UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia

# Tollerabilità metabolica di nuove molecole per il trattamento dell'infezione da HIV: dati dalla real life

Relatore: Chiar.mo
**Prof. Andrea Giacometti**

Tesi di Laurea di:
**Kristian Simaku**

Correlatore: Chiar.mo
**Prof. Oscar Cirioni**

A.A.2019/2020

**INDICE**


1. HIV E SINDROME DELL'IMMUNODEFICIENZA ACQUISITA ..... 1

1.1. CENNI STORICI ..... 1

1.2. HIV: STRUTTURA E CICLO VITALE ..... 2

1.3. STORIA NATURALE DELL'INFEZIONE ..... 6

2. EPIDEMIOLOGIA MONDIALE E ITALIANA ..... 11

2.1. EPIDEMIOLOGIA NEL MONDO ..... 11

2.2. EPIDEMIOLOGIA IN ITALIA ..... 14

3. LA TERAPIA DELL'INFEZIONE DA HIV ..... 18

3.1. LA HAART ..... 19

3.2. LE CLASSI DI FARMACI DISPONIBILI ..... 22

3.2.1 INIBITORI DELLA TRASCRITTASI INVERSA ..... 22

ZIDOVUDINA ..... 23

DIDANOSINA ..... 24

ZALCITABINA ..... 25

STAVUDINA ..... 25

LAMIVUDINA ..... 25

EMTRICITABINA ..... 27

ABACAVIR ..... 27

TENOFOVIR ..... 27

NEVIRAPINA, DELAVIRDINA ED EFAVIRENZ ..... 28

ETRAVIRINA ..... 29

3.2.2 INIBITORI DELLE PROTEASI ..... 30
SAQUINAVIR ..... 31
RITONAVIR ..... 31
INDINAVIR ..... 32
NELFINAVIR ED AMPRENAVIR ..... 33
FOSAMPRENAVIR ..... 34
LOPINAVIR/RITONAVIR ..... 34
ATAZANAVIR ..... 34
TIPRANAVIR ..... 35
DARUNAVIR ..... 36
3.2.3 INIBITORI DELLE INTEGRASI ..... 36
RALTEGRAVIR ..... 37
DOLUTEGRAVIR ..... 37
3.2.4 INIBITORI DI INGRESSO ..... 38
ENFUVIRTIDE ..... 38
3.3. TOSSICITÀ DA HAART ..... 39
3.3.1. EVENTI AVVERSI PRECOCI ..... 40
3.3.2. TOSSICITÀ A LUNGO TERMINE ..... 42
LIPOATROFIA E LIPOIPERTROFIA ..... 44
ALTERAZIONI DEL METABOLISMO GLUCIDICO ..... 45
ALTERAZIONI DEL METABOLISMO LIPIDICO ..... 46
3.3.3. GESTIONE DELLE TOSSICITÀ METABOLICHE ..... 48
DIETA E STILE DI VITA ..... 49
FARMACI AGENTI SUL METABOLISMO ..... 49
OTTIMIZZAZIONE TRATTAMENTO ..... 51

4. LO STUDIO ..... 53
4.1. PREMESSE ..... 53
4.2. OBIETTIVI DELLO STUDIO ..... 55
4.3. METODI ..... 56
4.4. I RISULTATI ..... 59
4.4.1 PROFILO LIPIDICO ..... 62
4.4.2 FUNZIONALITÀ RENALE ..... 68
4.4.2 METABOLISMO OSSEO ..... 71
4.5. DISCUSSIONE E CONCLUSIONI ..... 74
BIBLIOGRAFIA ..... 77
RINGRAZIAMENTI ..... 88

# 1. HIV E SINDROME DELL'IMMUNODEFICIENZA ACQUISITA

La sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS), causata dal virus dell'immunodeficienza umana (HIV), si caratterizza per un quadro clinico estremamente eterogeneo, le cui peculiarità possono essere riassunte nel grave stato di immunodeficienza, a sua volta foriero di infezioni opportunistiche e tumori, nel grave deperimento organico e nelle manifestazioni degenerative a carico del sistema nervoso centrale.

## 1.1. CENNI STORICI

Stando alle ricerche condotte da un gruppo internazionale di virologi, genetisti e biologi diretti da Oliver G. Pybus (Università di Oxford) e Philippe Lemey (Università di Lovanio), la prima infezione umana da parte del virus SIV, virus dell'immunodeficienza delle scimmie e precursore del virus dell'HIV, sarebbe avvenuta in Camerun intorno al 1920, probabilmente in seguito ad attività di caccia e macellazione di scimmie.

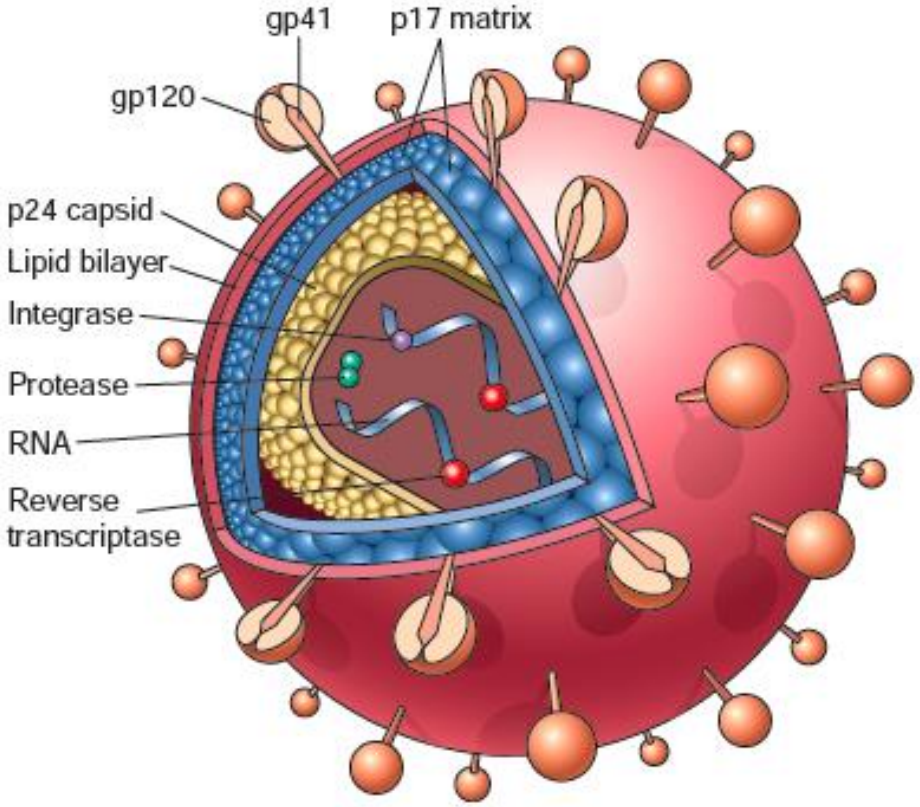
Per spiegare la successiva diffusione del virus HIV, le ipotesi al momento più accreditate prendono in considerazione, oltre alla caccia ed alle tecniche di macellazione, i cambiamenti sociali e lo sviluppo della prostituzione nell'Africa centro-occidentale coloniale e post-coloniale, ed il riutilizzo su più persone di aghi non adeguatamente sterilizzati per somministrare farmaci e vaccini.

Quel che è certo, è che i primi casi di AIDS riconosciuti dai CDC statunitensi comparvero nell'estate del 1981, quando a cinque giovani omosessuali vennero diagnosticate polmoniti da Pneumocystis jiroveci (precedentemente P. carinii) e sarcomi di Kaposi, patologie normalmente molto rare nella popolazione sana.

Nonostante fosse ormai chiara la natura infettiva di questa nuova malattia, tanta era la confusione attorno all'AIDS che, inizialmente, venne persino creato dai quotidiani il temine "GRID" (Gay-related immune deficiency) e fu solamente negli anni successivi, grazie alle ricerche condotte da Gallo e Montagnier, con i rispettivi gruppi di ricerca, che fu possibile caratterizzare ed isolare il virus responsabile di questa nuova entità nosologica, a cui venne dato ufficialmente il nome di virus dell'HIV nel 1986.

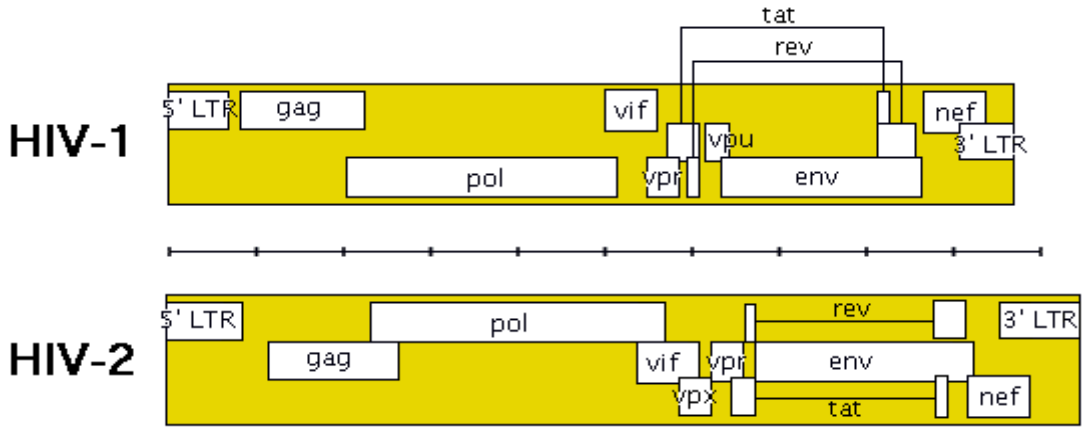
## 1.2. HIV: STRUTTURA E CICLO VITALE

L'HIV è un Retrovirus appartenente alla sottofamiglia dei Lentivirus e la caratteristica principale dei virus appartenenti alla grande famiglia Retroviridae è quella di presentare un genoma a RNA (e non a DNA) che, grazie alla presenza di una DNA polimerasi-RNA dipendente (trascrittasi inversa), può essere retrotrascritto in DNA dopo l'ingresso nella cellula ospite.

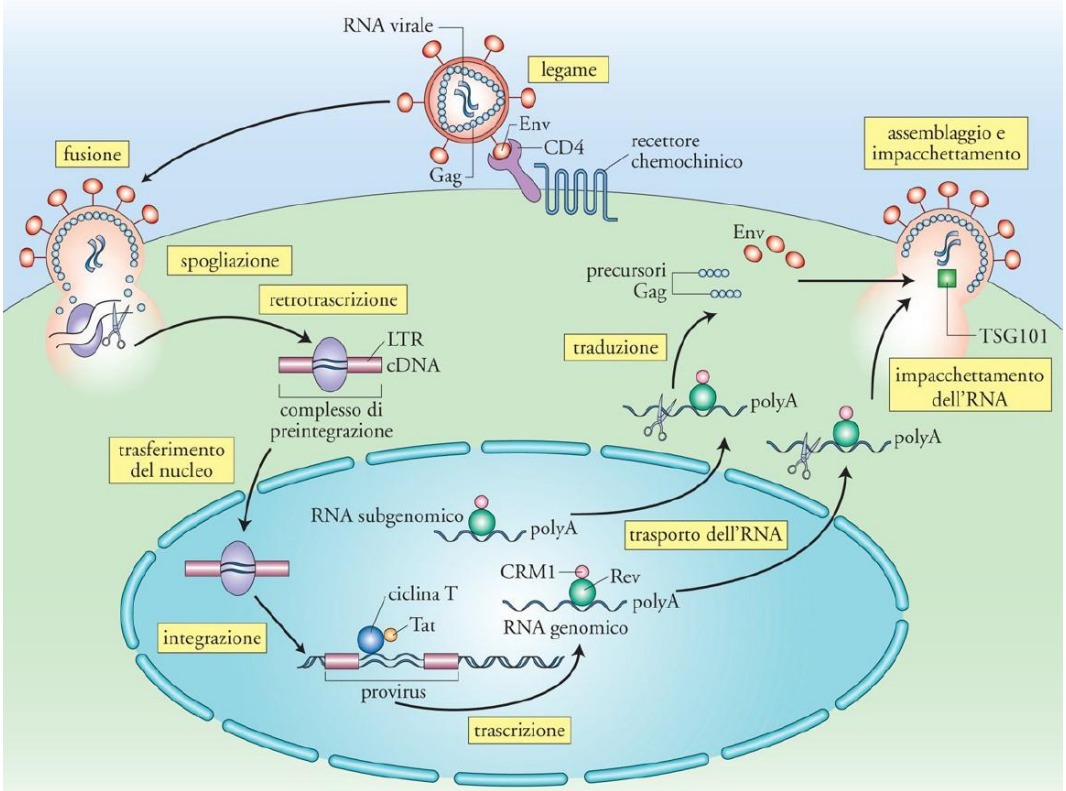



In base alle conoscenze attuali, è possibile suddividere HIV in due ceppi: HIV-1 e HIV-2. HIV-1, la causa più comune di AIDS, tende a distribuirsi principalmente in Europa, America ed Africa centrale; HIV-2, virus a minor patogenicità rispetto a HIV-1, si localizza, invece, soprattutto in Africa occidentale ed in India. Nonostante l'elevata divergenza nucleotidica esistente tra i due tipi di HIV, l'organizzazione del genoma è quasi identica, e differisce solamente in un gene ausiliare: HIV-1, infatti, contiene il gene vpu, mentre HIV-2, al suo posto, contiene vpx.

Il genoma di HIV, costituito da due catene identiche di RNA, è contenuto all'interno del core insieme agli enzimi della trascrittasi inversa, della proteasi e dell'integrasi, ed il core, a sua volta, è alloggiato all'interno di una struttura icosaedrica con numerosi aculei esterni formati dalle glicoproteine gp120 e gp40 (envelope).




La disposizione dei geni di HIV, come in tutti i Retrovirus, segue uno schema ben preciso. Infatti, i tre geni strutturali – e cioè, gag (adibito alla codifica delle proteine strutturali del core), env (adibito alla codifica di gp120 e gp41), pol (adibito alla codifica degli enzimi trascrittasi inversa, integrasi e proteasi) – assieme ai sei geni regolatori – e cioè, vif, vpr, tat, rev, vpu, nef – sono contenuti all'interno di sequenze LTR, posizionate a ciascuna delle estremità della molecola di RNA.




L'infezione da HIV ha inizio quando la glicoproteina dell'envelope virale gp120 interagisce con il recettore CD4 di una cellula bersaglio, come, ad esempio, quello dei linfociti helper, monociti, macrofagi e cellule dendritiche di Langerhans.

Tale evento induce in gp120 un'alterazione conformazionale, che favorisce il legame con uno dei gruppi di co-recettori espressi sulla cellula ospite, ovvero CCR5 e CXCR4.

Il legame al co-recettore determina, a sua volta, l'esposizione della glicoproteina gp41, responsabile del processo di fusione tra la membrana virale e quella della cellula infettata.

All'interno della cellula ospitante l'RNA genomico virale viene trascritto in una doppia elica di DNA (c-DNA) dall'enzima trascrittasi inversa. La successiva dissoluzione dell'involucro proteico del core permetterà, dapprima, il passaggio del c-DNA virale all'interno del nucleo, ed in seguito, la sua integrazione al genoma della cellula ospitante, grazie all'azione dell'enzima integrasi.

Dopo questa integrazione il pro virus (e cioè, il DNA di HIV in forma integrata) può rimanere trascrizionalmente silente per mesi o anni, dando quindi luogo ad un'infezione latente, oppure può essere trascritto immediatamente, con formazione di particelle virali complete che gemmano dalla membrana cellulare.

## 1.3. STORIA NATURALE DELL'INFEZIONE

Le maggiori concentrazioni virali possono essere rilevate nel sangue, nello sperma, nelle secrezioni vaginali e nel latte materno. Per questo motivo, quindi, i rapporti sessuali non protetti con soggetti HIV-infetti, il sangue e gli emoderivati contaminati da HIV e la trasmissione verticale (e cioè, da madre sieropositiva ai propri figli durante la gravidanza, il parto e l'allattamento al seno) rappresentano le vie elettive di trasmissione.

Attualmente, la trasmissione per via sessuale (rapporti anali, vaginali ed oro-genitali) rappresenta la principale modalità di contagio a livello mondiale. La più comune via di infezione è quella eterosessuale e la trasmissione HIV

da maschio a femmina è generalmente più frequente della trasmissione da femmina a maschio.

Numerosi fattori concorrono sulla probabilità effettiva di sviluppare l'infezione HIV, come, ad esempio, la concomitante presenza di altre malattie sessualmente trasmissibili, il numero di contatti sessuali, la resistenza individuale all'infezione, la carica virale al momento del contagio e le caratteristiche proprie del virus.

La trasmissione per via ematica, oggigiorno, si realizza principalmente con l'uso promiscuo di siringhe (come può capitare tra tossicodipendenti), oppure con aghi ed altri oggetti taglienti venuti a contatto con sangue infetto, poichè il rischio di infezione con emoderivati è stato drasticamente ridotto grazie alle procedure di screening messe in atto a partire dal 1985.

Per quanto riguarda la trasmissione verticale, il rischio di contagio si è fortemente ridotto grazie alla somministrazione della terapia antiretrovirale alla madre durante la gravidanza ed al neonato nei primi sei mesi di vita e grazie, anche, all'espletamento del parto cesareo.

Nonostante il virus possa essere isolato a basso dosaggio anche nella saliva, nel sudore, nelle urine e nelle lacrime, il rischio di trasmissione è considerato trascurabile, proprio in virtù delle basse concentrazioni virali presenti all'interno di questi liquidi biologici.

Sicuramente, il virus non viene trasmesso né con i normali rapporti sociali (e quindi, né per contatto, né per via aerea e né per via oro-fecale), né con la puntura insetti ematofagi.

A livello clinico è possibile distinguere tre fasi distinte: l'infezione primaria, la fase di latenza e lo stadio finale (AIDS) caratterizzato da un aumento della suscettibilità alle infezioni opportunistiche ed alle malattie neoplastiche.

L'infezione primaria da HIV si caratterizza per un periodo di incubazione di circa 3-6 settimane. I sintomi, quando presenti, possono ricordare il quadro clinico della mononucleosi infettiva o di una sindrome influenzale protratta e tendono a risolversi spontaneamente in 2-4 settimane.

Entro alcuni giorni dal contagio, a livello linfonodale, è possibile osservare un'intensa replicazione virale accompagnata da un picco della viremia. La fase viremica permette al virus di diffondere in tutto l'organismo, infettando, quindi, un gran numero di linfociti T CD4+ helper, di macrofagi e di cellule dendritiche. In poche settimane, però, un'intensa risposta immunitaria mediata principalmente da linfociti T CD8+ virus specifici (la cui azione è diretta soprattutto contro i prodotti dei geni env, pol, gag), da anticorpi anti-HIV specifici (i cui principali bersagli sono rappresentati dalle glicoproteine dell'envelope virale) e da molecole antivirali citotossiche (come, ad esempio, INF-a e chemochine quali MIP-1a, MIP-1β e RANTES, che, competendo con il virus HIV per i co-recettori CCR5, inibiscono, di fatto, l'infezione dei linfociti T CD4+ helper) consente di tenere sotto controllo

l'infezione, come si evince, infatti, dalla conseguente riduzione della viremia e dal parziale recupero dei linfociti T CD4+ helper.

La sieroconversione, cioè il tempo che intercorre tra l'infezione e la comparsa nel sangue degli anticorpi, avviene in 3-7 settimane, quindi, in questo periodo (periodo finestra) l'individuo, pur risultando sieronegativo, è in grado di trasmettere l'infezione.

Gli anticorpi prodotti, infine, a causa delle frequenti mutazioni del genoma virale e del rapido turnover delle cellule B indotto dal virus, non sono in grado di conferire una protezione duratura nei confronti di HIV.

La fase di latenza si caratterizza per la continua replicazione virale a livello dei linfonodi e della milza e per la progressiva, quanto inesorabile, distruzione di cellule immunitarie.

Inizialmente, la grande capacità rigenerativa del sistema immunitario è in grado di sostituire i linfociti T CD4+ helper persi ed è per questo motivo, quindi, che la viremia si presenta fortemente ridotta. Nelle fasi avanzate, dopo un periodo di tempo variabile che può durare anche diversi anni, la continua distruzione di queste cellule all'interno degli organi linfoidi, o forse una loro deficitaria produzione, porta ad un progressivo declino dei linfociti T CD4+ helper.

E' interessante osservare, inoltre, come le infezioni opportunistiche minori cui può andare incontro il paziente in questa fase, determinando l'attivazione

del sistema immunitario, possano stimolare la replicazione di HIV. I tentativi del sistema immunitario di eliminare altri microbi, quindi, si traducono, ironicamente, in una accelerazione della sua distruzione da parte di HIV.

