

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI MILANO

Dottorato in Medicina Clinica e Sperimentale

Dipartimento di Scienze Biomediche e Cliniche 'L.Sacco'

XXX Ciclo



IMPATTO DI COBICISTAT SU DURATA E TOLLERABILITÀ DI REGIMI ANTIRETROVIRALI CONTENENTI TENOFOVIR DIPROXIL FUMARATO

R/19

Tesi di Dottorato di

Chiara Resnati

Matricola: R10994

Relatore: Prof Stefano Rusconi

Coordinatore: Prof. Emilio Berti

Anno Accademico 2016-2017

ABSTRACT

INTRODUZIONE

Il dosaggio di tenofovir alafenamide è stato ridotto da 25 a 10 mg al giorno quando somministrato con farmaci con funzioni di potenziatore. Tuttavia, tale riduzione del dosaggio non è mai stata adottata per tenofovir diproxil fumarato. Questo studio vuole valutare l'effetto di cobicistat sia sulle concentrazioni di tenofovir sia sulla durata del trattamento di un regime contenente tenofovir diproxil fumarato nella pratica clinica quotidiana.

METODI

Sono stati arruolati nello studio pazienti con infezione da HIV in terapia antiretrovirale contenente tenofovir diproxil fumarato con almeno una valutazione delle concentrazioni plasmatiche di tenofovir. Sono state condotte analisi di regressione uni- e multivariata considerando le concentrazioni di tenofovir come variabile dipendente e le caratteristiche cliniche come covariabili indipendenti. Le analisi di sopravvivenza e di Cox sono state effettuate considerando come evento primario l'interruzione di tenofovir diproxil fumarato per qualsiasi ragione.

RISULTATI

212 pazienti assumevano tenofovir diproxil fumarato con un inibitore della proteasi con ritonavir, 176 con un inibitore non nucleosidico, 46 con dolutegravir o raltegravir e 76 con elvitegravir/cobicistat. In analisi multivariata, sono risultati significativamente associati alle concentrazioni plasmatiche di tenofovir i farmaci antiretrovirali utilizzati in associazione, con le più alte concentrazioni misurate nei pazienti trattati con elvitegravir/cobicistat. Nell'analisi di sopravvivenza i pazienti trattati con tenofovir diproxil fumarato in associazione a elvitegravir/cobicistat presentavano la minor durata di trattamento con un rischio superiore di 2,3 volte di sospensione della terapia.

CONCLUSIONI

La cosomministrazione con cobicistat ha determinato concentrazioni di tenofovir significativamente più elevate e una maggiore interruzione del trattamento rispetto ad altri regimi. Di conseguenza, non può essere esclusa la possibilità che il mancato aggiustamento del dosaggio di tenofovir diproxil fumarato quando associato a cobicistat possa aver pregiudicato il confronto di sicurezza rispetto a tenofovir alafenamide negli studi registrativi

ABSTRACT

BACKGROUND

The dose of tenofovir alafenamide is reduced from 25 to 10 mg daily when given with boosting agents. However, such dose reduction has never been adopted for tenofovir disoproxil fumarate. In this study we aim to quantify the effect of cobicistat both on tenofovir concentrations and tenofovir disoproxil fumarate durability in real life setting.

METHODS

HIV-positive patients receiving tenofovir disoproxil fumarate containing ART with at least one assessment of tenofovir plasma trough concentrations were included in the study. Uni- and multivariate regression analyses were carried out considering tenofovir concentration as the dependent variable and clinical characteristics as independent covariates. Subsequently, survival and Cox analyses were carried out considering as the primary outcome tenofovir disoproxil fumarate discontinuation for any reasons.

RESULTS

Patients were given tenofovir disoproxil fumarate with protease inhibitors/ritonavir (n=212), non nucleoside reverse transcriptase inhibitors (n=176), integrase inhibitors (DTG or RAL, n=46) or with elvitegravir/cobicistat (n=76). By multivariate analysis, concomitant antiretroviral therapies resulted significantly associated with tenofovir levels, with the highest drug concentrations measured in patients given elvitegravir/cobicistat. By survival analysis we found that patients given tenofovir disoproxil fumarate with elvitegravir/cobicistat had the lowest rate of drug durability. Overall, these patients had a 2.3-fold increased risk to experience tenofovir disoproxil fumarate discontinuation.

CONCLUSIONS

Coadministration with cobicistat resulted in significantly higher tenofovir concentrations and higher tenofovir disoproxil fumarate discontinuation compared with other antiretroviral regimens. Accordingly, the possibility that the lack of proper dose adjustment for tenofovir disoproxil fumarate when given with cobicistat might have biased the safety comparisons with tenofovir alafenamide during registrative trials cannot be ruled out.

A tutti coloro che mi hanno insegnato e da cui ho imparato in questi anni: medici, specializzandi, infermieri, studenti e pazienti.

INDICE

Abstract	pag. 2
Abbreviazioni	pag. 6
Introduzione	pag. 8
1.1 Generalità sull'infezione da HIV	pag. 9
1.2 Storia naturale dell'infezione da HIV	pag.10
1.3 Terapia dell'infezione da HIV	pag.12
1.4 Tossicità dei farmaci ARV	pag.19
1.5 I potenziatori	pag.21
1.6 La farmacologia della ART	pag.23
1.6.1 Il monitoraggio terapeutico del farmaco	pag.23
1.6.2 Interazioni farmacologiche della ART	pag.24
2. Lo studio	pag.26
2.1 Introduzione	pag.27
2.2 Materiali e metodi	pag.28
2.2.1 Pazienti	pag.28
2.2.2. Disegno dello studio ed analisi statistiche	pag.28
2.2.3 Valutazioni farmacocinetiche	pag.30
3. Risultati	pag.31
3.1 Caratteristiche dei pazienti	pag.32
3.2 Distribuzione delle concentrazioni basali di tenofovir	pag.33
3.3 Rischio di interruzione di tenofovir	pag.35
4. Conclusioni	pag.38
5. Bibliografia	pag.43

ABBREVIAZIONI

3TC: lamivudina ABC: abacavir

AIDS: *Acquired ImmunoDeficiency Syndrome*, Sindrome dell'ImmunoDeficienza Acquisita

AMP: amprenavir; fAMP: fosamprenavir

ART: *AntiRetroviral Therapy*, terapia antiretrovirale ARV: *AntiRetroViral*, antiretrovirale

ATV: atazanavir

CDC: *Centers for Disease Control (USA)*

COBI: cobicistat

CrCl: Creatinina Clearance, clearance della creatinina

Ctrough: trough concentration, concentrazione basale DRV: darunavir

DTG: dolutegravir

ECG: elettrocardiogramma

EDTA: acido etilendiamminotetraacetico EFV: efavirenz

e-GFR: *estimated Glomerular Filtration Rate*, velocità di filtrazione glomerulare stimata

EVG: elvitegravir FTC: emtricitabina

HIV: *Human Immunodeficiency Virus*, Virus dell'Immunodeficienza Umana INI: *Integrase*

Inhibitors, inibitori dell'integrasi

LDR: *Less Drug Regimen*, regime con meno farmaci

LPV: lopinavir

NNRTI: *Non Nucleoside Reverse Trascrptase Inhibitors*, inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa

NRTI: *Nucleosi(ti)de Reverse Trascrptase Inhibitors*, inibitori nucleos(t)idici della trascrittasi inversa

NVP: nevirapina

PCR: *Polymerase Chain Reaction*, reazione di polimerasi a catena IP: *Protease Inhibitors*,
inibitori delle proteasi

QD: una volta al giorno

RAL: raltegravir RPV: rilpivirina

RTV: ritonavir

STR: *Single Tablet Regimen*, regime a singola compressa TAF: Tenofovir AlaFenamida

TDF: Tenofovir Diproxil Fumarato

TDM: *Therapeutic Drug Monitoring*, Monitoraggio Terapeutico del Farmaco

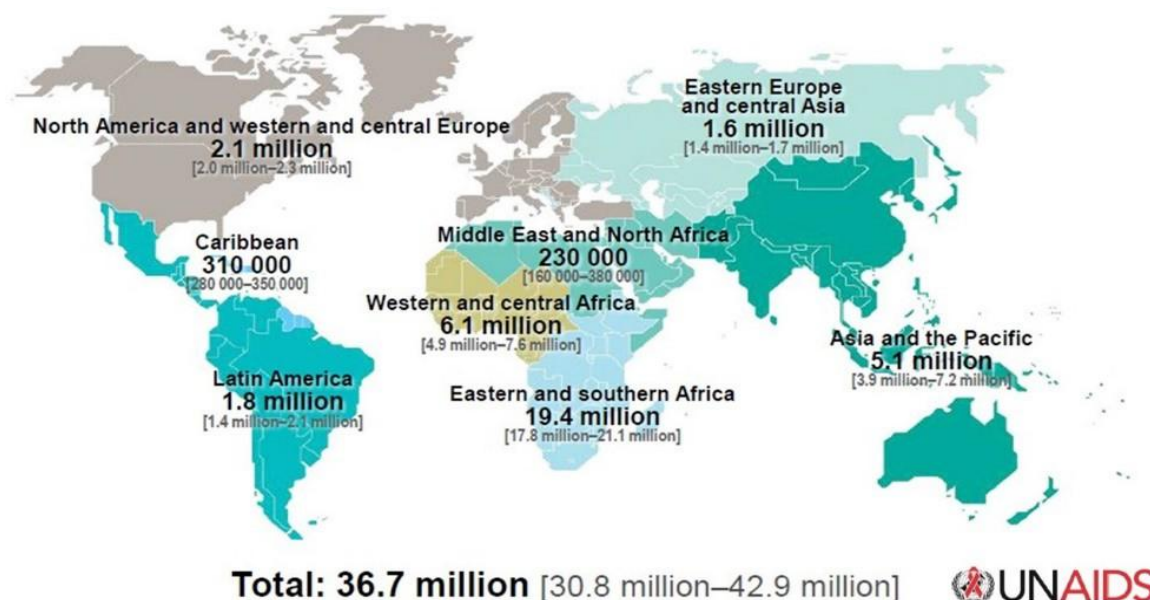
UNAIDS: *United Nations Programme on HIV and AIDS*, Programma delle Nazioni Unite per
HIV/AIDS

1. INTRODUZIONE

1.1 GENERALITA' SULL'INFEZIONE DA HIV

Dal 1981, anno in cui si osservarono i primi casi di sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS), l'infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV) ha causato nel mondo la morte di più di 25 milioni di persone. Secondo le ultime stime di UNAIDS, a tutt'oggi, sono circa 36.7 milioni le persone viventi con infezione da HIV, di cui 2.1 milioni tra nord America ed Europa occidentale; di questi, circa 130 mila vivono in Italia. Le nuove infezioni diagnosticate nel 2016 a livello mondiale sono intorno a 1.8 milioni, di cui approssivamente 73000 tra nord America ed Europa occidentale e 3600 in Italia [1]. I dati relativi all'accesso al trattamento antiretrovirale (ARV) a livello mondiale sono fortemente discordanti sia per le differenze tra le varie aree geografiche sia tra i singoli stati all'interno di un'area geografica.

