



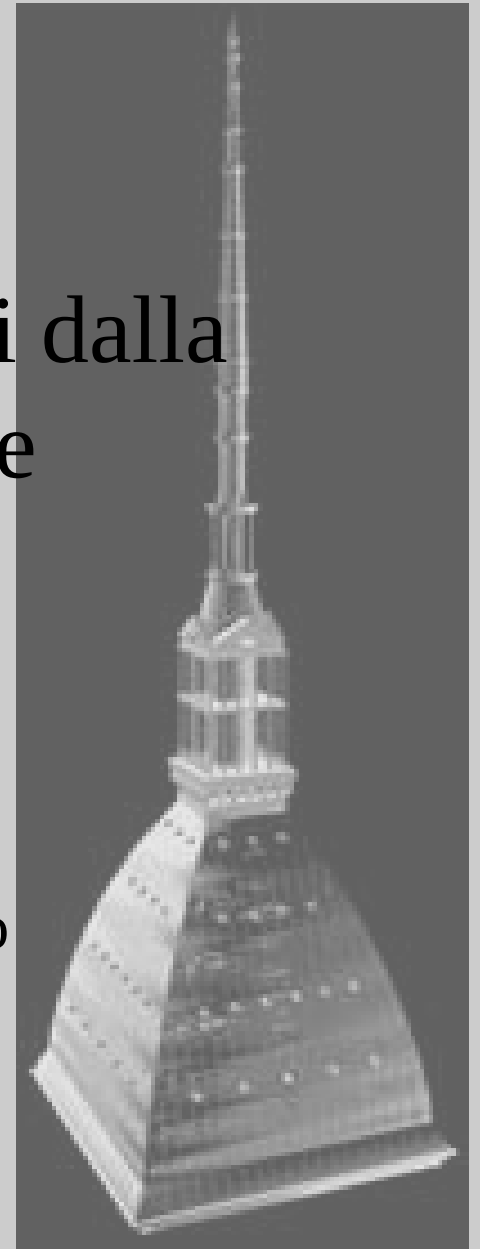
Gli Obiettivi non Raggiunti dalla Terapia Antiretrovirale

Gianni Di Perri

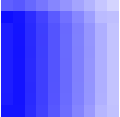
Clinica di Malattie Infettive
Università degli Studi di Torino
Ospedale Amedeo di Savoia



Ospedale Amedeo di Savoia

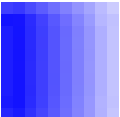


Quali sono i Principali Obiettivi non raggiunti dalla Terapia Antiretrovirale ?



La cura definitiva

.....e, in assenza di questa.....



Il modello terapeutico ottimale

Il miglior risultato oggi ottenibile con la Terapia Antiretrovirale

**L'eradicazione definitiva dell'infezione da HIV non è oggi
ottenibile**

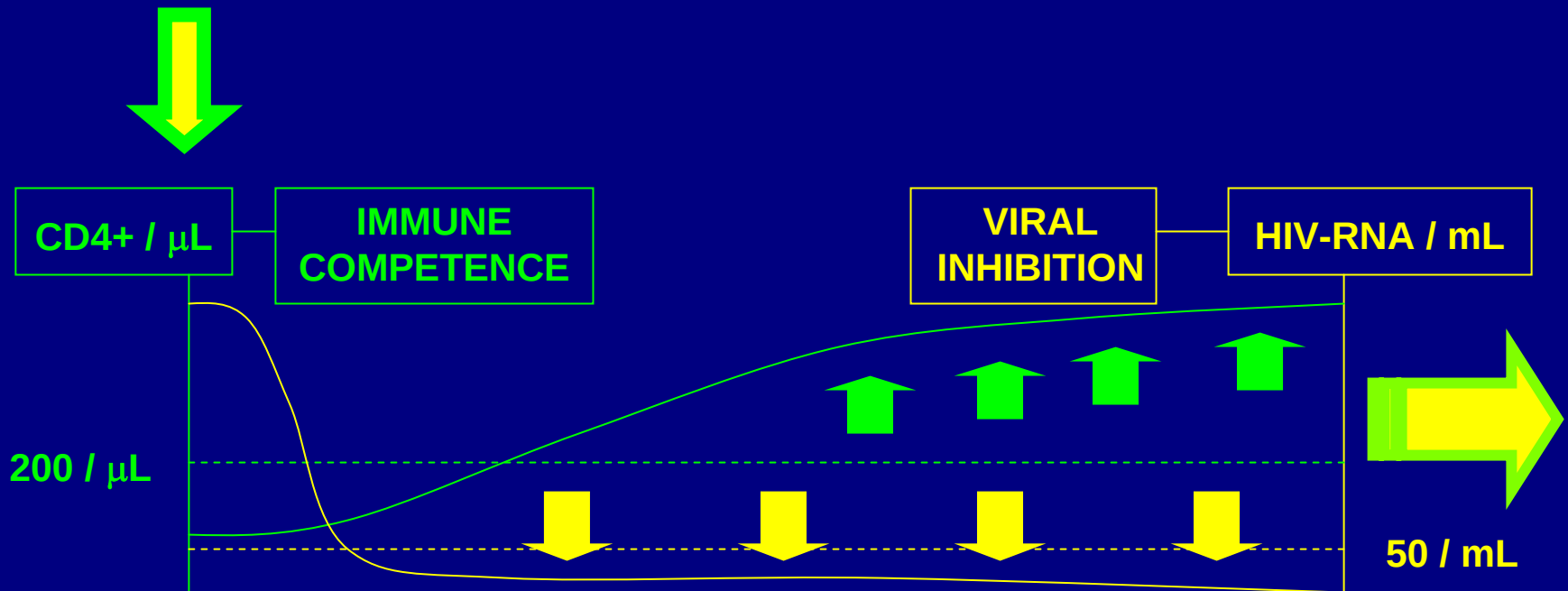
**Recupero e/o mantenimento di una funzionalità
immunitaria protettiva nei riguardi delle patologie
opportunistiche**

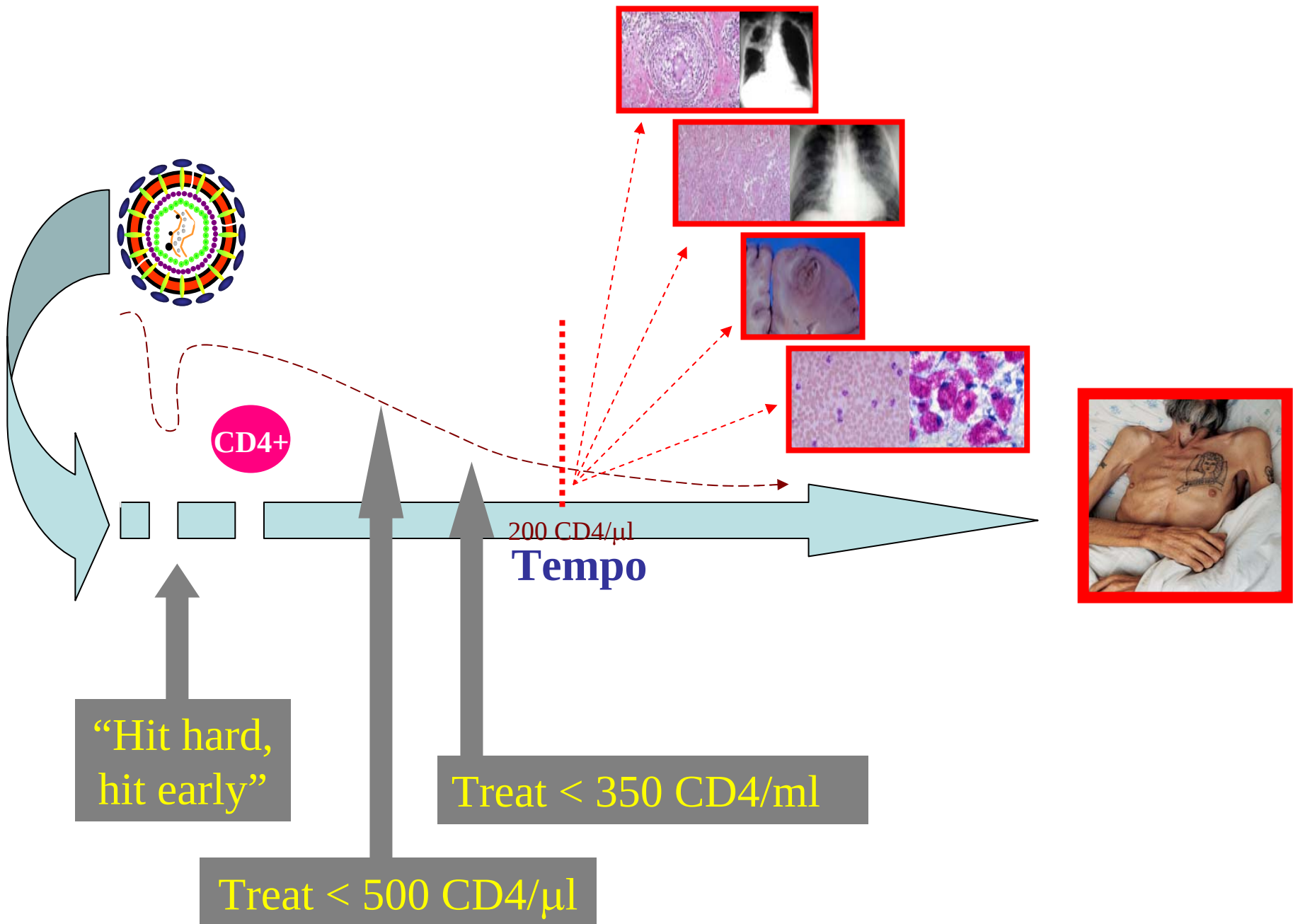
per mezzo di.....

Una terapia che inibisce la replicazione del virus HIV

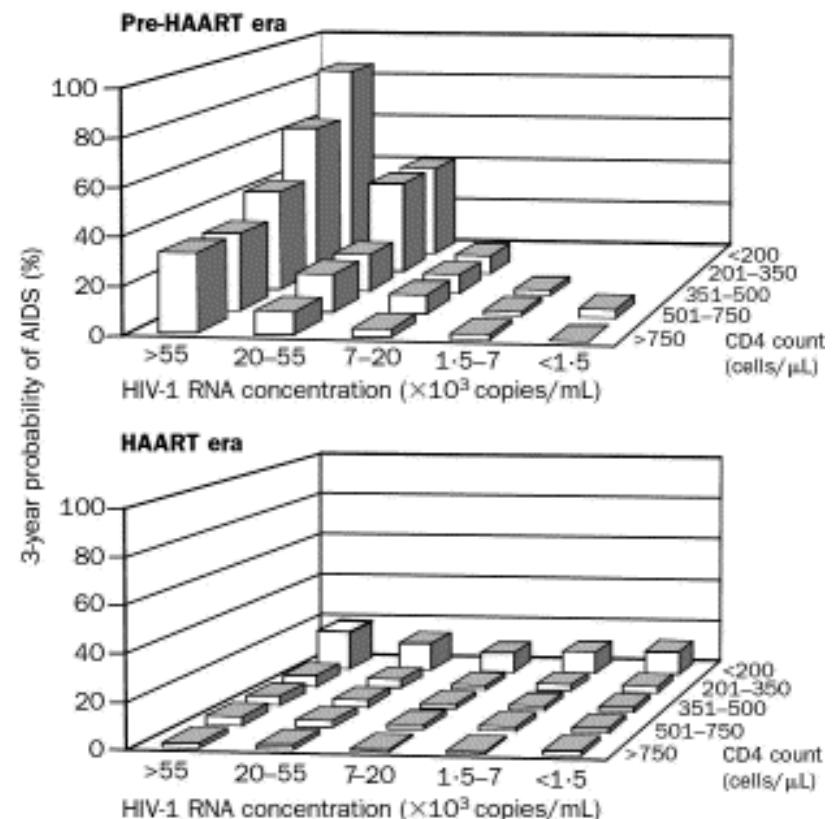
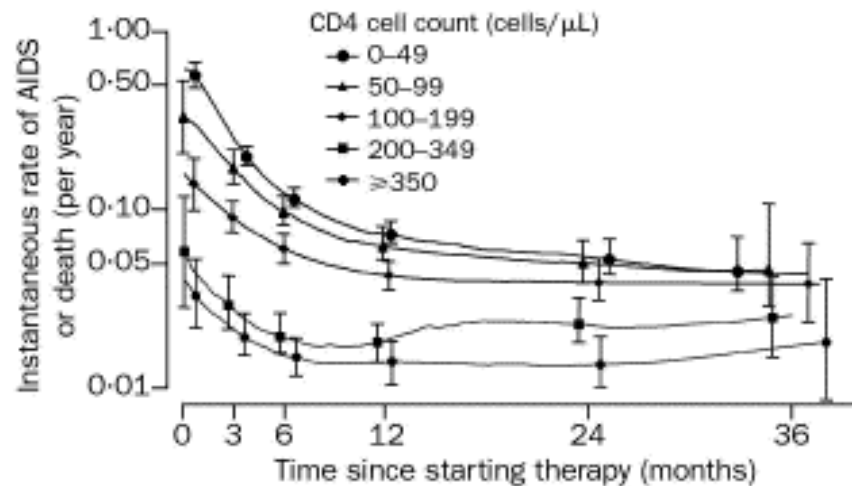
**Mantenimento nel tempo
dei risultati ottenuti**