L'ultimo stadio dell'infezione da HIV, denominato AIDS, si caratterizza per le seguenti manifestazioni cliniche: febbre, notevole dimagrimento, diarrea persistente, anoressia, neuropatie periferiche, gravi infezioni opportunistiche, spesso associate ad encefalopatia da HIV (AIDS-dementiacomplex) ed ad insorgenza di neoplasie (come, ad esempio, il sarcoma di Kaposi ed i linfomi primitivi del sistema nervoso centrale) che portano all'exitus in breve tempo.

A livello laboratoristico è possibile rilevare un aumento della viremia ed una marcata riduzione dei linfociti T CD4+ helper, che si esprime con valori inferiori alle 200 cellule/µl.

Dal momento che i linfociti T CD4+ helper sono essenziali per le risposte immunitarie umorali e cellulo-mediate ai microbi, la perdita di tali cellule è la ragione principale della suscettibilità dei pazienti con AIDS ad una gamma così ampia di infezioni.

# 2. EPIDEMIOLOGIA MONDIALE E ITALIANA

Le dimensioni dell'epidemia sono andate enormemente aumentando a partire dai primi casi riscontrati nei primi anni '80 del 1900. Nel 1984 vennero registrati 7699 casi di AIDS e 3665 morti negli Stati Uniti e 762 casi in Europa, mentre nel 2018, secondo il programma delle nazioni unite UNAIDS, nel mondo erano circa 37,9 milioni le persone affette dal virus dell'HIV con 1,7 milioni nuovi casi di infezione, corrispondenti a circa 5000 nuove infezioni al giorno. Si stima, inoltre, che ben il 21% degli individui infettati non sia a conoscenza del suo stato di sieropositività.

## 2.1. EPIDEMIOLOGIA NEL MONDO

L'epidemia di HIV/AIDS è passata attraverso diverse fasi: da una prima fase nascosta subito successiva al passaggio di specie, ad una fase nordamericana-europea legata soprattutto alla trasmissione nella comunità omosessuale, fino all'attuale pandemia.

L'incidenza dell'infezione raggiunse il suo picco nel 1997, con 3,3 milioni di nuove infezioni. Successivamente vi è stato un periodo di declino abbastanza rapido fino al 2005, mentre da allora il ritmo è rimasto abbastanza stabile; l'incidenza si stabilizzava su questi numeri, l'aspettativa di vita aumentava enormemente grazie alla sempre maggiore disponibilità e diffusione della terapia antiretrovirale. Mentre in assenza di trattamento

possono passare circa 11 anni dall'infezione primaria da HIV alla morte AIDS correlata, secondo studi recenti, oggi, grazie alla terapia HAART (*highly active antiretroviral therapy*), l'aspettativa di vita delle persone HIV positive che assumono correttamente la terapia si avvicina a quella dei non affetti. La mortalità è andata anch'essa calando, passando da un picco di 1,8 milioni di morti nel 2005 a 770 mila nel 2018.

I numeri su incidenza, mortalità e aspettativa di vita rendono evidente come il numero degli affetti non sia potuto che aumentare progressivamente: come già riportato nel 2018 c'erano 37,9 milioni di persone al mondo che convivevano con il virus di cui 1,7 milioni di bambini di età inferiore ai 15 anni. In questo anno le nuove infezioni sono state 1,7 milioni, di cui 1,6 hanno colpito gli adulti e 160.000 i bambini. Di questi nuovi casi, tra gli adulti, il 52% sono di sesso femminile e il 48% di sesso maschile, ed il 32% ha contratto l'infezione tra i 15 e i 24 anni.

## Summary of the global HIV epidemic (2018)

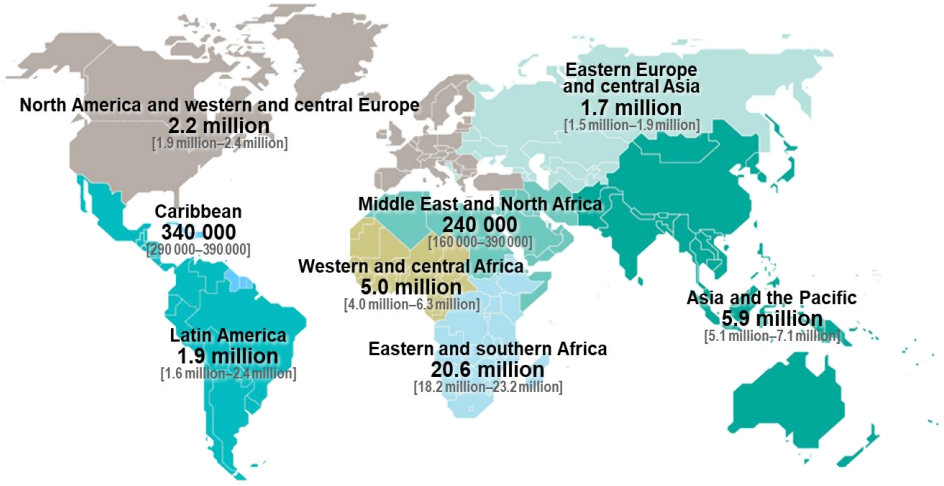
| | People living with HIV in 2018 | People newly infected with HIV in 2018 | HIV-related deaths 2018 |
|---|---|---|---|
| Total | 37.9 million [32.7 million – 44.0 million] | 1.7 million [1.4 million – 2.3 million] | 770 000 [570 000 – 1.1 million] |
| Adults | 36.2 million [31.3 million – 42.0 million] | 1.6 million [1.2 million – 2.1 million] | 670 000 [500 000 – 920 000] |
| Women | 18.8 million [16.4 million – 21.7 million] | – | – |
| Men | 17.4 million [14.8 million – 20.5 million] | – | – |
| Children (<15 years) | 1.7 million [1.3 million – 2.2 million] | 160 000 [110 000 – 260 000] | 100 000 [64 000 – 160 000] |

Source: UNAIDS/WHO estimates

World Health Organization

Tra gli adulti di età compresa tra i 15 e i 49 anni la prevalenza globale nel 2018 era approssimativamente dello 0.8%. Il triste primato di regione più colpita al mondo è detenuto dall'Africa sub-sahariana, dove si stima che le persone sieropositive ivi presenti rappresentino circa il 70% della popolazione mondiale affetta da HIV, nonostante all'interno di questa area viva solo il 10% della popolazione mondiale.

Adults and children estimated to be living with HIV | 2018




**Total: 37.9 million** [32.7 million–44.0 million]

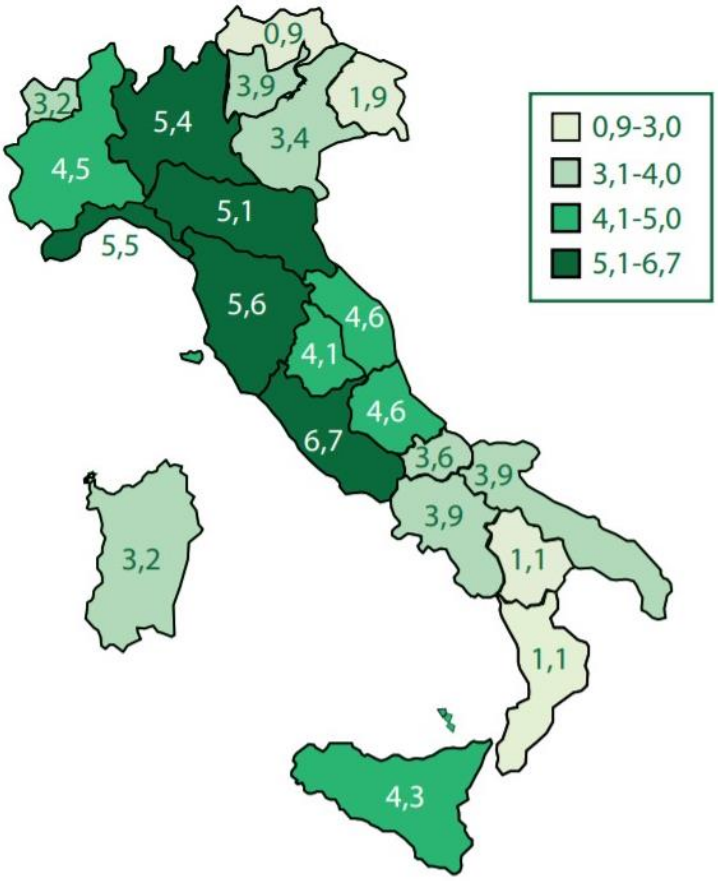
La distribuzione geografica è, infatti, molto disomogenea (Figura 5): dei quasi 38 milioni di individui affetti ben 20,6 si trovano nella parte sud-orientale dell'Africa, mentre 5 milioni vivono nella parte centrale e occidentale dello stesso continente, 5,9 milioni si trovano in Asia e nel Pacifico, 2,2 milioni vivono in America del Nord e nell'Europa occidentale. Per concludere 1,9 milioni vivono in America Latina e nei Caraibi, 1,7 milioni in Europa dell'est e nell'Asia centrale e solo 240.000 in Medio Oriente e Nord Africa. Come si evince da questi dati, le aree del mondo più colpite sono anche quelle con un prodotto interno lordo pro capite mediamente più basso, in via di sviluppo, con governi che spesso non hanno abbastanza risorse per far fronte correttamente all'epidemia.

Il declino della mortalità, a livello globale, favorito da una maggior consapevolezza degli effetti della malattia, da una terapia antiretrovirale sempre più accessibile e dal declino dell'incidenza globale, si contrappone a un aumento dell'incidenza e della mortalità osservato negli ultimi anni in alcune aree geografiche, quali Europa orientale e Asia suborientale.

## 2.2. EPIDEMIOLOGIA IN ITALIA

I dati raccolti dall'Istituto Superiore di Sanità aggiornati al 2017, riportati sul sito del Ministero della Salute, hanno evidenziato un numero di nuove diagnosi di infezione da HIV in Italia pari a 3443, con un'incidenza di 5,7 nuovi casi di infezione ogni 100.000 abitanti, collocando la nostra Nazione nella

media dei Paesi dell'Unione Europea (5,8 casi per 100.000 abitanti). L'incidenza delle nuove diagnosi di infezione da HIV è diminuita lievemente tra il 2012 e il 2015, mostrando, invece, un andamento pressoché stabile dal 2015 al 2017. Le regioni in cui si sono registrati il maggior numero di casi sono il Lazio, la Liguria e la Toscana, mentre l'incidenza più bassa è stata registrata in Calabria.




Incidenza delle nuove diagnosi di infezione da HIV
(per 100.000 residenti) per regione di residenza (2017)

| | Maschi | | Femmine | | Totale | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | n. | % di riga | n. | % di riga | n. | % di colonna |
| 0-2 | 4 | 40,0 | 6 | 60,0 | 10 | 0,3 |
| 3-14 | 2 | 50,0 | 2 | 50,0 | 4 | 0,1 |
| 15-19 | 46 | 59,7 | 31 | 40,3 | 77 | 2,2 |
| 20-24 | 215 | 65,2 | 115 | 34,8 | 330 | 9,6 |
| 25-29 | 377 | 72,9 | 140 | 27,1 | 517 | 15,0 |
| 30-39 | 685 | 75,0 | 228 | 25,0 | 913 | 26,5 |
| 40-49 | 659 | 82,3 | 142 | 17,7 | 801 | 23,3 |
| 50-59 | 422 | 78,0 | 119 | 22,0 | 541 | 15,7 |
| 60-69 | 159 | 82,0 | 35 | 18,0 | 194 | 5,6 |
| ≥ 70 | 54 | 96,4 | 2 | 3,6 | 56 | 1,6 |
| Totale | 2.623 | 76,2 | 820 | 23,8 | 3.443 | 100,0 |

Numero di nuove diagnosi di infezione da HIV,
per classe di età e genere nel 2017 (COA 2018)

Le persone che hanno scoperto di essere HIV positive nel 2017 erano maschi nel 76,2% dei casi e l'età mediana era di 39 anni per i maschi e di 34 anni per le femmine. L'incidenza più alta e stata osservata tra le persone di 25-29 anni.

| | Italiani | | Stranieri | | Nazionalità non riportata | Età mediana in anni e IQR[a] | Incidenza per 100.000 residenti |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n. | % di colonna | n. | % di colonna | | | |
| **Genere** | | | | | | | |
| Maschi | 1.925 | 85,6 | 688 | 58,3 | 10 | 39 (30-49) | 8,9 |
| Femmine | 324 | 14,4 | 493 | 41,7 | 3 | 34 (26-45) | 2,6 |
| Totale | 2.249 | 100,0 | 1181 | 100,0 | 13 | | 5,7 |
| **Modalità di trasmissione** | | | | | | | |
| MSM | 1.061 | 47,2 | 259 | 21,9 | 4 | 36 (28-46) | |
| Eterosessuali maschi | 543 | 24,1 | 325 | 27,5 | 3 | 41 (31-52) | |
| Eterosessuali femmine | 273 | 12,1 | 431 | 36,5 | 3 | 34 (26-45) | |
| IDU | 86 | 3,8 | 8 | 0,7 | 0 | 41 (36-48) | |
| Trasmissione verticale | 4 | 0,2 | 7 | 0,6 | 1 | 0 (0-1) | |
| Sangue e/o derivati | 3 | 0,1 | 1 | 0,1 | 0 | 39 (31-54) | |
| Non riportata | 279 | 12,4 | 150 | 12,7 | 2 | 41 (31-51) | |
| Totale | 2.249 | 100,0 | 1181 | 100,0 | 13 | 38 (29-49) | |

*(a)* IQR = Range Interquartile

Numero di nuove diagnosi di infezione da HIV in italiani e stranieri
per genere e modalita di trasmissione.
Eta mediana per genere e modalita di trasmissione (2017) (COA 2018)

Nel 2017, la maggioranza delle nuove diagnosi di infezione da HIV era attribuibile a rapporti sessuali non protetti, che costituivano l'84,3% di tutte le segnalazioni (eterosessuali 45,8%; maschi che fanno sesso con maschi – MSM 38,5%). I casi attribuibili a trasmissione eterosessuale erano costituiti per il 55% da maschi e per il 45% da femmine.

Il numero di nuove diagnosi di infezione da HIV nella popolazione straniera è rimasto sostanzialmente stabile tra il 2012 e il 2017, mentre tra gli italiani e diminuito. Nel 2017, il 34,3% delle persone con una nuova diagnosi di HIV era di nazionalità straniera. Tra gli stranieri, il 64,0% di casi era costituito da eterosessuali (eterosessuali femmine 36,5%; eterosessualimaschi 27,5%).

# 3. LA TERAPIA DELL'INFEZIONE DA HIV

Il trattamento dell'infezione da HIV comprende la terapia antiretrovirale, la profilassi farmacologica primaria e secondaria delle infezioni opportunistiche, la terapia di queste ultime e dei tumori HIV correlati e le terapie di supporto.

Il primo farmaco antiretrovirale approvato dalla Food and Drugs Administration (FDA) fu la zidovudina (AZT) nel 1987, solo sei anni dopo i primi casi di AIDS riscontati negli Stati Uniti. La zidovudina, un inibitore nuclesidico della trascrittasi inversa virale, utilizzato ancora oggi, si dimostrò in grado, non tanto di controllare la replicazione virale, quanto di aumentare l'aspettativa di vita degli infetti ritardando lo sviluppo della sindrome da immunodeficienza. Negli anni successivi furono approvati altri inibitori nucleosidici, quali la didanosina e la zalcitabina, e, nel 1995, il saquinavir, il primo inibitore delle proteasi, ma la vera svolta nella terapia dell'infezione avvenne nel 1996, con l'introduzione nella pratica clinica della HAART (High Active Antiretroviral Therapy), in seguito alla dimostrazione che la combinazione di due inibitori della trascrittasi inversa con un inibitore della proteasi era in grado, non solo di sopprimere la replicazione virale, ma anche di impedire la progressione della distruzione del sistema immunitario da parte di HIV associandosi ad un progressivo aumento dei linfociti T CD4+ helper e quindi a un recupero delle difese dell'organismo. Nonostante tutti i

vantaggi ottenuti, attualmente non è ancora possibile eradicare completamente il virus.

## 3.1. LA HAART

La terapia HAART rappresenta attualmente il principale approccio terapeutico delle infezioni di HIV nei paesi sviluppati e si basa sulla combinazione di tre diversi farmaci; questa si basa sul razionale che l'uso contemporaneo di 3 diversi farmaci rende difficile la comparsa e la selezione di un clone virale resistente a tutte e tre le molecole utilizzate e, essendo un regime che molto spesso riesce in brevi periodi di tempo ad abbattere il numero di copie virali nel plasma, riduce anche considerevolmente il numero di eventi replicativi e quindi la possibilità di sviluppare una mutazione.

I farmaci antiretrovirali attualmente disponibili sono suddivisibili in quattro categorie principali: inibitori della trascrittasi inversa virale a loro volta distinguibili in inibitori nucleosidici/nucleotidici della trascrittasi inversa (NRTIs) e inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTIs), inibitori della proteasi virale (PI), inibitori dell'integrasi virale e agenti che interferiscono con l'ingresso del virus.

Lo schema di terapia più utilizzato prevede la contemporanea somministrazione di un inibitore della proteasi (PI) o di un inibitore della trascrittasi inversa non nucleosidico (NNRTI) con due inibitori

nucleosidici/nucleotidici della trascrittasi inversa anche definiti "backbone", ovvero ossatura, della terapia (NRTIs). Altri possibili schemi terapeutici, invece, possono comprendere l'associazione tra due inibitori nucleosidici/nucleotidici della trascrittasi inversa (NRTIs) con un inibitore dell'integrasi o di CCR5.

Gli obiettivi che si pone la terapia antiretrovirale sono quelli di abbassare il più possibile la carica virale per la durata di tempo più lunga possibile, di promuovere il recupero del sistema immunitario incrementando il numero dei linfociti T CD4+ helper, di aumentare la sopravvivenza e di migliorare la qualità della vita del paziente, riducendo la possibilità di andare incontro a tutte quelle malattie associate allo stato di immunodepressione o gli effetti collaterali della terapia.

Il momento in cui iniziare la HAART è da sempre oggetto di controversie nella comunità medica e scientifica e attualmente le linee guida, sulla base di diversi studi, tra cui lo studio START che ha evidenziato come l'inizio precoce della terapia sia stato in grado di proteggere dallo sviluppo non soltanto di eventi AIDS, ma anche tumori HIV correlati, quali Sarcoma di Kaposi e linfomi, suggeriscono una forte raccomandazione a iniziare la terapia in tutte le persone con infezione da HIV, con lo scopo di salvaguardare la persona infetta a breve e a lungo termine, ma anche con lo scopo di ridurre la trasmissibilità dell'infezione stessa, mirante a contenere l'epidemia.

I parametri per valutare l'efficacia del trattamento sono rappresentati dall'HIV RNA (viremia), che deve mantenersi al di sotto delle 40 copie/ml e dal numero dei linfociti T CD4+ helper, che deve portarsi, invece, il più vicino possibile ai valori normali (v.n. 900-1200 mmc).

Il limite delle terapie antiretrovirali di combinazione attualmente disponibili consiste nell'impossibilità di ottenere l'eradicazione dell'infezione: il trattamento deve quindi essere continuato a tempo indefinito ed è probabile che, per motivi differenti (tossicità, invecchiamento, comorbilità, prevenzione di danni d'organo, interazioni farmacologiche, ridotta aderenza), nel corso degli anni si rendano opportune, anche in assenza di fallimento virologico, modifiche al regime in atto.

I regimi antiretrovirali di combinazione possono essere, quindi, forieri di effetti collaterali, tossicità, interazioni farmacologiche, selezione di resistenze e difficoltà di aderenza da parte dei pazienti. Per questo motivo, onde evitare o quantomeno ridurre gli aspetti di cui sopra, è necessaria la continua interazione con il paziente e il suo coinvolgimento nelle scelte terapeutiche.

## 3.2. LE CLASSI DI FARMACI DISPONIBILI

### 3.2.1 INIBITORI DELLA TRASCRITTASI INVERSA

La trascrizione inversa può essere descritta come quel processo grazie al quale le informazioni genetiche contenute in una singola catena di RNA virale sono copiate in una doppia catena di DNA. Questo processo avviene nel citoplasma della cellula infettata nelle prime ore dopo l'infezione e necessita dell'intervento di un enzima virale apposito: la trascrittasi inversa.

L'intero processo retrotrascrittivo può essere suddiviso in tre fasi essenziali: nella prima fase avviene la sintesi della prima catena di DNA, quella complementare al singolo filamento di RNA virale; nella seconda fase si rileva la degradazione della catena di RNA virale originaria; nella terza fase, infine, si forma la seconda catena di DNA, complementare, in questo caso, alla catena di DNA create nella prima fase del processo.

Il risultato finale, quindi, è un DNA a doppia catena che contiene tutte le informazioni genetiche presenti nel genoma virale originario.