Figura 1. Soggetti (adulti e bambini) con infezione da HIV nel 2016 nel mondo [2]



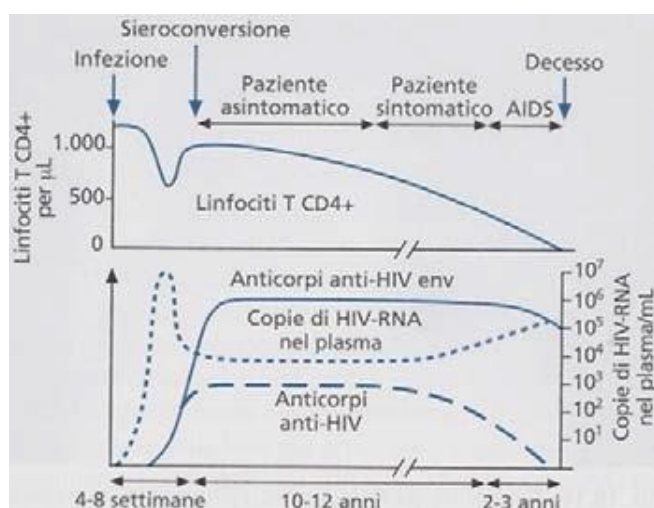
In Italia, utilizzando i dati derivanti dal Sistema Nazionale di Sorveglianza HIV e i dati della Coorte ICONA, si assume che del numero di persone viventi con HIV, l'11% non sia a conoscenza dell'infezione, mentre, sulla base dei dati degli studi di coorte Italiani, si può

stimare che l'83% delle persone diagnosticate e seguite sia in terapia antiretrovirale (ART) e, di queste, l'87% abbia raggiunto una soppressione virale. In conseguenza, nel nostro Paese sarebbe in trattamento il 74% delle persone viventi con HIV e la soppressione virale sarebbe riscontrata nel 52%.

1.2 STORIA NATURALE DELL'INFEZIONE

Nonostante esista una variabilità individuale nel decorso dell'infezione da HIV, si può descrivere un modello evolutivo comune (Figura 2).

Figura 2. Storia naturale dell'infezione da HIV



L'infezione primaria è caratterizzata, in circa il 50-70% dei pazienti, a distanza di 3-6 settimane dal contagio, da una sindrome simil-mononucleosica. In questa fase si evidenziano elevati livelli di carica virale che tende a declinare verso la quarta settimana, periodo in cui si verifica la sierconversione e la risoluzione del quadro clinico. Con la risoluzione dell'infezione acuta il paziente entra nella fase asintomatica, o di latenza clinica, caratterizzata dallo sviluppo di una risposta immunitaria di tipo sia umorale sia cellulare specifica nei confronti del virus. Questa fase termina con la comparsa di gravi segni e/o

sintomi costituzionali, infezioni opportunistiche o neoplasie che indicano l'inizio dello stadio di malattia conclamata o AIDS.

Poiché il quadro clinico della malattia è multiforme, si è cercato di dare una definizione univoca di AIDS alla varietà di manifestazioni cliniche presenti: nel 1993 i *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) di Atlanta hanno proposto una classificazione (Tabella 1) che tenesse conto sia del numero di linfociti T CD4+ sia del quadro clinico presente, definendo come soggetti affetti da AIDS i pazienti appartenenti alla classe C di questa classificazione.

Tabella 1. Classificazione degli stadi dell'infezione da HIV secondo i CDC

Numero di CD4	Asintomatici, infezione acuta o LAS (*)	Sintomatici (condizioni non previste in A o C) (+)	C (*)
1) >500/ μ L	A1	B1	C1
2) 200 - 499/ μ L	A2	B2	C2
3) <200/ μ L	A3	B3	C3

* Linfadenopatia generalizzata persistente

+ Condizioni inserite nella categoria B: candidosi orofaringea, sintomi costituzionali (febbre > 38.5°C e/o diarrea persistente per più di un mese), leucoplachia villosa orale, herpes zoster multimetamerico o ricorrente, porpora trombocitopenica idiopatica, angiomasosi bacillare, listeriosi, neuropatia periferica, candidosi vulvovaginale (persistente, frequente o scarsamente sensibile alla terapia), displasia cervicale (moderata o grave), carcinoma non invasivo (in situ) della cervice uterina, malattia infiammatoria pelvica

* Infezioni opportunistiche e tumori indicativi di AIDS

In assenza di una terapia farmacologica efficace, il decesso avviene solitamente entro tre anni dalla diagnosi di AIDS (tasso di letalità: 60% a 18 mesi; 90% a 36 mesi) [3]. L'andamento naturale della malattia è stato, però, nettamente modificato dall'utilizzo nella pratica clinica della ART [4, 5].

1.3 TERAPIA DELL'INFEZIONE DA HIV

L'introduzione della ART ha radicalmente modificato la storia naturale dell'infezione da HIV riducendo la mortalità per AIDS e l'incidenza di infezioni opportunistiche. Di conseguenza, la gestione dell'infezione da HIV ha subito nel tempo numerosi cambiamenti. Da un lato si è progressivamente modificato il profilo dei pazienti HIV positivi, dall'altra parte, soprattutto, la possibilità di trattare si è ampliata grazie alla disponibilità di un numero di farmaci sempre maggiore. L'efficacia della ART ha fatto sì che l'infezione da patologia acuta e quasi sempre mortale, tipica degli anni '80, si sia trasformata oggi in patologia cronica consentendo uno dei maggiori successi della medicina contemporanea. Accanto agli innegabili benefici clinici, tuttavia, la gestione della ART sta diventando sempre più complessa e il trattamento rappresenta sempre più spesso una sfida per il clinico sia per la possibile insorgenza di resistenze sia per la comparsa di tossicità a breve, medio o lungo termine. Inoltre, rimangono ancora aperte una serie di problematiche quali, ad esempio:

- quando o perché cambiare oggi il trattamento,
- le differenze tra le diverse classi e i farmaci appartenenti alla stessa classe,
- la penetrazione nei santuari,
- il significato del rapido declino della carica virale,
- la sempre maggiore complessità di una popolazione che sta invecchiando e di conseguenza la possibilità di sempre maggiori interazioni tra i farmaci,
- la coinfezione HIV/HBV/HCV e il suo ottimale trattamento.

I farmaci oggi in uso clinico routinario appartengono a quattro classi: analoghi nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTI), a loro volta suddivisi in analoghi nucleosidici e nucleotidici, analoghi non nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI), inibitori della proteasi (IP) e inibitori dell'integrasi (INI). Gli inibitori della fusione e gli inibitori dell'*entry* attualmente

rivestono generalmente il ruolo di farmaci di salvataggio nei casi di dimostrata multiresistenza al trattamento. La terapia anti-HIV nel paziente naïve deve essere di norma una terapia di combinazione: si dovrà scegliere, pertanto, un'associazione di farmaci ARV detta *regime terapeutico*. E', infatti, sui regimi che in sostanza si basano gli studi clinici presenti in letteratura. La scelta, tuttavia, deve tenere in considerazione anche i dati disponibili derivanti dalle caratteristiche delle singole molecole.

Sebbene caratterizzate da piccole differenze, tutte le Linee Guida [6-7] raccomandano di iniziare la ART in tutti i pazienti con infezione da HIV a prescindere da carica virale e conta dei linfociti T CD4+. Tale scelta è dovuta al fatto che la ART è in grado di abbassare la carica virale plasmatica al di sotto dei valori di rilevabilità dei test e questo rappresenta un aspetto estremamente rilevante sia per il controllo dell'infezione di per sé nel soggetto infetto sia ai fini dell'infettività di tali soggetti nei confronti di terzi. I dati dello studio START [8] hanno fornito una chiara evidenza di come un inizio precoce della terapia indipendentemente dalla conta dei linfociti CD4+ sia una strategia vantaggiosa. 4685 pazienti HIV-positivi con una mediana di linfociti CD4+ di 651 cell/ μ L e di carica virale di 12.758 copie/ml sono stati randomizzati o all'inizio immediato della terapia (braccio immediato) o all'inizio differito fino a un valore di conta linfocitaria inferiore alle 350 cell/mm³ o alla comparsa di un evento AIDS-correlato o di un'altra condizione che impone l'inizio del trattamento (braccio ritardato). L'obiettivo primario dello studio era composto in quanto includeva qualunque evento severo AIDS-correlato, qualunque evento severo non-AIDS-correlato o un decesso per qualsiasi causa. I pazienti sono stati seguiti per una media di tre anni. Gli *end point* primari sono stati osservati in 42 pazienti del braccio immediato (1.8%; 0.60 eventi/100 anni persona) e in 96 pazienti del braccio ritardato (4.1%; 1.38 eventi/100 anni persona), per un rischio relativo di 0.43 (95% CI 0.30-0.62; $p < 0.001$). Il rischio relativo per eventi severi AIDS correlati e non AIDS correlati è stato rispettivamente

di 0.28 (95% CI 0.15-0.50; $p < 0.001$) e di 0.61 (95% CI 0.38-0.97; $p = 0.04$). Più di due terzi degli obiettivi primari sono avvenuti nei pazienti con una conta di linfociti CD4+ superiore a 500 cell/ μ L, in particolare in 37/42 (88%) nel gruppo immediato e in 57/96 (59%) nel gruppo ritardato. Nel maggio 2015 lo studio è stato interrotto sulla base dei dati dell'analisi *ad interim* con raccomandazione ad iniziare la ART in tutti i pazienti del braccio ritardato.

I risultati dello studio START sono stati simili a quelli di un altro studio randomizzato, lo studio TEMPRANO [9]. I risultati di questi due importanti studi randomizzati hanno fatto sì che la forza della raccomandazione per l'inizio della terapia in soggetti con linfociti CD4+ superiori a 500 cell/ μ L sia stata modificata rispetto al passato. Pertanto, alla luce dell'indubbio beneficio sulla salute dell'individuo, oltre che della comunità, viene ribadita l'importanza di proporre la ART a tutte le persone con infezione da HIV indipendentemente dal loro quadro immunologico (forza di raccomandazione AI per tutte le Linee Guida).

L'inizio precoce della terapia indipendentemente dal profilo immunologico del paziente HIV positivo non rappresenta l'unico elemento di novità nelle Linee Guida. In particolare, rispetto alle versioni precedenti, il documento italiano [7] include tra i regimi raccomandati per il trattamento di prima linea solo i farmaci che hanno dimostrato superiorità in almeno uno studio di confronto con uno o più dei farmaci alternativi. In particolare, raltegravir (RAL), elvitegravir (EVG)/cobicistat (COBI) e dolutegravir (DTG) sono i terzi farmaci che, quando associati a tenofovir diprossil fumarato (TDF)/emtricitabina (FTC) (oggi tenofovir alafenamide (TAF)/FTC) in soggetti che al basale presentano valori di carica virale sia superiori sia inferiori alle 100.000 copie/ml compongono regimi pienamente soddisfacenti. Per quanto riguarda DTG anche l'associazione con abacavir/lamivudina (ABC/3TC) è utilizzabile a pieno titolo indipendentemente dal livello di viremia al basale.

