

NUMERO SPECIALE



Volume 25
Numero 2 - Supplemento n. 1 - Febbraio 2012
ISSN 0394-9303

Notiziario

dell'Istituto **S**uperiore di **S**anità

**Aggiornamento sulla terapia
dell'infezione da HIV:
efficacia virologica e immunologica,
barriera genetica, sequenziamento dei farmaci
e strategie a lungo termine**

*Massimo Andreoni, Gioacchino Angarano,
Andrea Gori, Adriano Lazzarin,
Carlo Federico Perno e Stefano Vella*

Poste italiane S.p.A. - Spedizione in abbonamento postale - 70% - DCB Roma



www.iss.it

SOMMARIO

SUMMARY (*Update on antiretroviral therapy of HIV infection: virological efficacy, immune reconstitution, genetic barrier to resistance, drug sequencing and long-term strategies*) - Unprecedented efforts in the fields of virology, immunology, pharmacology and clinical care have contributed to progressively turn HIV infection from an inevitably fatal condition into a chronic manageable disease, at least in the countries where HIV infected people have full access to the potent antiretroviral drug combinations that allow a marked and sustained control of viral replication. However, since currently used treatments are unable to eradicate HIV from infected individuals, therapy must be lifelong, with the potential for short- and long-term, known and unknown, side effects, and high costs for health care systems. Antiretroviral drugs are classified according to the step they inhibit in the viral life-cycle. A milestone in the history of HIV disease has been the availability of new classes of drugs, in 1995-96, allowing the introduction of combination ARV therapy. Up to 2011, more than 20 antiretroviral agents have been licensed, in most cases through an accelerated approval, based not only on clinical efficacy but on their effect on "zeroing" plasma HIV RNA concentration, which is a validated surrogate marker of therapy effectiveness. Historically, the main driver in developing new antiretroviral therapies has been improvements in efficacy, particularly in the context of emerging multidrug resistance. With HIV treatment strategies focused on managing chronic (life-long) infection, and with many efficacious agents now available, today's main treatment drivers are tolerability and convenience. Currently, it is not whether we have efficacious drugs, but how best we can use them. Despite unquestioned success, the problem is far from being solved: large numbers of HIV infected individuals are not diagnosed, remain untreated or enter treatment at a very late stage of diseases. Undiagnosed and untreated population represents an infected reservoir that increase HIV transmission. Furthermore, the emergence of new comorbidities that may be partly associated with ARV therapy and partly with HIV itself represent a new problem in medical practice. Several questions still wait for an answer: when is the best time to start antiretroviral therapy? which is the best ARV combination to start with? how long should an individual be treated with ARV therapy? does HIV infection accelerate the normal ageing process? does antiretroviral therapy have a role in decreasing transmission at individual and community level? Finally, can HIV infection be cured? In the absence of an effective vaccine, HIV eradication becomes a major goal for global health. However, whether this goal will be achieved is currently unpredictable.

Key words: antiretroviral therapy; HIV; strategies

RIASSUNTO - A partire dal 1996, l'introduzione di numerosi farmaci antiretrovirali e, soprattutto, la comprensione della patogenesi dell'infezione da HIV hanno permesso di cambiare la storia naturale dell'infezione da HIV, trasformandola in una patologia cronica ma controllabile attraverso le potenti combinazioni di farmaci oggi disponibili. Almeno nei Paesi Occidentali, l'abbattimento della mortalità e della morbidità sono stati straordinari, al punto che l'attuale aspettativa di vita delle persone con questa infezione, se trattate per tempo, può essere paragonabile a quella di una persona non infettata dall'HIV. Diversa è ovviamente la situazione nel Sud del Mondo dove, purtroppo, gli sforzi, pur notevoli, nati nel 2000 per far giungere la terapia agli oltre 20 milioni di infetti che ne avrebbero bisogno, restano insufficienti, anche a causa anche della crisi finanziaria mondiale che ha ingiustamente fatto diminuire l'impegno dei Paesi Occidentali. Malgrado i successi e i continui miglioramenti della farmacologia antiretrovirale, sia in termini di efficacia che di tollerabilità, numerosi sono i problemi che restano aperti. Tra questi, la decisione sul momento più opportuno per iniziare la terapia, visti anche gli effetti pro-infiammatori del virus HIV già dalle fasi precoci di infezione, che molto probabilmente contribuiscono alle numerose co-morbidità, soprattutto cardiovascolari, che frequentemente si osservano nei pazienti HIV+. Un altro problema importante è la presenza di effetti collaterali, che in alcuni casi sono legati alla dose cumulativa dei farmaci, che oggi viene affrontato sperimentando strategie di semplificazione terapeutica. In una prospettiva di lungo termine, potrà essere risolto solo attraverso la guarigione definitiva, cioè l'eradicazione dell'HIV dall'organismo infettato, un obiettivo che sta attivamente perseguendo tutta la ricerca internazionale.

Parole chiave: terapia antiretrovirale; AIDS; strategie terapeutiche

L'Istituto Superiore di Sanità

è il principale ente di ricerca italiano per la tutela della salute pubblica.

È organo tecnico-scientifico del Servizio Sanitario Nazionale e svolge attività di ricerca, sperimentazione, controllo, consulenza, documentazione e formazione in materia di salute pubblica.

Dipartimenti

- Ambiente e Connessa Prevenzione Primaria
- Biologia Cellulare e Neuroscienze
- Ematologia, Oncologia e Medicina Molecolare
- Farmaco
- Malattie Infettive, Parassitarie ed Immunomediate
- Sanità Pubblica Veterinaria e Sicurezza Alimentare
- Tecnologie e Salute

Centri nazionali

- AIDS per la Patogenesi e Vaccini contro HIV/AIDS
- Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute
- Malattie Rare
- Organismo Notificato per i Dispositivi Medici e la Valutazione dei Cosmetici
- Ricerca e Valutazione dei Prodotti Immunobiologici
- Sostanze Chimiche
- Sangue
- Trapianti

Servizi tecnico-scientifici

- Servizio Biologico e per la Gestione della Sperimentazione Animale
- Servizio Informatico, Documentazione, Biblioteca ed Attività Editoriali

Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità e Direttore responsabile: Enrico Garaci

Redattore capo: Paola De Castro

Redazione: Anna Maria Rossi, Giovanna Morini

Progetto grafico: Alessandro Spurio

Impaginazione e grafici: Giovanna Morini

Distribuzione: Patrizia Mochi, Sara Modigliani

La responsabilità dei dati scientifici e tecnici è dei singoli autori.

Redazione del Notiziario

Settore Attività Editoriali

Istituto Superiore di Sanità

Viale Regina Elena, 299 - 00161 Roma

Tel: +39-0649902260-2427

Fax +39-0649902253

e-mail: pubblicazioni@iss.it

Iscritto al n. 475/88 del 16 settembre 1988.

Registro Stampa Tribunale di Roma

© Istituto Superiore di Sanità 2012

Numero chiuso in redazione il 29 febbraio 2012



Stampa: Tipografia Facciotti s.r.l. Roma

Si ringraziano Federica Magnani e Federica Innocenti (Dipartimento del Farmaco, ISS) per la collaborazione prestata alla realizzazione di questo fascicolo.

Aggiornamento sulla terapia dell'infezione da HIV: efficacia virologica e immunologica, barriera genetica, sequenziamento dei farmaci e strategie a lungo termine

Massimo Andreoni¹, Giocchino Angarano², Andrea Gori³, Adriano Lazzarin⁴, Carlo Federico Perno⁵ e Stefano Vella⁶

¹Cattedra di Malattie Infettive, Università Tor Vergata, Roma

²Cattedra di Malattie Infettive, Università di Bari

³Unità Operativa di Malattie Infettive, Università Milano Bicocca

⁴Dipartimento Malattie Infettive, IRCCS San Raffaele, Università Vita-Salute, Milano

⁵Cattedra di Virologia, Università Tor Vergata, Roma

⁶Dipartimento del Farmaco, Istituto Superiore di Sanità, Roma

A partire dal 1996, l'introduzione della terapia di combinazione con più farmaci antiretrovirali (Tabella 1) ha determinato una drastica riduzione della mortalità e del numero di nuovi casi di AIDS. Grazie a queste potenti combinazioni di farmaci, l'infezione da HIV, considerata inizialmente una patologia a evoluzione fatale, si è trasformata in una malattia ad andamento cronico, controllabile dalla terapia nella maggior parte dei casi. L'aspettativa di vita dei pazienti in trattamento si avvicina oggi a quella di una persona non infetta, come recentemente riportato (van Sighem A, *et al.*).

Il dibattito sul "quando iniziare" la terapia nel corso della storia naturale dell'infezione da HIV è in continua evoluzione. L'attuale disponibilità di terapie più semplici da assumere e gravate da minori effetti collaterali, insieme all'evidenza del ruolo patogenetico del virus HIV su una serie di quadri clinici che vanno oltre la semplice immunodepressione (ad esempio, i problemi cardiovascolari, i quadri neurocognitivi), hanno concorso ad anticipare il momento ottimale dell'inizio della terapia, in pratica quando il livello delle cellule CD4+ scende al di sotto di 500/mm³.

