

Indicazioni per l'armonizzazione dell'intervallo terapeutico nel monitoraggio plasmatico dei farmaci antiretrovirali

Massimo Tempestilli^{1,2}, Simone Premaschi³, Bianca Maria Goffredo⁴, Jessica Cusato⁵

per il Gruppo di Studio "TDM e Personalizzazione della Terapia" della SIBioC

¹UOSD Immunologia Cellulare e Farmacologia, Istituto Nazionale per le Malattie Infettive "L. Spallanzani" IRCCS, Roma

²UOS Professioni Sanitarie Tecniche, Istituto Nazionale per le Malattie Infettive "L. Spallanzani" IRCCS, Roma

³ASST di Pavia, Medicina di Laboratorio, Ospedale di Vigevano, Pavia

⁴Laboratorio di Malattie Metaboliche I.R.C.C.S. Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

⁵Laboratorio di Farmacologia Clinica e Farmacogenetica, Dipartimento di Scienze Mediche, Università di Torino, Ospedale Amedeo di Savoia, Torino

ABSTRACT

Indications for the harmonization of the plasma therapeutic ranges in the antiretroviral drugs monitoring

The treatment of HIV infection has evolved significantly since the advent of highly active antiretroviral therapy. As a result, a response rate of 90-95% now represents a realistically achievable target. Given this background, it is difficult to imagine the additional benefits that therapeutic drug monitoring (TDM) could provide in the management of HIV infection. However, some clinical situations, where the selection of the optimal antiretroviral therapy is challenging, have been identified. These include poorly compliant patients, suboptimal antiretroviral therapies (in terms of both efficacy and toxicity), polypharmacy with a high risk of drug-drug interactions, and different patient populations, such as pregnant women or pediatric patients. The aim of the present document is to provide indications relative to therapeutic ranges for the concentrations of antiretrovirals, obtained examining the available guidelines as well as other papers (including case reports). The application of TDM in selected clinical conditions may allow the identification of patients with non-optimal antiretroviral drug exposure (i.e. underexposure associated with the risk of treatment failure or overexposure associated with the risk of drug-related toxicity), allowing the patient-specific drug treatment and a better therapeutic approach in HIV patients.

Parole chiave: farmaci antiretrovirali, TDM, HIV

LA TERAPIA ANTIRETROVIRALE

Dal 1995 l'infezione da HIV viene trattata con una terapia antiretrovirale di combinazione (cART) definita altamente attiva (HAART, highly active antiretroviral therapy) nella quale si utilizzano opportune associazioni di diversi farmaci. L'HAART ha consentito di ridurre significativamente la morbilità e la mortalità degli individui che sono stati infettati dal virus (1).

La terapia antiretrovirale nel paziente HIV+ ha due scopi principali: la soppressione virologica plasmatica (HIV-RNA non rilevabile) e il recupero della popolazione dei linfociti T Helper (CD4).

La cART ha un'eccellente efficienza nell'inibire la replicazione del virus che diventa non rilevabile nel plasma dei pazienti trattati ed in parallelo permette l'incremento

del conteggio dei linfociti CD4; di conseguenza il paziente HIV+ avrà un rischio molto ridotto di trasmissione dell'infezione e un recupero dell'assetto immunologico, con relativo abbassamento della possibilità di contrarre infezioni ed altre patologie HIV-correlate (2).

Purtroppo, nonostante la comprovata efficacia terapeutica, la cART non è in grado di eliminare completamente il virus dall'individuo; esso infatti persiste in alcuni compartimenti (detti reservoirs) cellulari in forma latente (per esempio cervello, tessuto linfoide, midollo osseo e/o nel tratto genitale). Alla sospensione della terapia, il virus si riattiva e determina la ricomparsa della viremia plasmatica. La cART è dunque una terapia che richiede una durata indefinita al momento approssimabile alla durata della vita (1,2).

