



Ministero della Salute

AGGIORNAMENTO SULLE CONOSCENZE IN TEMA DI
TERAPIA ANTIRETROVIRALE

2° EDIZIONE

Documento elaborato dalla Commissione Nazionale per la lotta contro l'AIDS – Comitato Scientifico di Progetto del Centro Nazionale per la Prevenzione e il controllo delle malattie.

ROMA, DICEMBRE 2005

AGGIORNAMENTO DELLE CONOSCENZE SULLA TERAPIA DELL'INFEZIONE DA HIV

2° edizione

STRUMENTI PER IL MONITORAGGIO DELL'INFEZIONE DA HIV

Viremia HIV

Conta linfocitaria: linfociti T CD3+, CD4+, CD8+ ed altre sottopopolazioni linfocitarie

STRUMENTI PER IL MONITORAGGIO DELLA TERAPIA

Test di resistenza ai farmaci antiretrovirali

Therapeutic Drug Monitoring (TDM)

Test per valutare la *fitness* virale

Aderenza al trattamento

Tecniche per l'implementazione dell'aderenza

QUANDO INIZIARE

Infezione acuta o recente

Infezione sintomatica

Infezione asintomatica

COME INIZIARE

Principali criteri per la scelta della terapia antiretrovirale iniziale

Scelta delle combinazioni di classi

Scelta delle combinazioni di farmaci

I regimi once-daily

QUANDO CAMBIARE

Cambiare in ragione di tossicità

Gestione delle tossicità specifiche

Cambiare in ragione del fallimento virologico

-Il primo fallimento

-I fallimenti successivi (terapia di salvataggio)

-I *blip* viremici

COME CAMBIARE

Cambiare la terapia dopo il primo fallimento

I fallimenti successivi (terapia di salvataggio)

STRATEGIE ALTERNATIVE

L'interruzione del trattamento

La terapia alternante

Induzione e mantenimento

Intensificazione terapeutica

Regimi di *fitness*

Le terapie immunomodulanti

PROBLEMATICHE CLINICHE SPECIFICHE

La profilassi post-esposizione

Gestione delle interazioni farmacologiche

La patologia psichiatrica

La co-infezione con virus epatitici

Cirrosi e insufficienza epatica

Insufficienza renale ed emodialisi

Infezioni opportunistiche

Infezione da HIV e Tumori

POPOLAZIONI PARTICOLARI

L'immigrazione

I tossicodipendenti
La detenzione
La donna
La gravidanza ed il neonato
Infanzia e adolescenza
Gli anziani
La terapia nei Paesi in Via di Sviluppo (PVS)

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 (determinazione 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 questi due parametri non consentano di valutare altri 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 possibilmente 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 4-8 settimane dopo l'inizio della terapia. In tale momento, se la terapia è efficace, normalmente si riscontra una riduzione pari a 1 Log_{10} 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), sulla esecuzione dei test di resistenza ai farmaci antivirali e come conseguenza della risposta ricevuta da queste indagini ad eventuale cambiamento precoce 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 Log_{10} 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. Ai fini del follow-up e con l'intento di limitare i costi può essere sufficiente eseguire la sola determinazione dei CD3+CD4+ ogni tre mesi e ripetere il pannello completo ogni dodici 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 ad uno/due mesi.

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 valore 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 presentino forti variazioni nel numero 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.).

In alcune persone con scarsa risposta immunologica alla terapia antivirale (incremento dei CD4 inferiore al 20% rispetto al valore iniziale e carica virale non rilevabile dopo sei mesi di terapia) può essere utile un approfondimento del fenotipo immunologico del sangue periferico attraverso l'analisi delle cellule *naive* (CD4+/CD45RA+CD62L+). Un numero di cellule *naive* ridotto depone per uno scarso recupero immunologico (Benveniste et al.,2005).

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 inter-laboratorio(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, Tcell 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 ν -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.

Benveniste O, Flahault A, Rollot F, Elbim C, Estaquier J, Pedron B, Duval X, Dereuddre-Bosquet N, Clayette P, Sterkers G, Simon A, Ameisen JC, Leport C. Mechanisms involved in the low-level regeneration of CD4+ cells in HIV-1-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy who have prolonged undetectable plasma viral loads.

J Infect Dis. 2005 May 15;191(10):1670-9.

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 “revertere” 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 *naive* 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); iiiii) 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 determinazione delle concentrazioni plasmatiche di un farmaco nel singolo paziente quale riferimento per l'eventuale correzione della posologia; ciò è finalizzato a determinare un'esposizione il più possibile corretta, quindi all'interno di una finestra terapeutica ottimale in termini di rapporto rischio/beneficio. Presupposto fondamentale per il TDM è l'esistenza da un lato di una chiara correlazione tra concentrazione ed effetto (terapeutico e/o tossico) e dall'altro la previsione di una considerevole variabilità farmacocinetica intra- ed inter-individuale che renda poco prevedibile l'andamento delle concentrazioni nel singolo paziente trattato secondo dosi standard.

Le categorie di antiretrovirali attualmente in commercio che presentano caratteristiche tali da rendere razionale il ricorso al TDM sono due: PIs e NNRTIs. La significativa variabilità farmacocinetica di tali classi di antiretrovirali appare essere correlabile alla complessa eliminazione dall'organismo che avviene sia mediante metabolizzazione ad opera dei diversi isoenzimi del citocromo P450 (in particolare del CYP3A4), sia con meccanismo di estrusione ad opera di proteine trans-membrana con funzione di pompa (in particolare la glicoproteina P170) modulante le concentrazioni. Tale variabilità è a sua volta sottesa a due differenti variabili: un predeterminismo genetico e le possibili modulazioni durante il co-trattamento con farmaci che fungano da inibitori e/o induttori di tali sistemi.

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 di tipo tempo-dipendente (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 la determinazione della concentrazione plasmatica minima (C_{\min}) rilevata al termine dell'intervallo di dosaggio rappresenta il parametro verosimilmente più informativo della corretta esposizione al farmaco e rappresenta il determinante farmacologico di efficacia. (Haas, 2000) (Kappelhoff, 2004). 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 relativi 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.

A titolo conoscitivo, si riportano i valori di C_{min} suggeriti dal Department of Health and Human Services (DHHS) del NIH (Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-Infected Adults and Adolescents - October 06, 2005) per garantire un'esposizione massima in pazienti con infezione "wild-type" (Tabella):

Farmaco	C_{min} (mg/L)
Amprenavir	0,4
Atazanavir	0,15
Indinavir	0,1
Lopinavir	1,0
Nelfinavir	0,8
Ritonavir (se come singolo PI)	2,1
Saquinavir	0,1-0,25
Efavirenz	1,0

Per quanto riguarda la tossicità, vi sono dati disponibili solo per alcuni farmaci. Ad es. 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 il problema della definizione dei parametri farmacocinetici e dei relativi valori delle concentrazioni soglia (minime e massime) per le diverse tossicità rimangono un problema largamente aperto.

Nonostante il forte razionale teorico, il ricorso indiscriminato e routinario al TDM nella terapia antiretrovirale non è al momento raccomandato (C III). Il limite di tale raccomandazione risiede nella mancanza di studi prospettici randomizzati e controllati su larga scala circa la capacità del TDM di migliorare l'efficacia della terapia antiretrovirale. Alcuni studi prospettici, con sostanziali differenze nella metodologia e nella popolazione studiata hanno dato luogo a risultati conflittuali (Fletcher, 2002; Clavenbergh, 2002; Bossi P, 2004). Tuttavia, alcuni studi recenti sembrano suggerire la potenziale utilità clinica del TDM nel contribuire a migliorare la risposta virologica e/o a prevenire la tossicità (Antinori, 2004; Kappelhoff, 2004; Rendon, 2005).

Allo stato attuale, appare ragionevole considerare alcune condizioni specifiche, soprattutto in pazienti con infezioni "wild-type", nelle quali il ricorso alla TDM può risultare particolarmente

vantaggioso, soprattutto se è disponibile un'attività di consulenza farmacologico-clinica idonea a consentire un'adeguata individualizzazione della posologia. Tra queste, meritano considerazione: le interazioni tra farmaci in corso di politerapia (specialmente nel paziente HIV trapiantato); le situazioni fisiopatologiche che alterino la farmacocinetica degli antiretrovirali (es. insufficienza epatica e/o renale); le situazioni parafisiologiche che alterino la farmacocinetica degli antiretrovirali (es. gravidanza); le situazioni di difficile interpretazione clinica (es. assenza di risposta virologica alla terapia antiretrovirale in soggetto naive; manifestazioni di tossicità) (Boffitto, 2005a; Boffitto, 2005b; Department of Health and Human Services, NIH, 2005).

Per quanto concerne l'applicazione del TDM nella terapia antiretrovirale sono da considerare razionalmente anche gli elementi contrari. La perplessità maggiore concerne 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.

Bibliografia

- Department of Health and Human Services (DHHS). Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-Infected Adults and Adolescents - October 06, 2005. <http://www.aidsinfo.nih.gov>
- Kappelhoff BS, Crommentuyn KML., de Maat MMR., Mulder JW, Huitema ADR and Beijnen JH. Practical guidelines to interpret plasma concentrations of antiretroviral drugs. Clin Pharmacokinet 2004; 43: 845-853
- Bossi P, Peytavin G, Ait-Mohand H, Delaugerre C, Ktorza N, Paris L, Bonmarchand M, Cacace R, David DJ, Simon A, Lamotte C, Marcelin AG, Calvez V, Bricaire F, Costagliola D, Katlama C. GENOPHAR: a randomized study of plasma drug measurements in association with genotypic resistance testing and expert advice to optimize therapy in patients failing antiretroviral therapy. HIV Med. 2004; 5: 352-9.
- Antinori A, Cozzi-Lepri A, Ammassari A, Trotta MP, Nauwelaers D, Hoetelmans R, Murri R, Melzi S, Narciso P, Nasta P, Zaccarelli M, Santopadre P, Vecchiet J, Izzo CM, Maonforte A; AdICoNA Study

- Group. Relative prognostic value of self-reported adherence and plasma NNRTI/PI concentrations to predict virological rebound in patients initially responding to HAART. *Antivir Ther* 2004; 9: 291-296.
- Rendon AL, Nunez M, Jimenez-Nacher I, Gonzalez de Requena D, Gonzalez-Lahoz J and Soriano V. Clinical benefit of interventions driven by therapeutic drug monitoring. *HIV Medicine* 2005; 6: 360-365
 - Boffito M, Acosta E, Burger D, Fletcher CV, Flexner C, Garaffo R, Gatti G, Kurowski M, Perno CF, Peytavin G, Regazzi M and Back D. Current status and future prospects of therapeutic drug monitoring and applied clinical pharmacology in antiretroviral therapy. *Antivir Ther* 2005; 10: 375-392.
 - Boffito M, Acosta E, Burger D, Fletcher CV, Flexner C, Garaffo R, Gatti G, Kurowski M, Perno CF, Peytavin G, Regazzi M and Back D. Therapeutic drug monitoring and drug-drug interactions involving antiretroviral drugs. *Antivir Ther* 2005;10: 469-477.

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.

ADERENZA AL TRATTAMENTO

L'aderenza alla terapia antiretrovirale riveste un ruolo determinante per il management dell'infezione da HIV sia per i suoi risvolti clinici che per le implicazioni che comporta in termini di sanità pubblica. Dal punto di vista clinico, la non-aderenza rappresenta una delle principali cause di fallimento o di interruzione delle terapie antiretrovirali (Havlr 2000, d'Arminio 2000, Mocroft 2001) ed è stata identificata come uno dei principali predittori di fallimento virologico, declino immunologico e progressione clinica della malattia.

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). Il metodo ottimale di misurazione dell'aderenza alla terapia dovrebbe corrispondere ai criteri di validità, affidabilità, riproducibilità, semplicità e fattibilità, accettabilità da parte del paziente (che deve poter riconoscere in esso un sostegno e non sistema inquisitorio di controllo), possibilità di essere effettuato in ambienti socioculturali differenti, economicità per il sistema sanitario nazionale. Sulla base delle considerazioni finora esposte, il sistema di misurazione preferibile per la valutazione dell'aderenza nella pratica clinica risulta quello basato su questionari autocompilati, oltre che per un evidente vantaggio in termini di costo-beneficio, anche per la possibilità di individuare le motivazioni di non-aderenza su cui poter effettuare interventi specifici (BII). Altri metodi, quali i misuratori elettronici delle assunzioni (MEMS), la conta delle pillole (Bangsberg, 2000), 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; Murri, 2004) (DIII).

Strettamente correlato al problema metodologico dei sistemi di misurazione dell'aderenza è la stima dei dati di prevalenza di non-aderenza; essa infatti varia considerevolmente nelle diverse casistiche riportate in ragione della popolazione valutata, dei sistemi di misurazione dell'aderenza e delle diverse definizioni di non-aderenza. Inoltre, nell'ambito dei trial clinici ed ancor più marcatamente nell'ambito degli studi di coorte, l'aderenza varia in maniera importante nel tempo (Carrieri 2001). Tali risultati sottolineano la necessità di un attento monitoraggio e di un continuo rinforzo dell'aderenza (Murri, HIV Clin Trial 2001).

L'aderenza terapeutica deve essere considerata come un fenomeno comportamentale complesso, di

tipo multidimensionale, influenzato da una pluralità di fattori. Inoltre è importante ricordare come un comportamento corretto di aderenza non deve però considerare solo l'assunzione di tutta la terapia prescritta, ma anche una corretta assunzione della stessa per quanto riguarda il rispetto degli orari e di eventuali indicazioni dietetiche (Niewkerk 2001). Infine il paziente può sospendere prematuramente il trattamento o dimenticare di assumere una dose, o può modificare deliberatamente il regime farmacologico, per contrastare gli effetti collaterali o la tossicità del farmaco o per secondare convinzioni personali. Malgrado queste evidenze, non è ancora noto al momento se i diversi comportamenti di non-aderenza possano avere un impatto diverso sulla risposta viro-immunologica alla terapia. Risulta comunque evidente come, nella pratica clinica, una corretta valutazione dell'aderenza alla terapia debba prendere in considerazione tutti i differenti atteggiamenti che possono configurare un atteggiamento di non-aderenza (BII).

Nell'ambito dello studio del fenomeno "aderenza agli antiretrovirali", la valutazione dei determinanti di non-aderenza rappresenta sicuramente uno degli aspetti più interessanti ed importanti in quanto una loro attenta caratterizzazione può consentire di programmare interventi mirati per il miglioramento dell'aderenza. I numerosi studi finora pubblicati sull'argomento, pur non consentendo di ottenere in tal senso risultati univoci (Ammassari 2002), 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. In particolare, tra le caratteristiche legate al paziente, non risultano essere associate in maniera consistente ad una scarsa aderenza le variabili socio-demografiche o epidemiologiche, mentre un ruolo rilevante nel determinare comportamenti di non-aderenza è rivestito dalla presenza di disturbi dell'umore di tipo depressivo. Sicuramente associate a comportamenti di non-aderenza sono la presenza di sintomi ed effetti collaterali (Ammassari 2001, Heath 2002) e la capacità di integrazione della terapia nella vita quotidiana (Gifford 2000). Per quanto riguarda le caratteristiche legate alla terapia, è evidente come la terapia antiretrovirale sia attualmente fra le terapie croniche più complesse esistenti. La complessità riguarda non solo gli orari e le eventuali prescrizioni dietetiche concomitanti ma anche il numero di compresse da assumere giornalmente, che è spesso elevato, e la comparsa di effetti collaterali di vario tipo che possono essere di intensità variabile, talvolta anche severa. Uno dei principali fattori legati alla terapia che hanno un forte impatto sull'aderenza è rappresentato dal numero di pillole e di dosi quotidiane. In una ampia percentuale dei casi compresa tra il 14 ed il 52%, un numero troppo elevato di compresse veniva riferito come uno dei principali problemi connessi all'assunzione della terapia in differenti studi (Ammassari 2001, Gifford 2000, Chesney 2000). 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

Dato l'aspetto multidimensionale dell'aderenza alla terapia, appare evidente che anche le strategie volte al suo miglioramento debbano riflettere tale caratteristica. Esse coinvolgono, infatti, tutti gli ambiti inerenti al fenomeno dell'aderenza includendo il paziente, il medico, la terapia, il rapporto medico-paziente ed l'ambiente socio-familiare.

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).
- Verificare l'aderenza al trattamento, eventualmente utilizzando una lista di problematiche predefinita, al fine di comprendere tutti i problemi incontrati nell'assunzione della terapia (AIII)
- 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 (AII) (Pradier, 2003).
- Fornire materiale informativo (opuscoli stampati, filmati o programmi per computer), per la cui ideazione e stesura, è indispensabile il contributo dei volontari o degli assistenti sociali, cercando di indirizzare il messaggio specificatamente al destinatario delle informazioni utilizzando un linguaggio appropriato e comprensibile (AIII)
- Incoraggiare il coinvolgimento e l'impegno da parte dei familiari, amici e volontari nel favorire l'aderenza alla terapia. Anche la partecipazione del paziente a gruppi di auto-aiuto permette di confrontare le proprie problematiche connesse alla terapia con altri, con cui eventualmente si condivide la stessa situazione (AIII)
- Organizzare l'ambiente ospedaliero in maniera che risulti agevole nel suo utilizzo, dando al paziente la possibilità di scegliere tra diverse opzioni e di concordare sulla data e sull'orario della visita è di grande importanza. Possono essere tentati orari di appuntamento flessibili (AIII).

QUANDO INIZIARE

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; che può però 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, che dura 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 sembra indubbio che il trattamento tempestivo dell'infezione primaria possa offrire potenziali vantaggi nel controllo a lungo termine della progressione dell'infezione (Rosenberg, 2000) e le prime osservazioni cliniche sembra lo dimostrino. In una recente indagine, tuttavia, che ha considerato un lungo periodo di follow-up di pazienti trattati, a partire dalla fase acuta e sottoposti a successive interruzioni di terapia, ha in realtà messo in discussione l'ipotesi che una strategia terapeutica così disegnata, possa segnare positivamente la storia naturale dell'infezione (Kaufmann, 2004) infatti, non sono state messe in evidenza differenze nelle percentuali di progressione dell'infezione in pazienti trattati e non.

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, se particolarmente severa, può rappresentare un'indicazione al trattamento, in quanto questo quadro costituisce un fattore prognosticamente sfavorevole; un'introduzione precoce della terapia può inoltre limitare la diffusione dell'infezione in una fase in cui è particolarmente contagiosa.
- c) Riconcontro di sierconversione recente in soggetto asintomatico.

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

Infezione acuta sintomatica.

A I

Sieroconversione asintomatica (Western Blot \leq 2 bande, A II. sintomatologia compatibile con sindrome retrovirale acuta [SRA] nei tre mesi precedenti, HIV RNA $>10^6$ copie/mL).

Infezione recente asintomatica

C III

(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.

E' piuttosto 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. Anche in questo caso rimane poco chiara la durata necessaria del trattamento.

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 (HIV-RNA <50 copie/ml) per limitare l'evoluzione genetica del 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 l'interruzione della terapia è seguita costantemente da una ripresa della replicazione virale e sull'outcome su periodi lunghi di osservazione.

Studi clinici strategici (in corso) potranno fornire dati rilevanti a proposito.

E' altresì auspicabile, a questo proposito, che pazienti che abbiano già intrapreso un trattamento antiretrovirale durante l'infezione primaria da HIV, vadano incontro ad eventuale sospensione terapeutica una volta ottenuto per un periodo di tempo adeguato (>6 a 18 mesi) il controllo della replicazione virale (HIV-RNA <50 copie/mL) ed una buona ripresa della risposta immune (CD4 >>

500-700 cellule/ μ L) nel contesto di monitoraggio attento delle condizioni cliniche e dei parametri virologici ed immunologici.

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).

INFEZIONE ASINTOMATICA

L'infezione asintomatica

L'inizio della terapia antiretrovirale deve basarsi sul bilancio ragionato tra la necessità di prevenire la progressione dell'infezione e il rischio di effetti collaterali e di resistenze farmacologiche di HIV indotte dal trattamento. Pertanto, l'indicazione relativa all'inizio della HAART deve basarsi, contestualmente, sui dati clinici e immuno-virologici di rischio di progressione di malattia e sul quadro clinico generale del paziente (rischio di tossicità, presenza di co-morbidità), nonché su fattori individuali quali l'età e il livello di convinzione e motivazione ad aderire al trattamento dopo adeguato *counselling*. Le indicazioni per l'inizio della terapia antiretrovirale sono inoltre ampiamente suscettibili di variazioni in base alla disponibilità di nuove conoscenze e di nuovi farmaci la cui potenza, rischio di resistenze, formulazione e tossicità possono risultare migliori rispetto ai farmaci oggi disponibili.

In generale, una tendenza attuale è favorevole a un inizio più precoce della terapia antiretrovirale (Holmberg, 2004). Il lungo periodo di osservazione evidenzia altresì come bassi valori di conta linfocitaria T-CD4+ al basale rappresentino un chiaro fattore di rischio per il mancato raggiungimento di CD4+ >500 cellule/mmc. Il mantenimento di conte CD4+ >500 cellule/mmc si associa a tassi di mortalità in pazienti HIV-positivi comparabili a quanto osservato in popolazioni di soggetti HIV-negativi omogenee per sesso, età e nazione di residenza (Lewden, 2005). Infine, va sottolineato come iniziare il trattamento antiretrovirale quando ancora il patrimonio di cellule immunitarie è conservato consenta di ripristinare, sebbene non integralmente, la capacità di risposta immune contro gli agenti di infezioni opportunistiche e, specificamente, contro HIV.

Nella Tabella 1 sono riassunti i principali vantaggi e svantaggi di un inizio precoce o ritardato della terapia antiretrovirale. Un dato essenziale per proporre o ritardare l'inizio della terapia antiretrovirale è rappresentato dal rischio stimato di progressione dell'infezione cronica in base ai *markers* prognostici (Tabella 2) e ai risultati ottenuti con il trattamento antiretrovirale negli studi clinici controllati e negli studi di coorte attualmente disponibili (Tabella 3).