Il consenso su un inizio più precoce della terapia è stato anche supportato dai recenti dati che dimostrano la capacità della terapia antiretrovirale di abbattere la trasmissibilità dell'infezione del 96%, se iniziata precocemente, come recentemente dimostrato dal grande studio randomizzato denominato HPTN 052 (Cohen M, *et al.*). Tuttavia, le motivazioni cliniche sull'opportunità di iniziare precocemente la terapia, si scontrano con la realtà epidemiologica, cioè con l'esistenza di un significativo "serbatoio" di persone con infezione da HIV ignaro della propria "sieropositività". Un numero crescente di pazienti entra purtroppo in terapia in fasi molto avanzate (i cosiddetti *late presenter*), con conse-

guenze importanti sulla "efficienza" della terapia perché questi pazienti hanno spesso un'età avanzata, una serie importante di patologie concomitanti e una situazione virologica e immunologica di partenza non certo favorevole (bassi linfociti CD4+ e alta carica virale).

Comunque, una volta di fronte alla necessità di iniziare la terapia, l'individuazione dell'ideale combinazione tra i tanti farmaci oggi disponibili (tra l'altro, appartenenti a diverse classi farmacologiche), può essere fatta solo dopo l'attenta valutazione di differenti aspetti clinici, laboratoristici e comportamentali, del singolo paziente, oltre ovviamente alla valutazione di efficacia, tollerabilità e durabilità delle singole opzioni. Nelle Tabelle 2, 3, 4 sono presentate le possibili opzioni terapeutiche raccomandate dalle Linee guida del Department of Health and Human Services (DHSS) degli Stati Uniti. Le linee guida italiane, continuamente aggiornate, sono visionabili nel sito del Ministero della Salute (www.salute.gov.it/hiv).

Malgrado siano allo studio combinazioni innovative di farmaci antiretrovirali, a tutt'oggi la terapia di prima linea è basata sull'asse portante costituito da due farmaci nucleosidici/nucleotidici (in pratica tenofovir/emtricitabina [TDF/FTC] oppure abacavir/lamivudina [ABC/3TC], associato a un terzo farmaco, classicamente un inibitore della proteasi (IP) o un inibitore non nucleosidico della transcriptasi inversa (NNRTI). La scelta tra queste due "storiche" classi di antiretrovirali può essere influenzata da diversi fattori, che includono potenza antivirale, tollerabilità, barriera genetica o altri fattori propri del paziente.

Un esempio di studio importante, che comparava l'impiego di un NNRTI (efavirenz) o di un IP (atazanavir) come terzo farmaco, è rappresentato dallo studio dell'ACTG (AIDS Clinical Trials Group - NIAID - NIH - USA) pubblicato nel 2011 (Daar ►

Tabella 1 - Farmaci antiretrovirali approvati, fino al 2011, dall'European Medicines Agency (EMA)

Inibitori Nucleosidici o Nucleotidici della Transcriptasi Inversa (NRTI)		Inibitori dell'Integrasi (II)	
Abacavir (ABC)	Combinazioni	Raltegravir (RAL)	
Didanosine (ddI)	3TC/ABC	Inibitori della Proteasi (IP)	
Emtricitabine (FTC)	3TC/ABC/ZDV	Amprenavir (APV)	
Lamivudine (3TC)	3TC/ZDV	Atazanavir (ATV)	
Stavudine (d4T)	FTC/TDF	Darunavir (DRV)	
Tenofovir (TDF)		Fosamprenavir (FPV)	
Zalcitabine (ddC)		Indinavir (IDV)	
Zidovudine (ZDV)		Lopinavir/ritonavir (LPV/r)	
Inibitori Non-Nucleosidici della Transcriptasi Inversa (NNRTI)		Nelfinavir (NFV)	
Delavirdine (DLV)		Ritonavir (RTV)	
Efavirenz (EFV)		Saquinavir (SQVhgc)	
Nevirapine (NVP)		Tipranavir (TPV)	
Etravirine (ETV)		Darunavir (DRV)	
Rilpivirine (RPL)		Inibitori della Fusione (FIs)	
Combinazioni a dosaggio fisso (FDC)		Enfuvirtide (ENF)	
EFV/FTC/TDF		Inibitori del Recettore Chemochinico (CCR5)	
		Maraviroc (MRV)	

Tabella 2 - Indicazioni relative al *backbone* nucleosidico/nucleotidico secondo le linee guida italiane (www.salute.gov.it/hiv)

Scelte	Associazione farmacologica (forza/evidenza)	Commento
Prima scelta	TDF/FTC* (AI) TDF/3TC* (BI)	Superiore rispetto a ZDV/3TC; coformulato; QD Solo non-inferiore a d4T/3TC, maggior rischio di resistenze al fallimento rispetto a TDF/FTC (ma non confronto diretto); non coformulato; QD
	ABC/3TC** (AI)	Solo non inferiore a ZDV/3TC; inferiore a TDF/FTC in presenza di carica virale superiore a 100.000 copie m/L solo se in combinazione con ATV/r o EFV, ma non con LPV/r; mancanza di dati nell'associazione con DRV/r e RAL; coformulato; QD
Alternativa	AZT/3TC (BI)	Efficacia inferiore; maggiore tossicità; minore barriera genetica; mancanza di dati nell'associazione con DRV/r, ATV/r e RAL; coformulato; non QD
Accettabile	ddI/3TC o FTC** (CI)	ddI/3TC/EFV non inferiore rispetto a ZDV/3TC/EFV; maggior tossicità del ddI, esposizione fortemente condizionata dal cibo; non coformulato; QD

ES, *et al.*). Come opzioni per il “terzo farmaco”, sono oggi disponibili anche nuove classi di antiretrovirali, gli inibitori dell'integrasi (Rockstroh JK, *et al.*) o gli inibitori del CCR5, uno dei corecettori utilizzati dal virus HIV.

Il trattamento antiretrovirale non è purtroppo in grado di “eradicare” l'infezione dall'organismo infettato, benché sia in grado di ripristinare l'immunità e quindi, indirettamente, di prevenire le classiche patologie opportunistiche alla base dei casi a evoluzione fatale. In teoria, terapie antiretrovirali di combinazione altamente efficaci sarebbero potenzialmente in grado di eliminare il virus dall'organismo ospite in 2-3 anni

di trattamento, se non esistessero cellule infettate da HIV a lunghissima emivita (le cellule T-memory). La persistenza di HIV in queste cellule, localizzate soprattutto in alcuni “serbatoi” - quale, ad esempio, il sistema linfatico intestinale - nelle quali il virus resta latente ma in grado di iniziare a replicarsi quando queste venissero attivate, fa sì che ogni programma terapeutico vada impostato in una prospettiva di lunghissimo termine.

Per pianificare il successo a lungo termine della terapia antiretrovirale è fondamentale considerare insieme diversi fattori, alcuni riguardanti il paziente, altri relativi alla terapia stessa. Fattori determinanti relativi all'ospite, riguardano:

Tabella 3 - Indicazioni per la prima scelta del terzo farmaco

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

Tabella 4 - Farmaci alternativi e accettabili per la scelta del terzo farmaco

Scelte	Farmaco (forza/evidenza)	Commento
Alternativa	FPV* (700/100 mg BID) (BI)	Non inferiore a LPV/rBID a 96 settimane con medesimo profilo di tossicità; BID, 200 mg di RTV e maggior numero di compresse; QD non autorizzato in Italia
Accettabile	SQV/r (1.000/100 mg BID) (CI)	Non inferiore rispetto a LPV/r (ma minore ipertrigliceridemia), ma con solo 48 settimane di follow-up; maggiore tossicità cardiaca; 200 mg di RTV; maggior numero di compresse; BID
	ATV** (400 mg QD) (CI)	Studio di non inferiorità poco ampio, non conferma la non inferiorità rispetto a ATV/r a 96 settimane, maggiori fallimenti virologici, studiato solo in associazione con d4T+3TC
	Maraviroc*** (CI)	Non inferiore rispetto ad EFV solo in un'analisi <i>post-hoc</i> ; BID; studiato solo con AZT+3TC

- la situazione immunologica e virologica di partenza, compresa la possibile esistenza di ceppi di HIV resistenti;
 - l'età e il sesso (compreso, per le donne, il desiderio di iniziare una gravidanza);
 - l'occupazione e le implicazioni relative all'aderenza;
 - le eventuali patologie concomitanti, che possono essere collegate sia all'azione stessa del virus sia legate al normale processo di invecchiamento (malattie cardiovascolari e metaboliche, renali, osteoporosi, tumori, disturbi neurocognitivi);
 - l'eventuale presenza di coinfezioni da virus epatici;
 - il reale "convincimento" del paziente e la sua determinazione a iniziare e restare aderente al trattamento.
- Per quanto riguarda la combinazione prescelta, elementi importanti da considerare sono:
- la potenza antivirale;
 - la tollerabilità e la tossicità a lungo termine del trattamento prescelto;
 - la farmacocinetica dei singoli farmaci e le interazioni farmacologiche con eventuali terapie concomitanti;

- la posologia e il numero di compresse giornaliere;
- le possibilità offerte dalle singole combinazioni o farmaci di lasciare aperte strategie di sequenziamento con altri farmaci, in caso di tossicità o fallimento virologico;
- la possibilità di accesso alle terapie e il loro costo.

