

ACTA BIO MEDICA

ATENEI PARMENSIS
FOUNDED 1887



OFFICIAL JOURNAL OF THE SOCIETY OF MEDICINE AND NATURAL SCIENCES OF PARMA

***Tollerabilità epatica del
Fosamprenavir in soggetti
affetti da infezione da HIV
coinfetti con il virus HCV:
esperienza clinica***

Now free on-line
www.actabiomedica.it

ACTA BIO MEDICA

ATENEI PARMENSIS
FOUNDED 1887

OFFICIAL JOURNAL OF THE SOCIETY OF MEDICINE AND NATURAL SCIENCES OF PARMA

free on-line: www.actabiomedica.it

EDITOR IN CHIEF

Maurizio Vanelli - Parma, Italy

DEPUTY EDITOR

Cesare Bordi - Parma, Italy

ASSOCIATE EDITORS

Carlo Chezzi - Parma, Italy

Roberto Delsignore - Parma, Italy

Guglielmo Masotti - Parma, Italy

Almerico Novarini - Parma, Italy

Giacomo Rizzolatti - Parma, Italy

EDITORIAL BOARD

Fernando Arevalo - Caracas, Venezuela
Judy Aschner - Nashville, TN, USA
Michael Aschner - Nashville, TN, USA
Alberto Bacchi Modena - Parma, Italy
Salvatore Bacciu - Parma, Italy
Cesare Beghi - Parma, Italy
Sergio Bernasconi - Parma, Italy
Stefano Bettati - Parma, Italy
Corrado Betterle - Padova, Italy
Saverio Bettuzzi - Parma, Italy
Giulio Bevilacqua - Parma, Italy
Roberto Bolognesi - Parma, Italy
Mauro Bonanini - Parma, Italy
Antonio Bonati - Parma, Italy
Antonio Bonetti - Parma, Italy
Loris Borghi - Parma, Italy
David A. Bushinsky, Rochester, NY, USA
Carlo Buzio - Parma, Italy
Ardeville Cabassi - Parma, Italy
Anthony Capone Jr. - Detroit, MI, USA
Francesco Ceccarelli - Parma, Italy
Gian Paolo Ceda - Parma, Italy
Franco Chiarelli - Chieti, Italy
Giorgio Cocconi - Parma, Italy
Marco Colonna - St. Louis, MO, USA
Paolo Coruzzi - Parma, Italy
Lucio Guido Maria Costa - Parma, Italy
Cosimo Costantino - Parma, Italy
Massimo De Filippo - Parma, Italy
Filippo De Luca - Messina, Italy

Giuseppe De Panfilis - Parma, Italy
Francesco Di Mario - Parma, Italy
Guido Fanelli - Parma, Italy
Vittorio Gallese - Parma, Italy
Livio Garattini - Milano, Italy
Mario J. Garcia - New York, NY, USA
Gian Carlo Gazzola - Parma, Italy
Dominique Gendrel - Paris, France
Geoffrey L. Greene - Chicago, IL, USA
Donald J. Hagler - Rochester, MINN, USA
Rick Hippakka - Chicago, IL, USA
Andrew R. Hoffman - Stanford, CA, USA
Joachim Klosterkoetter - Colonia, Germany
Ingrid Kreissig - Heidelberg, Germany
Ronald M. Lechan - Boston, MA, USA
Nicola Longo - Salt Lake City, UT, USA
Wanyun Ma - Beijing, China
Carlo Maggini - Parma, Italy
Marcello Giuseppe Maggio - Parma, Italy
Norman Maitland - York, United Kingdom
Gian Camillo Manzoni - Parma, Italy
James A. McCubrey - Greenville, NC, USA
Mark Molitch - Chicago, IL, USA
Antonio Mutti - Parma, Italy
Giovanni Battista Nardelli - Parma, Italy
Giuseppe Nuzzi - Parma, Italy
Jose Luis Navia - Cleveland, OH, USA
Dario Olivieri - Parma, Italy
Donald Orlic - Bethesda, MD, USA
Stefano Parmigiani - La Spezia, Italy

Marc S. Penn - Cleveland, OH, USA
Antonio Pezzarossa - Parma, Italy
Silvia Pizzi - Parma, Italy
Stephen M. Rao - Cleveland, OH, USA
Vittorio Rizzoli - Parma, Italy
Luigi Roncoroni - Parma, Italy
Simone Cherchi Sanna - New York, NY, USA
Leopoldo Sarli - Parma, Italy
Mario Savi - Parma, Italy
Robert S. Schwartz - Denver, Colorado, USA
Anthony Seaton - Edinburgh,
United Kingdom
Mario Sianesi - Parma, Italy
Carlo Signorelli - Parma, Italy
Giovanni Soncini - Parma, Italy
Nino Stocchetti - Milano, Italy
Mario Strazzabosco - New Haven, CT, USA
Maria Luisa Tanzi - Parma, Italy
Maurizio Tonato - Perugia, Italy
Roberto Toni - Parma, Italy
Frederik H. Van Der Veen - Maastricht,
The Netherlands
Vincenzo Violi - Parma, Italy
Raffaele Viridis - Parma, Italy
Marco Vitale - Parma, Italy
Pietro Vitali - Parma, Italy
Richard Wallensten - Solna, Sweden
Maurizio Zompatori - Bologna, Italy
Ivana Zavaroni - Parma, Italy

LINGUISTIC ADVISOR

Rossana Di Marzio
Parma, Italy

EDITORIAL OFFICE MANAGER

Natalie Cerioli
Mattioli 1885 SpA - Casa Editrice
Strada di Lodesana 649/sx, Loc. Vaio
43036 Fidenza (PR), Italy
Tel. ++39 0524 892111
Fax ++39 0524 892006
contact@actabiomedica.it