Essendo un enzima virale essenziale, la trascrittasi inversa è uno dei principali obiettivi farmacologici sfruttati nelle attuali terapie antiretrovirali. A tal proposito, è possibile distinguere due importanti categorie di farmaci che inibiscono l'azione di questo enzima.

Gli inibitori nucleosidici/nucleotidici della trascrittasi inversa (zidovudina, didanosina, zalcitabina, stavudina, lamivudina, abacavir, emtricitabina e

tenofovir) possono essere considerati come analoghi del substrato naturale modificati chimicamente. Infatti, quando vengono incorporati all'interno del filamento di DNA virale in crescita, si comportano da terminatori di catena e, per poter espletare questa funzione devono necessariamente possedere, un gruppo ossidrilico in 3'. Va segnalato, infine, che, inibendo tutta una serie di reazioni di polimerizzazione del DNA, oltre a quelle proprie della trascrittasi inversa dell'HIV-1, questi farmaci possono essere estremamente dannosi per le cellule.

Gli inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (nevirapina, delavirdina ed efavirenz), invece, sono molecole chimicamente diverse dal substrato naturale. Infatti, sono in grado di bloccare l'attività polimerasica dell'enzima interagendo direttamente con esso, legandosi su un sito allosterico posto in prossimità del sito catalitico. A differenza degli NRTIs, essendo questi farmaci più selettivi rispetto ai precedenti, non si caratterizzano per gravi fenomeni di citotossicità a dosi terapeutiche.

ZIDOVUDINA

La zidovudina (AZT; 3'azido-2',3'-dideossitimidina) è stata il primo dei farmaci autorizzati per il trattamento dell'infezione da HIV ed è il prototipo dei farmaci analoghi nucleosidici. Questi composti, il cui gruppo idrossilico alla posizione 3' della molecola di ribosio è sostituito da un idrogeno o da un altro gruppo chimico, hanno la proprietà di interrompere la formazione delle catene di DNA a causa dell'impossibilità di formare un legame

fosfodiesterico 3'-5' con il nucleoside seguente. Questi farmaci si legano al sito attivo della DNA polimerasi–RNA dipendente dell'HIV con un'avidità notevolmente maggiore di quella con cui si legano al sito attivo della DNA polimerasi delle cellule dei mammiferi e ciò spiega il loro effetto selettivo sulla replicazione dell'HIV. La zidovudina ha anche un'attività relativamente elevata per la DNA polimerasi γ dei mitocondri umani e questo può contribuire alla steatosi epatica ed alla miopatia che talvolta è possibile osservare nei pazienti in terapia con zidovudina. Questo farmaco trova indicazione nel trattamento delle infezioni da HIV, in associazione con altri agenti antiretrovirali e nella prevenzione della trasmissione virale materno-fetale. La posologia consigliata è di 200 mg ogni 8 ore oppure 300 mg ogni 12 ore. L'insorgenza della resistenza alla zidovudina è descritta in letteratura dopo circa 6 mesi dall'inizio della monoterapia.

DIDANOSINA

La didanosina (ddI; 2'-3'-dideossinosina) è stata il secondo farmaco approvato per il trattamento dell'infezione da HIV, seguita dopo breve tempo dalla zalcitabina. La didanosina è metabolizzata in vivo a dideossiadenosina. È meglio assorbita a stomaco vuoto e con elevato pH. Questo farmaco trova indicazione nel trattamento delle infezioni da HIV, in associazione con altri agenti antiretrovirali. La posologia raccomandata è di 200 mg ogni 12 ore (se il peso corporeo è superiore ai 60 kg) oppure 125 mg ogni 12 ore (se il peso corporeo è inferiore ai 60 kg). La didanosina è

controindicata nei pazienti con anamnesi positiva per pancreatite, indipendentemente dall'eziologia.

ZALCITABINA

La zalcitabina (ddC; 2'-3'-dideossicitidina) attualmente è poco utilizzata nella gestione dei pazienti con HIV e negli Stati Uniti ne è stata sospesa la produzione dal 2006. Tra gli analoghi nucleosidici approvati è probabilmente il più debole. Questo farmaco trova indicazione nel trattamento delle infezioni da HIV, in associazione con altri agenti antiretrovirali. La posologia è di 0,75 mg ogni 8 ore.

STAVUDINA

La stavudina (d4T; 2'-3'-dideidro-3'-dideossitimidina) è stata il quarto analogo nucleosidico approvato per il trattamento dell'infezione da HIV, per cui trova indicazione in associazione con altri agenti antiretrovirali. Come la zidovudina, la stavudina è un analogo della timidina. Esiste un potenziale antagonismo tra questi due farmaci, quindi tale associazione è da evitare. La posologia consigliata è di 40 mg ogni 12 ore (se il peso corporeo è superiore ai 60 kg) oppure di 30 mg ogni 12 ore (se il peso corporeo è inferiore ai 60 kg).

LAMIVUDINA

La lamivudina (3TC; 2'-3'-dideossi-3'-tiacitidina) è il quinto degli analoghi nucleosidici ad essere stato autorizzato negli Stati Uniti. Nella pratica attuale, la lamivudina o l'emtricitabina, un farmaco strettamente correlato, sono

spesso presenti in molti differenti regimi di combinazione. Questi due farmaci e l'inibitore nucleosidico della trascrittasi inversa tenofovir hanno anche un'attività contro il virus dell'epatite B. Per questo motivo, una riacutizzazione dell'epatite può essere osservata nei pazienti co-infetti che iniziano e/o interrompono questi farmaci a causa dell'effetto confondente diretto del trattamento e del rischio di IRIS (e cioè, sindrome infiammatoria da immunoricostituzione). Per prevenire lo sviluppo di ceppi resistenti di HIV, questi farmaci non dovrebbero mai essere usati da soli nel trattamento dell'epatite B in pazienti con infezione da HIV. La lamivudina è disponibile da sola o in formulazioni comprendenti zidovudina e/o abacavir. Uno dei motivi di questa eccellente sinergia tra lamivudina e gli altri analoghi nucleosidici può essere rappresentato dal fatto che ceppi del virus dell'HIV resistenti alla lamivudina dimostrano un'aumentata sensibilità ad altri analoghi nucleosidici, così che lo sviluppo di una doppia resistenza è più difficile. In aggiunta vi è l'ipotesi secondo cui ceppi dell'HIV resistenti alla lamivudina possano essere meno virulenti e meno capaci di generare nuovi ceppi mutanti, rispetto ai ceppi di HIV lamivudina-sensibili. La lamivudina è, tra tutti gli analoghi nucleosidici, il meglio tollerato ed il meno tossico, considerando che il principale effetto collaterale è rappresentato dall'epatotossicità. La posologia raccomandata è di 150 mg ogni 12 ore.

EMTRICITABINA

L'emtricitabina (FTC; 5-fluoro-1-(2R,5S)-[2-(idrossimetil)-1,3ossatiolan-5-y]citosina) è un enantiometro negativo di un tioanalogocitidinico con una fluorina in posizione 5. È stato approvato l'uso in associazione con altri farmaci antiretrovirali per il trattamento dell'infezione da HIV-1 nell'adulto. Rispetto alla lamivudina ha un'attività simile, ma una più lunga emivita. È disponibile sia da sola che in associazione con tenofovir ed efavirenz. La posologia è di 200 mg al giorno ed il principale effetto collaterale è rappresentato dall'epatotossicità.

ABACAVIR

{(1s,cis)-4-[2-amino-6-(ciclopropilamino)-9H-purin-9-yl]-2-ciclopentene-1-metanolsulfato (sale)(2:1)} è un analogo sintetico carbociclico del nucleoside guanosina. È approvato per essere usato con altri agenti antiretrovirali per il trattamento dell'infezione da HIV-1. La posologia consigliata è di 300 mg ogni 12 ore. Ceppi di HIV resistenti all'abacavir sono tipicamente resistenti anche alla lamivudina, alla didanosina ed alla zalcitabina. L'abacavir è disponibile in formulazione da solo oppure associato a lamivudina oppure a lamivudina e zidovudina.

TENOFOVIR

Il tenofovir disoproxil fumarato (TDF;9-[(R)-2-[[bis[[(isopropossicarbonil)ossi]metossi]fosfinil]metossi]propil]adeninafumarato (1:1)) è un diesterefosfonato aciclico analogo nucleotidico dell'adenina

monofosfato. Il diestere viene idrolizzato a tenofovir ed è il primo analogo nucleotidico approvato per il trattamento dell'infezione da HIV, in associazione con altri farmaci antiretrovirali. Viene metabolizzato a livello renale e può essere, quindi, causa di insufficienza renale (tipo sindrome di Fanconi), con conseguente ipofosforemia. La posologia raccomandata è di 300 mg al giorno ed è chiaramente sconsigliato nei pazienti con insufficienza renale. La cosomministrazione con didanosina porta ad un incremento del 60% dei livelli di didanosina e pertanto la dose di quest'ultima deve essere aggiustata ed i pazienti monitorati con attenzione se questi due farmaci sono utilizzati in combinazione. Inoltre, l'aumento del numero di cellule CD4+ può attenuarsi nei pazienti che assumono la combinazione. La cosomministrazione di tenofovir ed atazanavir porta ad una riduzione dei livelli di atazanavir e pertanto è necessario aggiungere ritonavir a basse dosi quando questi farmaci sono utilizzati in combinazione. Il tenofovir è disponibile da solo oppure associato ad emtricitabina oppure ad emtricitabina ed efavirenz.

NEVIRAPINA, DELAVIRDINA ED EFAVIRENZ

Nevirapina, delavirdina ed efavirenz sono inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa dell'HIV-1. Sono stati approvati per l'uso in combinazione con gli analoghi nucleosidici per il trattamento degli adulti infettati dal virus dell'HIV-1. Sono disponibili coformulazioni che includono efavirenz o nevirapina. Questi farmaci inibiscono la trascrittasi inversa, in quanto si

legano a regioni dell'enzima al di fuori del sito attivo e determinano cambi conformazionali che rendono inattiva la molecola enzimatica. Sono attivi in concentrazioni nanomolari e sono anche molto selettivi per la trascrittasi inversa dell'HIV-1, ma non dimostrano attività verso l'HIV-2; se usati in monoterapia, sono associati al rapido sviluppo di mutanti farmaco-resistenti. L'efavirenz è somministrato una volta al giorno alla dose di 600 mg, la nevirapina due volte al giorno alla dose di 200 mg e la delavirdina tre volte al giorno alla dose di 400 mg. L'efavirenz può danneggiare il feto quando somministrato durante il primo trimestre di gravidanza, quindi, le donne in età riproduttiva devono essere sottoposte ad un test di gravidanza prima di iniziare l'efavirenz. Il farmaco è utilizzato comunemente in combinazione con due analoghi nucleosidici come parte di un regime terapeutico iniziale. Infine, per quanto riguarda le interazioni farmacologiche, va segnalato il ruolo di induttore del sistema del citocromo P450 svolto dalla nevirapina, quello di inibitore della delavirdina e quello sia di induttore che di inibitore svolto da efavirenz.

ETRAVIRINA

L'etravirina è un derivato diarilpirimidinico che è attualmente disponibile mediante un programma di accesso allargato per il trattamento dell'infezione da HIV in combinazione con altri agenti. Diversamente dagli altri inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa, che mostrano tutti cross-resistenza, l'etravirina può essere attiva contro ceppi di HIV che sono

resistenti agli altri inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa. La posologia è di 200 mg ogni 12 ore.

### 3.2.2 INIBITORI DELLE PROTEASI

Come molti altri virus, anche HIV sintetizza molte delle proprie proteine sotto forma di un unico lungo filamento nel quale le varie proteine strutturali sono legate in sequenza una dopo l'altra. L'HIV proteasi ha il compito di tagliare questa lunga "poliproteina" in frammenti che diano luogo, successivamente, alle proteine virali funzionali.

Interferendo, quindi, con questo fondamentale processo enzimatico, gli inibitori della proteasi di HIV-1 (saquinavir, indinavir, ritonavir, nelfinavir, amprenavir, fosamprenavir, lopinavir/ritonavir, atazanavir, tipranavir e darunavir) rappresentano, di fatto, una componente molto importante dell'armamentario terapeutico antiretrovirale. Quando usati nei regimi iniziali, in combinazione con gli inibitori della trascrittasi inversa, questi farmaci hanno dimostrato di essere in grado di sopprimere i livelli di replicazione dell'HIV al di sotto delle 50 copie/ml nella maggior parte dei pazienti, per un minimo di 5 anni. Come nel caso degli inibitori della trascrittasi inversa, la resistenza agli inibitori della proteasi può svilupparsi rapidamente nel corso di una monoterapia; pertanto, questi farmaci dovrebbero essere usati in regimi di combinazione terapeutica.

SAQUINAVIR

Il saquinavir è stato il primo degli inibitori della proteasi di HIV-1 ad essere approvato. Tipicamente viene somministrato assieme a basse dosi di ritonavir per ottenere concentrazioni plasmatiche nel range terapeutico. Il saquinavir è metabolizzato dal sistema del citocromo P450 nel sistema gastrointestinale e nel fegato. Basse dosi di ritonavir causano una inibizione dell'azione del citocromo P450. Perciò, la somministrazione contemporanea di entrambi i farmaci causa un potenziale incremento dei livelli di saquinavir. L'uso a basse dosi di ritonavir per produrre un'accelerazione farmacodinamica di altri farmaci è diventata una pratica relativamente comune nella strategia terapeutica contro l'HIV. Il saquinavir è, probabilmente, l'inibitore della proteasi meglio tollerato. La posologia raccomandata è di 1000 mg in combinazione con 100 mg di ritonavir ogni 12 ore.

RITONAVIR

Il ritonavir è stato il primo inibitore delle proteasi del quale è stata dimostrata l'efficacia clinica. La posologia consigliata è di 600 mg ogni 12 ore, ma a pieno dosaggio questo farmaco risulta essere poco tollerato. Il ritonavir, infatti, ha un'alta affinità per diverse isoforme del citocromo P450 ed il suo uso può determinare un massiccio incremento delle concentrazioni plasmatiche dei farmaci metabolizzati da questo citocromo. Tra i farmaci che risentono maggiormente di questo effetto troviamo la maggior parte

degli altri inibitori delle proteasi, macrolidi, warfarin, ondasentron, rifabutina, molti calcio-antagonisti, glucocorticoidi ed alcuni agenti chemioterapici utilizzati nel trattamento del sarcoma di Kaposi e dei linfomi. In aggiunta, il ritonavir può aumentare l'attività della glucuroniltransferasi, determinando una diminuzione dei livelli plasmatici dei farmaci metabolizzati in questa via metabolica. Pertanto deve essere prestata grande attenzione nel prescrivere farmaci aggiuntivi ai pazienti in terapia con inibitori della proteasi in generale e con ritonavir in particolare. Come già detto, le proprietà del ritonavir di determinare una accelerazione farmacodinamica (osservata anche a basse dosi, ad esempio, 100/200 mg ogni 12 ore) è spesso utilizzata nei pazienti infetti da HIV per instaurare regimi terapeutici antiretrovirali più vantaggiosi.

INDINAVIR

Tra gli inibitori della proteasi, l'indinavir è quello meglio studiato. È stato il primo farmaco di questa famiglia ad essere usato in combinazione con due farmaci analoghi nucleosidici. La combinazione di zidovudina, lamivudina ed indinavir è stata la prima "triplice terapia combinata" che ha dimostrato una marcata attività contro la replicazione dell'HIV. La posologia raccomandata è di 800 mg ogni 8 ore oppure 800 mg ogni 12 ore (se utilizzato in combinazione con 100 mg di ritonavir) oppure 1000 mg ogni 8 ore (se utilizzato con efavirenz o nevirapina). L'indinavir è metabolizzato prevalentemente a livello epatico, quindi, la dose deve essere ridotta in

pazienti con cirrosi. I livelli plasmatici di indinavir risultano diminuiti nel corso di una terapia concomitante con rifabutina o nevirapina ed aumentati durante una terapia concomitante con chetoconazolo, delavirdina, efavirenz o ritonavir. In queste circostanze, pertanto, i dosaggi devono essere modificati in modo appropriato.

NELFINAVIR ED AMPRENAVIR

Il nelfinavir è stato approvato nel 1997, mentre l'amprenavir è stato approvato nel 1999 per il trattamento dell'infezione da HIV dell'adulto e del bambino, quando è indicata una terapia antiretrovirale. Come con la maggior parte dei più recenti agenti antiretrovirali, l'approvazione è avvenuta basandosi su studi clinici controllati e randomizzati che hanno dimostrato la diminuzione dei livelli plasmatici di HIV-RNA e l'incremento della conta dei linfociti T CD4+ helper. La presenza dell'etil-metansulfonato, potenzialmente cancerogeno e teratogeno, nelle preparazioni di nelfinavir rende questo farmaco sconsigliato in gravidanza. Per quanto riguarda la posologia, il nelfavir richiede un dosaggio di 750 mg ogni 8 ore oppure di 1250 mg ogni 12 ore; l'amprenavir, invece, richiede un dosaggio di 1200 mg ogni 12 ore oppure di 600 mg ogni 12 ore (se utilizzato in combinazione con 100 mg di ritonavir) oppure di 1200 mg al giorno (se utilizzato in combinazione con 200 mg di ritonavir). L'amprenavir è stato attualmente sostituito dal fosamprenavir.

FOSAMPRENAVIR

Il fosamprenavir è stato approvato nel 2003 per il trattamento dell'infezione da HIV in combinazione con altri agenti antiretrovirali negli adulti. E' un pro farmaco dell'amprenavir che viene rapidamente convertito in amprenavir dalle fosfatasi cellulari. Viene commercializzato in compresse da 700 mg. Il dosaggio raccomandato è di 1400 mg ogni 12 ore oppure di 700 mg ogni 12 ore (se utilizzato in combinazione con 100 mg di ritonavir) oppure di 1400 mg al giorno (se utilizzato in combinazione con 200 mg di ritonavir). Il fosamprenavir con ritonavir si è dimostrato comparabile a lopinavir/ritonavired ad efavirenz in regimi di combinazione.

LOPINAVIR/RITONAVIR

Lopinavir/ritonavir è una combinazione a dose fissa degli inibitori della proteasi lopinavir (200 mg) e ritonavir (50 mg) da assumere ogni 12 ore. È stato approvato nel 2000 per il trattamento dell'infezione da HIV-1 in adulti e bambini in combinazione con altri agenti. Uno dei principali vantaggi di questo farmaco è che associa in un'unica compressa il potenziamento farmacologico del ritonavir a bassa dose ad un secondo inibitore della proteasi.

ATAZANAVIR

L'atazanavir è un inibitore azapeptide della proteasi di HIV-1 che è stato approvato nel 2003. Il vantaggio di questo farmaco è che i livelli di colesterolo totale e trigliceridi non aumentano così tanto come con gli altri

inibitori della proteasi. Questo, assieme al fatto che può essere somministrato una sola volta al giorno al dosaggio di 400 mg oppure di 300 mg (se utilizzato in combinazione con 100 mg di ritonavir ed efavirenz), ha reso l'atazanavir un componente molto usato nei regimi di trattamento iniziale. L'atazanavir necessita un pH gastrico acido per l'assorbimento ed il suo uso in combinazione con un inibitore della pompa protonica è controindicato per via del rischio di un ridotto assorbimento. L'atazanavir è un inibitore del citocromo P3A ed il suo utilizzo può essere associato ad un aumento dei livelli di calcio-antagonisti, macrolidi, inibitori dell'HMB-CoA reduttasi e sildenafil. I livelli di atanazavir sono più bassi in presenza di tenofovir ed efavirenz. In questi casi i livelli di atazanavir dovrebbero essere incrementati con l'uso di ritonavir a basse dosi.

TIPRANAVIR

Il tipranavir è un inibitore non peptidico della proteasi di HIV approvato nel 2005. La posologia consigliata è di 500 mg ogni 12 ore in combinazione con 200 mg di ritonavir e trova indicazione nella terapia antiretrovirale di combinazione dell'infezione di HIV-1 in adulti pretrattati oppure in adulti con evidenza di ceppi di HIV multiresistenti agli inibitori della proteasi. Il tipranavir è risultato inferiore a lopinavir/ritonavir in uno studio randomizzato controllato condotto in pazienti senza precedente trattamento.

DARUNAVIR

Il darunavir è un inibitore della proteasi non peptidico approvato nel 2006 per il trattamento dell'infezione da HIV in adulti pretrattati. La posologia raccomandata è di 600 mg ogni 12 ore in combinazione con 100 mg di ritonavir a stomaco pieno.

### 3.2.3 INIBITORI DELLE INTEGRASI

Insieme alla trascrittasi inversa ed alla proteasi, l'integrasi è uno dei tre enzimi necessari alla riproduzione ed alla propagazione del virus dell'HIV all'interno delle cellule infettate. Il suo ruolo, infatti, consiste nel garantire lo strand-transfer di integrazione, ovvero il trasferimento del DNA virale nel cromosoma dell'ospite, elemento essenziale del ciclo di replicazione del virus. Il processo avviene in tre fasi: formazione di un complesso di DNA virale pre-integrazione; trasformazione; strand-transfer.