Il fine ultimo del trattamento antiretrovirale è quello di ottenere, per un tempo più lungo possibile, alcuni obiettivi irrinunciabili: mantenere una buona qualità di vita, in presenza di soppressione “totale” della replicazione virale e di un recupero dell’immunità, contenendo o gestendo gli inevitabili effetti collaterali e tossici dei farmaci, e utilizzando farmaci potenti ma con accettabile formulazione e facile schema posologico per favorire l’aderenza e prevenire l’emergenza di ceppi resistenti.

Purtroppo, nonostante l’efficacia degli attuali regimi terapeutici, il fallimento del trattamento è sempre possibile, anche se è un fenomeno che sta progressivamente diminuendo, grazie in parte all’introduzione di regimi terapeutici a monosomministrazione giornaliera. Alcuni fattori, quali un basso numero di linfociti CD4 e un’alta carica virale al momento dell’inizio del trattamento, sono correlati a un maggior rischio di fallimento. In particolare, livelli elevati di viremia plasmatica pre-trattamento possono determinare un fallimento precoce della terapia anche in presenza di livelli ottimali di aderenza: gran parte degli studi registrativi per i nuovi farmaci hanno mostrato che i pazienti con alta viremia, cioè con livelli di HIV-RNA maggiori di 100.000 copie/ml, hanno un rischio di fallimento significativamente elevato.

L’inizio della terapia antiretrovirale in un paziente “naive” (cioè che non abbia mai assunto la terapia) induce, di norma, una rapida riduzione della viremia, che rispecchia la breve emivita del virus libero nel plasma e di quello prodotto dai linfociti T CD4+ attivati, che rappresentano le cellule a breve emivita che producono la maggior parte del virus plasmatico. Dopo questo iniziale rapido crollo, la viremia continua a ridursi ma a una velocità inferiore, poiché legata alla morte di una popolazione di cellule differente dalla prima, i macrofagi, anch’essi infettati da HIV ma con emivita molto più lunga rispetto ai linfociti. In questa seconda fase la viremia, nella maggior parte dei pazienti, scende comunque, nel giro di 24-32 settimane, sotto i livelli usualmente determinabili (HIV-1 RNA plasmatico inferiore a 50 copie/ml). Occorre precisare che, oggi, l’impiego di metodiche di rilevazione più sensibili mostra che, seppure a livelli estremamente bassi, un certo grado di replicazione virale permane pur in presenza di combinazioni molto potenti.

La caratteristica delle cellule *reservoir* è rappresentata dalla loro stabilità nel tempo con una frequenza di replicazione ridotta o nulla. Inoltre, queste cellule sarebbero meno suscettibili all’effetto dei farmaci e all’azione del sistema immunitario, favorendo la persistenza del virus. Numerosi studi hanno valutato gli effetti della terapia sulla fase acuta dell’infezione e, in particolare, sull’instaurazione dei *reservoir* cellulari: in realtà, la precocità con cui il virus entra nei *reservoir* non permette alla terapia antiretrovirale di prevenirne la formazione, nemmeno quando somministrata nelle fasi precoci dell’infezione.

Purtroppo, alcune cellule *reservoir*, non solo quando attivate, possono produrre particelle virali, esprimere piccole quantità di RNA virale e produrre un limitato numero di virioni. Per questo motivo, nella maggior parte dei soggetti infetti il virus è coltivabile a qualsiasi stadio di malattia, anche in corso di terapia altamente soppressiva. Tale fenomeno è legato al fatto che il virus, in alcune cellule, si integra in prossimità di geni a maggiore attività trascrizionale.

Dal punto di vista clinico, è critico capire se bassissimi livelli di replicazione siano sufficienti a permettere lo sviluppo di nuove mutazioni di resistenza. È stato dimostrato che anche virus che si replicano a così bassi livelli possono dar luogo a cloni con singole mutazioni di resistenza, anche se non riescono a generare particelle virali con molteplici mutazioni di resistenza sullo stesso genoma. Tale fenomeno giustifica la teoria per cui la terapia antiretrovirale dovrebbe sempre prevedere l’uso di combinazioni di farmaci per le quali la resistenza si possa instaurare solo in presenza di molteplici mutazioni.

A fronte degli indubitabili successi della terapia nel ricondurre questa infezione nell’ambito delle infezioni virali croniche, va segnalata l’interessante “patomorfosi” che ha subito la malattia da HIV negli ultimi anni. Il significativo allungamento dell’aspettativa di vita, che, in alcuni casi e soprattutto per i pazienti che iniziano precocemente (intorno ai 500 linfociti CD4+), è paragonabile a quella di una persona non infettata, ha portato all’emergenza di quadri clinici nuovi. Le “vecchie” infezioni opportunistiche (che tuttavia si osservano ancora nei *late presenter*) sono state sostituite da quadri clinici in parte dovuti alla stessa infezione da HIV, in parte all’effetto dei farmaci utilizzati per combatterli. È il caso dei complessi quadri metabolici di rischio cardiovascolare, dei disturbi neurocognitivi, delle patologie osse, renali ed epatiche (queste ultime ovviamente più evidenti nei pazienti confettati da virus epatitici), delle malattie oncologiche (Guaraldi *et al.*).

Nei paragrafi successivi verranno esplorati più in dettaglio alcuni aspetti virologici e farmacologici della terapia antiretrovirale, quali il fenomeno delle resistenze, i meccanismi correlati all'immunoricostruzione, le strategie di switch terapeutico e gli obiettivi futuri.

La resistenza ai farmaci antiretrovirali

La resistenza ai farmaci che tutti i microrganismi sono in grado di sviluppare è un fenomeno "naturale" in biologia. Esso ha dinamiche puramente "darwiniane" ed è legato alla capacità di adattamento al cambiamento ambientale indotto dalla presenza di fattori sfavorevoli alla crescita e la replicazione. Consiste nella selezione, sotto la pressione dei farmaci, di ceppi con mutazioni genetiche casuali tali da poter sopravvivere, e quindi moltiplicarsi, anche nell'ambiente ostile generato da farmaci. Si assiste quindi a una selezione "naturale", con la graduale scomparsa dei ceppi virali *wild type* (ossia privi dei meccanismi di resistenza indotti), che vengono "abbattuti" dai farmaci, e la loro sostituzione con la componente "resistente". Questa componente trae vantaggio, non solo dal fatto di essere resistente (e quindi, grazie alle mutazioni genetiche, relativamente invulnerabile alla pressione farmacologica), ma anche dalla scomparsa stessa del componente *wild type*, che riduce anche la competizione per lo spazio necessario per la replicazione stessa (nel caso dell'HIV, i linfociti CD4+).

Un esempio calzante di questo modello è dato dalla flora intestinale saprofitica che, quando presente, compete con i batteri patogeni eventualmente ingeriti, *in primis* occupando l'intera superficie della parete intestinale, e *in secundis* producendo fattori inibenti i batteri patogeni. In mancanza dei batteri saprofiti (come, ad esempio, durante trattamento antibiotico prolungato), anche pochi patogeni possono prendere il sopravvento, conquistare la parete intestinale e iniziare il ciclo replicativo, che alla fine porterà allo sviluppo della patologia intestinale conclamata.

Anche se teoricamente tutte le specie viventi possono sviluppare resistenza, non tutte riescono, in realtà, a completare la procedura necessaria per la sopravvivenza. La differenza è data da una serie di fattori, tutti importanti, alcuni caratteristici della specie, altri acquisibili. Tra quelli caratteristici della specie, si ricorda soprattutto la capacità replicativa, molto alta per i virus (soprattutto quelli a RNA, tra cui i retrovirus) rispetto a quella dei batteri, ma soprattutto rispetto alle cellule eucariotiche come quelle umane (si calcola che l'evolutività di un virus in un giorno è di gran lunga superiore

a quella della specie umana sin dalla sua comparsa sulla Terra!). Tra le caratteristiche naturali si ricorda anche l'enzima polimerasi, la cui capacità di "sbagliare" durante la replicazione degli acidi nucleici è direttamente proporzionale alla comparsa di nuove mutazioni. La DNA polimerasi delle cellule eucariotiche sbaglia poco, e quindi si generano poche mutazioni, mentre la polimerasi dei virus sbaglia tantissimo, e quindi le probabilità di generare mutanti casuali sono enormi.

Tra le caratteristiche acquisibili, si ricorda la ricombinazione dei virus (che genera ceppi totalmente nuovi, combinando caratteristiche di diversi ceppi virali mescolatisi tra loro), evento frequentissimo durante la replicazione di HIV, e la trasmissione di plasmidi, che rappresenta la prima causa di sviluppo e di trasmissione rapidissima di resistenza batterica agli antibiotici.