La Tabella 4 riporta in sintesi le indicazioni per iniziare il trattamento antiretrovirale che hanno attualmente maggior consenso.

a) Pazienti con conta CD4+ <200/mmc

Dagli studi osservazionali finora disponibili si può trarre la conclusione come i soggetti con CD4+ < 200/mmc siano gravati da un rischio di progressione verso l'AIDS e di morte particolarmente elevato e, quand'anche venga iniziata la HAART, mantengono un rischio di progressione clinica

più elevato rispetto a pazienti che iniziano la HAART a valori di CD4+ superiori. Alcuni studi prospettici hanno suggerito come, almeno per alcuni regimi di HAART, la risposta virologica è inferiore rispetto a quella ottenuta in pazienti con conta CD4+ più elevata. Pertanto, in questa categoria (CD4+ inferiori o prossimi al valore di 200/mmc) **il trattamento antiretrovirale dovrebbe venire iniziato indipendentemente dai livelli di viremia plasmatica e indipendentemente da altre considerazioni, purchè il paziente fornisca il proprio consenso informato [A-I/II].**

b) Pazienti con conta CD4+ compresa tra 201 e 350/mmc

Nei pazienti asintomatici con conta linfocitaria T-CD4+ compresa tra 201 e 350 è consigliato l'inizio della terapia antiretrovirale [B-I/II]. Soltanto in presenza di fattori individuali potenzialmente interferenti con un ottimale esito della terapia, nell'ambito di questo *range*, è possibile dilazionare l'inizio della terapia, con uno stretto monitoraggio immunologico, nei pazienti con HIV-RNA <30.000 copie/ml e lento *decay* dei CD4+ [C-II]. In pazienti con elevata viremia e/o con un rapido calo della conta CD4+, il rischio di un calo a valori <200 CD4+/mmc nei successivi 6 mesi è particolarmente elevato. Particolarmente in tali pazienti, quindi, un ritardo nell'inizio della terapia potrebbe rendersi responsabile di una subottimale risposta e/o di eventi clinici. L'opinione di alcuni esperti di dilazionare il trattamento antiretrovirale nella fascia di pazienti che hanno CD4+ tra i 201 ed i 350/mmc si basa sulla probabilità di risposta al trattamento che, nei pazienti *naïve*, in alcuni studi, si è rivelata simile a quella ottenuta nei pazienti con CD4+<200/mmc (Grabar 2000, Cozzi Lepri 2001, Hogg 2001, Phillips 2001; Sterling, 2001).

c) Pazienti con conta CD4+ compresa tra 351 e 500/mmc

In pazienti con conta linfocitaria T CD4+ compresa tra 350 e 500/mmc, il rischio di progressione clinica nel breve termine è generalmente basso. Tuttavia, alcuni studi hanno dimostrato un beneficio, nel breve-medio termine, in pazienti che hanno iniziato la HAART in questa categoria di CD4+ (Opravil 2002, Wang 2004). Peraltro, siccome l'aspettativa di vita viene allungata di decenni grazie alla HAART, i benefici riscontrati nel breve-medio termine potrebbero venire annullati o diluiti dagli effetti collaterali della HAART e dall'emergenza di resistenze di HIV nei confronti dei farmaci.

Alla luce del complesso di tali considerazioni, appare ragionevole **prendere in considerazione l'inizio della HAART in pazienti selezionati sulla base della rapidità di progressione dell'infezione (indicativamente HIV-RNA >100.000 copie/ml, *decay* dei T CD4+>100 cellule/mm³ per anno) [B-I/II].**

Altri fattori che possono concorrere alla scelta di iniziare la HAART in pazienti con CD4+ compresi tra 351 e 500/mm³ sono l'età >50 anni, la presenza di co-infezione da HCV o di co-infezione da HBV [C-II].

d) Impatto della tossico-dipendenza

La tossico-dipendenza rappresenta un fattore di aumentata progressione clinica nei pazienti in terapia (Kapadia, 2005). La tossico-dipendenza attiva non rappresenta di per sè una controindicazione al trattamento antiretrovirale; **i pazienti che presentino tale problematica devono essere avviati a programmi di trattamento sostitutivo e devono ricevere un adeguato supporto psicologico. Deve inoltre essere prestata particolare attenzione alle misure di aderenza alla terapia ed alla rimozione degli eventuali ostacoli [A-II].**

Tabella 1: Vantaggi e rischi potenziali di un inizio di terapia precoce o differita per i pazienti con infezione asintomatica da virus HIV.

TERAPIA PRECOCE - POTENZIALI BENEFICI

- 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 *

TERAPIA PRECOCE - POTENZIALI RISCHI

- 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

TERAPIA DIFFERITA – POTENZIALI BENEFICI

- Evitare effetti collaterali farmaco-correlati
- Preservare future opzioni terapeutiche
- Ritardare lo sviluppo di farmaco-resistenza
- Procrastinare effetti negativi sulla qualità della vita

TERAPIA DIFFERITA – POTENZIALI RISCHI

- 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 2 – 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 3 – 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 4 – 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+	Raccomandazione	Forza della raccomandazione e qualità dell'evidenza
Sintomatico (AIDS o sintomi gravi)	Ogni valore	Trattare	(A-I/II)
Asintomatico, AIDS	CD4+ \leq 200/mmc	Trattare	(A-I/II)
Asintomatico	201/ mmc \geq CD4+ \leq 350/ mmc	Trattare. Solo in presenza di fattori individuali potenzialmente interferenti con un ottimale esito della terapia, è possibile dilazionarne l'inizio se HIV RNA <30.000 copie/ml e lento <i>decay</i> dei CD4+	(B-I/II)
Asintomatico	351/ mmc \geq CD4+ \leq 500/ mmc	Il trattamento non è generalmente raccomandato. E' possibile prendere in considerazione l'inizio della HAART in pazienti selezionati in base alla rapidità di progressione dell'infezione (indicativamente HIV-RNA >100.000 copie/ml e <i>decay</i> dei CD4+ >100 cellule/mmc per anno)	(B-I/II)
Asintomatico	CD4+ >500/ mmc	Il trattamento non è indicato	(D-I/II)

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).

COME INIZIARE LA TERAPIA ANTIRETROVIRALE

COME INIZIARE LA TERAPIA ANTIRETROVIRALE

Principali criteri per la scelta della terapia antiretrovirale iniziale

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). **La scelta della terapia antiretrovirale dovrebbe assicurare, in primo luogo, un bilancio favorevole tra efficacia e rischio di tossicità future.**

In assenza di confronti precisi basati su *hard end-points*, nella scelta della terapia antiretrovirale iniziale risulta 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 co-infezioni (tubercolosi, virus-epatite C e/o B), 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 (che tuttavia 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);

- ❑ la possibilità di ricorrere, nelle linee di trattamento successive alla prima, a farmaci alternativi ancora attivi in caso di emergenza di resistenze ai farmaci impiegati nelle linee di trattamento precedenti (“sequenziabilità”).

Scelta delle combinazioni di classi

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

- ❑ 2 analoghi nucleosidici o nucleotidico inibitori della trascrittasi inversa di HIV (NRTI) + 1 analogo non nucleosidico (NNRTI) (A-I/II)
- ❑ 2 NRTI + 1 inibitore della proteasi “boosterizzato” da ritonavir (PI/r) (A-I/II)

Le principali caratteristiche di tali regimi vengono riassunte in Tabella 1. Entrambi i regimi sono attualmente raccomandati anche in quanto consentono il risparmio di almeno 1 classe farmacologica cui ricorrere in caso di fallimento. Tuttavia, **nella scelta del terzo farmaco da associare a un backbone di 2 analoghi nucleosidici o nucleotidici inibitori della trascrittasi inversa di HIV (NRTI), deve essere considerata la carenza di studi prospettici randomizzati di confronto head-to-head tra regimi includenti analoghi non nucleosidici (NNRTI) e l’inibitore della proteasi “boosterizzato” da ritonavir (PI/r) attualmente considerato come prima scelta (lopinavir/ritonavir).**

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, **sulla base di una minore efficacia virologica, l’impiego di regimi includenti 3 NRTI è attualmente da riservare solamente a casi in cui non sia possibile prescrivere regimi alternativi o per estrema semplificazione in caso di difficile aderenza [D-II]**. Occorrerà comunque valutare la possibilità d’impiego di regimi “convergenti puri” alternativi, che includano NRTI diversi rispetto a quelli finora sperimentati. Per esempio, risultati di studi pilota hanno dimostrato dati favorevoli all’impiego di zidovudina + lamivudina + abacavir in associazione a tenofovir, anche se l’efficacia virologica a elevati livelli viremici (>100.000 copie/ml) potrebbe risultare inferiore.

Infine, sebbene attualmente sperimentati, 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

a) Scelta dell'NNRTI iniziale

Entrambi gli NNRTI sono suggeriti come prima linea di trattamento, pur con diverso grado di raccomandazione e specifiche contro-indicazioni (ved. Tabella 2):

- **Efavirenz [A-II]**
- **Nevirapina [B-II]**

I regimi includenti NNRTI si sono infatti dimostrati comparabili in termini di efficacia rispetto ai regimi includenti PI in trials randomizzati e controllati (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).

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 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. In particolare, nevirapina appare fortemente sconsigliata in donne con CD4+>250/mm³ e dovrebbe venire impiegata con cautela in pazienti con co-infezioni da virus epatite, mentre efavirenz è contro-indicato in gravidanza e in donne che desiderino una gravidanza ed è fortemente sconsigliato in donne con potenziale che non adottano misure per evitare una gravidanza.

b) Scelta del/i PI iniziale/i

Le principali caratteristiche dei PI attualmente raccomandati per l'impiego iniziale vengono riassunte in Tabella 3. 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.

Quando la scelta del terzo farmaco si orienti verso un PI/r, l'impiego di Lopinavir/r è considerato di prima scelta [A-II].

Altri PI/r da considerare come seconda scelta sono i seguenti:

- Fosamprenavir/r [B-II]
- Saquinavir/r [B-II]
- Indinavir/r [C-II]

(Nel nostro Paese, l'impiego di Fosamprenavir/r è registrato alla posologia *bis-in-die* in pazienti *naive*).

I seguenti PI senza l'aggiunta di ritonavir come “booster” hanno dimostrato di avere una minore barriera genetica e, pertanto, vanno impiegati come prima linea di trattamento in casi particolari (in caso di intolleranza o controindicazioni all'impiego di farmaci di prima o seconda scelta come, ad esempio, un elevato rischio cardiovascolare, epatopatia avanzata, interazioni farmacologiche):

– **Nelfinavir [C-II]**

(L'impiego di Atazanavir +/- “booster” di ritonavir, pur di estremo interesse e promettente, non è ancora approvato in pazienti *naive* nel nostro Paese).

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

Le principali caratteristiche degli NRTI attualmente raccomandati per l'impiego iniziale vengono riassunte in Tabella 4. Non esistono evidenze conclusive a favore dell'impiego di una particolare combinazione di NRTI nel contesto di regimi HAART. In altri termini, non tutte le possibili combinazioni di *backbone* di 2 NRTI, sono state confrontate tra loro in aggiunta a un terzo farmaco. L'impiego di uno specifico *backbone* di NRTI per cui ancora non si disponga di dati di studi prospettici randomizzati in associazione ad un determinato terzo farmaco è preferibilmente da evitare [D-III].

Le seguenti associazioni di due NRTI sono raccomandate in prima linea in combinazione con un PI (o PI/r) o un NNRTI:

- **Zidovudina + Lamivudina [A-II]**
- **Tenofovir + Lamivudina o Emtricitabina [A-II]**
- **Abacavir + Lamivudina [A-II]**
- **Didanosina + Lamivudina o Emtricitabina [A-II]**
- **Stavudina + Lamivudina [B-II]**

L'impiego di alcune associazioni di NRTI appare controindicato:

- **Zidovudina + Stavudina per l'antagonismo esistente tra i due farmaci [E-II]**

- Stavudina + Didanosina per la tossicità mitocondriale sinergica o additiva

[E-I]

La combinazione zidovudina + lamivudina è quella su cui esistono oggi i più numerosi dati in letteratura ed è favorita nell'impiego anche in virtù dell'esistenza di una co-formulazione di semplice assunzione (*Combivir*[®]; 1 compressa *bis-in-die*). 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 excission mutations*), di conseguenza limitando l'efficacia di altri NRTI per l'impiego sequenziale. Inoltre, da dati preliminari da trials clinici, la combinazione ZDV+3TC sembra essere associata ad un più lento recupero di cellule CD4 rispetto alle combinazioni ABV/3TC (De Jesus, 2004) e TDF/FTC (Pozniak, 2005). Il valore clinico di tale osservazione rimane tuttavia da confermare in studi successivi.

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. 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*. TDF+DDI in associazione con efavirenz appare controindicato a causa dell'elevata percentuale di *early virological failure* [E-II] (Podzamczar, 2004).

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 abacavir e tenofovir ma anche lamivudina, emtricitabina e didanosina non siano ritenuti responsabili dell'emergenza di NEM. Pertanto, il loro impiego in regimi di prima linea potrebbe risultare preferibile. Da notare tuttavia come l'impiego in prima linea di abacavir, quando utilizzato insieme a un NNRTI, vada monitorata con attenzione, a causa del rischio di reazioni da ipersensibilità da abacavir e di rash da NNRTI (A-III).

I regimi once-daily

I regimi a monosomministrazione giornaliera (*once-daily*, OD) sono attualmente richiesti dai pazienti perché si adattano più facilmente al loro stile di vita. Vi è una tendenza anche tra i medici a semplificare il trattamento con regimi OD e tali regimi sono sovente in grado di risolvere problemi di bassa aderenza. E' tuttavia necessario sottolineare come l'impiego di regimi OD non debba avvenire in modo indiscriminato. La prescrizione va senz'altro attuata tenendo conto dei dati di efficacia e di tollerabilità. Inoltre, **problemi di aderenza andranno affrontati con un approccio integrato di cui la semplificazione terapeutica rappresenta solo un componente accanto a mirati interventi di *conselling* e supporto psico-sociale.**

La maggiore esperienza clinica favorevole all'impiego di regimi OD (64% - 93% di viremia <50 c/ml a 48 settimane nell'analisi *intention-to-treat non completer as failure*) è attualmente limitata specialmente a pazienti naive e con i seguenti regimi: didanosina/lamivudina (o emtricitabina)/efavirenz, tenofovir/lamivudina/efavirenz, didanosina/lamivudina (o tenofovir)/nevirapina, abacavir/lamivudina/efavirenz, stavudina extended-release/lamivudina/efavirenz (Pulido, 2005). In Tabella 5, vengono riportati i farmaci attualmente approvati da EMEA e/o FDA per l'impiego OD, accanto ai farmaci per cui vi siano indicazioni a supporto di un possibile impiego OD o controindicati per tale impiego.

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	<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	<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

Tabella 2. Principali caratteristiche degli NNRTI raccomandabili per l'impiego iniziale

NNRTI	Posologia	# compresse	Obblighi dietetici	Effetti collaterali caratteristici
Efavirenz	600 mg 1 volta/die	1	nessuno	Effetti neuro-psichiatrici Controindicato in gravidanza (teratogenicità)
Nevirapina	200 mg 2 volte/die	2	nessuno	<i>Rash</i> , epatite, sindrome di Stevens-Johnson (la tossicità epatica è particolarmente frequente in donne con CD4 basali >250/mm ³ e in maschi con CD4 basali >400/mm ³)

Tabella 3. Principali caratteristiche dei PI raccomandabili per l'impiego iniziale

PI	Posologia	# compresse	Obblighi dietetici	Effetti collaterali caratteristici
Lopinavir/ritonavir	400/100 mg 2 volte/die	6	Stomaco pieno	Diarrea, nausea, meteorismo, iperlipidemia, scarsa esperienza in gravidanza
Fosamprenavir/ritonavir	<input type="checkbox"/> 700/100 mg 2 volte/die	4	Evitare pasti grassi	Diarrea, nausea, (iperlipidemia)
Saquinavir-hgc/ritonavir	<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	Diarrea, nausea, meteorismo, (iperlipidemia)
Indinavir/ritonavir	800/100 mg 2 volte/die	<input type="checkbox"/> 6	Abbondante idratazione (almeno 2 litri/die)	Calcolosi renale, nausea, vomito, (iperlipidemia)
Nelfinavir	750 mg 2 volte/die	10	Stomaco pieno	Diarrea, maggiore esperienza in gravidanza

Tabella 4. Principali caratteristiche degli RTI (*backbone*) raccomandabili per l'impiego iniziale

NRTI (<i>backbone</i>)	Posologia	# compresse	Obblighi dietetici	Effetti collaterali caratteristici
Zidovudina (ZDV) + Lamivudina (3TC)	<ul style="list-style-type: none"> ❑ 300 mg + 150 mg 2 volte/die ❑ disponibile in co-formulazione: Combivir® 	<ul style="list-style-type: none"> ❑ 4 ❑ 2 (<i>Combivir</i>®) 	Nessuno	Anemia (associata a zidovudina)
Tenofovir (TDF) + Lamivudina (3TC) o Emtricitabina (FTC)	<ul style="list-style-type: none"> ❑ 300 mg + 300 mg 1 volta/die o 200 mg 1 volta/die ❑ TDF/FTC disponibile in co-formulazione: Truvada® 	<ul style="list-style-type: none"> ❑ 2 ❑ 1 (<i>Truvada</i>®) 	Nessuno	Tubulopatia renale (associata a tenofovir) Truvada® non va impiegato in pazienti la cui clearance creatinina sia <30 ml/min
Abacavir (ABC) + lamivudina (3TC)	<ul style="list-style-type: none"> ❑ 300 mg 2 volte/die o 600 mg 1 volta/die + 300 mg 1 volta/die ❑ ABC/3TC disponibile in co-formulazione: Kivexa® 	<ul style="list-style-type: none"> ❑ 2 ❑ 1 (<i>Kivexa</i>®) 	Nessuno	In caso di reazione da ipersensibilità da abacavir, è assolutamente controindicato il <i>rechallenge</i>
Didanosina (DDI) + Lamivudina (3TC) o Emtricitabina (FTC)	<ul style="list-style-type: none"> ❑ 400 mg -se peso ≥60 Kg- o 250 mg -se peso <60 Kg 1 volta/die + 300 mg 1 volta/die o 200 mg 1 volta/die 	<ul style="list-style-type: none"> ❑ 2 	DDI va assunto a digiuno	Pancreatite, neuropatia periferica (associate a DDI) DDI controindicato in associazione a ribavirina
Stavudina (D4T) + Lamivudina (3TC)	<ul style="list-style-type: none"> ❑ 40 mg -se peso >60 Kg- o 30 mg -se peso <60 Kg- 2 volte/die + 300 mg 1 volta/die 	<ul style="list-style-type: none"> ❑ 3 	Nessuno	Neuropatia periferica, lipoatrofia (associate a stavudina)

Tabella 5. Farmaci approvati, sperimentati e non approvati per l'impiego *once-daily* (OD)

Farmaco	Dosaggio BID (mg)	Dosaggio OD (mg)	Numero compresse/die
Approvati da EMEA e/o FDA per l'impiego OD			
Abacavir	300	600	2
Didanosina	-	250-400	1
Emtricitabina	-	200	1
Lamivudina	150	300	1
Stavudina XR	-	100-75	1
Tenofovir	-	300	1
Abacavir/lamivudina	-	600-300	1
Tenofovir/emtricitabina	-	300-200	1
Efavirenz	-	600	1
Atazanavir +/- ritonavir	-	400-300 + 100	2-3
Amprenavir + ritonavir	600 + 100	1200 + 200	10
Fosamprenavir + ritonavir	700 + 100	1400 + 200	4
Lopinavir/ritonavir	400 + 100	800 + 200	6
Non approvati ma supportati dai risultati di alcuni studi			
Nevirapina	200	400	2
Indinavir + ritonavir	800 + 100	Variabile	5-7
Saquinavir + ritonavir	1000 + 100	Variabile	7-12
Atazanavir + saquinavir + ritonavir	-	Variabile	8-11
Non approvati e sconsigliati per l'impiego OD			
Stavudina	30-40	-	2
Zidovudina	250-300	-	2
PI non boosterizzati	Variabile	Variabile	Variabile

QUANDO CAMBIARE

La decisione di modificare una terapia antiretrovirale in atto non è mai facile e comunque va sempre attentamente ponderata.

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

È una decisione che va valutata e discussa con il paziente perché sia consapevole della rilevanza della scelta e la condivida.

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

Poiché lo scopo della terapia antiretrovirale consiste nel garantire un'elevata aspettativa 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 siano 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 la capacità di “adesione” del singolo 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 la necessità di modificare la terapia assume maggiore evidenza, ma è più difficile la scelta del miglior regime alternativo.

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

CAMBIARE IN RAGIONE DI TOSSICITA'

I fenomeni di tossicità associati al trattamento antiretrovirale possono essere correlati a un singolo preparato o a un'intera classe di farmaci (Tabella1). 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 cutanea), 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, iperbilirubinemia, 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 ad 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	Epatotossicità	Rash	Diarrea	Alterazioni dell'occhio
Antineoplastici Cidofovir Cotrimoxazolo Dapsone Flucitosina Ganciclovir Idrossiurea Interferon- α Primachina Pirimetamina Ribavirina Rifabutina Sulfadiazina Trimetrexate zidovudina	Didanosina Isoniazide Stavudin Zalcitabina	Cotrimoxazolo Didanosina Lamivudina (bambini) Pentamidina Ritonavir Stavudina	Adefovir Aminoglicosidi Amfotericina B Cidofovir Foscarnet Indinavir Pentamidina	Fluconazolo Isoniazide Itraconazolo Ketoconazolo NNRTI NRTI IP Rifabutina Rifampicina	Abacavir Amprenavir Cotrimoxazolo Dapsone NNRTI Sulfadiazina	Didanosina Clindamicina Nelfinavir Ritonavir Lopinavir/ ritonavir Tenofovir	Didanosina Etambutolo Rifabutina Cidofovir

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 TOSSICITA' SPECIFICHE

Reazioni allergiche

Manifestazioni allergiche possono comparire con tutti i farmaci antiretrovirali (Pirmonhamed, 2001). 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 ad 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 $>5\text{mmol/L}$) (Falcò 2002). 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; McComsey 2004). 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 $<2.5\text{mmol/L}$) (Falcò 2002), 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 ad 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 (Lonergan, 2001). In alcuni pazienti i sintomi da iperlattatemia si risolvono dopo sospensione degli NRTI (Lonergan, 2000; Miller, 2000) ed essi possono tollerare la reintroduzione di un regime contenente NRTI (Lonergan, 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 (Servoss, 2001). 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, mentre nessun paziente trattato con efavirenz mostrava rialzo degli indici di necrosi epatocitari (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 di 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 ai 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 coinfezione 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 riconducibile 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; Wall, 1999). 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 intolleranza glucidica, 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 all'aumento 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 più significative si osservano con ritonavir, mentre sono minime o assenti con i più recenti farmaci di questa classe (in particolare atazanavir): ciò significa che l'iperlipidemia possa 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, 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 con un primo approccio non farmacologico basato sulla dieta, l'esercizio fisico e l'eliminazione degli altri fattori di rischio noti (Dubé, 2003). Un monitoraggio più attento dei livelli lipemici deve essere considerato nei pazienti con altri fattori di rischio per malattie cardiovascolari.

