

Raccomandazioni per la terapia antiretrovirale dell'infezione HIV 2001

(Bulletin des Bundesamtes für Gesundheit 2000;51:1001-7. 18. Dezember 2000)

Riassunto

Le combinazioni antiretrovirali diminuiscono in modo sostanziale la morbilità e mortalità dell'infezione HIV. In quasi ogni paziente trattato si ottiene un aumento duraturo delle difese immunitarie, ciò che permette di sospendere la maggior parte degli antibiotici prescritti per la profilassi delle infezioni opportunistiche. Un'eradicazione del virus non è però possibile con i farmaci attualmente disponibili. Inoltre in molti pazienti il successo della soppressione del virus non è in una misura tale da garantire l'efficacia della terapia per tutta la vita. L'uso di sostanze antiretrovirali è accompagnato da effetti collaterali. In considerazione dei suddetti aspetti la SCC è dell'avviso che la terapia antiretrovirale dovrebbe essere iniziata in caso di moderata immunodeficienza o di un decorso rapido della malattia, ossia più tardi rispetto a quanto raccomandato in precedenza. Il ruolo di nuovi strumenti diagnostici come i test delle resistenze e la determinazione dei tassi plasmatici degli antiretrovirali sta progressivamente definendosi. Uno sforzo particolare deve essere profuso nel sostenere i pazienti a aderire in modo ottimale al trattamento prescritto.

Introduzione

Nell'ottobre 1998 sono state pubblicate le precedenti raccomandazioni della sottocommissione clinica (SCC) della commissione federale per i problemi inerenti l'AIDS (CFPA) sul trattamento dell'infezione HIV negli adulti (1). Una combinazione di almeno tre farmaci di due classi differenti era stata definita come lo standard terapeutico. Le terapie combinate inducono nella metà dei pazienti una soppressione duratura della replicazione virale al di sotto della soglia di detettabilità con i test attuali della viremia. Quasi sempre si ottiene parallelamente un ricupero delle difese immunitarie e quindi una diminuzione sostanziale della morbilità e mortalità (2-4).

Accanto agli indubbi successi, si manifestano sempre più gli aspetti problematici della terapia. L'eradicazione del virus non è ottenibile con i farmaci attualmente disponibili. La presa corretta della terapia combinata per molti anni risulta difficile. Inoltre i farmaci utilizzati provocano effetti collaterali inattesi e non ancora completamente compresi nella loro patogenesi (5-8).

L'apprezzamento di questi fattori ha rimesso in discussione il concetto di una terapia molto precoce.

La revisione delle raccomandazioni sulla terapia antiretrovirale è pure giustificata dall'avvento di nuove possibilità diagnostiche, in particolare i test delle resistenze e la misurazione della concentrazione plasmatica dei farmaci.

L'introduzione di una terapia antiretrovirale (ART = *antiretroviral therapy*) è complessa. Risulta viepiù difficile fornire delle raccomandazioni a mo' di "ricetta gastronomica" indicando quali farmaci, in quale combinazione e sequenza devono essere prescritti.

Queste linee guida, rivolte principalmente ai colleghi internisti e generalisti, contemplano gli aspetti principali e i problemi della terapia antiretrovirale (tabella 1).

La SCC è dell'opinione che l'introduzione e la modifica di un'ART dovrebbero essere concordate con uno/una specialista* nel campo dell'infezione HIV. Con l'aiuto di quest'ultimo si potrà ottimizzare la terapia di un determinato paziente il quale potrà anche approfittare delle conoscenze più recenti nel campo dell'infezione HIV.

Gli specialisti dovranno fornire il loro aiuto nei sensi di una collaborazione collegiale per il successo a lungo termine della terapia.

* Per semplificare la lettura d'ora in poi si farà uso della forma maschile.

Raccomandazioni per la gestione della terapia antiretrovirale

Indicazione e inizio di una terapia

Il numero dei linfociti CD4+, ossia il grado d'immunodeficienza, e la viremia (copie di RNA dell'HIV-1 nel sangue) sono i fattori che determinano la prognosi e la progressione dell'infezione (9). Più elevata è la viremia più rapidamente vi sarà una progressione dell'infezione HIV. L'HIV distrugge i linfociti CD4+ e l'architettura del tessuto linfatico. Ciò comporta un'immunodeficienza progressiva. Grazie all'ART, la replicazione virale viene bloccata e in tal modo è impedita un'ulteriore distruzione del sistema immunitario, ma si assiste anche ad un progressivo recupero dei linfociti CD4+ e quindi delle difese dell'organismo. I fattori determinanti per stabilire nel singolo paziente il momento più propizio per iniziare una terapia, sono la dinamica individuale della malattia, la propensione del paziente alla terapia, la presunta fedeltà del paziente al trattamento (*adherence to therapy*) e i potenziali effetti collaterali a lungo termine. Nella tabella 2 sono stati indicati valori di riferimento che non tengono però conto dei suddetti fattori individuali. I possibili vantaggi e svantaggi dell'inizio precoce dell'ART nel paziente asintomatico sono enunciati nella tabella 3.