Alessandro Corrà
Società di Medicina e
Scienze Naturali
Via Gramsci, 12 - Parma, Italy
Tel./Fax ++39 0521 033027

PUBLISHER

Mattioli 1885 SpA Casa Editrice
Strada di Lodesana, 649/sx, Loc. Vaio
43036 Fidenza (PR), Italy
Tel. ++39 0524 892111
Fax ++39 0524 892006
E-mail: edit@mattioli1885.com



EXECUTIVE COMMITTEE OF
THE SOCIETY OF MEDICINE
AND NATURAL SCIENCES OF
PARMA

PRESIDENT

Almerico Novarini

VICE-PRESIDENT

Silvia Iaccarino

PAST-PRESIDENT

Maria Luisa Tanzi

GENERAL SECRETARY

Maria Luisa Tanzi

TREASURER

Luigi Roncoroni

MEMBERS

Giorgio Zanzucchi

Giorgio Cocconi

Angelo Franzè

Enrico Cabassi

Patrizia Santi



Mattioli 1885

spa - Strada di Lodesana 649/sx,
Loc. Vaio - 43036 Fidenza (Parma)
tel 0524/892111
fax 0524/892006
www.mattioli1885.com

DIREZIONE GENERALE

Presidente

Paolo Cioni

DIREZIONE EDITORIALE

Vice Presidente e

Direttore Scientifico

Federico Cioni

Editing Staff

Valeria Ceci

Natalie Cerioli

Cecilia Mutti

Anna Scotti

MARKETING E PUBBLICITÀ

Vice Presidente e Direttore Sviluppo

Massimo Radaelli

Direttore Generale e del Personale

Antonio Messa

Marketing Manager

Luca Ranzato

Segreteria Marketing

Martine Brusini

Responsabile Distribuzione

Massimiliano Franzoni

Responsabile Area ECM

Simone Agnello

Tollerabilità epatica del Fosamprenavir in soggetti affetti da infezione da HIV coinfecti con il virus HCV: esperienza clinica

Vincenzo Esposito, Antonio Chirianni

III Divisione di Malattie Infettive A.O.R.N. "Cotugno", Napoli, Italia

Riassunto. *Background.* Teoricamente tutti i farmaci antiretrovirali, sono gravati dalla possibilità di tossicità epatica, tuttavia, per il fatto che la terapia antiretrovirale è una terapia di associazione, è molto complicato discernere, sia gli effetti benefici che le tossicità, selettivamente per ogni componente la combinazione terapeutica. L'insufficienza epatica comporta la possibilità di un'eccessiva esposizione plasmatica a farmaci antiretrovirali con conseguente incremento dell'incidenza di effetti collaterali ed interazioni farmacologiche sfavorevoli. Esiste una correlazione lineare tra i valori di AUC del Fosamprenavir ed il grado di compromissione della funzionalità epatica, per cui è possibile modulare la posologia di Fosamprenavir in rapporto al grado di deficit funzionale. In tal senso appare di estremo interesse investigare gli effetti dell'utilizzo di Fosamprenavir in pazienti epatopatici cronici. In particolare scopo di questo studio retrospettivo è stata la valutazione degli indici di funzionalità epatica in pazienti coinfecti HIV/HCV in trattamento antiretrovirale con regimi contenenti Fosamprenavir. *Metodi.* Presso la terza divisione di Malattie Infettive dell'A.O.R.N. "Cotugno" di Napoli è stata condotta un'analisi retrospettiva su sessantacinque pazienti HIV positivi, coinfecti con il virus dell'epatite C, trattati per la prima volta con Fosamprenavir 700 mg e ritonavir 100 mg bis in die più un backbone costituito da due NRTI, allo scopo di valutare la tossicità epatica di tali regimi terapeutici. In tal senso sono stati valutati gli indici di funzionalità epatica (Transaminasi, LDH, γ GT, Fosfatasi alcalina e pseudo colinesterasi) nonché la conta dei linfociti CD4 ed il dosaggio della viremia plasmatica di HIV, ogni tre mesi per un anno. *Risultati.* La nostra esperienza clinica ha confermato la buona tollerabilità epatica dei regimi di associazione contenenti Fosamprenavir insieme alla loro efficacia in termini di riequilibrio viroimmunologico. *Conclusioni.* La disponibilità di un farmaco quale il Fosamprenavir, con una dimostrata buona efficacia sia in termini di soppressione della carica virale che di recupero immunologico, con la possibilità di una modulazione empirica dei dosaggi terapeutici in associazione ai vari backbone, rappresenta sicuramente uno strumento vantaggioso per il management dei pazienti affetti da infezione da HIV, con compromissione epatica di grado lieve, moderato e grave secondo la classificazione di Child Pugh. Inoltre, siccome, i pazienti infetti da HIV saranno, in prospettiva futura, trattati per un periodo di tempo sempre più lungo, appare indispensabile la conoscenza da parte dei clinici degli argomenti riguardanti la modulazione del dosaggio dei farmaci antiretrovirali, e la possibilità, in popolazioni selezionate, di aggiustamenti terapeutici, tramite l'utilizzo di farmaci caratterizzati da una buona flessibilità posologica.