L'ipercolesterolemia può rispondere al trattamento con statine. Tuttavia, viste le documentate interazioni clinicamente rilevanti tra alcune statine e i PI, sono da preferirsi pertanto le statine meno influenzate dall'effetto inibitorio dei PI attraverso il sistema del citocromo come la pravastatina e l'atorvastatina; quest'ultima 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 rabdomiolisi 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, Keiser 2005). 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 della HAART sono aumentate le segnalazioni di sindromi da alterata distribuzione del tessuto adiposo. Sono note forme da perdita del tessuto adiposo (lipoatrofia), soprattutto a livello di glutei, arti e volto, e forme da accumulo (lipoipertrofia), tra cui lipomatosi benigna asimmetrica, aumento delle dimensioni delle mammelle, "gobba di bufalo" e aumento di tessuto adiposo viscerale intra-addominale (Herry, 1997; Lo, 1998; Miller, 1998; Carr, 1998; Gervasoni, 1999; Saint Marc, 1999; Mallal, 2000; Thiebaut, 2000; Heath, 2001; Martinez, 2001; Lichteinstein, 2001; Galli, 2002; Galli, 2002; Saves, 2002).

Le diverse manifestazioni possono associarsi tra loro dando forme miste; la "sindrome lipodistrofica" può inoltre essere aggravata dalla presenza di alterazioni metaboliche, come insulino-resistenza e iperlipidemia..

La mancanza di un consenso nel definire esattamente la sindrome lipodistrofica a stime del fenomeno che variano dal 25% al 75%. Lo spettro eterogeneo delle alterazioni morfologiche fanno ipotizzare cause multifattoriali, legate all'esposizione a specifici antiretrovirali, a fattori predisponenti dell'ospite e in ultima istanza all'azione diretta del virus.

Sebbene vari studi indichino un aumentato rischio di sviluppare forme di accumulo adiposo in seguito all'utilizzo dei PI, non è chiaro se all'interno di questa classe ci siano molecole più strettamente associate a tali modificazioni (Mallal, 2000; Saint Marc, 1999). Le forme da lipoatrofia sono associate all'esposizione a lungo termine agli NRTI timidinici, in particolare la stavudina, responsabile di 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, Carr 2002, Milinkovic 2005, Garcia-Benayas 2004). Inoltre non è disponibile una terapia né medica né chirurgica di dimostrata efficacia per le alterazioni del tessuto adiposo (Gervasoni).

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 (Monier 2000, Meyer 1999). Studi sul metabolismo osseo, 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 in terapia o trattati con regimi senza PI (Tebas, 2000). Nei pazienti affetti da lipodistrofia trattati a lungo con PI si sono osservati 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 in pazienti HIV negativi, 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 e calcitonina. Non esiste alcuna terapia medica per la necrosi avascolare ed 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 in menopausa trattate con HAART.

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); infine, una insufficiente aderenza, in presenza di replicazione virale, si associa allo sviluppo di resistenza genotipica di HIV (Perno, 2002). Sebbene sia accertato che elevati livelli di aderenza sono necessari per prevenire il fallimento virologico, la definizione di quale sia il livello soglia di aderenza necessario per ottenere una efficace soppressione della carica virale varia a seconda del disegno di studio, delle popolazioni di studio e dei sistemi di misurazione dell'aderenza utilizzata. Livelli di aderenza predittivi di fallimento virologico sono da considerare al momento quelli <95% (Paterson, 2000) (BII), mentre livelli <90-75% sono stati associati ad un incremento significativo del rischio di progressione clinica o morte (AII) (Bangsberg, 2001, Wood 2003). Ancora non è chiaro se queste stesse soglie di aderenza possano variare in virtù dei differenti tipi di regimi terapeutici utilizzati (Maggiolo, 2005), in considerazione delle diverse caratteristiche di questa classe di farmaci sia per quanto riguarda caratteristiche farmacocinetiche, di potenza antivirale intrinseca e di barriera genetica di questa classe, sia per ragioni di minore complessità dei regimi e tossicità. Tali differenze sembrano aver un impatto più netto per quanto riguarda la relazione tra aderenza e resistenza (Bangsberg, 2004). I soggetti trattati con NNRTI raramente sviluppano resistenza ad alti livelli di aderenza, invece essi tenderanno a sviluppare resistenza soprattutto a livelli moderati e bassi di aderenza, in considerazione della bassa barriera genetica dei farmaci appartenenti a questa classe. Per il trattamento con PI non boosted, le resistenze tenderanno invece ad insorgere a livelli di aderenza appena sub-ottimali, a causa della residua replicazione virale che consente l'accumulo progressivo di mutazioni. Diversa è infine la relazione tra aderenza e sviluppo di resistenze in soggetti in trattamento con PI-boosted: in questo caso, date le caratteristiche farmacocinetiche del regime, lo sviluppo di resistenze è più verosimile solo nei livelli intermedi di aderenza, quando, a livelli non ottimali di Quoziente Inibitorio (QI), la pressione selettiva dei farmaci è insufficiente ad ottenere il controllo virologico massimale, ma sufficiente ad indurre la selezione di mutazioni conferenti resistenza. La differente relazione tra aderenza e

sviluppo di resistenze genotipiche ha un impatto rilevante da un punto di vista clinico, considerando che la non-aderenza comporta una ridotta probabilità di successo virologico alla terapia di salvataggio anche corretta per efficacia del test di resistenza (Cingolani, 2002). Alla luce di queste affermazioni appare evidente come un primo importante strumento di ottimizzazione della terapia in caso di fallimento virologico sia rappresentato da un costante monitoraggio dell'aderenza (AII). In particolare è necessario sottolineare come una accurata valutazione dell'aderenza debba essere effettuata anche in soggetti che mostrano una buona risposta virologica alla terapia, essendo stato dimostrato come in soggetti con viremia non rilevabile al momento della determinazione dell'aderenza, la condizione di non-aderenza misurata sia con questionario autocompilato che come livelli plasmatici "unexpected" rappresenti un fattore predittivo indipendente di successivo fallimento virologico (Antinori, 2004). 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).

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 (Ammassari, 2001; 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; Antinori, 2004). 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).

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

Fallimenti clinici e virologici sono per lo più sostenuti dalla comparsa di ceppi virali mutati, resistenti al regime terapeutico in atto. L'insorgenza di resistenze è determinata principalmente da scarsa aderenza al trattamento, da impropria assunzione di farmaci, da inadeguato assorbimento e/o da interazione con altre terapie in atto (d'Arminio Monforte, 2000; Mocroft 2001; Valdez 1999).

Il ricorso ai *tests* per la valutazione delle resistenze genotipiche è raccomandato (B-II) (Hirsch, 2003; Cingolani, 2002; Cohen, 2002) prima della sospensione e del successivo cambiamento della terapia in atto; in casi selezionati e dove sussista la possibilità, è 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 possono 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.

In un soggetto *naive* che inizi la terapia è lecito porsi come obiettivo la completa soppressione della replicazione virale ed un recupero ottimale del numero dei linfociti CD4 positivi (A-I).

Diversamente, in un soggetto pluri-trattato e verosimilmente portatore di una popolazione virale multiresistente, è accettabile mantenere il miglior assetto immunitario accettando anche livelli misurabili di attiva replicazione virale (B-I) (Murray, 1999).

Il primo fallimento.

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

I soggetti *naive* ospitano prevalentemente ancor oggi ceppi virali “selvaggi”, privi di mutazioni associate a resistenza farmacologiche o portatori di un numero limitato di mutazioni, non in grado di conferire resistenza fenotipica. E' in aumento tuttavia la trasmissione di ceppi resistenti e ciò pone il quesito circa l'utilità del test per le resistenze nell'infezione acuta, nella sierconversione recente e nel “*naive* cronico”.

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 ed esente da problemi di tossicità da farmaci.

In questo caso lo scopo della ARV è quello di abbattere la carica virale a valori inferiori a 400 cp/ml di HIV RNA entro 24 settimane e alle 50 cp/ml entro 48 settimane (B-II) (Steme, 2003; Bartett, 2001; Kirk, 2002; Gulick 2003). La rapidità con cui si ottiene la riduzione 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).

Il mancato raggiungimento di tale obiettivo nei soggetti *naive* al primo trattamento ARV, è definibile come “fallimento virologico” (A-I).

La determinazione quantitativa della carica virale rappresenta pertanto, nei soggetti *naive*, il principale parametro di valutazione di efficacia terapeutica, prioritario rispetto al parametro immunologico o clinico (Mellors, 1996; O'Brien, 1996).

E' controversa la definizione di virologico in presenza di cariche virali detettabili dopo aver ottenuto la soppressione completa della replicazione virale. Il problema è rilevante e di non facile soluzione; infatti, se si considerano espressione di fallimento virologico bassi tassi di replicazione virale, si può incorrere in cambiamenti troppo anticipati e ripetuti, con il rischio di rapido esaurimento delle opzioni terapeutiche. Se d'altra parte si accettano per lungo tempo valori viremici detettabili, se pur contenuti, si facilita l'accumulo di mutazioni e la selezione di ceppi mutati resistenti. Gli orientamenti attuali oscillano tra il considerare “fallimento virologico” una carica virale >400cp/ml, dopo negativizzazione confermata in almeno due determinazioni, ed il “tollerare” anche valori compresi tra 1000 e 5000 cp/ml di HIV RNA.

In presenza di una non completa soppressione virologica, è necessario escludere la presenza di intercorrenti episodi infettivi e la recente somministrazione di vaccini che, come è noto, possono

condizionare transitori incrementi della replicazione virale, non correlabili ad inefficacia terapeutica. E' necessario inoltre confermare dopo un breve intervallo di tempo (1-3 mesi) il dato virologico, affinché si possa attuare un rapido cambiamento del regime terapeutico riducendo la probabilità di selezionare ceppi virali mutati ad opera della pressione selettiva dei farmaci.

Prima del cambiamento terapeutico è comunque sempre raccomandata l'esecuzione di una approfondita anamnesi che miri a verificare il grado di aderenza, i possibili errori di assunzione e le interazioni farmacologiche (Paterson, 2000; Carmona, 2000; Walsh, 2000; Arnsten, 2000; McNabb 2001).

Nel soggetto *naive* per terapia ARV, l'impiego di associazioni dotate 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 tuttavia noto come non siano infrequenti, anche in queste condizioni, i fallimenti terapeutici nel corso del primo anno di trattamento (Ledergerber, 1999; Lucas, 1999; McNabb, 2001; Valdez, 1999).

Il recupero immunologico segue abitualmente all'ottenimento del successo virologico (Deeks, 2002): nel corso del primo anno di terapia si dovrebbe osservare 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 definienti AIDS" fa seguito, abitualmente, al fallimento immunologico (Ledergerber, 1999).

Sono 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 50 cp/ml (B-III).

I fallimenti successivi (terapia di salvataggio)

Per i soggetti che vanno incontro al secondo o terzo fallimento gli obiettivi non si discostano sostanzialmente dai soggetti al primo fallimento.

La soppressione della replicazione virale rimane l'obiettivo ottimale, ancora perseguibile sia pure con crescente difficoltà. Il parametro virologico rappresentato dalla quantificazione della viremia plasmatica rimane prioritario rispetto a quello immunologico e clinico (A-I).

L'emergenza di ceppi mutati resistenti alla terapia in atto costituisce la causa principale dell'insuccesso virologico. Per tale motivo l'esecuzione di un *test* genotipico è necessaria per confermare il sospetto ed indirizzare le scelte alternative (B-II) (Hirsch, 2003; Cingolani, 2002; Cohen, 2002; Moore, 2004; Mellors, 1997; Egger, 2002); il test va eseguito in tempi brevi (A-III), al fine di evitare l'insorgenza di ulteriori mutazioni. Come indicato per i soggetti *naive* o al primo fallimento, 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 cp/ml.

I soggetti pluritrattati con fallimenti multipli rappresentano la condizione 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 o intolleranza. Albergano ceppi abitualmente multiresistenti con mutazioni che condizionano resistenze crociate o di classe (B-I).

In questi pazienti la soppressione della replicazione virale a livelli non detettabili 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. L'obiettivo da perseguire nei pazienti plurifalliti è il mantenimento del patrimonio immunologico a valori almeno superiori ai 200 linfociti CD4+/mm³: studi clinici confermati mostrano come ciò è possibile anche in presenza di replicazione virale (A-I), ma rimane un obiettivo ambizioso.

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 $>200/\text{mm}^3$, la scelta di cambiare terapia è in funzione delle concrete possibilità alternative, tenendo presente l'opportunità, non appena possibile, di sostituire almeno 2 delle 3 molecole con farmaci ancora attivi (B-II).

Nei soggetti pluritrattati con fallimento virologico e $\text{CD4}^+ <200/\text{mm}^3$ è necessario cambiare la terapia in atto (A-II), anche se ostacolati dalla carenza di molecole ancora attive. Anche in questi casi la sospensione della terapia è controindicata (D-II) (Deeks, 2001; Lawrence, 2003).

Recenti studi (Hicks C et al. 2004; Cahn P. 2004, Katlama C. 2005) hanno dimostrato che la combinazione di Enfuvirtide e dei più recenti *boosted PI*, quali Tipranavir e, più ancora, TMC114 offrono la possibilità di ristabilire la massima soppressione virologica anche in una consistente proporzione di pazienti plurifalliti con molteplici mutazioni di resistenza. Pertanto si può sostenere che, in tali condizioni, questo obiettivo possa e debba essere perseguito privilegiandolo sull'obiettivo di mantenere un accettabile livello della conta di linfociti CD4^+ .

I blips viremici

Sporadici innalzamenti della carica virale a livelli contenuti (50-1000 cp/ml) si definiscono “*blips*”; non sono considerati espressione di fallimento virologico e non sembrano essere predittivi di questo, ma rappresentano probabilmente l’imprecisione nel determinare la carica virale (Bartlett, 2005). Si osservano nel 40-50% dei pazienti che raggiungono livelli di carica inferiori a 50 cp/ml.

I pazienti che mostrano “*blips*” meritano tuttavia controlli più ravvicinati (A II) (Greub, 2002; Havlir, 2001).

COME CAMBIARE

COME CAMBIARE LA TERAPIA ANTIRETROVIRALE

Obiettivi e criteri generali per come cambiare la terapia antiretrovirale

L'obiettivo delle linee terapeutiche successive alla prima, è differente in funzione della storia terapeutica (inclusi fenomeni di tossicità/intolleranza) e del numero di farmaci nei cui confronti HIV possa risultare ancora sensibile (in base ai risultati del complesso di test di resistenza effettuati e la storia di fallimenti precedenti). Nei pazienti con breve storia terapeutica e limitato accumulo di mutazioni di farmaco-resistenza, l'obiettivo del trattamento sarà ancora la soppressione virale completa, mentre nei pazienti multitrattati e con opzioni terapeutiche limitate o nulle l'obiettivo sarà evitare il deterioramento del sistema immunitario, l'emergenza di eventi clinici, e la mortalità.

Il cambio di terapia dovrebbe venire guidato dai risultati del test di resistenza [A-I/II]. Il *panel* consiglia il test di resistenza genotipico anche a basso numero di copie [<1000 copie HIV-RNA/ml] e prima di modificare la terapia [B-III].

E' importante in primo luogo definire come si intenda per "farmaco attivo" quello che appare dotato di attività anti-retrovirale *in vivo* sulla base delle indicazioni fornite dall'esame della storia terapeutica, e dal complesso dei *test* di resistenza effettuati, 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 da più elevate concentrazioni farmacologiche. Inoltre, si vanno accumulando risultati di studi retrospettivi che dimostrano l'importanza della considerazione congiunta della concentrazione farmacologica e delle mutazioni di resistenza o resistenza fenotipica nella predizione dell'*outcome* virologico. **Infine, il *counselling*, rivolto alla corretta assunzione dei trattamenti di salvataggio, è di fondamentale importanza per garantire l'efficacia e la *durability* del successivo regime (A-I/II).**

In generale, le possibilità di successo della terapia alternativa in caso di fallimento sono maggiori in caso 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;
- ❑ impiego di inibitori della proteasi *boosterizzati* con ritonavir o regimi a PI doppio;
- ❑ ottimizzazione dell'aderenza con interventi di *counselling* mirato alle terapie.

Cambiare la terapia dopo i primi fallimenti

Il cambio (switch) della terapia dopo un primo fallimento potrà seguire uno degli itinerari di “sequenzialità” illustrati in Tabella 1. Tuttavia, viene sempre raccomandata l'esecuzione del test di resistenza per indirizzare la *switch* terapeutico. In base ai risultati del *test* si può presentare uno degli scenari sotto-riportati con conseguenti atteggiamenti terapeutici differenziati.

a) Cambio della terapia in pazienti senza evidenza di mutazioni di resistenza

In caso di mancata evidenza di mutazioni di resistenza al fallimento virologico, la causa più probabile è rappresentata da insufficiente aderenza o da livelli di farmaco subottimali. Tali aspetti andranno quindi prontamente valutati e corretti. Tali casi vanno tuttavia trattati con attenzione anche per il rischio di mutazioni di resistenza archiviate nel DNA provirale a seguito della pregressa esposizione farmacologica.

b) Cambio della terapia in pazienti portatori di virus resistente agli inibitori della proteasi

In caso di fallimento virologico a regimi iniziali includenti PI (o PI/r), una possibile opzione consiste nel cambio (*switch*) a regimi con 2 NRTI + NNRTI (B-II). Va comunque considerato come, in caso di accumulo di mutazioni di resistenza agli NRTI, tale opzione può essere rischiosa per la possibile rapida emergenza di resistenze di HIV agli NNRTI, considerata la bassa barriera genetica di questa classe di farmaci. In tal caso, potrebbe essere più opportuno attuare lo *switch* a regimi contenenti PI “boosterizzati” alternativi, anche in considerazione di dati che indicano un limitato numero o l'assenza di mutazioni nella proteasi in pazienti che falliscono a regimi di prima linea contenenti PI “boosterizzati”. **La disponibilità di PI meno cross-resistenti con quelli esistenti enfatizza ulteriormente la “sequenziabilità” intra-classe di tali farmaci, particolarmente rispetto a regimi iniziali contenenti NNRTI (B-II).**

Per la medesima 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 (B-II).**

Gli inibitori della proteasi *boosterizzati* più usati nella seconda linea terapeutica sono lopinavir/rtv, fosamprenavir/rtv, atazanavir/rtv o saquinavir/rtv, quest'ultimo specialmente quando si renderà

disponibile la nuova formulazione di saquinavir (in compresse da 500 mg). Atazanavir/ritonavir ha dimostrato pari efficacia virologica a 48 settimane rispetto a lopinavir/ritonavir in pazienti con precedenti fallimenti ad almeno 2 regimi di cui almeno 1 includente PI (Johnson, 2005). Sebbene una reale equivalenza tra fosamprenavir/ritonavir e lopinavir/ritonavir in pazienti falliti a 1-2 PIs non sia stata dimostrata utilizzando l'*end-point* primario della riduzione viremica media dai valori di baseline, tali due farmaci hanno consentito di ottenere la viremia negativa (<50 c/ml) a 48 settimane in una proporzione di pazienti non significativamente differente trattati con fosamprenavir/ritonavir BID (ma non OD) rispetto a lopinavir/ritonavir (Vertex press release 2003). Infine, l'inferiorità di saquinavir/ritonavir rispetto a lopinavir/ritonavir è risultato attribuibile a problemi di aderenza o accettazione del paziente più che non a ridotta potenza intrinseca del regime.

c) Cambio della terapia in pazienti portatori di virus resistente agli NNRTI

Sulla base dei risultati del test di resistenza dovrà essere scelta la combinazione di due nuovi analoghi nucleosidici aggiungendo i PI, possibilmente con booster di ritonavir (B-II). La *cross* resistenza tra nevirapina ed efavirenz è tale da impedire l'uso sequenziale di questi due farmaci (Casado, 2002). **Fino a quando non si renderanno disponibili NNRTI di nuova generazione non cross-resistenti, la strategia di "recycling" degli NNRTI è pertanto da proscrivere (E-II).**

d) Cambio della terapia in pazienti portatori di virus resistente ai soli NRTI

Tale eventualità si verifica più frequentemente in caso di fallimento alla terapia con soli NRTI o con NRTI + PI (segnatamente PI/r), rispetto a terapie includenti NNRTI.

Per costruire una nuova terapia efficace sarà necessario, ma talvolta non agevole sulla base dei risultati del test di resistenza, identificare due NRTIs ancora sensibili e creare una combinazione con l'aggiunta di PI preferibilmente con booster di ritonavir (B-II) o 1 NNRTI (B-II). 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 NRTI + 1 NNRTI + 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).

Per quanto riguarda la scelta degli NRTI, occorrerà ricorrere a farmaci in grado di superare l'effetto delle NEM, ove presenti (ad esempio tenofovir o abacavir). In pazienti portatori della mutazione M184V, la didanosina ha dimostrato una attività residua che rende il farmaco un buon candidato per

la costruzione della terapia alternativa, a meno che non si sia verificato un significativo accumulo di NEM (Molina, 2005).

I fallimenti successivi - terapia di salvataggio

Usualmente, il termine “salvataggio terapeutico” viene proposto per i trattamenti che seguono l’esposizione a tutte le classi di farmaci con conseguente multiresistenza e difficoltà a costruire regimi includenti farmaci attivi. **La terapia “di salvataggio” ha come obiettivo prioritario, più che il ripristino della completa soppressione viremica, il mantenimento delle funzioni del sistema immunitario e la prevenzione degli eventi clinici. Tuttavia, con la disponibilità di nuovi farmaci e nuove classi farmacologiche, l’obiettivo della soppressione virale può essere considerato realistico e quindi l’impiego di nuovi potenti farmaci e nuove classi non dovrebbe venire dilazionato quando si configuri la possibilità di riguadagnare il successo virologico completo (A-II). Per converso, quando l’accumulo di resistenze diventasse tale da rendere teorica la possibilità di soppressione viremica, deve venire considerata l’opportunità di rimandare l’impiego di farmaci potenti (specialmente se appartenenti a nuove classi farmacologiche), usandoli nel momento in cui si rendessero disponibili ulteriori nuovi potenti farmaci per l’impiego in associazione (B-III).** Nella scelta di attuare o meno un cambio terapeutico è importante considerare il rischio di progressione calcolato in base alla conta CD4+, l’evolutivezza dell’infezione (*slope* della conta CD4+ e della viremia) e il tempo d’attesa prima della disponibilità di nuovi farmaci per l’impiego in associazione.

Indicazioni attuali per l’impiego di enfuvirtide e nuovi farmaci

La disponibilità di enfuvirtide, appartenente a una nuova classe di farmaci, gli inibitori della fusione, ha consentito di costruire regimi di salvataggio dotati di una maggior probabilità di efficacia.