In questo contesto si situa la resistenza ai farmaci antivirali. L'HIV possiede naturalmente tutte le caratteristiche per sviluppare resistenza. Ha un ciclo biologico rapido, con una quantità di repliche/die che supera i 10 milioni (10 miliardi considerando il numero di particelle virali prodotte). Il virus possiede una polimerasi, la trascrittasi inversa, che commette un errore ogni 10.000-100.000 basi inserite nel DNA in formazione. Produce due copie di genoma virale per ciclo replicativo intracellulare, il che rende estremamente probabile, se non certa, la ricombinazione dei due filamenti genetici del virus.

In sostanza, l'HIV è una "macchina da resistenza", in grado di sfuggire con facilità alla pressione di farmaci usati in modo incongruo, e ancora di più alla pressione immunitaria. Produrre un vaccino profilattico sarà quindi estremamente difficile (ancorché non impossibile). Con queste premesse stupisce la nostra capacità di tenerlo sotto controllo grazie ai cocktail di farmaci antivirali!

Quali sono i presupposti di base per garantire questo controllo, considerando che i farmaci sono tanti, ma non tutte le combinazioni hanno la stessa efficacia?

Il primo presupposto è mantenere costante ed elevata la pressione farmacologica sul virus, garantendo concentrazioni farmacologicamente rilevanti e stabili nel sangue e nei tessuti. Ciò avviene attraverso un'aderenza adeguata e un'attenzione scrupolosa alle interazioni farmacologiche.

Il secondo presupposto è l'utilizzo di farmaci pienamente efficaci. In genere, le associazioni di tre farmaci "coprono" la capacità del virus di sfuggire, perché l'HIV, in condizioni di omeostasi terapeutica, non è in grado di generare tre diversi *pattern* mutazionali sullo stesso genoma (cosa che gli permetterebbe di sfuggire alla pressione farmacologica). ▶

Per quanto riguarda la scelta del terzo farmaco da associare al classico *backbone* nucleotidico/nucleosidico (tenofovir/emtricitabina oppure da abacavir/lamivudina) occorre segnalare la sostanziale equivalenza, nel breve-medio termine, delle varie opzioni disponibili, che includono ovviamente l'impiego come terzo farmaco degli inibitori non-nucleosidici (NNRTI), degli IP, degli inibitori dell'integrasi, o degli inibitori del CCR5.

Va solo ricordato che farmaci a bassa barriera genetica (per i quali basta una singola mutazione al virus per diventare resistente) devono essere usati solo se adeguatamente protetti dagli altri farmaci del cocktail (è il caso degli inibitori non-nucleosidici della transcriptasi inversa, NNRTI, come efavirenz, etravirina, nevirapina o rilpivirina e degli inibitori dell'integrasi). L'impiego di questi farmaci va ovviamente evitato nel caso il virus possieda già una di queste mutazioni: a distanza di tempo, l'HIV riuscirebbe a sfuggire, a riprendere la sua replicazione, e poi, inevitabilmente, a diventare resistente anche agli altri due farmaci. È questo il motivo per il quale le linee guida indicano come indispensabile l'effettuazione del test di resistenza prima di iniziare la terapia, controllando che non vi siano resistenze evidenti a nessuno dei tre farmaci che si pensa di utilizzare.

In caso di dubbio, o in caso di identificazione di mutazione di resistenza ad almeno un farmaco, è opportuno scegliere farmaci ad alta barriera genetica (ossia quelli contro cui il virus, per sfuggire, deve generare più di una mutazione). L'utilizzo degli IP come terzo farmaco da affiancare rappresenta in tali circostanze una strategia adeguata.

In linee successive alla prima, dopo fallimenti virologici, la scelta della combinazione deve essere basata sulla presenza o meno di resistenze virali ai diversi farmaci potenzialmente utilizzabili. In tali casi, il trattamento con IP richiede la garanzia di "compagni di viaggio" adeguati (due nucleosidici/nucleotidici efficaci), e l'assenza di mutazioni specifiche (valutate con il test di resistenza), tenendo presente che, come già ricordato, gli IP possono, in alcuni casi, essere "sequenziali" perché inducono nel virus mutazioni differenti da molecola a molecola.

Da ultimo, va ricordato che, grazie al miglioramento del profilo tossicologico degli IP, è oggi accettata la possibilità di effettuare un trattamento di mantenimento con un singolo IP, sempre che siano soddisfatte alcune condizioni cautelative, come il fatto che la carica virale sia non rilevabile ormai da almeno sei mesi.

In conclusione, considerando che l'eradicazione dell'HIV da un organismo infettato non sembra all'orizzonte e che, anche dopo un decennio di viremia

non rilevabile, l'interruzione della terapia comporta il rapido rialzo della carica virale con crollo dei CD4, la scelta della terapia ottimale per ogni fase della malattia andrà personalizzata sul profilo del paziente, valutando non solo il probabile impatto immediato della terapia prescelta, ma anche, in una prospettiva di lungo termine, tutte le potenziali opzioni terapeutiche successive.

Immunoricostruzione, aging, infiammazione

L'obiettivo principale della terapia antiretrovirale è stato, per molti anni, esclusivamente la prevenzione delle manifestazioni cliniche AIDS-correlate e l'abbattimento della mortalità. In effetti, questo obiettivo è oggi raggiungibile con una certa tranquillità. Tuttavia, come già ricordato, la clinica dell'infezione da HIV sta rapidamente cambiando, e il semplice "azzeramento" della carica virale non può essere più considerato il solo obiettivo per una terapia *long-life* e per pazienti la cui aspettativa di vita è paragonabile a quella delle persone non infettate, con il contorno di morbilità e mortalità non-AIDS correlate, in particolare la patologia cardiovascolare, neurocognitiva, ossea e oncologica.

Il riscontro di elevati livelli di "infiammazione" anche durante il trattamento antiretrovirale, e l'aumento nel tempo di eventi non-AIDS-correlati suggeriscono:

- un ruolo indipendente della patologia da HIV nell'indurre tempeste "citochimiche";
- l'esistenza di fenomeni ancora non completamente chiariti di invecchiamento precoce;
- l'incapacità del trattamento antiretrovirale di far regredire completamente alcuni difetti del sistema immunitario.

Questi aspetti saranno di seguito discussi in dettaglio.

La linfopenia a carico delle cellule T CD4+ è una caratteristica peculiare dell'infezione da HIV. Le cellule T CD4+ infette muoiono a causa della citopatogenicità virale, e per i meccanismi litici mediati dalle cellule T CD8+ HIV-specifiche e dalle cellule natural killer (NK). Un ulteriore meccanismo che contribuisce alla linfopenia CD4+ è rappresentato dalla morte cellulare indotta dall'attivazione *bystander*, ossia l'apoptosi indotta dall'attivazione sostenuta delle cellule T CD4+ non infette. L'infezione da HIV induce, parallelamente, difetti nella abilità di produrre nuove cellule T CD4+ naive, che potrebbero essere sostenuti dalla ridotta produzione di cellule progenitrici nel midollo osseo e dalla compromissione della differenziazione in cellule T CD4+ nel timo. Durante l'infezione da HIV, si osserva

anche un impoverimento del rinnovamento delle cellule T CD4 memory mature, sia attraverso l'espansione clonale antigene-specifica sia attraverso il turnover omeostatico antigene-indipendente, risultando infine in una perdita progressiva delle cellule T CD4 con la deplezione pressoché completa del compartimento CD4+.

Durante il corso della terapia antiretrovirale di combinazione, il compartimento T CD4+ è ricostituito attraverso due fasi: nei primi 2-3 mesi e contemporaneamente al rapido declino della carica virale, si verifica un rapido incremento delle cellule T CD4 memory. Tale fenomeno è accompagnato dalla riduzione dei livelli di citochine e chemochine infiammatorie circolanti, come TNF, IL-6 e MCP-1. Contemporaneamente si osserva un incremento del numero di cellule T CD8+, NK e B nel sangue periferico, riflettendo un meccanismo non specifico di redistribuzione cellulare indotto dalla riduzione della replicazione virale. La seconda fase dell'immunoricostituzione avviene nel corso di diversi anni e risulta soprattutto dalla generazione della popolazione di linfociti T CD4+ naive, che ripristinano la diversità del repertorio TCR (T cell receptor).

Quando l'attivazione delle cellule T persiste nonostante il mantenimento della terapia, il grado di ricostituzione della conta linfocitaria CD4+ è limitata, suggerendo come il recupero delle cellule T CD4+ sia spiegato principalmente dall'inibizione dell'immunoattivazione.

Prima dell'avvio della terapia antiretrovirale, la conversione delle cellule T CD4+ naive in cellule memory è accelerata per compensare almeno in parte ai difetti funzionali e alla perdita di cellule T CD4 memory che consegue alla replicazione virale incontrollata. La terapia antiretrovirale interrompe tale fenomeno, riducendo la differenziazione delle cellule T CD4+ naive e permettendo al compartimento CD4+ naive di espandersi. Di conseguenza, la produzione di cellule T CD4+ nel timo e l'accumulo passivo di cellule T naive resting contribuiscono all'immunoricostituzione.

