenicità se somministrati durante il primo trimestre di gravidanza. Al momento, i regimi terapeutici comprensivi di Efavirenz non dovrebbe essere impiegato in gravidanza in forza dei risultati degli studi sperimentali negli animali che hanno indicato effetti di tipo teratogenico. E' stato anche segnalato, dopo una esposizione a efavirenz in epoca gestazionale precoce, l'insorgenza di un caso di mielomeningocele (Fundarò C. et al 2002). L'associazione di ddI e d4T non dovrebbe essere impiegata in corso di gravidanza a seguito dei casi di morte della madre per acidosi lattica per prolungato impiego di regimi terapeutici comprendenti questi due analoghi nucleosidici (FDA report, 2001). Inoltre, per l'alto tasso di propilen glicol nella formulazione orale di amprenavir, questa non dovrebbe essere impiegata in gravidanza.

Le donne in gravidanza in terapia con inibitori delle proteasi, stante il maggior rischio di complicanze quali diabete mellito, chetoacidosi diabetica in chi assume tali terapie (FDA report, 1997; Dube M.P. et al 1998), e il maggior rischio di iperglicemia in gravidanza, dovrebbero essere consapevolmente informate di tale possibilità e conseguentemente sottoposte ad attento esame per svelare questa eventuale complicanza.

INFANZIA E ADOLESCENZA

Non tutti i bambini con infezione da HIV richiedono un inizio precoce (nei primi mesi di vita, non appena la diagnosi di infezione è stata fatta) della terapia antiretrovirale. Diversi studi di coorte hanno evidenziato che il 40-50% dei bambini con infezione perinatale sopravvive fino a 9-10 anni senza terapia antiretrovirale e che alcuni di essi non richiedono terapia fino all'adolescenza o all'età adulta (French Perinatal Study and ECS, 1997).

Gli aspetti particolari dell'infezione pediatrica influenzano direttamente l'efficacia dell'ART. La risposta immunitaria nei bambini è sostenuta soprattutto dalla produzione di linfociti CD4 da parte del timo e ciò può essere considerato un fattore in grado di garantire una migliore funzionalità dei CD4. Tuttavia l'efficacia virologica della terapia sembra essere più lenta nei bambini rispetto agli adulti, essendo necessario più tempo per bloccare la replicazione del virus, che, soprattutto nei primi mesi di vita, è presente a livelli molto più alti che nell'adulto.

In Europa, nei bambini la terapia di combinazione con due farmaci è stata introdotta verso la metà degli anni '90 per poi essere nella maggior parte dei casi sostituita con la triplice terapia contenente gli inibitori delle proteasi (PI) o gli inibitori non nucleosidici della transcriptasi inversa (NNRTI) (Bernardi, 2000). La scarsa disponibilità di formulazioni farmacologiche adatte all'età pediatrica e i pochi dati di farmacocinetica nei bambini hanno contribuito a rendere particolarmente complessa la somministrazione degli antiretrovirali in età pediatrica con problematiche diverse dall'infanzia fino all'adolescenza. Inoltre le difficoltà nell'ottenere un'aderenza ottimale a lungo termine all'ART rappresentano un importante ostacolo al raggiungimento di una buona risposta immunologica e virologica (Watson, 1999). Poiché l'aderenza alla terapia nel bambino è un aspetto complesso associato ad elementi diversi (tollerabilità, coinvolgimento dei genitori, tipo di farmaci), è chiaro come la scelta del momento migliore in cui iniziare la terapia e delle combinazioni da utilizzare debba tenere in considerazione non solamente gli elementi clinici e laboratoristici, ma anche gli aspetti sociali e ambientali (B-III).

La maggior parte dei bambini in Europa e nel Nord America sono ART-experienced ed hanno sviluppato un fallimento virologico, ma senza progressione immunologica o clinica. Ci sono pochi dati su quando cambiare la terapia, su quali successivi regimi siano più efficaci, sul ruolo del test di resistenza (*cfr.* appendice)

Quando iniziare la terapia

Non ci sono trials clinici randomizzati sui bambini che affrontino il problema di quando iniziare la terapia antiretrovirale di combinazione ed attualmente le raccomandazioni possono essere fatte solamente basandosi sui dati relativi al valore predittivo dei markers di progressione in assenza di terapia. Le limitate esperienze di trattamento con 3 o 4 farmaci iniziati nel primo mese di vita danno risultati contrastanti e meno del 50% dei bambini riesce a raggiungere una carica virale inferiore alle 50 copie pur essendo la terapia ben tollerata. Nella tabella successiva sono riportate le indicazioni su quando iniziare la terapia in età pediatrica (A-I). Le uniche evidenze si riferiscono ai pazienti sintomatici o con grave compromissione immunitaria.