The “long-term” perspective

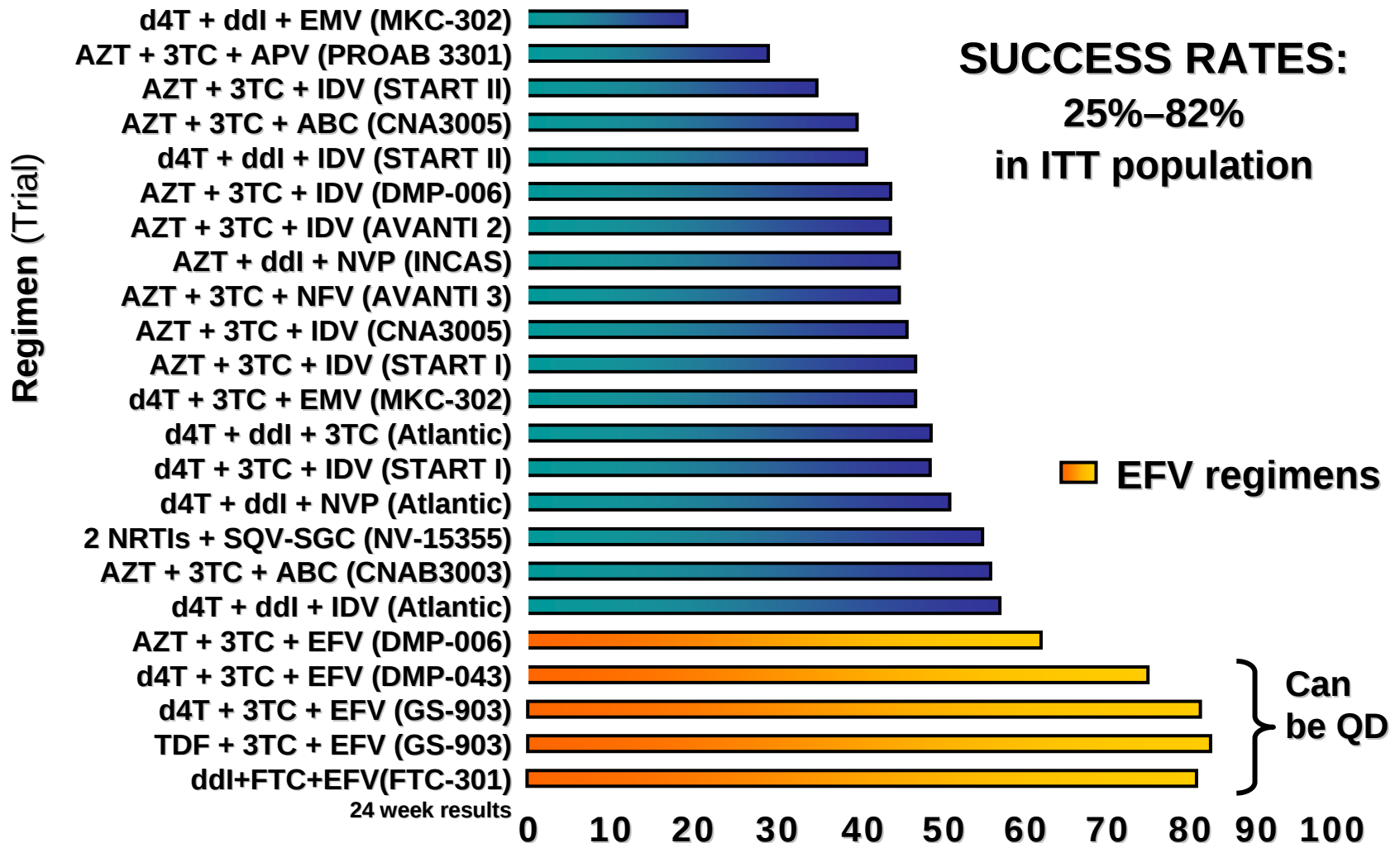




Prognosis of HIV patients starting HAART: a collaborative analyses of prospective studies. (Egger et al, *The Lancet* 2002)



Clinical trial results: Percent of patients with HIV RNA ≤ 50 at 48 weeks



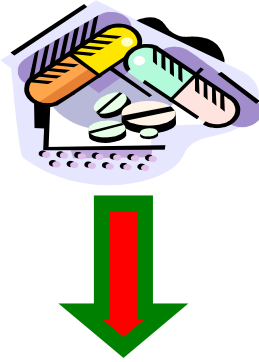


Le attuali posizioni strategiche
derivano dall'interpretazione di
osservazioni generalmente
inferiori ai 5 anni

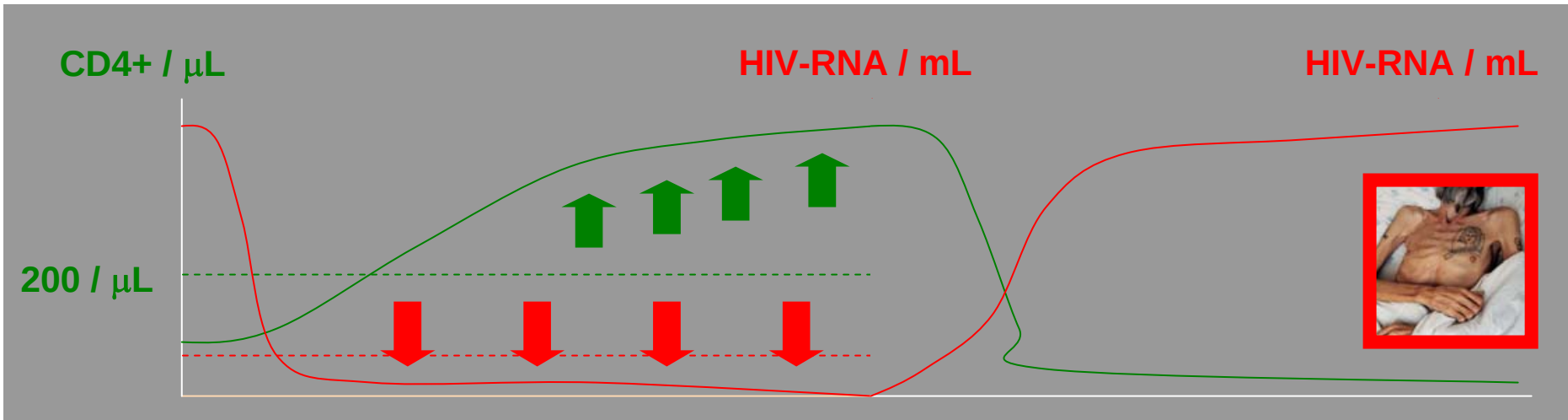
In una economia di gestione
terapeutica che si proietta per tempi
indefiniti, la lettura di periodi di
follow-up maggiormente prolungati
potrà ulteriormente modificare le
strategie terapeutiche



La Prospettiva a Lungo termine



Sappiamo che in seguito a
fallimento terapeutico o ad
interruzione della terapia
l'infezione riprende il suo corso

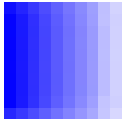


...ma non ne conosciamo l'esatta cronologia, in
assenza o presenza di una terapia subottimale, in
soggetti con storia precedente diversa.....

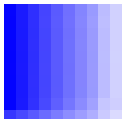
Life expectancy

Country	Rank	M (yrs.)	F (yrs.)	Total (yrs.)	Infant mortality (%)
ITALY	13	75.4	81.8	78.5	6.3
MALAWI	191	36.5	36.1	36.1	132.1

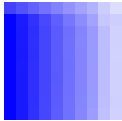
Uno scenario ipotetico.....



Soggetto di 35 anni con infezione da HIV appena contratta:



Che aspettativa di vita possiamo pronosticare nelle migliori condizioni di esercizio terapeutico, assumendo che non si tratti di un “long-term non progressor” ?



Non credo che nessuno di noi abbia una risposta

Uno scenario ipotetico.....

In fondo l'unico riferimento “tabellare” è questo, anche se utopistico, contando di acquisire nel tempo dati relativi al rendimento terapeutico della attuale terapia antiretrovirale.....

Country	Ran k	M (yrs.)	F (yrs.)	Total (yrs.)	Infant mortalit y (%)
ITALY	13	75.4	81.8	78.5	6.3
MALAWI	191	36.5	36.1	36.1	132.1

Uno scenario ipotetico.....

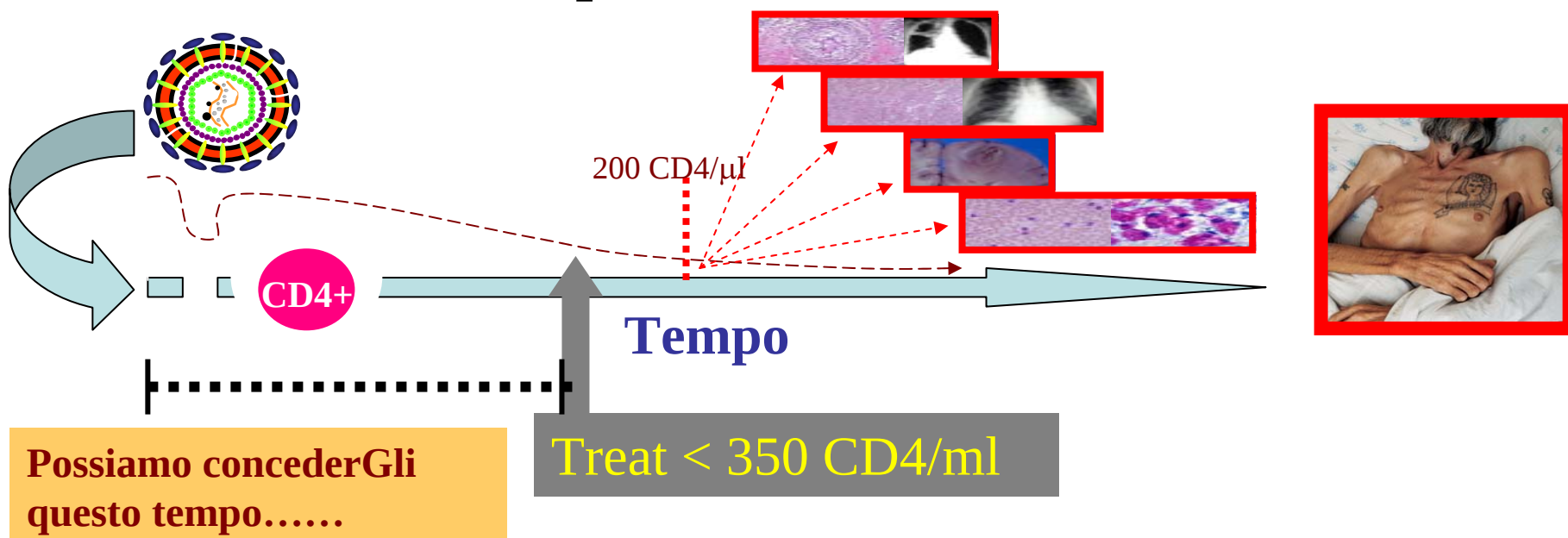
E se questo è l'unico riferimento che abbiamo, in un soggetto di sesso maschile di 35 anni, **in teoria**, dovremmo pensare a come gestirlo per altri 40 anni.....