Gli inibitori dell'integrasi sono in grado, pertanto, di arrestare la replicazione e la diffusione del virus dell'HIV. Questi farmaci, tra l'altro, sono molto specifici e selettivi poiché permettono di colpire un enzima che normalmente non è presente nell'ospite, e cioè, l'integrasi.

Come con la maggior parte degli agenti antiretrovirali, il fallimento della terapia è generalmente associato alla comparsa di mutazioni nella regione integrasi del genoma virale.

RALTEGRAVIR

Raltegravir inibisce l'enzima virale integrasi, interagendo con cationi bivalenti del nucleo catalitico della integrasi, ed è il primo farmaco di questa classe ad essere stato approvato. Autorizzato nel 2007 per il trattamento dell'infezione da HIV in combinazione con altri agenti in pazienti pretrattati, Il raltegravir mostra un ampio range di attività contro HIV-1 e HIV-2, inclusi i virus con multiple mutazioni di resistenza ai farmaci di altre classi, dimostrando efficacia in ogni gruppo di pazienti, anche quelli con fattori prognostici tradizionalmente sfavorevoli, come l'elevata carica virale di RNA-HIV o bassa conta CD4+ all'inizio della terapia. La posologia consigliata è di 400 mg ogni 12 ore.

DOLUTEGRAVIR

Dolutegravir è un inibitore dell'integrasi e si lega al sito attivo dell'enzima bloccando la fase di strand transfer. Trova indicazione nel trattamento dell'infezione da HIV in combinazione con altri agenti antiretrovirali in adulti, adolescenti e bambini con età superiore ai 6 anni. Può essere utilizzato nei pazienti naive e nei pazienti in fallimento virologico trattati con altre classi di farmaci. La posologia raccomandata è di 50 mg al giorno.

ELVITEGRAVIR

Elvitegravir è un inibitore dell'attività di strand transfer dell'integrasi dell'HIV-1 e, proprio come Raltegravir e Dolutegravir, previene l'integrazione dell'acido desossiribonucleico dell'HIV nel DNA genomico dell'ospite,

bloccando la formazione del provirus HIV e la propagazione dell'infezione virale. Il farmaco è metabolizzato principalmente da CYP3A e la sua emivita è ridotta, pertanto, è necessaria la somministrazione concomitante con un inibitore selettivo degli enzimi del citocromo P450 della sottofamiglia CYP3A, come il Cobicistat, con il quale si trova associato in due formulazioni, che ne aumenta, quindi, la sua esposizione sistemica.

### 3.2.4 INIBITORI DI INGRESSO

Gli inibitori di ingresso agiscono a livello extracellulare, interferendo con il legame tra HIV ed il suo recettore/co-recettore oppure interferendo con il processo di fusione. Il primo farmaco di questa classe ad essere stato approvato è stato l'inibitore della fusione enfuvirtide, seguito dall'antagonista del CCR5 maraviroc. Numerose altre piccole molecole che legano i co-recettori per HIV-1 sono attualmente in fase di studio od in attesa di approvazione.

#### ENFUVIRTIDE

L'enfuvirtide è un peptide sintetico lineare di 36 aminoacidi con l'estremità N-terminale acetilata ed un carbossiamide all'estermità C-terminale. E' composto da residui L-aminoacidici naturali ed interferisce con la fusione tra il virus e la membrana cellulare legando la regione HR1 della sub unità gp41 della membrana di HIV-1. Questo legame interferisce con l'interazione tra le eliche proteiche richiesta per avvicinare le due membrane. Tra gli svantaggi

di questo farmaco vi è la necessità di eseguire un'iniezione sottocutanea due volte al giorno al dosaggio di 90 mg.

MARAVIROC

Il maraviroc è un antagonista del CCR5 che interferisce con il legame di HIV a livello dell'impegno del co-recettore. È stato approvato nel 2007 per il trattamento dell'infezione da HIV in combinazione con altri agenti in pazienti pretrattati infettati solo con virus CCR5-tropici multiresistenti. Se si ipotizza l'uso di maraviroc dev'essere effettuato un test del tropismo per il co-recettore per garantire che nel potenziale pazienti alberghi un virus R5. Il maraviroc è un substrato di CYP3A e PgP e la dose raccomandata varia a seconda dei farmaci concomitanti. In combinazione con analoghi nucleosidici, tipranavir/ritonavir, enfuvirtide e/o nevirapina, la dose è di 300 mg due volte al giorno; in presenza degli inibitori di CYP3A, come la maggior parte degli inibitori della proteasi, la dose è di 150 mg due volte al giorno; in presenza di induttori di CYP3A come efavirenz, invece, la dose è di 600 mg due volte al giorno.

## 3.3. TOSSICITÀ DA HAART

La tollerabilità della terapia HAART si è delineata sempre più come uno dei problemi che, insieme all'aderenza, limita l'efficacia del trattamento. Infatti, insieme ai numerosi dati sull'efficacia dei regimi terapeutici, si sono da subito affiancate segnalazioni di un numero sempre crescente di reazioni avverse,

sebbene sia difficile attribuire un evento avverso a un particolare farmaco, poiché i regimi terapeutici proposti prevedono l'utilizzo di farmaci in associazione e i pazienti hanno in precedenza utilizzato terapia con altri antiretrovirali. Sempre più sembra diventare evidente che, ad eccezione di alcuni quadri in genere a comparsa rapida, sicuramente attribuibili all'utilizzo di un particolare farmaco, la comparsa di eventi avversi sia la conseguenza dell'attività di farmaci che si potenziano fra loro. Per questo motivo è più appropriato parlare di tossicità da HAART. Gli eventi avversi si dividono in precoci e tardivi.

### 3.3.1. EVENTI AVVERSI PRECOCI

Tra gli eventi avversi precoci dobbiamo annoverare effetti a carico della cute e degli annessi, quali secchezza della cute e delle mucose, soprattutto in pazienti trattati con inibitori delle proteasi. In letteratura sono riportate, inoltre, alopecia, in particolare con indinavir, che colpisce il cuoio capelluto, la regione pubica e ascellare. In una percentuale variabile tra 3-20% a seconda degli studi, è stata identificata una reazione da ipersensibilità, anche se, spesso, di modesta entità, sviluppantesi entro le prime due settimane di terapia che spesso si risolve spontaneamente. Questa è caratterizzata dalla comparsa di un esantema maculo-papuloso diffuso e intensamente pruriginoso, talvolta accompagnato da febbre e risulta essere più frequente in pz in trattamento con amprenavir, nelfinavir, efavirenz,

nevirapina e abacavir, in quest'ultimo caso può essere associato a reazioni mortali alla riesposizione.

Le reazioni avverse a carico dell'apparato gastroenterico sono molto frequenti, insorgono nei primi giorni di trattamento e, essendo facilmente controllabili attraverso la terapia sintomatica, sono raramente causa di sospensione della terapia. Tra queste l'evento avverso più frequente e che accomuna tutti i farmaci antiretrovirali è la nausea. La diarrea, invece, è frequentemente associata a didanosina, nelfinavir, amprenavir e ritonavir, compare nei primi giorni di terapia e in alcuni casi regredisce dopo alcune settimane. Molti antiretrovirali sono stati associati a tossicità epatica, con maggior suscettibilità in quei pazienti che presentano confezione con HBV e HCV e, per questo, durante la terapia vanno periodicamente monitorati gli indici di funzionalità epatica. La comparsa di questo effetto collaterale, associato a NRTI, NNRTI e PI (alcuni studi hanno collegato questo effetto all'utilizzo del ritonavir) impone la sospensione della terapia. Anche la pancreatite è un effetto collaterale ed è stata descritta nel 7% dei pazienti in terapia con didanosina.

Durante il trattamento, nelle prime settimane o tardivamente, possono svilupparsi reazioni all'apparato muscolo-scheletrico; molto frequenti e potenzialmente determinate da tutti i farmaci sono le mialgie, a volte associate a incremento dell'acido lattico. Sono stati, inoltre, riportati casi di

osteonecrosi alla testa del femore e all'omero che non sembrano, però, correlabili a una particolare classe di farmaci.

Nei pazienti in trattamento con indinavir, con una frequenza variabile da 3-15%, sono stati segnalati casi di nefrolitiasi con calcoli costituiti da indinavir con o senza calcio.

Sono possibili, inoltre, tossicità neurologiche. Di frequente riscontro sono, infatti, sintomi temporanei e non fortemente invalidanti quali cefalea, vertigini e insonnia. Una particolarità è rappresentata dai sintomi neurologici associati ad efavirenz che hanno entità dose-dipendente: quali vertigini, cefalea, difficoltà alla concentrazione, ansia, insonnia o sonni disturbati da incubi fino a comparsa di disturbi di tipo psicotico. Una polineuropatia periferica distale è abbastanza frequente nei pazienti HIV+, in alcune casistiche si sviluppa in fino il 30% dei sieropositivi, ed appare essere ad eziologia multifattoriale in cui si riconosce come fattore di rischio l'utilizzo di NRTI.

### 3.3.2. TOSSICITÀ A LUNGO TERMINE

Le tossicità a lungo termine della HAART si identificano come un insieme di alterazioni che coinvolgono soprattutto la distribuzione del tessuto adiposo, il metabolismo lipidico e glucidico e possono comparire dopo un periodo di terapia variabile da alcune settimane ad alcuni mesi. Il fatto che tutte

queste alterazioni siano state riportate per la prima volta dopo la commercializzazione degli inibitori delle proteasi fece inizialmente pensare ad una associazione causa-effetto con questo gruppo di farmaci, ma, successivamente, le stesse alterazioni furono segnalate anche in pazienti che eseguivano trattamenti con NRTI e/o con NNRTI, fino alla consapevolezza che nessuna classe di farmaci utilizzata è scevra da implicazioni sul profilo metabolico.

Nell'era pre-HAART le manifestazioni metaboliche e morfologiche riscontrabili erano caratterizzate dall'AIDS-wasting, una condizione clinica, associata ad una diminuzione della sopravvivenza e della qualità di vita, legata a malnutrizione proteico-energetica a patogenesi multifattoriale caratterizzata da perdita della massa grassa e della massa magra, associata, però, a ipertrigliceridemia, non risolvibile attraverso terapie nutrizionali in assenza di una stabilizzazione del quadro clinico definente l'AIDS. L'introduzione della HAART ha portato a una diminuzione di incidenza dei quadri di AIDS-wasting, ma le manifestazioni morfologiche-metaboliche non sono affatto scomparse e, già all'inizio del 1997, all'AIDS wasting si è sostituito un progressivo incremento di alterazioni metaboliche e morfologiche, associate a fenomeni accelerati di aterosclerosi e all'aumento del rischio cardiovascolare, caratterizzate da alterazioni della distribuzione del grasso corporeo, quali lipoatrofia e lipoipertrofia, dislipidemia e resistenza insulinica.

LIPOATROFIA E LIPOIPERTROFIA

Con il termine lipoatrofia e lipoipertrofia si intendono due forme distinte di alterazioni del grasso corporeo, che possono manifestarsi isolatamente o contemporaneamente, esitanti in manifestazioni morfologiche.

La lipoatrofia si definisce come una perdita progressiva del tessuto sottocutaneo del corpo con riduzione di volume dei glutei, un assottigliamento degli arti e una progressiva magrezza del volto, inizialmente nel suo terzo medio, ma successivamente anche nella regione temporale e mentoniera; mentre la lipoipertrofia si definisce come un accumulo di tessuto adiposo che si manifesta tipicamente come lipomatosi multipla simmetrica, gobba di bufalo, ipertrofia delle mammelle, principalmente nelle donne, e adiposità viscerale.

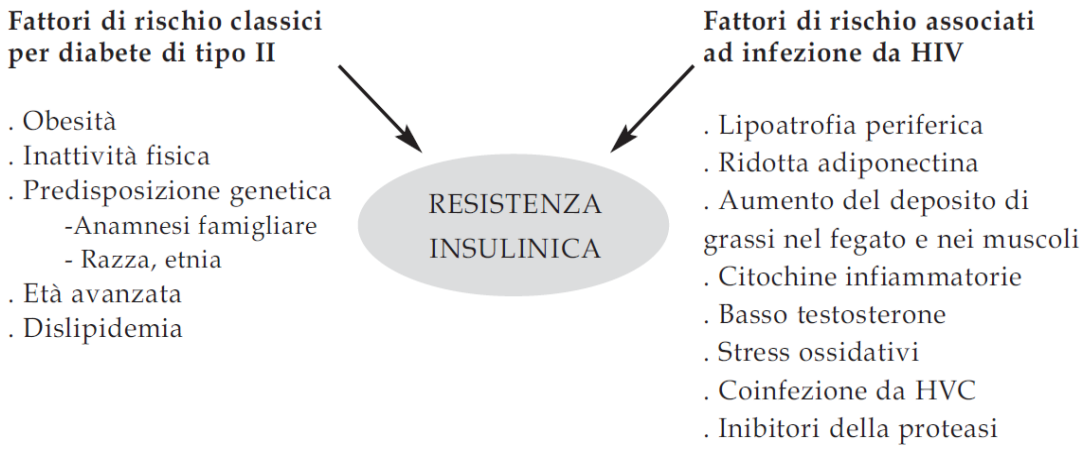
Inizialmente l'unica classe di farmaci incriminata per questa complicanza fu la classe degli inibitori delle proteasi, tant'è che il lipoaccumulo addominale venne definito "Crix Belly" dal nome commerciale dell'indinavir, mentre, attualmente, siamo a conoscenza che anche gli analoghi nucleosidici sono implicati nella genesi di queste alterazioni, con maggior frequenza per gli analoghi della timidina: stavudina e zidovudina.

ALTERAZIONI DEL METABOLISMO GLUCIDICO

Condizioni cliniche di crescente importanza nella popolazione dei soggetti con infezione da HIV sono la resistenza insulinica con prevalenza che può raggiungere anche il 46%, l'alterata tolleranza glucidica e il diabete mellito, con una prevalenza compresa tra il 2% e il 14%, a seconda dei criteri diagnostici utilizzati e al tipo di popolazione presa in esame. La patogenesi di queste alterazioni è complessa e, soprattutto, multifattoriale (Figura 9); esattamente come nella popolazione generale vi contribuiscono, per esempio, obesità, inattività fisica e predisposizione genetica a cui si sommano la terapia antiretrovirale e altri fattori correlati direttamente all'infezione da HIV.

E' indubbio che, con l'introduzione della terapia antiretrovirale, si è assistito a un aumento delle alterazioni del metabolismo glucidico, con un rischio 4 volte superiore di sviluppo di Diabete Mellito di tipo 2 rispetto alla popolazione HIV negativa, e i farmaci maggiormente implicati sono i PI; in particolare è stato dimostrato che atazanavir, darunavir e ritonavir possano determinare un aumento dell'insulino-resistenza interferendo con il trasportatore di membrana del glucosio GLUT4 e inibendo il recettore PPAR-gamma, mentre nelfinavir, indinavir, lopinavir e saquinavir siano in grado di inibire la prima fase di secrezione insulinica espressione di un danno della beta cellula pancreatica. Anche gli inibitori della trascrittasi inversa, stavudina, zidovudina e didanosina, si sono dimostrati in grado di indurre

alterazioni metaboliche e aumentare il rischio di diabete e il meccanismo alla base dell'insorgenza di IR è stato attribuito a tossicità mitocondriale e ad alterazioni del rapporto leptina-adiponectina.




Fattori di rischio per resistenza insulinica

ALTERAZIONI DEL METABOLISMO LIPIDICO

La dislipidemia è un fenomeno di frequente riscontro nel paziente HIV positivo ed è legata alle terapie antiretrovirali, ma anche all'infezione stessa; infatti, l'ipertrigliceridemia è di frequente riscontro anche nei pazienti sieropositivi non ancora trattati e sembrerebbe essere la conseguenza della persistenza di uno stato infiammatorio sistemico in cui l'attività della lipoproteinlipasi e la lipasi epatica, enzimi coinvolti nella clearance dei trigliceridi, è diminuita. Oltre all'ipertrigliceridemia, si osserva una diminuzione del colesterolo HDL probabilmente legata a un aumento dell'attività della proteina di trasferimento degli esteri del colesterolo (CEPT).

Per quello che riguarda la terapia antiretrovirale, ancora una volta, la classe di farmaci maggiormente implicata nelle alterazioni del metabolismo, in questo caso, lipidico sono gli inibitori delle proteasi attraverso meccanismi diretti e indiretti; studi condotti sui topi hanno dimostrato che, in seguito a esposizione a ritonavir, ci sarebbe un aumento della sintesi degli acidi grassi e steatosi epatica, associati a accumulo della proteina SREBP, ovvero un fattore di trascrizione nucleare importante per la regolazione dell'espressione di diversi geni implicati nel metabolismo lipidico. Sul tessuto adiposo, invece, i PI inibiscono la lipolisi compromettendo l'attività della lipoproteinlipasi, impedendo, inoltre, la captazione dei trigliceridi circolanti, determinando ipertrigliceridemia. Inoltre, in particolare ritonavir, lopinavir e saquinavir, riducono l'espressione di PPAR-gamma, un importante recettore nucleare che contribuisce alla differenziazione degli adipociti.

Anche gli NRTI, attraverso meccanismi indiretti, sono implicati nel determinare alterazioni lipidiche, portando a deplezione del DNA mitocondriale e riduzione dell'RNA mitocondriale negli adipociti, grazie alla loro capacità di inibire la DNA polimerasi gamma, associata, inoltre, a una down regolazione dell'espressione della PPAR-gamma, come nei PI.

Le alterazioni del profilo lipidico sono caratterizzate da aumento del colesterolo totale, in particolare della frazione LDL, con diminuzione della HDL, e aumento dei trigliceridi circolanti. La dislipidemia da PI si sviluppa

dopo breve tempo dall'inizio della somministrazione, mentre, per quella da NRTI è necessario più tempo.

### 3.3.3. GESTIONE DELLE TOSSICITÀ METABOLICHE

La moderna terapia antiretrovirale ha certamente prolungato in modo evidente l'attesa media di vita delle persone con infezione da HIV, rendendola prossima a quella della popolazione generale. Le persone HIV-positive sono esposte, però, per molti anni ad uno stato di infiammazione e immunoattivazione cronica, all'origine di un processo di invecchiamento biologico accelerato che, sovrapponedosi al progressivo invecchiamento anagrafico dei pazienti determinato dalla terapia, conduce alla comparsa più frequente e più precoce, rispetto alla popolazione generale, di numerose comorbosità non infettive, tra cui le malattie cardiovascolari. Tra le comorbosità che contribuiscono maggiormente alla mortalità attualmente riscontrata tra i pazienti con infezione da HIV, le alterazioni metaboliche e le malattie cardiovascolari sono considerate oggi la prima o la seconda causa di morte in questa popolazione. In questi individui, infatti, oltre ai fattori di rischio tradizionali (fumo, ipertensione, dislipidemia, etc.), che sono osservati più frequentemente rispetto alla popolazione generale, l'infiammazione cronica conduce ad un'aterosclerosi accelerata, tale da determinare un rischio significativamente più elevato di infarto miocardico e malattie cerebro-vascolari.

Di fronte a queste evidenze appare fondamentale gestire le alterazioni metaboliche e le strategie messe in atto sono, in parte, sovrapponibili a quelle messe in atto nella popolazione generale. Numerosi studi hanno indicato come fondamentale nel paziente in trattamento la valutazione di iperlipidemia che non può prescindere dal monitoraggio del profilo lipidico a digiuno e deve comprendere il dosaggio del colesterolo totale, delle sue frazioni HDL e LDL e dei trigliceridi a cui si associa la glicemia a digiuno, con una frequenza simile a quella con cui si effettuano i controlli virologici, quindi ogni tre mesi circa.

DIETA E STILE DI VITA

Così come nella popolazione generale, il paziente va incoraggiato a modificare il suo stile di vita, attraverso una dieta a basso contenuto di grassi saturi ricca di frutta, verdura e legumi e attraverso una moderata attività fisica aerobica per almeno 30 minuti al giorno 5-6 giorni a settimana.

Nonostante queste siano indicazioni importanti, gli studi non hanno confermato che le modificazioni dello stile di vita siano da sole sufficienti a migliorare il profilo metabolico del paziente in HAART.

FARMACI AGENTI SUL METABOLISMO

L'utilizzo dei farmaci ipolipidemizzanti, molto utile nella popolazione generale, è complesso nel paziente in terapia con antiretrovirali a causa delle potenziali interazioni farmacologiche.