Lattanti	BAMBINI > 12 MESI
1) Iniziare sempre l'ART se è presente una delle seguenti condizioni: - Stadio clinico C - CD4 <20% - Rapida caduta dei CD4 (indipendentemente dal valore) e/o VL persistentemente >10 ⁶ copie/ml 2) Considerare l'ART anche in altri bambini indipendentemente dallo stadio clinico ed immunologico	1) Iniziare sempre l'ART se: Stadio clinico C o CD4<15% 2) Considerare l'ART se: Stadio clinico B* o CD4 <20% o VL >5 log *Alcuni autori raccomandano di iniziare se Stadio clinico B, ma non c'è consensus 3) Differire l'inizio dell'ART se Stadio clinico N o A o CD4 >20% o Basso VL <5 Log

Con che cosa iniziare l'ART

La scelta della combinazione terapeutica da utilizzare nei bambini dipende dall'età del paziente, dalla disponibilità di farmaci adatti e di informazioni relative ai dosaggi per quella determinata fascia di età. Inoltre la decisione su che farmaci utilizzare dipende anche dall'atteggiamento dei genitori verso la terapia e dalla possibilità di garantire un'aderenza ottimale. Ci sono pochi trials randomizzati sull'ART in età pediatrica che paragonano differenti regimi terapeutici. Lo studio Penta 5 suggerisce che la combinazione Abacavir+3TC associata al NFV è ben tollerata ed efficace (B-I), tuttavia l'utilizzo di combinazioni contenenti NNRTI o PI-boosted sembra essere consigliato in bambini in cui dosaggi complessi sono difficili. Nella tabella successiva sono riportate le indicazioni relative alle combinazioni terapeutiche consigliate con cui iniziare l'ART.

Prima scelta	Seconda scelta
2 NRTI ¹ +1 PI ² o 2 NRTI+ 1 NNRTI ³	2 NRTI+ABC ¹ Combinazioni di NRTI : ZDV+ddI, ZDV+3TC, ddI+d4T, d4T+3TC, ZDV+ABC, 3TC+ABC; ² PI: NFV o RTV o Lopinavir/RTV ³ NNRTI: NVP o EFV (se età>4 anni)

Sebbene l'outcome clinico conseguente all'introduzione dell'ART nei bambini sia eccellente, con un significativo miglioramento dei markers di progressione della malattia (carica virale, linfociti CD4) ed una drammatica riduzione della mortalità riportata in varie coorti, tuttavia, recentemente, sono state riconosciute delle complicanze legate all'uso dell'ART. Le complicanze metaboliche descritte negli adulti (acidosi lattica, lipodistrofia, alterazioni del metabolismo del glucosio, osteopenia) sono state descritte anche nei bambini (Jaquet, 2000). Un recente importante studio collaborativo italiano ed europeo indica come circa il 30% dei bambini studiati presenti alterazioni metaboliche (Viganò, 2003). Il sesso femminile, l'AIDS conclamato e l'uso di tre farmaci antiretrovirali sono risultati essere significativamente associati alla lipodistrofia. Sono inoltre necessari dati sul ruolo dell'immunoterapia (IL-2), sul therapeutic drug monitoring (TDM), sulle interruzioni strutturate della terapia (STI) e sui regimi ART semplificati nei bambini ed adolescenti.

Appendice

Linee guida pediatriche :<http://www.ctu.mrc.ac.uk/penta/guidelines.htm>; <http://www.hivatis.org>

LA TERAPIA NEI PAESI IN VIA DI SVILUPPO (PVS)

La Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS-WHO) stima che oltre il 95% dei 42 milioni di persone sieropositive in vita al dicembre 2002 vivano in Paesi in via di sviluppo. In particolare, il continente africano, con circa 30 milioni di persone sieropositive, sopporta il carico maggiore in termini di morbilità e mortalità, con tassi di sieroprevalenza media nella popolazione adulta generale che sfiorano il 9% su tutto il territorio africano, ma con punte sino al 35% in alcuni Paesi dell'Africa centro-meridionale (WHO, 2002a, UNAIDS; 2002).

A fronte di ciò, la accessibilità ai farmaci antiretrovirali dei pazienti HIV sieropositivi del Sud del mondo che rispondono ai requisiti che nei Paesi Industrializzati stabiliscono con certezza l'indicazione alla terapia antiretrovirale ad elevata efficacia (HAART) è estremamente erratica, variando dall'1% in Africa al 53% nei Paesi caraibici, per una media ponderata globale del 5%. Se dunque si stima che oltre 6 milioni di pazienti richiedano l'inizio urgente della HAART, in realtà solo meno di 250.000 ne hanno effettivamente accesso nei Paesi in via di sviluppo, di cui il 50% risiedono nel solo Brasile, Paese peraltro classificato "ad economia di transizione" (WHO, 2002b)

La risposta della comunità internazionale. Gli imperativi etici

Di fronte ad una tale sperequazione tra bisogno e offerta di cura, sempre più crescente negli ultimi anni, si sono moltiplicate le pressioni della comunità scientifica internazionale, che hanno avuto i loro momenti cruciali nel corso delle Conferenze Mondiali sull'AIDS del 2000 a Durban e del 2002 a Barcellona e sulla istituzione del Fondo Globale per la Lotta all'AIDS, alla Tuberculosis ed alla Malaria. Gli ostacoli economici, logistici e legati alla scarsità di risorse umane ed alla possibile emergenza di resistenze virali che per lungo tempo sono stato considerati insormontabili per la introduzione della terapia antiretrovirale nei Paesi in via di sviluppo sono dunque oggi oggetto di rivalutazione nell'ambito di un accesso sempre più allargato dei farmaci antiretrovirali che vede oggi l'O.M.S. impegnata nella ambiziosa iniziativa 3 per 5 (3 milioni di pazienti in terapia per l'anno 2005!). Anche il timore di una difficoltà a garantire la aderenza nelle aree a risorse limitate non è stata confermata dalle esperienze condotte (Diop, 2003)

Criteri generali di inizio della terapia nei Paesi in via di sviluppo

La valutazione della opportunità di inizio della terapia antiretrovirale deve tenere conto dell'equilibrio tra disponibilità di risorse farmacologiche e diagnostiche e la evidenza clinica di beneficio.