Country	Rank	M (yrs.)	F (yrs.)	Total (yrs.)	Infant mortality (%)
ITALY	13	75.4	81.8	78.5	6.3
MALAWI	191	36.5	36.1	36.1	132.1

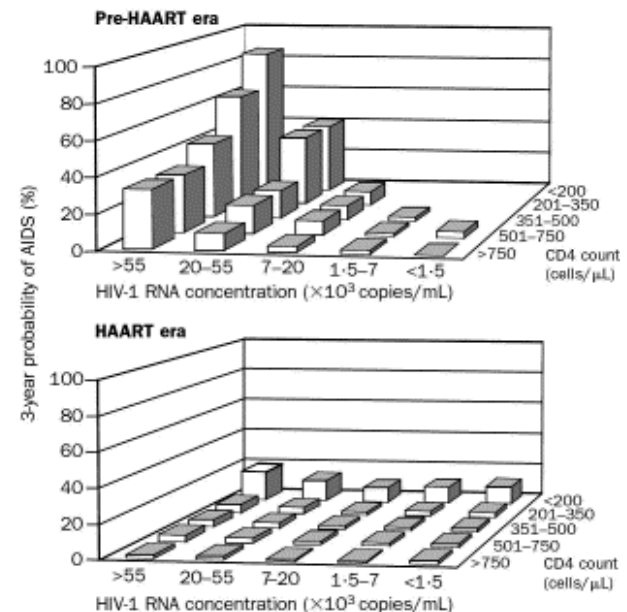
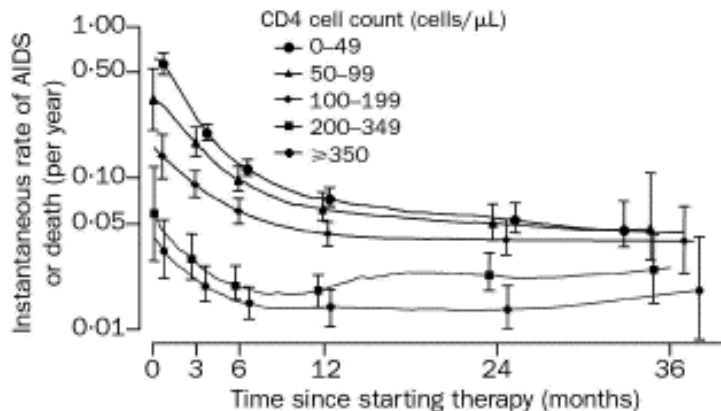
Uno scenario ipotetico.....

Una prima ipotesi è quella di lasciarlo in pace finchè determinati parametri di riferimento non indichino la necessità di iniziare una terapia antiretrovirale



Uno scenario ipotetico.....

.....in riferimento a quanto dai più condiviso in termini di livello soglia immunitario oltre il quale è necessario/opportuno iniziare una terapia antiretrovirale.....

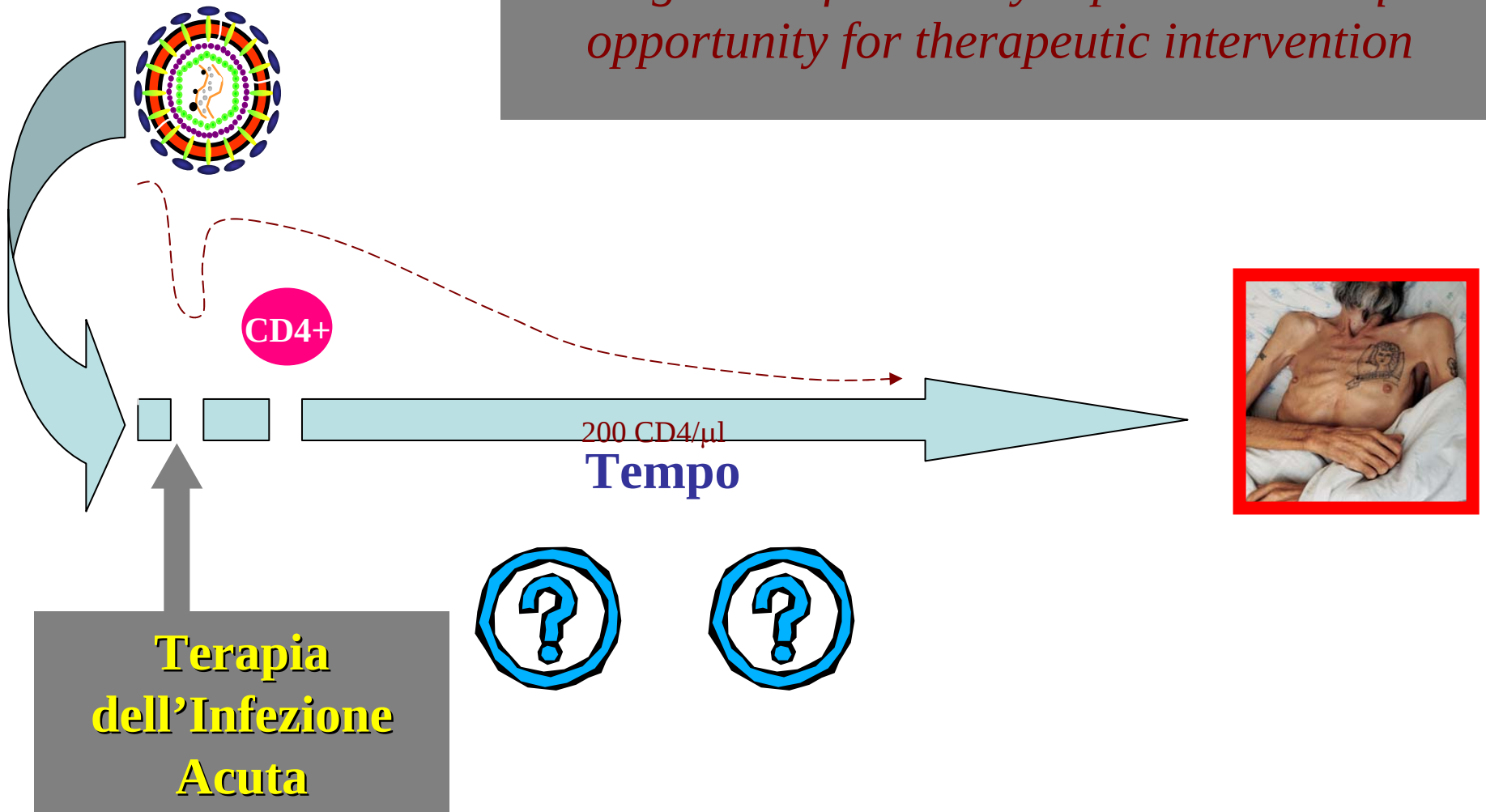


Uno scenario ipotetico.....

Almeno due possibili obiezioni o...varianti

- 1) La terapia dell'infezione acuta
- 2) Il limite dell'osservazione prospettica su cui si basano le attuali raccomandazioni terapeutiche che indicano appunto la soglia immunitaria di inizio al di sotto dei 350 linfociti T CD4⁺/μL

Primary HIV infection (PHI)
*Diagnosis of PHI may represent a unique
opportunity for therapeutic intervention*



Primary HIV infection (PHI)

Diagnosis of PHI may represent a unique opportunity for therapeutic intervention

- There is a narrowing of the genetic diversity of the infecting virus
- Viral ability to infect different cell types may be limited
- The capacity to mount an immune response is usually greater than it is later on

The principal aim is to preserve the HIV specific-CD4 response

Primary HIV infection (PHI)

Recommendations

- The biological plausibility that early treatment may be beneficial for the immune system should be balanced against considerations of adherence to long-term therapy, toxicity and resistance...*first choice would be for patients to enter a controlled clinical trial*, where available
- The decision to stop or to continue may be reviewed in the light of evolving data or poor adherence
- STIs offers transient benefits in PHI but does not bring any long-term immunological benefit
- Treatment cessation demonstrated that a significant percentage of pts are able to control viraemia spontaneously.

L'inizio della Terapia al di sotto della soglia dei 350 CD4+/ μ l

Alcuni dati e/o considerazioni dissonanti

I tentativi di semplificazione terapeutica hanno dato luogo ai risultati migliori nei soggetti che avevano iniziato la HAART con valori di CD4+ più elevati, es:

- ✓ AZT-3TC dopo iniziale terapia includente anche un PI
- ✓ AZT-3TC-ABV-EFV seguito da AZT-3TC-ABV

Triple and quadruple NRTIs

- A comparative study of 3 PI-sparing regimens for initial treatment (ACTG 5095)
- At week 32 ZDV/3TC/ABV arm was inferior to efavirenz-containing regimens (ZDV/3TC + EFV and ZDV/3TC/ABV + EFV) in terms of rates and time to virological failure

Gulick et al, 2nd IAS Conference, 2003, Paris

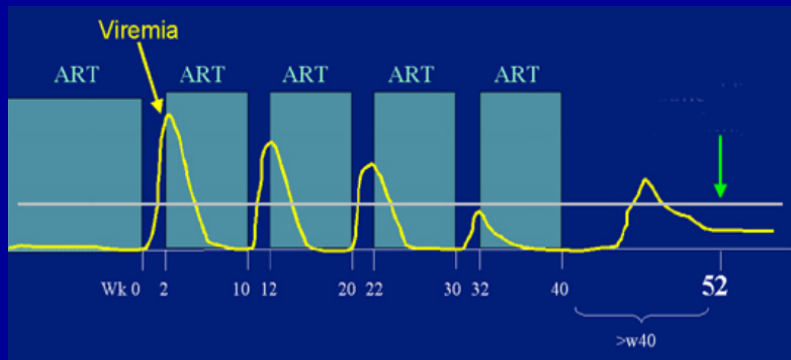
L'inizio della Terapia al di sotto della soglia dei 350 CD4+/ μ l

Alcuni dati e/o considerazioni dissonanti

Il miglior rendimento delle interruzioni terapeutiche strutturate (STI) nei soggetti con miglior bilancio immunovirologico al baseline

STI nella malattia cronica

SSITT (Swiss-Spanish Intermittent Therapy Trial)



THE SWISS-SPANISH INTERMITTENT TREATMENT TRIAL

Pts: 133 with VL < 50 for >6 mos, NNRTI naïve

Intervention:
wks

1	2	3	4	5	6	7	8	4 cycles
STOP		TREATMENT						

week 40: therapy discontinuation if VL < 5000

STUDY ENDPOINT: VL AT WEEK 52

- **82% valutabili a 52 sett**
- **Calo medio CD4 a 52 sett: 150 cells/mm³**
- **17% raggiunto endpoint (VL <5000 a 52 sett, dopo 12 sett off Rx)**
- **Elevato VL e bassi CD4 pre-HAART associati a bassa probabilità di risposta**
- **No rebound durante 1° 2° STI associati alla risposta a 52 sett**
- **1 casocomparsa di resistenza**
- **Effetto non chiaro su risposta CD4 e CTL**

Swiss HIV Cohort

Asymptomatic with CD4+ > 350; treated vs untreated

	<u>Treated</u>	<u>Untreated</u>
Observation	3.19 yrs	2.66 yrs
CDC Stage B/C	6.4%	21.2%
AIDS	1.8%	5.3%
Death	2.1%	6.4%
AIDS/Death	2.8%	6.7%

Current Antiretroviral Medications

NRTI

- Abacavir ABC
- Didanosine DDI
- Emtricitabine FTC
- Lamivudine 3TC
- Stavudine D4T
- Zidovudine ZDV
- Zalcitabine DDC
- Tenofovir TDF

NNRTI

- Delavirdine DLV
- Efavirenz EFV
- Nevirapine NVP

PI

- Amprenavir APV
- Fosamprenavir fAPV
- Atazanavir ATV
- Indinavir IDV
- Lopinavir LPV
- Nelfinavir NFV
- Ritonavir RTV
- Saquinavir SQV
 - soft gel SGC
 - hard gel HGC
- Tipranavir TPV