In presenza di una viremia inferiore a 100.000 copie/ml al basale, è anche indicato utilizzare rilpivirina (RPV), in associazione ora a TAF/FTC, in quanto in questo strato di viremia ha

mostrato superiorità quando coformulato in una singola compressa, nei confronti di efavirenz (EFV) coformulato in una singola compressa con TDF/FTC.

EFV e gli IP atazanavir (ATV)/ritonavir (RTV)-COBI e darunavir (DRV)/RTV o COBI, quando confrontati con gli INI, hanno presentato un complessivo profilo di tollerabilità/tossicità a breve/medio termine più sfavorevole in grado di condizionare un risultato di inferiorità; per tale ragione nelle ultime Linee Guida i regimi contenenti questi farmaci sono stati considerati o raccomandati in particolari condizioni o alternativi.

Per indagare l'eventuale presenza di resistenze del virus ad alcuni farmaci viene raccomandato l'inizio della ART solo quando disponibili i risultati del test di resistenza. Qualora fosse necessario l'inizio della ART prima della disponibilità del referto del test, è consigliato di iniziare regimi ARV contenenti farmaci ad alta barriera genetica.

Nei casi di viremia particolarmente elevata (HIV-RNA >500.000 copie/mL), sebbene non vi siano evidenze sperimentali al riguardo, si possono privilegiare regimi dotati di una potente e più rapida azione di abbattimento della carica virale. Pur avendo due differenti studi clinici [10-11] escluso un beneficio di efficacia di regimi con più di tre farmaci nell'infezione acuta o recente così come nell'infezione cronica ad alta viremia, vista la necessità in tali pazienti di ottenere un rapido abbattimento della carica virale e di disporre di farmaci ad elevata barriera genetica (in rapporto alla necessità di iniziare il trattamento immediatamente dopo la diagnosi, anche in assenza di un risultato del test di resistenza), può essere preso in considerazione l'impiego transitorio di quattro farmaci, combinando classi a maggiore rapidità di risposta virologica (es. INI) e classi con elevata barriera genetica (IP) [CIII]. Tuttavia, sia nell'infezione acuta come in quella cronica, non appena ottenuto il risultato del test di resistenza è raccomandato di proseguire una terapia standard a tre farmaci [AIII].

Tabella 2a. Linee Guida italiane per il trattamento dei pazienti naive: regimi raccomandati

REGIMI	RACCOMANDAZIONE (forza/evidenza)
<i>Raccomandati</i>	
TDF/FTC+RAL	[AI]
TAF/FTC+RAL	[AII]
TDF/FTC/EVG/COBI	[AI]
TAF/FTC/EVG/COBI	[AI]
TDF/FTC+DTG	[AI]
TAF/FTC+DTG	[AII]
ABC/3TC+DTG	[AI]
ABC/3TC/DTG	[AI]
TDF/FTC/RPV (se HIV-RNA < 100.000 cp/mL e conta di T CD4+ > 200 cellule/ μ L)	[AI]
TAF/FTC/RPV (se HIV-RNA < 100.000 cp/mL e conta di T CD4+ > 200 cellule/ μ L)	[AII]
<i>Raccomandati in particolari condizioni</i>	
TDF/FTC+ATV+r o TDF/FTC+DRV/r *	[AII]
TAF/FTC+ATV+r o TAF/FTC+DRV+r *	[AII]
TDF/FTC+ATV/COBI o TDF/FTC+DRV/COBI *	[AII]
TAF/FTC+ATV/COBI o TAF/FTC+DRV/COBI *	[AII]
<ul style="list-style-type: none"> ○ I regimi basati su NNRTI sono controindicati in caso di presenza di farmacoresistenza trasmessa a NRTI ed a NNRTI. ○ ABC, causa HSR, è da utilizzare solo nei soggetti con negatività dell'allele HLA-B*5701. ○ COBI non è da utilizzare con e-GFR < 70 ml/min/1.73m². Dati di follow-up ancora limitati sulla funzione tubulare renale. EVG/COBI/FTC/TAF utilizzabile con eGFR > 50 ml/min ○ TAF/FTC da considerare come il sostituto di scelta per i regimi contenenti TDF/FTC. TAF/FTC utilizzabile con eGFR > 30 ml/min. ○ I regimi contenenti TDF/FTC + ATV+r o ATV/COBI o DRV+r o DRV/COBI sono da considerare raccomandati [AII] solo nelle condizioni specifiche riportate. In tutte le altre condizioni vengono considerati alternativi [BI]. ○ DRV/r è da utilizzare al dosaggio 800/100 mg QD. ○ Nell'utilizzo di ATV/r e ATV/COBI va tenuto conto del rischio di iperbilirubinemia e le potenziali conseguenze di tale effetto collaterale sul paziente. ○ Il regime contenente TDF/FTC/RPV non è registrato per il trattamento di pazienti con valori di HIV-RNA > 100.000 copie/mL. TAF/FTC/RPV utilizzabile con eGFR > 30 ml/min ○ I regimi contenenti COBI non devono essere utilizzati al momento nella donna in gravidanza. <p>*: in caso di condizioni non favorevoli l'aderenza, di necessità di iniziare il trattamento prima della disponibilità del risultato del test di resistenza “/” = co-formulato; “+” = non co-formulato; “r” = RTV come booster.+</p>	

Tabella 2b. Linee Guida italiane per il trattamento dei pazienti *naive*, regimi alternativi (da considerarsi nel caso in cui i regimi raccomandati non siano utilizzabili per qualunque causa (resistenza trasmessa, presenza di tossicità, intolleranza)

REGIMI	RACCOMANDAZIONE (forza/evidenza)
TDF/FTC/EFV oppure TDF/FTC + EFV	[BI]
TAF/FTC+EFV	[BII]
ABC/3TC+EFV (se HIV-RNA < 100.000 cp/mL)	[BI]
ABC/3TC+ATV+r (se HIV-RNA < 100.000 cp/mL)	[BI]
ABC/3TC+ATV/COBI (se HIV-RNA < 100.000 cp/mL)	[BIII]
ABC/3TC+DRV+r	[BII]
ABC/3TC+DRV/COBI	[BIII]
BC/3TC+RAL	[BII]
DRV+r + RAL (se T CD4+ > 200 cellule/ μ L; utilizzare con cautela se HIV-RNA >100.000 cp/mL)	[BI]
<ul style="list-style-type: none"> ○ I regimi basati su NNRTI sono controindicati in caso di presenza di farmacoresistenza trasmessa agli NRTI ed agli NNRTI. ○ Il dosaggio standard di EFV è di 600 mg QD. In associazione con TDF/FTC il dosaggio <i>off label</i> di 400 mg QD ha mostrato la non inferiorità rispetto al dosaggio standard. ○ ABC, causa HSR, è da utilizzare solo nei soggetti con negatività dell'allele HLA-B*5701. ○ DRV/r è da utilizzare al dosaggio 800/100 mg QD ○ Nell'utilizzo di ATV/r e ATV/COBI va tenuto conto del rischio di iperbilirubinemia e le potenziali conseguenze di tale effetto collaterale sul paziente. ○ COBI da non utilizzare con e-GFR<70 ml/min/1.73m². Dati di follow-up ancora limitati sulla funzione tubulare renale. ○ I regimi contenenti COBI non devono essere utilizzati al momento nella donna in gravidanza. <p>“/” = co-formulato; “+” = non co-formulato; “r” = RTV come <i>booster</i>.</p>	

Le ART attualmente disponibili, seppure estremamente efficaci, non consentono di ottenere l'eradicazione dell'infezione. Il trattamento deve, quindi, essere continuato a tempo indefinito e nel corso degli anni è possibile/probabile che insorgano sia problemi di aderenza, sia di tossicità; inoltre, è possibile/probabile che si renda necessario introdurre terapie concomitanti per comorbidità (con conseguente maggior rischio di interazioni farmacologiche) e che si renda necessario modificare la terapia per prevenire danni d'organo o anche solo per evitare che i farmaci ARV aggiungano danno alle inevitabili conseguenze dell'invecchiamento.

Nelle strategie ARV a lungo termine, è, quindi, importante distinguere tra diverse fasi di trattamento (induzione, mantenimento, ottimizzazione) in cui la gestione del paziente comporta considerazioni e obiettivi diversificati. Nelle fasi di induzione/mantenimento gli obiettivi del

trattamento sono la riduzione della carica virale in tempi brevi e il recupero della funzionalità del sistema immune; nel lungo termine, invece, può essere necessario operare una strategia di ottimizzazione della terapia:

- per minimizzare effetti collaterali già presenti o che si possono sviluppare nel medio/lungo termine
- in presenza di comorbidità
- per migliorare la qualità di vita dei pazienti e l'aderenza alla terapia attraverso schemi terapeutici più semplici
- per intervenire sull'interazione tra farmaci
- per ridurre i costi.

Per questo motivo si parla sempre più negli ultimi anni di “*tailoring*” della terapia, intendendo un adattamento del regime ARV alle esigenze del paziente, che possono tra l'altro mutare nel tempo. La capacità di adottare il regime più adatto alle problematiche del paziente rappresenta un obiettivo fondamentale per il clinico, che deve poter abbinare l'efficacia dei farmaci ad una buona tollerabilità ed una adeguata aderenza del paziente al trattamento, in modo da ottenere una terapia che presenti efficacia a lungo termine, quella che viene definita “*durability*”.

E' in quest'ottica che, nel tempo, la ricerca ha ridotto il numero delle compresse da assumere quotidianamente e limitato gli effetti collaterali. Il risultato è la possibilità attuale di ricorrere a regimi completi composti da tre farmaci contenuti in una sola pillola da assumere una volta al giorno (STR), ottimizzati per tollerabilità, efficacia ed aderenza. Dal punto di vista del paziente, il basso *pill burden* e la minor frequenza di somministrazioni oggi come in passato rimangono tra le principali priorità. Non sempre, tuttavia, i regimi in STR possono adattarsi al meglio alle esigenze del paziente per problematiche di tollerabilità, che possono interessare per esempio il *backbone* nucleosidico e/o per interazioni farmacocinetiche, spesso correlate al potenziatore.