Corrispondenza a: Massimo Tempestilli, UOSD Immunologia Cellulare e Farmacologia, UOS Professioni Sanitarie Tecniche, Istituto Nazionale per le Malattie Infettive "L. Spallanzani" IRCCS, Via Portuense 292, 00149 Roma. E-mail: massimo.tempestilli@inmi.it

Ricevuto: 05.04.2022

Revisionato: 22.04.2022

Accettato: 24.05.2022

Pubblicato on-line: 14.06.2022

DOI: 10.19186/BC_2022.041

Attualmente sono disponibili circa 30 farmaci per il trattamento dell'infezione da HIV. Tali farmaci hanno differenti meccanismi di azione e sono suddivisibili in diverse classi (Tabella 1) (1-7):

- inibitori nucleosidici/nucleotidici della trascrittasi inversa (NRTI, Nucleoside/Nucleotide Reverse Transcriptase Inhibitor). I farmaci di questa classe sono stati i primi ad essere utilizzati nella terapia dell'infezione da HIV. Per poter svolgere la propria azione antiretrovirale devono essere convertiti nella forma polifosforilata attiva a livello intracellulare. Questi farmaci sono in grado di inibire il processo di replicazione del virus mediante il blocco della trascrizione dell'RNA virale in DNA virale; agiscono sostituendosi alle basi azotate durante la trascrizione, in modo che il DNA virale neoformato sia incompleto e quindi incapace di originare nuove particelle virali. Gli NRTI sono spesso definiti il "backbone" della cART perchè la maggior parte dei regimi contiene almeno due di questi farmaci;
- inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI, Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor). Anche questi, come i farmaci NRTI, sono inibitori della trascrittasi inversa, ma agiscono con un meccanismo diverso: si legano direttamente al sito attivo dell'enzima, bloccandone l'azione ed impedendo così che avvenga la formazione del DNA virale. Questi farmaci hanno una buona biodisponibilità ed una lunga emivita;
- inibitori della proteasi di HIV (PI, Protease Inhibitors). Sono i farmaci caratterizzati da una potente attività di blocco della replicazione virale. Questi farmaci agiscono nell'ultima fase del ciclo replicativo dell'HIV, inibendo la proteasi virale, un enzima che permette la maturazione delle nuove particelle virali, rendendole a loro volta infettanti. A causa della bassa biodisponibilità, i PI devono essere co-somministrati con agenti farmacopotenzianti/booster (ritonavir o cobicistat) che agiscono da inibitori delle isoforme citocromiali CYP3A4 e CYP3A5;
- inibitori della fusione/ingresso (EI, Entry Inhibitors). Agiscono nella fase dell'infezione durante la quale il virus si lega alla cellula bersaglio che poi andrà ad infettare. Sono in grado di legarsi a una proteina virale, impedendone il legame con la cellula e quindi

bloccandone l'ingresso.

- inibitori dell'integrasi (INSTI, Integrase Strand Transfer Inhibitor). Sono una delle più recenti classi di antiretrovirali introdotte. Questi farmaci inibiscono l'inserzione del DNA dell'HIV nel DNA umano per mezzo dell'enzima dell'integrasi. Inibendo l'integrasi da questa funzione essenziale, il farmaco limita l'abilità del virus di replicare e di infettare nuove cellule.

Le classi e i nomi dei farmaci antiretrovirali sono riportati nella Tabella 1.

I regimi di prima linea terapeutica raccomandati comprendono due analoghi NRTI assieme ad un terzo farmaco (NNRTI, PI, EI, INSTI) o, più recentemente, combinazioni duali (dolutegravir/lamivudina, dolutegravir/rilpivirina). I farmaci antiretrovirali di ultima generazione, usati in combinazione e spesso in singola compressa giornaliera, presentano alta efficienza nella soppressione virale (90-95%) e buona tollerabilità. Per le differenti opzioni terapeutiche che variano a seconda della tipologia di paziente, si rimanda a linee guida specifiche (SIMIT, Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali; DHHS, Department of Health and Human Services; EACS, European AIDS Clinical Society; BHIVA, British HIV Association) (4-7).

Criticità della terapia antiretrovirale

Tossicità

Ogni classe ed ogni farmaco anti-HIV è caratterizzato da un determinato potenziale di tossicità, il quale è talvolta associato a concentrazioni elevate di farmaco all'interno dell'organismo. Di seguito i più comuni eventi avversi ai farmaci antiretrovirali (8):

- acidosi lattica;
- problemi al sistema nervoso centrale e periferico;
- effetti avversi a carico del rene;
- alterazioni a carico dell'apparato muscolo-scheletrico;
- tossicità epatica;
- rash cutanei e reazioni di ipersensibilità;
- nausea e vomito;
- aumento del rischio cardiovascolare;
- ridistribuzione del grasso corporeo;
- anomalie del metabolismo lipidico;
- aumento di peso.