Premessa

Il fegato rappresenta un organo chiave per il moderno management dell'infezione da HIV. Questo organo è, infatti, coinvolto in molteplici aspetti non so-

lo patogenetici, ma anche terapeutici, fondamentali per la corretta gestione del paziente che ha contratto un'infezione da virus dell'immunodeficienza umana. Al riguardo appare importante sottolineare come il virus dell'HIV ed i virus epatotropi maggiori (HCV,

HBV), condividendo la via di trasmissione (parenterale, sessuale), frequentemente coesistono nello stesso individuo, dando luogo a coinfezioni che rendono l'approccio terapeutico ancora più complesso. Tale premessa acquista particolare rilevanza se si considera che la frequenza media della sola coinfezione con HCV è di circa il 35% nelle popolazioni di sieropositivi delle nazioni occidentali. Nelle nazioni europee, questo dato mostra un gradiente crescente in direzione nord-sud, con una prevalenza stimata in Italia e Spagna di circa il 50% (1-3) che, in gruppi selezionati per fattore di rischio (es. tossicodipendenti per via iniettiva), raggiunge percentuali tra l'80 ed il 90% (4). Considerando, inoltre, l'aumentata sopravvivenza dei pazienti HIV positivi, a seguito dell'introduzione della terapia HAART, la patologia epatica da virus C emerge come un fattore condizionante la sopravvivenza di tali pazienti al di là della stessa infezione da HIV (5-8). Tale considerazione appare ancora più drammatica alla luce di recenti studi, che hanno confermato come l'evoluzione delle epatopatie croniche in soggetti HIV infetti, sia più rapida rispetto alla popolazione sieronegativa, con una più elevata frequenza di progressione verso la cirrosi e/o verso il carcinoma epatocellulare (9-11), che è stato riportato essere più aggressivo nei pazienti HIV coinfeziti rispetto ai monoinfeziti con virus epatotropi. In definitiva i pazienti affetti da HIV e coinfeziti con HCV presentano un rischio di morte correlata a patologia epatica notevolmente aumentato (12-14).

D'altro canto è ormai acclarata l'esistenza di una problematica, anch'essa assai complessa, di tossicità epatica della terapia antiretrovirale, intesa come causa frequente di interruzione della terapia HAART, di morbilità e talora di mortalità per il paziente affetto da infezione da HIV (15-20). Pertanto la prevenzione e la gestione di questa tossicità, sono attualmente considerate un cardine del trattamento antiretrovirale, soprattutto nel paziente coinfezito con HCV.

Teoricamente tutti i farmaci antiretrovirali il cui utilizzo è approvato nelle nazioni occidentali, sono gravati dalla possibilità di tossicità epatica, tuttavia alcuni di essi sono in grado di causare alterazioni epatiche più frequentemente di altri, anche se gli studi che hanno finora valutato la possibile associazione tra tos-

sicità epatica e specifici farmaci o categorie terapeutiche, mostrano risultati spesso contrastanti, anche per il fatto che la terapia antiretrovirale è una terapia di associazione, nel cui ambito è molto complicato discernere, sia gli effetti benefici che le tossicità, selettivamente per ogni componente la combinazione terapeutica (15).

Comunque, ripercorrendo l'evoluzione nell'ultimo decennio della terapia HAART, emergono alcune indicazioni di massima. In particolare, con l'avvento degli NRTI di nuova generazione, (emtricitabina, abacavir e tenofovir), l'osservazione di tossicità epatica associata agli NRTI si è notevolmente ridotta, passando da reazioni moderate o gravi riscontrate con zidovudina, stavudina e didanosina in percentuali variabili dal 7% al 16% (21), a sporadiche osservazioni di tossicità epatica asintomatica (incremento di AST e ALT) o lieve-moderata (22). Nell'ambito degli NNRTI la nevirapina è stata associata più frequentemente dell'efavirenz a tossicità epatica, con percentuali di incidenza di eventi sintomatici intorno al 5% (23-24), con particolare riguardo alle donne di razza nera, ed alle pazienti di sesso femminile con conta dei linfociti CD4 >250 cellule/μl (25). Infine, per quello che riguarda gli inibitori della proteasi, le frequenze di epatotossicità variano dall'1% al 9,5% con casi di ipertransaminasemia più o meno elevata, iperbilirubinemia (soprattutto con Atazanavir), ma anche di insufficienza epatica. Il ritonavir è considerato, soprattutto se utilizzato a dosaggio pieno, certamente l'inibitore della proteasi più epatotossico (26-28), anche se sono stati riportati casi gravi e talora ad evoluzione fatale associati all'uso di tipranavir, soprattutto in pazienti con coesistente coinfezione con HCV (29-30). Se è vero, quindi che l'epatotossicità varia in rapporto all'utilizzo dei diversi PI, ovviamente, però, la coinfezione con il virus dell'epatite C rappresenta un fattore predisponente e favorente la tossicità epatica (31-32), intesa in senso più ampio, con manifestazioni che vanno dal semplice innalzamento degli enzimi epatici, al riscontro di iperbilirubinemia, fino all'insufficienza epatica più meno grave, con possibilità di risoluzioni spontanee, ma anche di evoluzione fatale (33-34) evento, quest'ultimo, più frequente in pazienti con una più o meno evoluta epatopatia cronica (35).

Tutte queste evenienze si trasformano, sul piano pratico, oltre che in una maggiore difficoltà nel ricostituire l'equilibrio viro-immunologico del paziente, a causa della necessità di discontinuare o modificare la terapia, anche, in termini di economia sanitaria, in un aggravio notevole della spesa pubblica, a causa della necessità di ulteriori visite mediche, indagini diagnostiche, ricoveri ospedalieri, e trattamenti terapeutici.