Un'opzione terapeutica attraente è rappresentata dall'utilizzo di fibrati, a causa della frequenza di ipertrigliceridemia, gli scarsi effetti collaterali degli stessi e la mancanza di significative interazioni farmacologiche. Gli studi suggeriscono che i fibrati sono in grado di ridurre i trigliceridi in circa il 40-50% dei pazienti sottoposti ad HAART con ipertrigliceridemia ma, nonostante questi benefici accertati, non è ancora chiaro se la riduzione dei soli trigliceridi sia sufficiente a diminuire in modo significativo il rischio cardiovascolare.

Le statine, invece, si sono dimostrate un metodo efficace nel trattamento della colesterolemia e della ipertrigliceridemia sia nei pazienti HIV-negativi, sia nei sieropositivi, con riduzioni del colesterolo totale e trigliceridi di circa il 30%. Il trattamento con statine risulta essere, però, nel paziente in terapia antiretrovirale, complesso, a causa delle numerose interazioni farmacologiche, soprattutto con la contemporanea assunzione di inibitori delle proteasi.

Nella gestione dell'insulino-resistenza il primo farmaco da utilizzare è la metformina, farmaco molto sicuro con efficacia validata. La seconda linea di trattamento prevede differenti opzioni terapeutiche, come i tiazolidinedioni che agiscono migliorando l'azione tessutale dell'insulina agendo sul recettore PPAR-gamma e le sulfaniluree.

OTTIMIZZAZIONE TRATTAMENTO

Un valido approccio nella gestione delle tossicità metaboliche è la modificazione dello schema di terapia da un regime basato su farmaci con forti evidenze allo sviluppo di questo tipo di complicanze come, appunto, gli inibitori delle proteasi a regimi basati su farmaci meno impattanti sul metabolismo. La comunità scientifica si è molto concentrata sulla possibilità di individuare quali siano i farmaci meno complicati da questo punto di vista, senza però che ci sia una perdita di efficacia sulla soppressione virale. Numerosi studi hanno dimostrato la superiorità sul profilo metabolico di regimi terapeutici a base di inibitori delle integrasi. Uno dei primi studi ad aver dimostrato un beneficio sul prodilo lipidico è stato lo *SPIRAL STUDY* nel 2010: uno studio prospettico multicentrico open-label durato 48 settimane in cui pazienti già in trattamento venivano randomizzati in due bracci di trattamento con rapporto 1:1. Un gruppo di pazienti continuava il regime terapeutico a base di inibitori delle proteasi associato a ritonavir, mentre l'altro gruppo modificava la terapia precedente con uno schema terapeutico a base di raltegravir. Lo studio ha evidenziato che nei pazienti in trattamento con raltegravir vi era un miglioramento significativo del profilo lipidico con riduzione dei trigliceridi, colesterolo totale e LDL già a partire dalla 4 settimana di trattamento.

Un altro studio che ha indagato l'eventuale presenza di un beneficio per un altro farmaco appartenente alla classe degli inibitori delle integrasi, ovvero

il dolutegravir, è stato il *NEAT022* condotto tra il 2014 e il 2015. I pazienti inclusi nello studio erano 412 con età superiore ai 50 anni o superiore ai 18 anni con un Framingham score > 10% in trattamento con inibitori delle proteasi e due NRTI da almeno 6 mesi con viremia controllata. Lo studio, prospettico, open-label e randomizzato, durato 48 settimane prevedeva due bracci di studio: un gruppo di pazienti (208) continuava la terapia con i due NRTI e i PI, mentre l'altro gruppo (204 pazienti) passava a una terapia con i precedenti NRTI e dolutegravir. I pazienti venivano controllati alla settimana 4, alla 12, 24, 36 e 48; la percentuale di successo per il trattamento era del 93,1% per i pz in dolutegravir e 95,2% in pz con IP con un miglioramento significativo del profilo lipidico, colesterolo totale (-8,7%), HDL (+1,1%), trigliceridi (-18,4%), LDL (-7,7%), nel braccio associato a dolutegravir, mentre il braccio associato a IP era legato a un peggioramento dei valori del profilo lipidico.

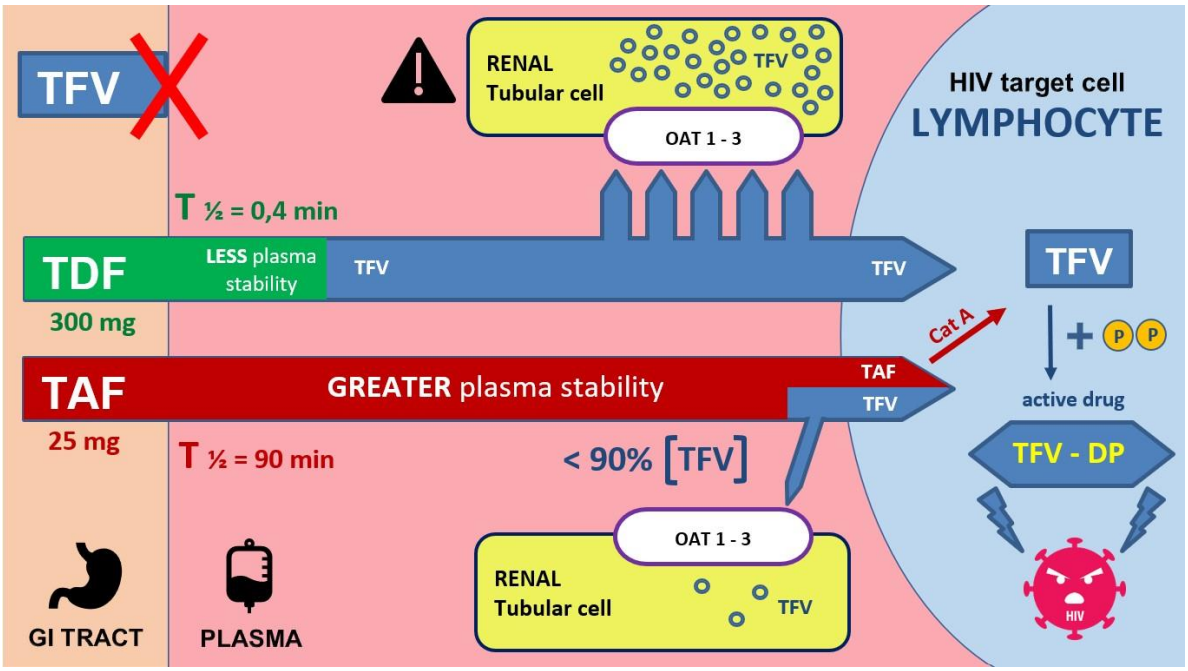
# 4. LO STUDIO

## 4.1. PREMESSE

Anche se l'aspettativa di vita nelle persone HIV positive (PLWH, people living with HIV) trattate con terapia antiretrovirale (ART) è aumentata in modo significativo, le complicanze non correlate all'AIDS hanno ancora un impatto importante sulla morbilità e mortalità in questa popolazione. La dislipidemia è comune tra le PLWH, anche nei paesi a reddito medio e basso, con fino ad 1/3 della PLWH su ART affetta da ipercolesterolemia, che rappresenta uno dei maggiori contributori all'aumento del rischio di CV nell'HIV. Sebbene l'impatto sul profilo lipidico dei singoli farmaci ART e delle singole classi di farmaci, in particolare la prima generazione, inibitori della proteasi potenziati con ritonavir, sia stato ben descritto, i diversi NRTI hanno un effetto eterogeneo sui lipidi, con Tenofovir disoproxil fumarato (TDF) che mostra un impatto favorevole riducendo i livelli di colesterolo totale (TC), lipoproteine a bassa densità (LDL), lipoproteine ad alta densità (HDL) e trigliceridi (TG), senza alcun impatto sulla sensibilità all'insulina. Anche se l'uso di TDF è stato associato a ridotta densità minerale ossea (BMD) e disfunzione renale, il passaggio da un altro inibitore nucleosidico della trascrittasi inversa (NRTI) ad un regime contenente TDF nell'ipercolesterolemia, ha visto un miglioramento dei parametri lipidici nella popolazione PLWH virologicamente soppressa.

Tuttavia il meccanismo alla base di questo effetto benefico sui lipidi da parte del TDF, detto "statina-like", non è stato ancora determinato.

Tenofovir alafenamide (TAF) è un nuovo profarmaco di tenofovir (TFV) che raggiunge livelli intracellulari più elevati del metabolita attivo tenofovir difosfato (TFV-DP), consentendo un dosaggio complessivo inferiore (25 mg vs 300 mg) e significative riduzioni delle concentrazioni plasmatiche di TFV. Questo assicura una potente attività antivirale del TAF a dosi orali 9 volte inferiori a TDF, con livelli plasmatici inferiori di TFV che si traducono in migliori profili di sicurezza renale e ossea rispetto al TDF.




TAF sembra, però, mancare delle proprietà ipolipemizzanti del TDF. In uno studio randomizzato in doppio cieco in PLWH naive al trattamento, gli individui nel braccio TAF avevano livelli significativamente più alti di TC, HDL, LDL e trigliceridi rispetto a quelli che ricevevano TDF. Risultati simili sono stati ottenuti

in studi in cui TDF e TAF sono stati combinati con emtricitabina / darunavir / cobicistat (FTC / DRV / COBI), sia in soggetti naive al trattamento che in soggetti con esperienza di trattamento che sono passati da una combinazione contenente TDF ad una contenente TAF. Ciò nonostante, i cambiamenti medi assoluti osservati sono stati considerati relativamente piccoli e la rilevanza clinica dei cambiamenti osservati non era chiara, in particolare perché gli studi non hanno riportato la percentuale di individui che hanno manifestato cambiamenti clinicamente rilevanti nei lipidi. Inoltre, mancano dati dalla real life al di fuori del contesto di studi randomizzati controllati sull'impatto del TAF sui lipidi.

## 4.2. OBIETTIVI DELLO STUDIO

L'obiettivo di questo studio è quello di evidenziare, attraverso dati dalla real life, eventuali modifiche, in termini migliorativi o peggiorativi, del profilo metabolico di pazienti HIV-positivi, con viremia controllata e buone condizioni generali, che hanno effettuato uno switch diretto da un regime terapeutico basato su Tenofovir disoproxil fumarato (TDF) a nuova terapia con Tenofovir alafenamide fumarato (TAF), in considerazione dei noti effetti di quest ultimo, riportati in letteratura, sul metabolismo lipidico.

## 4.3. METODI

Per questo studio sperimentale retrospettivo, conclusosi a settembre 2020, sono stati scelti 200 pazienti, seguiti ambulatorialmente presso la Clinica di Malattie Infettive dell'Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti, per i quali l'unico criterio di inclusività è stato aver effettutato uno switch diretto tra terapia con TDF a nuova terapia con TAF.

I 200 pazienti sono suddivisibili in 3 gruppi in base alla tipologia di switch effettuata (grafico 1): il gruppo più numeroso è quello composto da pazienti che sono passati da Truvada a Descovy ed è formato da 122 soggetti (61%), seguono i 54 pazienti (27%) che sono passati da Eviplera a Odefsey e, per finire, i 24 pazienti (12%) passati da Stribild a Genvoya.

I pazienti presi in considerazione sono 135 di sesso maschile (67,5%) e 65 di sesso femminile (32,5%) con età media allo switch di 49 anni (il più giovane a 28 anni ed il più anziano ad 84 anni). Tutti hanno effettuato lo switch tra maggio 2017 e luglio 2018.

**Distribuzione di genere in base alla tipologia di switch** (200 pz)

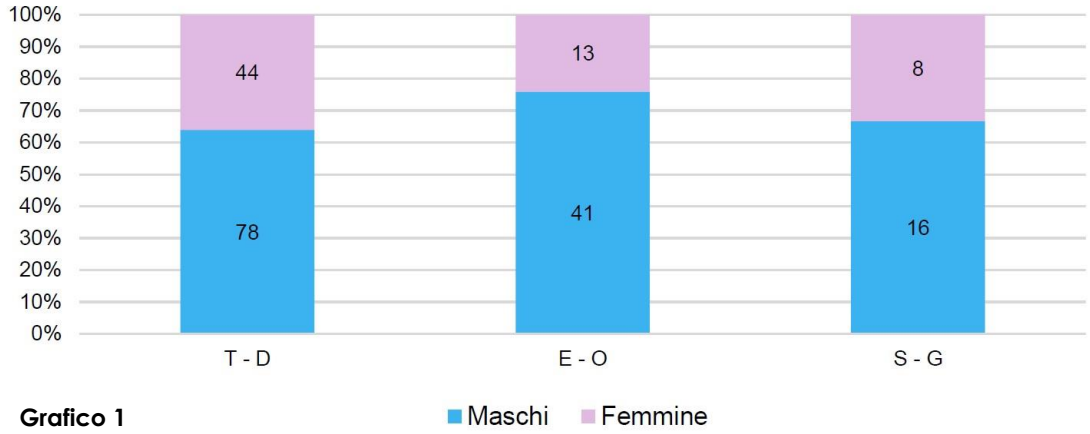
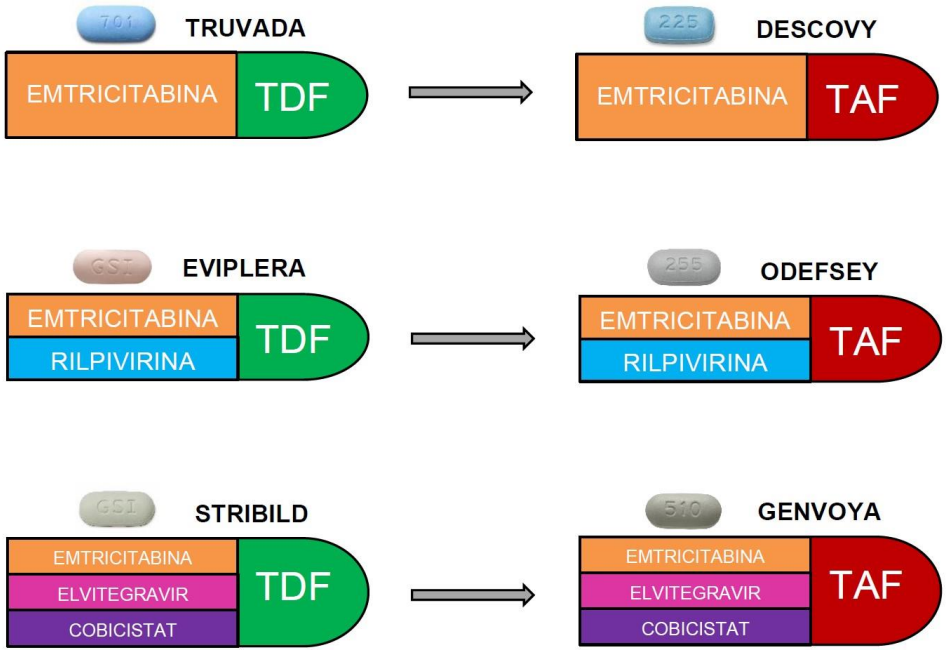



**Grafico 1**

Nell'immagine sottostante sono rappresentate le varie associazioni farmcologiche dove è presente a sinistra, in verde il TDF e a destra, in rosso, il nuovo TAF.




Queste sono:

- Truvada e Descovy con Emtricitabina, un potente inibitore nucleosidico della transcrittasi inversa (NRTI) + TDF/TAF;
- Eviplera ed Odefsey con Emtricitabina, Rilpivirina, un inibitore non nucleosidico della transcrittasi inversa (NNRTI) + TDF/TAF;
- Stribild e Genvoya con Emtricitabina, Elvitegravir, un inibitore delle integrasi e Cobicistat, inibitore dell'enzima CYP3A (prolunga l'effetto degli altri principi attivi) + TDF/TAF.

Pur avendo individuato questi 3 "diversi" sottoinsiemi, ho comunque portato avanti lo studio considerando un unico grande gruppo di 200 pazienti, visto che l'obiettivo della tesi è proprio confrontare il vecchio regime TDF-associato con quello nuovo TAF-associato e quindi sarebbe stato irrilevante suddividerli in tipologia di switch.

Sono stati effettuati 4 controlli clinico-laboratoristici, dei quali il primo nel momento immediatamente precedente lo switch (Pre), il secondo immediatamente dopo (Post), il terzo a distanza di 6 mesi (T6), mentre il quarto a distanza di un anno (T12).
I parametri ematochimici che sono stati presi in considerazione durante i controlli laboratoristici sono:

- Il profilo lipidico attraverso valutazione di Colesterolo Totale, Colesterolo HDL, Colesterolo LDL, Trigliceridi e rapporto Colesterolo Totale/HDL;
- La funzionalità renale mediante determinazione della Creatininemia e dell'Azotemia;
- Il metabolismo osseo analizzando la Vitamina D e la Fosfatasi Alcalina;
- La funzionalità epatica mediante valutazione delle transaminasi e della Bilirubinemia.

Al momento dello Switch i pazienti erano aderenti alla terapia e l'infezione risultava ben controllata dalla stessa, testimoniato da viremia non rilevabile e buoni valori di linfociti CD4+.

Per quanto riguarda le informazioni su eventuali trattamenti ipolipidemizzanti in atto al tempo dei controlli non ho dati certi e questo mi ha indotto a non inserire e considerare questa variabile.

## 4.4. I RISULTATI

Dei 200 pazienti presi in considerazione nessuno è andato incontro a fallimento virologico e i valori della funzionalità epatica sono rimasti stabili, pertanto, mi sono concentrato sull'analisi del profilo lipidico, della funzionalità renale e del metabolismo osseo.

L'analisi statistica dei risultati ottenuti è stata effettuata mediante il test t di Student per dati appaiati e ciascuno dei 200 pazienti è stato valutato come controllo di se stesso al termine del periodo di osservazione.

Spiego brevemente lo schema di grafici ricorrente per i vari parametri (a partire dal grafico sulla colesterolemia totale e a seguire).