Fusion Inhibitor

- Enfuvirtide T-20

Initial Treatment: NNRTI-Based Regimens

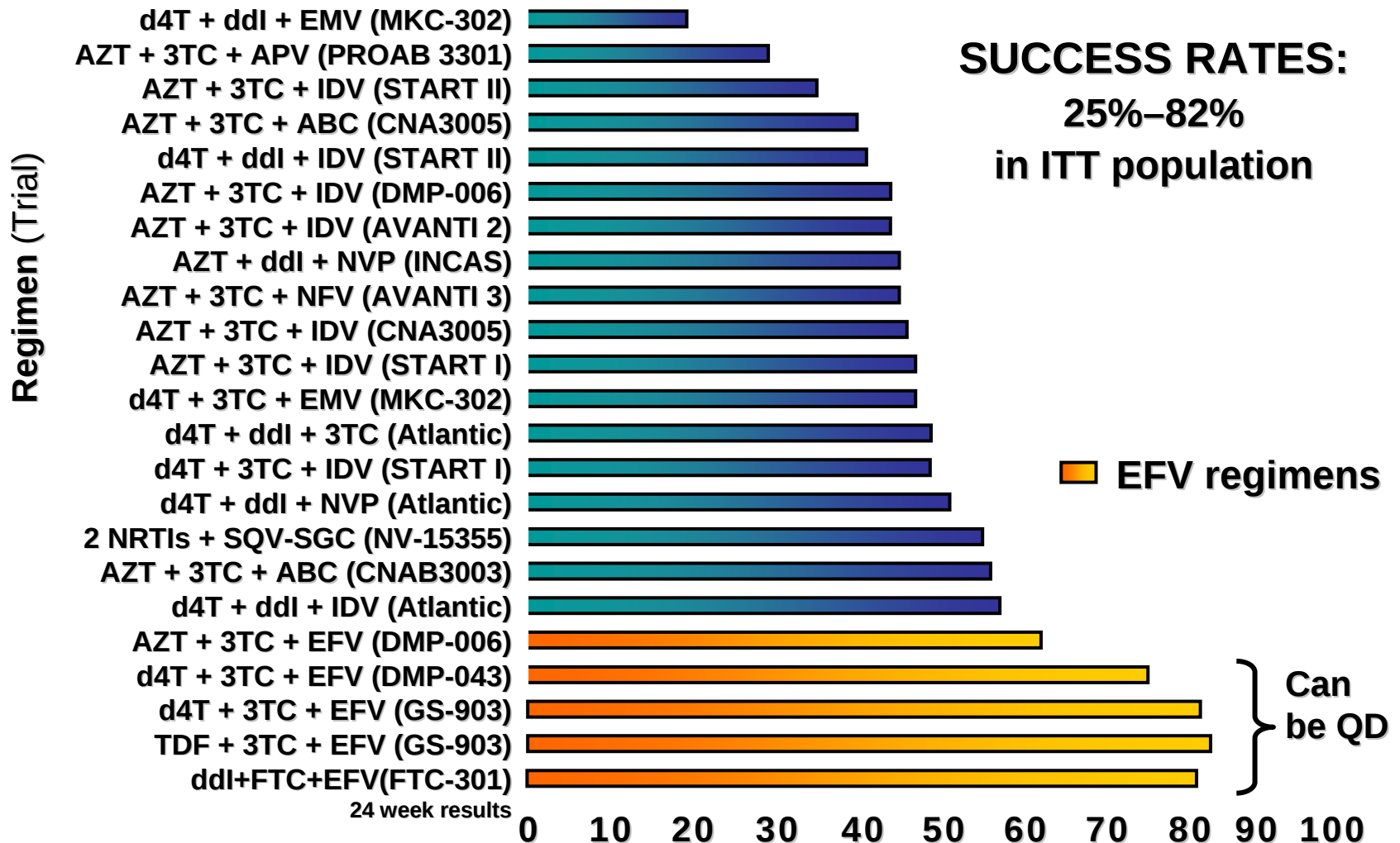
		#pills/ day
Preferred Regimen	•Efavirenz +lamivudine + (zidovudine or tenofovir or stavudine)*	3-5
Alternative Regimens	•Efavirenz +lamivudine + didanosine*	3-5
	•Nevirapine + lamivudine + (zidovudine or stavudine or didanosine)	4-6

*Avoid in pregnant women or women with pregnancy potential

Initial Treatment: PI-Based Regimens

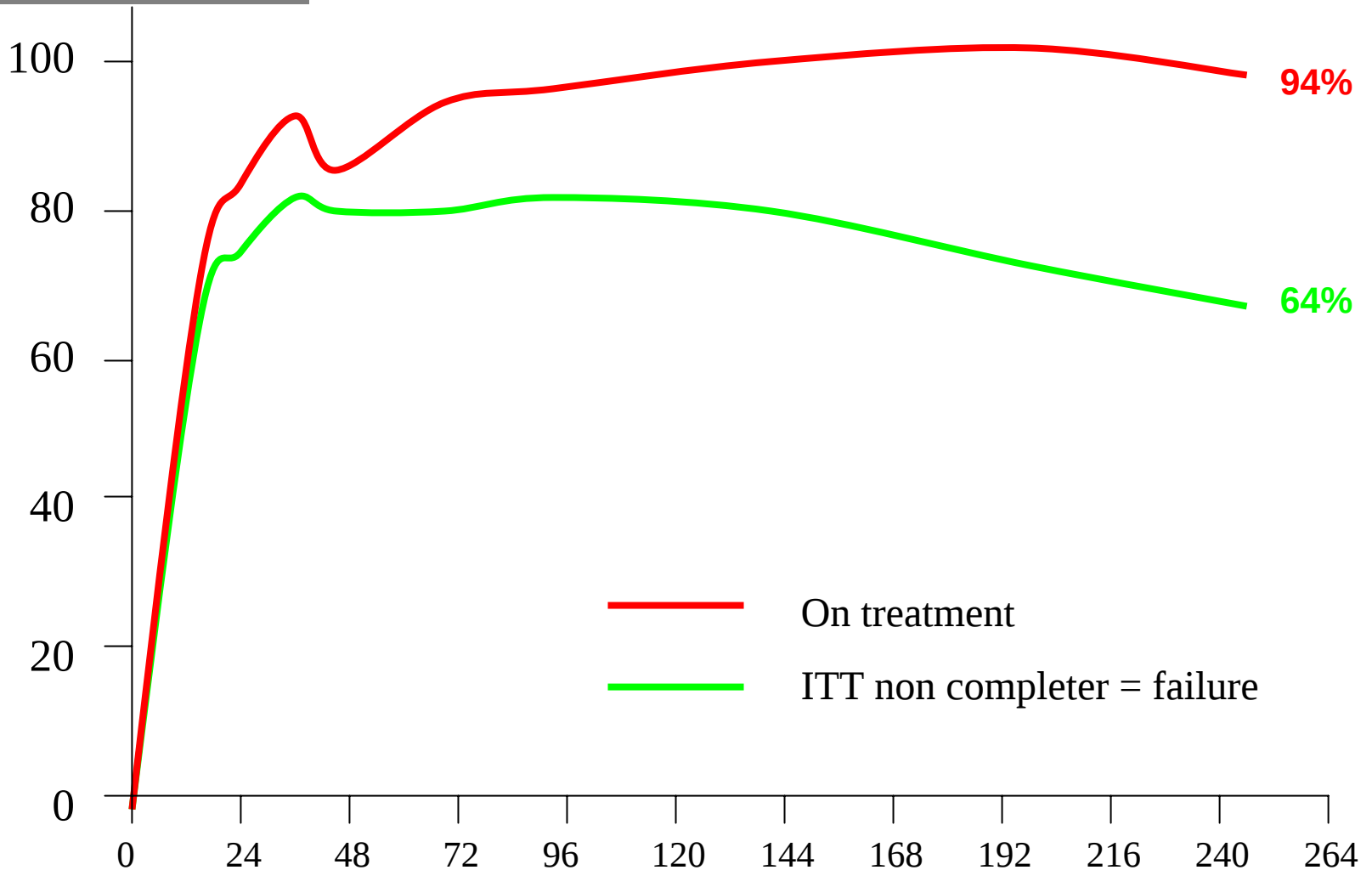
		#pills /day
Preferred Regimen	•Lopinavir + ritonavir (Kaletra) + lamivudine + (zidovudine or stavudine or tenofovir)	8-10
Alternative Regimens	•Amprenavir + ritonavir + lamivudine + (zidovudine or stavudine)	12-14
	•Indinavir + lamivudine + (zidovudine or stavudine)	8-10
	•Indinavir + ritonavir + lamivudine + (zidovudine or stavudine)	8-12
	•Nelfinavir + lamivudine + (zidovudine or stavudine)	6-14
	•Saquinavir (hard or soft gel capsule) + ritonavir + lamivudine + (zidovudine or stavudine)	14-16