Nonostante le sempre maggiori conoscenze nell'ambito della coinfezione HIV-HCV, non esiste ancora un accordo ampiamente condiviso sul trattamento del paziente HIV positivo coinfecto, pur se studi osservazionali dimostrano che la terapia HAART nei pazienti epatopatici cronici, aldilà del rischio di tossicità epatica, è associata con un rallentamento dell'evoluzione dell'epatopatia soprattutto da HCV (36-39), verosimilmente a causa dell'immunoricostruzione e del miglioramento generale del quadro bio-umorale indotto dall'infezione da HIV. Pertanto, il timore di tossicità epatica, non giustifica un ritardo nell'inizio della terapia HAART nel paziente coinfecto, anche se avanzato nella sua epatopatia (es. pazienti candidati al trapianto), bensì, deve spingere il clinico ad un'attenta valutazione del paziente, del grado di avanzamento sia della malattia epatica che dell'infezione da HIV, allo scopo di scegliere il regime HAART più adeguato a raggiungere un successo viro-immunologico, con il minor rischio di tossicità epatica e la maggiore attenzione possibile ad eventuali segni clinici, laboratoristici e strumentali di tale tossicità.

Fosamprenavir

Il Fosamprenavir è il profarmaco (estere fosfato) dell'amprenavir sviluppato per migliorarne la biodisponibilità e ridurre il numero di pillole da assumere allo scopo di migliorare l'aderenza alla terapia. Presenta una scarsa permeabilità di membrana ma, rapidamente dopo la somministrazione orale, viene trasformato nella forma attiva, Amprenavir, a livello dell'epitelio intestinale per azione di una fosfatasi acida (40-41). Rispetto ad Amprenavir presenta il vantaggio dell'assunzione di un ridotto numero di compresse/die,

pur condividendo una dimostrata elevata efficacia antivirale nei regimi di combinazione HAART.

L'Amprenavir viene metabolizzato a livello epatico dal complesso enzimatico CYP3A4, presenta un elevato legame alle proteine plasmatiche ed in particolare all' α 1 glicoproteina acida (42) con una dimostrata ricircolazione entero-epatica.

La somministrazione di Fosamprenavir associato a Ritonavir incrementa notevolmente i livelli plasmatici di Amprenavir ed il dosaggio di 700 mg di Fosamprenavir, insieme a 100 mg di Ritonavir due volte al dì, rappresenta il regime consigliato ed approvato nei Paesi dell'Unione europea. Molteplici studi, infatti, hanno dimostrato l'efficacia di tale regime terapeutico sia in soggetti naive alla terapia HAART, che in pazienti experienced (43-46), con un profilo di resistenza abbastanza peculiare, caratterizzato da una ridotta cross-resistenza con gli altri PI. Interessante è, inoltre, sottolineare come l'esposizione plasmatica del ritonavir, quando somministrato insieme al Fosamprenavir, sia inferiore a quella raggiunta in combinazione con altri PI come il Lopinavir ed il Saquinavir (47-51). La somministrazione di Fosamprenavir è indipendente dai pasti e dalla loro qualità.

Studi controllati hanno valutato l'insorgenza di effetti indesiderati in ampie coorti di pazienti naive ed experienced (52, 53), con un'incidenza di eventi condizionanti una discontinuazione della terapia del 6,4% (54). I più comuni eventi avversi registrati nei trials clinici erano diarrea (5-13%), nausea e vomito (3-9%), cefalea (2-4%), e rash (19%), mentre le più frequenti rilevanti anomalie laboratoristiche erano l'ipertrigliceridemia (0-6%), l'ipertransaminasemia (4-8%) e l'incremento della lipasi (5-8%) (54). In pazienti affetti da insufficienza epatica di grado variabile, i livelli plasmatici di Amprenavir variano sensibilmente in rapporto al grado di compromissione. Rispetto ai soggetti con funzionalità epatica conservata, i livelli plasmatici (AUC) di tale farmaco appaiono costantemente essere aumentati, dal doppio fino ad oltre il quadruplo, in rapporto ad insufficienza epatica moderata o severa. Specificamente è dimostrata una correlazione lineare tra i valori di AUC ed il punteggio ottenuto secondo la classificazione di Child-Pugh (Tab. 1A). Considerando che il Fosamprenavir è metabolizzato

Tabella 1A. Classificazione di Child- Pugh: A (≤ 6); B (7-9); C (>9)

Punteggio	1	2	3
Encefalopatia	Assente	Grado 1-2	Grado 3-4
Ascite	Assente	Lieve/moderata	Grave/refrattaria
INR	$< 1,7$	$1,7 - 2,3$	$>2,3$
Bilirubina mg/dl	<2	2-3	>3
Albumina g/dl	>3.5	3-3.5	<3

Tabella 1B. Dosaggi raccomandati di Fosamprenavir nell'insufficienza epatica (68)

Insufficienza epatica lieve (Child-Pugh score 5-6)	700 mg bid + 100 mg RTV die
Insufficienza epatica moderata (Child-Pugh score 7-9)	450 mg bid + 100 mg RTV die
Insufficienza epatica grave (Child-Pugh score 10-15)	300 mg bid + 100 mg RTV die