1.4 TOSSICITA' DEI FARMACI ARV

Gli attuali regimi di ART, sia raccomandati sia alternativi, si sono dimostrati molto meglio tollerati e con meno effetti collaterali dei regimi utilizzati in passato. Ciononostante, alcuni effetti collaterali devono essere presi in considerazione nella fase di scelta dei farmaci da somministrare al paziente [4, 13]:

○ NRTI

- TDF: danni a carico del rene, che possono in rari casi portare il paziente ad un'insufficienza renale, e danni a carico dell'osso, con perdita di densità di massa ossea (osteopenia, osteoporosi) e conseguente aumentato rischio di frattura. La nuova e recentemente introdotta formulazione, TAF, è però caratterizzata da ridotto rischio di insorgenza di tali tossicità. Da ricordare che TAF non può essere somministrato in pazienti con CrCl stimata inferiore a 30 ml/min.
- ABC: associato, in diversi studi osservazionali, ad un aumentato rischio di patologia cardiovascolare, sebbene altri studi e metanalisi non confermino tale risultato. Inoltre, non può essere somministrato ai pazienti con HLA-B57*01 positivo per il significativo aumento di reazioni di ipersensibilità.
- FTC e 3TC hanno una buona tollerabilità

○ NNRTI

- EFV: tossicità neuropsichica (senso di ottundimento, difficoltà di concentrazione, amnesie, sonnolenza, anomalie della produzione onirica, insonnia, agitazione, allucinazioni, euforia), alterazioni della funzionalità epatica, sindrome lipodistrofica e alterazioni del metabolismo lipidico (rialzo dei livelli sierici di trigliceridi e di colesterolo), reazioni allergiche.
- RPV: può causare un allungamento del tratto QT all'ECG e tossicità

neuropsichica (solitamente meno importante e frequente di quella da EFV)

○ IP

- ATV: può essere responsabile di un blocco della UGT 1A1 che causa incremento dei valori di bilirubina indiretta e, più raramente, di ittero conclamato. Può anche causare disturbi gastroenterici (diarrea, vomito, dolori addominali), rialzo delle transaminasi e prolungamento dei tratti QT e PR all'ECG.
- DRV: disturbi gastroenterici, incremento delle transaminasi e reazioni allergiche.
- RTV: disturbi gastroenterici, parestesie periorali e periferiche, disgeusia, astenia, aumento delle creatininfosfochinasi. Questi effetti collaterali si osservavano soprattutto quando RTV veniva utilizzato a dosi terapeutiche; al dosaggio utilizzato come potenziatore, RTV si dimostra molto meglio tollerato.

○ INI

- RAL: rialzo dei valori di creatininfosfochinasi. Raramente, sono state segnalate epatiti acute e peggioramenti di stati depressivi.
- EVG (utilizzato coformulato con TAF - in passato TDF -/FTC/COBI): disturbi neuropsichici (alterazioni oniriche, depressione, vertigini), disturbi gastroenterici e rash.
- DTG: disturbi neuropsichici (insonnia, alterazioni oniriche, depressione, cefalea, vertigini), reazioni di ipersensibilità, disturbi gastroenterici

1.5 I POTENZIATORI

I potenziatori (*pharmacoenhancer o booster*) sono farmaci associati alla ART non tanto per la loro particolare azione ARV, quanto, impiegati a dosaggi subterapeutici, per la capacità di inibire lo stesso enzima che metabolizza gli altri IP [14].

Le proprietà inibitorie del primo potenziatore entrato in commercio, RTV, si riflettono in livelli plasmatici molto più elevati dei farmaci ad esso associati, il che permette una somministrazione a dosaggi più bassi e con minore frequenza, massimizzandone gli effetti benefici.

COBI è un nuovo potenziatore [15-17] che rappresenta la naturale evoluzione di RTV, essendo caratterizzato rispetto a quest'ultimo da una maggior selettività d'azione sul citocromo P450 3° e miglior profilo di tollerabilità (mancanza di tossicità a livello gastrointestinale ed effetti neutri sul profilo lipidico). Nel corso degli studi registrativi sono stati riportati piccoli ma significativi aumenti nelle concentrazioni sieriche di creatinina in pazienti che assumevano COBI. Successivi studi *in vitro* hanno evidenziato che tale effetto è legato ad una inibizione selettiva di COBI su specifiche proteine espresse a livello renale (appartenenti alla superfamiglia delle proteine ABC) coinvolte nell'efflusso della creatinina a livello tubulare (analogamente a quanto riportato per trimetoprim e cimetidina), determinando quindi un aumento delle concentrazioni di creatinina secondario ad una ridotta eliminazione per via urinaria. L'aumento della creatinina sierica può, quindi, determinare una riduzione nella velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR), in assenza però di alterazioni funzionali significative sulla funzione renale.

Questo effetto sulla creatinina sierica compare entro le prime 2-4 settimane di trattamento, rimane stabile nel tempo e reverte con la sospensione del farmaco. Il monitoraggio del eGFR con formule affidabili come il $CKD-EPI_{creat}$ è raccomandato nei pazienti trattati con COBI

mensilmente per i primi tre mesi e, successivamente, ogni quattro mesi. La combinazione che utilizza tale potenziatore andrà, inoltre, sospesa nei pazienti che presentino un calo della *clearance* al di sotto di 50 ml/min dopo l'inizio della terapia. In base alla scheda tecnica, inoltre, COBI non deve essere iniziato nei pazienti con *clearance* della creatinina (CrCl) inferiore a 70 ml/min se uno o più farmaci somministrati congiuntamente richiedono un aggiustamento della dose basato su di essa (ad es. FTC, 3TC, TDF o adefovir).

1.6 LA FARMACOLOGIA DELLA ART

1.6.1 IL MONITORAGGIO TERAPEUTICO DEL FARMACO

Nella pratica clinica i farmaci ARV vengono prescritti utilizzando schemi posologici impostati sulla scorta delle informazioni derivate dagli studi di sviluppo del farmaco, in cui gli aggiustamenti posologici sono spesso attuati in modo empirico. Tuttavia, la risposta a una terapia farmacologica può essere influenzata da fattori legati alla fisiologia (età, sesso, peso corporeo), alla fisiopatologia (funzionalità epatica e renale, presenza di patologie concomitanti), alla predisposizione genetica del paziente, oltre che a fattori ambientali (alcool, fumo, trattamenti farmacologici accessori) e al farmaco stesso (introduzioni di co-formulazioni, *switch* a generici) [18-19].

La relazione dose-risposta terapeutica varia considerevolmente tra i singoli pazienti, principalmente a causa delle differenze farmacocinetiche (assorbimento, distribuzione, metabolismo ed eliminazione). Il monitoraggio terapeutico del farmaco (TDM) è uno strumento importante utilizzato da anni nella pratica clinica quotidiana per l'ottimizzazione della terapia nei pazienti in trattamento con farmaci con indice terapeutico ristretto o in particolari condizioni fisio-patologiche o di trattamento (presenza di insufficienza renale e/o epatica, contemporanea assunzione di più farmaci, età, gravidanza, etc.). Il TDM consiste nella determinazione delle concentrazioni di un farmaco in una matrice biologica facilmente accessibile (prevalentemente plasma); requisito fondamentale per l'applicazione clinica del TDM è la presenza di una limitata variabilità intra-individuale delle concentrazioni plasmatiche del farmaco. Al raggiungimento dello *steady state*, la singola determinazione delle concentrazioni plasmatiche è utilizzabile come espressione del livello di esposizione al farmaco del paziente e può essere, quindi, utilizzata per adottare gli opportuni aggiustamenti posologici tali da mantenere i livelli

plasmatici entro limiti ottimali di concentrazione.

1.6.2 INTERAZIONI FARMACOLOGICHE DELLA ART

La cronicizzazione dell'infezione da HIV ha fatto sì che i pazienti con infezione da HIV possano godere di un'aspettativa di vita sovrapponibile a quella dei soggetti HIV negativi. Questo miglioramento dell'aspettativa di vita, però, si è tradotto nell'osservazione anche pazienti HIV positivi di patologie cronico-degenerative tipiche dell'invecchiamento. Di conseguenza, in questi ultimi anni, si sta assistendo alla progressiva aggiunta, da parte di specialisti non infettivologi, di farmaci per il trattamento di queste patologie. Poiché le probabilità di interazioni farmacologiche crescono con la politerapia, questa aggiunta di farmaci alla ART aumenta la possibilità di interazioni farmacologiche e, quindi, di inefficacia terapeutica e/o di tossicità. [20-21].

La co-somministrazione di farmaci può spesso avere effetti negativi per aumento degli effetti collaterali per alterazioni farmacocinetiche o farmacodinamiche. È, quindi, opportuno definire le interazioni tra farmaci ART e non ART, individuarne i meccanismi farmacocinetici e farmacodinamici (qualora non ancora indagati) e quantificarne il reale peso clinico in modo da evitare le conseguenze negative.

Le informazioni ad oggi disponibili, inoltre, fanno sospettare che tali interazioni si possano osservare non solo tra farmaci ART e non ART, ma anche tra farmaci della farmacopea tradizionale e fitofarmaci, integratori alimentari o alimenti comunemente utilizzati: ad esempio il pompelmo e le piante appartenenti alla famiglia delle crucifere (cavoli, ravanelli, rucola, senape) sono in grado di inibire alcuni isoenzimi del citocromo P450, prolungando l'effetto dei farmaci che subiscono questo metabolismo [22-23].

Le interazioni tra farmaci possono essere:

- farmacologiche: poiché i farmaci contengono gruppi funzionali, è possibile che tra alcuni di loro si formino legami o si determinino modificazioni chimiche che ostacolano

l'assorbimento dei farmaci (ad esempio quello che accade quando si somministrano contemporaneamente chinoloni e antiacidi che contengono magnesio o alluminio) o ne alterino l'efficacia;

- farmacocinetiche: durante la fase di assorbimento (modificazioni della velocità di assorbimento e/o alterazioni della biodisponibilità del farmaco), durante la fase di distribuzione (spiazzamento dai siti di legame con le proteine plasmatiche), durante la fase di biotrasformazione (fenomeni di competizione, fenomeni di inibizione e/o induzione enzimatica prevalentemente a carico delle varie isoforme del citocromo P450) [24], durante la fase di escrezione (aumentata o diminuita diuresi, competizione a livello della secrezione tubulare attiva, modifiche del riassorbimento tubulare, modificazioni del pH urinario, alterazioni dell'escrezione biliare e/o del circolo enteroepatica)
- farmacodinamiche: attività di due farmaci sullo stesso recettore cellulare (agonismo o antagonismo di farmaci), sulla stessa risposta funzionale (ma mediata da diversi recettori), sui canali ionici, sullo stesso enzima.

Data l'importanza di mantenere nei valori di normalità le concentrazioni plasmatiche dei farmaci ARV, risulta, in presenza di politerapia o in situazioni cliniche particolari, di primaria importanza utilizzare il TDM, così da prevenire sia riduzioni delle concentrazioni plasmatiche, che possono portare ad inefficacia terapeutica, sia sovradosaggi, che possono portare a tossicità.

2. LO STUDIO

2.1 INTRODUZIONE

TAF è un profarmaco di tenofovir che permette di ottenere elevate concentrazioni intracellulari di tenofovir con una considerevole riduzione dell'esposizione plasmatica rispetto a TDF [25-27]. Diversi studi, che hanno indagato l'efficacia e la sicurezza di TAF nei confronti di TDF, hanno dimostrato che TAF causava minori riduzioni della filtrazione glomerulare, minori cambiamenti nei livelli plasmatici e urinari di marcatori di danno renale e minore riduzione della densità minerale ossea a livello vertebrale e femorale rispetto a TDF [28]. Un miglioramento della funzione renale e ossea è stato, inoltre, osservato in pazienti HIV positivi con insufficienza renale moderata o osteopenia/osteoporosi che passavano a regimi contenenti TAF [29-31].