Scelta dei farmaci

Sono disponibili tre classi di sostanze:

1. Inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTI): abacavir (ABC), didanosina (ddI), lamivudina (3TC), stavudina (d4T), zalcitabina (ddC), zidovudina (AZT);
2. Inibitori della trascrittasi inversa non nucleosidici (NNRTI): delavirdina* (DLV), efavirenz (EFV), nevirapina (NVP);
3. Inibitori della proteasi (PI): amprenavir (APV), indinavir (IDV), lopinavir/ritonavir* (LPV/r), nelfinavir (NFV), ritonavir (RTV), saquinavir (SQV).

(*=medicamenti non ancora registrati in Svizzera)

Per ottenere una soppressione ottimale della replicazione virale è necessaria una combinazione di almeno tre medicinali, ossia uno o due NRTI, uno o due PI o un NNRTI, oppure in situazioni particolari 3 NRTI. Combinazioni senza NRTI non sono ancora documentate in modo sufficiente. La scelta tra i singoli farmaci è influenzata da svariati fattori quali malattie, rispettivamente terapie concomitanti, interazioni, effetti collaterali, intervallo tra le dosi (attività professionale!), future opzioni terapeutiche (resistenze incrociate!), ecc.

Non vi sono attualmente delle linee guida univoche per decidere in quale situazione si debba scegliere una combinazione con o senza PI, rispettivamente con o senza NNRTI. In ogni caso vi sono per le combinazioni contenenti un PI, maggiori dati pubblicati sull'efficacia clinica a lungo termine. I possibili vantaggi e svantaggi di entrambe le classi di sostanze sono enunciate nella tabella 4.

Le seguenti opzioni terapeutiche, rispettivamente combinazioni di farmaci, non sono raccomandate:

- ◆ ogni monoterapia, rispettivamente biterapia;
- ◆ le combinazioni seguenti di NRTI: ddI + ddC, ZDV+ d4T, ddC + d4T , ddC + 3TC
- ◆ Saquinavir "Hardgel" senza assunzione concomitante di ritonavir
- ◆ Amprenavir o saquinavir "Softgel" come unico PI in combinazione con efavirenz

Monitoraggio della terapia

Il monitoraggio della terapia comprende i seguenti aspetti:

◆ **Sicurezza e tolleranza del trattamento**

Gli analoghi nucleosidici inibitori della trascrittasi inversa possono danneggiare i mitocondri (8). Possibili conseguenze della tossicità mitocondriale sono: una disfunzione epatica, iperlipidemia, iperlattatemia, lipoatrofia come pure una polineuropatia. Gli inibitori della proteasi possono causare un'ipercolesterolemia e una resistenza all'insulina e contribuiscono probabilmente all'alterazione nella distribuzione del tessuto adiposo (7). Gli NNRTI causano non di rado delle reazioni d'ipersensibilità con esantema. Gli effetti collaterali osservati più frequentemente sono enumerati nella tabella 5.

◆ **Interazioni medicamentose**

Gli inibitori della proteasi e gli inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa sono metabolizzati principalmente dal CYP3A e hanno perciò un grosso potenziale d'interazione. In caso di somministrazione concomitante di diversi PI o PI in combinazione con NNRTI, si dovrà adattare la posologia. Tra i medicinali non utilizzati contro l'HIV si devono evitare la rifampicina e i preparati a base di iperico che inducono il CYP3A4, come pure sostanze che sono metabolizzate dal CYP3A4 e hanno uno stretto margine terapeutico. Lo stato attuale delle conoscenze in questo campo in rapida crescita, può essere reperito su internet ad esempio sulla homepage del dipartimento di farmacologia e terapia dell'università di Liverpool, UK (www.hiv-druginteractions.org) oppure della rivista medica elettronica Medscape® (<http://HIV.medscape.com/Home/Topics/AIDS/AIDS.html>).