A sinistra abbiamo le variazioni assolute mentre a destra le variazioni percentuali, tra pre-post, pre-6 mesi e pre-12 mesi. Tutto, quindi, è sempre confrontato con il riferimento del pre switch, ovvero regime TDF (linee nere, continue e tratteggiate) e le varie linee colorate stanno ad indicare, come da legenda, i vari controlli nel tempo nel corso della terapia TAF. Sull'asse

delle ascisse troviamo distribuiti in ordine crescente di età i 200 pazienti suddivisi in base al sesso (blu e rosa) e tutti i valori all'interno delle bande colorate sono fisiologici o al massimo borderline, mentre tutto il resto al di fuori è da considerare anormale e patologico. A destra notiamo che: se il punto colorato cade sulla linea nera tratteggiata (o nei pressi) significa che non c'è stata, se non di poco, una variazione rispetto al valore pre switch; al contrario, più il punto si trova lontano e sopra la linea nera ad esempio, maggiore è stata la variazione rispetto al valore pre switch (forte incremento).

$$r = \frac{\sum_i (x_i - \bar{x})\,(y_i - \bar{y})}{\sqrt{\sum_i (x_i - \bar{x})^2 \sum_i (y_i - \bar{y})^2}}$$

Il fatto che pur avendo distribuito i pazienti in ordine crescente di età il grafico non mostri un particolare andamento ma rimanga sostanzialmente disordinato alla vista o, per usare un termine statistico, random, dimostra come questa variazione non sia per niente correlata all'età. Un'ulteriore prova sta nelle tabelle 1 e 2 dove tutti i coefficienti r di correlazione di Pearson (formula), le caselle colorate sulla destra, sono molto vicini allo 0, dimostrazione del fatto che l'età, appunto, non incide quasi per niente.

| Indici di correlazione di Pearson tra età e tipo di switch | | | T - D | E - O | S - G |
|---|---|---|---|---|---|
| Funzionalità renale | **Creatininemia** | Pre - Post | -0,09 | 0,09 | -0,15 |
| | | Pre - 6 mesi | -0,11 | 0,14 | -0,27 |
| | | Pre - 12 mesi | 0,03 | 0,21 | -0,11 |
| | **Azotemia** | Pre - Post | 0,01 | 0,03 | -0,11 |
| | | Pre - 6 mesi | -0,02 | 0,15 | -0,17 |
| | | Pre - 12 mesi | -0,07 | 0,07 | 0,13 |
| Metabolismo osseo | **Vitamina D** | Pre - Post | 0,02 | -0,06 | 0,08 |
| | | Pre - 6 mesi | -0,13 | 0,19 | 0,26 |
| | | Pre - 12 mesi | -0,06 | 0,11 | 0,28 |
| | **Fosfatasi ossea** | Pre - Post | -0,06 | 0,26 | 0,04 |
| | | Pre - 6 mesi | -0,04 | 0,32 | -0,08 |
| | | Pre - 12 mesi | 0,03 | 0,06 | -0,03 |
| Profilo lipidico | **Colester. totale** | Pre - Post | -0,09 | -0,02 | 0,12 |
| | | Pre - 6 mesi | 0,06 | -0,03 | -0,33 |
| | | Pre - 12 mesi | -0,05 | -0,13 | -0,42 |
| | **LDL** | Pre - Post | -0,12 | -0,15 | -0,15 |
| | | Pre - 6 mesi | 0,09 | -0,07 | -0,28 |
| | | Pre - 12 mesi | 0,03 | -0,14 | -0,51 |
| | **HDL** | Pre - Post | -0,14 | 0,11 | 0,14 |
| | | Pre - 6 mesi | -0,18 | 0,12 | 0,02 |
| | | Pre - 12 mesi | -0,13 | 0,14 | 0,21 |
| | **Trigliceridi** | Pre - Post | -0,09 | -0,11 | 0,15 |
| | | Pre - 6 mesi | 0,11 | -0,11 | -0,19 |
| | | Pre - 12 mesi | 0,04 | -0,14 | -0,18 |

**Tabella 1**

| Indici di correlazione di Pearson tra età e sesso | | | M | F |
|---|---|---|---|---|
| Funzionalità renale | **Creatininemia** | Pre - Post | -0,05 | -0,11 |
| | | Pre - 6 mesi | -0,11 | -0,02 |
| | | Pre - 12 mesi | 0,03 | 0,09 |
| | **Azotemia** | Pre - Post | 0,01 | 0,05 |
| | | Pre - 6 mesi | -0,06 | 0,21 |
| | | Pre - 12 mesi | -0,13 | 0,25 |
| Metabolismo osseo | **Vitamina D** | Pre - Post | -0,03 | -0,01 |
| | | Pre - 6 mesi | -0,01 | -0,01 |
| | | Pre - 12 mesi | -0,04 | 0,12 |
| | **Fosfatasi ossea** | Pre - Post | 0,02 | 0,11 |
| | | Pre - 6 mesi | -0,01 | 0,12 |
| | | Pre - 12 mesi | -0,01 | 0,14 |
| Profilo lipidico | **Colester. totale** | Pre - Post | 0,03 | -0,21 |
| | | Pre - 6 mesi | 0,01 | -0,08 |
| | | Pre - 12 mesi | 0,15 | -0,13 |
| | **LDL** | Pre - Post | -0,13 | -0,21 |
| | | Pre - 6 mesi | -0,02 | 0,01 |
| | | Pre - 12 mesi | -0,12 | -0,05 |
| | **HDL** | Pre - Post | -0,04 | -0,03 |
| | | Pre - 6 mesi | 0,01 | -0,21 |
| | | Pre - 12 mesi | -0,06 | 0,02 |
| | **Trigliceridi** | Pre - Post | -0,12 | 0,03 |
| | | Pre - 6 mesi | -0,01 | 0,03 |
| | | Pre - 12 mesi | 0,11 | -0,24 |

**Tabella 2**

## 4.4.1 PROFILO LIPIDICO

**Grafico 2 - Variazioni percentuali rispetto alla terapia TDF**

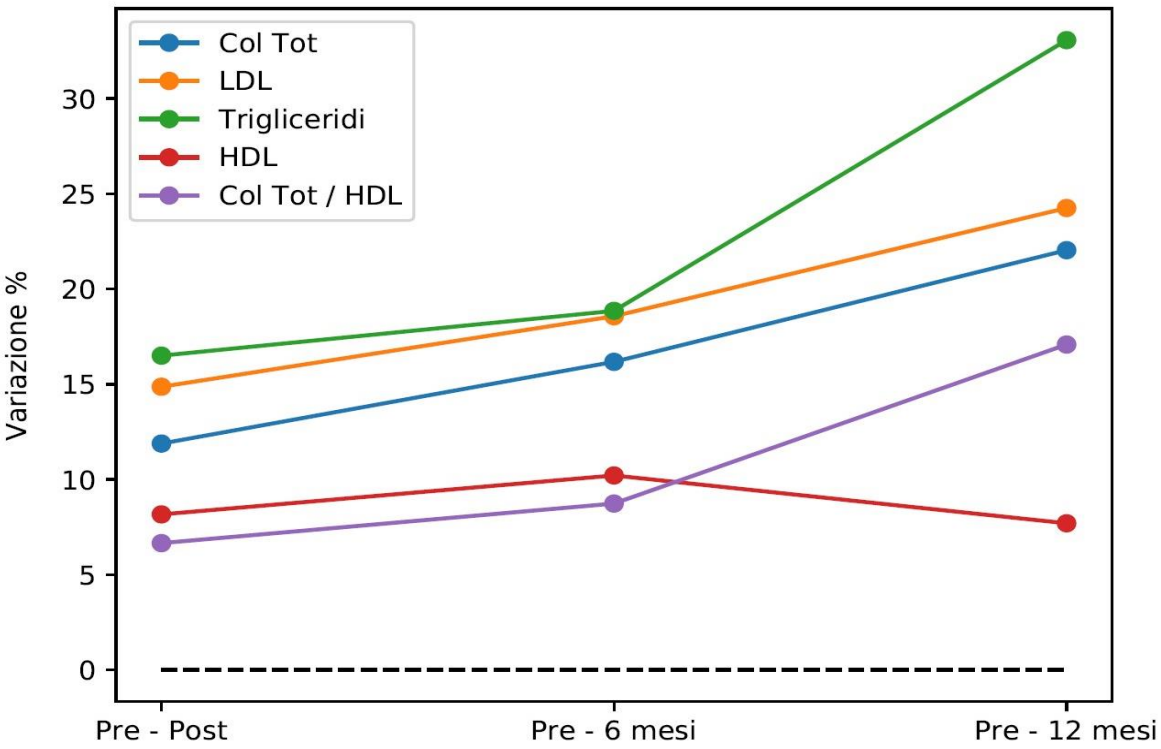
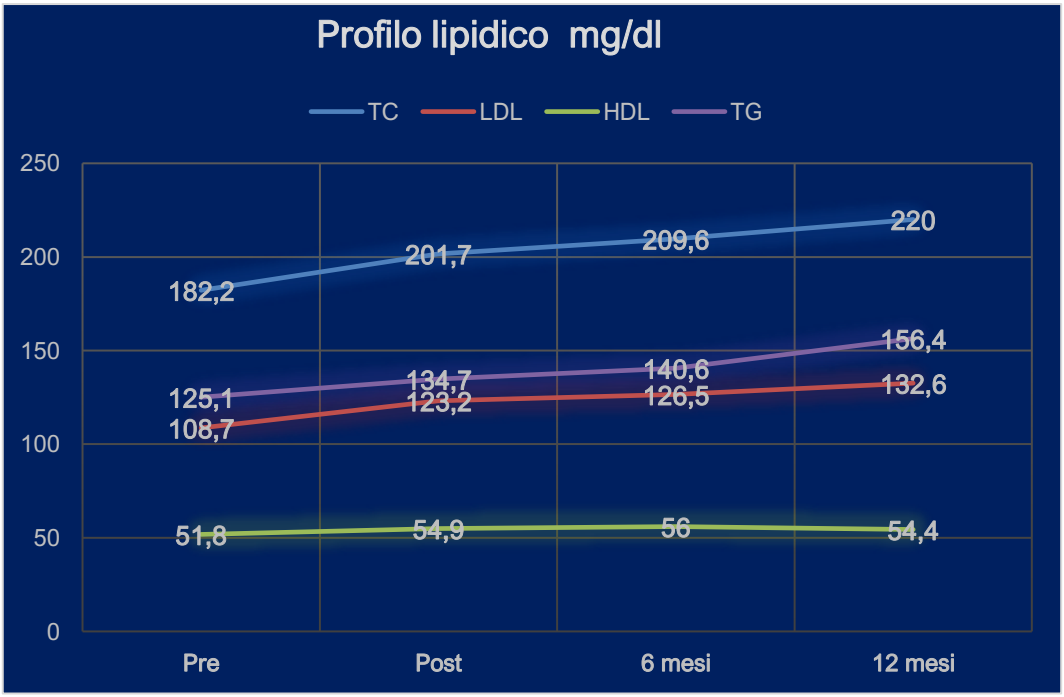
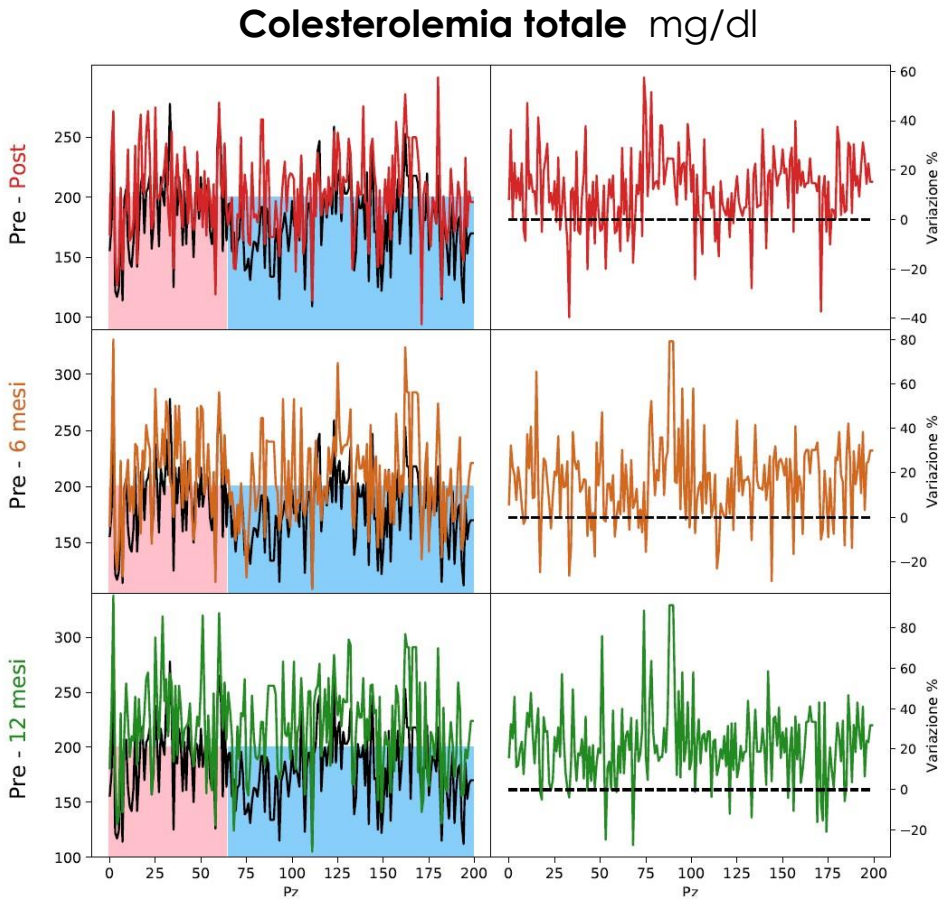



**Grafico 2 – Valori medi assoluti profilo lipidico**



COLESTEROLO TOTALE

Analizzando la variazione dei valori del colesterolo totale in tutti i 200 pazienti, si evince che c'è un forte incremento di questo parametro, che passa mediamente da 182,1 mg/dl pre-switch fino ad arrivare a 220 mg/dl a 12 mesi dal cambio terapia con TAF con un trend fortemente crescente e costante. L'aumento è statisticamente significativo (p=0,001).

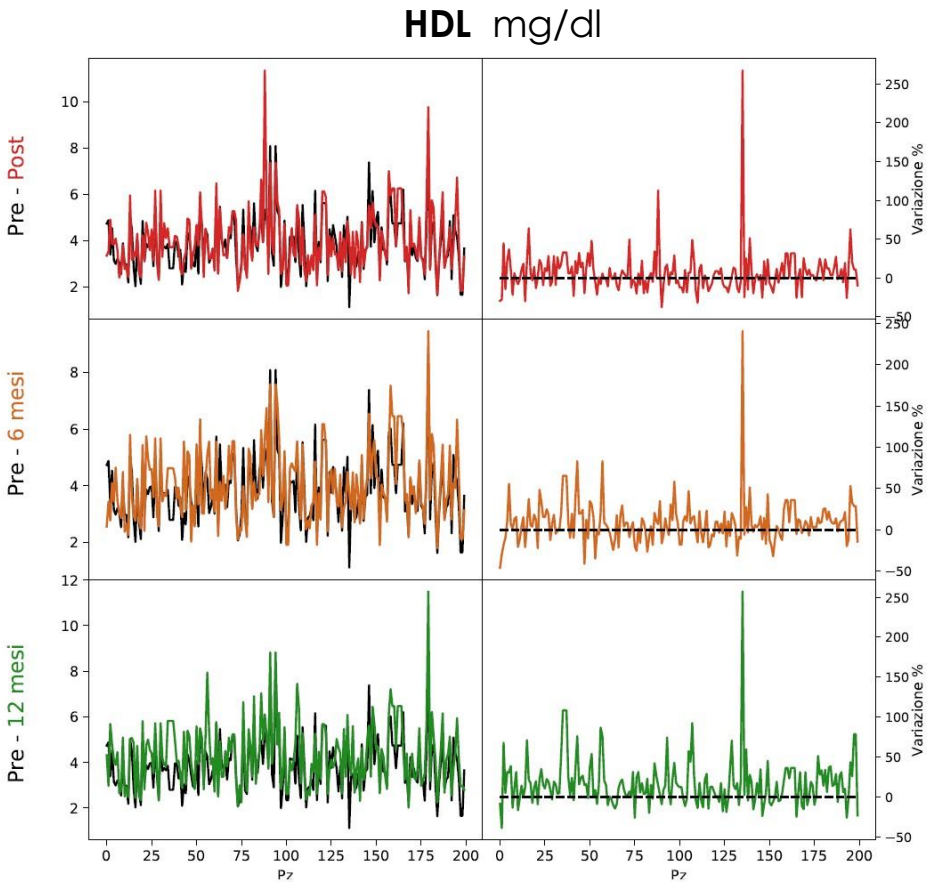



Notiamo come nei grafici a destra la parte colorata (rossa, arancione e verde) sia quasi tutta sopra la linea nera tratteggiata, indicando che la

stragrande maggioranza dei pazienti ha avuto, nel corso di 12 mesi sotto regime TAF associato, un forte incremento della colesterolemia totale.

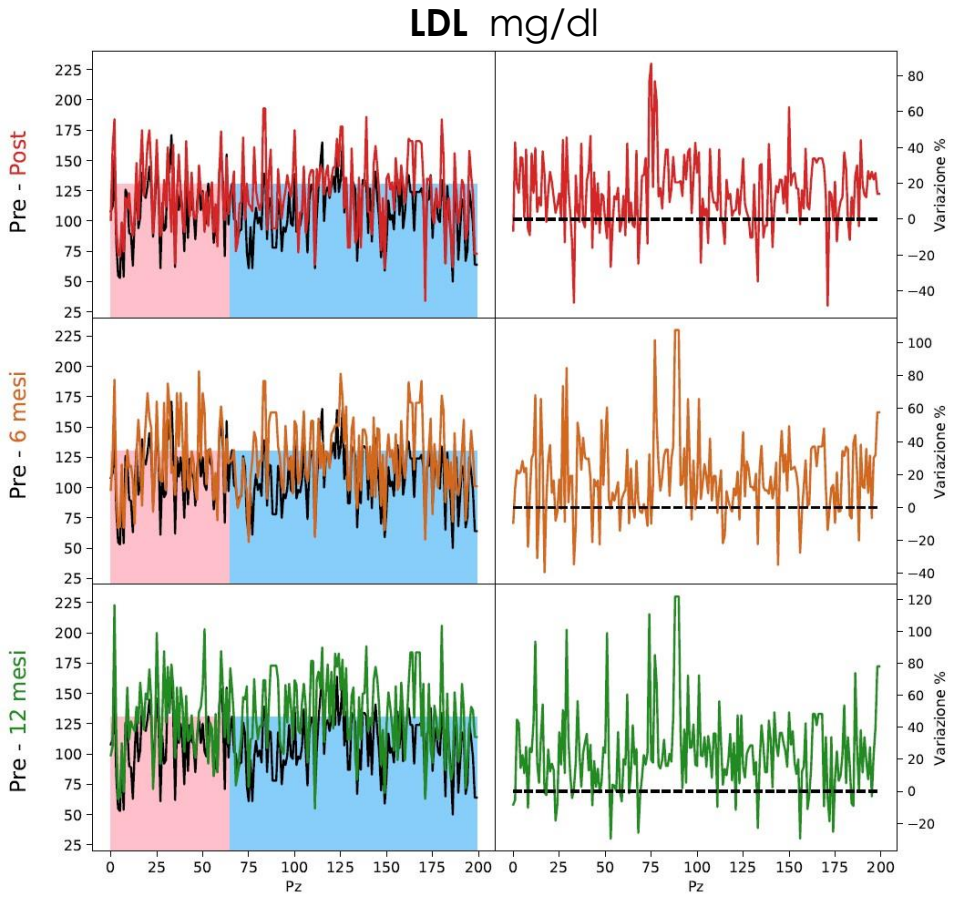
COLESTEROLO HDL

All'analisi del valore medio del colesterolo HDL si osserva che questo aumenti del 7-10% ma con un trend non costante visto che c'è un decremento a 12 mesi (comunque variazione % positiva rispetto al valore pre switch). La variazione tra i valori Pre e 12 mesi è statisticamente significativa (p=0,001).



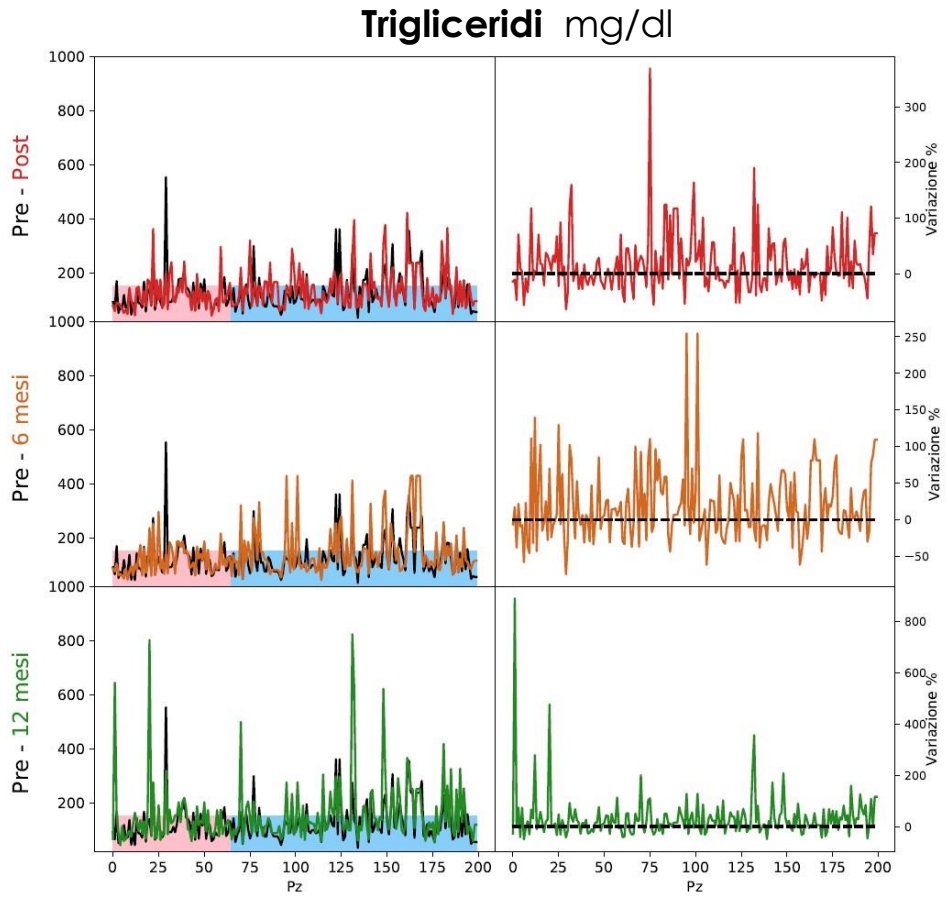
COLESTEROLO LDL

Anche analizzando l'andamento del valore del colesterolo LDL, nella totalità dei pazienti si conferma il costante incremento finora osservato anche nei precedenti valori analizzati. Le medie del colesterolo LDL sono: 108,7 mg/dl nel pre switch, 123,2 mg/dl subito dopo lo switch, 126,5 mg/dl a 6 mesi e per finire, l'impennata a 132,6 mg/dl a 12 mesi dall'inizio del regime terapeutico con TAF. La variazione tra pre e 12 mesi è statisticamente significativa (p=0,001).