In accordo con la Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO, 2002), ed in attesa che la implementazione su larga scala dei programmi fornisca ulteriori indicazioni operative, le seguenti considerazioni sono oggi condivise dalla comunità scientifica internazionale limitatamente al trattamento della infezione da HIV negli adulti

1. Situazioni dove esiste la possibilità di determinazione della conta dei linfociti CD4+
 - * Stadio clinico OMS IV oppure conta linfocitaria CD4+ inferiore a 200/ μ l
2. Situazioni dove non esiste la possibilità di determinazione della conta dei linfociti CD4+
 - * Stadio clinico OMS IV oppure stadio clinico OMS II e III con conta linfocitaria assoluta inferiore a 1200/ μ l

Criteri generali per la scelta del regime di inizio della terapia nei Paesi in via di sviluppo

In considerazione della difficoltà di monitoraggio della efficacia e della tossicità della terapia, oltre che della difficoltà di accesso frequente al Centro dispensatore nei Paesi in via di sviluppo, esiste la chiara necessità di selezionare regimi che:

- offrano una adeguata efficacia nel contesto epidemiologico di riferimento
- abbiano effetti collaterali limitati
- consentano la riduzione del numero delle compresse giornaliere

Allo stato attuale, in attesa di dati di sorveglianza sentinella del fenomeno delle resistenze, le evidenze sperimentali suggeriscono i seguenti regimi di prima e di seconda linea, da selezionare sulla base del contesto epidemiologico di riferimento (alimentazione, prevalenza di epatopatie virali, ceppi circolanti)

Regimi di prima linea	Regimi di seconda linea in caso di fallimento	Regime alternativo di seconda linea
ZVD/3TC/EFV o ZVD/3TC/NVP	d4T/ddI + (IDV/r o LPV/r o SQV/r)	ABC/ddI + (IDV/r o LPV/r o SQV/r)
ZVD/3TC/ABC	NNRTI + LPV/r con o senza d4T o ddI	d4T/ddI + (IDV/r o LPV/r o SQV/r)
ZVD/3TC + (IDV/r o LPV/r o SQV/r o NFV)	d4T/ddI + NNRTI	ABC/ddI + NNRTI

Il monitoraggio dell' efficacia e della tollerabilità

La valutazione della efficacia della terapia è probabilmente oggi l'aspetto più rilevante e controverso nel dibattito internazionale circa la opportunità della introduzione della HAART nei Paesi in via di sviluppo, sia per gli elevati costi ad esso connessi (addirittura più elevati della fornitura dei farmaci stessi nel caso vengano utilizzati le metodologie in uso nei Paesi industrializzati!) sia per la carenza della piattaforma tecnologica necessaria per eseguirli. Se esiste un consenso generale circa la non opportunità di misurare la carica virale (WHO, 2002b), esiste una ampia area di ricerca finalizzata alla identificazione di tecniche semplificate di monitoraggio della funzione immune (tecniche semplificate per la conta CD4? conta linfocitaria periferica? valutazione clinica esclusiva?) (Hosseinipour et al., 2002) e della replicazione virale (antigenemia?). Sicuramente rilevante è inoltre il problema connesso alla rilevazione dei potenziali effetti tossici iatrogeni in aree, dove, è sicuramente precaria l'accessibilità e la piattaforma tecnica per la realizzazione degli esami di laboratorio necessari per il monitoraggio della tossicità della terapia (Kent et al., 2003).

La Directly Observed Therapy (DOT)

Una delle strategie più promettenti per la introduzione della HAART, finalizzata ad ottimizzare la aderenza alla terapia ed a minimizzarne gli effetti tossici è la DOT (*Directly Observed Therapy*), mutuata dalla esperienza della terapia antimicobatterica (anti-tubercolare ed anti-leprosa). Tuttavia, sono stati di recente sollevati dubbi circa la reale efficacia di tale strategia nell'ottenere una maggiore riduzione della carica virale nei pazienti sieropositivi nei Paesi in via di sviluppo (Liechty e Bangsberg, 2003)

La formazione del personale umano

Nell'ambito della strategia di accesso allargato dei farmaci antiretrovirali nei Paesi in via di sviluppo, essenziale è il poter assicurare una adeguata formazione al personale sanitario locale. Ogni programma finalizzato all'accesso allargato della terapia antiretrovirale nei Paesi in via di sviluppo deve prevedere una forte componente formativa nell'ambito ed in armonia con le linee guida nazionali (WHO)

Bibliografia del capitolo “Problematiche cliniche specifiche”

Aberg J.A., Yijko D.M., Jacobson M.A. Eradication of AIDS-related disseminated *Mycobacterium avium complex* infection after 12 months of antimycobacterial therapy combined with highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 1998;178:1446-9.

Aberg J.A., Williams P.L., Liu T., Lederman H.M., Hafner R., Torriani F.J., Lennox J.L., Dube M.P., MacGregor R.R., Currier J.S. A study of discontinuing maintenance therapy in human immunodeficiency virus-infected subjects with disseminated *Mycobacterium avium complex*: AIDS Clinical Trial Group 393 Study Team. *J Infect Dis*. 2003 ;187 :1046-52.