E’ importante tuttavia notare come l’impiego di nuovi e potenti farmaci, oggi disponibili in programmi di accesso allargato (come tipranavir “boosterizzato” da ritonavir, TPV/r) o in fase III di sperimentazione clinica (come TMC-114/r), abbia consentito di ri-ottenere l’*undetectability* in una significativa proporzione di pazienti trattati con enfuvirtide in casi in cui tale obiettivo era prima considerato utopistico (pazienti *experienced* alle tre classi che iniziano una terza o quarta linea di trattamento). Pertanto, in tali pazienti, vi è *consensus* sulla necessità di attuare lo *switch* tempestivo a regimi includenti tali nuovi farmaci in associazione a enfuvirtide.

In effetti, il maggiore successo in termini di viremia *undetectable* si ottiene con l’impiego di enfuvirtide in una fase più precoce del salvataggio terapeutico. Tale concetto emerge chiaramente

dall'analisi post-hoc degli studi TORO-1 e TORO-2 (Miralles, 2004) in cui la probabilità di successo virologico completo è stata superiore in pazienti con una più limitata storia di esperienza farmacologica (<10 farmaci antiretrovirali già sperimentati), per cui erano disponibili ulteriori farmaci antiretrovirali presumibilmente attivi (secondo le indicazioni del *test* di resistenza e la considerazione della storia farmacologica), in presenza di conta CD4+ almeno pari a 100 cellule/mm³ e viremia contenuta entro le 100.000 copie/ml. Si ritiene utile l'impiego di enfuvirtide in tali condizioni allo scopo di riguadagnare il successo virologico, prevenire l'accumulo di resistenze e quindi dilazionare la necessità di una vera *deep-salvage*, i cui risultati in termini di efficacia virologica sono più limitati (B-II).

Tuttavia, anche in condizioni di *deep salvage* in cui vi sia una bassa conta CD4+, cui corrisponde un rischio elevato di progressione clinica (ad esempio CD4+ <100 cellule/mm³), o CD4+ in rapido calo, l'impiego di enfuvirtide appare indicato anche se non è possibile associare farmaci attivi (impiego come "salva-vita"). In tale condizione, l'impiego di enfuvirtide può altresì assumere il significato di "farmaco-ponte", favorendo la sopravvivenza dei pazienti e la prevenzione degli eventi clinici fino all'avvento di nuovi farmaci. L'analisi *post-hoc* degli studi TORO-1 e TORO-2 ha infatti suggerito come enfuvirtide possa di fatto consentire un incremento di CD4+ mediamente doppio rispetto a quanto si ottenga con regimi di controllo privi di enfuvirtide, anche se impiegato in associazione a farmaci nei cui confronti HIV sia risultato resistente (*genotypic sensitivity score*, GSS = 0).

Nella scelta dei farmaci antiretrovirali da associare a enfuvirtide appare importante attenersi al risultato dei *test* di resistenza opportunamente interpretati alla luce della storia farmacologica. L'analisi *post-hoc* degli studi TORO-1 e TORO-2 ha altresì dimostrato l'importanza dell'impiego concomitante degli inibitori della proteasi "boosterizzati", segnatamente lopinavir (LPV)/r in pazienti *experienced* alle tre classi farmacologiche. Infatti, una aumentata risposta virologica a 48 settimane di *follow-up* si è riscontrata nei pazienti trattati con LPV/r, specialmente se portatori di ceppi sensibili e/o *naive* a LPV/r e in regimi di associazione includenti almeno due ulteriori farmaci attivi in base al risultato del *test* di resistenza.

Poiché l'efficacia di regimi includenti enfuvirtide in pazienti *experienced* alle tre classi dipende così strettamente dall'inclusione dell'inibitore della proteasi "boosterizzato" e una serie di studi hanno dimostrato come la probabilità di successo virologico dipenda anche dalla concentrazione farmacologica interpretata contestualmente al dato di resistenza (quoziente inibitorio), può essere ragionevole suggerire l'applicazione del monitoraggio terapeutico del farmaco in tale contesto (C-II).

La possibilità di successo virologico viene particolarmente incrementata dalla associazione di enfuvirtide con PI/r di nuova generazione (segnatamente TMC-114/r ma anche tipranavir/r), che si sono dimostrati maggiormente attivi contro ceppi di HIV resistenti o esposti ad altri PI rispetto allo *standard* attuale (i.e., lopinavir/r). Infatti, risultati particolarmente eclatanti sono emersi dall'analisi degli studi POWER (Katlama, 2005), condotti in pazienti ampiamente pre-trattati: il 67% dei pazienti *naive* per enfuvirtide che hanno ricevuto regimi includenti enfuvirtide + TMC-114 (600 mg B.I.D.) in aggiunta a ritonavir (100 mg B.I.D.) hanno ottenuto la soppressione viremica a valori <50 copie/ml all'analisi *intention-to-treat*. E' importante notare come tale percentuale di successo virologico appaia addirittura comparabile alle percentuali di successo virologico che si ottengono in pazienti *naive* trattati con gli *standard* di cura attuali.

La considerazione della più elevata percentuale di successo virologico in pazienti *naive* per enfuvirtide trattati con tale farmaco (dato particolarmente dimostrato, come si è visto, dagli studi POWER con l'impiego concomitante di TMC-114/r ma anche dagli studi RESIST (Schapiro, 2005) con l'impiego concomitante di TPV/r), offre a considerare alcuni aspetti, meritevoli di approfondimento in studi clinici. In primo luogo, in linee di trattamento precoci, potrebbe essere conveniente strutturare regimi di induzione-mantenimento: l'impiego di enfuvirtide nelle prime settimane (induzione) consentirebbe di incrementare la probabilità di successo mentre la sua sospensione (mantenimento) consentirebbe di preservarne l'efficacia per l'impiego in linee di trattamento successive. In secondo luogo, i test di resistenza di HIV nei confronti di enfuvirtide (attualmente non disponibili per l'uso *routinario*) potrebbero fornire indicazioni di estrema utilità nel caso si rendesse necessario un ri-utilizzo del farmaco.

Infine, sarà importante studiare il possibile impatto delle nuove classi, come gli inibitori del CCR5 (ad esempio maraviroc e GW-871340) o gli inibitori della maturazione virale (PA-457), quando impiegati in combinazione con enfuvirtide. Poiché tali nuove classi sono in grado di evadere completamente la cross-resistenza di classe, il loro impiego in associazione a enfuvirtide potrebbe rappresentare una vera e propria "rivoluzione" nelle strategie di salvataggio.

Infine, pur non ponendo alcun limite alle condizioni viro-immunologiche e cliniche in cui si consiglia l'impiego del farmaco (le cui indicazioni dovranno quindi seguire i dati emergenti dalla letteratura scientifica e le norme di buona pratica clinica dettate dall'esperienza), considerazioni farmaco-economiche e la ancora limitata esperienza clinica relativa a enfuvirtide ne hanno consigliato l'immissione in commercio nella classe OSP-2 come medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa e sottoposto a monitoraggio intensivo delle sospette reazioni avverse.

Viene di seguito riportato un estratto delle normativa ufficiale che regola l'impiego di enfuvirtide nel nostro Paese (*Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana* 26-11-2004):

“Fuzeon” deve essere utilizzato nel trattamento di pazienti che abbiano esperienze precedenti con le tre classi di farmaci ARV (...), che abbiano fallito un regime HAART includente PI e uno includente NNRTI e che abbiano ancora la disponibilità di uno o due farmaci antiretrovirali utilizzabili in un regime di associazione con “Fuzeon”.

Impiego di regimi includenti doppio PI

In pazienti con opzioni farmacologiche limitate, l'impiego di regimi a PI doppio viene proposta con l'obiettivo di migliorare le percentuali di successo virologico. Occorre tuttavia precisare come le associazioni tra multipli PIs possano fornire risultati variabili per quanto attiene alle concentrazioni plasmatiche (Tabella 2). Alcune associazioni sperimentate sono addirittura sfavorevoli dal punto di vista farmacocinetico anche se in certi casi possono conservare un vantaggio farmacodinamico in termini di riduzione della viremia. Per esempio, 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. In tabella 3 sono mostrate le interazioni farmacologiche tra PI finora riconosciute.

Sospensioni del trattamento

Le sospensioni complete di tutti i farmaci antiretrovirali sono state proposte in pazienti in fallimento allo scopo di ottenere la reversione delle resistenze farmacologiche e quindi incrementare il tasso di successo virologico alla ripresa del trattamento. Tuttavia la sospensione completa dei farmaci antiretrovirali, anche in caso di fallimento virologico con presenza di resistenze di HIV, è da applicare con estrema cautela per il rischio di eventi clinici quali AIDS e morte. Sono state quindi studiate strategie di interruzione parziale dei farmaci, allo scopo di migliorare la tollerabilità, ridurre il rischio di accumulo di resistenza farmacologiche e quindi preservare l'attività di farmaci nuovi che si rendessero disponibile per un impiego successivo in regimi ottimizzati. 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, mentre la sospensione degli NNRTI, in pazienti multiresistenti, non sembra modificare la capacità di replicazione del virus (Maldarelli, 2003; Deeks 2005). Un recente studio pilota prospettico randomizzato ha suggerito la possibilità di preservare la conta CD4+ con l'impiego di sola lamivudina in pazienti in fallimento e questo è stato correlato con il

mantenimento di livelli di fitness virale ridotti. **Tale strategia non è tuttavia al momento raccomandata (D-I/II).**

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). Tuttavia, l'impiego di una Mega-HAART o GIGA-HAART espone il pazienti al rischio elevato di effetti collaterali. Inoltre, 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). **Sulla base dei dati disponibili la MDRT così come l'interruzione del trattamento precedente non sono al momento consigliate (D-I/II).**

Tabella 1 : Itinerari terapeutici suggeriti al fallimento di una prima linea

Regime terapeutico iniziale	Possibile seconda linea di terapia
2 NRTI+PI o PI/r	2 NRTI+NNRTI oppure 2 NRTI+ PI/r oppure 2 NRTI+NNRTI+PI/r
2 NRTIs+NNRTI	2 NRTI+PI/r
3 NRTI	2NRTI +NNRTI oppure 2 NRTI + PI/r oppure 1-2 NRTI+ PI+NNRTI oppure NNRTI+PI/r

Tabella 2: Interazioni farmacologiche tra PIs in regimi di PI doppio-boosterizzato

PIs	Interazioni	Note
Lopinavir/ritonavir (LPV/r) + amprenavir (APV) o fosamprenavir (fAPV)	LPV↓; APV↓	<ul style="list-style-type: none"> L'incremento di r a 200 mg BID ha incrementato la percentuale di successo virologico (Raguin et al. 42th ICAAC 2002) La combinazione di LPV/r (533/133 mg BID) + fAPV 1400 mg BID ha ottenuto concentrazioni di LPV simili alle dosi standard e concentrazioni di APV di poco inferiori a quelle ottenute con fAPV /r 700/100 mg BID (Wire et al. 11th CROI 2004)
LPV/r + saquinavir (SQV)	LPV↔; SQV↔	La Porte et al. AIDS 2003 Stephan et al. AIDS 2004
LPV/r + nelfinavir (NFV)	LPV↓; NFV↔	Klein et al. 10th CROI 2003
LPV/r + indinavir (IDV)	LPV↔; IDV↔	Isaac et al. JAC 2004
Atazanavir (ATZ)/r + SQV	ATZ ↔; SQV↑	SQV/r 1600/100 + ATZ 300 mg once-daily (Stephan et al. AIDS 2004)
SQV + RTV + APV	SQV↓; APV↔	Corbett et al. JAIDS 2004
SQV + RTV + fAPV	SQV, APV↔	SQV/RTV/fAP 1000/200/700 mg BID (Boffito et al. JAIDS 2004)
Tipranavir (TPV) + SQV o APV o LPV/r	SQV, APV, LPV↓	Leith et al. (BII182.51 interim analysis) 5th IWCPHT Rome 2004
ATZ + fAPV/r	ATZ, APV↔	L'aggiunta di r 100 mg BID consente di ottenere concentrazioni accettabili sia di ATZ (alla posologia di 150-200 mg BID) che di APV (fAPV alla posologia di 700 mg BID) (Khanlou & Farthing, Glasgow 2004)

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/precocce*. 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 l'uso di farmaci già 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/precocce*. 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 è 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 lungo termine. Al momento solo in pazienti selezionati dal clinico che non presentano un grave difetto immunitario si può prendere in considerazione, per un breve periodo ed in caso di forte tossicità indotta dai farmaci, la sospensione della terapia antiretrovirale monitorizzando la viremia e la conta dei CD4. 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 come 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 è stata pari a 0 nel braccio che assumeva una terapia alternante. Nel 79% dei pazienti trattati con regime A o B in fallimento virologico in corso di terapia sono emerse mutazioni di resistenza. 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, 2003). I risultati dello studio a 96 settimane confermano quelli ottenuti nel breve *follow-up* (Negredo, 2004). Inoltre, la riduzione della concentrazione del DNA mitocondriale relativa alla concentrazione del DNA cellulare e la lipoatrofia periferica sono apparse ridotte nel braccio dell'alternanza. E' tuttavia necessario precisare come in questo studio siano stati impiegati regimi per cui il rischio di tossicità mitocondriale è particolarmente elevato (stavudina+didanosina).

Alternare il trattamento antiretrovirale sembra quindi ritardare il fallimento virologico, l'emergenza di farmaco resistenze e la tossicità mitocondriale (B-II). Sono, tuttavia, necessari studi ulteriori con regimi antiretrovirali più moderni allo scopo di confermare questi risultati preliminari.

INDUZIONE MANTENIMENTO

La strategia di induzione è stata proposta nell'intento di ottenere più rapidamente la riduzione iniziale della viremia e il recupero del sistema immunitario, passando poi a un regime di mantenimento più tollerabile e in grado di favorire una migliore aderenza da parte dei pazienti in trattamento. Tuttavia, 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 (Havlir, 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* e una più lenta discesa del *viral load* durante la fase di induzione erano i fattori correlati con un più rapido manifestarsi del *rebound* virologico (Havlir, 2000). La metanalisi condotta da Hill (2004), di fatto, non ha dimostrato alcun beneficio virologico nell'inizio con regimi di induzione a 4 farmaci seguiti da regimi a 3 farmaci.

Nonostante tali risultati negativi iniziali, la disponibilità di farmaci meglio tollerati e compatti dal punto di vista posologico ha consentito di costruire regimi di induzione efficaci e praticabili da parte dei pazienti. Lo studio ESS40013 (Markowitz, 2005) ha dimostrato una riduzione del tasso di eventi avversi e un incremento della percentuale di pazienti con aderenza ottimale pari al 9% grazie allo *switch* da un regime di induzione (zidovudina/lamivudina/abacavir/efavirenz) a un regime di mantenimento (zidovudina/lamivudina/abacavir). Lo studio FORTE (Williams, 2004) ha altresì dimostrato un beneficio virologico (sebbene non statisticamente significativo; P: 0.07) favorevole all'impiego di regimi di induzione a tre classi seguiti da regimi di mantenimento includenti NRTI + NNRTI. In conclusione, **la strategia di induzione-mantenimento non appare al momento raccomandata (D-III), anche se ulteriori studi potrebbero in futuro avvalorare tale possibilità.**

INTENSIFICAZIONE TERAPEUTICA

Il termine "intensificazione" si riferisce generalmente a 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, con un progressivo esaurimento delle opzioni terapeutiche.

Sebbene alcuni studi abbiano dimostrato l'utilità di una strategia di intensificazione per quanto attiene all'*outcome* della soppressione virologica nel breve *follow-up* (Katlama, 2001; Miller, 2003), **tale strategia è attualmente sconsigliata per il rischio di aggravare il carico posologico e le tossicità e provocare un più rapido esaurimento delle opzioni farmacologiche con ripercussioni negative nel medio-lungo termine [D-II].**

Bibliografia

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.

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.

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

Cozzi Lepri A, Phillips AN, D'Arminio Monforte A et al. When to start HAART in chronically HIV-infected patients: evidence from the ICONA study. *AIDS* 2001, 15:983-90.

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.

De Jesus E, Herrera G, Teofilo E, Gerstoft J, Buendia CB, Brand JD, Brothers CH, Hernandez J, Castillo SA, Bonny T, Lanier ER, Scott TR, CNA30024 Study Team. Abacavir versus zidovudine combined with lamivudine and efavirenz, for the treatment of antiretroviral-naïve HIV-infected adults. *Clin Infect Dis* 2004; **39**:1038-1046.

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

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.

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 Int Med* 2000, 133:401-10.

Havlr 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 343Team. *N Engl J Med*. 1998;339:1319-21.

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.

Holmberg S.D., Palella F.J., Kenneth A., Lichtenstein A., Havlr D. The case for earlier treatment of HIV infection. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 1699-1704.

Johnson M, Grinsztejn B, Rodriguez C et al. Atazanavir plus ritonavir or saquinavir, and lopinavir/ritonavir in patients experiencing multiple virological failures. *AIDS* 2005; 19: 685-694.

Kapadia F, Vlahov D, Donahoe RM, Friedland G. The role of substance abuse in HIV disease progression: reconciling differences from laboratory and epidemiologic investigations. *Clin Infect Dis* 2005; 41:1027-1034.

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., Berger D., Bellos N., et al. Efficacy of TMC114/r in 3 class experienced patients with limited treatment options: 24-week planned interim analysis of 2 96-week multinational dose-finding trials. 12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, MA, USA, February 22-24 2005 [Abstract 164LB].

Kaufmann G, Perrin L, Pantaleo G. CD4T-lymphocyte recovery in individuals with advanced HIV-1 infection receiving potent antiretroviral therapy for 4 years: The Swiss HIV Cohort Study. Abstract LB4, 9TH CROI 2002, Seattle, USA

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.

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

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

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.

Lewden C. Responders to antiretroviral treatment over 500 CD4/mm³ reach same mortality rates as general population: APROCO and Aquitaine Cohorts, France. 10th European AIDS Conference/EACS. November 17-20, 2005. Dublin, Ireland [Abstract PE 18.4/8].

Little SJ, Holte S: Antiretroviral-drug resistance among patients recently infected among HIV-infected with HIV. *N Engl J Med* 347: 385-394, 2002.

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]

Markowitz M., Hill-Zabala C., Lang J., et al. Induction with abacavir/lamivudine/zidovudine plus efavirenz for 48 weeks followed by 48 week maintenance with abacavir/lamivudine/zidovudine in antiretroviral naive HIV-1 infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndromes* 2005; 39: 257-264.

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.

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.

Miralles G.D., De Masi R. Virologic suppression of an active boosted PI regimen is significantly enhanced by the addition of a fusion inhibitor in treatment experienced patients. 42nd Annual Meeting of the Infectious Disease Society of America, Boston, MA, USA, September 30-October 3 2004 [Abstract 921].

Molina JM, Marcelin AG, Pavie J et al. Didanosine in HIV-infected patients experiencing failure of antiretroviral therapy : a randomized placebo-controlled trial. *J Infect Dis* 2005; 191: 840-847.

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.

Negredo E., Paredes R., Peraire J., et al. Alternation of antiretroviral drug regimens for HIV infection. Efficacy, safety and tolerability at week 96 of the Swatch study. *Antiviral Ther* 2004; 9: 889-893.

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

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

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)

Pellegrin I, Izopet J, Reynes J et al. Emergence of zidovudine and mutidrug-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.

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.

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

Podzamczar D, Ferrer E, Gatell JM et al. Early virologia failure and occurrence of resistance in naïve patients receiving tenofovir, didanosine and efavirenz. XII International HIV Drug Resistance Workshop. Tenerife, Canary Islands, 8-10 June 2004 [Abstract 156].

Pozniak AL, Gallant JE, De Jesus E, Campo R, Arribas JR, Gazzard B, Lu B, McColl D, Enejosa J, Cheng AK. Superior outcome for tenofovir DF (TDF), emtricitabine (FTC) and efavirenz (EFV) compared to fixed dose zidovudine/lamivudine (CBV) in antiretroviral naïve patients. 3rd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment. July 24-27, 2005. Rio de Janeiro, Brazil [Abstract WeOa0202].

Pulido F., Ribera E, Moreno S., et al. Once-daily antiretroviral therapy: Spanish Consensus Statement. *J Antimicrob Chemother* 2005; doi: 10.1093/jac/dki320 (advance access published September 8, 2005).

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

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.

Schapiro J., Cahn P., Trottier B., et al. Effect of baseline genotype on response to tipranavir/ritonavir compared with standard-of-care comparator in treatment-experienced patients: the Phase 3 RESIST-1 and -2 Trials. 12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, MA, USA, February 22-24 2005 [Abstract 104].

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.

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.

Sterling TR, Chaisson RE, Moore RD. HIV-1 RNA, CD4 T-lymphocytes, and clinical response to HAART. *AIDS* 2001, 15:2251-7.

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

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

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.

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.

Wang C., Vlahov D., Galai N., et al. Mortality in HIV seropositive versus seronegative patients: implications for when to initiate therapy. *J Infect Dis* 2004; 190: 1046-1054.

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

Hicks C et al., ICAAC 2004, Washington abstract LB H1137

Cahn P., Int. Congr. On Drug Therapy in HIV Inf. 2004, Glasgow, Abstract PL14.3

Katlama C., Berger D. Bellos N. et al, CROI 2005, Boston, Abstract 164LB

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 recupero della risposta immunitaria.

La immuno-ricostituzione deve essere sia quantitativa (ripristino del numero assoluto e della percentuale dei linfociti CD4+ entro il *range* della normalità) che qualitativa intesa come recupero della risposta immune specifica nei confronti di HIV e di altri agenti infettivi).

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.

-
- 1) Risposta completa con diminuzione del *viral load* fino a livelli non rilevabili ed aumento progressivo dei linfociti CD4+
 - 2) Risposta virologica completa ed assenza di incremento dei linfociti CD4+
 - 3) Risposta virologica parziale o transitoria con incremento consistente dei linfociti CD4+
 - 4) 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'immunoricostituzione 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 di impiegare farmaci in grado di modificare la risposta immune dell'ospite:

- 1) infezione controllata dal punto di vista virologico con insoddisfacente risposta immunologica con CD4 inferiori a 350/mm³ dopo un periodo di 12 mesi dall'inizio della terapia
- 2) accettabile controllo dell'infezione virale ma con CD4 < 50/mm³ nei primi mesi dall'inizio della terapia
- 3) fallimento virologico-immunologico completo

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'interleuchina -2, 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 IL-2 è notevolmente ridotta ed è quindi ragionevole pensare che correggerne la carenza sia utile (Paredes, 2002).

IL-2 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 IL-2 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 IL-2 continuando naturalmente la HAART (Tambussi, 2001; Levy, 2002).

Nonostante IL-2 "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'immunoricostituzione, conseguente alla terapia con IL-2, 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 immunoricostituzione ottenuta con IL-2 è in grado di rallentare la progressione di malattia), consentiranno di evincere indicazioni in merito alle strategie terapeutiche da seguire nella differenti situazioni riportate nella Tabella 1.