Tabella 1

I farmaci antiretrovirali attualmente in uso

Classe di farmaci	Nome dei farmaci
NRTI	Abacavir, Didanosina, Emetritabina, Lamivudina, Tenofovir (difumarato o alafenamide), Stavudina, Zidovudina
NNRTI	Etravirina, Efavirenz, Nevirapina, Rilpivirina, Doravirina
PI	Atazanavir, Darunavir, Fosamprenavir, Lopinavir, Saquinavir, Tipranavir,
EI	Enfuvirtide, Maraviroc
INSTI	Raltegravir, Elvitegravir, Dolutegravir, Bictegravir, Cabotegravir
Booster	Ritonavir, Cobicistat

NRTI, inibitori nucleosidici/ nucleotidici della trascrittasi inversa; NNRTI, inibitori non nucleosidici/ nucleotidici della trascrittasi inversa; PI, inibitori della proteasi; EI, inibitori della fusione; INSTI, inibitori dell'integrasi.

Resistenza

Il virus dell'HIV si riproduce molto velocemente, generando miliardi di nuovi virus ogni giorno. Spesso si verificano degli errori nel processo di riproduzione e le nuove generazioni di virus sono leggermente differenti dalle vecchie; alcune di queste variazioni aumentano la capacità del virus di riprodursi pur in presenza del farmaco nell'organismo. La resistenza al farmaco o alla classe di farmaci che compongono il trattamento del paziente HIV+, comporta il fallimento terapeutico, definito come un numero di copie/mL di HIV-RNA plasmatico >50, 6 mesi dopo l'inizio della terapia. La resistenza è spesso causata dal fatto che il paziente non assume i farmaci con continuità o che le concentrazioni plasmatiche non raggiungono i livelli minimi di efficacia a causa di altre variabili (2).

IL THERAPEUTIC DRUG MONITORING DEI FARMACI ANTIRETROVIRALI

La marcata variabilità interindividuale nella capacità di assorbire, distribuire, metabolizzare e/o eliminare i farmaci comporta variazioni farmacocinetiche da paziente a paziente che rendono differenti le risposte alla stessa dose di farmaco. A determinare tale variabilità concorrono fattori di natura diversa quali, fattori fisiologici (età, sesso), patologici (malattie epatiche e renali, procedure dialitiche), ambientali (interazioni tra farmaci) e genetici (variabilità interindividuale nell'attività degli enzimi responsabili del metabolismo di alcuni farmaci).

Il Therapeutic Drug Monitoring (TDM) è una strategia che consente attraverso la determinazione plasmatica delle concentrazioni dei farmaci, di massimizzare l'efficacia del trattamento minimizzando la sua tossicità. L'uso del TDM come strumento clinico nella gestione della terapia antiretrovirale è sottolineato in diverse linee guida internazionali e nazionali (DHHS, BHIVA, SIMIT) con alcune differenze relative al livello delle raccomandazioni.

Il TDM degli antiretrovirali non è una procedura da eseguire di routine in tutti i pazienti; vi sono, tuttavia, numerose circostanze in cui il suo utilizzo può permettere di identificare pazienti con esposizione non ottimale alla terapia e di instaurare regimi posologici personalizzati al fine di migliorare l'outcome clinico (9-12).

Applicazioni cliniche del TDM degli antiretrovirali

I possibili scenari clinico-terapeutici di applicazione del TDM degli antiretrovirali nella pratica clinica sono elencati qui di seguito (5,9-12):

- in caso di interazioni farmacologiche di potenziale rilevanza clinica. Nel contesto delle interazioni è da sottolineare la raccomandazione di alcune linee guida nell'eseguire il TDM dei farmaci antiretrovirali nei pazienti con co-infezione HIV/tubercolosi;
- in trattamento con rifabutina o rifampicina;
- nei pazienti pediatrici;

- nella valutazione dell'aderenza terapeutica a breve termine;
- in condizioni di alterata funzionalità d'organo (fegato, rene, intestino) potenzialmente interferenti sui processi di assorbimento, distribuzione, metabolismo ed eliminazione;
- nei pazienti con HIV-RNA rilevabile (fallimento virologico) in assenza di mutazioni;
- nell'impiego di regimi e/o dosaggi non standardizzati;
- nella tossicità correlata alle concentrazioni del farmaco;
- in gravidanza.