◆ **Fedeltà alla terapia**

La fedeltà alla terapia è il fattore determinante per il successo a lungo termine. Le esigenze di fedeltà al trattamento sono enormi poiché per il successo della terapia è necessario che il 95% delle dosi prescritte vengano assunte correttamente (6). È quindi essenziale coinvolgere il paziente nella pianificazione della terapia e anche di seguito nello sforzo per mantenere una fedeltà ottimale al trattamento. Al paziente dovrebbero essere chiariti la patogenesi dell'infezione HIV, il senso e gli obiettivi della terapia antiretrovirale, come pure i principi basilari di farmacocinetica. Egli dovrebbe essere a conoscenza degli effetti collaterali e del modo di affrontarli. Utili risultano pure degli aiuti per memorizzare lo schema posologico basandosi ad esempio su un piano dettagliato per l'assunzione giornaliera dei medicinali che tenga conto dei pasti, delle necessità riguardo l'assunzione di liquidi, come pure delle abitudini individuali. Possono pure risultare utili degli strumenti tecnici quali l'orologio con allarme, telefono, pager, dispensatore con la posologia giornaliera. Un'opzione interessante è l'assunzione dei farmaci abbinata a quella del metadone (10).

◆ **Efficacia**

Vi è una relazione lineare tra il grado di riduzione della viremia, l'aumento dei linfociti CD4+ e il vantaggio clinico. Il valore più basso della viremia (nadir) predice la durata della soppressione virale. Il periodo fino al raggiungimento di un valore non misurabile della viremia è dipendente dal valore della viremia prima d'iniziare la ART, dal tipo di trattamento e della sensibilità dei test per la misurazione della viremia.

La terapia combinata dovrebbe indurre una rapida diminuzione della viremia e dopo 12 settimane si dovrebbe ottenere un valore inferiore a 400 copie/ml. Un valore al di sotto delle 50 copie/ml è ottenibile di regola dopo 24 settimane, qualora la viremia iniziale fosse stata elevata al più tardi dopo nove mesi. Il successo della terapia antiretrovirale deve essere monitorizzato con controlli regolari della viremia (a scadenza almeno trimestrale) e dei linfociti CD4+ (ogni 3-6 mesi).

◆ **Test delle resistenze**

Lo sviluppo di resistenze è conseguenza di una terapia subottimale per scarsa potenza, insufficiente biodisponibilità, interazioni farmacologiche dei medicinali oppure un'insufficiente fedeltà al trattamento. Sono attualmente disponibili dei test per la determinazione delle resistenze genotipiche e fenotipiche. Studi recenti hanno dimostrato l'utilità della determinazione delle resistenze, che permettono di escludere dalla nuova terapia combinata i medicinali contro i quali il virus è risultato resistente (11-13).

La determinazione delle resistenze è raccomandata in pazienti non trattati che hanno una prima infezione HIV oppure un'infezione acquisita in anni recenti (seroconversione documentata dopo il 1997), come pure in caso di fallimento terapeutico precoce (soprattutto se si trattava della prima terapia antiretrovirale) (14).

◆ **Misurazione della concentrazione di medicinali**

Vi è una correlazione tra il tasso residuo degli inibitori della proteasi, il grado e la durata della soppressione virale (15). Non vi sono ancora dati sufficienti sul potenziale beneficio nella pratica clinica. La misurazione dei tassi dei medicinali appare ragionevole qualora venga utilizzata una combinazione di farmaci con un potenziale d'interazione per la quale non è di conseguenza prevedibile la concentrazione plasmatica.

Modifica della terapia

Quando e in quale situazione sia possibile semplificare una terapia antiretrovirale efficace è attualmente dibattuto. In studi recenti la riduzione da una combinazione di un PI e 2 NRTI a una combinazione con solo due farmaci ha comportato un'insufficiente efficacia virologica (16-18). La sostituzione di un PI con un NNRTI permette invece di regola di mantenere l'efficacia virologica per lo meno nel periodo osservato fino ad ora di uno-due anni (19). La sostituzione di una triterapia contenente un PI con una combinazione di NRTI, ossia ABC + AZT + 3TC, sembra invece possibile solo in pazienti la cui precedente triterapia rappresentava la terapia antiretrovirale iniziale (20). Nei casi di una resistenza all'insulina indotta dai PI, rispettivamente di una tolleranza diminuita al glucosio, le suddette modifiche del trattamento sembrano influenzare positivamente il metabolismo del glucosio. L'effetto su colesterolo e trigliceridi è variabile e comunque scarso qualora si cambi su una combinazione con efavirenz. Per ora non vi sono dati che indicano un miglioramento della lipoatrofia dopo una modifica della terapia nella quale si rinuncia ai PI (21).

Alla luce dei risultati preliminari di studi ancora in corso, non è ancora possibile raccomandare le interruzioni terapeutiche programmate (pause intermittenti della terapia) (22).