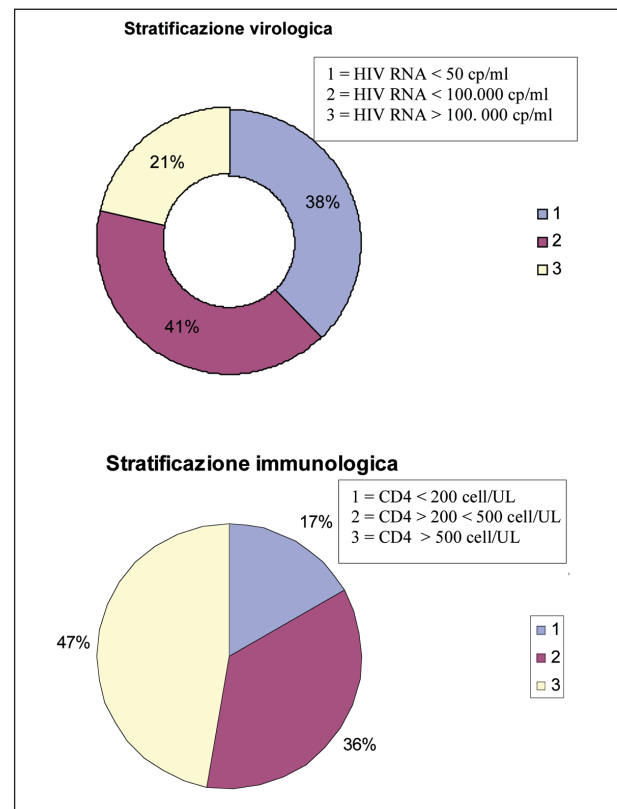
ad Amprenavir, quasi integralmente e rapidamente a livello intestinale, i risultati degli studi precedenti (55) sono stati facilmente estesi anche al dosaggio del farmaco (Tab. 1 B) che è attualmente disponibile in Italia (TELZIR) in due formulazioni orali. La prima è costituita da compresse rivestite con film da 700 mg con assunzione indipendente dai pasti, la seconda dalla sospensione orale (50 mg/60 ml) da somministrare a digiuno. Non sono previsti invece aggiustamenti posologici in caso di insufficienza renale.

Esperienza clinica

È stata condotta un'analisi retrospettiva su sessantacinque pazienti HIV positivi (21 naive e 44 experienced), coinfecti con il virus dell'epatite C (tutti classificati Child-Pugh A) ed HbsAg negativi, trattati per la prima volta (T0) con Fosamprenavir al dosaggio di 700 mg bid associato a Ritonavir 100 mg bid, più un backbone costituito da due NRTI, presso la terza divisione di Malattie Infettive dell'A.O.R.N. "Cotugno" di Napoli (Tab 2.). La figura 1 riassume le caratteristiche percentuali della costituzione viroimmunologica della popolazione all'inizio del trattamento con Fosamprenavir. Nel gruppo dei pazienti pluritrattati so-

Tabella 2. Caratteristiche demografiche e cliniche della popolazione

	Naive	Experienced	Totali
Età	41,3 +/- 5	43,6 +/-5,6	42,4 +/- 5,6
Sesso	M =19 F = 2	M = 42 F= 2	M = 61 F = 4
Razza	Bianca 21	Bianca 40 Nera 4	Bianca 61 Nera 4
TD per via iniettiva	21	40	61

**Figura 1.** Stratificazione viroimmunologica dei pazienti al baseline

no stati inclusi pazienti che necessitavano di cambiare terapia sia per fallimento virologico che per tossicità, che per intolleranza soggettiva alla terapia. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a visite periodiche trimestrali includenti esami clinici e strumentali. A distanza di tre mesi dall'inizio del trattamento, sei pazienti (tre naive e tre experienced) sono stati persi al follow up, ulteriori due pazienti necessitavano di un ulteriore cambio di terapia; un experienced per contemporaneo

Tabella 3. Variazione della conta dei linfociti CD4 nel periodo di trattamento

Mesi	0	3	6	12
Media CD4 (cell./uL)	319	331	327	399
Dev. St. +/-	213	187	209	99

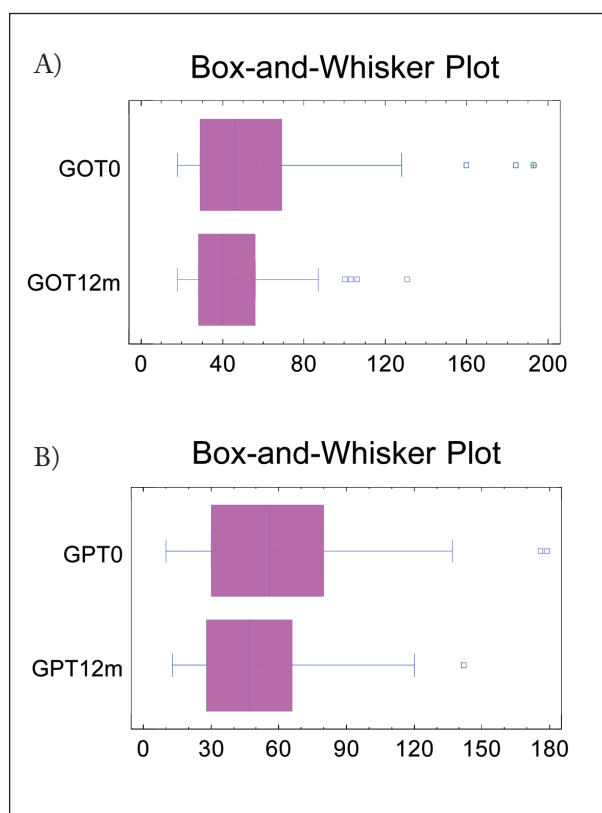
Tabella 4. Andamento temporale dei valori medi degli indici di funzionalità epatica

Mesi	0	3	6	12	range
γ -GT (U/L)	107	92	53	157	7-50
GOT (U/L)	57	61	52	60	10-40
GPT (U/L)	59	59	70	69	10-60
LDH (U/L)	550	566	476	451	250-500
ALP (U/L)	81	105	79	72	38-126
PCHE(U/L)	5394	5974	5465	6051	4000-13500

trattamento con Rifampicina ed un naive per diarrea. A distanza di sei mesi la viremia di HIV era al di sotto delle 400 copie/ml nell'83,3% dei pazienti naive e nel 78,9% dei pazienti pluritrattati. Parallelamente cresceva la conta delle cellule Cd 4 (Tab. 3). Le transaminasi e gli altri indici di funzionalità epatica non mostravano alcun segno di tossicità né incremento della citolisi (tab. 4), con un andamento nella popolazione generale tendente alla riduzione in senso assoluto dei valori ed una variazione di GOT e GPT, statisticamente significativa al dodicesimo mese di trattamento nella popolazione generale (rispettivamente $p=0,014$ e $p=0,021$) (fig. 2 A e B). Tali risultati, inoltre, non apparivano variare in rapporto al backbone associato.