Classi di farmaci ed applicabilità del TDM

Più specificatamente, è possibile individuare le principali applicazioni del TDM nelle differenti classi di farmaci antiretrovirali e stabilirne l'utilità.

Nucleotide/Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor (NRTI)

Il TDM non è attualmente considerato di utilità clinica in quanto le concentrazioni plasmatiche degli NRTI non risultano correlabili alle concentrazioni intracellulari di farmaco attivo. Vi sono alcune evidenze di una possibile associazione tra livelli plasmatici di tenofovir (pazienti in trattamento con tenofovir disoproxil fumarato, TDF) e presenza di alterazione della funzionalità renale; allo stato attuale solo per questa associazione si configura una ricaduta diretta nella pratica clinica. È da sottolineare che la disponibilità della nuova formulazione tenofovir alafenamide fumarato (TAF) ha semplificato la gestione terapeutica riducendo l'incidenza di tossicità renale. Al momento non sono state identificate concentrazioni plasmatiche soglia associate ad un aumento di tossicità renale per TAF.

Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor (NNRTI), Protease Inhibitor (PI) e Integrase Strand Trasfer Inhibitor (INSTI)

Il TDM di queste classi può rappresentare elementi di utilità clinica. Le concentrazioni plasmatiche di tali composti si ritiene, infatti, che siano in uno stato di sostanziale equilibrio con le concentrazioni presenti all'interno della cellula, che ricordiamo essere il sito di attività di tutte queste molecole. Ne consegue che la misurazione nel plasma dovrebbe rappresentare un buon surrogato della concentrazione intra-cellulare, pur tenendo conto del fatto che l'equilibrio relativo tra i due ambienti farmacocinetici varia molto in termini quantitativi da un composto all'altro.

In un parallelo con la farmacodinamica degli antibiotici, i farmaci NNRTI, PI e INSTI riconoscono un meccanismo prevalentemente di tempo-dipendenza. Ciò sta a significare che per tutta la durata dell'intervallo di tempo fra le somministrazioni, le concentrazioni plasmatiche di farmaco devono essere superiori alla minima concentrazione inibente l'attività del virus [concentrazione inibente 50%, (IC50) o concentrazione inibente 90%, (IC90)].

Da questo emerge l'importanza della determinazione della concentrazione di valle (Ctrough) del farmaco, ritenuta comunemente la concentrazione plasmatica minima del composto stesso, pur se tale identificazione non è sempre reale da un punto di vista squisitamente farmacocinetico. Per inciso, Efavirenz rappresenta l'unico farmaco per il quale non si utilizza la Ctrough come parametro di valutazione, bensì il valore di concentrazione dopo 12-14 ore dall'assunzione, considerando la preferibile mono-somministrazione dello stesso nelle ore serali al fine di minimizzare la comparsa di tossicità neurologica.

Al fine di perseguire l'efficacia terapeutica, le concentrazioni degli antiretrovirali dovranno rimanere per l'intera durata del tempo che intercorre fra le assunzioni della terapia, al di sopra di valori minimi terapeutici che permettano l'inibizione della replicazione virale e al di sotto di valori di concentrazioni che possono essere associate a forme di tossicità. Fra i diversi parametri farmacocinetici, prevale al momento la considerazione della concentrazione minima misurata nell'intervallo di tempo fra le somministrazioni, quale valore informativo della potenziale efficacia del farmaco. In riferimento ai valori minimi utili per l'inibizione della replicazione virale e ai valori massimi correlati a tossicità, si osserva che questi non sono stati ancora definiti per la stragrande maggioranza dei farmaci antiretrovirali (9-12).