A oggi rimane oggetto di controversia se la terapia antiretrovirale sia in grado di ricostituire completamente, dal punto di vista quantitativo, un compartimento CD4+ linfopenico. Alcuni studi hanno riportato, infatti, il fallimento nella ricostituzione numerica della conta linfocitaria T CD4+ a lungo termine, mostrando un plateau nel processo di immunoricostituzione dopo 4-5 anni di terapia. Questo fenomeno sembra riflettere una varietà di fattori, tra cui l'età, la conta CD4+ prima dell'inizio della cART (il cosiddetto CD4 nadir) e la persistenza di una minima ma significativa replicazione virale.

Altri studi hanno invece dimostrato che dopo 10 anni di terapia antiretrovirale effettiva e permanente, la conta linfocitaria CD4+ raggiunge livelli normali anche in pazienti che hanno iniziato il trattamento con gradi severi di immunodepressione (sebbene, in questi pazienti, il processo di immunoricostituzione richieda più tempo per il raggiungimento dei livelli normali di linfociti T CD4+). In effetti, livelli iniziali di CD4+ più bassi potrebbero associarsi a deposizione di collagene e fibrosi nei tessuti linfoidi, come osservato nel GALT (gut-associated-lymphoid-tissue) durante le fasi precoci dell'infezione e nei linfonodi negli stadi più avanzati. Tale effetto potrebbe dunque limitare la plasticità tissutale e la motilità cellulare richieste per l'omeostasi e la funzione delle cellule immunitarie. L'età è un altro fattore chiave nella risposta immunologica incompleta, in quanto limita la restaurazione delle cellule T CD4 naive, riflettendo l'impoverimento della funzione timica, che avviene normalmente con l'età.

Una ridotta crescita di progenitori midollari e un microambiente stromale anormale sono stati descritti nei pazienti con infezione da HIV e sono parzialmente corretti dall'avvio della terapia antiretrovirale di combinazione. Studi recenti supportano l'ipotesi che il mancato recupero immunitario nei pazienti definiti *immunological non responder* possa essere, almeno in parte, dovuto alla persistenza dei difetti a livello del midollo osseo, caratterizzati da un'alterata capacità clonogenica e dalla funzione cellulare stromale.

L'incapacità di restaurare la conta linfocitaria T CD4+ durante il corso della terapia antiretrovirale può anche essere causata da un difetto della timopoiesi. Infatti, diversi studi hanno dimostrato nei soggetti con scarsa risposta immunologica alla cART un volume timico inferiore e livelli più bassi di timopoietina. Considerato il fatto che la ridotta funzionalità timica può rendere ragione del fallimento immunologico in corso di cART, rimane ancora controverso se sia il timo stesso incapace di rispondere ai segnali timopoietici, come IL-7, o se questi ultimi siano insufficienti a guidare l'immunoricostituzione timo-dipendente.

L'interleuchina-7 (IL-7), che è prodotta principalmente dalle cellule stromali timiche e del midollo osseo, è una citochina essenziale per lo sviluppo dei timociti, per la cui produzione è up-regolata nelle condizioni di linfopenia. Un deficit relativo nella produzione o nella funzione di IL-7 può caratterizzare la mancata risposta immunologica alla terapia antiretrovirale. Gli studi hanno dimostrato nei pazienti *immunological non responder* livelli plasmatici di IL-7 confrontabili a quelli dei pazienti che hanno risposta completa, ►

suggerendo la conservazione del loop compensatorio di IL-7. È stata anche riportata una ridotta espressione del recettore per IL-7 sui CD4+ dei pazienti *immunological non responder*, a confronto con i CD4+ dei pazienti con risposta immunologica alla cART, così come una correlazione positiva tra la percentuale periferica di cellule T CD4+ e l'espressione di IL-7R.

L'iperattivazione delle cellule T CD4+ persiste anche dopo l'ottenimento della soppressione virologica mediata dalla terapia e ha un effetto significativo sul recupero delle cellule T CD4+ in corso di terapia. Infatti, nonostante l'abbattimento della replicazione virale plasmatica, i soggetti *immunological non responder*, mantengono elevati livelli di attivazione delle cellule T CD4+, che risultano paragonabili a quelli osservati nei soggetti che non hanno soppressione virale. Tali dati, oltre a evidenziare il possibile ruolo patogenetico dell'immunoattivazione sul recupero della conta cellulare T CD4+, pongono la questione su quale sia la causa dell'attivazione linfocitaria persistente. Tra queste, la replicazione virale residua, la stimolazione antigenica persistente mediata da traslocazione microbica e le confezioni virali sono state proposte come possibili meccanismi che sottendono la persistente attivazione linfocitaria in corso di cART.

L'infiammazione cronica è fortemente associata allo sviluppo di morbilità e mortalità nel corso dell'invecchiamento, come anche nell'infezione da HIV. Le infezioni virali croniche, come quelle da herpes virus e da virus epatitici sono una causa importante di infiammazione persistente in entrambi i contesti clinici. Il citomegalovirus (CMV) causa una stimolazione antigenica perenne e l'eventuale sviluppo di cellule T senescenti, ben differenziate, resistenti ad apoptosi con limitata potenzialità proliferativi.

Il risultato finale è un sistema immunitario con una limitata capacità di riconoscere nuovi antigeni e quindi di prevenire le patologie. Poiché i copatogeni sono molto comuni nella popolazione con infezione da HIV, e poiché sembrano avere un ruolo clinico e immunologico dannoso nel corso dell'infezione da HIV, è ragionevole affermare che le coinfezioni contribuiscono all'*aging* accelerato che osserviamo nei soggetti HIV-infetti.

Nei pazienti con infezione da HIV trattati con cART, tre processi maggiori sottendono l'immunoricostruzione:

- la riduzione rapida della perdita di cellule non infette indotta dall'immunoattivazione e il rilascio di cellule T CD4 memory dai tessuti linfoidei;
- la rigenerazione del comparto cellulare T naive;

- la contrazione clonale delle cellule T HIV-specifiche e la ri-espansione delle cellule T patogeno-specifiche, che riflette l'influenza dell'esposizione all'antigene sull'omeostasi delle cellule T effector memory e central memory.

L'immunoattivazione persistente e l'immunosenescenza, che si osservano soprattutto nei casi in cui la terapia è iniziata tardivamente, possono limitare l'immunoricostruzione e rendersi responsabili degli eventi clinici che si registrano più frequentemente in associazione al mancato recupero delle cellule T CD4+.

Nell'epoca in cui l'eradicazione del virus è la nuova sfida per la ricerca dei prossimi anni, il fine ultimo delle strategie terapeutiche attuali è rappresentato dall'abolizione delle alterazioni immunitarie persistenti che favoriscono le comorbidità legate a HIV, insieme alla restaurazione dell'immunità verso i patogeni, compreso l'HIV stesso.

Lo switch terapeutico

Nonostante l'impatto positivo della terapia antiretrovirale sulla sopravvivenza dei pazienti HIV-positivi, che ha portato negli anni a un progressivo incremento del numero di pazienti con carica virale al di sotto del limite di rilevazione, la maggioranza dei pazienti trattati necessita, nel corso del follow-up, di modificazioni nel regime terapeutico. L'accurata selezione del regime terapeutico iniziale è la migliore garanzia per evitare il fallimento terapeutico. Tuttavia, la possibilità che si verifichi un fallimento terapeutico va sempre "messa nel conto". Questo fallimento, o anche la sola necessità di cambiare trattamento, può verificarsi per diversi motivi, tra cui la mancata aderenza del paziente alla terapia prescritta.

Le ragioni di uno switch sono quindi molteplici e sono da ricondurre a problemi legati alla tossicità e alle interazioni tra i diversi farmaci, alla *compliance* del paziente, alla presenza di condizioni cliniche concomitanti, alla necessità di semplificazione di regimi complessi, o all'eventualità di un fallimento virologico.

Grazie all'arrivo di nuovi farmaci e di nuove classi di antiretrovirali, le tante opzioni di trattamento oggi disponibili rendono concretamente raggiungibile, per ogni paziente, l'obiettivo di sopprimere stabilmente la replicazione virale a livelli plasmatici inferiori a 50 copie di HIV-1 RNA/mL in tutte le linee di terapia antiretrovirale (cioè non solo con la terapia iniziale, ma anche in caso di fallimenti ripetuti). A seguito di ciò anche i fallimenti di ciascuna linea di trattamento e le conseguenti modifiche terapeutiche sono divenute progressivamente meno frequenti.

Secondo diversi studi osservazionali, tuttavia, la proporzione di pazienti che sperimentano un cambiamento del regime terapeutico è progressivamente sempre più bassa ma non irrilevante, non sembra ridursi nel tempo dal momento di inizio della terapia, ed è anche funzione della combinazione utilizzata.

Lo switch per tossicità

Non c'è dubbio che gli antiretrovirali di recente introduzione siano dotati di una maggiore maneggevolezza e, almeno nel breve periodo, di una minore tossicità rispetto ai farmaci presenti nei regimi iniziali di terapia. Pertanto, si potrebbe auspicare un uso più diffuso di tali molecole, ad esempio nell'ambito di uno switch terapeutico in pazienti che, sebbene abbiano raggiunto la soppressione virologica con regimi iniziali, manifestino effetti tossici legati a singoli farmaci.