Per il momento il trattamento con IL-2 di pazienti sieropositivi deve essere praticato esclusivamente nell'ambito di protocolli clinici. Il suggerimento è di mantenersi nel range di dosaggio (da 3 a 7.5 milioni di U.I. x due volte al giorno per 5 giorni consecutivi) e con gli intervalli di terapia (da 4 a 8 settimane) che nelle numerose casistiche in osservazione si sono dimostrati più efficaci e meglio tollerati.

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 IL-2 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 IL-2 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 (IL-10, IL-12,IL-7) 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. La interleuchina 15 (IL-15) ha un ruolo centrale nella risposta del sistema immunitario al virus HIV. La produzione di IL 15 è ridotta nei pazienti HIV+ ed inoltre elevati livelli sierici di questa citochina correlano con una migliore risposta alla terapia. La IL- 15 stimola una risposta al virus insieme ad IL-2 ed IL-7 ed aumenta la risposta CD8 specifica favorendo la secrezione di IFN-gamma da parte delle stesse cellule CD8. Queste insieme ad altre evidenze suggeriscono che la IL- 15 potrebbe avere un ruolo nell'aumentare la sopravvivenza delle cellule CD8 specifiche. Questa citochina in futuro potrebbe essere usata come agente immunomodulante in associazione alla terapia antiretrovirale.”

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).

Alpdogan O, van den Brink MR. IL-7 and IL-15: therapeutic cytokines for immunodeficiency. Trends Immunol. 2005 Jan;26(1):56-64. Review.

PROBLEMATICHE CLINICHE SPECIFICHE

LA PROFILASSI POST-ESPOSIZIONE

Negli ultimi anni numerose agenzie di sanità pubblica hanno emanato raccomandazioni aggiornate sull'uso della profilassi post-esposizione (PPE) ad HIV con antiretrovirali in ambito occupazionale, ormai una consolidata misura di prevenzione e buona pratica clinica, e in talune circostanze di altre esposizioni a rischio, quali ad esempio rapporti sessuali non protetti, inclusa la violenza sessuale, e scambio di ago e/o siringa per l'iniezione di droghe.

Infatti, i dati disponibili sia in ambito occupazionale che in quello non-occupazionale sembrano confermare la potenziale efficacia della PPE. In particolare, studi osservazionali in gruppi di popolazione con comportamenti sessuali a rischio hanno dimostrato una minore incidenza di infezioni nei soggetti che hanno fatto ricorso alla PPE.

In particolare, Raccomandazioni per la PPE sia occupazionale che non occupazionale sono state emanate negli ultimi due anni in Europa e negli Stati Uniti.

Euro Surveill Jun 2004,

rispettivamente consultabili su

<http://www.eurosurveillance.org/em/v09n06/0906-222.asp> e

<http://www.eurosurveillance.org/em/v09n06/0906-223.asp>)

MMWR 2005, Recommendations and Reports RR 02 e RR 9

rispettivamente consultabili su

<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5402a1.htm>

<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5409a1.htm>).

e

In Italia, le [Raccomandazioni per la chemioprophilassi con antiretrovirali dopo esposizione occupazionale ad HIV ed indicazioni di utilizzo nei casi di esposizione non occupazionale.](#) approvate dalla Commissione Nazionale per la Lotta contro l'AIDS e le malattie infettive emergenti e riemergenti del Ministero della Salute nel maggio 2002 sono attualmente oggetto di una revisione che tenga conto delle conoscenze acquisite non solo sul ricorso alla PPE ma anche sui mutati scenari epidemiologici, in particolare per quanto riguarda la resistenza ai farmaci, e sulle possibilità di utilizzo di nuovi farmaci e/o regimi farmacologici.

Nonostante la vasta esperienza acquisita in ambito occupazionale e il crescente ricorso alla PPE non-occupazionale alcune problematiche risultano infatti ancora aperte.

Le raccomandazioni nazionali e i documenti internazionali sostanzialmente concordano sui criteri sui quali basare l'offerta della PPE agli esposti, con alcune differenze sulla forza della raccomandazione nei casi di esposizione sessuale a minore probabilità di trasmissione del virus.

In particolare la PPE è raccomandata in caso di esposizioni a rischio con paziente con infezione da HIV accertata, mentre maggiore cautela è suggerita nei casi in cui la fonte è non nota o non testata. In questo ultimo caso si raccomanda di ottenere il consenso alla ricerca degli anticorpi anti-HIV nella fonte e di ottenerne il risultato in tempi rapidi al fine di evitare trattamenti inutili.

In tutti i documenti si raccomanda che la PPE venga iniziata al più presto preferibilmente entro 1-4 ore e in generale se ne sconsiglia il ricorso quando sono trascorse oltre 72 ore dall'esposizione. La durata ottimale è di 4 settimane.

Un regime iniziale di PPE a tre farmaci (HAART) è oggi raccomandato nella maggior parte dei paesi europei, inclusa l'Italia, e in alcuni stati degli USA. Parimenti un regime HAART è considerato preferibile dai CDC per quanto riguarda la PPE non occupazionale. La stessa agenzia statunitense nelle recenti Raccomandazioni per la PPE occupazionale ancora distingue tra casi di esposizione più gravi, per i quali si consiglia un regime contenente tre farmaci di due classi, e quelli meno gravi, nei quali è consigliata una combinazione di due inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTI).

Nella scelta del regime iniziale di PPE devono essere considerati diversi fattori.

Dai dati di letteratura e, conseguentemente, dalle linee guida disponibili si evince che qualsiasi combinazione di farmaci antiretrovirali approvata per il trattamento dei pazienti con infezione da HIV può essere utilizzata per la PPE, con le stesse controindicazioni. La nevirapina è al momento l'unico farmaco il cui utilizzo è sconsigliato, in presenza di alternative, nei regimi standard di PPE, essendone stata dimostrata l'associazione con alcuni casi gravi di tossicità. Alcuni Autori al fine di sfruttare nella PPE le caratteristiche farmacologiche della nevirapina hanno comunque utilizzato il farmaco per i primi 4 giorni di PPE con buona tollerabilità da parte dei trattati.

L'anamnesi clinica e farmacologica del paziente fonte deve guidare lo specialista nella scelta dei farmaci da combinare. Alla luce della significativa prevalenza di resistenza farmacologica nei pazienti con infezione da HIV, grande importanza è data alla valutazione della possibilità di resistenza del ceppo della fonte. Questa è stata documentata in maniera significativa in specifici studi di prevalenza condotti in soggetti fonte di esposizioni occupazionali ed è risultata associata alle più recenti segnalazioni di fallimento della PPE. I test per la determinazione delle resistenze genotipiche e/o fenotipiche se disponibili devono essere presi in considerazione, ma la loro esecuzione *ad hoc* non è raccomandata ai fini della PPE

La scelta del regime deve inoltre tener conto delle possibili interazioni con altre sostanze farmacologiche e del profilo di tossicità dei farmaci inclusi nella combinazione. In generale, anche nella PPE è attuale la ricerca di regimi potenzialmente efficaci, semplificati e di maggiore tollerabilità per il paziente per favorire una maggiore aderenza al trattamento. La maggior parte dei regimi di PPE raccomandati ed utilizzati comprendono 2 NRTI associati ad un inibitore della proteasi, mentre meno frequente è l'associazione con un non-NRTI. Tra i NRTI è in aumento il ricorso ai farmaci “nucleotidici” per sfruttarne il favorevole profilo farmacologico ai fini della PPE e la buona tollerabilità. Tra gli inibitori della proteasi è osservata una maggiore tendenza a consigliare ed utilizzare le associazioni “booster” con ritonavir. Sono anche riportate casistiche di PPE con regimi costituiti dalla combinazione di 3 NRTI, peraltro indicati come prima scelta in alcune linee guida, e casi aneddotici di utilizzo di inibitori della fusione per esposizioni a ceppi virali multiresistenti.

Le persone che si sottopongono a PPE devono ricevere un counseling, una visita medica e il test per la ricerca degli anticorpi anti-HIV al tempo zero e successivamente a 6 settimane, 3 e 6 mesi. E' consigliabile conservare un campione di materiale prelevato al tempo zero per eventuali accertamenti successivi. Il ricorso routinario a test biomolecolari per la diagnosi “precoce” di infezione da HIV è sconsigliato. L'opportunità di eseguire indagini di laboratorio nel corso del trattamento per evidenziare eventuali alterazioni indotte dalla PPE deve essere valutata dallo specialista.

Idealmente, il contatto tra la struttura di cura e l'esposto (dal momento iniziale della segnalazione dell'esposizione, valutazione del rischio e offerta della PPE e per tutto periodo di trattamento e di follow up) deve essere utilizzato come percorso di counseling per ribadire la necessità di adozione delle misure di prevenzione della trasmissione del virus. Questo appare particolarmente importante in caso di offerta o richiesta di PPE per esposizione sessuale. Infatti, per quanto i dati disponibili abbiano evidenziato che la conoscenza della possibilità di PPE non è associata ad un aumento dei comportamenti a rischio, casi di infezione sono stati segnalati in persone con esposizioni pregresse o successive a quella per la quale è stato offerto il trattamento (pseudo-fallimento della PPE).

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 06-551704930-902-903, Fax 06-5582825 e-

mail: irapep@inmi.it). Il priocollo e le schede di segnalazione possono essere acquistate su 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 posta 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".

<http://www.hiv-druginteractions.org/>

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

La presenza di un disturbo psichiatrico può ridurre 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. L'aderenza però non sempre è correlata alla gravità della malattia mentale: vi sono segnalazioni che i pazienti con disturbi affettivi (depressione) o con disturbo bipolare hanno un grado di aderenza inferiore ai pazienti con schizofrenia (Walkup JT 2004). In caso di necessità di prescrivere una terapia per l'infezione da HIV in pazienti con patologia psichiatrica, è comunque 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, quetiapina, e risperidone, 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 e ad efavirenz è pimozide; l’uso di olanzapina è ammesso, ma con il suggerimento di una particolare cautela; gli altri neurolettici possono essere utilizzati, ma con l’indicazione ad un monitoraggio clinico, in particolare in caso di associazione con ritonavir.

Ansiolitici ed ipnotici

Le benzodiazepine non influiscono in modo significativo con le concentrazioni ematiche dei farmaci antiretrovirali. Alcune benzodiazepine, metabolizzate dal CYP3A4, non possono essere associate ad IP ed efavirenz per il forte rischio di tossicità: alprazolam (Xanax, Frontal), triazolam (Halcion), e midazolam (non in commercio in Italia). Flunitrazepam (Roipnol), una benzodiazepina ad azione ipnotica, di cui è fortemente documentato un abuso tra i tossicodipendenti, risulta pericoloso per tossicità in associazione a ritonavir (e forse anche agli altri IP ed efavirenz). Diazepam (Valium), metabolizzato da più enzimi del citocromo P450, non deve essere associato ad amprenavir; clonazepam (Rivotril), fluorazepam (Dalmadorm, Felison, Flunox), clorazepato (Transene), e zolpidem (Stillnox) non dovrebbero essere associati a ritonavir, mentre vanno usati con cautela in associazione agli altri Inibitori delle Proteasi. Le benzodiazepine più sicure sono le seguenti: oxazepam (Serpax), lorazepam (Tavor, Control, Lorans.), e temazepam (Eupnos, Normison).

Antidepressivi

Il metabolismo degli antidepressivi tricyclici (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). Sicura appare l’associazione con nevirapina. Gli inibitori della ricaptazione della serotonina (SSRI) ed i nuovi antidepressivi non serotoninergici sono più sicuri degli antidepressivi tricyclici (indice terapeutico nettamente più favorevole) anche se

le interazioni farmacocinetiche con IP ed NNRTI sono probabilmente maggiori (in particolare con ritonavir e lopinavir/ritonavir). L'unica eccezione è il bupropione, che non può essere associato a ritonavir; inoltre vi sono alcune segnalazioni di tossicità di fluoxetina (sdr.serotoninergica) in associazione a ritonavir o ad efavirenz. Tra questi farmaci particolarmente maneggevoli sono citalopram, paroxetina, e nafazodone. Per tutti vale comunque la raccomandazione dell'osservazione clinica. Nevirapina può ridurre l'efficacia clinica degli antidepressivi accelerandone il metabolismo.

Fluoxetina (Prozac) e fluvoxamina (Fevarin) possono causare aumento delle concentrazioni ematiche degli inibitori della proteasi e di efavirenz, ma questo non richiede modifiche dei dosaggi; 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 ed inefficacia virologica. In associazione a questi anticonvulsivanti gli IP andrebbero sempre "boosterizzati", per quanto questa non sia sempre una strategia efficace (sono state dimostrate riduzioni del 30% della AUC di lopinavir-r in soggetti sani che assumevano anche fenitoina). Quando possibile, andrebbero controllate le concentrazioni ematiche di IP ed NNRTI. L'acido valproico è una possibile alternativa, essendo un induttore enzimatico più debole, ma comunque sono possibili interazioni con ritonavir, lopinavir/ritonavir, e nelfinavir. I farmaci anticonvulsivanti di nuova generazione (gabapentin, lamotrigina, levetiracetam, topiramato) si caratterizzano per un minore metabolismo a livello del citocromo P450, e quindi verosimilmente non hanno interazioni metaboliche clinicamente rilevanti con i farmaci antiretrovirali; di questi alcuni (gabapentin, lamotrigina) hanno una documentata nel dolore neuropatico e nel disturbo bipolare.

Anche le concentrazioni ematiche degli anticonvulsivanti vanno controllate regolarmente, in quanto possono aumentare, con rischio di tossicità, o diminuire, con rischio di inefficacia. In particolare sono stati documentati casi di tossicità da carbamazepina (in associazione con ritonavir e lopinavir/ritonavir), fenobarbitale (in associazione con IP), e fenitoina (aumentano verosimilmente

con efavirenz) e casi di inefficacia per fenitoina (livelli ematici possibilmente ridotti con nelfinavir, ritonavir, lopinavir-r, e nelfinavir).

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	Potenziati 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 HCVAbs (AI). 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 (Alberti 2005, Soriano 2004, Soriano 2005). Nei pazienti anti HCV negativi con danno epatico ed importante deplezione dei CD4 va ricercata anche la presenza di HCVRNA (BII)

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.

Tutti i soggetti positivi per anti-HIV ed HCV RNA devono essere valutati per il trattamento di entrambe le malattie. (AII). Tutti i pazienti con infezione cronica da HCV sono potenziali candidati al trattamento anti-HCV. (AI). Nei pazienti anti-HIV+, HCV RNA+, che presentino almeno una delle due seguenti condizioni: ALT ripetutamente alterate da almeno 6 mesi o fibrosi \geq F2 (score Metavir); il trattamento anti-HCV è raccomandato (Alberti 2005, Soriano 2004, Soriano 2005). Obiettivo del trattamento anti-HCV è il raggiungimento di una *risposta virologica sostenuta* (SVR), definita da un valore sierico di HCV RNA (valutato mediante un test molecolare sensibile) negativo 24 settimane dopo il termine del trattamento stesso. (AI). La terapia standard per è costituita dalla combinazione di interferone peghilato α 2a alla dose di 180 mcg ovvero interferone peghilato α 2b alla dose di 1.5 μ g/Kg una volta la settimana in combinazione con ribavirina. La dose quotidiana di ribavirina va differenziata a seconda del genotipo HCV infettante: nei soggetti con infezione da

genotipo 1 e 4: 1000 mg nei soggetti di peso inferiore a 75 Kg e di 1200 mg nei soggetti con peso superiore a 75 Kg; nei soggetti con infezione da genotipo 2 e 3 800 mg al giorno (Alberti 2005, Soriano 2004). I predittori di SVR al trattamento anti-HCV sono: genotipo 2 o 3 (AIII); nei soggetti con infezione da genotipo I HCV RNA <800.000 IU/ml (AII) nei soggetti con infezione da genotipo 2 o 3 età <40 anni; (BIII) e livello di ALT (>3 x v.n.) (BIII) (Alberti 2005, Soriano 2004). Nei pazienti naive al trattamento per entrambi i virus è consigliabile individuare l'opzione terapeutica prioritaria dopo attenta valutazione del grado dell'immunodeficienza, della evolutività della malattia da HIV e della gravità della malattia da HCV. (AIII). Indipendentemente dal genotipo, allo stato delle conoscenze la durata del trattamento anti-HCV nel paziente coinfecto HIV-HCV è di 48 settimane. (BIII) (Alberti 2005, Soriano 2004). Deve essere messo in opera ogni tentativo per mantenere il dosaggio ottimale di interferone peghilato e ribavirina poiché così si aumenta notevolmente la probabilità di ottenere SVR. Questo obiettivo può utilmente essere perseguito attraverso il counselling mirato a sostenere l'aderenza del paziente nel corso dell'intero trattamento (AII), l'impiego di farmaci per ridurre gli effetti collaterali della terapia come antipiretici, SSRI e, quando indicato, fattori di crescita. Nei soggetti in terapia con interferoni peghilati che non presentano negativizzazione dell' HCV RNA 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). Durante la terapia con ribavirina occorre evitare l'uso di ddI per il pericolo di acidosi lattica (Alberti 2005, Soriano 2004 (AI) mentre se esistono alternative è opportuno sostituire d4T ed AZT (BII) (Alberti 2005, Soriano 2004).

Terapia della coinfezione da HBV e HDV

Tre farmaci anti HIV hanno attività anti HBV. Pertanto le indicazioni al trattamento dell'epatite da HBV in pazienti anti HIV positivi sono condizionate dalla contemporanea indicazione al trattamento anti HIV (Alberti 2005, Soriano 2005).

In un paziente con CD4 superiori a 500/mm³ vi è indicazione a terapia anti HBV in presenza di HBeAg+ e/o HBVDNA elevato (> 20.000 IU/mL ovvero 100.000 cp/mL nei soggetti HBeAg+ ; > 2000 IU/mL ovvero 10.000 cp/mL nei soggetti HBeAg-) ed evidenza istologica di malattia progressiva ed avanzata (METAVIR A_{≥2} F_{≥2}) (Alberti 2005, Soriano 2005). Nei soggetti con CD4<500 la terapia anti HBV è indicata in presenza di HBVDNA elevato. La terapia anti HBV è indicata in tutti i soggetti cirrotici HBsAg+ (Alberti 2005, Soriano 2005)..

In un paziente con CD4 superiori a 500/mmc l'interferone è la terapia di prima linea (CIII), se non controindicato. Come seconda linea e nei soggetti con cirrosi è indicato l'adefovir o l'entecavir quando sarà disponibile (Alberti 2005, Soriano 2005).

Nei pazienti con CD4 < 500 che necessitano di terapia anti HIV questa deve comprendere il Tenofovir e la Lamivudina o l'emtricitabina (AIII) (Alberti 2005, Soriano 2005). In coloro i quali non necessitano di terapia anti HIV l'inizio precoce di una terapia anti HIV comprendente i farmaci di cui sopra deve essere considerato. Nei pazienti in terapia con lamivudina che presentino breakthrough occorrerà considerare una terapia anti HIV che comprenda il tenofovir (BIII) (Alberti 2005, Soriano 2005). 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, sindrome metabolica (CIII)
- ❖ Monitoraggio enzimi epatici e tests di funzione epatica (PT, bilirubina, albumina) 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 e/o
 - di sesso maschile e di età > 45 anni
- ❖ 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/mm³, 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</p> <p>Ribavirina mg 1000-1200 /die per 48 settimane + Peg Interferon alfa 2a 40 KDa 180 mcg oppure Peg Interferon alfa 2b 12 KDa 1,5 µg /kg/settimana</p>
<p>Genotipo 2 o 3</p> <p>Ribavirina mg 800 /die per 48 settimane + Peg Interferon alfa 2a 40 KDa 180 mcg oppure Peg Interferon alfa 2b 12 KDa 1,5 µg /kg/settimana</p>

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). Recentemente sono stati messi a punto scorse badati su markers sierologici di malattia epatica avanzata e sistemi di misura dell'elasticità del parenchima epatico che hanno un buon potere predittivo positivo e negativo nel porre la diagnosi di cirrosi. 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 immunoricostituzione 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) 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

L'introduzione dell'HAART costituisce il più importante progresso terapeutico nel prevenire l'insufficienza renale cronica terminale correlata ad infezione HIV (Daugas, 2005). L'HAART ha un effetto benefico anche nelle forme di HIVAN dialisi-dipendente, rendendo possibile la sospensione della dialisi (Winston, 2001). Inoltre, la mortalità dei pazienti HIV positivi in dialisi che, in era pre-HAART, era prossima al 100% a 1 anno, ha subito un drammatico miglioramento dopo l'introduzione di HAART, assestandosi al 74% ad 1 anno (Ahuja, 2000 e 2002). 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 (Szczecz, 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). Un trattamento antiretrovirale ottimale dei pazienti nefropatici è pertanto essenziale. Esso deve essere in grado di prevenire le complicanze sistemiche dell'infezione HIV; di modificare il decorso di nefropatie HIV correlate; di contenere la nefrotossicità a lungo termine dei farmaci antiretrovirali, specie in pazienti che richiedono l'impiego di molteplici farmaci (GIGA-HAART therapy (BHIVA guidelines, 2005). Nei pazienti con insufficienza renale, i dati di farmacocinetica dei farmaci antiretrovirali sono limitati; le raccomandazioni sono spesso estrapolate da conoscenze derivanti da studi eseguiti in pazienti con normale funzione renale (Izzedine, 2001). Il monitoraggio della concentrazione ematica dei farmaci può garantirne pertanto un più razionale impiego. Nei nefropatici, la dose ottimale da somministrare richiede non solo la conoscenza della farmacocinetica, ma deve anche considerare la possibile rimozione di una quota di farmaco in corso di seduta dialitica. La maggior parte dei farmaci NRTIs, escreti principalmente dal rene, richiedono significative riduzioni della dose (30-50% del normale). Abacavir, unico NRTI con metabolismo epatico, non richiede aggiustamenti. In presenza di clearance creatinina <60 cc/min, l'impiego di Tenofovir richiede particolare cautela e monitoraggio stretto per la possibile nefrotossicità. Le formulazioni combinate di NRTI (es. Combivir) sono sconsigliate nei pazienti con insufficienza renale, per il frequente sovradosaggio che determinano. NNRTIs e PIs, metabolizzati principalmente dal fegato, non richiedono aggiustamento della dose; questo assunto non tiene però conto del fatto che i metaboliti, che possono essere eliminati dal rene, possano accumularsi contribuendo alla tossicità. 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). Enfuvirtide (T-20), peptide di 36 aminoacidi, capostipite di una nuova classe di farmaci antiretrovirali (fusion inhibitors) non richiede modificazioni (DHHS guidelines, 2005). Nella tab. 1 sono riportate dose e frequenza di somministrazione dei farmaci antiretrovirali da impiegare nei pazienti con insufficienza renale di vario grado, inclusa quella richiedente dialisi. 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 giornaliero	Dosaggio nei pazienti con insufficienza renale	Dosaggio nei pazienti in dialisi	
NRTI				
Zidovudina	300 mg 2 × d	100 mg 3 × d	100 mg 3 × d	
Didanosina	Peso ≥60 kg: 400 mg 1 × d Peso ≤60 kg: 250 mg 1 × d	Cl.Cr. (ml/min) ≥60 kg ≤60 kg	Peso ≥60 kg: 100 mg 1 × d Peso ≤60 kg: 75 mg 1 × d	
		30-59		200 mg
		10-29		125 mg
		<10		125 mg
Zalcitabina	0.75 mg 3 × d	Cl.Cr. (ml/min)	0.75 mg 1 × d	
		10-40		0.75 mg 2 × d
		<10		0.75 mg 1 × d
Stavudina	Peso ≥60 kg: 40 mg 2 × d Peso ≤60 kg: 30 mg 2 × d	Cl.Cr. (ml/min) ≥60 kg ≤60 kg	Peso ≥60 kg: 20 mg 1 × d Peso ≤60 kg: 15 mg 1 × d Somministrare dopo dialisi nei gg di dialisi	
		26-50		20 mg 2xd
		10-25		20 mg 1xd 15 mg 1xd
Lamivudina	300 mg × 1 dose, oppure 150 mg 2 × d	Cl.Cr. (ml/min)	50 mg × 1 dose, poi 25 mg 1 × d	
		30-49		150 mg 1 × d
		15-29		150mg x 1 dose, poi 100 x 1
		5-14		150mg x 1 dose, poi 50 x 1