Clinical trial results: Percent of patients with HIV RNA ≤ 50 at 48 weeks



LPV/rtv : HIV RNA <50 copies/mL through week 252

% < 50 copies/mL



Sample Size: 100

86

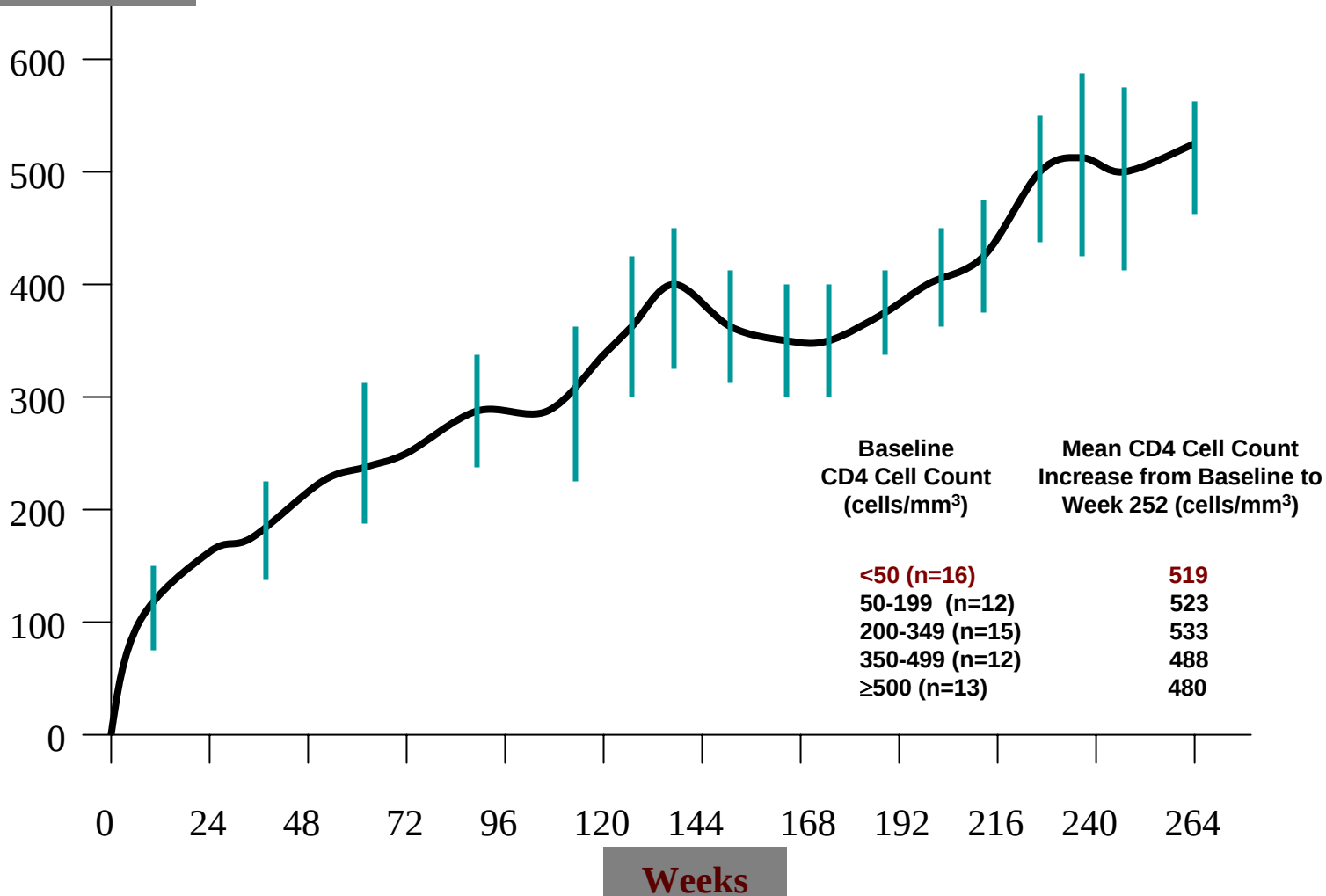
Weeks

72

68

LPV/rtv: Mean change from baseline in CD4 count

CD4/ μ L



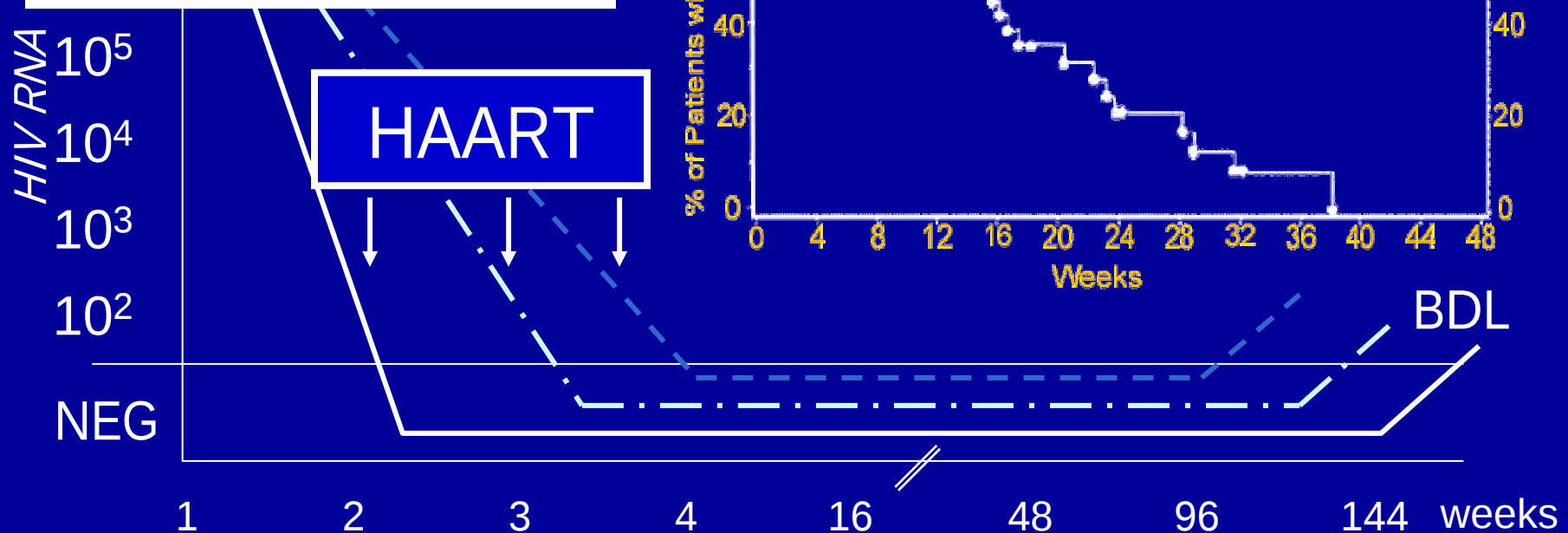
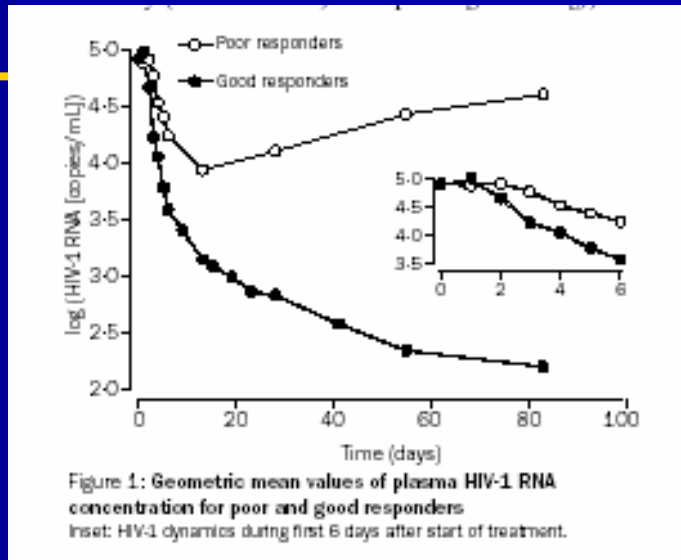
Sample Size: 100

86

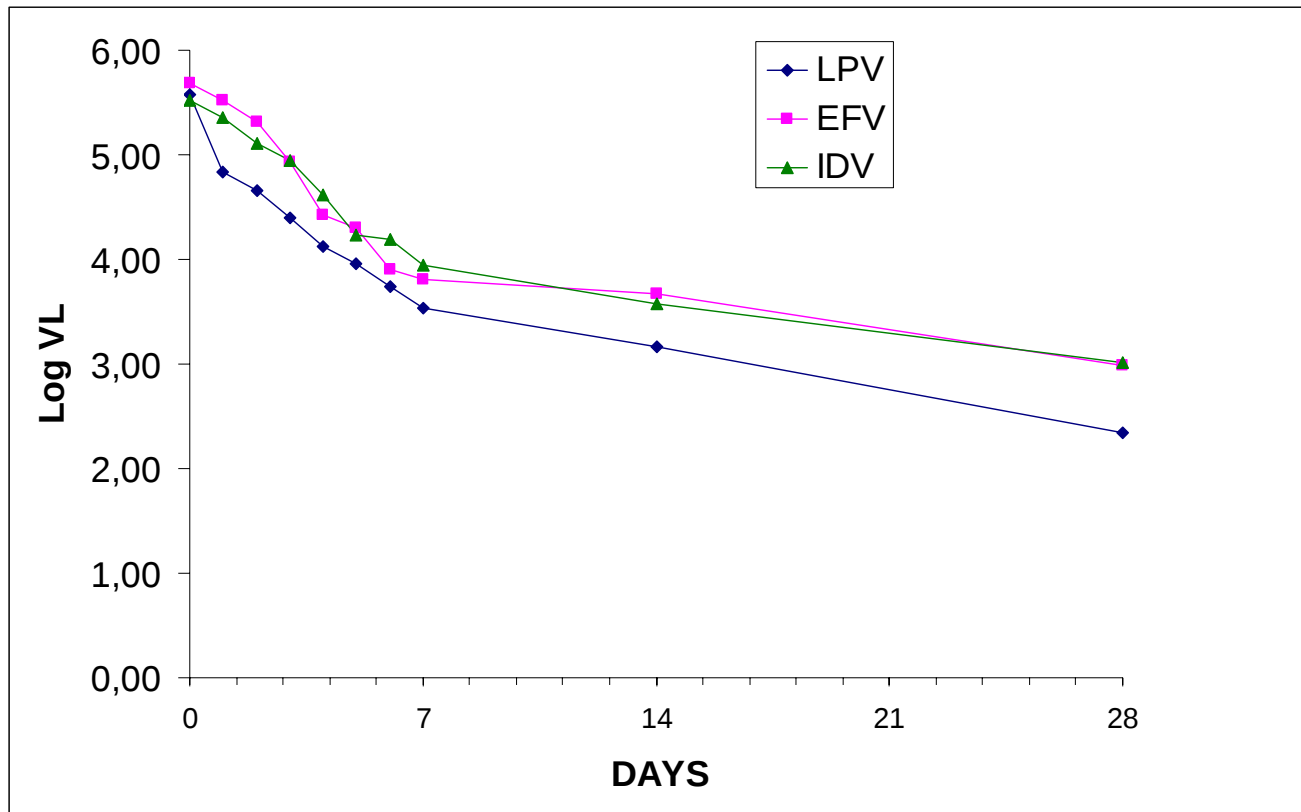
72

68

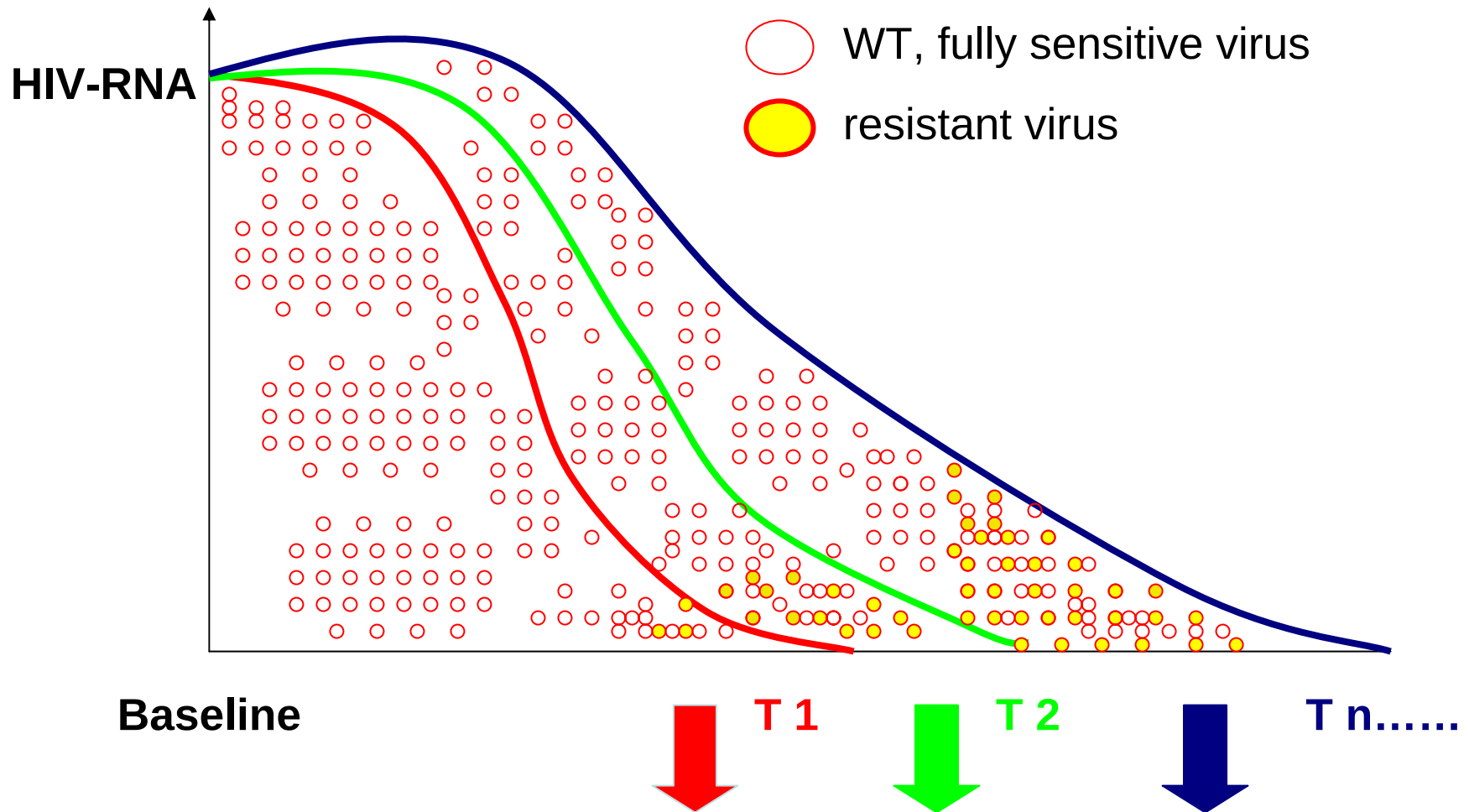
Soppressione virologica (potenza) e durata nel tempo