Aberg J.A., Price R.W., Heeren D.M. et al. A pilot study of the discontinuation of antifungal therapy for disseminated cryptococcal disease in patients with acquired immunodeficiency syndrome, following immunologic response to antiretroviral therapy. *J Infect Dis*. 2002 ;185:1179-82.

Acosta EP. Pharmacokinetic enhancement of protease inhibitors. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 29 (Suppl 1): S11-S18

Atzori C., Angeli E., Mainini A., et al. In vitro activity of human immunodeficiency virus protease inhibitors against *Pneumocystis carinii*. *J. Infect. Dis* 2000; 181: 1629-34.

Beauverie P, Taburet AM, Dessalles MC, et al. Therapeutic drug monitoring of methadone in HIV-infected patients receiving protease inhibitors. *AIDS* 1998; 12: 2510-11

Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE, et al. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious diseases Society of America: treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 603-62

Bonacini M, Puoti M. Hepatitis C in patients with HIV infection. *Arch Intern Med* 2000; 160: 3365-73.

Burman WJ, Jones BE. Treatment of HIV-related tuberculosis in the era of effective antiretroviral therapy. *Am J Resp Crit Care Med* 2001;164:7-12

Cassone A., Tacconelli E., De Bernardis F., et al. Antiretroviral therapy with protease inhibitors has an early, immune reconstitution independent beneficial effect on *Candida* virulence and oral candidiasis in human immunodeficiency virus-infected subjects. *J Infect Dis*. 2002; 185:188-95

Centers for Disease Control and Prevention. Updated U.S. Public Health Service Guidelines for the Management of Occupational Exposures to HBV, HCV, and HIV and Recommendations for Postexposure Prophylaxis. *MMWR Report*, 2001;50(RR-11):1-52.

Chesney M.A., Farmer P., Leandre F., Malow R., Starace F. “Human immunodeficiency virus and acquired immunodeficiency syndrome”, in WHO, “Adherence to long-term therapies. Evidence for action, WHO, Geneva, 2003.

Currier J.S., Williams P.L., Koletar S.L., et al. Discontinuation of mycobacterium avium complex prophylaxis in patients with antiretroviral therapy-induced increases in CD4+ cell count. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. AIDS Clinical Trial Group 362 Study Team. *Ann Intern Med* 2000; 133:493-503.

de Maat MR, Ekhardt GC, Huitema ADR, et al. Drug interactions between antiretroviral drugs and comedicated agents. *Clin Pharmacokinet* 2003; 42: 223-82

Dean GL, Edwards SG, Ives NJ, et al. Treatment of tuberculosis in HIV-infected persons in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2002; 16: 75-83

Dworkin M., Hanson D., Jones J., Kaplan J., and Adult/Adolescent Spectrum of HIV Diseases Project (ASD). Risk for preventable opportunistic infections in persons with AIDS after antiretroviral therapy increases CD4+ T-lymphocyte counts above prophylaxis thresholds. *J Infect Dis* 2000; 182:611-5.

El-Sadr W.M., Burman W.J., Grant L.B., et al. Discontinuation of prophylaxis for mycobacterium avium complex disease in HIV-infected patients who have a response to antiretroviral therapy. *NEJM* 2000;342:1085-92.

Fichtenbaum C, Gerber J, Rosenkranz S, et al. Pharmacokinetic interactions between protease inhibitors and statins in HIV seronegative volunteers: ACTG Study A5047. *AIDS* 2002; 16: 569-77.

Finch CK, Chrisman CR, Baciewicz AM, Self TH. Rifampin and rifabutin drug interactions: an update. *Arch Intern Med* 2002; 162: 985-92

Furrer H., Oparavil M., Bernasconi E., et al. Stopping primary prophylaxis in HIV-1 infected patients at high risk of toxoplasma encephalitis. *Lancet* 2000;335:2217-8.

Furrer H., Rossi M., Talenti A., et al. Discontinuing or withholding primary prophylaxis against Mycobacterium avium in patients on successful antiretroviral combination therapy. *AIDS* 2000;14:1409-1412.

Ippolito G, Puro V, Heptonstall J, Jagger J, De Carli G, and Petrosillo N. Occupational Human Immunodeficiency Virus Infection in Health Care Workers: Worldwide Cases Through September 1997. *Clin Infect Dis* 1999;28:365-83.

Kearney BP, Isaacson E, Sayre J, et al. Didanosine and tenofovir drug-drug interaction: assessment of didanosine dose reduction. 10th Conference on retroviruses and Opportunistic Infections. Feb 10-14, 2003. Boston, MA, abstract 533

Jenny-Avital ER, Abadi M. Immune reconstitution cryptococcosis after initiation of successful highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2002;35 : 128-33.

Jouan M., Saves H., Tubiana R. et al. Discontinuation of maintenance therapy for cytomegalovirus retinitis in HIV infected patients receiving highly active antiretroviral therapy. Restimop Study Team *AIDS* 2001;15:23-31.

Little RF, Pittaluga S, Grant N, et al. Highly effective treatment of acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma with dose-adjusted EPOCH: impact of antiretroviral therapy suspension and tumor biology. *Blood* 2003; 101, 4653-59.

Lyketsos CG, Fishman M, Hutton H. et al. The effectiveness of psychiatric treatment for HIV-infected patients. *Psychosomatics* 1997;38:423-432.