Procedura in caso di fallimento della terapia

L'indicazione alla modifica della terapia è data dal fallimento virologico, ossia dalla mancata diminuzione della viremia al di sotto delle 50 copie HIV-1 RNA/ml dopo 6 mesi (in caso di un valore di partenza elevato dopo nove mesi) (23) oppure risalita della viremia ad oltre 200 copie HIV-1 RNA/ml o ancora in caso di intolleranza o interazioni con una nuova co-medicazione. Se il cambio della terapia si rende necessario per intolleranza o interazioni è possibile sostituire un singolo farmaco qualora la viremia risulti non misurabile. In tutti gli altri casi la nuova combinazione dovrebbe contenere almeno una nuova classe di sostanze ed esclusivamente quei medicinali per i quali è verosimile, sulla base dell'anamnesi relativa al precedente trattamento e dei risultati dei test delle resistenze, che vi sia ancora un'attività ottimale contro l'HIV.

Indicazioni per l'inizio e la sospensione della profilassi di infezioni opportunistiche

Una terapia antiretrovirale iniziata al momento opportuno e condotta in modo ottimale impedisce lo sviluppo di un'immunodeficienza. Anche nel caso di una terapia iniziata nel contesto di un'immunodeficienza avanzata, vi è di regola un ricupero sorprendente del sistema immunitario. Quasi tutte le profilassi delle malattie opportunistiche iniziate nei pazienti con infezione HIV avanzata e concepite per essere condotte a vita, possono oggi essere sospese con una sufficiente sicurezza (24-26). Le indicazioni per l'inizio e l'interruzione delle profilassi primarie e secondarie delle malattie opportunistiche più importanti sono riassunte nella tabella 6.

Conclusioni:

La moderna terapia antiretrovirale è efficace e ha condotto ad una riduzione sostanziale della morbilità e mortalità dell'infezione HIV. L'attuazione di una terapia combinata è però complessa. Raccomandazioni scritte non sempre soddisfano il singolo caso.

Il successo della terapia antiretrovirale iniziale è di importanza cruciale: la prima occasione è quella migliore!

Per l'introduzione di una terapia, in caso di effetti collaterali ed interazioni, oppure per qualsiasi cambiamento di terapia, si raccomanda di contattare uno specialista.

La fedeltà alla terapia è un fattore determinante per l'efficacia a lungo termine. Tutti i medicinali devono essere assunti alla posologia raccomandata. Di regola è meglio rinunciare alla terapia piuttosto che condurre una terapia insufficiente. Non ha senso far pressione su un paziente per convincerlo ad iniziare un trattamento; se qualcuno rifiuta una terapia, questa decisione deve essere accettata.

Nonostante tutti i successi, i moderni trattamenti antiretrovirali non portano alla guarigione dall'HIV. Anche i pazienti trattati con successo sono ancora potenzialmente contagiosi e possono trasmettere l'infezione ad altre persone. Le misure di protezione preventive (preservativi, siringhe sterili) devono sempre essere garantite.

Le raccomandazioni americane e britanniche riguardo la terapia antiretrovirale sono alquanto dettagliate e contengono informazioni supplementari sulla patogenesi (27-29). Per la profilassi dopo un'esposizione all'HIV e per la prevenzione della trasmissione verticale presso donne HIV-positive in gravidanza, esistono raccomandazioni pubblicate separatamente (30-32).

Autori

M. Flepp, J. Jost , B. Hirschel, R. Weber, E. Bernasconi per la

Sottocommissione clinica (SCC) della commissione federale per i problemi inerenti l'AIDS (CFPA), Membri ed esperti: Prof M. Battegay, Basilea, Dr E. Bernasconi, Lugano (presidente), Dr H. Binz, Soletta, Dr M. Flepp, Zurigo, Dr Hj Furrer, Berna, Prof B. Hirschel, Ginevra, Prof. P. Francioli, Losanna Dr J. Jost, Zurigo, Prof R. Lüthy, Zurigo, PD Dr Ch. Rudin, Basilea, Prof. J. Schüpbach, Zurigo, PD Dr. A. Telenti, Losanna, Dr J.J. Thorens (UFSP), PD Dr P. Vernazza, San Gallo.

Centri di trattamento dell'infezione HIV

- Basilea: Medizinische Poliklinik, Kantonsspital, 4031 Basel
Tel. 061 265 50 05
- Berna: Ambulatorium für Infektionskrankheiten, Inselspital PKT2 B, 3010 Bern
Tel. 031 632 27 45
- Ginevra: Division des Maladies Infectieuses, HCUG, 1211 Genf
Tel. 022 372 96 17
- Losanna: Division des Maladies Infectieuses, CHUV, 1011 Lausanne
Tel. 021 314 10 22
- Lugano: Ambulatorio di malattie infettive, Ospedale Civico, 6900 Lugano
Tel. 091 805 60 21
- St.Gallo: Infektiologische Sprechstunde, Kantonsspital, 9007 St.Gallen
Tel. 071 494 10 28
- Zurigo: Abteilung Infektionskrankheiten und Spitalhygiene,
Universitätsspital, 8091 Zürich
Tel. 01 255 33 22