Poiché la somministrazione concomitante di TAF con RTV o COBI determina maggiori concentrazioni di tenofovir per l'effetto inibitorio di questi agenti sulla p-glicoproteina, una pompa di efflusso presente sulla membrana cellulare di diversi tipi di cellule [32-33], viene consigliata la riduzione della dose giornaliera di TAF da 25 a 10 mg quando cosomministrato con i due potenziatori [32]. Sono, inoltre, disponibili dati che dimostrano come la somministrazione di TDF con un PI potenziato con RTV (in pazienti HIV positivi) e la somministrazione di COBI con TDF (in volontari sani) determinino aumenti significativi delle concentrazioni di tenofovir [34-37]. Tuttavia, a differenza di quanto raccomandato per TAF, non è consigliata alcuna riduzione posologica di TDF quando somministrato con i due potenziatori.

Le differenze nelle strategie di dosaggio adottate tra TAF e TDF, quando somministrati con altri farmaci ARV, possono essere rilevanti a causa delle sempre maggiori evidenze che dimostrano come i pazienti con elevate concentrazioni basali di tenofovir abbiano un maggior rischio di tossicità correlata al farmaco [38-42]. Si potrebbe, quindi, ipotizzare

che la minor tossicità renale e/o ossea osservata con TAF rispetto a TDF durante gli studi registrativi, possa essere dovuta, almeno in parte, ad una scelta inappropriata del dosaggio.

Scopo di questo studio è stato:

I) valutare, in pazienti con infezione da HIV trattati cronicamente con TDF, l'impatto di COBI sulle concentrazioni di tenofovir

II) verificare il contributo di COBI sulla durata dei trattamenti contenenti TDF

2.2 MATERIALI E METODI

2.2.1 PAZIENTI

Nel presente studio sono stati arruolati tutti i pazienti con infezione da HIV, sia maschi sia femmine, afferenti al Dipartimento di Malattie Infettive dell'ASST Fatebenefratelli Sacco di Milano, trattati stabilmente con un terapia ARV comprendente TDF, a cui sia stata richiesta una concentrazione basale di tenofovir. Tutti i pazienti avevano una CrCl superiore a 80 mL/min prima di iniziare il trattamento con TDF e tutti sono stati trattati con il dosaggio standard di TDF (300 mg/die). Dal presente studio sono stati esclusi i pazienti pediatrici e quelli con grave insufficienza epatica (Child-Pugh classe B o C).

2.2.2 DISEGNO DELLO STUDIO E ANALISI STATISTICA

Si tratta di uno studio retrospettivo trasversale condotto su pazienti con infezione da HIV che trattati con un regime ARV contenente TDF per almeno tre mesi e con almeno una determinazione delle concentrazioni basali di tenofovir. Nei pazienti con più determinazioni di TDM di TDF, è stata presa in considerazione solo la prima.

Nella prima parte dello studio abbiamo valutato le covariate demografiche, ematochimiche e cliniche potenzialmente associate alle concentrazioni basali di tenofovir. Sono state effettuate analisi di regressione uni- e multivariate, utilizzando come variabile dipendente le concentrazioni basali di tenofovir e come covariate indipendenti le caratteristiche cliniche al momento dell'esecuzione del TDM. Data l'ampia distribuzione dei pazienti in base ai farmaci ARV assunti, i dati sono stati raggruppati in quattro classi principali: IP/RTV (ATV, DRV, LPV, fAMP), NNRTI (EFV, RPV, NVP), INI (DTG, RAL) e coformulazione di EVG/COBI (quando è iniziato lo studio COBI era disponibile sul mercato solo coformulato con EVG). Per analizzare l'effetto delle variabili cliniche indipendenti sulle concentrazioni basali di tenofovir è stato applicato un modello lineare generale. Le variabili indipendenti risultate significative in analisi univariata sono state inserite nel modello multivariato. Le concentrazioni basali di tenofovir sono state riportate in scala logaritmica per conformarsi alle esigenze del modello.

Nella seconda parte dello studio abbiamo valutato il ruolo potenziale dei potenziatori (RTV o COBI) sulla durata del trattamento con TDF, definito come interruzione di TDF indipendentemente dalla causa di sospensione. Il tempo in cui si è verificato l'evento nei diversi gruppi è stato analizzato attraverso l'analisi di sopravvivenza di Kaplan-Meier e di *log-rank*, mentre l'effetto dei fattori correlati è stato studiato con il modello di rischio proporzionale di Cox. Oltre alla classe di farmaco cosomministrata con TDF, sono stati inclusi nel modello multivariato di Cox la creatinemia, il peso corporeo dei pazienti, l'età, la conta dei linfociti T CD4 + (tutte al momento del TDM), il sesso, i giorni di terapia in TDF e le concentrazioni plasmatiche di tenofovir.

Tutte le analisi statistiche sono state eseguite usando il software SAS 9.4 (SAS Institute Inc., Cary NC, USA). Per tutti i valori di p è indicato il rispettivo intervallo di confidenza ($p < 0,05$). Questa studio retrospettivo è stato condotto su dati raccolti per scopi clinici. Tutti i dati utilizzati nel presente studio sono stati in precedenza resi anonimi secondo i requisiti previsti dal Codice

di Protezione Italiana (Decreto Legislativo 196/2003) e dalle Autorizzazioni Generali rilasciate dall'Autorità per la Protezione dei Dati. L'approvazione da parte del Comitato Etico è stata ritenuta non indispensabile perché, secondo la legge italiana, tale approvazione è richiesta solo per studi prospettici su farmaci (artt. 6 e 9, comma 211/2003). Un consenso informato scritto per le procedure comunemente eseguite nella pratica clinica è di norma raccolto per ogni paziente.

2.2.3 VALUTAZIONI FARMACOCINETICHE

I campioni di sangue sono stati prelevati in provette Vacutainer® contenenti EDTA immediatamente prima dell'assunzione di TDF (una finestra temporale di ± 30 min, direttamente verificata dal personale infermieristico, è stata considerata accettabile). Tutti i campioni sono stati centrifugati a 3000 g; successivamente il plasma è stato separato, inattivato e conservato a -20°C fino all'analisi. Dopo la purificazione dei campioni di plasma attraverso l'estrazione in fase solida, le concentrazioni di tenofovir sono state determinate mediante cromatografia liquida insieme alla spettrometria di massa, metodologia convalidata da Linee Guida internazionali [40, 43]. La separazione cromatografica è stata ottenuta con un gradiente (metanolo e acqua con acido formico 1%) su una colonna analitica di fase inversa (Atlantis HILIC Silica 2,1 mm x 150 mm, Waters, Milano, Italia). Per la quantificazione, l'analisi della diluizione di isotopi è stata effettuata monitorando la transizione m/z 288,3 > 176,1 per tenofovir e la transizione 294 > 182 per lo standard interno ($^2\text{H}_6$ tenofovir).

3. RISULTATI

3.1 CARATTERISTICHE DEI PAZIENTI

Nel presente studio sono stati inclusi 500 pazienti adulti con infezione da HIV che soddisfavano i criteri di inclusione e di esclusione. I pazienti assumevano TDF in combinazione con IP/RTV (n = 212, 41,6%), NNRTI (n = 176, 34,5%), INI (DTG o RAL, n = 46, 9,0%) o EVG/COBI (n = 76, 14,9%). I dati demografici e clinici dei pazienti al momento della TDM (stratificati secondo i regimi ARV) sono riportati in Tabella 3. I pazienti trattati con EVG/COBI assumevano TDF da un tempo significativamente inferiore rispetto agli altri regimi ($p < 0.01$). Altre differenze statisticamente significative al basale tra i 4 gruppi sono state osservate per sesso, presenza di coinfezione, carica virale (> 37 copie/mL) e linfociti CD4+ (< 250 cell/ μ L).

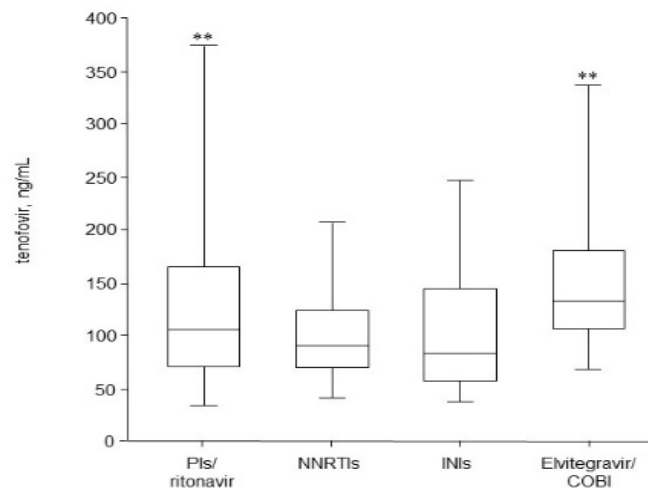
Tabella 3. Caratteristiche demografiche e laboratoristiche dei pazienti, stratificate in funzione del gruppo di trattamento

	IP/RTV	NNRTI	INI	ELV/COBI	<i>p</i>
Pazienti (n)	212	176	46	76	
Maschi (%)	63%	77%	67%	85%	0.0005
Età (anni)	47 ± 10	48 ± 10	48 ± 9	44 ± 9	0.152
Peso corporeo (Kg)	68 ± 16	70 ± 14	69 ± 13	71 ± 12	0.425
Terapia con TDF (giorni)	1642 ± 1209	1809 ± 1124	1445 ± 1115	455 ± 680	<0.0001
Creatininemia (mg/dL)	0.9 ± 0.3	0.9 ± 0.2	0.9 ± 0.3	1.0 ± 0.2	0.073
Coinfezioni (%)	43%	23%	49%	23%	<0.0001
-Epatite C (n)	58	23	14	11	
-Epatite B (n)	23	13	7	4	
-Epatite B e C	10	4	2	2	
HIV-RNA >37 copie/mL (%)	21%	5%	14%	23%	<0.0001
Linfociti CD4+ <250 cells/ μ L (%)	12%	5%	17%	16%	0.030

3.2 DISTRIBUZIONE DELLE CONCENTRAZIONI BASALI DI TENOFOVIR

E' stata osservata un'ampia distribuzione delle concentrazioni basali di tenofovir (21-795 ng/mL) con una variabilità media inter-paziente del 78,7%. Come mostrato in Figura 3, le concentrazioni più elevate sono state misurate nei pazienti trattati con EVG/COBI (161 ± 113 ng/mL); tali concentrazioni risultavano significativamente superiori rispetto a quelle misurate nei pazienti che assumevano IP/RTV (147 ± 125 ng/mL), NNRTI (109 ± 62 ng/mL) o INI (113 ± 74 ng/mL).

Figura 3. Concentrazioni basali di tenofovir in funzione del gruppo di trattamento



In analisi multivariata, tra le covariate cliniche analizzate, età, sesso, peso corporeo e funzione renale (espressa come creatinemia) erano associati in modo significativo e indipendente con le concentrazioni basali di tenofovir. Le analisi uni- e multivariata hanno, inoltre, evidenziato l'importante contributo della ART sull'esposizione a tenofovir. Infatti, in analisi multivariata, sono state riscontrate differenze statisticamente significative tra IP/RTV e INI ($p = 0,035$) e tra IP/RTV ed EVG/COBI ($p < 0,01$) evidenziando quest'ultimo regime ARV come il predittore più significativo di alte concentrazioni di tenofovir (Tabella 4).