Lopez J.C., Miro J.M., Pena J.M., et al. A randomized trial of the discontinuation of primary and secondary prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia after HAART in patients with HIV infection. *N. Engl J Med* 2001;344(3): 159-167.

Matarrese P., Gambardella L., Cassone A., et al. Mitochondrial membrane hyperpolarization hijacks activated T lymphocyte toward the apoptotic-prone phenotype: homeostatic mechanisms of HIV protease inhibitors. *J Immunol*. 2003 Jun 15;170(12):6006-15.

Ministero della Salute – Commissione Nazionale AIDS. Raccomandazioni per la chemiopprofilassi con antiretrovirali dopo esposizione occupazionale ad HIV e indicazioni di utilizzo nei casi di esposizione non occupazionale. Roma, 25 maggio 2002

Mussini C., Pezzotti P., Govoni A. et al. Discontinuation of primary prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia and toxoplasmic encephalitis in human immunodeficiency virus type I-infected patients: the changes in opportunistic prophylaxis study. *J Infect Dis* 2000;181:1635-42.

Narita M, Ashkin D, Hollander E, Pitchenik A. Paradoxical worsening of tuberculosis following antiretroviral therapy in patients with AIDS. *Am J Resp Crit Care Med* 1998;158:157-161

Nasti G, Errante D, Talamini R, et al. Vinorelbine is an effective and safe drug for AIDS-related Kaposi's sarcoma: results of a phase II study. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1550-57

Lafeuillade A, Hittinger G, Chadapaud S. Increased mitochondrial toxicity with ribavirin in HIV/HCV coinfection. *Lancet*. 2001; 357:280-1

National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. Management of Hepatitis C 2002. *Hepatology* 2002;36: S1-29.

Perez Olmeda , Nunez, Romero Pegylated Interferon a2b plus Ribavirin as therapy for chronic hepatitis C in HIV-infected patients. *AIDS* 2003; 17: 1023-28.

Perronne C, Carrat F, Banisadr F, et al. ARNS HC02-RIBAVIC: a randomized controlled trial of pegylated interferon 2b plus ribavirin vs. interferon a2b plus ribavirin as primary treatment of chronic hepatitis C in HIV coinfecting patients. *Hepatology* 2002; 36:283A

Pinzani V, Faucherre V, Peyriere H, et al. Methadone withdrawal symptoms with nevirapine and efavirenz. *Ann Pharmacoter* 2000; 34: 405-7

Piscitelli SC, Gallicano KD. Interactions among drugs for HIV and opportunistic infections. *N Engl J Med* 2001; 344: 984-96

Puoti M, Sulkowski M, Mauss S et al. Care of patients with hepatitis C and HIV co-infection: Updated recommendations from the HIV-HCV International Panel. *AIDS* in press
EASL international consensus conference on hepatitis B. Consensus statement. *J Hepatol* 2003; 38: 533-40.

Puoti M, Spinetti A, Ghezzi A et al. Mortality for liver disease in patients with HIV infection: a cohort study. *JAIDS* 2000; 404-11.

Puoti M, Torti C, Riopamonti D et al. Severe Hepatotoxicity during combination antiretroviral treatment: incidence, liver histology and outcome. *JAIDS* 2003; 32: 259-67.

Puro V, et al. Drug-induced aminotransferase alterations during antiretroviral HIV post-exposure prophylaxis. *AIDS*. 2003;17:1988-90.

Puro V, Thomas T. Towards a standard HIV post exposure prophylaxis for healthcare workers in Europe. *Eurosurveillance Weekly*: 2002; 6:1-3. (consultabile su <http://www.eurosurveillance.org>)

Puro V, et al. Proposta di raccomandazioni per la chemiopprofilassi con antiretrovirali dopo esposizione occupazionale ad HIV e di indicazioni di utilizzo nei casi di esposizione non occupazionale. *Giornale Italiano delle Infezioni Ospedaliere* 2002; 9: 19-40.

Registro Italiano delle Profilassi Post-Esposizione ad HIV. Selezione scientifica, 1990-2002. Rapporto interno, INMI L. Spallanzani, Roma 2003

Tseng AL, Foisy MM. Significant interactions with new antiretrovirals and psychotropic drugs. *Ann Pharmacoter* 1999; 33: 461-73

Zhang Y, Benet LZ. The gut as a barrier to drug metabolism: combined role of cytochrome P450 3° and P-glycoprotein. *Clin Pharmacokinet* 2001; 40: 159-68

Rosenthal E, Poireé M, Pradier C et al. Mortality due to Hepatitis C related liver disease in HIV-infected patients in France (Mortavic 2001 study) *AIDS* 2003; 17: 1803-09.
Associazione Italiana Studio Fegato. www.webaisf.it

Safdar A, Rubocki RJ, Horvath JA, Narayan KK, Waldron RL. Fatal immune restoration disease in human immunodeficiency virus type 1-infected patients with progressive multifocal leukoencephalopathy: impact of antiretroviral therapy-associated immune reconstitution. *Clin Infect Dis*. 2002;35:1250-7.

Salmon-Cerm D., Mazon M.C., Caput S., et al. Plasma cytomegalovirus DNA, PP65 antigenaemia and a low CD4 cell count remain risk factors for cytomegalovirus disease in patients receiving highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2000;14:1042-1049.

Sgadari C., Monini P., Barillari G., et al. Use of HIV protease inhibitors to block Kaposi's sarcoma and tumour growth. *Lancet Oncol*. 2003 Sep;4(9):537-47.