La tossicità dei farmaci antiretrovirali rappresenta, infatti, una delle principali cause di switch/sospensione della terapia. L'analisi dei dati della coorte italiana ICONA, già dieci anni fa, dimostrava come la tossicità fosse responsabile della sospensione di un trattamento di prima linea nel 58% dei casi. Da quel momento in poi, un'attenzione particolare è stata rivolta agli effetti di lunga durata dei farmaci che compongono un regime di terapia. Tali effetti includono importanti cambiamenti nella distribuzione del grasso, quali quelli che si osservano nella lipodistrofia, e un aumentato rischio di patologie cardiovascolari.

Nonostante i molti sforzi spesi nel tentativo di arrivare a una precisa definizione dei meccanismi che sottendono a tali eventi avversi, le conoscenze circa l'esatta patogenesi sono tuttora incomplete, ed efficaci marcatori surrogati che possano rappresentare una spia della tossicità legata alla terapia sono tuttora inaccessibili. Va tuttavia sottolineato come alcuni inibitori nucleosidici della transcriptasi inversa (NRTI) siano stati chiaramente associati a molti degli effetti a lungo termine della. Gli NRTI, che agiscono in senso antivirale come *chain terminator*, rappresentano anche un substrato per la DNA polimerasi mitocondriale, e bloccano pertanto la replicazione del DNA mitocondriale (mtDNA). Tale meccanismo spiegherebbe gli eventi avversi associati agli NRTI, primo fra tutti la miopatia osservata successivamente all'introduzione alla zidovudina. Alterazioni mitocondriali sono anche presenti in pazienti con neuropatia periferica, insulino-resistenza, iperlattatemia, e acidosi lattica, una condizione quest'ultima particolarmente grave e spesso associata a steatosi epatica e/o pancreatite. La tossicità mitocondriale, particolarmente successiva

all'uso dell'analogo timidinico stavudina, sarebbe tra i principali responsabili della sindrome da lipoatrofia.

L'osservazione secondo cui una riduzione di mtDNA nei peripheral blood mononuclear cell (PBMC) è presente non solo nei pazienti trattati con alcuni analoghi nucleosidici (NRTI) ma anche nei pazienti naive, ha portato a concludere che l'infezione da HIV stessa sia responsabile di una tossicità mitocondriale, complicando l'interpretazione dei dati relativi agli eventi avversi associati all'uso degli NRTI.

I benefici dello switch a tenofovir nel migliorare la dislipidemia e la lipodistrofia associata agli analoghi timidinici (d4T, AZT) sono stati ampiamente dimostrati rendendo questo farmaco l'unico raccomandato nel trattamento di prima linea. Tuttavia, anche tenofovir non è esente dall'indurre tossicità e, con il passare del tempo, numerosi casi clinici e vari studi osservazionali ne hanno evidenziato la potenziale tossicità renale.

L'analisi condotta all'interno della coorte EUROSIDA ha evidenziato una progressione significativa, per anno, della malattia renale cronica (CKD) associata all'uso di tenofovir ma anche di indinavir, atazanavir e lopinavir/r. Inoltre, quando si affronta la problematica della patologia renale in corso di infezione da HIV, si devono considerare anche le implicazioni che essa potrebbe avere su altri organi o apparati: infatti il rene è coinvolto in molti *pathway* biochimici, come la biosintesi della vitamina D, il metabolismo osseo e l'omeostasi dell'apparato cardiovascolare. Questi aspetti sono di sempre maggiore rilevanza clinica e sono stati attentamente ripresi e valutati anche nelle attuali linee guida italiane.

Lo spettro delle manifestazioni tossiche variano nei diversi pazienti: alcune sono transitorie, altre tendono a persistere; possono avere un esordio acuto o cronicizzare; possono manifestarsi in modo lieve o mettere a rischio la vita del paziente. Il punto chiave per gestire gli eventi avversi è identificare l'insorgenza delle complicanze e mantenere un alto grado di controllo.

Lo switch per fallimento

Il fallimento può essere definito dal punto di vista immunologico (riduzione >30% della conta dei CD4 o ritorno a valori pre-terapia); clinico (comparsa di segni di progressione clinica, come patologie opportunistiche e manifestazioni neoplastiche o associate alla immunoricostruzione) e/o virologico (mancata soppressione virale dopo 6-12 settimane, o viremia persistentemente elevata per incompleta soppressione virale). Varie cause sono responsabili del fallimento terapeutico: l'insorgenza di mutanti virali resistenti, la terapia sub-ottimale, la mancata aderenza alla terapia da parte del paziente. ►

Pertanto, il regime iniziale va accuratamente deciso in base a: fattori legati al regime stesso che tengano conto del grado di efficacia, tollerabilità e tossicità dei singoli farmaci, del numero di compresse da assumere, frequenza e dose di assunzione e associazione con il cibo; fattori legati al paziente relativi alla conta basale dei CD4, alla presenza di comorbidità (quali la coinfezione da virus epatitici), all'utilizzo concomitante di altri farmaci o alle preferenze del paziente; fattori legati al virus che includano i valori di viremia precedenti all'inizio della terapia e un'eventuale resistenza primaria.

Livelli elevati di viremia e bassa conta di CD4+ pre-trattamento, diagnosi di AIDS, presenza di comorbidità come depressione o abuso di sostanze, la non totale aderenza alla terapia con conseguente insorgenza di mutanti virali farmacoresistenti, la farmacocinetica subottimale e gli eventi avversi sono i fattori di rischio determinanti il fallimento dei primi regimi e vanno valutati attentamente durante la scelta della terapia di seconda linea.

In particolar modo, l'aderenza subottimale ai regimi terapeutici, in quanto principale responsabile di *rebound* virologico e di sospensione del primo regime terapeutico, richiede la puntuale individuazione e rimozione delle cause scatenanti al fine di confezionare un regime che, mantenendo il paziente aderente, eviti lo sviluppo di farmacoresistenza.

Una farmacoresistenza pre-esistente e trasmessa può essere alla base di fallimenti virologici. Particolarmente esposti a questi fenomeni sono gli NNRTI, farmaci verso i quali la resistenza, pur avendo subito una riduzione (attualmente, circa il 7%) resta comunque un problema rilevante sia per l'uso particolarmente diffuso di questi farmaci, sia per la fragilità della classe e le difficoltà di sequenziare i farmaci nell'ambito della classe. Infine, problemi di assorbimento o farmacocinetici sono occasionalmente causa di incompleta soppressione virologica.

Lo switch per semplificazione

L'efficacia del trattamento antiretrovirale dipende strettamente da un'aderenza mantenuta costantemente a elevati livelli. I regimi disponibili molti anni fa erano spesso associati con un alto numero di compresse, dosi frequenti, restrizioni dietetiche ed eventi avversi significativi, tali da scoraggiare, talvolta, anche i pazienti più motivati e da inficiare direttamente l'aderenza, favorendo in definitiva l'insorgenza di resistenza.

Fortunatamente, il sostanziale ampliamento delle opzioni terapeutiche realizzatosi negli ultimi anni ha migliorato molto questo aspetto della terapia, consen-

tendo di introdurre anche all'interno delle linee guida la raccomandazione di scegliere il regime più conveniente allo scopo di facilitare l'aderenza.

Va tuttavia sottolineato il fatto che una strategia di semplificazione è una pratica da prendere in considerazione solo dopo aver ottenuto una stabile e duratura soppressione virale totale (almeno, al di sotto della rilevanza) e un'accettabile immuno-ricostituzione, e sembra comunque essere, in queste condizioni, efficace virologicamente e anche costo-efficace.

Costituiscono indicazioni esplicite alla semplificazione: una documentata tossicità; la presenza di effetti collaterali gravi o importanti interazioni con altri farmaci; la pianificazione di una gravidanza; il desiderio di semplificare la terapia; la necessità di cura di altre infezioni (TB, HBV, HCV, ecc.). Una semplificazione della terapia finalizzata alla prevenzione della tossicità a lungo termine (*pre-emptive switch*), va attentamente considerata soprattutto nell'anziano e nei casi in cui sono comunque presenti comorbidità. Il cambiamento delle strategie di intervento e della valutazione dei risultati deve essere innanzitutto culturale e orientato a guardare oltre al successo virologico che già oggi si può raggiungere in più dell'80 % dei casi.

Gli switch per semplificazione possono essere intra-classe, inter-classe o, a seconda dei casi, puntare su regimi IP-sparing, NNRTI o NRTI-sparing. Tra i regimi di semplificazione NRTI-sparing, quelli per i quali sono disponibili solidi dati sperimentali sono la monoterapia con inibitori della proteasi (con booster di ritonavir) a base di lopinavir, atazanavir o darunavir, con l'eventuale aggiunta di molecole potenti e neutre dal punto di vista tossicologico come il 3TC. Va comunque sottolineato che uno switch di semplificazione con IP può essere preso in considerazione soltanto se sono presenti le seguenti concomitanti condizioni: viremia soppressa; nessun fallimento pregresso a IP; no storia di encefalopatia; assenza di infezione da HBV; tollerabilità al ritonavir a basse dosi; provata aderenza; nadir dei linfociti CD4+ > 100 cellule/mm³ e HIV-RNA < 105 copie/mL.