Gli effetti collaterali più frequenti, segnalati da circa l'8% dei soggetti erano rappresentati da disturbi gastrointestinali (nausea, diarrea, vomito) con tendenza alla scomparsa con il protrarsi della terapia ad eccezione di un paziente che necessitava di cambiare terapia HAART.

Sei pazienti, di cui due naive sono stati sottoposti a terapia antivirale con interferone pegilato e ribavirina in concomitanza alla terapia HAART. Cinque di questi pazienti sospendevano la terapia interferonica nei primi tre mesi di trattamento, per tossicità soggettiva; un paziente a distanza di 12 mesi terminava il trattamento con successo virologico e normalizzazione delle

**Figura 2.** Variazioni della GOT e della GPT in pazienti coinfecti HIV/HCV in trattamento con Fosamprenavir

transaminasi. Nessuno di questi pazienti, tuttavia mostrava alterazione degli indici di funzionalità epatica.

Conclusioni

L'insufficienza epatica comporta la possibilità di un'eccessiva esposizione plasmatica a farmaci antiretrovirali con conseguente incremento dell'incidenza di effetti collaterali ed interazioni farmacologiche sfavorevoli. Pertanto, la terapia HAART in pazienti affetti da epatopatie croniche, deve essere valutata e strutturata con molta cautela. In tal senso il TDM (therapeutic drug monitoring), sarebbe teoricamente indicato nei pazienti con insufficienza epatica di grado variabile. Tuttavia l'applicazione del TDM nella pratica clinica è gravata da molteplici problematiche, sia derivanti dall'ancora incompleta conoscenza della farmacologia dei farmaci antiretrovirali, sia dall'oggettiva in-

disponibilità della metodica, anche in molti centri specialistici italiani.

In tal senso la disponibilità di un farmaco quale il Fosamprenavir, con una dimostrata buona efficacia sia in termini di soppressione della carica virale che di recupero immunologico, con la possibilità di una modulazione empirica dei dosaggi terapeutici in associazione ai vari backbone, rappresenta sicuramente uno strumento vantaggioso per il management dei pazienti affetti da infezione da HIV con compromissione epatica di grado significativo.

La nostra esperienza clinica conferma tali considerazioni, riguardanti, sullo sfondo di una soddisfacente risposta viroimmunologica, la buona tollerabilità epatica dei regimi di associazione contenenti Fosamprenavir, evidenziando anche una significativa riduzione della citolisi epatica nei pazienti a distanza di un anno dall'inizio del trattamento. Questo risultato è altresì confermato dalla sostanziale stazionarietà degli altri indici di funzionalità epatica valutati nel corso del trattamento. Tale risultato, ancorché ottenuto su un campione piuttosto ristretto e che necessita sicuramente di ulteriori conferme su casistiche più ampie, tuttavia appare suggestivo anche nell'ottica di ulteriori studi tesi a valutare l'efficacia dei farmaci antiretrovirali e più specificamente del Fosamprenavir sull'attività dei virus epatotropi maggiori.

In ultima analisi, siccome, i pazienti infetti da HIV saranno, in prospettiva futura, trattati per un periodo di tempo sempre più lungo, appare indispensabile la conoscenza da parte dei clinici degli argomenti riguardanti la modulazione del dosaggio dei farmaci antiretrovirali, e la possibilità, in popolazioni selezionate, di aggiustamenti terapeutici, tramite l'utilizzo di farmaci caratterizzati da una buona flessibilità posologica.