Abacavir	300 mg 2 × d	300 mg 2 × d	300 mg 2 × d
Tenofovir	300 mg 1x d	Cl.Cr. (ml/min) 30-49 300 mg ogni 48 h 10-29 300 mg 2 volte/settimana	300 mg 1 volta/settimana
Emtricitabine	200 mg 1x d	Cl.Cr. (ml/min) 30-49 200 mg ogni 48 h 15-29 200 mg 2 ogni 72 h	200 mg ogni 96 h
NNRTI			
Nevirapina	200 mg 1 × d per 14 gg, poi 200 mg 2 × d;	200 mg 1 × d per 14 gg, poi 200 mg 2 × d;	200 mg 1 × d per 14 gg, poi 200 mg 2 × d;
Delavirdina	400 mg 1x3	400 mg 1x3	400 mg 1x3
Efavirenz	600 mg 1 × d	600 mg 1 × d	600 mg 1 × d
PIs			
Indinavir	800 mg 3 × d	800 mg 3 × d	800 mg 3 × d
Ritonavir	600 mg 2 × d	600 mg 2 × d	600 mg 2 × d
Atazanavir	400 mg 1x d	400 mg 1x d	400 mg 1x d
Nelfinavir	750 mg 3 × d	750 mg 3 × d	750 mg 3 × d
Saquinavir	400 mg 2×d con Ritonavir; altrimenti non raccomandato	400 mg 2×d con Ritonavir; altrimenti non raccomandato	400 mg 2×d con Ritonavir; altrimenti non raccomandato
Amprenavir	1,200 mg 2×d	1,200 mg 2×d	1,200 mg 2×d
FUSION INHIBITORS			
<u>ENFUVIRTIDE</u>	90 mg 2x d	90 mg 2x d	90 mg 2x d

FORMULA PER CALCOLARE LA CLEARANCE DELLA CREATININA SENZA RACCOLTA URINARIA

MASCHIO = (140- ANNI DI ETÀ) X PESO CORPOREO IN KG
72 x valore creatinina sierica in mg/dl

FEMMINA = (140- ANNI DI ETÀ) X PESO CORPOREO IN KG x 0.85
72 x valore creatinina sierica in mg/dl

INFEZIONI OPPORTUNISTICHE

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+ > 200 cellule/μl 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/μl e sierologia positiva per IgG anti-Toxoplasma (AII). La terapia di mantenimento dopo un episodio di encefalite toxoplasmica va mantenuta a vita (AI), salvo immunoricostruzione 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 / μl 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/μl ed HIV-RNA inferiore ai limiti di rilevazione. Al momento, non essendo stata ancora estensivamente studiata il rischio di toxoplasmosi cerebrale per la condizione dei linfociti CD4+ > 100 cellule / μl < 200 cellule / μl, la sospensione della chemioprolifassi primaria non si applica in questa evenienza. La chemioprolifassi deve essere ripresa se il livello dei linfociti CD4+ < 200 cellule / μl (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 (≥ 6 mesi) incremento, > 200 cellule / μl 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 / μl (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/μl (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).

Criptococcosi.

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

Per quanto attiene la criptococcosi la terapia di mantenimento, 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 (BII) (Aberg J.A. et al 2002, Mussini C et al. 2004). Nello studio più ampio (100 pazienti) 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). Nei pazienti con nuova positivizzazione dopo negativizzazione deve essere inizialmente esclusa una riattivazione della malattia criptococcica (Mussini C et al. 2004).

Cytomegalovirus (CMV).

Non è indicata profilassi primaria. La terapia di mantenimento dopo un episodio di retinite da CMV va proseguita a vita, salvo immunoricostituzione 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 immunoricostituzione

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 immunoricostituzione". 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 redistribuzione 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 immunoricostituzione 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 immunoricostituzione frequentemente tendono ad andare in remissione con il solo trattamento eziologico ed antiretrovirale (Shelburne, 2003).

HAART in corso di infezione opportunistica

Le infezioni opportunistiche indici di AIDS conclamato rappresentano di per se un'indicazione al trattamento antiretrovirale. Il beneficio conferito dalla ricostituzione immunologica va anteposto al potenziale rischio di sindrome da immunoricostituzione. 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) e che può presentare frequenti reazioni paradosse in fase di immunoricostituzione (Navas E., 2002). Tre scenari potenziali possono verificarsi:

- a) Pazienti naive alla terapia antiretrovirale con TB attiva. In tali pazienti l'inizio contemporaneo del trattamento antiretrovirale ed antitubercolare è stato associato ad un elevato tasso di reazioni paradosse (Navas E., 2002). Mentre il trattamento antitubercolare deve esser prioritario (A.I), nella maggior parte dei casi il trattamento antiretrovirale può essere dilazionato. Date le potenziali interazioni farmacologiche tra rifamicine ed alcuni inibitori della proteasi ed inibitori non-nucleosidici della trascrittasi, la possibile tossicità di sommazione sia a livello epatico che cutaneo di alcune associazioni ed il notevole carico farmacologico della co-somministrazione di terapia antiretrovirale ed antitubercolare, l'inizio della terapia antiretrovirale potrebbe essere dilazionato fino al termine della fase di induzione del trattamento antitubercolare (generalmente i primi due mesi) (BIII), con la potenziale eccezione dei pazienti con CD4 inferiori alle 50 cellule/mm³.
- b) Pazienti già in trattamento antiretrovirale. In tali pazienti il regime antiretrovirale dovrà essere aggiustato in relazione alle potenziali interazioni con le rifampicine, in un'ottica che consenta l'impiego del trattamento antitubercolare ottimale.

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 dagli ideali, anche se in alcune patologie l'introduzione dell'HAART ha permesso di utilizzare al meglio gli schemi chemioterapici ottenendo dei risultati sovrapponibili a quelli della popolazione non HIV-positiva. 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 antitumorali, 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 antitumorali 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).

Recentemente nell'ambito del GICAT abbiamo valutato la fattibilità e l'efficacia dell'irinotecan in associazione all'HAART in 14 pazienti non pretrattati con altra chemioterapia. L'irinotecan è stato somministrato alla dose di 150 mg/m² e.v. ai giorni 1 e 10 con riciclo ogni 3 settimane. Abbiamo osservato una percentuale di risposte obiettive, tutte parziali, nel 75% dei pazienti con una buona tolleranza al chemioterapico poiché solo il 33% dei pazienti ha sviluppato una leucopenia severa (Vaccher E, in press).

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 o dell'irinotecan (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 antiblastico 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 antiblastica (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).

Analizzando i fattori prognostici di questo studio è interessante notare come l'HAART rappresenta il principale fattore prognostico sulla sopravvivenza in tutti i pazienti trattati e stratificando i

pazienti per epoca pre-HAART e post-HAART si nota come la sopravvivenza dei pazienti in epoca pre-HAART è influenzata da fattori associati all'infezione da HIV (numero di CD4 iniziali e pregressa diagnosi di AIDS) mentre in epoca post-HAART prevalgono i fattori prognostici associati alla malattia linfomatosi (International Prognostic Index), confermando ancora una volta come in epoca HAART i linfomi HIV-correlati si avvicinano nelle caratteristiche cliniche e nell'outcome ai linfomi della popolazione dei pazienti HIV-negativi.

Il regime CDE, con farmaci somministrati in infusione continua per 4 giorni, fornisce un tasso di remissioni complete del 45%, una sopravvivenza libera da fallimento terapeutico a 2 anni del 36% ed una sopravvivenza globale del 43% (Sparano, 2004).

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/ μ L). 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.

Recentemente abbiamo pubblicato i risultati di uno studio internazionale che valuta l'associazione di Rituximab-CDE e HAART in 74 pazienti con una buona tollerabilità della combinazione in termini di tossicità non infettiva, ed un elevato tasso di remissioni complete pari al 70%. La sopravvivenza globale a 2 anni è stata del 62% con una sopravvivenza libera da malattia dell'89% ed una sopravvivenza libera da eventi del 51%.

La prevalenza di infezioni batteriche durante il trattamento è invece elevata (23%), 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 (14%) (Spina M, 2005).

Gli stessi risultati su 52 pazienti sono stati riportati da uno studio di fase II cooperativo francese che ha trattato i pazienti con lo schema R-CHOP ottenendo una percentuale di remissioni complete del 77% con una sopravvivenza a 2 anni del 74% ed una sopravvivenza libera da recidiva del 65%.

Recentemente l'utilità del Rituximab nei pazienti con linfoma non-Hodgkin HIV-correlato è stata messa in discussione dai risultati di uno studio randomizzato condotto dall'AIDS Malignancies Consortium che ha paragonato il trattamento standard con CHOP versus il trattamento sperimentale con Rituximab più CHOP. Analizzando i dati su 151 pazienti trattati, lo schema R-CHOP non si è dimostrato superiore in termini di remissioni complete (58% nel braccio R-CHOP vs il 50% nel braccio CHOP, $p=0.371$), anche se una percentuale inferiore di progressioni è stata registrata nei pazienti che hanno ricevuto il Rituximab (7% vs 19%, $p<0.01$). I pazienti che hanno ricevuto R-CHOP hanno sviluppato maggiore neutropenia G3-G4 (39% vs 17%, $p=0.012$) e hanno un più elevato rischio di morte per infezione rispetto ai pazienti che hanno ricevuto la sola CHOP (14% vs 2%, $p=0.027$).

Attualmente l'AIDS Malignancies Consortium sta completando uno studio randomizzato di fase II che confronta la somministrazione contemporanea di Rituximab+EPOCH con una strategia di somministrazione del Rituximab dopo completamento della chemioterapia.

Per quanto riguarda la possibilità di eseguire una chemioterapia ad alte dosi con reinfusione di cellule staminali da periferico come terapia di salvataggio dei pazienti recidivati o refrattari, tutti i dati attualmente disponibili in letteratura dimostrano la fattibilità della procedura con un'efficacia e una tossicità pari a quella della popolazione HIV-negativa (Re A, 2003) (Krishnan A, 2005).

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 (81%). La sopravvivenza a 3 anni è stata del 51% con una sopravvivenza libera da malattia del 68% ed una sopravvivenza libera da progressione del 60%. 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 36% dei pazienti e determinata dall'interazione fra HAART e chemioterapia.

Attualmente è in atto uno studio di fase II multicentrico che utilizza lo schema chemioterapia VEBEP in associazione all'HAART e ai fattori di crescita midollare. Ad oggi sono stati arruolati 28 pazienti e i risultati preliminari sembrano sovrapponibili a quelli dello Stanford V con minore tossicità complessiva.

Tumori solidi

Gli studi epidemiologici più recenti evidenziano fra i soggetti HIV-positivi un eccesso di rischio per una miscelanea 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 antitumorale 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.

L'IMMIGRAZIONE

Epidemiologia

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 2004 la presenza straniera regolare nel nostro paese è salita a circa 3 milioni di unità, pari al 4,5 - 5% della popolazione nazionale (Rapporto Caritas 2004). L'entità della quota di clandestini, da aggiungere a queste cifre, non è facilmente quantificabile ma stimata attorno al 15-30% sul totale degli immigrati. 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 14,4% del periodo 2002-2003. L'incremento è sproporzionato rispetto all'incremento della quota degli immigrati nella popolazione nazionale italiana. In aggiunta, dati dell'Istituto Superiore di Sanità dimostrano un incremento dal 7 al 16% di prevalenza di HIV in soggetti immigrati con IST 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.

Anche in Europa i dati sull'infezione da HIV sono del tutto frammentari. Esiste tuttavia una osservazione chiaramente documentata: l'incremento negli anni recenti della proporzione delle nuove diagnosi di AIDS in soggetti in cui l'infezione è stata acquisita in aree endemiche (ECEM, 2002). I due terzi delle nuove diagnosi di infezione da HIV in 12 paesi dell'Europa Occidentale nel periodo 1979-2002 erano originari di aree "endemiche" (Lancet 2004).

Tra gli immigrati, le persone dedite alla prostituzione sono particolarmente esposte al rischio di HIV per il maggior numero di partner sessuali e per il non costante utilizzo del condom. In questo gruppo di popolazione, tuttavia, non è ancora emerso un significativo incremento dei casi di infezione da HIV. Fa chiaramente eccezione un gruppo particolare di popolazione, quello dei soggetti transessuali immigrati dediti alla prostituzione (Spizzichino, 2001; Saleri, 2003).

In soggetti appartenenti a minoranze etniche l'infezione da HIV può essere acquisita nel paese di origine prima della migrazione, oppure dopo la migrazione nel contesto di un breve rientro in patria oppure, infine, nel paese ospite. E' raramente possibile distinguere una situazione dall'altra, e la definizione di *trends* è ostacolata dalla mancanza di denominatori.

Sul piano virologico 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.

PROBLEMI DIAGNOSTICO TERAPEUTICI

Sul piano diagnostico il fenomeno più eclatante che caratterizza l'infezione da HIV in soggetti immigrati è rappresentato dal ritardo nell'identificazione dello stato di sieropositività. Il ritardo diagnostico è una caratteristica riconosciuta delle infezioni di HIV acquisite per via eterosessuale in generale (Coutunier, 1998), e tra gli africani in particolare (Low, 1995). La diagnosi di infezione HIV in soggetti immigrati viene quindi spesso posta all'esordio sintomatologico dell'AIDS o nel contesto di programmi di screening come quello relativo alla gravidanza. Presso l'Istituto Malattie Infettive dell'Università di Brescia la diagnosi di infezione da HIV è fatta al momento dell'esordio dell'AIDS nel 36% dei soggetti di nazionalità italiana, e nel 70% degli stranieri.

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).

Ma il problema maggiore è verosimilmente legato all'aderenza al trattamento antiretrovirale. 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 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 i soggetti con bassa percezione dell'efficacia della HAART a seguito del colloquio medico hanno un tasso di abbandono significativamente aumentato. Fattori culturali sembrano importanti nel rendere particolarmente inaccettabile una terapia, come la HAART, spesso prescritta a 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 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.

CONCLUSIONI

Nel complesso, la migliore definizione dell'epidemiologia dell'infezione da HIV nei migranti da aree endemiche rappresenta oggi una priorità di ricerca: l'identificazione di fattori di rischio per l'acquisizione dell'infezione nel nostro paese può guidare l'adozione di interventi mirati di prevenzione. I fronti di intervento sembrerebbero almeno due: la prevenzione della trasmissione nel nostro paese e la prevenzione di infezioni acquisite durante viaggi di rientro nel paese di origine attraverso l'adozione di pratiche sessuali a basso rischio.

E' raccomandabile l'ampliamento dell'offerta del test per HIV tra gli immigrati. Tuttavia, l'utilizzo del test per limitare l'accesso degli stranieri in Europa non avrebbe impatto sull'epidemiologia dell'HIV, e incrementerebbe la stigmatizzazione nei confronti dei soggetti infetti (Singh, 2003). Al contrario, l'offerta del test dovrebbe essere promossa tra i medici di medicina generale. Per soggetti ad alto rischio che operano nel settore della prostituzione femminile e dei transessuali l'offerta del test riveste un ruolo centrale tra le attività di prevenzione ed informazione. Le situazioni, come la gravidanza, che offrono lo spunto per lo screening per infezione da HIV può rappresentare un indicatore precoce epidemiologico.

Certamente, emerge l'esigenza di attuare campagne di informazione e sensibilizzazione verso le IST (incluso l'HIV) tra gli immigrati in generale e nei gruppi a rischio in particolare, che siano culturalmente accettabili ed efficacemente veicolate laddove possano avere un impatto nella modifica dei comportamenti.

BIBLIOGRAFIA

- 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
- Caritas, Rapporto Immigrazione 2004.

- COA, 2001
- Corbett EL, et al. The growing burden of tuberculosis : global trends and interactions with the HIV epidemic. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1009 – 21
- Coutunier, 1995
- Descamps D., et al. Naturally occurring decreased susceptibility of HIV-1 subtype G to protease inhibitors. *AIDS* 1998; 12: 1109 - 1111
- ECEM, 2002
- Low, 1998
- Quiros-Roldan E, et al. Evidence of HIV-2 infection in Northern Italy. *Infection* 2001; 29: 362 – 363
- Saleri N, et al. HIV seroprevalence and incidence in immigrant commercial sex workers. Ottawa, 2003
- Singh D. HIV testing should not be used to restrict access to UK, report says. *BMJ* 2003; Jul 19; 327 (7407): 124

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

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.

Vi sono inoltre studi su animali (e sporadiche segnalazioni sull'uomo), che il danno neurotossico provocato da Ecstasy e metamfetamine sul sistema dopaminergico, facilita l'encefalopatia da HIV (Urbina A 2004).

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, buprenorfina), 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), e le metamfetamine, risultano essere un fattore di rischio in più di scarsa aderenza ai trattamenti farmacologici (Arnsten JH, 2002; Ellis RJ 2003).

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 chemioprophilassi delle Infezioni Opportunistiche, potendo così nel frattempo valutare le capacità di aderenza da parte del paziente.

Interazioni tra farmaci antivirali e sostanze d'abuso

Etanolo e abacavir sono entrambi metabolizzati dall'enzima alcol-deidrogenasi, per cui la loro concomitante assunzione determina un aumento dell'AUC di abacavir (del 40%). L'uso cronico di alcol potrebbe determinare induzione enzimatica, e quindi riduzione delle concentrazioni ematiche di IP ed NNRTI. L'epatopatia e la cirrosi alcol-correlate possono, al contrario, rallentare il metabolismo di farmaci antivirali (vedi il capitolo "Il paziente cirrotico").

I dati relativi alle interazioni tra i farmaci utilizzati nella cura dell'infezione da HIV e le sostanze illegali sono poco 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).

I derivati della *Cannabis indica*, in particolare il principio attivo THC, sia fumati che ingeriti (dronabinolo) non hanno interazioni significative con i farmaci antiretrovirali, nonostante siano parzialmente metabolizzati dal CYP3A4. Il metabolismo dell'LSD è in parte sconosciuto, pertanto non vi sono informazioni sulle possibili interazioni. Le interazioni tra farmaci antiretrovirali e PCP, Ketamina, sono unicamente speculative. Ketamina (fenciclidina idrocloride) potrebbe inibire il CYP3A4 (effetto dimostrato negli animali) e quindi provocare aumento delle concentrazioni ematiche di IP ed NNRTI; PCP (fenciclidina) è metabolizzato dal CYP3A4, pertanto potrebbe avere una maggiore tossicità nei pazienti in terapia con IP ed efavirenz.

Vi sono segnalazioni cliniche di maggior tossicità e di overdose da Ecstasy (MDMA), amfetamine, e metamfetamine (MA) quando assunte in associazione ad IP, in particolare con ritonavir, che, per via della sua attività inibitoria su CYP2D6, ne può aumentare le concentrazioni ematiche di 3-10 volte.

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. I farmaci che inibiscono il CYP3A4 (IP, efavirenz) possono causare aumento della tossicità da cocaina (aritmie, convulsioni, etc.) anch'essa parzialmente metabolizzata dal CYP3A4; i farmaci che inducono il CYP3A4 (nevirapina) possono provocare tossicità epatica in quanto provocano aumento di un suo metabolita (norcocaina) epatotossico.

Le interazioni tra oppiacei naturali e farmaci antiretrovirali sono molto limitate. 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 glucoroconiugazione a principio attivo (morfina-6-glucoronide), sia inibendo la glicoproteina-P (ritonavir).

Interazioni tra farmaci antivirali e farmaci sostitutivi e/o antagonisti.

La co-somministrazione di farmaci sostitutivi per la dipendenza da eroina e/o alcol e della TARV rende necessaria la stretta collaborazione dell'infettivologo con il medico del servizio delle dipendenze patologiche (SerT).

γ -idrossibutirrato (GHB): incluso tra le sostanze d'abuso "ricreazionali" nei paesi anglosassoni, è utilizzato in Italia come farmaco "anti-craving" negli alcolisti (Alcover). È eliminato prevalentemente per via respiratoria, ma ha anche un metabolismo di primo passaggio a livello del citocromo P450. In letteratura è segnalato un solo caso di overdose da GHB a dosaggi terapeutici in associazione a ritonavir/saquinavir.

Metadone (MTD). Molti farmaci antiretrovirali provocano riduzione delle concentrazioni ematiche di MTD, con conseguente sindrome astinenziale. Nevirapina ed efavirenz inducono il metabolismo del MTD (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. L'aumento di dosaggio suggerito varia a seconda degli studi effettuati: per efavirenz si suggerisce un incremento del dosaggio del MTD del 20-30 %, mentre per nevirapina l'incremento di dosaggio proposto va dal 16 al 66%. L'uso concomitante di Inibitori della Proteasi provoca una riduzione della AUC del metadone, variabile da farmaco a farmaco: clinicamente non significativa per amprenavir (13%; Hendrix C.W. 2004) e indinavir, più significativa per lopinavir/ritonavir (12-42%), ritonavir ai dosaggi terapeutici di 800-1200 mg/die (39%) e nelfinavir (47%). Tra gli NRTI, abacavir può indurre il metabolismo del metadone del 20% tramite glucoronoconiugazione, con possibile sdr.astinenziale. 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.