Gli scenari futuri

Tra i fattori limitanti, che contrastano con il successo della terapia antiretrovirale, va considerato il problema generale dell'accesso alle cure, che di fatto riduce radicalmente il numero di casi con viremia controllata nella popolazione stimata dei sieropositivi.

Innanzitutto, per aumentare la percentuale di persone con viremia "azzerata" e rendere lo scenario più

congruente con le potenzialità che oggi ha la terapia antiretrovirale (anche in termini di trasmissione del virus) occorre:

- realizzare programmi che offrano un più facile accesso ai test di nuova generazione;
- mettere in atto una politica che favorisca il tempestivo e precoce trattamento dei casi diagnosticati;
- assicurarsi che a tutti i casi trattati ricevano lo stesso *standard of care* previsto dalle linee guida.

Le diverse opzioni di trattamento oggi disponibili consentono di pianificare la strategia di trattamento più appropriata per ogni caso su base individuale e di definire obiettivi e percorsi terapeutici guidati per ottimizzare i risultati finali.

Le indicazioni contenute nelle linee guida peraltro devono essere considerate un processo dinamico e passibile di rapidi cambiamenti, affrontando i problemi che emergono dalla pratica clinica e i cambiamenti migliorativi legati alla registrazione di nuovi farmaci e alla dimostrazione dell'efficacia di nuove strategie di personalizzazione degli schemi di cura su base individuale per garantire risultati sul lungo periodo di terapia.

In effetti, la storia naturale dell'infezione del paziente trattato - pur essendo ovviamente un percorso lineare - deve essere "artificialmente" divisa in fasi diverse per quanto si riferisce agli obiettivi prioritari di ciascuna fase. Ad esempio, i limiti superabili della terapia di attacco sono l'efficacia e la tollerabilità a breve termine, mentre quelli della lunga fase di mantenimento sono principalmente la *convenience* e la tollerabilità a lungo termine.

Fortunatamente, sempre meno rilevante appare il problema dei fallimenti terapeutici (soprattutto virologici) causati dall'emergenza di ceppi mutati resistenti. A questo punto, è inevitabile considerare superati i progetti e gli schemi di trattamento a lungo termine che non abbiano, tra le loro potenzialità, l'alta barriera genetica e la migliore possibilità di *sequencing*.

Sotto questo aspetto l'arrivo dei nuovi farmaci e soprattutto delle nuove classi di farmaci (*in primis* inibitori dell'integrasi, come il raltegravir, l'elvitegravir e il dolutegravir), dell'entry (come il maraviroc) ma anche di nuovi IP e NNRTI, ha rivoluzionato la composizione dei regimi di terapia della *deep rescue*, cioè del salvataggio dei pazienti con fallimenti multipli.

Il rispetto della semplice regola delle linee guida (usare tre farmaci attivi, di cui due appartenenti a nuove classi) ha triplicato le probabilità di successo terapeutico e lascia presupporre che anche per i pazienti *multiexperienced* in fallimento virologico si aprano scenari di negativizzazione della viremia a

lungo termine nella stragrande maggioranza dei casi.

La percentuale di viremie <50 copie (>50%) ottenuta dagli studi DUET, BENCHMRK e MOTIVATE in particolare, nei quali venivano impiegati schemi con almeno due farmaci attivi (PSS>1,5/2), viene attualmente ampiamente superata da schemi che includono tre farmaci appartenenti a nuove classi come lo studio TRIO (viremia <50 copie >80%). Meglio ancora dimostrano di rispondere i pazienti trattati con combinazioni completamente nuove in cui sono stati tolti gli analoghi nucleosidici e i PI/r soprattutto per quanto si riferisce al notevole ripristino dei linfociti CD4 e alla riduzione delle tossicità da NRTI. Molto convincenti si sono dimostrati i risultati relativi al *rapid decay* (2-8 settimane), ottenuti con combinazioni che impiegano come terzo farmaco un inibitore dell'integrasi con un evidente vantaggio proiettato sul periodo di circa quattro anni: un risultato eccellente sebbene ancora lontano dal forse troppo ambizioso, seppure auspicabile, 100%. A questo proposito, non va trascurato che nella pratica clinica circa il 50% dei pazienti iniziano la terapia con parametri immuno-virologici compromessi (*late presenter, AIDS presenter*) nei quali una rapida caduta della viremia e una tempestiva ripresa dei CD4 possono incidere favorevolmente sulla prognosi.

D'altra parte è ovvio che, in una prospettiva di lungo termine, non ci si possa limitare al semplice mantenimento della terapia corrente in essere nel singolo paziente, pur virologicamente efficace, aspettando l'eventuale ma possibile comparsa di eventi come il fallimento virologico e l'insorgenza di effetti collaterali che ne impongano il cambiamento. È necessario quindi esplorare percorsi che vadano in direzioni diverse e innovative, solo apparentemente diametralmente esposte: da una parte, la semplificazione (monoterapia o biterapia) con eventualmente lunghi periodi di interruzione del trattamento (una strada che forse andrebbe riesplorata su basi nuove, malgrado i risultati negativi di alcuni studi, che tuttavia prendevano in considerazione pazienti "avanzati"); dall'altra, l'intensificazione della terapia per arrivare alla eradicazione del virus e quindi alla sospensione definitiva delle cure.

Sul primo versante, molte esperienze, anche se non conclusive, sono state fatte con risultati non sempre univoci; per la pratica clinica serviranno iniziative che, a partire dalla selezione del miglior candidato, portino a corrette valutazioni dei costi/benefici a lungo termine di questo tipo di percorso terapeutico.

L'eliminazione della viremia residua mediante l'intensificazione del trattamento (impiegando i farmaci attualmente disponibili) non ha dato i risultati ►

sperati a causa, verosimilmente, della loro inefficacia sulle cellule resting nei *reservoir* anatomici di HIV. Probabilmente, qualche risultato più convincente si potrà avere agendo su altri target delle attività replicative del virus integrato (*anti-latency agent*).

Un programma di eradicazione dell'infezione è certamente oggi meno utopistico di quanto non lo fosse nel recente passato, tuttavia appare di una complessità enorme e inevitabilmente dovrà essere un percorso a tappe. Un passaggio delicato di questo percorso è indubbiamente rappresentato dalla necessità di interrompere l'equilibrio raggiunto tra virus e ospite in coloro che hanno da tempo una viremia soppressa, magari attraverso una immunoattivazione delle cellule resting (che si può ottenere con l'impiego di citochine, tipo IL-2 o IL-7) o attraverso la derepressione del genoma virale integrato, bersaglio

degli HDAC (histone deacetilasi) attualmente in via di sviluppo (paradigma *shock and kill*). Va considerato che probabilmente l'obiettivo di bonificare i *reservoir* di virus latente è facilitato e reso poco rischioso dalla disponibilità di farmaci antiretrovirale potenti, che potrebbero garantire il successivo controllo del virus, una volta che questo sia uscito dalla latenza (Figure 1, 2).

I margini di miglioramento della terapia antiretrovirale sono quindi considerevoli. A questo obiettivo può contribuire, in parte, l'uso più ampio delle nuove molecole recentemente entrate in commercio soprattutto nel campo dei fallimenti terapeutici, per il profilo di efficacia e tossicità che li caratterizza. Ancora di più, tuttavia, potrà portare a utili cambiamenti la ridefinizione degli obiettivi del trattamento antiretrovirale sia su base individuale che di comunità. ■

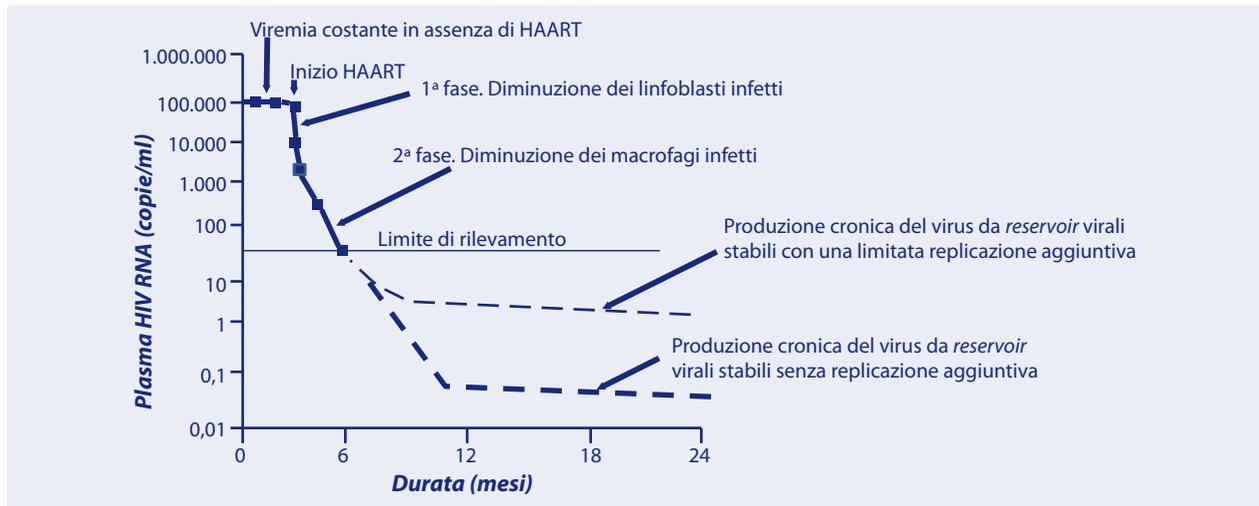


Figura 1 - Fasi dell'attività dei farmaci antiretrovirali nei confronti della replicazione di HIV