Bibliografia

- Carosi G, Puoti M, Antonucci G, et al. Antiretroviral therapy in chronic liver disease: Focus on HIV/HCV coinfection - Statements of the first Italian consensus workshop. *AIDS Rev* 2005; 7: 161-7.
- Dal Romero J, Clavo P, Garcia S, et al. Prevalence of HCV infection among two groups with HIV risk behaviors in Madrid (Spain). 2000; XIII IAS Conf. Durban, S. Africa.
- De Luca A, Bagarini R, Lepri A. coinfection with hepatitis viruses and outcome of initial antiretroviral regimens in previously naïve HIV infected subjects. 2002; *Arch Intern Med* 2002; 16: 2125-32.
- Verucchi G, Calza L, Manfredi R, Chiodo F. Human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfection: epidemiology, natural history, therapeutic options and clinical management. *Infection* 2004; 32:33-46.
- Bica I, McGovern B, Dhar R, et al. Increasing mortality due to end-stage liver disease in patients with human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 492-7.
- Martin-Carbonero L, Soriano V, Valencia E, et al. Increasing impact of chronic viral hepatitis on hospital admissions and mortality among HIV-infected patients. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2001; 17:1467-71
- Rosenthal E, Poiree M, Pradier C, et al. Mortality due to hepatitis C-related liver disease in HIV-infected patients in France (Mortavic 2001 study). *AIDS* 2003; 17: 1803-9
- Brau N. Chronic hepatitis C in patients with HIV/AIDS: a new challenge in antiviral therapy. *J Antimicrob Chemother* 2005; 56: 991-5
- El-Serag HB, Giordano TP, Kramer J, et al. Survival in hepatitis C and HIV co infection: a cohort study of hospitalized veterans. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 175-83
- Giordano TP, Kramer JR, Soucek J, et al. Cirrhosis and hepatocellular carcinoma in HIV-infected veterans with and without the hepatitis C virus: a cohort study. 1992-2001. *Arch Intern Med* 2004; 21: 2349-54
- Kramer JR, Giordano TP, Soucek J, et al. Hepatitis C coinfection increases the risk of fulminant hepatic failure in patients with HIV in the HAART era. *J Hepatol* 2005; 42: 309-14.
- Greub G, Ledergerber B, Battegay M, et al. Clinical progression, survival, and immune recovery during antiretroviral therapy in patients with HIV-1 and hepatitis C virus coinfection: the Swiss HIV Cohort Study. *Lancet* 2000; 356: 1800-5.
- Konopnicki D, Mocroft A, de Wit S, et al. Hepatitis B and HIV: prevalence, AIDS progression, response to highly active antiretroviral therapy and increased mortality in the EuroSIDA cohort. *AIDS* 2005 Mar 24; 19: 593-601
- Chio CL, Seaberg EC, Skolasky Jr R, et al. HIV-1, hepatitis B virus, and risk of mortality in the Multicenter Cohort Study (MACS). *Lancet* 2002 14; 360: 1921-628-30.
- Soriano V, Puoti M, Gascò PM et al. Antiretroviral drugs and liver injury. *AIDS* 2008; 22:1-13.
- Palella F, Baker R, Moorman A, et al. Mortality in the highly active antiretroviral era: changing cause of death and disease in the HIV outpatient study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 43: 27-34.
- Mocroft A, Soriano V, Rockstroh J, et al. Is there evidence for an increase in the death rate from liver-related disease in patients with HIV? *AIDS* 2005; 19: 2117-25.
- Mehta SH, Thomas DL, Torbenson M, et al. The effect of antiretroviral therapy on liver disease among adults with HIV and hepatitis C coinfection. *Hepatology* 2005; 41: 123-31.

19. Tural C, Fuster D, Tor J, et al. Time on antiretroviral therapy is a protective factor for liver fibrosis in HIV and hepatitis C virus (HCV) co-infected patients. *J Viral Hepat* 2003; 10: 118-25.
20. Weber R, Sabin C, Friis-Moller N, et al. Exposure to antiretroviral therapy and the risk of liver-related death: is there an association? Results from the D:A:D study [abstract no. 770]. 13th Conference of Retroviruses and Opportunistic Infections; 2006 Feb 5-8; Denver (CO).
21. Ogedegbe A, Sulkowski M. Antiretroviral-associated liver injury. *Clin Liver Dis* 2003; 7:475-499.
22. Birkus G, Hitchcock M, Cihlar T. Assessment of mitochondrial toxicity in human cells treated with tenofovir: comparison with other nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46:716-723.
23. Ritchie M, Haas D, Motsinger A, Donahue JP, Erdem H, Raffanti S, et al. Drug transporter and metabolizing enzyme gene variants and NNRTI hepatotoxicity. *Clin Infect Dis* 2006; 43:779-82.
24. Stern J, Robinson P, Love J, Lanes S, Imperiale M, Mayers D. A comprehensive hepatic safety analysis of nevirapine in different populations of HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 34(suppl 1):21-33.
25. Manfredi R, Calza L. Nevirapine versus efavirenz in 742 patients: no link of liver toxicity with female sex, and a baseline CD4 cell count greater than 250 cells/microliter. *AIDS* 2006; 20:2233-2236.
26. Sulkowski M, Thomas D, Chaisson R, Moore R. Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with HIV and the role of hepatitis C or B virus infection. *JAMA* 2000; 283:74-80.
27. Bonfanti P, Landonio S, Ricci E, Martinelli C, Fortuna P, Faggion I, et al. Risk factors for hepatotoxicity in patients treated with highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Def Syndr* 2001; 27:316-318.
28. Wit F, Weverling G, Weel J, Jurriens S, Lange J. Incidence and risk factors for severe hepatotoxicity associated with antiretroviral combination therapy. *J Infect Dis* 2002; 186:23-31
29. Kandula V, Khanlou H, Farthing C. Tipranavir: a novel second-generation nonpeptidic protease inhibitor. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2005; 3:9-21.
30. Hicks C, Cahn P, Cooper D, Walmsley SL, Katlama C, Clotet B, et al. Durable efficacy of tipranavir-ritonavir in combination with an optimised background regimen of antiretroviral drugs for treatment-experienced HIV-1-infected patients at 48 weeks in the Randomized Evaluation of Strategic Intervention in multidrug resistant patients with Tipranavir (RESIST) studies: an analysis of combined data from two randomised open-label trials. *Lancet* 2006; 368:466-475.
31. Sulkowski MS, Thomas DL, Chaisson RE, et al. Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with human immunodeficiency virus and the role of hepatitis C or B virus infection. *JAMA* 2000; 283: 74-80
32. den Brinker M, Wit FW, Wertheim-van Dillen PM, et al. Hepatitis B and C co-infection and the risk for hepatotoxicity of highly active antiretroviral in HIV-1 infection. *AIDS* 2000; 14: 2895-902.
33. Clark S, Creighton S, Portmann B, Taylor C, Wendon J, Cramp M. Acute liver failure associated with antiretroviral treatment for HIV: a report of six cases. *J Hepatol* 2002; 36:295-301.
34. Kramer J, Giordano T, Soucek J, El-Serag H. Hepatitis C coinfection increases the risk of fulminant hepatic failure in patients with HIV in the HAART era. *J Hepatol* 2005; 42:309-314.
35. Reisler R, Han C, Burman W, Tedaldi E, Neaton J. Grade 4 events are as important as AIDS events in the era of HAART. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 34: 379-386.
36. Qurishi N, Kreuzberg C, Luchters G, Effenberger W, Kupper B, Sauerbruch T, et al. Effect of antiretroviral therapy on liver-related mortality in patients with HIV and hepatitis C virus coinfection. *Lancet* 2003; 362:1708-1713.
37. Verma S, Wang C, Govindarajan S, Kanel G, Squires K, Bonacini M. Do type and duration of antiretroviral therapy attenuate liver fibrosis in HIV-hepatitis C virus coinfecting patients? *Clin Infect Dis* 2006; 42:262-270.
38. Macías J, Castellano V, Merchante N, Palacios R, Mira J, Sáez C, et al. Effect of antiretroviral drugs on liver fibrosis in HIV-infected patients with chronic hepatitis C: harmful impact of nevirapine. *AIDS* 2004; 18:767-774.
39. Verma S. HAART attenuates liver fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection: fact or fiction? *J Antimicrob Chemother* 2006; 58:496-501.
40. Furfine ES, Baker CT, Hale MR, et al. Preclinical pharmacology and pharmacokinetics of GW433908, a water-soluble prodrug plasma of human immunodeficiency virus protease inhibitor amprenavir. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 791-8 27.
41. Studenberg SD, Furfine ES, Boehlert CC, et al. Mechanism of absorption of GW433908, the phosphate prodrug of the HIV protease inhibitor amprenavir [abstract no. 69]. *HIV DART* 2004; Dec 12-16; Montego Bay
42. OKunnsanya O, Forrest A, Di Francesco R, et al. Compartmental pharmacokinetic analysis of oral amprenavir with econdary peaks. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51: 1822-6
43. Gathe JC, Ive P, Wood R, et al. SOLO: 48-week efficacy and safety comparison of once-daily fosamprenavir/ritonavir versus twice-daily nelfinavir in naive HIV-1-infected patients. *AIDS* 2004; 18: 1529-37
44. Elston R, Yates P, Tisdale M, et al. GW433908 (908)/ritonavir (r): 48-week results in PI-experienced subjects: a retrospective (NC); analysis of virologic response based on baseline genotype and phenotype [abstract no. MoOrB1055]. XV International AIDS Conference; 2004 Jul 11-16; Bangkok
45. Pulido F, Katlama C, Marquez M, et al. A randomised study investigating the efficacy and safety of amprenavir in combination with low-dose ritonavir in protease inhibitor-experienced HIV-infected adults. *HIV Med* 2004; 5: 296-302