Early virological response of 3 different ARV regimens

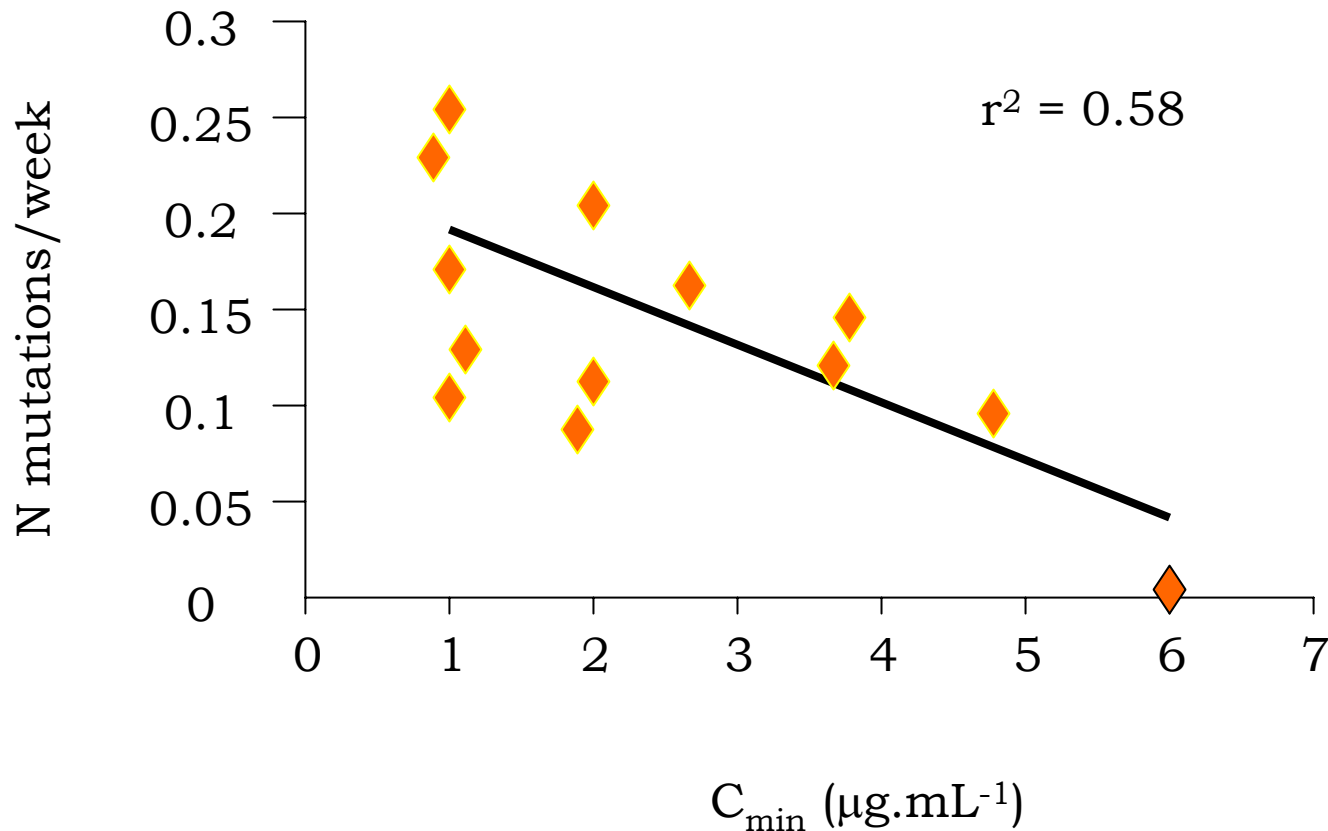


Hypothesis: Time to Clearance of the Viral Biomass and integration of resistant virus in the human genome

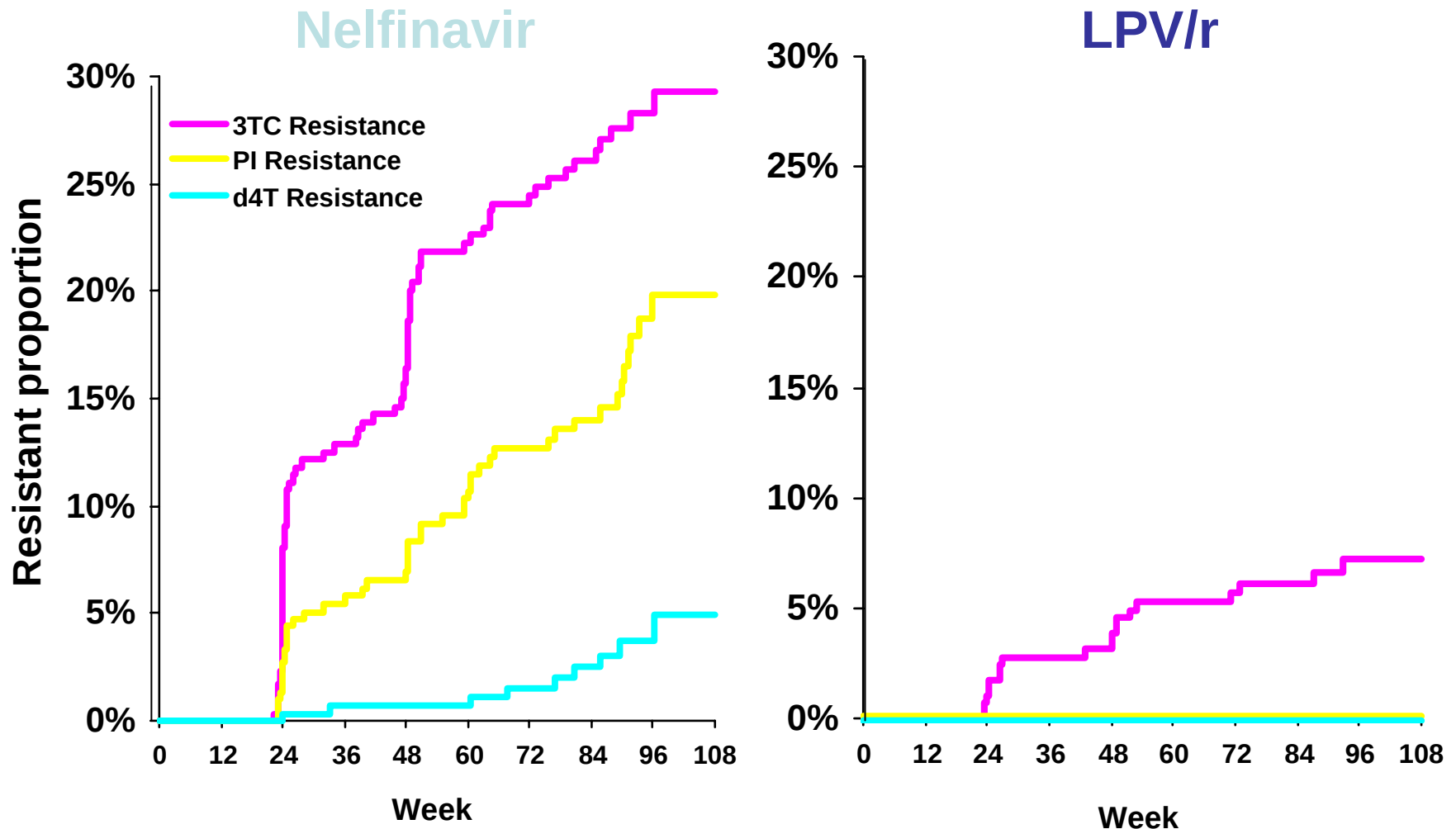


Which virus is going into the archives ?

RATE OF ACCUMULATION OF RESISTANCE MUTATIONS TO RTV CORRELATES WITH RTV CONCENTRATION



Different rates of resistance development nelfinavir vs LPV/r in study 863



Mutant Preventing Concentration (MPC) or Mutant Preventing Exposure (MPE)

Not only **effective**
but also high enough
to **prevent selection**
of resistant
mutants

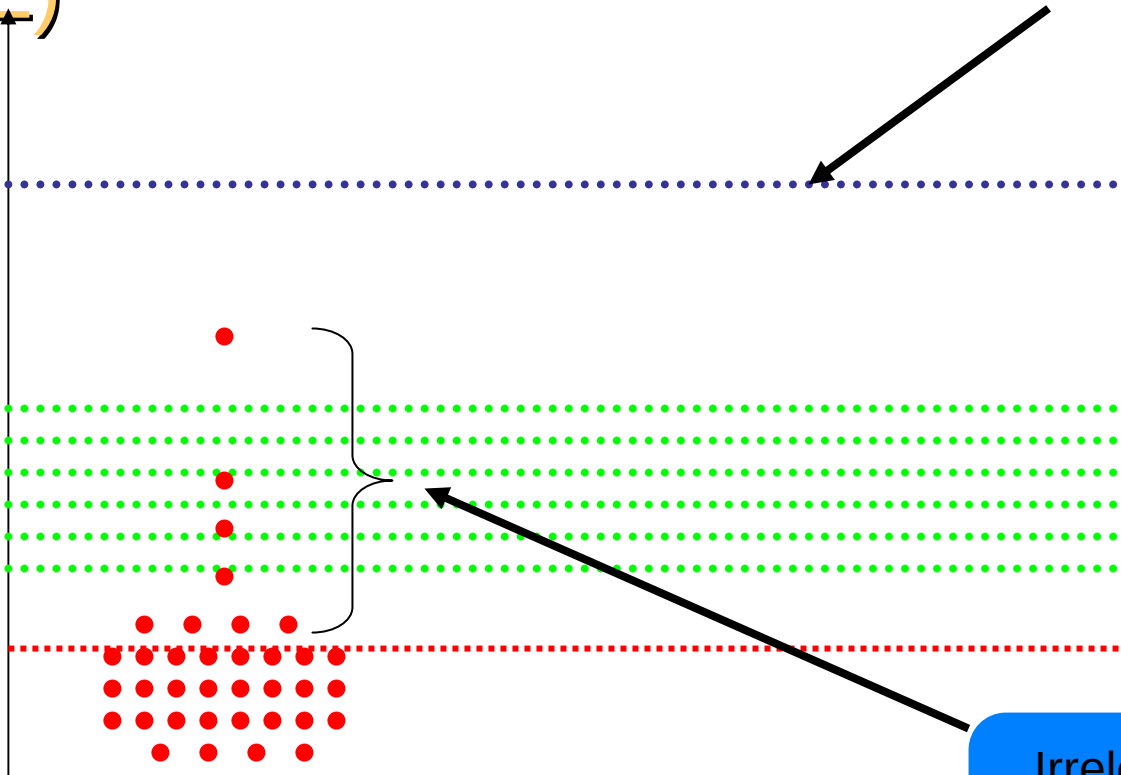
[c]