Bibliografia:

1. Subkommission Klinik (SKK) der Eidg. Kommission für Aids-Fragen (EKAF): Antiretrovirale HIV-Therapie: Empfehlungen 1998. Bulletin des Bundesamtes für Gesundheit 1998;44:5-9
2. Egger M., Hirschel B., Francioli P., Sudre P., Wirz M., Flepp M., Rickenbach M., Malinverni R., Vernazza P., Battegay M.: Impact of new antiretroviral combination therapies in HIV infected patients in Switzerland: prospective multicentre study. Swiss HIV Cohort Study. *BMJ* 1997;315: 1194-1199
3. Ledergerber B., Egger M., Opravil M., Telenti A., Hirschel B., Battegay M., Vernazza P., Sudre Ph., Flepp M., Furrer H., Francioli P., Weber R. for the Swiss HIV Cohort Study. Clinical progression and virological failure on highly active antiretroviral therapy in HIV-1 patients: a prospective cohort study. *Lancet* 1999;353:863-868.
4. Ledergerber B., Egger M., Erard V., Weber R., Hirschel B., Furrer H., Battegay M., Vernazza P., Bernasconi E., Opravil M., Kaufmann D., Sudre P., Francioli P., Telenti A. Aids-related opportunistic illness occurring after initiation of potent antiretroviral therapy: the Swiss HIV Cohort Study. *JAMA* 1999;282:2220-6.
5. Finzi D., Blankson J., Siliciano J.D., Margolick J.B., Chadwick K., Pierson T., Smith K., Lisziewicz J., Lori F., Flexner C., Quinn T.C., Chaisson R.E., Rosenberg E., Walker B., Gange S., Gallant J., Siliciano R.F. Latent infection of CD4+ T cells provides a mechanism for lifelong persistence of HIV-1, even in patients on effective combination therapy. *Nat Med* 1999;5:512-7.
6. Paterson D.L., Swindells S., Mohr J., Brester M., Vergis E.N., Squier C., Wagener M.M., Singh N. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med* 2000 Jul 4;133(1):21-30.
7. Carr A et al.: A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. *AIDS*, 1998; 12: F51-F58
8. Brinkman K., Smeitink J.A., Romijn J.A., Reiss P. Mitochondrial toxicity induced by nucleoside-analogue reverse-transcriptase inhibitors is a key factor in the pathogenesis of antiretroviral-therapy-related lipodystrophy. *Lancet* 1999 Sep 25;354:1112-5
9. Mellors J.W.: Prognosis in HIV infection predicted by the quantity of virus in plasma. *Science* 1996; 272:1167-1170
10. Chesney M.A. Factors affecting adherence to antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2000;Suppl 2:171-6
11. Clevenbergh P., Durant J., Halfon P., del Giudice P., Mondain V., Montagne N., Schapiro J.M., Boucher C.A., Dellamonica P. Persisting long-term benefit of genotype-guided treatment for HIV-infected patients failing HAART. The Viradapt Study: week 48 follow-up. *Antivir Ther.* 2000;5:65-70
12. Chaix C., Grenier-Sennelier C., Clevenbergh P., Durant J., Schapiro J.M., Dellamonica P., Durand-Zaleski I. Economic evaluation of drug resistance genotyping for the adaptation of treatment in HIV-infected patients in the VIRADAPT study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2000;24:227-31
13. Baxter JD, Mayers DL, Wentworth DN, Neaton JD, Hoover ML, Winters MA, Mannheimer SB, Thompson MA, Abrams DI, Brizz BJ, Ioannidis JP, Merigan TC. A randomized study of antiretroviral management based on plasma genotypic antiretroviral resistance testing in patients failing therapy. CPCRA 046 Study Team for the Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS. *AIDS* 2000;14:F83-93
14. Subkommission Klinik (SKK) der Eidg. Kommission für Aids-Fragen (EKAF): HIV-1-Resistenz gegen antiretrovirale Substanzen in der Schweiz. Bulletin des Bundesamtes für Gesundheit 2000;5: 104-105, 31. Januar 2000