Shelburne SA 3rd, Hamill RJ. The immune reconstitution inflammatory syndrome. *AIDS Rev.* 2003;5:67-79.

Spina M, Sparano JA, Jaeger U, et al. Rituximab and chemotherapy is highly effective in patients with CD20-positive non-Hodgkin's lymphoma and HIV infection. *AIDS* 2003; 17: 137-38.

Soriano V., Dona C., Rodriguez-Rosado, et al. Discontinuation of secondary prophylaxis for opportunistic infections in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2000, 14:383-386

Torriani F.J., Freeman W.R., MacDonald J.C., et al. CMV retinitis recurs after stopping treatment in virological and immunological failures of potent antiretroviral therapy. *AIDS* 2000;14:173-80.

Vaccher E, Tirelli U. AIDS e tumori. In: "Medicina Oncologica. Settima edizione". G. Bonadonna, G. Robustelli della Cuna, P. Valagussa (Eds), Masson SpA, 2003. Pp. 1331-1351.

Bibliografia del capitolo “Popolazioni particolari”

Ahuja T, Grady J, Khan S. Changing trends in the survival of dialysis patients with Human Immunodeficiency Virus in the United States. *J Am Soc Nephrol*; 2002; 13: 1889-1893

Ahuja T, Borucky M, Grady J. Highly active antiretroviral therapy improves survival of HIV-infected hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2000;36: 574-580

Aloisi MS, Arici C, Balzano R Italian Cohort Naive antiretroviral Behavioral Epidemiology Study Group Behavioral correlates of adherence to antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002;31 Suppl 3:S145-8.

Alvarez M, et al. Introduction of HIV type 1 non-B subtypes into Eastern Andalusia through immigration. *J Med Virol* 2003; 70: 10 – 13

Apetrei C, et al. Lack of screening test sensitivity during HIV-1 non-subtype B seroconversions. *AIDS* 1996; 10: F57 – F60

Ammassari A, Murri R, Pezzotti P, et al for the AdICONA Study Group. *Self-reported symptoms and medication side effects influence adherence to HAART in persons with HIV infection*. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001; 28:445-449.

Antonucci G, et al. Guidelines of tuberculosis preventive therapy for HIV infected persons: prospective, multicentre study. *Europ Resp J* 2001; 18: 369 - 75

Bonington A, et al. HIV testing study of immigrants with pulmonary tuberculosis. *Scand J Infect Dis* 1997 ;29 : 461 – 3

Arnesten JH, Demas PA, Grant RW et al Impact of active drug use on antiretroviral therapy adherence and viral suppression in HIV-infected drug users. *J Gen Intern Med*. 2002 ;17:377-81.

Babudieri S, Aceti A, D'Offizi GP, Carbonara S, Starnini G. Directly observed therapy to treat HIV infection in prisoners. *JAMA*. 2000; 284:179-80.

Bernardi S, Thorne C, Newell ML, Giaquinto C, Rossi P et al. Variable use of therapeutic interventions for children with human immunodeficiency virus type 1 infection in Europe. *Eur J of Pediatric* 2000 ;159:170-5

Carrieri MP, Vlahov D, Dellamonica P, Gallais H, Lepeu G, Spire B, Obadia Y. Use of buprenorphine in HIV-infected injection drug users: negligible impact on virologic response to HAART. The Manif-2000 Study Group. *Drug Alcohol Depend*. 2000;60:51-4.

Clarke S, Keenan E, Ryan M, Barry M, Mulcahy F. Directly observed antiretroviral therapy for injection drug users with HIV infection. *AIDS Read*. 2002 ;12:305-7, 312-6.

Corbett EL, et al. The growing burden of tuberculosis : global trends and interactions with the HIV epidemic. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1009 – 21

d'Arminio Monforte A, Cozzi Lepri A, Rezza G, et al for the I.CO.N.A. Study Group. *Insights into the reasons for discontinuation of the first highly active antiretroviral therapy (HAART) regimen in a cohort of antiretroviral naive patients*. *AIDS* 2000; 14:499-507.

Department of Health and Human Services. Rockville, MD: June 11, 1997.

Dube MP, Sattler Fr. Metabolic complications of antiretroviral therapies. *AIDS Clinical Care*, 1998;10: 41-4.

Descamps D., et al. Naturally occurring decreased susceptibility of HIV-1 subtype G to protease inhibitors. *AIDS* 1998; 12: 1109 - 1111

Diop K., Laniece I., Sow K. et al., Adherence to antiretroviral therapy in Senegal. assesment at the pharmacy level. 2° International IAS Conference, Paris, 13-16 luglio 2003, abs 705

Edwards S., Tenant-Flowers M., Buggy J., Horne P., Easterbrook P., Taylor C. "Issues in the management of prisoners infected with HIV1: the King's College Hospital HIV prison service retrospective cohort study" Br Med J 2001; 322; 398-9.

Eurotob et al. Surveillance of tuberculosis in Europe : report on tuberculosis cases reported in 1997. In Schwoebel V, Antoine D, Veen J, Jean F Eds. Saint-Maurice: EuroTB; 1999: 7 - 95

Escaffre N, Morin M, Bouhnik AD, Fuzibet JG, Gastaut JA, Obadia Y, Moatti JP; MANIF 2000 Study Group. Injecting drug users' adherence to HIV antiretroviral treatments: physicians' beliefs. AIDS Care. 2000 Dec;12(6):723-30.