Il MTD può causare modificazioni delle concentrazioni ematiche dei farmaci antiretrovirali: l'uso di amprenavir andrebbe evitato nei pazienti in trattamento con MTD per l'osservata riduzione dei

livelli ematici di amprenavir, a concentrazioni sub-terapeutiche. Vi sono segnalazioni di interazione anche tra MTD e NRTI, ma di scarsa rilevanza clinica. L'interazione clinicamente più significativa è la riduzione delle concentrazioni ematiche e della AUC di didanosina nella formulazione tamponata (rispettivamente del 41-60% e 52-64%), mentre non sono segnalate interazioni con la nuova formulazione di didanosina "enteric coated". Il MTD può provocare una diminuita esposizione ad abacavir (34%) pur senza aumentarne la clearance; sempre tramite glucoronoconiugazione il MTD 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. Tenofovir non modifica la farmacocinetica di MTD, né viceversa (Smith PF 2004).

Buprenorfina. È un oppiaceo semisintetico, con attività duplice (agonista/antagonista) sui recettori μ del SNC. Metabolizzata a livello del CYP3A4, in linea teorica ritonavir, gli altri I.P. ed efavirenz, possono provocare inibizione del metabolismo di buprenorfina ed aumentarne le concentrazioni ematiche. Efavirenz e nevirapina inducono il metabolismo di buprenorfina riducendone l'AUC, la C.max., C.min, e l'emivita (Amabile CJ. 12th CROI). A tutt'oggi, 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.

A sua volta 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 tuttavia una segnalazione che la buprenorfina favorisce la comparsa di acidosi lattica da NRTI (Marceau G, 2003).

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-r).

Tabella 1 :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..

Tabella 2: 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)

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

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.

LA DETENZIONE

La disponibilità di tutti i farmaci antiretrovirali necessari per l'effettuazione della terapia antiretrovirale altamente attiva (HAART) è ufficialmente assicurata dall'Amministrazione competente in tutti gli Istituti Penitenziari Italiani al momento dell'ingresso e ad ogni trasferimento da un istituto ad un altro. La terapia anti-HIV, peraltro, ha rappresentato a lungo un punto critico della Sanità Penitenziaria ed ancora oggi l'accesso alla HAART appare inferiore per le persone detenute rispetto a quelle libere. Questo avviene per diversi ordini di motivi: 1) di tipo ambientale, quali la vetustà di alcune strutture, il sovraffollamento, i trasferimenti di Istituto per motivi di giustizia ovvero disciplinari, la non completa disponibilità degli esami di laboratorio utili al monitoraggio clinico, le carenze di personale infermieristico e di Polizia Penitenziaria (Edwards 2001); 2) di tipo comportamentale, quali le conflittualità interne ad ogni comunità chiusa, l'atteggiamento dei singoli detenuti fino alla negazione della malattia, la mancata tutela della privacy (Spaulding 2002); 3) di tipo organizzativo, quali la disomogeneità nella qualità dell'informazione associata all'offerta terapeutica nei diversi istituti e le difficoltà di approvvigionamento dei farmaci ancora esistenti in alcune singole realtà (diverse Regioni, nonostante il D.L.vo 230/99 abbia ribadito il diritto per tutti i detenuti di usufruire di tutti i servizi offerti dal S.S.N., ancora non forniscono assistenza farmaceutica agli Istituti Penitenziari presenti nel proprio territorio). Quanto sopra, può mettere a rischio la continuità terapeutica con conseguenti elevati tassi di interruzione e di fallimento.

La pari opportunità terapeutica per i pazienti detenuti rispetto a quelli liberi appare oggi un obbligo non solo etico per l'Amministrazione Penitenziaria e deontologico per i medici che operano in tale ambito, ma anche giuridico in quanto una ridotta qualità dell'assistenza sanitaria si configura come vera pena aggiuntiva alla privazione della libertà. Vi sono anche solidi motivi di tipo biologico a sostegno di questo: uno studio condotto in era pre-HAART, suggeriva che il declino delle cellule CD4+ avvenisse più rapidamente nei pazienti detenuti, attribuendone la causa allo stress da incarcerazione; 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 (Stone DR, 2002); un rilevamento puntuale condotto dal Dipartimento dell'Amministrazione Penitenziaria – Ministero della Giustizia (D.A.P.) al 30 Giugno 2004 ha evidenziato in 141 dei 205 Istituti Penitenziari Italiani, in cui a quella data erano ristretti 38.455 detenuti, una assunzione di farmaci anti-HIV in 670 pazienti, equivalenti al 92% dei 728 detenuti conosciuti come HIV sieropositivi; fra i pazienti in terapia 509 (69,9%) risultavano praticare uno schema altamente attivo con 3 o più farmaci antiretrovirali.

Per supplire ai problemi di aderenza dei pazienti “difficili” detenuti, nelle comunità chiuse residenziali è possibile la somministrazione controllata della terapia. Le 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 (Fischl 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. A questo proposito è in fase di avvio uno studio nazionale in tale ambito, prospettico di confronto tra la strategia DOT ed auto-somministrata, finalizzato al miglioramento dell'efficacia terapeutica anti-HIV tra i detenuti.

Nel Sistema Penitenziario Italiano sono giornalmente presenti circa 60.000 detenuti con presenze annuali vicine alle 100.000. Un recente studio sierologico-epidemiologico in Istituti Penitenziari Italiani ha rilevato una prevalenza di sieropositivi del 7,5% (Babudieri 2005); sulla base di tale indicazione la stima dei sieropositivi giornalmente detenuti in Italia risulta compresa tra le 4 e le 4.500 unità, a fronte di un rilevamento ufficiale di 1.472 (dati D.A.P. 31/12/2004 www.giustizia.it). La grande maggioranza di questi assume le terapie in modo autogestito; infatti, solo il 18% dei 205 Istituti Penitenziari italiani attua la DOT per la terapia anti-HIV e, negli Istituti dove questo non avviene, la proporzione di soppressione di HIV-RNA è solo del 27% (Babudieri 2005). 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).

Per una corretta applicazione della strategia DOT in un ambiente istituzionalmente coercitivo, appare necessario che ogni test diagnostico ed ogni terapia debbano essere concordati e liberamente accettati dal singolo e, una volta avvenuto questo, la diretta osservazione di ogni assunzione non dovrà rappresentare un obbligo ma un momento educativo sanitario specifico, finalizzato alla corretta assunzione delle terapie anche una volta riacquisita la libertà.

Negli Istituti penitenziario italiani da alcuni anni è prevista la possibilità che centri ospedalieri e universitari convenzionati possano, offrendo ogni garanzia di Legge ai detenuti utilizzare in tale ambito farmaci sperimentali. Ad oggi non risultano però 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.

Referenze bibliografiche

- Babudieri S., Aceti A., D'Offizi G.P., Carbonara S., Starnini G. "Directly Observed Therapy to treat HIV infection in prisoners" JAMA 2000; 284 (2); 179-80.
- Babudieri S., Longo B., Sarmati L., Starnini G., Dori L., Suligo B, Carbonara S, Monarca R, Quercia G, Florenzano G., Novati S., Sardu A., Iovinella V, Casti A, Romano A., Maida I., Mura M.S., Brunetti B., Andreoni M., Rezza G. "Correlates of HIV, HBV, and HCV infection in a prison inmate population: Results from a multicentre study in Italy" J Med Virol 2005; 76 (3); 311-17.
- Babudieri S., Carbonara S., Starnini G., Monarca R., Longo B., Brunetti B. "Fattibilità della diretta osservazione delle terapie antiretrovirali nei penitenziari italiani" in atti di "V Programma Nazionale di Ricerca sull'AIDS - Progress Report Meeting - Istituto Superiore di Sanità - Roma, 2-6 Maggio 2005 pag. 301
- 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.
- 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.
- [Kirkland LR, Fischl MA, Tashima KT, Paar D, Gensler T, Graham NM, Gao H, Rosenzweig JR, McClernon DR, Pittman G, Hesselthaler 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(4); 511-8.
- 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(2): 139-47.
- 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.
- 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(7): 883-6

LA DONNA

Le possibili peculiarità relative alle donne in terapia antiretrovirale riguardano: a) l'accesso alla Terapia; b) la possibile differenza nei marcatori surrogate 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 $0,2 \log_{10}/\text{mL}$ 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

HIV in gravidanza e rischio di trasmissione verticale di HIV (MTCT). Premesse

Il passaggio materno-fetale di HIV può avvenire durante la gravidanza, al momento del parto o attraverso l'allattamento. Senza alcun intervento profilattico il tasso di trasmissione verticale oscilla tra il 15-40%. Il fattore di rischio più forte risulta essere la carica virale materna. Altri fattori di rischio includono lo stadio clinico, l'infezione primaria, il parto per via vaginale, un basso numero di linfociti CD4 e la prematurità (Connor, 1994; Ioannidis, 2001; Magder, 2005; Mofenson, 1999; ECS, 1999; IPHIVG, 1999) L'allattamento al seno aumenta il rischio di trasmissione verticale (Gaillard, 2004; Nduati, 2000; Shapiro, 2005).

L'uso routinario della terapia antiretrovirale in gravidanza e al parto, del parto tramite taglio cesareo elettivo, della profilassi post-esposizione nel neonato e dell'allattamento artificiale hanno ridotto il tasso di trasmissione nei Paesi industrializzati a <1% (Abrams, 2004; BHIVA guidelines, 2005; Foster, 2005; IAS guidelines, 2002; PHSTF guidelines, 2005; ECS, 2005; WHO guidelines, 2004).

Cruciale risulta quindi essere la diagnosi dell'infezione da HIV prima della gravidanza o precocemente durante la gravidanza. Ciò è particolarmente importante per le donne extracomunitarie con "minore" accesso alle strutture sanitarie e che attualmente partoriscono il maggior numero dei bambini HIV+ nei Paesi industrializzati (BHIVA guidelines, 2005; IAS guidelines, 2002; PHTSF guidelines, 2001; PHSTF guidelines, 2005; WHO guidelines, 2004) ed anche in Italia, come risulta dal Progetto di Sorveglianza Nazionale sul Trattamento Antiretrovirale in Gravidanza, coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità.

Considerazioni e principi generali sull'uso della terapia antiretrovirale (ART) in donne in età fertile.

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 di prevenire la trasmissione materno-fetale di HIV. Quando si programma una terapia antiretrovirale in gravidanza bisogna tener conto dei seguenti aspetti:

1. effetti teratogenici, carcinogenetici e mutagenetici dei farmaci sul feto e sul neonato (a breve e lungo termine);
2. possibili effetti dei farmaci nella donna gravida;
3. possibili cambiamenti di dosaggio relativi ai farmaci in relazione alla gravidanza;
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 "ottimali", 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;
3. terapia antiretrovirale pregressa o in atto;
4. età gestazionale.

Inoltre, 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. La correlazione tra livelli plasmatici di HIV RNA e rischio di trasmissione di HIV al neonato è "stretta" ma "non univoca" (Abrams, 2004; Magder, 2005; ECS, 2005). Infatti, la riduzione di HIV-RNA al di sotto di 1000 copie/mL (o al di sotto del livello di sensibilità dei diversi test) e l'uso di terapia antiretrovirale si sono dimostrati in grado di ridurre la trasmissione perinatale di HIV; eppure, casi isolati di trasmissione di HIV si sono verificati in presenza di HIV RNA "non determinabile" (Ioannidis, 2001). Il ruolo di ceppi "resistenti" di HIV (Wensing, 2005) o di altri fattori (es. compartimentalizzazione del virus nei distretti genitali, ecc) non è del tutto chiarito. Alla luce dei dati sul "benefico" effetto del taglio cesareo anche nell'epoca della terapia antiretrovirale combinata/"altamente efficace" (ECS, 2005), appare prudente mantenere attenzione sia sulla terapia antiretrovirale in gravidanza sia sul momento del parto (somministrazione di zidovudina ev, se non sono presenti controindicazioni; taglio cesareo elettivo) sia sulla profilassi del neonato e sull'evitare l'allattamento materno.

Scenari clinico-terapeutici in gravidanza e raccomandazioni su ART/profilassi per MTCT

Scenario 1. Gravida HIV+ che non ha mai ricevuto alcuna terapia antiretrovirale o che è stata diagnosticata “precocemente” in gravidanza.

In questo caso si devono inizialmente acquisire tutte le informazioni relative alla situazione viro-immunologica e clinica della madre. Le raccomandazioni per l’inizio e la scelta della terapia antiretrovirale (con le cautele relative all’eventuale tossicità dei farmaci) (APRegistry, 2005; Watts, 2004) sono le stesse che per le persone non in stato di gravidanza. La combinazione di farmaci antiretrovirali, con l’inclusione per quanto possibile di ZDV, viene raccomandata per quelle gravide che abbiano una condizione clinica e viro-immunologica che richieda il trattamento per la loro stessa salute e per coloro che presentino una viremia di HIV superiore a 1000 copie/mL. Per quanto riguarda la scelta dei farmaci da includere nella combinazione (inibitori di trascrittasi inversa non nucleosidici o inibitori della proteasi) vanno tenuti in considerazione sia i dati di tossicità relativi alla gravidanza (e/o al livello immunologico) sia i dati di farmacocinetica (livelli del farmaco nel liquido amniotico) sia le opzioni terapeutiche della donna dopo la gravidanza (possibilità di sospendere la terapia, sequenziamento dei farmaci in caso di insuccesso). Per le donne che sono nel primo trimestre di gravidanza si può anche pensare di dilazionare l’inizio della terapia a dopo la 10°-12° settimana di gestazione per ridurre il potenziale rischio tossico e teratogeno della terapia antiretrovirale. Alle donne che devono attuare terapia antiretrovirale al solo fine di ridurre il rischio di trasmissione di HIV al figlio, e che vogliono minimizzare i potenziali effetti tossici (anche non noti) (PSRWG, 2000) della terapia antiretrovirale, può essere offerto il regime di trattamento in tre parti con ZDV (in gravidanza/intrapartum/al neonato) (protocollo ACTG076) (Connor, 1994). Si raccomanda l’uso di tests di resistenza genotipici/fenotipici prima dell’inizio della terapia.

Scenario 2. Donna HIV+ in terapia antiretrovirale al momento 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 in cui lo stato di gravidanza venga accertato nel primo trimestre di gravidanza, le donne dovrebbero proseguire la terapia (effettuando i cambiamenti necessari per ridurre i rischi fetali/neonatali, es. sospensione dell’efavirenz se incluso nella combinazione terapeutica o sospensione di farmaci per i quali non si dispone di sufficienti informazioni in gravidanza, sempre in presenza di “opzioni terapeutiche ottimali” per il trattamento delle donne stesse) o si può considerare la sospensione della stessa (anche se mancano dati a favore/contro tale scelta). Per ridurre il rischio delle resistenze bisogna sospendere simultaneamente tutta la terapia (considerando, però, la lunga emivita dei farmaci non nucleosidici, si consiglia, in questo caso, una sospensione “protetta”) per poi successivamente

riprenderla tutta contemporaneamente. Si raccomanda l'uso di tests di resistenza genotipici/fenotipici per ottimizzare la terapia antiretrovirale nelle donne in terapia con HIV RNA >50 copie/ml. Sia la somministrazione intrapartum di ZDV, che la somministrazione di antiretrovirali al neonato sono entrambe raccomandate indipendentemente dal regime terapeutico eseguito prima del parto.

Scenario 3. Donna HIV+ in travaglio che non ha effettuato alcuna terapia antiretrovirale.

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.

Dati recenti sull'insorgenza di resistenze anche dopo singola somministrazione di nevirapina (o in misura minore, di lamivudina) (Eshleman, 2001; Jourdain, 2004) richiedono attenta valutazione di tale scelta terapeutica e suggeriscono l'ipotesi di brevi terapie di combinazione al fine di ridurre il rischio "resistenza" con minori opzioni terapeutiche per la donna stessa e per il neonato (qualora infetto). 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.

Scenario 4. Neonato da madre HIV+ 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 (BHIVA, 2005). Di recente, è stata suggerita una terapia antiretrovirale di combinazione per quattro settimane, analogamente a quanto si attua negli adulti esposti a potenziale contaminazione con HIV (BHIVA, 2005; PHSTF, 2001). Anche in questo caso la terapia antiretrovirale andrà offerta alla madre se indicato per la sua situazione clinica e viro-immunologica.

Monitoraggio ostetrico e modalità del parto

Le donne HIV+ in gravidanza dovrebbero essere seguite dal punto di vista della loro patologia infettiva in accordo con le linee guida relative all'infezione da HIV negli adulti, con almeno una valutazione clinico-immunologica e virologica durante ogni trimestre di gravidanza, associata al controllo ematologico e della funzionalità epatica e renale (BHIVA guidelines, 2005; Foster, 2005; IAS guidelines, 2002; PHSTF guidelines, 2005).

Da un punto di vista gestazionale alcuni aspetti meritano particolare attenzione.

La valutazione del benessere fetale prevede un controllo ecografico precoce durante il primo trimestre (aumentata abortività precoce?); il controllo della morfologia fetale dovrebbe essere ripetuto più volte (rischi teratogenici associati a specifiche terapie antiretrovirali?); la valutazione della crescita fetale ed il controllo dei flussi feto placentari devono essere attenti (valore predittivo in merito a sindromi ipertensive o pre-eclamptiche?).

Si possono discutere i rischi di anomalie cromosomiche in relazione all'età materna e le possibili tecniche invasive e non per la diagnostica del rischio cromosomico prenatale: ipotizzando l'esecuzione del test di screening non invasivo (Bi-test o Tri-test) più precocemente che di solito al fine di personalizzare il rischio cromosomico, selezionando così un sottogruppo di donne che accedano alla tecnica invasiva dell'amniocentesi quando il rischio di aneuploidie sia effettivamente alto e non solo stimato tale in base all'età materna (anche se segnalazioni isolate sono rassicuranti sul rischio che con tale manovra la trasmissione di HIV al feto non aumenti) (Davies, 2003; Somigliana, 2005).

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, e il maggior rischio di iperglicemia in gravidanza, dovrebbero essere consapevolmente informate di tale rischio e conseguentemente sottoposte ad attenta valutazione durante tutta la gravidanza. Tale rischio appare aumentato nelle donne coinfette con HIV ed HCV (Metha, 2003; Tuomala, 2002; Tuomala, 2005; Watts, 2004).

Le donne che lamentino sintomi di malessere, astenia e grave affaticabilità vanno valutate per la possibilità di acidosi lattica e tossicità epatica in relazione al tipo di terapia assunta (ad esempio l'associazione stavudina+didanosina o la nevirapina in pazienti con CD4+ elevati).

I fattori associati ad un possibile parto pretermine e/o rottura prematura delle membrane dovrebbero essere attentamente valutati e trattati durante la gestazione (per esempio infezioni genitali).

Il parto rimane uno dei momenti più importanti per la riduzione della trasmissione materno-fetale (Read, 2001; ECS, 2005). Il taglio cesareo elettivo eseguito in assenza di contrazioni ed a membrane integre è essenziale nel ridurre il rischio di trasmissione verticale di HIV. Si discute se sussistano dei benefici nelle donne in terapia antiretrovirale combinata con un bassa carica virale (HIV RNA <1000 copie/ml). Il basso tasso di trasmissione verticale riportato da tutti gli studi tuttora in atto (1.3%-1.7%) ottenuto con l'uso degli interventi profilattici disponibili, rende difficile la valutazione di quale sia il singolo beneficio aggiunto di ogni procedura.

Nelle donne con coinfezione da HCV il taglio cesareo elettivo prevede una protezione anche dal rischio di trasmissione del virus HCV e rimane quindi la modalità del parto da suggerire.

Esistono rischi materni associati alla procedura chirurgica, ma tutti gli studi pubblicati fino ad ora hanno dimostrato un basso rischio di complicanze ostetriche maggiori e minori nelle donne HIV infette e nessuna complicanza anestesologica. Il parto spontaneo per via vaginale ha dimostrato inoltre di non essere privo di rischi per questo gruppo di donne (Tuomala, 2002; Tuomala, 2005; Watts, 2004).

Possono presentarsi diversi scenari clinici al momento del parto:

SCENARIO 1. DONNA HIV+ CHE SI PRESENTA A 36 SETTIMANE DI GESTAZIONE SENZA TERAPIA

La donna dovrebbe iniziare una terapia antiretrovirale (preferibilmente di combinazione); si consiglia la somministrazione intrapartum di ZDV; si consiglia la somministrazione al neonato di ZDV (schema ACTG 076) (o altri schemi di terapia combinati?); il taglio cesareo elettivo rimane la procedura che più riduce il rischio di trasferire il virus al feto.

Scenario 2. Donna HIV+ che ha iniziato una terapia combinata nel terzo trimestre con una iniziale risposta immuno-virologica ma con carica virale HIV RNA >1000 copie/ml a 36 settimane di gestazione

La donna dovrebbe continuare la terapia antiretrovirale combinata ed il taglio cesareo elettivo rimane la procedura che più riduce le sue possibilità di trasferire il virus al feto (aggiungendo lo schema intrapartum/post partum ACTG 076) (o profilassi "combinata" per 4 settimane nel neonato?).

Scenario 3. Donna HIV+ in terapia combinata con carica virale inferiore al limite di sensibilità del test a 36 settimane di gestazione

La donna dovrebbe continuare la terapia antiretrovirale combinata ed il suo rischio di trasmissione verticale rimane basso (inferiore al 2%). Non esistono dati sufficienti per suggerire il parto vaginale come un'opzione profilattica, ed il taglio cesareo elettivo rimane l'unica procedura con riconosciuta efficacia protettiva nella riduzione del rischio di trasmissione verticale.

Scenario 4. Donna HIV+ che, deciso un taglio cesareo elettivo, si presenta con una rottura prematura delle membrane o in travaglio spontaneo

Lo schema intrapartum ACTG 076 (somministrazione per via ev di ZDV) andrebbe iniziato immediatamente. Vagliate le condizioni cervicali della donna, bisognerà decidere se procedere con un taglio cesareo d'urgenza oppure se essendo la dilatazione molto avanzata un parto spontaneo vaginale rimanga l'unica soluzione possibile.

L'ALLATTAMENTO ED IL NEONATO

Si sconsiglia l'allattamento al seno.

Il neonato deve essere attentamente seguito presso Centri con esperienza nel monitoraggio dell'infezione da HIV e per la pronta definizione dello stato di infezione e per la messa in evidenza precoce di effetti a medio e lungo termine relativi all'esposizione in utero a farmaci antiretrovirali.

MONITORAGGIO DELLA DONNA DOPO IL PARTO

Dopo il parto la donna HIV+ deve effettuare (o proseguire) monitoraggio dell'infezione da HIV con periodiche valutazioni cliniche e viro-immunologiche. Le donne che hanno effettuato terapia anti HIV durante la gravidanza anche per indicazione materna devono proseguire la terapia; le donne che hanno effettuato terapia solo al fine di ridurre di trasmissione verticale di HIV possono sospendere la terapia (con tutte le cautele necessarie per ridurre il rischio di insorgenza di resistenze) ed effettuare periodici controlli.