MPC

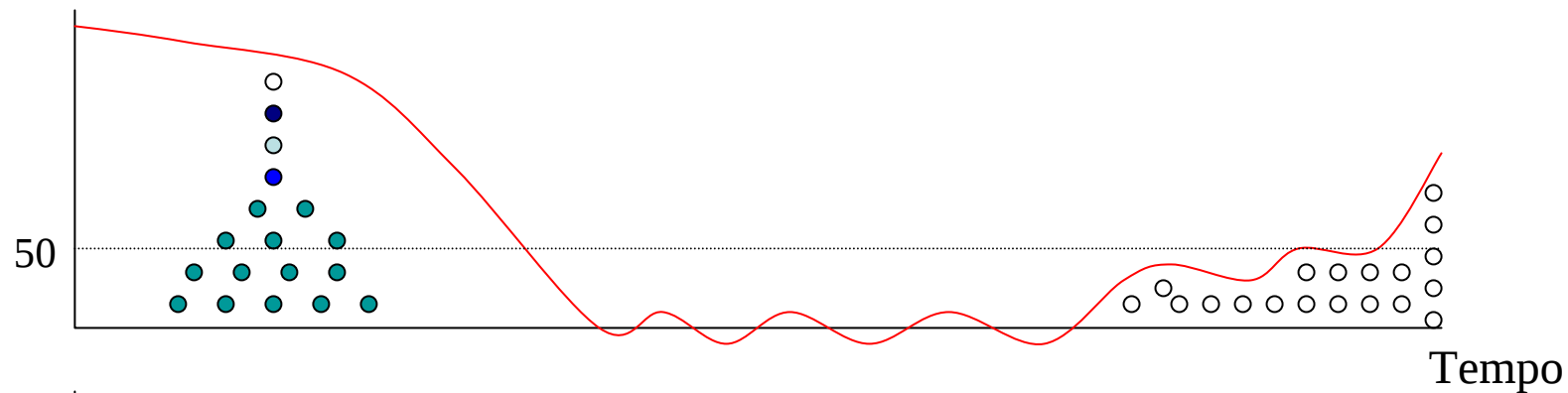
EFFECTIVE

MIC

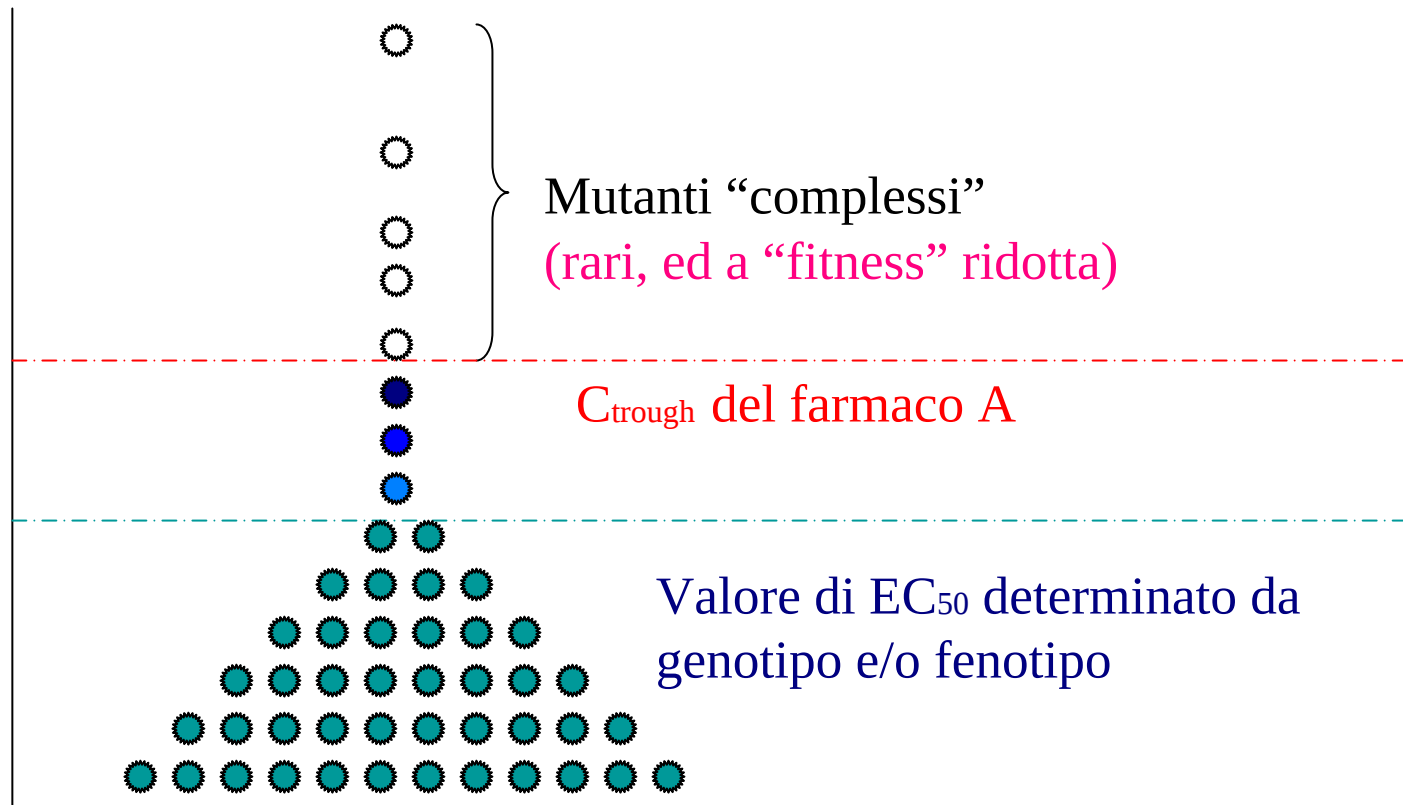
Irrelevant, unless
neutropenic or
diabetic or.....

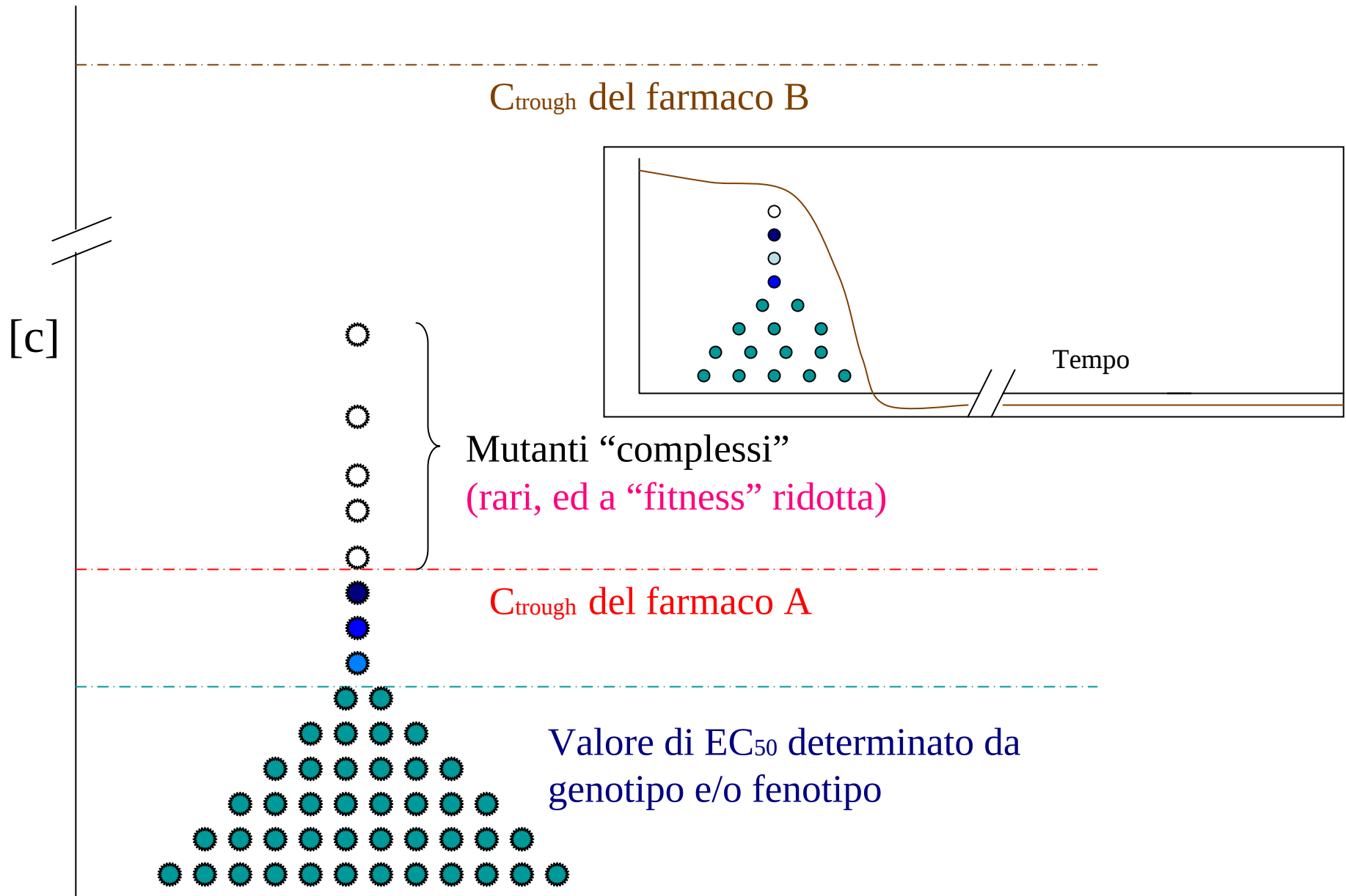


HIV-RNA / mL



[c]





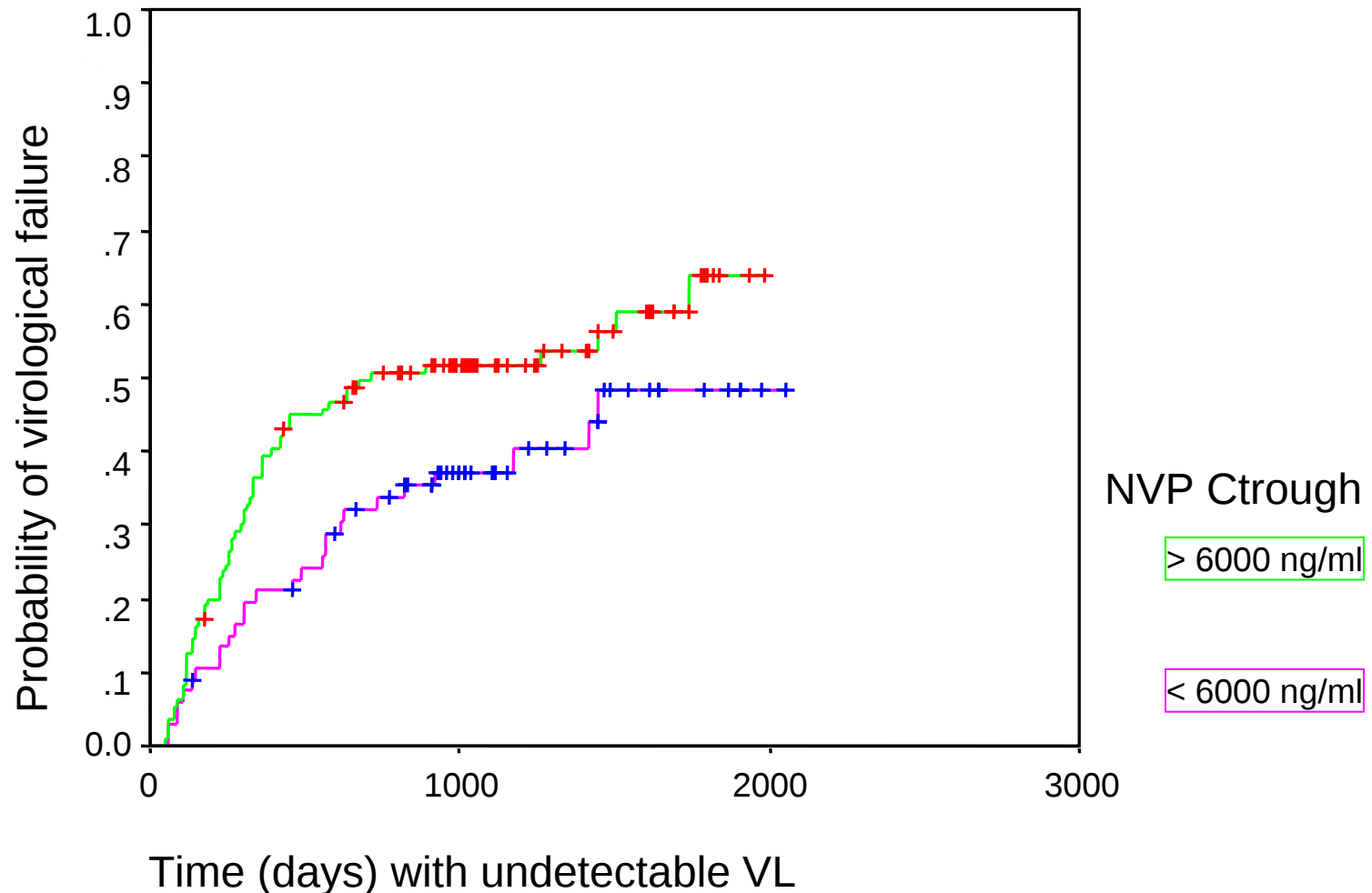
Concentrazioni di Riferimento per Efficacia ($C_{\min}$) e Tossicità ($C_{\max}$)

FARMACO	$C_{\min}$ (ng/mL)	$C_{\max}$ (ng/mL)
Amprenavir	400	-
Indinavir	100	8000-10000
Lopinavir/Ritonavir	1000	-
Nelfinavir	*800	-
Ritonavir	2100	-
Saquinavir	50-250	-
Efavirenz	** 1000	** 4000
Nevirapina	3400	-