15. Durant J., Clevenbergh P., Garraffo R., Halfon P., Icard S., Del Giudice P., Montagne N., Schapiro J.M., Dellamonica P. Importance of protease inhibitor plasma levels in HIV-infected patients treated with genotypic-guided therapy: pharmacological data from the Viradapt Study. *AIDS* 2000;14:1333-9
16. Havlir D.V., Marschner I.C., Hirsch M.S., et al. Maintenance antiretroviral therapies in HIV-infected subjects with undetectable plasma HIV RNA after triple-drug therapy. *N Engl J Med* 1998;339:1261-1268
17. Pialoux G., Raffi .F, Brun-Vezinet .F, et al. A Randomized Trial of Three Maintenance Regimens Given after Three Months of Induction Therapy with Zidovudine, Lamivudine, and Indinavir in Previously Untreated HIV-1-Infected Patients. *N Engl J Med* 1998;339:1269-1276
18. Reijers M.H.E., Weverling G.J., Jurriaans S., et al. Maintenance therapy after quadruple induction therapy in HIV-1 infected individuals: Amsterdam Duration of Antiretroviral Medication (ADAM) study. *Lancet* 1998; 352: 185-90
19. Negredo E., Cruz L., Ruiz L., Bonjoch A., Gel S., Johnston S., Fumaz C.R., Tuldra A., Romeu J., Sirera G., Tural B., Clotet B. Impact of Switching from Protease Inhibitors (PI) to Nevirapine (NVP) or Efavirenz (EFV) in Patients with Viral Suppression. 40th International Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Toronto, Canada, Abstr. 473
20. Opravil M., Hirschel B., Lazzarin A., Chave J.P., Furrer H., Vernazza P., Bernasconi E., Battegay M., Yerly S., Python C., Perrin L., Swiss HIV Cohort Study. Simplified Maintenance Therapy with Abacavir + Lamivudine + Zidovudine in Patients with HAART-Induced Long-Term Suppression of HIV-1 RNA: Final Results. 40th International Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Toronto, Canada, Abstr. 476
21. Powderly W.G. The Strategy of Antiretroviral Switch Studies - A Review. 40th International Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Toronto, Canada, Abstr. 1375
22. Hirschel B., Fagard C., Lebraz M., Tortajada C., Garcia F., Bernasconi E., Battegay M., Gunthard H., Furrer H-J., Vernazza P., Oxenius A., Phillips R., Yerly S., Gatell J., Perneger T., Erb P., Perrin L. The Swiss-Spanish Intermittent Trial (SSITT). XIII International AIDS Conference, Durban, 2000
23. Moyle G.J. Nelson N., Ruiz N.M., Manion D.J., Labriola D.F., Farina D.R. Time to treatment success: 24 weeks is not enough in patients starting with high viral load (vl) in DPC-006. 40th International Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Toronto, Canada, Abstr. 547
24. Furrer H., Egger M., Opravil M., Bernasconi E., Hirschel B., Battegay M., Telenti A., Vernazza P.L., Rickenbach M., Flepp M., Malinverni R. Discontinuation of primary prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia in HIV-1-infected adults treated with combination antiretroviral therapy. *Swiss HIV Cohort Study. New Engl J Med* 1999 Apr 29;340(17):1301-6
25. Ledergerber B., Mocroft A., Reiss P., Furrer H.J., Kirk O., Miller V., Pradier C., Uberti-Foppa C., D'Arminio Monforte A., Schneider M.M., Lundgren J.D. It Is Safe to Discontinue Secondary Prophylaxis for PCP in HIV-Infected Patients Treated with HAART: Results from Eight Prospective European Cohorts. 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Jan 31 – Feb 04, 2000, San Francisco, Abstract LB5
26. Furrer H., Telenti A., Rossi M., Ledergerber B. Discontinuing or withholding primary prophylaxis against *Mycobacterium avium* in patients on successful antiretroviral combination therapy. *The Swiss HIV Cohort Study. AIDS* 2000 Jul 7;14(10):1409-12
27. Carpenter C.J. et al.:Antiretroviral Therapy in adults, Updated Recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. *JAMA* 2000; 283: 381-390
28. Feinberg M.B. et al.: Report of the NIH Panel To Define Principles of Therapy of HIV Infection and Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-Infected Adults and Adolescents. *Ann Intern Med* 1998; 128: 1057-1100

29. Gazzard B. et al.: 1998 revision to the British HIV Association guidelines for antiretroviral treatment of HIV seropositive individuals. Lancet 1998; 352: 314-316
30. Subkommission Klinik (SKK) der Eidg. Kommission für AIDS-Fragen (EKAF): HIV-Exposition im Medizinalbereich: Allgemeine Massnahmen, Chemoprophylaxe und Meldung. Bulletin des Bundesamtes für Gesundheitswesen 1997; 7: 5-12
31. Subkommission Klinik (SKK) der Eidg. Kommission für AIDS-Fragen (EKAF): HIV-Postexpositionsprophylaxe: Vorläufige Empfehlungen zur HIV-Postexpositionsprophylaxe ausserhalb des Medizinalbereichs. Bulletin des Bundesamtes für Gesundheitswesen 1997;22:4-8
32. Subkommission Klinik (SKK) der Eidgenössischen Kommission für Aids-Fragen (EKAF), Pädiatrischen AIDS-Gruppe Schweiz (PAGS) und Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe: Vorläufige Empfehlungen für die antiretrovirale Behandlung während der Schwangerschaft. Bulletin des Bundesamtes für Gesundheit 1998;44,10-13