46. Cattelan A, Pulido F, Stark T, et al. Switch to amprenavir/ritonavir demonstrated superior efficacy compared to the continuation of a protease inhibitor in multiple PI-experienced HIV-1 infected subjects with virological failure [abstract no.P1]. 2nd International HIV Workshop On Management of Treatment Experienced Patients; 2002 Sep 25-27; San Diego (CA)
47. Kashuba AD, Tierney C, Downey GF, et al. Combining fosamprenavir with lopinavir/ritonavir substantially reduces amprenavir and lopinavir exposure: ACTG protocol A5143 results. *AIDS* 2005; 19: 145-52
48. Taburet AM, Raguin G, Le Tiec C, et al. Interactions between amprenavir and the lopinavir-ritonavir combination in heavily pretreated patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Pharmacol Ther* 2004; 75: 310-23
49. Amir-Ansari YA, Elston R, Granier C, et al. A phase III, randomised, multicenter, parallel group, open-label, three arm study to compare the efficacy and safety of two dosing regimens of GW433908/ritonavir (700mg/100mg twice daily or 1400mg/200mg once daily) versus lopinavir/ritonavir (400mg/100mg twice daily) for 48 weeks in protease inhibitor experienced HIV-infected adults experiencing virological failure (APV30003) [GM2003/00236/00]. Research Triangle Park (NC); GlaxoSmithKline, 2003 (Data on file).
50. Wire MB, Naderer OJ, Masterman AL, et al. The pharmacokinetic (PK) interaction between GW433908 (908) with lopinavir (LPV)/ritonavir (RTV) (APV10011 and APV10012) [abstract no. 612]. 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2004 Feb 8-11; San Francisco (CA).
51. Gathe JC, Ive P, Wood R, et al. SOLO: 48-week efficacy and safety comparison of once-daily fosamprenavir/ritonavir versus twice-daily nelfinavir in naïve HIV-1-infected patients. *AIDS* 2004;18:1529-37.
52. DeJesus E, LaMarca A, Senson M, Beltran C, Yeni P. The context study: efficacy and safety of GW433908/RTV in protease inhibitor-experienced subjects with virological failure (24 week results) (abstract 178). In: Abstracts of the 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston, February 10-14, 2003.
53. Package insert. Lexiva (fosamprenavir). Research Triangle Park, NC: GlaxoSmithKline.
54. Hester EK, Chandler HV, Sims Km. Fosamprenavir: drug development for adherence. *Ann. Pharmacother* 2006; 40:1301-10.
55. McCabe S, Ma Q, Shish JC et al. Antiretroviral therapy. Pharmacokinetic Considerations in Patients with Renal or hepatic impairment. *Clin Pharmacokinet* 2008; 47:153-72.

Correspondence: Dr. Vincenzo Esposito MD, PhD
Terza Divisione di Malattie Infettive
A.O.R.N. Cotugno,
via G. Quagliariello 54
80131 Napoli, Italia
Tel/fax: ++39 081 5908460
E-mail: esposvin@libero.it