Fischl M., Castro J., Monroig R., Scerpella E., Thompson L., Rehtine D., Thomas D. "Impact of Directly Observed Therapy on long term outcomes in HIV clinical trials" 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago 4-8 February 2001; abstract 528.

Food and Drug Administration. FDA/Bristol Myers Squibb issues caution for HIV combination therapy with Zerit and Videx in pregnat women. Rockville, MD:U.S: Department of Health and Human Services; Jan 5, 2001.

Food and Drug Adminstration. FDA Public Health Advisory: reports of diabetes and hyperglycemia in patients receiving protease inhibitors for treatment of huma immunodeficiency virus (HIV). Food and Drug Administration, Public Health Service,

Fundarò C., Genovese O., Rendeli C., et al. Myelomeningocele in a child with intrauterine exposure to efavirenz. AIDS, 2002. 16(2):299-300

French Perinatal Study and European Collaborative Study. Morbidity and mortality in European children vertically infected by HIV-1. J of AIDS 1997, 14: 442-450.

Galli M, Cozzi-Lepri A, Ridolfo AL, at al for the LipoICoNa study. *Incidence of adipose tissue alterations in first-line antiretroviral therapy: the LIPOICONA study.* Arch Intern Med 2002; 162; 2621-2628.
Hellinger FJ. *The use of health services by women with HIV infection.* Health Serv Res 1993; 28:543-561

Garcia P.M., Kalish L.A., Pitt J., et al. Maternal levels of plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA and the risk of perinatal transmission. N Engl J Med. 1999, 341:394-402

Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric infection. Live document at www.hivatis.org
Jaquet D, Levine M, Ortega-Rodriguez E et al. Clinical and metabolic presentation of the liphodystrophic syndrome in HIV infected children. AIDS 2000; 14: 2123-2128.

Hosseini pour M.C., Kazembe P.N., Sanne I.M., vand der Horst C.M.. Challenges in delivering antiretroviral treatment in resource poor countries. AIDS, 2002; 16: S177-S187

Ickovics JR, Hamburger ME, Vlahov D, et al. *Mortality, CD4 cell count decline, and depressive symptoms among HIV-seropositive women.* JAMA 2001; 285:1466-147.

Ioannidis J.P.A., Abrams E.J., Ammann A. et al. Perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 by pregnant women with RNA virus loads <1000 copies/mL. J Infect Dis, 2001. 183(4):539-45

Izzedine H, Launy-Vacher V, Baumelou A et al. An appraisal of antiretroviral drugs in hemodialysis. Kidney International, 2001; 60: 821-830

Kirkland LR, Fischl MA, Tashima KT, Paar D, Gensler T, Graham NM, Gao H, Rosenzweig JR, McClernon DR, Pittman G, Hessenthaler SM, Hernandez JE. "Response to lamivudine-zidovudine plus abacavir twice daily in antiretroviral-naive, incarcerated patients with HIV infection taking directly observed treatment" Clin Infect Dis 2002; 34: 511-8.

- Kent D.M., McGrath D., Ioannidis J.P.A., Bennish M.L. Suitable monitoring approaches to antiretroviral therapy in resource-poor settings: setting the research agenda. *Clinical Infectious Diseases*, 2003; 37 (suppl. 1) : S13 - S24
- Liechty C.A., Bansberg D.R. Doubts about DOT: antiretroviral therapy for resource-poor country. *AIDS*, 2003; 17: 1383-1387
- Lillebaek T, et al.: Persistent high incidence of tuberculosis in immigrants in a low-incidence country. *Emerg Infect Dis* 2002; 8: 679 – 84
- Lucas GM, Cheever LW, Chaisson RE, Moore RD. Detrimental effects of continued illicit drug use on the treatment of HIV-1 infection. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2001 ; 27:251-9.
- Marceau G, Sapin V, Jacomet C, Ughetto S, Cormerais L, Regagnon C, Dastugue B, Peigue-Lafeuille H, Beytout J, Laurichesse H. Frequency, risk factors, and outcome of hyperlactatemia in HIV-positive persons: implications for the management of treated patients. *Clin Chem*. 2003 ;49:1154-62.
- Matteelli A, et al. Chlamydia trachomatis genital infection in migrant female sex workers in Italy. *Int J STD & AIDS* 2003; 14: 591 - 595
- Minkoff H., Augenbraun M. Antiretroviral therapy for pregnant women. *Am J Obstet Gynecol*, 1997;176: 478-89.
- McCance-Katz EF, Gourevitch MN, Arnsten J, Sarlo J, Rainey P, Jatlow P. Modified directly observed therapy (MDOT) for injection drug users with HIV disease. *Am J Addict*. 2002;11:271-8.
- Moatti JP, Carrieri MP, Spire B, Gastaut JA, Cassuto JP, Moreau J. Adherence to HAART in French HIV-infected injecting drug users: the contribution of buprenorphine drug maintenance treatment. The Manif 2000 study group. *AIDS*. 2000; 28:151-5.
- Mocroft A, Gill MJ, Davidson W, Phillips AN. Are there gender differences in starting protease inhibitors, HAART, and disease progression despite equal access to care? *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000; 24:475-482.
- Mofensen L.M., Lambert J.S., Stiehm E.R., et al. Risk factors for perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 in women treated with zidovudine. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Study 185 Team. *N. Engl J Med*, 1999, 341:385-93
- Moore AL, Sabin CA, Johnson MA, Phillips AN. *Gender and clinical outcomes after starting highly active antiretroviral treatment: a cohort study*. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 29:197-202
- Junghans C, Ledergerber B, Chan P, et al. *Sex differences in HIV-1 viral load and progression to AIDS*. *Lancet* 1999; 353:589.
- Palepu A, Tyndall M, Yip B, O'Shaughnessy MV, Hogg RS, Montaner JS. Impaired virologic response to highly active antiretroviral therapy associated with ongoing injection drug use. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2003;32:522-6.
- Perez-Molina JA, Fernandez-Gonzalez F, Hernangomez S, Gonzalez C, Miralles P, Lopez-Bernaldo De Quiros JC, Bouza E. "Differential characteristics of HIV-infected penitentiary patients and HIV-infected community patients. *HIV Clin Trials*. 2002; 3: 139-47.
- Pezzotti P, Galai N, Vlahov D, Rezza G, Lyles CM, Astemborski J. Direct comparison of time to AIDS and infectious disease death between HIV seroconverter injection drug users in Italy and the United States: results from the ALIVE and ISS studies. AIDS Link to Intravenous Experiences. Italian Seroconversion Study. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1999;20:275-82.
- Quiros-Roldan E, et al. Evidence of HIV-2 infection in Northern Italy. *Infection* 2001; 29: 362 – 363
- Reynaud-Maurupt C, Carrieri MP, Gastaut JA, Pradier C, Obadia Y, Moatti JP. Impact of drug maintenance treatment on injection practices among French HIV-infected IDUs. The MANIF 2000 Study Group. *AIDS Care*. 2000; 2:461-70.