Tabella 1: I 10 principi della terapia antiretrovirale

- 1. Indicazione**
Di principio l'indicazione ad una terapia antiretrovirale è data con la diagnosi d'infezione da HIV. Tuttavia il momento d'inizio della terapia è influenzato in modo sostanziale da diversi fattori.
- 2. Combinazione**
Di regola una terapia antiretrovirale è costituita da una combinazione di almeno tre sostanze antiretrovirali di due classi differenti.
- 3. La prima occasione è la migliore**
La scelta delle sostanze per la prima terapia combinata influenzerà le possibilità di scelta per la successiva combinazione. Le probabilità di successo sono maggiori al primo tentativo. Ogni successiva terapia combinata sarà limitata dallo sviluppo di mutanti resistenti e ha uno scarso potenziale di successo.
- 4. Complessità**
L'attuazione di una terapia antiretrovirale è complessa e presuppone la conoscenza di possibili interazioni medicamentose (in particolare con gli inibitori della trascrittasi inversa non nucleosidici e con gli inibitori della proteasi) ed effetti collaterali.
- 5. Resistenze**
Lo sviluppo di resistenze è frequente. Sostanze appartenenti a singole classi farmacologiche mostrano tra loro un differente grado di resistenza incrociata. Tra gli inibitori della trascrittasi inversa non nucleosidici la resistenza incrociata è totale, mentre tra gli inibitori della trascrittasi inversa e inibitori della proteasi è parziale.
- 6. Informazione**
L'introduzione e l'attuazione di una terapia antiretrovirale richiede disponibilità di tempo e presuppone un'ottima informazione medica come pure una buona relazione tra medico e paziente.
- 7. Motivazione**
Determinante per il successo della terapia è la disponibilità del paziente ad assumere le dosi prescritte senza lacune (fedeltà alla terapia, *adherence to therapy*). La comprensione della relazione tra un'insufficiente fedeltà alla terapia e lo sviluppo di resistenze ne è il presupposto cruciale.
- 8. Monitoraggio**
L'efficacia di una terapia antiretrovirale si misura attraverso la determinazione periodica della concentrazione di HIV-RNA nel plasma e dei linfociti CD4 nel sangue.
- 9. Scopo del trattamento**
Un'efficace terapia antiretrovirale deve sopprimere in modo consistente la replicazione HIV. Un'attività ottimale è presente quando la concentrazione di HIV-RNA nel sangue diminuisce velocemente e si mantiene al di sotto delle 50 copie/ml. A lungo termine questo porta ad un ampio ricupero del danno immunologico e con ciò alla riduzione di morbilità e letalità associate all'HIV.
- 10. Studi**
Le terapie antiretrovirali cambiano e migliorano costantemente. I pazienti dovrebbero essere motivati a prender parte a studi clinici per l'ottimizzazione della terapia.

Tabella 2: Raccomandazioni per l'inizio di una terapia (vedi anche testo)

Stadio clinico	Parametri prognostici* (HIV-RNA/ml e CD4/ μ l)	Terapia raccomandata
Infezione acuta da HIV (CDC A)	Da non considerare	Ponderare l'indicazione. Si raccomanda di contattare un centro specialistico.
Infezione HIV asintomatica (CDC A)	CD4	<i>viral load</i> <10'000 10'000-50'000 >50'000
	>500	attendere attendere ponderare
	350-500	attendere ponderare trattare
	<350	trattare trattare trattare
Malattia associata all'HIV (CDC B/C)	Da non considerare	Il trattamento è indicato

* Accanto ai valori assoluti occorre tener presente la loro dinamica, soprattutto in caso di linfociti CD4 elevati. Di principio valori bassi o in discesa dei linfociti CD4, rispettivamente valori elevati o in aumento della viremia depongono per l'inizio di una terapia antiretrovirale.