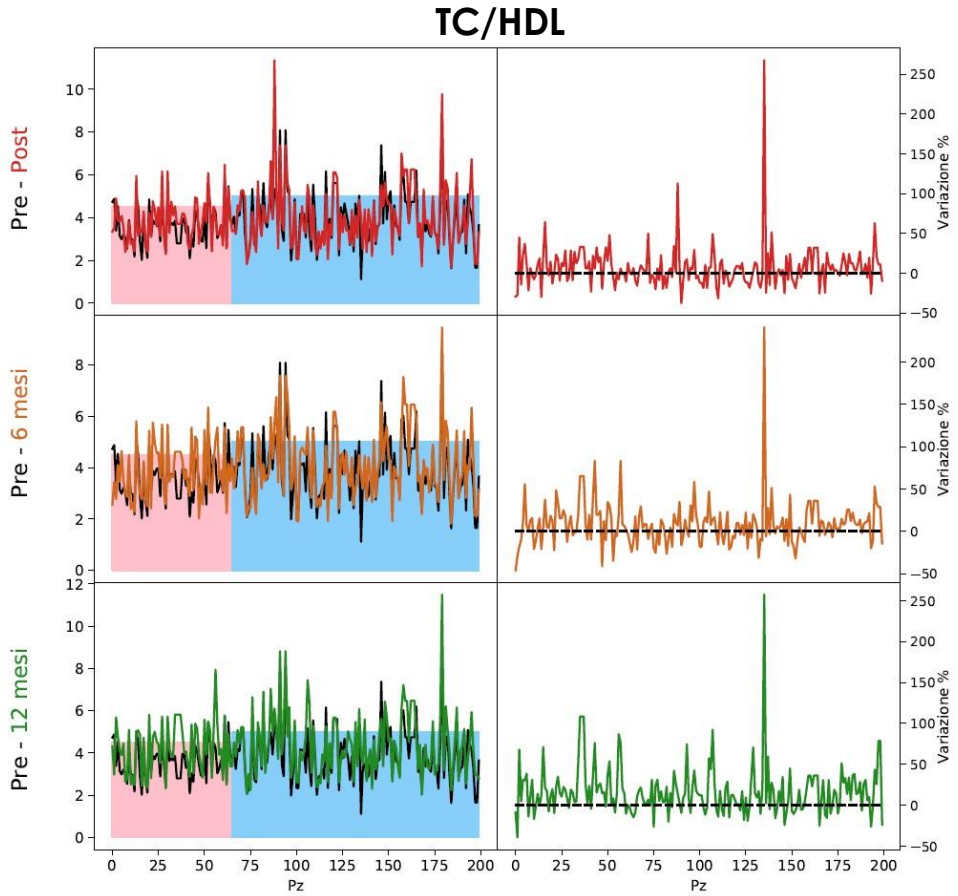
TRIGLICERIDI

L'analisi della variazione dei trigliceridi ha mostrato esiti prevedibili ed in linea con tutto il resto del profilo lipidico: incremento a trend altalenante. I pazienti con TG>150 mg/dl sono rispettivamente 50, 66, 54 e 64. La variazione tra i valori Pre e 12 mesi è statisticamente significativa (p=0,001).

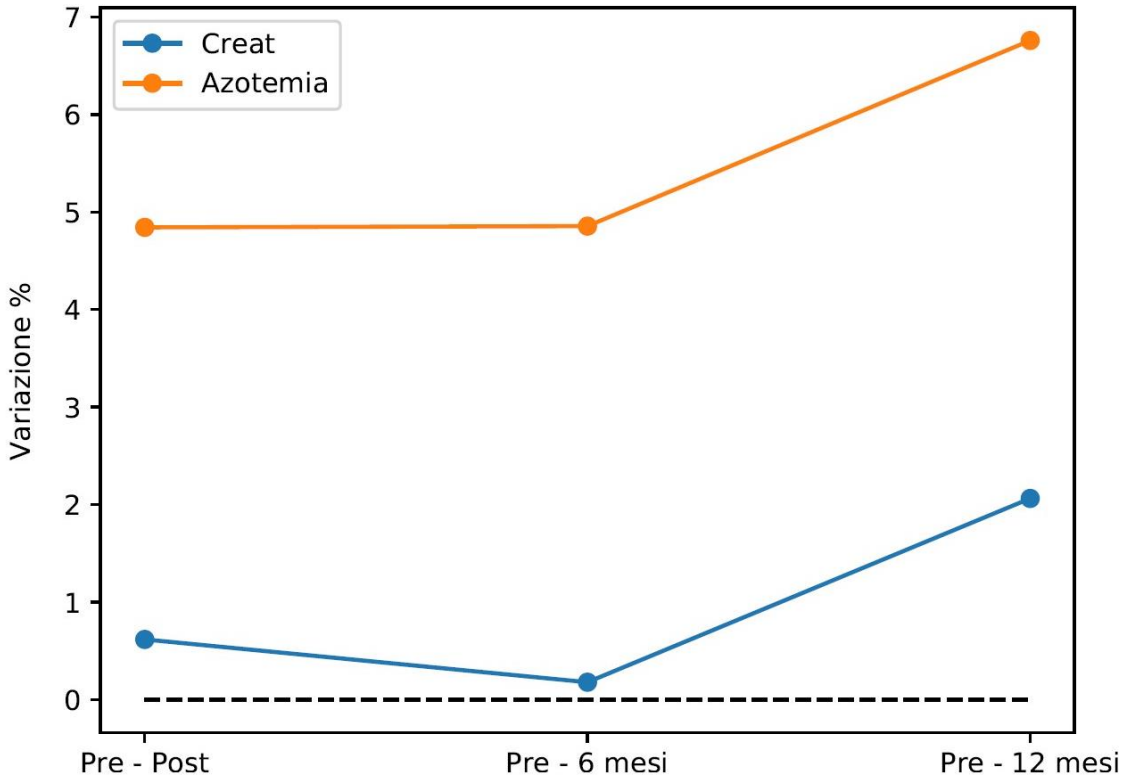


RAPPORTO TRA COLESTEROLO TOT E HDL

Questo valore è molto importante perché permette, insieme ad altri, di valutare il rischio cardiovascolare e quello che emerso è che questo rapporto aumenta con il nuovo regime terapeutico con TAF. Le medie dei valori nei 4 controlli nel tempo sono 3,8/4/4,1/4,4 ed i pazienti con rapporto TC/HDL >5 sono rispettivamente 29, 37, 48 e 61, C'è quindi un crescendo di questo valore, non molto marcato ma comunque significativo.

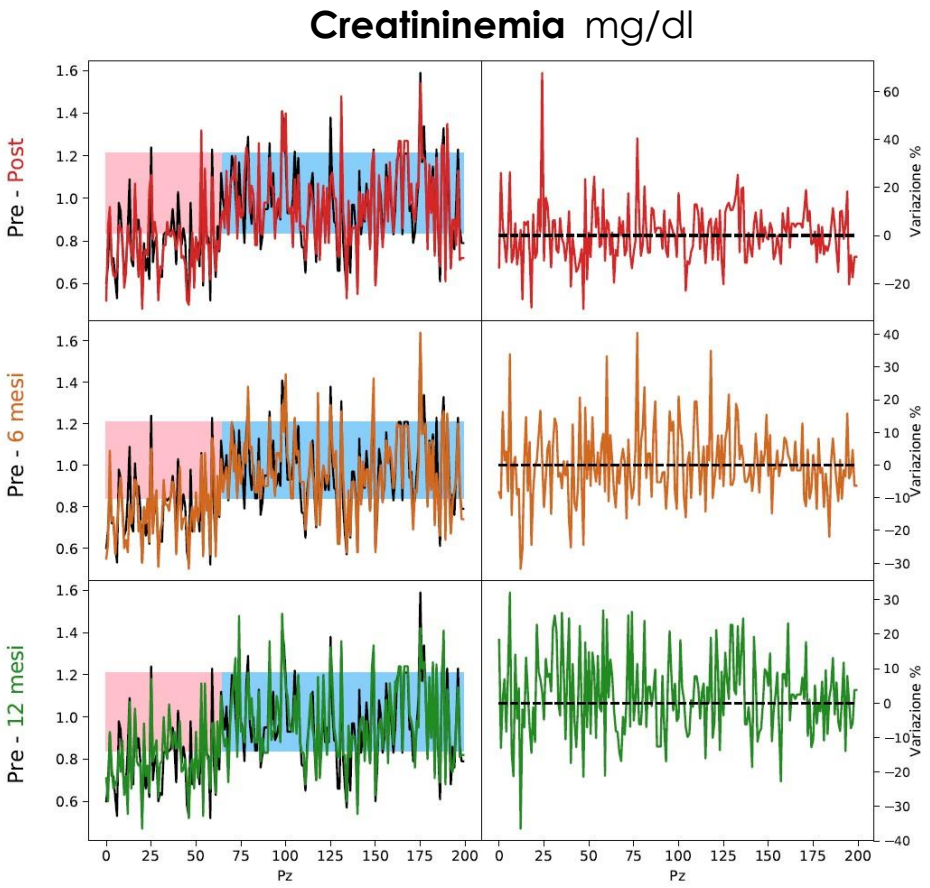


## 4.4.2 FUNZIONALITÀ RENALE



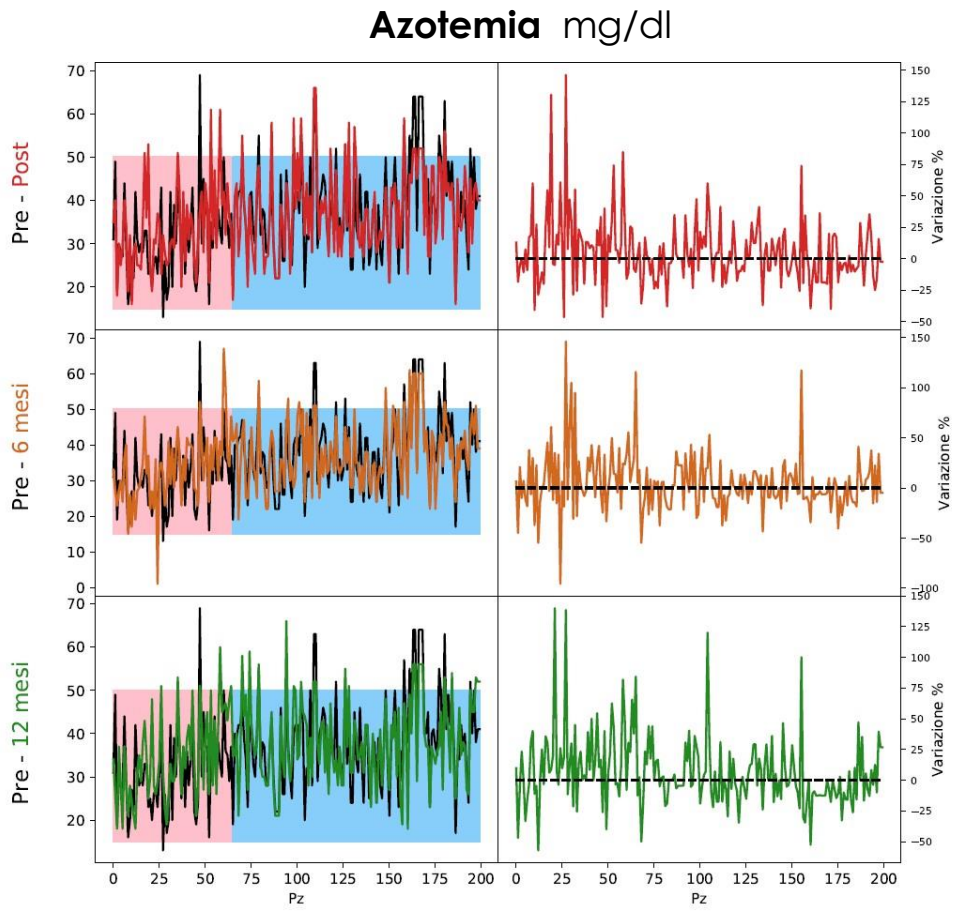
CREATININEMIA

L'analisi della creatinina ha evidenziato un lieve aumento con trend oscillante dei valori medi tra Pre e T12 ma statisticamente significativo (p=0,04). I valori medi della creatininemia durante i 4 controlli sono stati: 0,91 / 0,91 / 0,92 / 0,94 mg/dl

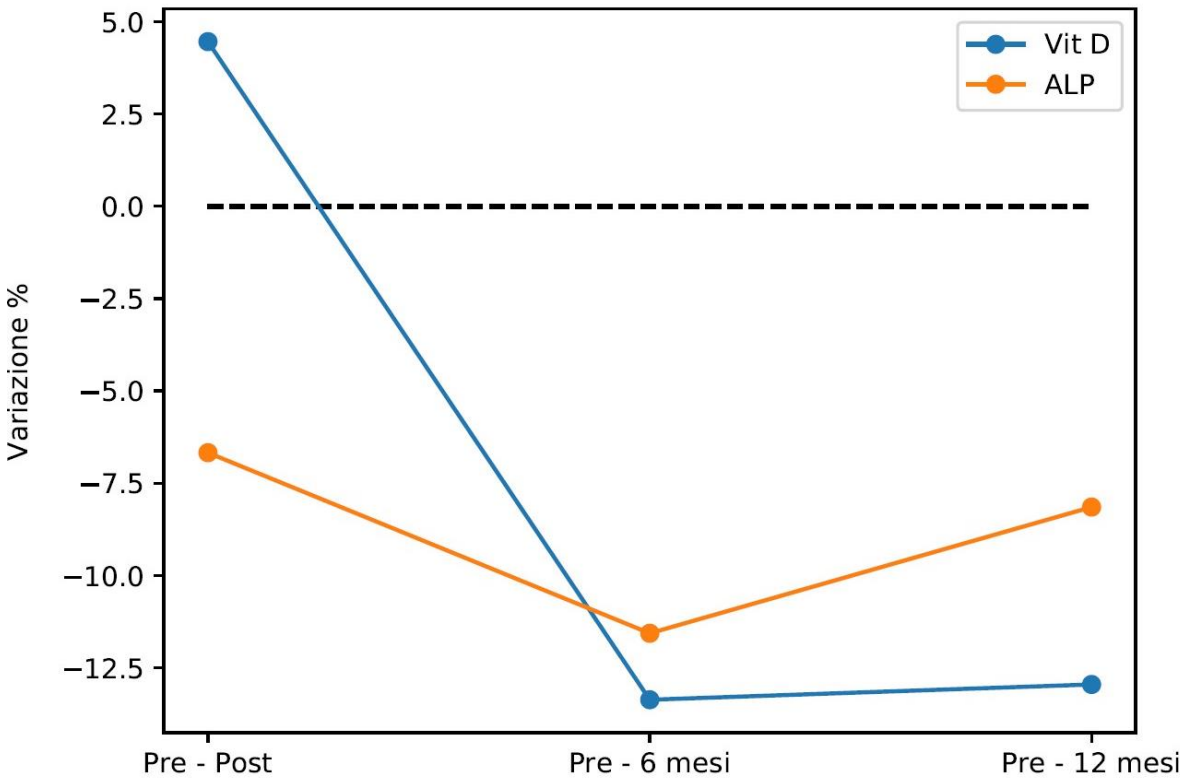


AZOTEMIA

L'analisi dell'azotemia ha evidenziato un lieve aumento con trend più o meno costante dei valori medi tra Pre e T12 ma non statisticamente significativo (p=0,07). I valori medi dell'azotemia durante i 4 controlli sono stati: 36,06 / 36,6 / 36,6 / 37 mg/dl.

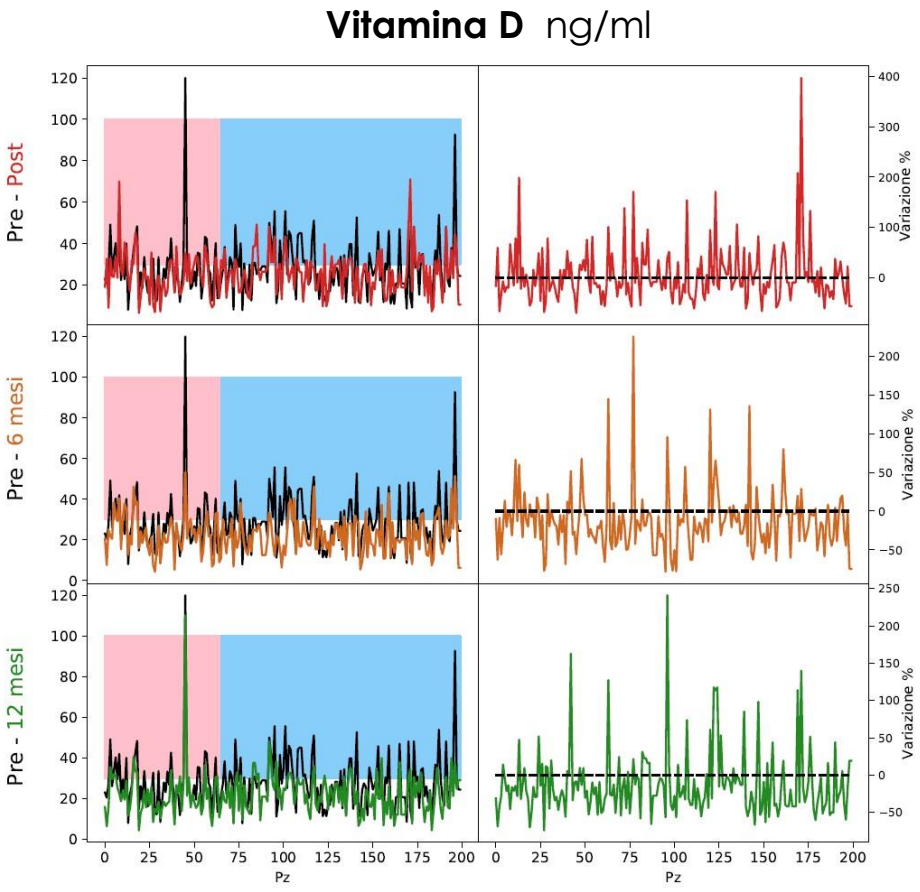


### 4.4.2 METABOLISMO OSSEO



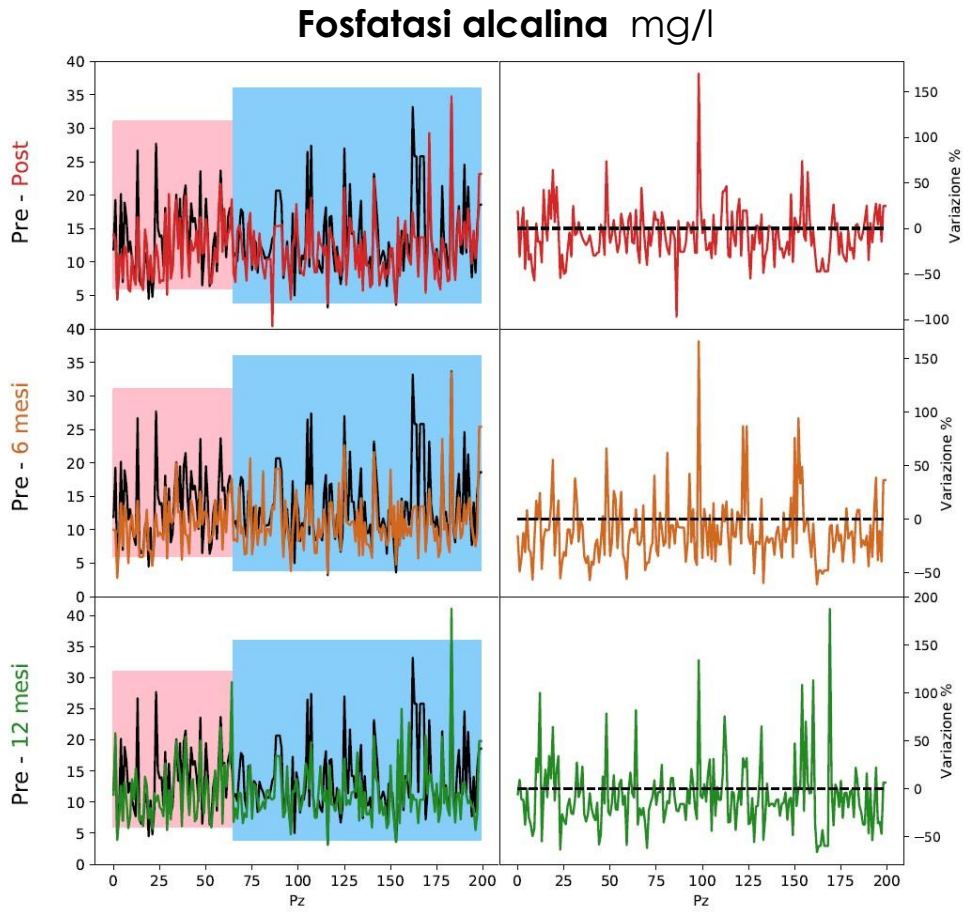
VITAMINA D

All'analisi del valore medio della vitamina D si osserva che questo diminuisca del 12,5% dopo 6 e 12 mesi (variazione % negativa rispetto al valore pre switch). La media dei valori Pre è 28 ng/ml mentre quella a 12 mesi è 22 ng/ml e questa variazione è statisticamente significativa (p=0,001).