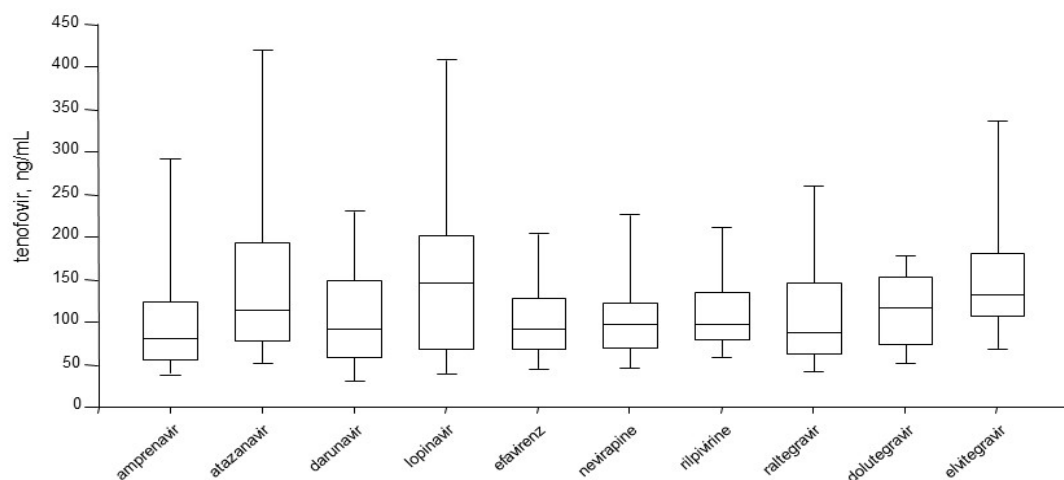
Tabella 4. Analisi di regressione uni e multivariata utilizzando le concentrazioni plasmatiche basali di tenofovir come variabili dipendenti e le informazioni cliniche come variabili indipendenti

	Analisi Univariata			Analisi Multivariata		
	<i>beta</i>	<i>DS</i>	<i>p</i>	<i>beta</i>	<i>DS</i>	<i>p</i>
ART concomitante			<0.0001			<0.0001
- <i>ELV/COBI vs. IPs</i>	0.21	0.08	0.011	0.27	0.08	0.001
- <i>INI vs. IP</i>	-0.18	0.10	0.064	-0.20	0.10	0.035
- <i>NNRTI vs. IP</i>	-0.17	0.06	0.007	-0.12	0.06	0.046
Sesso (femmine vs. maschi)	0.14	0.06	0.018	0.20	0.08	0.004
Coinfezione (NO vs. SI)	0.07	0.06	0.275			
Conta linfociti CD4+ (cellule/ μ L)			0.680			
- <i>[0-250] vs. [>500]</i>	0.08	0.09	0.385			
- <i>[250-500] vs. [>500]</i>	0.005	0.06	0.936			
Carica virale (≥ 37 vs. < 37 copie/mL)	-0.01	0.08	0.883			
Durata della terapia con TDF			0.722			
- <i>≤ 1 anno vs. > 6 anni</i>	-0.05	0.08	0.566			
- <i>[1-3 anni] vs. > 6 anni</i>	0.05	0.08	0.583			
- <i>[3-6 anni] vs. > 6 anni</i>	-0.04	0.08	0.628			
Età	0.01	0.003	0.0001	0.01	0.003	<0.0001
Peso corporeo	-0.006	0.002	0.001	-0.01	0.002	0.006
Creatininemia	0.53	0.10	<0.001	0.32	0.11	<0.0001

DS: deviazione standard; INI: dolutegravir o raltegravir

Come analisi esplorativa, è stata valutata la distribuzione della concentrazioni basali di tenofovir in funzione di ciascun terzo farmaco assunto dai pazienti. Come mostrato in Figura 4, i pazienti trattati con ATV/RTV o LPV/RTV presentavano concentrazioni basali di tenofovir significativamente più elevate rispetto ad AMP/RTV o DRV/RTV (163 ± 145 o 164 ± 120 vs 112 ± 96 o 107 ± 68 ng/ml, $p < 0,05$ per tutti i confronti accoppiati).

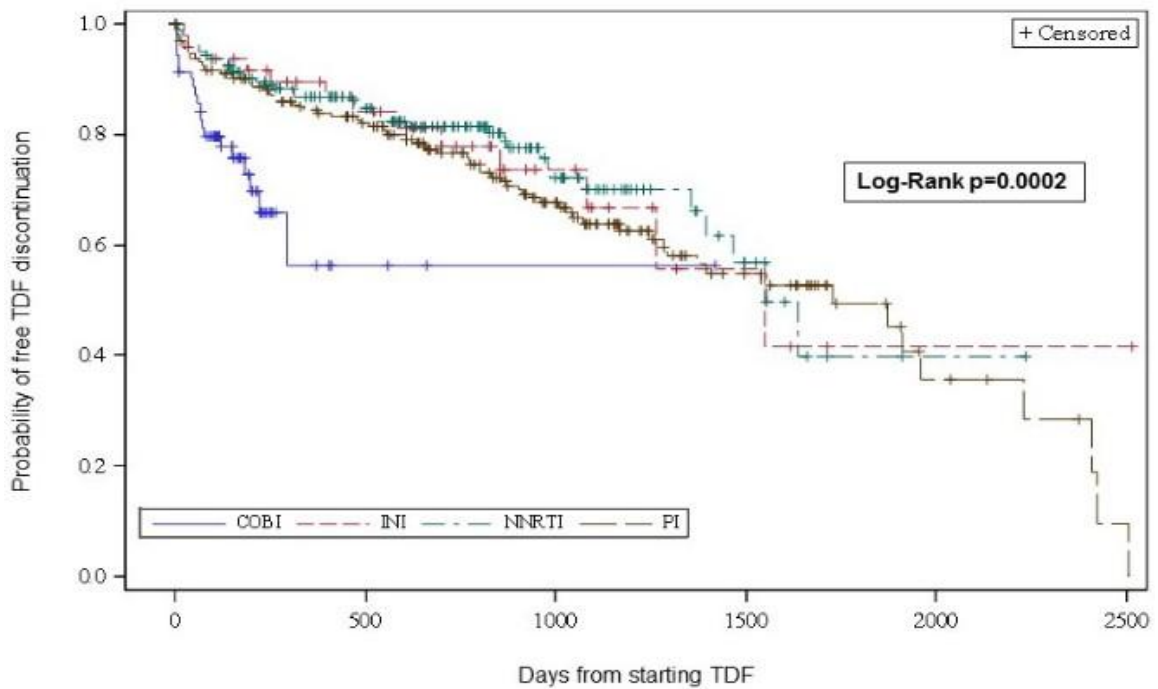
Figura 4. Concentrazioni basali di tenofovir raggruppate per terzo farmaco



3.3 RISCHIO DI INTERRUZIONE DI TENOFOVIR

L'ultima osservazione disponibile per i pazienti arruolati nello studio era dopo una media di 1149 ± 3537 giorni dall'inizio della terapia con TDF e 350 ± 534 giorni dal TDM con notevoli differenze nel tempo di assunzione di TDF con EVG/COBI rispetto agli altri gruppi di ARV (Figura 5). Nel corso dello studio sono state registrate 149 interruzioni di TDF rispettivamente in 75/212 (35%) pazienti trattati con IP/RTV, 41/176 (23%) con NNRTI, 13/46 (28%) con INI e 20/76 (26%) pazienti con EVG/COBI. Come mostrato in Figura 5, l'analisi di sopravvivenza con il metodo di Kaplan Meyer ha mostrato una significativa differenza tra EVG/COBI e gli altri regimi ARV (*log-Rank* $p = 0.0002$). Tale differenza è risultata particolarmente evidente nel primo anno di trattamento con un numero di interruzioni di TDF tre volte superiore rispetto a tutti gli altri gruppi presi in analisi. In particolare, la probabilità di sviluppare l'evento era rispettivamente di 0,156 per IP/RTV, 0,131 per NNRTI, di 0,106 per INI e di 0,436 per EVG/COBI.

Figura 5. Durata della terapia con TDF in funzione del gruppo di trattamento



I risultati dell'analisi di regressione multivariata di Cox che ha valutato i fattori prefissati al basale associati al rischio di interruzione di TDF sono riportati in Tabella 5. In questo modello, la concomitante assunzione di EVG/COBI e le concentrazioni basali di tenofovir erano entrambe associate ad un rischio significativamente maggiore di sospensione di TDF (EVG/COBI: *hazard ratio* = 2.284; concentrazione basali di tenofovir: *hazard ratio* = 1.021 per incremento di 10 ng/mL delle concentrazioni).

Tabella 5. Modello di rischio proporzionale di Cox per indagare il ruolo delle covariate cliniche e farmacologiche sulla durata della terapia con TDF (stimato sia come sviluppo di tossicità da TDF sia come interruzione di TDF)

Parametro	Stratificazione	Globale Tipo 3	Probabilità > Chi Quadrato	Rapporto di rischio (IC)
ART ¹		0.0277		
	EVG/COBI		0.0067	2.284 (1.257-4.151)
	INI		0.8306	0.936 (0.511-1.175)
	NNRTI		0.5607	0.881 (0.574-1.351)
Creatininemia		0.1230		1.759 (0.858- 3.606)
Peso corporeo		0.1242		0.988 (0.974-1.003)
Sesso ²	femmine	0.7804		1.064 (0.687 -1.648)
Età		0.3861		0.992 (0.974-1.010)
Linfociti CD4 ⁺³		0.1315		
	[250-500]		0.1090	0.636(0.365-1.106)
	[>500]		0.7379	0.911 (0.529-1.570)
Durata della terapia con TDF ⁴		0.5585		
	[1-3 anni]		0.6825	0.894 (0.524-1.527)
	[3-6 anni]		0.1696	0.686 (0.400-1.175)
	[> 6 anni]		0.5691	0.859 (0.508-1.451)
Concentrazioni basali di tenofovir *		0.0048		1.021* (1.006-1.036)
¹ PI come riferimento; ² maschi come riferimento; ³ CD4+ [0-250] come riferimento; ⁴ <1 anno come riferimento. INI (dolutegravir o raltegravir). * per 10 ng/mL di aumento delle <i>Ctrough</i> di tenofovir				

4. CONCLUSIONI

Nella prima parte dello studio è stata confermata l'associazione di alcune covariate demografiche, cliniche e di laboratorio con elevate concentrazioni basali di tenofovir. Infatti, in accordo con precedenti studi, è stato dimostrato come il sesso femminile, l'età e il basso peso corporeo siano significativamente e indipendentemente associati a elevate concentrazioni di tenofovir [38, 40, 44]. Nonostante queste ripetute evidenze i pazienti adulti con infezione da HIV sono ancora trattati con la stessa dose di TDF (300 mg/die), indipendentemente da sesso, età e peso corporeo. Le implicazioni cliniche di questa "dose unica, adatta a tutti" sono state chiaramente dimostrate in due grandi studi di coorte giapponesi: nel primo è stato dimostrato che il rischio di tossicità renale associata a TDF è aumentato di quasi il 20% per ogni decremento di 5 Kg di peso corporeo [45], mentre nel secondo è stato documentato come l'incidenza del danno renale correlato a TDF sia doppia nei pazienti con basso peso corporeo rispetto a quelli trattati con ABC [46]. Analogamente, un nostro studio aveva dimostrato che le donne con infezione da HIV di basso peso corporeo (< 50 Kg) trattate con il dosaggio standard di TDF avevano un rischio di 1,8 volte maggiore di presentare complicanze correlate al farmaco rispetto a quelle con peso corporeo superiore a 50 Kg [40].