Tabella 3: Possibili vantaggi e svantaggi di una terapia antiretrovirale iniziata precocemente, presso una persona con infezione HIV asintomatica

Possibili vantaggi	Possibili svantaggi
Massima soppressione della replicazione virale con conseguente minimo rischio di selezione di mutanti resistenti	Il rischio di sviluppare resistenze è anticipato con conseguente limitazione delle future opzioni terapeutiche
Prevenzione dell'immunodeficienza e ricupero delle funzioni immunologiche. Normalizzazione dello stato di attivazione patologica del sistema immunitario	L'efficacia dell'attuale terapia antiretrovirale ha una durata sconosciuta.
Basso rischio di intolleranza medicamentosa se stato generale buono.	Peggioramento della qualità di vita a causa degli effetti collaterali, tossicità a lungo termine degli antiretrovirali, costi
Basso rischio di trasmissione dell'HIV	Rischio di trasmissione di virus resistenti ai farmaci


Tabella 4: Possibili vantaggi e svantaggi di un'iniziale combinazione di analoghi nucleosidici della trascrittasi inversa con un inibitore della proteasi, rispettivamente un NNRTI

	Possibili vantaggi	Possibili svantaggi
Inibitori della proteasi	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Efficacia clinica documentata ◆ Sviluppo di resistenze lento nel caso di un'incompleta soppressione virale ◆ Resistenze crociate solo parziali: Possibilità di combinare tre classi di farmaci in caso di fallimento terapeutico 	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Numero elevato di pastiglie, 2-3 volte al giorno ◆ Diarrea, effetti collaterali gastrointestinali ◆ Ipercolesterolemia e ipertrigliceridemia ◆ Resistenza all'insulina ◆ Ridistribuzione del tessuto adiposo ◆ Osteopenia?
Inibitori della trascrittasi inversa non nucleosidici	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Minor numero di pastiglie, 1-2 volte al giorno ◆ Ev. miglior tolleranza ◆ Ev. minori disturbi del metabolismo dei grassi 	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Efficacia documentata attraverso parametri quali viremia e linfociti CD4+ ◆ Sviluppo rapido di resistenze nel caso di un'incompleta soppressione virale ◆ Resistenza di "classe" a tutti gli NNRTI ◆ Eruzione cutanea fino alla sindrome di Stevens Johnson

Tabella 5: effetti collaterali più frequenti presso adulti che assumono medicinali antiretrovirali

Sintomi/segni clinici	Inibitori della trascrittasi inversa								Inibitori della proteasi					
	NRTI						NNRTI							
	ABC	AZT	ddC	ddl	d4T	3TC	EFV	NVP	APV	IDV	LPV	NFV	RTV	SQV
Mal di pancia														
Diarrea														
Vomito														
Esantema														
Febbre														
Disturbo del gusto														
Sindrome d'ipersensibilità														
Mal di testa														
Stanchezza														
Mialgie														
Nausea														
Nefrolitiasi														
Pancreatite														
Parestesie														
Polineuropatia														
Disturbi del sonno														
Vertigini														
Stomatite														
Sintomi del SNC														
Ematologia/ematochimica														
Hb↓, Leuco-, Neutro, Tc-penia														
Macroцитosi														
Amilasi ↑														
Bilirubina ↑														
Colesterolo ↑														
Glucosio ↑														
GOT/GPT ↑														
Creatinina ↑														
Lattato ↑														
Trigliceridi ↑														

ABC = Abacavir, AZT = zidovudina, ddC = zalcitabina, ddl = didanosina, d4T = stavudina, 3TC = lamivudina; EFV = efavirenz, NVP = nevirapina; APV = aprenavir, IDV = indinavir, LPV/r = lopinavir + ritonavir, NFV = nelfinavir, RTV = ritonavir, SQV = saquinavir

 Osservati presso > 5% dei partecipanti a studi clinici nel caso di una monoterapia o di una combinazione con altri farmaci.


 Effetti collaterali più importanti della sostanza in questione

Tabella 6: Indicazioni per l'inizio e l'interruzione di una chemoprofilassi delle principali infezioni opportunistiche

Infezione opportunistica da	Profilassi primaria		Profilassi secondaria/ Terapia soppressiva	
	Inizio	Stop	Inizio	Stop
P. carinii	CD4 <200/ul oppure CD4 <14% oppure stomatite da candida/AIDS	CD4 >200/ul e CD4 >14% x \geq 3 mesi	sempre	CD4 >200/ul e CD4 >14% x \geq 3 mesi
T. gondii	CD4 <200/ul oppure CD4 <14% e IgG anti-Toxo +	CD4 >200/ul e CD4 >14% x \geq 3 mesi	sempre	studi in corso
M. tuberculosis	Infezione da TBC in assenza di malattia	RIF + PZA x 2 mesi oppure INH x 6-9 mesi	nessuna	
M. avium intracellulare (MAC)	CD4 <50/ul, se: assenza di malattia da MAC, ART inefficace	A vita	sempre	CD4 >100/ul x 6-12 mesi (opinione degli esperti, risultati di studi non ancora disponibili)
Cytomegalovirus (CMV)	nessuna		sempre	CD4 >100-150/ul x 3-6 mesi, previo consulto oftalmologico