FOSFSATASI ALCALINA

L'analisi della fosfatasi alcalina ha evidenziato una lieve diminuzione con trend oscillante dei valori medi tra Pre e T12 ma statisticamente significativo (p=0,03). I valori medi della fosfatasi alcalina durante i 4 controlli sono stati: 13,5 / 11,9 / 11,1 / 11,5 mg/l.



## 4.5. DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

La nostra è una modesta ma non indifferente casistica ed ha permesso di confermare, in parte, i dati riportati in letteratura, che sottolineano un peggioramento clinicamente rilevante e significativo dei profili lipidici per un periodo di 48 settimane dopo il passaggio da una terapia basata su TDF ad una nuova contenente TAF, a fronte di una pari efficacia antiretrovirale.

La nuova terapia con TAF ha, dunque, palesato la perdita dell'effetto statina-like del TDF. Inoltre, tra i numerosi articoli che sono riuscito a consultare, ho notato come la comunità scientifica, seppur preoccupata per questo nuovo quadro dislipidemico, trovasse un certo conforto nel non constatare un aumento dei valori del rapporto TC/HDL, valore questo, importante per calcolare il rischio cardiovascolare. Nei nostri pazienti, però, anche questo valore è aumentato in seguito allo switch terapia con TAF, sollevando preoccupazioni in merito alle potenziali conseguenze aterogene di questi cambiamenti e aggiungendo quindi un ulteriore campanello d'allarme ai soliti, comunque importanti, colesterolo totale, LDL, HDL e Trigliceridi.

I collegamenti tra l'uso di TDF e l'insufficienza renale e l'osteopenia hanno incoraggiato il passaggio a TAF, che raggiunge un'elevata esposizione intracellulare ma inferiore a livello sistemico di tenofovir attivo e, quindi, minori effetti sui reni e sulle ossa.

Su questo non possiamo esporci a gran voce poiché ci mancano dati importanti sulla funzionalità renale, quali la VGF, ma per quanto riguarda i dati a nostra disposizione, creatininemia ed azotemia, non è stato notato un netto miglioramento, anzi. La stessa cosa vale per il metabolismo osseo, teoricamente aggravato dal vecchio TDF: ora la situazione mostra un calo sia della vitamina D che della fosfatasi ossea.

Dato il profilo di sicurezza renale e ossea, le attuali linee guida di pratica clinica sulla gestione dei soggetti con infezione da HIV-1 raccomandano un regime basato su TAF come opzione di prima linea, specialmente nei pazienti a più alto rischio di compromissione renale e perdita di BMD. Tuttavia, l'aumento del rischio di peggioramento dei lipidi osservato nel nostro studio suggerirebbe che si dovrebbe prendere in considerazione l'impatto relativo dell'uso di TAF rispetto a TDF nei pazienti ad aumentato rischio di CVD, specialmente in quelli che hanno già valori lipidici anormali.

Sarebbero necessari ulteriori dati su un maggior numero di pazienti che passano da un regime non-TDF a TAF per capire in quale misura i cambiamenti osservati sono il risultato della perdita di TDF rispetto a un impatto diretto del TAF sul metabolismo del colesterolo.

In ultimo, il fatto che il TDF sia, ormai da qualche anno, presente anche in formulazione generica e quindi molto meno costoso del nuovo TAF, ancora sotto brevetto della casa farmaceutica, pone dubbi anche sotto il punto di vista di risparmio economico.

Continuando ad utilizzare il nuovo TAF come alternativa al TDF andremmo incontro, oltre che a costi molto più alti, ad un quasi certo peggioramento del profilo lipidico e ad un relativo aumento del rischio cardiovascolare: tutto ciò avrebbe un enorme impatto socio-economico.

Per concludere, la nostra tesi vuole, quindi, solo spezzare una lancia a favore del vecchio e forse più tollerabile trattamento, ma è di certo ancora lontana dal risolvere questa complicata dicotomia.

## BIBLIOGRAFIA


- Aggiornamento delle nuove diagnosi di infezione da HIV e dei casi di AIDS in Italia al 31 Dicembre 2015, Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità, Volume 29 – Numero 9, Supplemento 1 – 2016.
- Altfeld et al. DCs and NK cells: critical effectors in the immune response to HIV-1. Nat rev immunol 2011;11:176-86.
- Andreoni M et al., Le moderne strategie di trattamento a lungo termine per la protezione del paziente HIV+, 9 congresso nazionale SIMIT, Anno 11 Numero 4/2010.
- Ax A. et al. Cyclic sulfamide HIV-1 protease inhibitors, with sidechains spanning from P2/P2' to P1/P1'. Bioorganic & Medicinal Chemistry, 13 (2005), 755-764.
- Adesokan et al. Prediction of HIV-I integrase/viral DNA interactions in the catalytic domain by fast molecular dicking. J. Med Chem, 2004, 4, 821-828.
- Bang LM. e LJ. Scott, Emtricitabine: an antiretroviral agent for HIV infection. in Drugs, vol. 63, n° 22, 2003, pp. 2413-24; discussion 2425-6.
- Barre- Sinoussi et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). Science 1983;20:868-71.
- Barreca ML et al. Binding mode prediction of strand transfer HIV-integrase inhibitors using Tn5 transposase as a plausable surrogate model for HIV-I integrase. J.Med Chem, 2006, 13, 3994-3997.

- Bray, B. L., Large-scale manufacture of peptide therapeutics by chemical synthesis. Nat. Rev. Drug Discovery 2003, 2, 587-593.
- Calza L. Cardiovascular risk management in HIV-infected patients. Journal of HIV and ageing 2017.
- Chebat E. AIDS e metabolism glucidico. G It Diabetol Metab 2015; 35:69-72
- Chinen J e Shearer WT. Molecular virology and immunology of HIV infection. J Allergy Clin Immunol 2002; 110:189-98.
- Clapham PR e McKnight A. Cell surface receptors, virus entry and tropism of primate lentiviruses.2002.
- Clotet B. et al. Efficacy and safety of darunavir-ritonavir at week 48 in treatment-experienced patients with HIV-1 infection in POWER 1 and 2: a pooled subgroup analysis of data from two randomised trials. in Lancet, vol. 369, n° 9568, Apr 2007, pp. 1169-78.
- Coutsoudis A et al. Late postnatal transmission of HIV-1 in breast-fed children: an individual patient data meta-analysis. J Infect Dis 2004;189:2154–66.
- Das K et al. (2004). "Roles of conformational and positional adaptability in structure-based design of TMC125-R165335 (etravirine) and related non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors that are highly potent and effective against wild-type and drug-resistant HIV-1 variants". J. Med. Chem. 47 (10): 2550–60.
- Dillon et al. Plasmacytoid and myeloid dendritic cells with a partial activation phenotype accumulate in lymphoid tissue during asymptomatic chronic HIV-1 infection. J Acquir Immune Defic Syndr 2008;48:1-12.2008.

- Domingo et al. Virus population dynamics, fitness variations and the control of viral disease: an update. Prog Drug Res 2001;57:77-115.
- Donaghy et al. Dysfunction and infection of freshly isolated blood myeloid and plasmacytoid dendritic cells in patients infected with HIV-1. Blood 2003;101:4505-11.
- Donaghy et al. Dysfunction and infection of freshly isolated blood myeloid and plasmacytoid dendritic cells in patients infected with HIV-1. Blood 2003;101:4505-11.
- Dumond J. et al., Thyroxine-derivates of lipopeptides: bifunctional dimerization inhibitors of human immunodeficiency virus-1 protease. Biochemical Pharmacology, 65 (2003), 1097-1102.
- Embretson et al., Analysis of human immunodeficiency virus- infected tissues by amplification and in situ hybridization reveals latent and permissive infections at single-cell resolution. Proc Natl Acad Sci U S A 1993;90:357-61.
- Ensoli, B. HIV AIDS Italian expert panel. Linee guida italiana sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV1. Ministero della salute 18 dicembre 2017.
- Ernst, J. T. et al. Design of a protein surface antagonist based on R-helix mimicry: inhibition of gp41 assembly and viral fusion. Angew. Chem., Int. Ed. 2002, 41, 278-281.
- Evans, David (2008-01-15). "Etravirine—Countdown to Launch". AIDSmeds.com.

- Fauci e HC Lane. The acquired immunodeficiency syndrome (AIDS), in Harrison's principles of Internal Medicine, 17/e, Mc Graw Hill, 2009; pp. 1112-1176.
- Feeney E. et al., HIV and HAART-Associated Dyslipidemia. The Open Cardiovascular Medicine Journal, 2011, *5,* 49-63
- Furlanut. Farmacologia – Principi e applicazioni (seconda edizione), Piccin, 2013; pp. 495-509.
- Gallant JE. e PA. Pham, Tenofovir disoproxil fumarate (Viread) for the treatment of HIV infection. in Expert Rev Anti Infect Ther, vol. 1, n° 3, ottobre 2003, pp. 415-22.
- Gallo R. A caccia di virus. Milano, Rizzoli, 1992.
- Gallo RC e Montagnier L. Historical essay. Prospects for the future. Science 2002;298:1730-1.
- Gatell J.et al., Switching from a ritonavir-boosted protease inhibitor to a dolutegravir-based regimen for maintenance of HIV viral suppression in patients with high cardiovascular risk. AIDS 2017.
- Ghosh AK. et al. Darunavir, a conceptually new HIV-1 protease inhibitor for the treatment of drug-resistant HIV. in Bioorg Med Chem, vol. 15, n° 24, Dic 2007, pp. 7576-80.
- Giaquinto C. et al., Nucleoside and nucleotide reverse transcriptase inhibitors in children. in Clin Drug Investig, vol. 27, n° 8, 2007, pp. 509-31.

- Gish RG. et al., Safety and antiviral activity of emtricitabine (FTC) for the treatment of chronic hepatitis B infection: a two-year study. in J Hepatol, vol. 43, n° 1, luglio 2005, pp. 60-6.
- Grim SA. e F. Romanelli, Tenofovir disoproxil fumarate. in Ann Pharmacother, vol. 37, n° 6, giugno 2003, pp. 849-59.
- Hadida et al. Cutting edge: RANTES regulates Fas ligand expression and killing by HIV-specific CD8 cytotoxic T cells. J Immunol 1999;163:1105-9.
- Hammer SM. et al., Treatment for adult HIV infection: 2006 recommendations of the International AIDS Society-USA panel. in JAMA, vol. 296, n° 7, agosto 2006, pp. 827-43.
- Heil, M. et al. Analysis of patient-derived HIV-1 isolates suggests a novel mechanism for decreased sensitivity to inhibition by enfuvirtide and T-649. Presented at the 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, MA, February 10-14, 2003; Abstract 615.
- Hengel et al. Neutralizing antibody and perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1. New York City Perinatal HIV Transmission Collaborative Study Group. AIDS Res Hum Retroviruses 1998;14:475-81.
- Hoog S.S. e Abdel-Meguid S.S. Towards understanding ligand specificity of retroviral proteases. Implications for the design of human immunodeficiency virus type 1 and 2 protease inhibitors. Journal of Molecular Structure (Theochem), 423 (1998), 59-65.
- Huang, H et al. Harrison S.C. Science. 1998, 282, 1669-1675.

- Ioannidis et al. Maternal viral load and rate of disease progression among vertically HIV-1-infected children: an international meta-analysis. AIDS 2004;18:99-108.
- Johnson AA et al. Probing HIV-1 integrase inhibitor binding sites with position-specific integrase-DNA crosslinking assays. Mol Pharmacol, 2006.
- Katlama, C. et al. Enfuvirtide TORO studies: 48 week results confirm 24 week findings. Presented at the 2nd IAS Conference on HIV and Pathogenesis, Paris, France, July 14-17, 2003.
- Ketas, T. J. et al. Entry inhibitors SCH-C, RANTES, and T-20 block HIV type 1 replication in multiple cell types. AIDS Res. Hum. Retroviruses 2003, 19, 177-186.
- Kilby, J. M. et al. Potent suppression of HIV-1 replication in humans by T-20, a peptide inhibitor of gp41-mediated virus entry. Nat. Med. 1998, 4, 1302-1307.
- Kodama et al. Impairment of in vitro generation of monocyte- derived human dendritic cells by inactivated human immunodeficiency virus-1: Involvement of type I interferon produced from plasmacytoid dendritc cells. Hum Immunol 2010;71:541-50.
- Kodama et al. In vitro antiviral activity and resistance profile of a novel HIV-I integrase inhibitor GS-9137. Conference ICAAC, 2006.
- Linee guida italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1 del 22/11/2016.
- Lu et al., Therapeutic dendritic-cell vaccine for chronic HIV-1 infection. Nat Med 2004;10:1359-65.

- Lyseng-Williamson KA. et al. Tenofovir disoproxil fumarate: a review of its use in the management of HIV infection. in Drugs, vol. 65, n° 3, 2005, pp. 413-32.
- Mao, C et al. M. Biochemical Pharmacology. 2000, 60, 1251-1265.
- Martinez E. et al., Substitution of raltegravir for ritonavir-boosted protease inhibitors in HIV-infected patients: the SPIRAL study. AIDS 2010, 24:1697–1707.
- Martinson et al., Dendritic cells from HIV-1 infected individuals are less responsive to toll-like receptor (TLR) ligands. Cell Immunol 2007;250:75-84.
- McKeage K.et al. Darunavir: a review of its use in the management of HIV infection in adults. in Drugs, vol. 69, n° 4, 2009, pp. 477-503.
- McMichael and Rowland-Jones, SL. Cellular immune responses to HIV. Nature 2001;410:980-7.
- McMichael et al. The immune response during acute HIV-1 infection: clues for vaccine development. Nat Rev Immunol 2010;10:11-23.
- Meera et al. Irreversible loss of pDCs by apoptosis during early HIV infection may be a critical determinant of immune dysfunction. Viral Immunol 2010;23:241-9
- Meylan et al. Mechanisms for the inhibition of HIV replication by interferons-alpha, -beta, and -gamma in primary human macrophages. Virology 1993;193:138-48.
- ML. Kalish, ND. Wolfe; CB. Ndongmo; J. McNicholl; KE. Robbins; M. Aidoo; PN. Fonjungo; G. Alemnji; C. Zeh; CF. Djoko; E. Mpoudi-Ngole, Central African hunters exposed to simian immunodeficiency virus, in Emerg Infect Dis, vol. 11, n° 12, dicembre 2005, pp. 1928-30.

- Mnyani et al. Preventing mother-to-child transmission of HIV. BJOG 2009;116:71-6.
- Modrzejewski, KA. e Herman, RA. Emtricitabine: a once-daily nucleoside reverse transcriptase inhibitor in Ann Pharmacother, vol. 38, n° 6, giugno 2004, pp. 1006-14
- Moir et al. B cells in HIV infection and disease. Nat Rev Immunol 2009;9:235-45.
- Montaner, J. et al. Analysis of virological response of enfuvirtide in TORO: implications for patient management. Presented at the 2nd IAS Conference on HIV and Pathogenesis, Paris, France, July 14-17, 2003.
- Moore Jim, L'enigma delle origini dell'AIDS, Le Scienze 437/Gennaio 2005, pp. 52-60.
- Nduati et al. Effect of breastfeeding and formula feeding on transmission of HIV-1: a randomized clinical trial. JAMA 2000;283:1167–74.
- NR. Faria, A. Rambaut, MA. Suchard, G. Baele, T. Bedford, MJ. Ward, AJ. Tatem, JD. Sousa, N. Arinaminpathy, J. Pepin, D. Posada, M. Peeters, OG. Pybus, P. Lemey, The early spread and epidemic ignition of HIV-1 in human populations.
- Orner, B. P. et al. Toward proteomimetics: terphenyl derivatives as structural and functional mimics of extended regions of an R-helix. J. Am. Chem. Soc. 2001, 123, 5382-5383.
- Pantaleo et al. The role of lymphoid organs in the pathogenesis of HIV infection. Semin Immunol 1993;5:157-63.

- Pham PA. e Gallant, JE. Tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of HIV infection in Expert Opin Drug Metab Toxicol, vol. 2, n° 3, giugno 2006, pp. 459-69.
- Piatak et al. Viral dynamics in primary HIV-1 infection. Lancet 1993;341:1099.
- Pommier et al., Integrase inhibitors to treat HIV/AIDS. Nat. Rev Drug Discov, 2005, 4, 236-248.
- Ren, J et al. (2002). "Structure of HIV-2 reverse transcriptase at 2.35-A resolution and the mechanism of resistance to non-nucleoside inhibitors". 14410–15.
- Rice PA e Baker TA. Comparative architecture of transposase and integrase complexes. Nat Struct boil, 2001, 4, 302-307.
- Richman DD., Antiretroviral activity of emtricitabine, a potent nucleoside reverse transcriptase inhibitor. in Antivir Ther, vol. 6, n° 2, giugno 2001, pp. 83-8.
- Rimsky, L. T. et al. Determinants of human immunodeficiency virus type 1 resistance to gp41-derived inhibitory peptides. J. Virol. 1998, 72, 986-993.
- Robbins e Cotran. Le basi patologiche delle malattie (settima edizione), Elsevier Masson, 2007; pp. 244-258.
- Saag MS., Emtricitabine, a new antiretroviral agent with activity against HIV and hepatitis B virus. in Clin Infect Dis, vol. 42, n° 1, gennaio 2006, pp. 126-31.
- Sabado et al. Evidence of dysregulation of dendritic cells in primary HIV infection. Blood 2010;116:3839-52.

- Savarino A A., Historical sketch of the discovery and development of HIV-I integrase inhibitors. Expert Opin Investig drug, 2006, 12, 1507-1522.
- Schmidt et al., HIV-infected cells are major inducers of plasmacytoid dendritic cell interferon production, maturation, and migration. Virology 2005;343:256-66.
- Sierra et al., Basics of the virology of HIV-1 and its replication J Clin Virol 2005;34:233–244.
- Stellbrink HJ, (October 2007). "Antiviral drugs in the treatment of AIDS: what is in the pipeline?". Eur. J. Med. Res. 12 (9): 483–95.
- Srinivasa S. et al., Metabolic and body composition effects of newer antiretrovirals in HIV-infected patients. European Journal of Endocrinology (2014) 170, R185–R202
- Storia dell'epidemia dell'AIDS su Epicentro, sito del Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute.
- Summa V et al., 4,5 dihydroxypyrimidine carboxamides and N-alkyl-5-hydroxypyrimidinone carboxamide are potent, selective HIV integrase inhibitors with good pharmacokinetic profiles in preclinical species. Med Chem, 2006, 23, 6646-6649.
- Tantillo C. et al., Arnold, E. J. Mol. Biol. 1994, 243, 369-387.
- Todd S. et al., HIV protease as a target for retrovirus vector-mediated gene therapy. Biochimica et Biophysica Acta,1477 (2000), 168-188.

- Tomasselli A.G e Heinrikson R.L. Targeting the HIV-protease in AIDS therapy: a current clinical perspective. Biochimica et Biophysica Acta, 1477 (2000), 189-214.
- Tsurutani N et al. Identification of critical amino acid residues in human immunodeficiency virus type 1 in required for efficient proviral DNA formation at steps prior to integration in dividing and nondividing cells. J. Virol, 2000, 74, 4795-4806.
- Vinkers H.M. et al., Inhibition and substrate recognition – a computational approach applied to HIV protease. Journal of Computer-Aided Molecular Design, 17 (2003), 567-581.
- Wagner et al., Beta-chemokines are released from HIV-1-specific cytolytic T-cell granules complexed to proteoglycans. Nature 1998;391:908-11.
- Wang LH. et al., Pharmacokinetics and safety of single oral doses of emtricitabine in human immunodeficiency virus-infected children. in Antimicrob Agents Chemother, vol. 48, n° 1, gennaio 2004, pp. 183-91,
- Wang W. e Kollman P.A., Free energy calculations on dimer stability of the HIV protease using Molecular Dynamics and a Continuum Solvent Model. J. Mol. Biol., 303 (2000), 567-582.
- Wei et al., Viral dynamics in human immunodeficiency virus type 1 infection. Nature 1995;373:117-22.
- Young, S. D. et al., A novel, highly potent nonnucleoside inhibitor of the human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase". Antimicrobial agents and chemotherapy 39 (12): 2602–5. 1995.

## RINGRAZIAMENTI

Ringrazio in primis il Prof Giacometti per avermi affidato questo lavoro di tesi e per la grande disponibilità, professionalità e flessibilità dimostratami in questi mesi.

Ringrazio, inoltre, il Prof Cirioni per la Sua fondamentale collaborazione e tutta la Clinica di Malattie Infettive dell'Ospedale di Ancona per avermi accolto fin dai tempi dell'internato. Senza questo enorme supporto non sarebbe stato possibile tutto ciò.

Dedico questo lavoro a tutta la mia famiglia ma in particolare a mio Nonno Robert, il mio Professore, il mio angelo custode.