Rezza G, Cozzi Lepri A, d'Arminio Monforte A, et al for the I.CO.N.A. Study Group. *Plasma viral load concentrations in women and men from different exposure categories and known duration of HIV infection.* J Acquir Immune Defic Syndr 2000; 25:56-62.

Rodriguez R, Mendelson M, O'Hare AM, et al. Determinants of survival among HIV-infected chronic dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 1307-1313

Sharland M, Castelli Gattinara di Zub G, Tomas Ramos J et al on behalf of the Penta Steering Committee. PENTA guidelines for the use of antiretroviral therapy in paediatric HIV-Infection. *HIV Medicine* 2002; 2: 215-226. (<http://www.ctu.mrc.ac.uk/penta/guidelines.htm>)

Singh D. HIV testing should not be used to restrict access to UK, report says. *BMJ* 2003; 327: 124

Spaulding A., Stephenson B., Macalino G., Ruby W., Clarke J.G., Flanigan T.P. "Human Immunodeficiency Virus in Correctional Facilities: A Review" *Clin Infect Dis* 2002; 35; 305-12.

Spizzichino L, et al. HIV infection among foreign transsexual sex workers in Rome: prevalence, behaviour patterns, and seroconversion rates. *Sex Transm Dis* 2001; 28: 405 - 411

Sterling TR, Vlahov D, Astemborski J, Hoover D, Margolick JB, Quinn TC. Initial plasma HIV-1 RNA levels and progression to AIDS in women and men. *N Engl J Med* 2001; 344:720-725

Stone DR, Corcoran C, Wurcel A, McGovern B, Quirk J, Brewer A, Sutton L, D'Aquila RT. "Antiretroviral drug resistance mutations in antiretroviral-naive prisoners" *Clin Infect Dis* 2002; 35: 883-6

Szczzech LA, Kalajian R, Rodriguez R et al. The clinical characteristics and antiretroviral dosing patterns of HIV-infected patients receiving dialysis. *Kidney International*, 2003; 63: 2295-2301

UNAIDS. AIDS epidemic update, December 2002

Vermund S.H., Powderly W.G. on behalf of ISDA and the HIV Medicine Association of ISDA. Developing a Human Immunodeficiency Virus/Acquired Immunodeficiency Syndrome Therapeutic Agenda for Resource-Limited Countries: A Consensus Statement. *Clinical Infectious Diseases*, 2003; 37 (suppl. 1) : S4 - S12

Viganò A, Thorne C. Italian Register on HIV in Children, European Collaborative Study. Fat redistribution and metabolic abnormalities in HIV-infected Children and Adolescent in Europe. Abstracts. 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston. February 10-14, 2003.

Volberding P.A. Opportunities and options for treatment research in resource-constrained settings. *Clinical Infectious Diseases*, 2003; 37 (suppl. 1) : S1- S3

Watson DC, Farley JJ. Efficacy of and adherence to highly active antiretroviral therapy in children infected with human immunodeficiency virus type 1. *Pediatric Infec Dis* 1999; 18: 682-689.

Weiner N, Goodman J, Kimmel P. The HIV-associated renal diseases: current insight into pathogenesis and treatment. *Kidney International*, 2003; 63: 1618-1631

Winston J, Bruggeman L, Ross M et al. Nephropathy and establishment of a renal reservoir of HIV type 1 during primary infection. *N Engl J Med* 2001; 344:1979.

World Health Organization (WHOa). Global situation of the AIDS pandemic. *Weekly Epidemiological Record*, 2002; 49: 417-424

World Health Organization (WHOb). Scaling-up antiretroviral therapy in resource-limited setting. WHO, april 2002