* Metabolita M8; ** Valori misurati 8-20 ore dopo la somministrazione

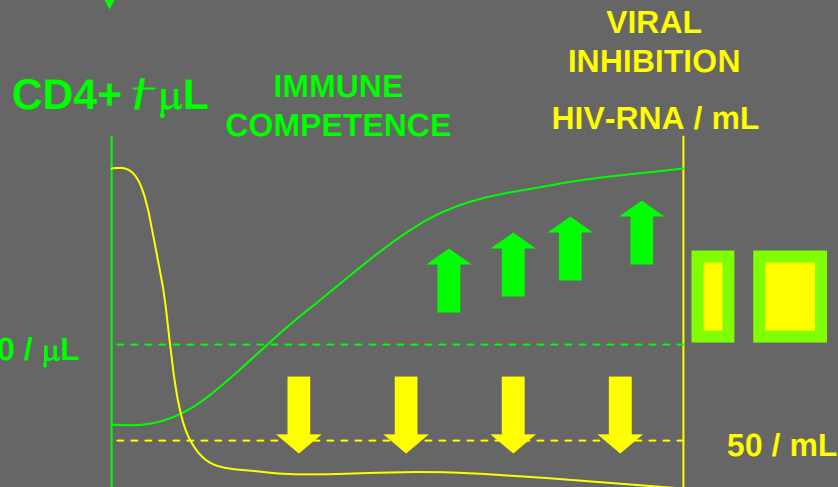
Impact of NVP Ctrough on time to achieve and time of maintenance of viral suppression in HIV+ patients taking NVP-based regimens

S. Bonora, D. Gonzalez de Requena, S. Garazzino, M. Sciandra, A. D'Avolio, R. Raiteri, R. Marrone, M. Boffito, A.M. Caci, A. Sinicco and G. Di Perri



The “long-term” perspective

The pharmacodynamic question might be: “Which concentration does guarantee the antiretroviral efficacy at.....”



1 year 2 yr 3 yr n years

[c]

..it might be possible to define the concentrations that guarantees HIV suppression at different times in perspective.....

?

EC₅₀

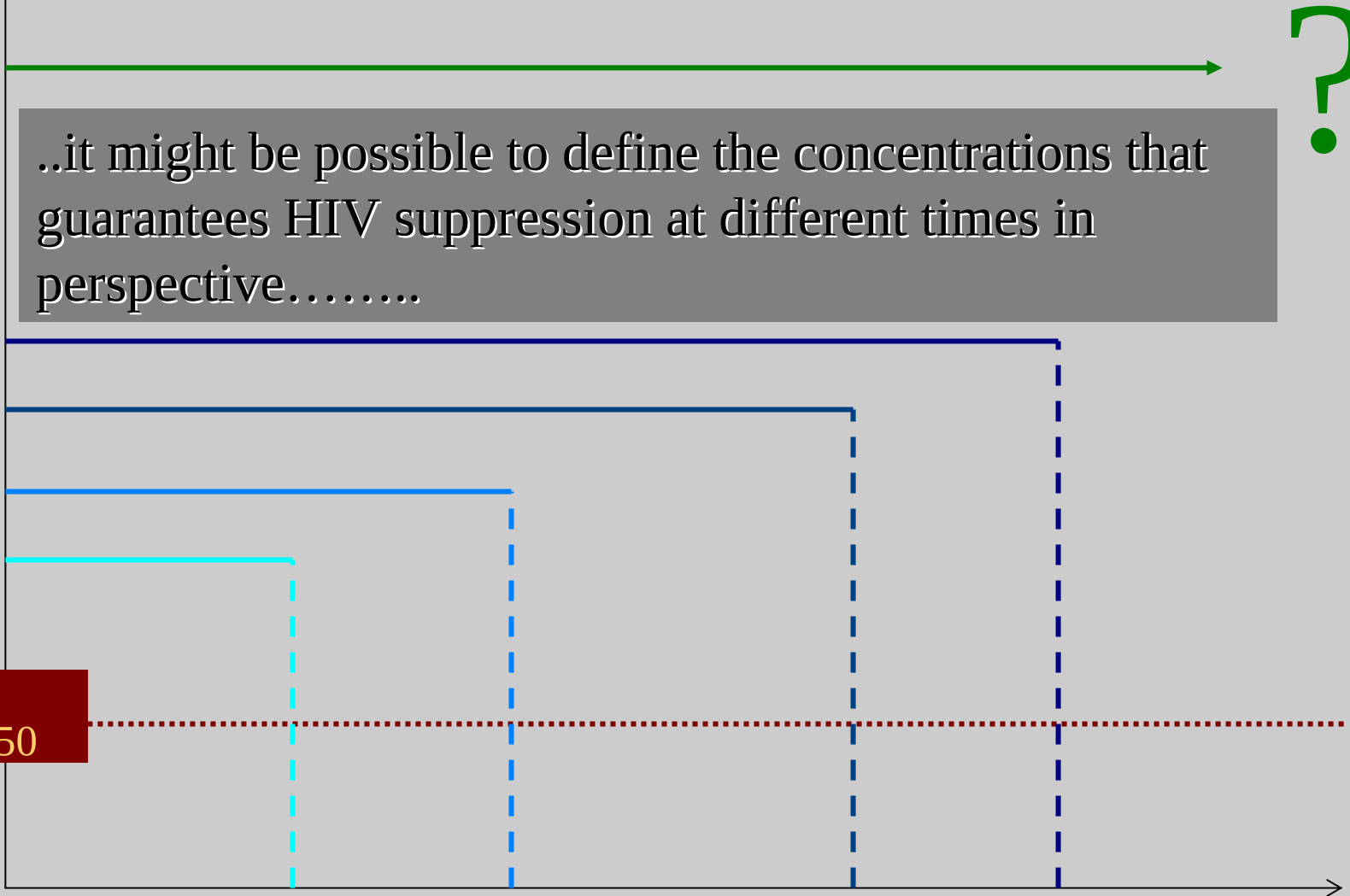
0

6 months

1 yr

3 yr

4 yr



Se dunque esistono modalità terapeutiche in grado di garantire un effetto antiretrovirale potenzialmente permanente, cosa ancora interviene in questo processo di trattamento continuo ?

frequenza di somministrazione

Aderenza

numero di compresse

compatibilità con cibo, altri farmaci, attività quotidiane

percezione dell'infezione da HIV

..a breve....

..a medio.....

..a lungo termine.....

**Effetti
Collaterali/Tossicità**

Scarsa aderenza alla
terapia

Scarsa potenza della
terapia

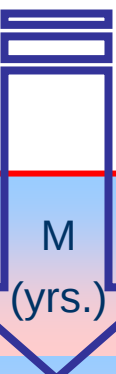
Effetti collaterali

Sviluppo di **resistenza**
alla terapia

Fattori correlati

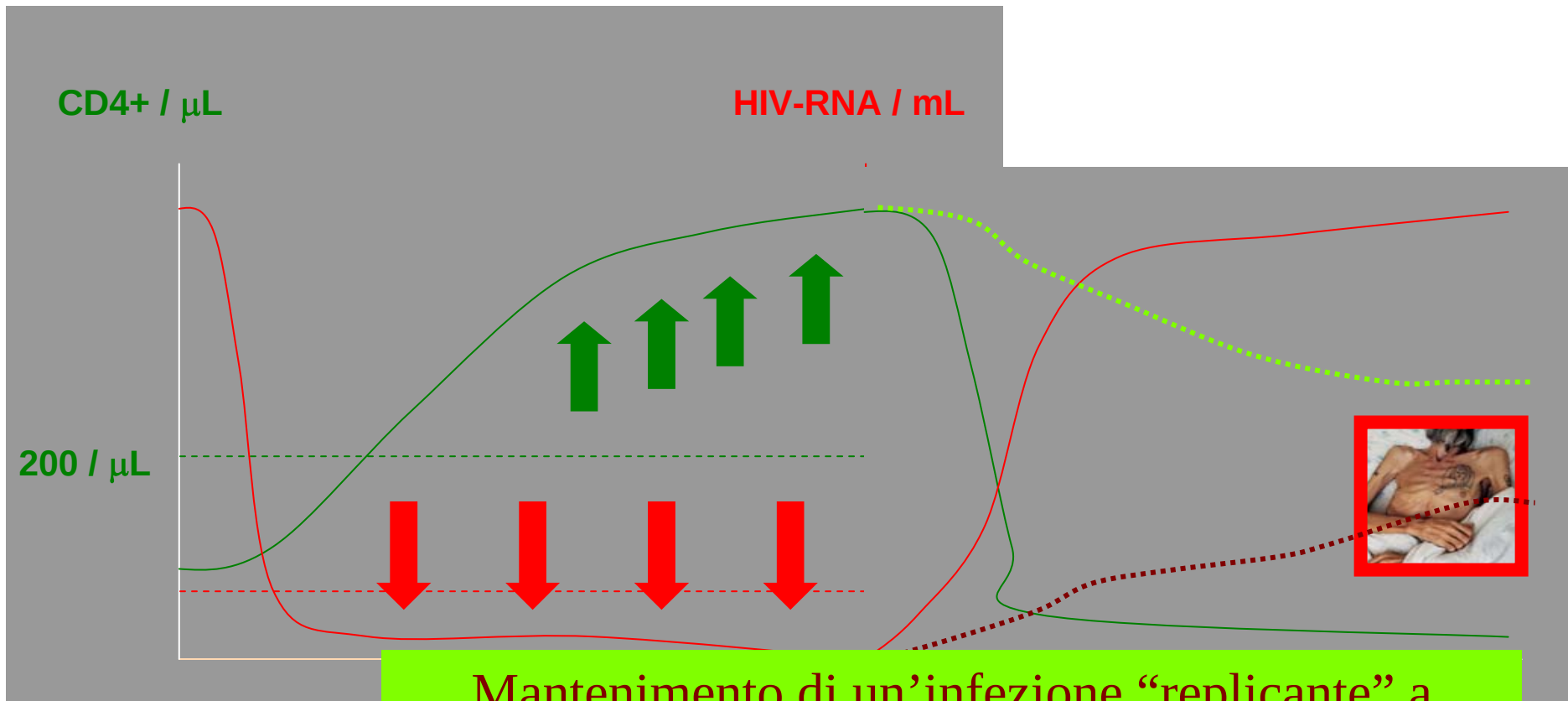
Uno scenario ipotetico.....

E se questo è l'unico riferimento che abbiamo, in un soggetto di sesso maschile di 35 anni, **in teoria**, dovremmo pensare a come gestirlo per altri 40 anni.....



Country	Rank	M (yrs.)	F (yrs.)	Total (yrs.)	Infant mortality (%)
ITALY	13	75.4	81.8	78.5	6.3
MALAWI	191	36.5	36.1	36.1	132.1

Uno scenario ipotetico.....



Mantenimento di un'infezione “replicante” a moderata fitness, con soppressione del più virulento “wild type”

Uno scenario ipotetico.....

In un'economia di gestione a lungo termine, specie in caso di infezioni non più suscettibili alle terapie disponibili, alcune correnti di pensiero sostengono l'ipotesi di “occupare” parte del tempo successivo riducendo la virulenza dell'infezione in atto, in attesa di poter nuovamente far riferimento a nuovi strumenti terapeutici in grado di ripristinare la soppressione virale e quindi di recuperare la competenza immunitaria perduta, seppur più lentamente, nel frattempo

Esistono indubbiamente alcune certezze circa l'efficacia relativa di alcuni regimi terapeutici, la possibilità di mantenerli in esercizio per tempi più o meno lunghi, le alternative a cui ricorrere ed i correttivi complementari da impiegare

In uno scenario rapidamente evolvente, in termini di nuovi farmaci, nuove classi di farmaci, nuove strategie terapeutiche, sembra difficile poter addivenire a breve termine ad una lettura completa e definitiva della reale migliore aspettativa di vita dei soggetti con infezione da HIV, e soprattutto del modo di poterla garantire

Gli infettivologi sono protagonisti da anni dello scenario medico certamente più mutevole ed interessante