Anche i farmaci ARV concomitanti possono influire notevolmente sull'esposizione a tenofovir. Ben noto è l'effetto degli IP sulle concentrazioni plasmatiche di tenofovir [33]. Questo dato è stato confermato anche nel nostro studio; infatti, le concentrazioni basali di tenofovir nei pazienti che assumevano IP/RTV erano significativamente e numericamente più elevate rispetto a quelle misurate nei pazienti che assumevano un INI o un NNRTI. Inoltre, il nostro studio ha documentato per la prima volta come nei pazienti con infezione da HIV la cosomministrazione di COBI con EVG determini concentrazioni basali di tenofovir significativamente superiori rispetto a tutti gli altri regimi ARV inclusi quelli comprendenti un IP/RTV. Questo risultato non può essere attribuito all'effetto degli altri farmaci ARV sul

metabolismo di tenofovir in quanto questo farmaco non è metabolizzato dagli enzimi metabolici di fase I o II [47]; piuttosto, è probabile che l'effetto induttivo di COBI (e, in misura minore, di RTV) sull'esposizione a tenofovir possa essere dovuto all'inibizione della p-glicoproteina, una pompa di efflusso che normalmente limita l'assorbimento intestinale di tenofovir [32, 48]. L'inibizione della p-glicoproteina indotta dal potenziatore causa un aumentato assorbimento di tenofovir a livello intestinale e, di conseguenza, un aumento dell'esposizione sistemica al farmaco, come confermato dai nostri risultati.

Nella seconda parte dello studio abbiamo, invece, analizzato le potenziali implicazioni di una sovraesposizione prolungata a tenofovir nei pazienti trattati con COBI o RTV rispetto ad altri regimi ARV considerando il numero di interruzioni di TDF osservate nei diversi regimi ARV fino all'ultima visita disponibile. I pazienti trattati con COBI, nonostante avessero un periodo di osservazione più breve per la più recente introduzione sul mercato della coformulazione EVG/COBI/TDF/FTC, presentavano un numero di eventi simile a quelli osservati negli altri gruppi (PI, NNRTI e INI). Più in specifico, nel primo anno di terapia i pazienti trattati con EVG/COBI presentavano un tasso di sospensione di TDF quasi tre volte superiore rispetto agli altri regimi ARV, mentre non sono state rilevate differenze quando si sono confrontati gli IP con gli NNRTI o gli INI.

In aggiunta a COBI, le concentrazioni basali di tenofovir risultavano essere l'unico altro fattore risultato significativamente associato alla sospensione di TDF. Questo riscontro non è stato del tutto inaspettato se si considerano i dati già disponibili in letteratura sull'associazione tra sovraesposizione a tenofovir e rischio di tossicità. Pertanto, se I) la somministrazione concomitante di COBI (e in minor misura di RTV) aumenta le concentrazioni di tenofovir e II) i pazienti che presentano tossicità da TDF hanno elevate concentrazioni del farmaco, si può ragionevolmente prevedere che i pazienti trattati contemporaneamente con COBI possano avere un rischio più elevato di tossicità da TDF con la conseguente sospensione del farmaco.

Ciò è stato indirettamente sostenuto anche da un lavoro recentemente pubblicato da Costarelli e collaboratori [49]; i dati presentati, estratti dalla coorte ICONA evidenziavano come la cosomministrazione di TDF con IP potenziati con RTV sia stata associata ad un aumento del rischio di interruzione di TDF rispetto agli NNRTI. Sebbene non siano state effettuate misurazioni delle concentrazioni di tenofovir e non siano stati inclusi pazienti trattati con COBI, questo risultato supporta il dato che la somministrazione della dose standard di TDF (300 mg/die), quando associato con i potenziatori, incide notevolmente sulla tollerabilità e sulla durata del farmaco.

Il nostro studio, data la sua natura retrospettiva e osservazionale, presenta alcune limitazioni. Il limite più importante è rappresentato dal fatto che le cause delle interruzioni di TDF non siano state, in alcuni casi ben dettagliate. Il fatto che le sospensioni di TDF nel gruppo ELV/COBI siano state precoci (entro il primo anno di trattamento) sembra deporre a sfavore della comparsa di una tossicità cronica a TDF. Tuttavia, differenze significative nell'incidenza di interruzioni sono state osservate nei pazienti trattati con ELV/COBI rispetto a quelli trattati con IP, nonostante le stesse concentrazioni di tenofovir. Prese insieme, queste evidenze suggeriscono che le interruzioni di TDF nel gruppo COBI possano essere state sovrastimate per altre ragioni oltre alla franca tossicità quali, ad esempio, un aumento della creatininemia correlata a COBI, la presenza di elevate concentrazioni di tenofovir o la disponibilità di nuove STR meno costose (come la coformulazione a base di DTG). D'altra parte, la forza del nostro studio è la dimostrazione di quanto avvenuto nella pratica clinica quotidiana.

In conclusione, questi risultati forniscono ulteriori prove a supporto del fatto che il dosaggio di TDF dovrebbe essere ridotto quando combinato con PI/RTV o con regimi contenenti COBI [32, 37]. Questo concetto è importante non solo quando si considera la tollerabilità di TDF per sé, ma anche quando la si confronta con quella di TAF. Oggigiorno, viene raccomandata la riduzione del dosaggio di TAF, ma non di TDF, da 25 a 10 mg al giorno

quando somministrato con RTV o COBI per compensare il loro effetto di potenziatori [32]. Di conseguenza, non si può escludere che la mancanza di un corretto adeguamento posologico per TDF quando somministrato con COBI (o RTV) abbia potuto inficiare i risultati di sicurezza di TAF e TDF negli studi registrativi.

Come osservazione finale, riteniamo che i risultati del nostro studio possano essere rilevanti anche dal punto di vista economico, soprattutto nei Paesi del terzo mondo, considerando il prossimo arrivo sul mercato di formulazioni generiche di TDF. Proprio come fatto nello studio ENCORE1 che ha dimostrato la non inferiorità e la minor tossicità di una dose ridotta di EFV [50], qualora fosse dimostrata la non inferiorità di una dose ridotta di TDF generico (200 mg) rispetto alla dose standard di TDF (300 mg) o TAF (10 mg) quando cosomministrato con RTV o COBI, si potrebbe ridurre il costo delle tossicità delle terapie contenenti TDF pur mantenendo il profilo di sicurezza ottimale osservato con TAF.

5. BIBLIOGRAFIA

1. UNAIDS Data 2017:
http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/20170720_Data_book_2017_en.pdf
2. UNAIDS Core Epidemiology Slides:
http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_2017_core-epidemiology-slides_en.pdf
3. Klempner MS et al.; An acquired chemotactic defect in neutrophils from patients receiving interleukin-2 immunotherapy. *N Engl J Med* 322(1990):959-65.
4. M.Moroni, R. Esposito, S. Antinori. *Malattie infettive*, VIII ed. 2014, EDRA - MASSON.
5. G.L. Mandell, J.E. Bennett, R. Dolin. *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 7th edition; Churchill Livingstone Elsevier
6. US DHHS Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents, July 2016:
<https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adultandadolescentgl.pdf>
7. Linee Guida Italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1, Nov. 2016:
<http://www.simit.org/medias/1047-lg-hiv-2016-c17pubblicazioni2545allegato.pdf>
8. INSIGHT START Study Group, Lundgren JD, Babiker AG, Gordin F, Emery S, Grund B, Sharma S, Avihingsanon A, Cooper DA, Fätkenheuer G, Llibre JM, Molina JM, Munderi P, Schechter M, Wood R, Klingman KL, Collins S, Lane HC, Phillips AN, Neaton JD.; Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection.; *N Engl J Med*. 2015 Aug 27;373(9):795-807.
9. Badje A, Moh R, Gabillard D, Guéhi C, Kabran M, Ntakupé JB, Carrou JL, Kouame GM, Ouattara E, Messou E, Anzian A, Minga A, Gnokoro J, Gouesse P, Emieme A, Toni TD, Rabe C, Sidibé B, Nzunetu G, Dohoun L, Yao A, Kamagate S, Amon S, Kouame AB, Koua A, Kouamé E, Daligou M, Hawerlander D, Ackoundzé S, Koule S, Séri J, Ani A,

- Dembélé F, Koné F, Oyebi M, Mbakop N, Makaila O, Babatunde C, Babatunde N, Bleoué G, Tchoutedjem M, Kouadio AC, Sena G, Yededji SY, Karcher S, Rouzioux C, Kouame A, Assi R, Bakayoko A, Domoua SK, Deschamps N, Aka K, N'Dri-Yoman T, Salamon R, Journot V, Ahibo H, Ouassa T, Menan H, Inwoley A, Danel C, Eholié SP, Anglaret X; Temprano ANRS 12136 Study Group.; Effect of isoniazid preventive therapy on risk of death in west African, HIV-infected adults with high CD4 cell counts: long-term follow-up of the Temprano ANRS 12136 trial.; *Lancet Glob Health*. 2017 Nov;5(11):e1080-e1089.
10. Markowitz, M, Evering, TH, Garmon D, Caskey M, La Mar M; Rodriguez K,; Sahi V, Palmer S, Prada N, Mohri H; A Randomized Open-Label Study of 3- Versus 5-Drug Combination Antiretroviral Therapy in Newly HIV-1–Infected Individuals; *J Acquir Immune Defic Syndr* 2014;66:140–147.
 11. Cherez A, NembRol, G, Mélard A, Lascoux C, Slama L, Miallhes P, Yeni P, Abel, S Avettand-Fenoel V, Venet A,, Chaix ML, Jean-Michel Molina JM, Katlama C, Goujard C, Catherine Tamalet, MD, Raffi F, Lafeuillade A,Reynes J, Ravaux E, Hoën B, Delfraissy JF, Meyer L, Rouzioux C, for the OPTIPRIM ANRS Study Group; Intensive five-drug antiretroviral therapy regimen versus standard triple-drug therapy during primary HIV-1 infection (OPTIPRIM-ANRS 147): a randomised, open-label, phase 3 trial; *The Lancet Infectious Diseases* 2015; 15,(4), 387-396.
 12. EMA product informations on TAF/FTC/EVG/COBI (® Genvoya):
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004042/WC500197861.pdf
 13. EMA product informations on DTG (® Tivicay)::
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002753/WC500160680.pdf