Principali riferimenti bibliografici.

Abrams EJ. Prevention of mother-to-child transmission of HIV - successes, controversies and critical questions. *AIDS Rev* 2004;6(3):131-43

British HIV Association. Guidelines for the management of HIV infection in pregnant women and the prevention of mother-to-child transmission HIV. 31 march 2005, <http://www.bhiva.org>

Connor EM, Sperling RS, Gelber R et al. Paediatric AIDS Clinical Trial Group Protocol 076 Study Group. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. *N Engl J Med* 1994;331:1173-80

Davies G, Wilson RD, Desilets V et al. Amniocentesis and women with hepatitis B, hepatitis C or human immunodeficiency virus. *J Obstet Gynaecol Can* 2003;25(2):145-48

Eshleman SH, Mracna M, Guay LA et al. Selection and fading of resistance mutations in women and infants receiving nevirapine to prevent HIV-1 vertical transmission (HIVNET 012). *AIDS* 2001;15(15):1951-57

Foster C, Lyall H. Current guidelines for the management of UK infants born to HIV-1 infected mothers. *Early Hum Dev* 2005;81:103-110

Gaillard P, Fowler M, Dabis F et al. Use of antiretroviral drugs to prevent HIV-1 transmission through breast-feeding: from animal studies to randomized clinical trials. *J Acquir Immune Def Syndr* 2004;35:178-87

Ioannidis JP, Abrams EJ, 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;183:539-45

Jourdain G, Ngo-Giang-Huong N, Le Coeur S et al. Intrapartum exposure to nevirapine and subsequent maternal responses to nevirapine-based antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 2004;351(3):229-40

Magder LS, Mofenson L, Paul ME et al. Risk factors for in utero and intrapartum transmission of HIV. *J Acquir Immune Def Syndr* 2005;38(1):87-95

Metha SH, Moore RD, Thomas DL et al. The effect of HAART and HCV infection on development of hyperglycemia among HIV-infected persons. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003;33: 577-84

Mofenson LM, Lambert JS, Stiehm ER 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(6):385-93

Nduati R, John G, Mbori-Ngacha D et al. Effect of breast-feeding and formula feeding on transmission of HIV-1: a randomised clinical trial. *JAMA* 2000;283:1167-74

Pregnancy and HIV infection: A European Consensus on Management. Newell ML, Rogers M (eds) *AIDS* 2002;16:S1-S18

Public Health Service Task Force. Updated U.S. Public Health Service Guidelines for the Management of Occupational Exposures to HBV, HCV, and HIV and Recommendations for Postexposure Prophylaxis- June 29, 2001. . <http://AIDSinfo.nih.gov>

Public Health Service Task Force. Revised Guidelines for HIV Counseling, Testing, and Referral- November 09, 2001. <http://AIDSinfo.nih.gov>

Public Health Service Task Force. Recommendations for use of antiretroviral drugs in pregnant HIV-1-infected women for maternal health and interventions to reduce perinatal HIV-1 transmission in the United States. February 24, 2005. . <http://AIDSinfo.nih.gov>

Read J, Tuomala R, Kpamegan E et al. Women and Infants Transmission Study Group. Mode of delivery and post-partum morbidity among HIV infected women: The Women and Infants Transmission Study. *JAIDS* 2001;26:236-45

Shapiro RL et al. Highly active antiretroviral therapy started during pregnancy or postpartum suppresses HIV-1 RNA, but not DNA, in breast milk. *J Infect Dis* 2005;192: 713-719

Somigliana E, Bucci AM, Ribaldi C et al. Early invasive diagnostic techniques in pregnant women who are infected with HIV: a multicenter case series. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193(2):437-42

The Antiretroviral Pregnancy Registry. Interim Report vol 16, No 1 (1 January 1989 through 31 January 2005). www.APRegistry.com

The European Collaborative Study. Maternal viral load and vertical transmission of HIV-1: an important factor but not the only one. *AIDS* 1999;13:1377-85

The European Collaborative Study. Elective caesarean section versus vaginal delivery in preventing vertical HIV transmission: a randomised clinical trial. *Lancet* 1999;353:1035-39

The European Collaborative Study. Mother to child transmission of HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2005;40:458-465

The International Perinatal HIV group. Mode of delivery and vertical transmission of HIV-1: A meta-analysis from fifteen prospective cohort studies. *N Engl J Med* 1999;340:977-987

The Perinatal Safety Review Working Group. Nucleoside exposure in the children of HIV infected women receiving antiretroviral drugs: absence of clear evidence for mitochondrial disease in children who died before 5 years of age in five United States Cohorts. *J Acquir Immune Def Syndr* 2000;25:261-8

Tuomala RE, Shapiro D, Mofenson LM et al. Antiretroviral therapy during pregnancy and the risk of an adverse outcome. *N Engl J Med* 2002;346(24):1863-70

Tuomala RE, Watts DH, Li D et al. Improved obstetric outcomes and few maternal toxicities are associated with antiretroviral therapy, including highly active antiretroviral therapy during pregnancy. *J Acquir Immune Def Syndr* 2005;38:449-473

Watts DH, Rajalakshmi B, Maupin RT et al.: Maternal toxicity and pregnancy complications in human immunodeficiency virus-infected women receiving antiretroviral therapy: PATG 316. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:506-16

Watts DH, Covington DL, Beckerman K et al. Assessing the risk of birth defects associated with antiretroviral exposure during pregnancy. *Am J Obstetr Gynecol* 2004;191:985-92

Wensing A et al for the SPREAD Programme. Prevalence of drug-resistant HIV-1 variants in untreated individuals in Europe: implications for clinical management. *J Infect Dis* 2005;192:958-66

WHO. Antiretroviral drugs for treating pregnant women and preventing HIV infections in infants. <http://www.who.int/hiv/pub/mtct/guidelines/en>

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 (*cf*r. 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). Sebbene le uniche evidenze si riferiscono ai pazienti sintomatici o con grave compromissione immunitaria i risultati di un'ampia metanalisi per valutare il rischio di progressione della malattia in 12 mesi in base all'età e ai valori di CD4 e della carica virale (*HPPMCS The Lancet 2003; 262: 1605-1611.*) ci hanno permesso di definire con maggior precisione il cut-off immunologici e virologici ai quali iniziare la terapia. Nella tabella seguente viene usata sia la classificazione del CDC che la nuova classificazione clinica del WHO in via di definitiva approvazione.

Tabella XX: Quando iniziare la terapia antiretrovirale in età pediatrica

Età < 18 mesi	18 mesi - 5 anni	> 5 anni
<i>Iniziare sempre quando è presente una delle seguenti condizioni</i>	<i>Iniziare sempre quando è presente una delle seguenti condizioni</i>	<i>Iniziare sempre quando è presente una delle seguenti condizioni</i>
Stadio clinico: <ul style="list-style-type: none"> • Stadio 3 o 4 WHO • Stadio B o C (CDC) 	Stadio clinico: <ul style="list-style-type: none"> • Stadio 3 o 4 WHO • Stadio C (CDC) 	Stadio clinico: <ul style="list-style-type: none"> • Stadio 3 o 4 WHO • Stadio C (CDC)
CD4 < 25%:	CD4 < 20%:	CD4 < 15% or < 350 cells:
<i>Considerare la terapia con:</i> Carica virale > 1 milione di copie	<i>Considerare la terapia con:</i> Carica virale > 250.000 copie	<i>Considerare la terapia con:</i> Carica virale > 250.000 copie

Adapted from:

PENTA guidelines (HIV medicine 2004; 5: 61-86)

WHO Pediatric ARV guidelines 2005 (working document)

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 (in devono essere consigliate come prima scelta.

In particolare è necessario fare le seguenti considerazioni:

NNRTI: la mancanza di formulazioni pediatriche dell' Efavirenz e di dati di farmacocinetica nei primi anni di vita, porta a consigliare la Nevirapina nei primi 3 anni di vita. Nei bambini più grandi l'Efavirenz può essere utilizzato senza alcun problema soprattutto per la possibilità di somministrazione once-a-day.

PI: la presenza di una formulazione pediatrica e i dati positivi sulla tossicità, rendono il Kaletra il farmaco di prima scelta. Tuttavia in taluni casi la scarsa palatabilità di questo farmaco (dovuta alla presenza di Ritonavir) suggerisce di utilizzare altri PI quali il Nelfinavir o il Fosamprenavir. Esistono pochi dati relativi all' uso pediatrico dell' Atazanavir.

NRTI : I risultati dello studio PENTA 5 e la disponibilità di buone formulazioni pediatriche indicano come le combinazioni contenenti Abacavir debbano essere considerate di prima scelta per iniziare la terapia antiretrovirale nei bambini. Tuttavia in alcuni casi altre combinazioni di altri analoghi nucleosidici possono essere considerate anche in base alle caratteristiche particolari del bambino e della sua famiglia (per esempio è sempre consigliabile somministrare una terapia simile a quella dei genitori o farmaci che non hanno provocato in passato effetti collaterali gravi a parenti o conoscenti). Non esistono studi controllati sull'utilizzo del Tenofovir in età pediatrica pertanto tale farmaco non può essere considerato di prima scelta.

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+ABC, 3TC+ABC; ZDV+ddI, ZDV+3TC, ddI+d4T, d4T+3TC, ² PI: Lopinavir/RTV ³ NNRTI: NVP o EFV (se età>3 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.

Quando e come modificare l'ART.

La modificazione della terapia antiretrovirale nel bambino deve tenere in considerazione alcuni elementi peculiari, ma diversi presenti dalla nascita all'adolescenza. In particolare bisogna considerare che le opzioni terapeutiche sono limitate nei bambini (mancanza di formulazioni o di farmaci registrati) e che la scarsa aderenza può giocare un ruolo molto importante nel detriminare un fallimento terapeutico. Inoltre sia la risposta virologica che immunologica sono diverse nel bambino rispetto all'adulto e sovente si possono avere risposte discordanti.

Prima di decidere di cambiare la terapia è quindi necessario effettuare una valutazione caso per caso, che sia in grado di valutare i pro e i contro delle nostre decisioni riferite alle possibilità del paziente che abbiamo di fronte.

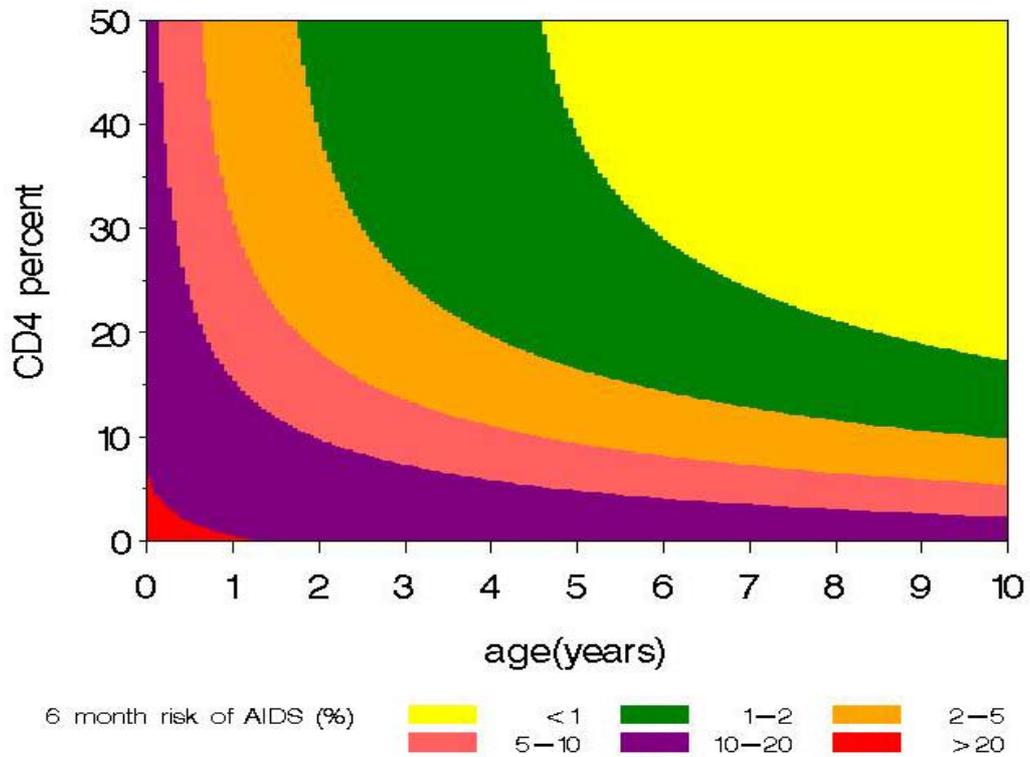
In generale i cambiamenti della terapia si devono effettuare quando si verifica un calo dei CD4 che ne aumenti il rischio di progressione clinica a breve termine (vedi figura XY). La comparsa di segni clinici che indicano un peggioramento della classificazione clinica (dallo stadio 3 al 4 del WHO) è un'altra importante situazione in cui considerare il cambiamento di terapia.

La scelta del nuovo regime terapeutico dipende ovviamente dalle combinazioni usate in prima battuta. Attualmente è in corso uno studio (PENPACT 1) che ha come obiettivo quello di stabilire se è più efficace nei bambini iniziare la terapia con un regime contenente NNRTI o PI (e quindi al momento dello *switching* passare alla combinazione opposta) e se è meglio in termini virologici

cambiare terapia precocemente (carica virale > 1000 copie) o più tardivamente (Carica virale > 30000 copie). I risultati saranno disponibili alla fine del 2007.

L'utilizzo del test di resistenza nel bambino non sembra essere così efficace come nell'adulto (PENTA 8, IAS 2005), tuttavia può costituire un elemento in più nella scelta dei farmaci.

Figura XY: Rischio di progressione verso l'AIDS a 6 mesi in base all'età e al valore percentuale dei linfociti CD4 (The Lancet 2003; 362: 1605-1611)



Appendice

Linee guida pediatriche : <http://www.pentatrials.org> ; <http://www.hivatis.org>

GLI ANZIANI

Gli adulti con età avanzata costituiscono una parte sempre più consistente della popolazione affetta dal virus HIV. Oggi, infatti, si assiste ad un lento ma progressivo incremento dell'età media dei pazienti HIV+, dovuto a molteplici variabili tra cui la diagnosi tardiva in persone non ritenute "a rischio", l'evoluzione farmacologica ed i notevoli progressi realizzati nell'ambito della terapia antiretrovirale. Fattori questi che hanno favorito, oltre un notevole miglioramento della qualità della vita, anche un significativo allungamento della sopravvivenza delle persone affette da infezione da HIV. (Chiao, 1999)

I dati del COA dell'ISS evidenziano che in Italia l'età mediana alla diagnosi dei casi adulti di AIDS mostra un aumento nel tempo, sia tra i maschi sia tra le femmine; analogo aumento si è osservato considerando la distribuzione percentuale dei casi di AIDS nella fascia d'età compresa tra i 50 e 59 anni e superiore a 60 anni. Nell'ambito della popolazione HIV è stato inoltre osservato che soggetti con età >55 anni presentano condizioni di comorbidità circa 4 volte più frequentemente rispetto a soggetti con età < 45 anni. (COA, 2005)

Prima dell'era HAART, l'età avanzata del paziente era considerata un fattore favorente la progressione dell'infezione da HIV, l'aumento della mortalità e morbilità ed un decorso più severo della malattia HIV, probabilmente in relazione alla presenza di condizioni patologiche concomitanti. Dopo l'introduzione della HAART è stato evidenziato che l'età non è correlata all'efficacia virologica della terapia antiretrovirale e che l'accesso alla terapia antiretrovirale è il solo predittore di sopravvivenza (Perez, 2003). La risposta immunologica sembra essere invece meno favorevole nei pazienti con più di 50 anni e ciò può essere in parte spiegato da una limitata funzione residua del timo e degli organi linfoidei con conseguente riduzione della immunoricostruzione. (Manfredi, 2000; Grabar, 2004). Nei pazienti con oltre 60 anni è stata osservata una migliore aderenza alla terapia antiretrovirale ed una migliore risposta viro-immunologica rispetto al gruppo di pazienti con età pari o inferiore a 40 anni. (Knobel, 2001). Ulteriori studi hanno indicato che pazienti con età avanzata che iniziano una HAART con un basso numero di linfociti CD4+ ottengono un incremento significativo dei CD4+ con la stessa rapidità, intensità e persistenza di quello osservato nei pazienti più giovani (Tumbarello, 2003).

Non vi sono specifiche limitazioni all'uso dei farmaci antiretrovirali nell'anziano, è piuttosto indispensabile:

- a) valutare il potenziale effetto della HAART su patologie concomitanti particolarmente frequenti negli anziani: diabete, osteoporosi etc.

- b) considerare il potenziale rischio cardiovascolare in tutti i soggetti, vista la elevata incidenza di malattie del cuore e di ipertensione negli anziani. (ad esempio utilizzando un apposito score: www.cuore.iss.it).
- c) individuare la presenza di malattie concomitanti che alterino lo stato mentale (malattia di Alzheimer o anche semplici alterazioni della memoria) che possono influenzare l'aderenza degli anziani verso la HAART.
- d) tenere presente nella scelta e nella dose dei farmaci antiretrovirali eventuali gravi alterazioni della funzionalità renale od epatica.
- e) considerare tutte le possibili interazioni tra la terapia antiretrovirale e i farmaci assunti per la cura delle patologie concomitanti.

In particolare, l'individuazione di strategie terapeutiche e/o di farmaci di più facile assunzione e con minori effetti collaterali, che si adattino meglio alle abitudini di vita dei pazienti anziani, sembrano essere in grado di garantire un miglioramento dell'aderenza e di conseguenza una migliore risposta viro-immunologica con un ritardo della progressione dell'infezione da HIV. Inoltre quando un soggetto anziano con infezione da HIV, presenta una o più patologie croniche associate, la scelta terapeutica antiretrovirale deve tener conto di entrambe le condizioni.

Bibliografia

1. Chiao EY, Ries KM, Sande MA. AIDS and the elderly. *Clin Infect Dis* 1999; 28: 740-745.
2. Centro Operativo AIDS. Aggiornamento dei casi di AIDS notificati in Italia. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2005; vol. 18, n. 6: suppl 1.
3. Perez JL, Moore RD. Greater effect of highly active antiretroviral therapy on survival in people aged ≥ 50 years compared with younger people in an urban observational cohort. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 212-218.
4. Manfredi R, Chiodo F. A case-control study of virological and immunological effects of highly active antiretroviral therapy in HIV-infected patients with advanced age. *AIDS* 2000; 14: 1475-1477.
5. Grabar S, Kousignian I, Sobel A, et al. Immunologic and clinical responses to highly active antiretroviral therapy over 50 years of age. Results from the French Hospital Database on HIV. *AIDS* 2004; 18(15): 2029-38.
6. Knobel H, Guelar A, Valldecillo G, et al. response to highly active antiretroviral therapy in HIV-infected patients aged 60 years or older after 24 months follow-up. *AIDS* 2001; 15: 1591-1593.
7. Tumbarello M, Rabagliati R, de Gaetano Donati K, et al. Older HIV-positive patients in the era of highly active antiretroviral therapy: changing of a scenario. *AIDS* 2003; 17: 128-131.

LA TERAPIA NEI PAESI IN VIA DI SVILUPPO (PVS)

La Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS-WHO) stima che oltre il 95% dei 36-42 milioni di persone sieropositive in vita al dicembre 2002 vivano in Paesi in via di sviluppo. In particolare, il continente africano, con circa 23-28 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 7-8% su tutto il territorio africano, ma con punte sino al 35% in alcuni Paesi dell'Africa centro-meridionale.

A fronte di ciò, la accessibilità ai farmaci antiretrovirali dei pazienti HIV sieropositivi del Sud del mondo rimane ampiamente insoddisfacente seppure i recenti dati dell'iniziativa 3 by 5 dell'OMS indicano che circa 1 milione di pazienti sieropositivi sono in trattamento al giugno 2005, un incremento di oltre il 100% rispetto al giugno 2004.

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 condotto alla 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.

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, 2003), 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
- Stadio clinico OMS III e conta linfocitaria CD4+ inferiore a 350/ μ l
- Stadio clinico OMS I-II e 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 III-IV
- Stadio clinico OMS II e con conta linfocitaria assoluta inferiore a 1200/ μ l

La determinazione della carica virale, sebbene auspicabile laddove possibile, non viene oggi ritenuta condizione necessaria per la valutazione di elegibilità per l'inizio della terapia

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
- non richiedano stringenti condizioni di conservazione
- consentano la riduzione del numero delle compresse giornaliere, possibilmente nell'ambito di combinazioni in dose fissa
- abbiano costi contenuti

Allo stato attuale, in attesa di dati di sorveglianza sentinella del fenomeno delle resistenze, le evidenze sperimentali suggeriscono l'impiego di triplice terapia HAART basata sull'uso degli Inibitori non Nucleosidici della Trascrittasi Inversa (NNRTI) secondo la tabella che segue

Regimi di prima linea	Uso in gravidanza	Uso nei pz Coinfetti TB/HIV	Disponibilità in combinazioni in dose fissa
D4T/3TC/NVP	Si	No	Si
AZT/3TC/NVP	Si	No	Si
D4T/3TC/EFV	No	Si	No
AZT/3TC/EFV	No	Si	No

L'impiego dei farmaci Inibitori della Proteasi, da intendersi comunque rinforzati dall'impiego di dosi ridotte di ritonavir, può tuttavia essere preso in considerazione in prima linea in caso di sospetto di infezione da HIV-2.

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 sia per la carenza della piattaforma tecnologica necessaria per eseguirli. Se esiste un consenso generale circa la non opportunità di misurare la carica virale, 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?) e della replicazione virale (antigenemia?). Attualmente, in accordo con le indicazioni emanate dalla OMS per i Paesi a risorse limitate la decisione di modificare il regime terapeutico in atto è indotta da considerazioni di tollerabilità o dalla constatazione di fallimento immunologico o clinico come segue:

- fallimento clinico:
 - o comparsa di infezioni o neoplasie opportuniste
 - o passaggio a stadio III
- fallimento immunologico
 - o ritorno della conta linfocitaria CD4+ al valore di base pre-terapia
 - o diminuzione della conta linfocitaria CD4+ sotto il 50% del valore massimo

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.

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

Bibliografia essenziale:

- World Health Organization. Scaling-up of antiretroviral therapy in resource limited settings
Geneva, 2003
- Sito web www.who.int/5by5/en/index.html, accessed 4 luglio 2005
- Sito web www.unaids.org/en/default.esp accessed 4 luglio 2005