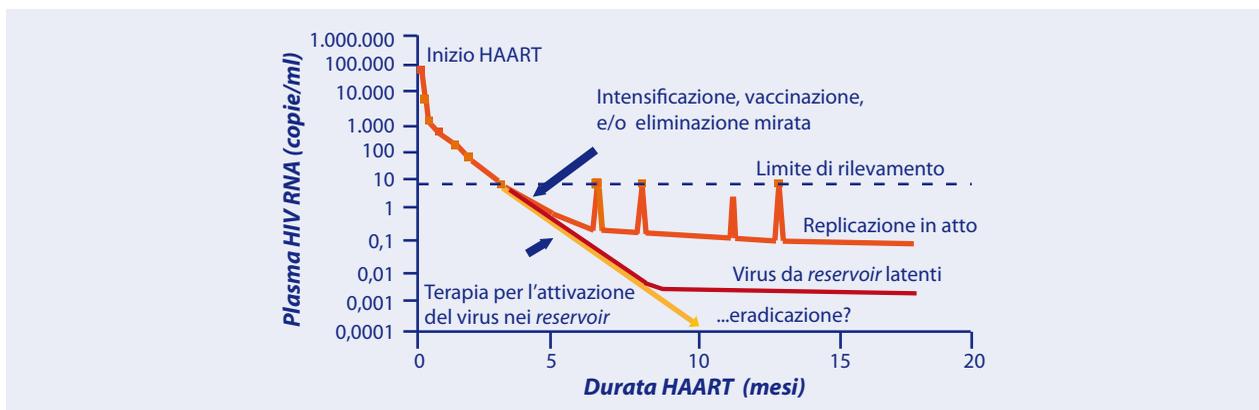


Figura 2 - La terapia antiretrovirale abbatta l'HIV sotto livelli rilevabili (linea superiore). Le nuove strategie sono mirate anche all'eliminazione dell'HIV da *reservoir* di virus latente

Bibliografia consigliata

- Bandera A, Ferrario G, Saresella M, *et al.* CD4+ T cell depletion, immune activation and increased production of regulatory T cells in the thymus of HIV-infected individuals. *PLoS One* 2010;5(5):e10788.
- Brenchley JM, Schacker TW, Ruff LE, *et al.* CD4+ T cell depletion during all stages of HIV disease occurs predominantly in the gastrointestinal tract. *J Exp Med* 2004; 200:749-59.
- Ceccherini-Silberstein F, Cento V, Calvez V, *et al.* The use of HIV resistance tests in clinical practice. *Clin Microbiol Infect* 2010 (Epub ahead of print).
- Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, *et al.* Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 2011;365:493-505.
- Daar ES, Tierney C, Fischl MA, *et al.* AIDS Clinical Trials Group Study A5202 Team. Atazanavir plus ritonavir or efavirenz as part of a 3-drug regimen for initial treatment of HIV-1. *Ann Intern Med* 2011;154(7):445-56.
- Deeks SG, Gange SJ, Kitahata MM, *et al.* Trends in multidrug treatment failure and subsequent mortality among antiretroviral therapy-experienced patients with HIV infection in North America. *Clin Infect Dis* 2009;49(10):1582-90.
- Feinberg MB, McCune JM, Miedema F, *et al.* HIV tropism and CD4+ T-cell depletion. *Nat Med* 2002; 8:537.
- Gras L, Kesselring AM, Griffin JT, *et al.* CD4 cell counts of 800 cells/mm³ or greater after 7 years of highly active antiretroviral therapy are feasible in most patients starting with 350 cells/mm³ or greater. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; 45:183-92.
- Guaraldi G, Orlando G, Zona S, *et al.* Premature age-related comorbidities among HIV-infected persons compared with the general population. *Clin Infect Dis* 2011;53(11):1120-6.
- Guihot, *et al.* Immune and virological benefits of 10 years of permanent viral control with antiretroviral therapy. *AIDS* 2010; 24:614-7.
- Hsue PY, Hunt PW, Sinclair F, *et al.* Increased carotid intima media thickness in HIV patients is associated with increased cytomegalovirus-specific T-cell responses. *AIDS* 2006;20:2275-83.
- Hunt PW, Jeffrey NM, Sinclair E, *et al.* T cell activation is associated with lower CD4+ T cell gains in human immunodeficiency virus-infected patients with sustained viral suppression during antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2003;187:1534-43.
- Kaufmann GR, Furrer H, Lederberger B, *et al.* Characteristics, determinants, and clinical relevance of CD4 T cell recovery to <500 cells/microL in HIV type 1-infected individuals receiving potent antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2005;41:361-72.
- Lampe FC, Porter K, Kaldor J, *et al.* CASCADE Collaboration. Effect of transient antiretroviral treatment during acute HIV infection: comparison of the Quest trial results with CASCADE natural history study. *Antivir Ther* 2007;12(2):189-93.
- Malet I, Wirden M, Fourati S, *et al.* Prevalence of resistance mutations related to integrase inhibitor S/GSK1349572 in HIV-1 subtype B raltegravir-naive and -treated patients. *J Antimicrob Chemother* 2011;66(7):1481-3.
- Marcelin AG, Ceccherini-Silberstein F, Perno CF, *et al.* Resistance to novel drug classes. *Current Opinion in HIV and AIDS* 2009;4(6):531-7.
- Marchetti G, Gori A, Casabianca A, *et al.* Comparative analysis of T-cell turnover and homeostatic parameters in HIV-infected patients with discordant immune-virological responses to HAART. *AIDS* 2006;20:1727-36.
- Molina JM, Andrade-Villanueva J, Echevarria J, *et al.* Once-daily atazanavir/ritonavir compared with twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for management of antiretroviral-naive HIV-1-infected patients: 96-week efficacy and safety results of the CASTLE study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010;53(3):323-32.
- Moore RD, Keruly JC. CD4+ cell count 6 years after commencement of highly active antiretroviral therapy in persons with sustained virologic suppression. *Clin Infect Dis* 2007;44:441-6.
- Napolitano L, Grant R, Deeks S, *et al.* Increased production of IL-7 accompanies HIV-1-mediated T-cell depletion: implications for T-cell homeostasis. *Nature Medicine* 2001;7:73.
- Pantazis N, Touloumi G, Vanhems P, *et al.* The effect of antiretroviral treatment of different durations in primary HIV infection. *AIDS* 2008;22(18):2441-50.
- Pozniak AL, Gallant JE, DeJesus E, *et al.* Tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine, and efavirenz versus fixed-dose zidovudine/lamivudine and efavirenz in antiretroviral-naive patients: virologic, immunologic, and morphologic changes—a 96-week analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;43(5):535-40.
- Pursuing Later Treatment Options II (PLATO II) Project Team for the Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe (COHERE), Triple-Class Virologic Failure in HIV-Infected Patients Undergoing Antiretroviral Therapy for Up to 10 Years. *Arch Intern Med* 2010;170(5):410-9.
- Rockstroh JK, Lennox JL, DeJesus E, *et al.* Long-term treatment with raltegravir or efavirenz combined with tenofovir/emtricitabine for treatment-naive human immunodeficiency virus-1-infected patients: 156-week results from STARTMRK. *Clin Infect Dis* 2011;53(8):807-16.
- Tincati C, Biasin M, Bandera A, *et al.* Early initiation of highly active antiretroviral therapy fails to reverse immunovirological abnormalities in gut-associated lymphoid tissue induced by acute HIV infection. *Antivir Ther* 2009;14(3):321-30.
- van Sighem AI, Gras LA, Reiss P, *et al.* ATHENA national observational cohort study. Life expectancy of recently diagnosed asymptomatic HIV-infected patients approaches that of uninfected individuals. *AIDS* 2010;24(10):1527-35.
- Vandekerckhove LP, Wensing AM, Kaiser R, *et al.* European Consensus Group on clinical management of tropism testing. European guidelines on the clinical management of HIV-1 tropism testing. *Lancet Infect Dis* 2011;11(5):394-407.
- Vercauteren J, Wensing AM, van de Vijver DA, *et al.* Transmission of drug-resistant HIV-1 is stabilizing in Europe. *J Infect Dis* 2009;200(10):1503-8.

Le presentazioni degli autori di questo lavoro sono consultabili sul sito www.roma2011.org

Realizzato grazie a un contributo incondizionato di Bristol-Myers-Squibb al Comitato Organizzatore della Conferenza IAS 2011, Roma 2011



Istituto Superiore di Sanità

Presidente: Enrico Garaci

Viale Regina Elena, 299 - 00161 Roma
Tel. +39-0649901 Fax +39-0649387118