14. G.J. Moyle, D. Back, Principles and practice of HIV-protease inhibitor pharmacoenhancement HIV Med, vol. 2, n 2, Apr 2001, pp. 105-13
15. EMA product informations on COBI (® Tybost):
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002572/WC500153014.pdf
16. Shah BM, Schafer JJ, Priano J, Squires KE. Cobicistat: a new boost for the treatment of human immunodeficiency virus infection. *Pharmacotherapy* 2013; 33: 1107-1116
17. Nathan B, Bayley J, Waters L, Post FA Cobicistat: a novel pharmacoenhancer for co-formulation with HIV protease and integrase inhibitors. *Infect Dis Ther* 2013 Dec;2(2):111-22
18. F. Rossi, V. Cuomo, C. Riccardi; *Farmacologia: principi di base e applicazioni terapeutiche*. 2005, Edizioni Minerva Medica
19. L. L. Brunton, B. A. Chabner, B. C. Knollmann; *Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics*; 12° ed.; Edizioni McGraw-Hill Medical
20. Foy M, Sperati CJ, Lucas GM, Estrella MM; Drug interactions and antiretroviral drug monitoring; *Curr HIV/AIDS Rep*. 2014 Sep;11(3):212-22.
21. Tannenbaum C, Sheehan NL; Understanding and preventing drug-drug and drug-gene interactions; *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2014 Jul;7(4):533-44
22. Wanwimolruk S, Prachayasittikul V; Cytochrome P450 enzyme mediated herbal drug interactions (Part 1); *EXCLI J*. 2014 Apr 2;13:347-91. eCollection 2014
23. Wanwimolruk S, Prachayasittikul V; Cytochrome P450 enzyme mediated herbal drug interactions (Part 2); *EXCLI J*. 2014 Aug 20;13:869-96. eCollection 2014
24. Sylvie E. Kandel and Jed N. Lampe; Role of Protein–Protein Interactions in Cytochrome P450-Mediated Drug Metabolism and Toxicity; *Chem Res Toxicol*. 2014 Sep 15;27(9):1474-86

25. Ray AS, Fordyce MW, Hitchcock MJ. Tenofovir alafenamide: A novel prodrug of tenofovir for the treatment of Human Immunodeficiency Virus. *Antiviral Res.* 2016;125:63-70
26. Antela A, Aguiar C, Compston J, Hendry BM, Boffito M, Mallon P, Pourcher-Martinez V, Di Perri G. The role of tenofovir alafenamide in future HIV management. *HIV Med.* 2016;17 Suppl 2:4-16
27. De Clercq E. Tenofovir alafenamide (TAF) as the successor of tenofovir disoproxil fumarate (TDF). *Biochem Pharmacol.* 2016;119:1-7
28. Wang H, Lu X, Yang X, Xu N. The efficacy and safety of tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate in antiretroviral regimens for HIV-1 therapy: Meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2016;95:e5146
29. Post FA, Tebas P, Clarke A, Cotte L, Short W, Abram ME, Jiang S, Cheng A, Das M, Fordyce MW.; Switching to Tenofovir Alafenamide, Coformulated With Elvitegravir, Cobicistat, and Emtricitabine, in HIV-Infected Adults With Renal Impairment: 96-Week Results From a Single-Arm, Multicenter Open-Label Phase 3 Study; *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2016 Sep 23. [Epub ahead of print]
30. Pozniak A, Arribas JR, Gathe J, Gupta SK, Post FA, Bloch M, Avihingsanon A, Crofoot G, Benson P, Lichtenstein K, Ramgopal M, Chetchotisakd P, Custodio JM, Abram ME, Wei X, Cheng A, McCallister S, SenGupta D, Fordyce MW; GS-US-292-0112 Study Team.; Switching to Tenofovir Alafenamide, Coformulated With Elvitegravir, Cobicistat, and Emtricitabine, in HIV-Infected Patients With Renal Impairment: 48-Week Results From a Single-Arm, Multicenter, Open-Label Phase 3 Stud; *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2016 Apr 15;71(5):530-7
31. Brown T, Yin MT, Gupta S et al. Switching from TDF to TAF in HIV-infected adults with low BMD: a pooled analysis. In: Abstracts of the Twenty-fourth Conference on

- Retroviruses and Opportunistic Infections, Seattle, WA, USA, 2017. Abstract 683. Foundation for Retrovirology and Human Health, Alexandria, VA, USA. http://www.croiconference.org/sites/default/files/posters-2017/683_Brown.pdf
32. Vitoria M, Hill AM, Ford NP, Doherty M, Khoo SH, Pozniak AL. Choice of antiretroviral drugs for continued treatment scale-up in a public health approach: what more do we need to know? *J Int AIDS Soc.* 2016;19:20504
 33. Zack J, Doyle E, Graham H, Vimal M, West S, Quirk E. Bioequivalence of a fixed dose formulation of rilpivirine/emtricitabine/tenofovir alafenamide and rilpivirine. 15th European Aids Conference; 2015 Oct; Barcelona, Spain (abstract PE10/9)
 34. Calcagno A, Gonzalez de Requena D, Simiele M, D'Avolio A, Tettoni MC, Salassa B, Orofino G, Bramato C, Libanore V, Motta I, Bigliano P, Orsucci E, Di Perri G, Bonora S. Tenofovir plasma concentrations according to companion drugs: a cross-sectional study of HIV-positive patients with normal renal function. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57:1840-3
 35. Kearney BP, Mathias A, Mittan A, Sayre J, Ebrahimi R, Cheng AK. Pharmacokinetics and safety of tenofovir disoproxil fumarate on coadministration with lopinavir/ritonavir. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2006;43:278-83
 36. Hoetelmans RM, Mariën K, De Pauw M, Hill A, Peeters M, Sekar V, De Doncker P, Woodfall B, Lefebvre E. Pharmacokinetic interaction between TMC114/ritonavir and tenofovir disoproxil fumarate in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol.* 2007;64:655-61
 37. Hill A, Khoo S, Back D, Pozniak A, Boffito M. Should the dose of tenofovir be reduced to 200-250 mg/day, when combined with protease inhibitors? *J Int AIDS Soc.* 2014;17(4 Suppl 3):19583
 38. Rodríguez-Nóvoa S, Labarga P, D'Avolio A, Barreiro P, Albalade M, Vispo E, Solera C, Siccardi M, Bonora S, Di Perri G, Soriano V. Impairment in kidney tubular function in

- patients receiving tenofovir is associated with higher tenofovir plasma concentrations. *AIDS*. 2010;24:1064-6
39. Scherzer R, Estrella M, Li Y, Choi AI, Deeks SG, Grunfeld C, Shlipak MG. Association of tenofovir exposure with kidney disease risk in HIV infection. *AIDS*. 2012;26:867-75
 40. Gervasoni C, Meraviglia P, Landonio S, Baldelli S, Fucile S, Castagnoli L, Clementi E, Riva A, Galli M, Rizzardini G, Cattaneo D. Low body weight in females is a risk factor for increased tenofovir exposure and drug-related adverse events. *PLoS One*. 2013;8:e80242
 41. Baxi SM, Scherzer R, Greenblatt RM, Minkoff H, Sharma A, Cohen M, Young MA, Abraham AG, Shlipak MG; Women's Interagency HIV Study (WIHS).. Higher tenofovir exposure is associated with longitudinal declines in kidney function in women living with HIV. *AIDS*. 2016;30:609-18
 42. Kunimoto Y, Ikeda H, Fujii S, Kitagawa M, Yamazaki K, Nakata H, Noda N, Ishida T, Miyamoto A. Plasma tenofovir trough concentrations are associated with renal dysfunction in Japanese patients with HIV infection: a retrospective cohort study. *J Pharm Health Care Sci*. 2016;2:22
 43. D'Avolio A, Sciandra M, Siccardi M, Baietto L, Gonzalez de Requena D, et al. A new assay based on solid-phase extraction procedure with LC-MS to measure plasmatic concentrations of tenofovir and emtricitabine in HIV infected patients. *J Chromatogr Sci* 2008;46:524-528
 44. Baxi SM, Greenblatt RM, Bacchetti P, Scherzer R, Minkoff H, Huang Y, Anastos K, Cohen M, Gange SJ, Young M, Shlipak MG, Gandhi M. Common clinical conditions - age, low BMI, ritonavir use, mild renal impairment - affect tenofovir pharmacokinetics in a large cohort of HIV-infected women. *AIDS*. 2014;28:59-66
 45. Nishijima T, Komatsu H, Gatanaga H, Aoki T, Watanabe K, Kinai E, et al. Impact of small body weight on tenofovir-associated renal dysfunction in HIV-infected patients: a

- retrospective cohort study of japanese patients. *Plos One* 2011;6:e22651
46. Nishijima T, Gatanaga H, Komatsu H, Tsukada K, Shimbo T, Aoki T, et al. Renal function declines more in tenofovir- than abacavir-based antiretroviral therapy in low-body weight treatment-naive patients with Hiv infection. *Plos One* 2012;7:e29977
 47. Kearney BP, Flaherty JF, Shah J. Tenofovir disoproxil fumarate: clinical pharmacology and pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet.* 2004;43:595-612
 48. Lepist EI, Phan TK, Roy A, Tong L, Maclennan K, Murray B, Ray AS. Cobicistat boosts the intestinal absorption of transport substrates, including HIV protease inhibitors and GS-7340, in vitro. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56:5409-13
 49. Costarelli S, Cozzi-Lepri A, Lapadula G, Bonora S, Madeddu G, Maggiolo F, et al. Long-term durability of tenofovir-based antiretroviral therapy in relation to the co-administration of other drug classes in routine clinical practice. *Plos One* 2016, epub ahead of print
 50. Puls R, Amin J, Losso M, Phanuphak P, Nwizu C, Orrell C, Young B, Shahar E, Wolff M, Gazzard B, Read T, Hill A, Cooper DA, Emery S. Efficacy of 400 mg efavirenz versus standard 600 mg dose in HIV-infected, antiretroviral-naive adults (ENCORE1): a randomised, double-blind, placebo-controlled, non-inferiority trial. *Lancet* 2014;383:1474-

RINGRAZIAMENTI

Grazie al Prof. Massimo Galli e al Prof. Stefano Rusconi per la fiducia che mi hanno sempre dimostrato.

Grazie alla dott.ssa Cristina Gervasoni e al dott. Dario Cattaneo non solo per i tanti insegnamenti di questi anni, ma anche e soprattutto per avermi trasmesso una grande passione!

Grazie alla dott.ssa Anna Lisa Ridolfo e al dott. Agostino Riva per le opportunità che mi hanno dato.

Grazie a Bianca, Simonetta, Tiziana e Letizia per tutte le volte in cui mi avete aiutato (e a volte salvata).

Grazie a tutti gli specializzandi e dottorandi presenti e passati. Senza ognuno di voi questi anni non sarebbero stati gli stessi!... E un grazie speciale ad Alessandro Torre per l'aiuto e il supporto nei miei primi mesi al Sacco, senza di te mi sarei persa molto tempo fa.

Grazie a tutti gli infermieri, per il supporto e la collaborazione di questi anni.

Grazie a tutti i pazienti che ho visto e visitato, con cui ho parlato, che ho incoraggiato e che mi hanno incoraggiato a credere nel mio lavoro. Grazie per la fiducia che mi hanno sempre dimostrato.