Metodiche analitiche per il TDM degli antiretrovirali

L'applicazione del TDM richiede la disponibilità di tecniche riproducibili, specifiche e sensibili. I metodi per la determinazione degli antiretrovirali necessitano di aggiornamenti continui, in quanto nuovi farmaci vengono costantemente approvati e introdotti nel regime cART. La cromatografia liquida accoppiata a rivelatori come ultravioletto (UV), fluorescenza e spettrofotometria di massa (MS) è la metodica di prima scelta nella maggior parte dei laboratori di farmacologia clinica. In alternativa, sono disponibili saggi immunologici.

Cromatografia liquida

I sistemi di cromatografia liquida ad alte pressioni (HPLC) sono costituiti da una fase mobile (solvente) che fluisce attraverso una fase stazionaria (colonna) ad alta pressione. La separazione cromatografica può essere per: affinità, scambio ionico, fase normale, fase inversa. Alla fine della colonna è applicato un rivelatore (fluorimetro, UV o MS) e un calcolatore, che permettono una analisi in continuo e l'identificazione e la quantificazione di più molecole presenti nel campione iniettato.

Precedentemente alla fase strumentale, il farmaco presente nel plasma deve essere estratto dalla matrice. Ci sono diverse tecniche di estrazione che sono utilizzate per eliminare la maggior parte delle sostanze che

potrebbero interferire con l'analisi cromatografica, ad esempio: liquido/liquido, a fase solida e per precipitazione di proteine.

Le metodiche HPLC-UV e HPLC-MS sono le più utilizzate e affidabili per la determinazione degli antiretrovirali. I vantaggi di questi metodi analitici sono l'elevata sensibilità, specificità, l'ampio spettro d'applicazione, la contemporanea determinazione di diversi farmaci in una singola misurazione e la possibilità di sviluppo di analisi veloci, affidabili e altamente flessibili (13).

Saggi immunologici

La maggior parte delle tecniche di immunodosaggio sono metodiche semplici e rapide. La quantità di campione da analizzare è molto piccola e non necessita di alcun trattamento preventivo. In questi saggi, il farmaco viene identificato dalla sua complessazione con un anticorpo e con una molecola per la rilevazione come un radioisotopo (14) o più comunemente un enzima (15).

INDICAZIONI

Premessa

La presente raccomandazione è intesa a fornire informazioni sul TDM dei farmaci antiretrovirali e a produrre una tabella contenente i valori degli intervalli terapeutici aggiornati e validati per la gestione clinica dei pazienti HIV+. La base delle indicazioni è costituita da una linea guida italiana già esistente contenente gli intervalli terapeutici per i farmaci antiretrovirali (SIMIT 2017) (5); tali valori sono stati poi integrati in base all'analisi dei riferimenti bibliografici individuati per ogni singolo farmaco (fonti: Pubmed, Google Scholar e data sheet da fonti commerciali).

All'interno di tale analisi, sono stati tenuti in debito conto la popolazione oggetto dello studio, i metodi analitici utilizzati e la numerosità del campione.

La ricerca bibliografica ha in particolare riguardato gli intervalli terapeutici per il TDM degli antiretrovirali contenuti in linee guida esistenti per il trattamento dell'infezione da HIV a livello nazionale ed internazionale, nonché l'utilizzo di fonti bibliografiche (compresi i casi clinici) che riportassero valori di concentrazione al di sotto dei quali le possibilità di sviluppo di resistenze virali aumentano (valore minimo) e valori di tossicità al di sopra dei quali il trattamento in corso poteva produrre effetti indesiderati (valore massimo).

Risultati

Nella Figura 1 è presentato il diagramma di flusso per l'identificazione dei farmaci antiretrovirali da sottoporre a revisione sistematica degli intervalli terapeutici¹.

¹ L'intervallo di riferimento (da non confondere con l'intervallo terapeutico) è un indice della distribuzione attesa delle concentrazioni di un farmaco. Viene spesso derivato dagli studi di farmacocinetica pubblicati o da dati "real life" (cioè raccolti nella pratica quotidiana). In sostanza, indica se il farmaco somministrato ad una determinata dose in un paziente ha un'esposizione confrontabile o meno a quella misurata nella popolazione generale. Non vi è però dimostrazione alcuna che i pazienti che risultino fuori dall'intervallo abbiano una risposta peggiore.

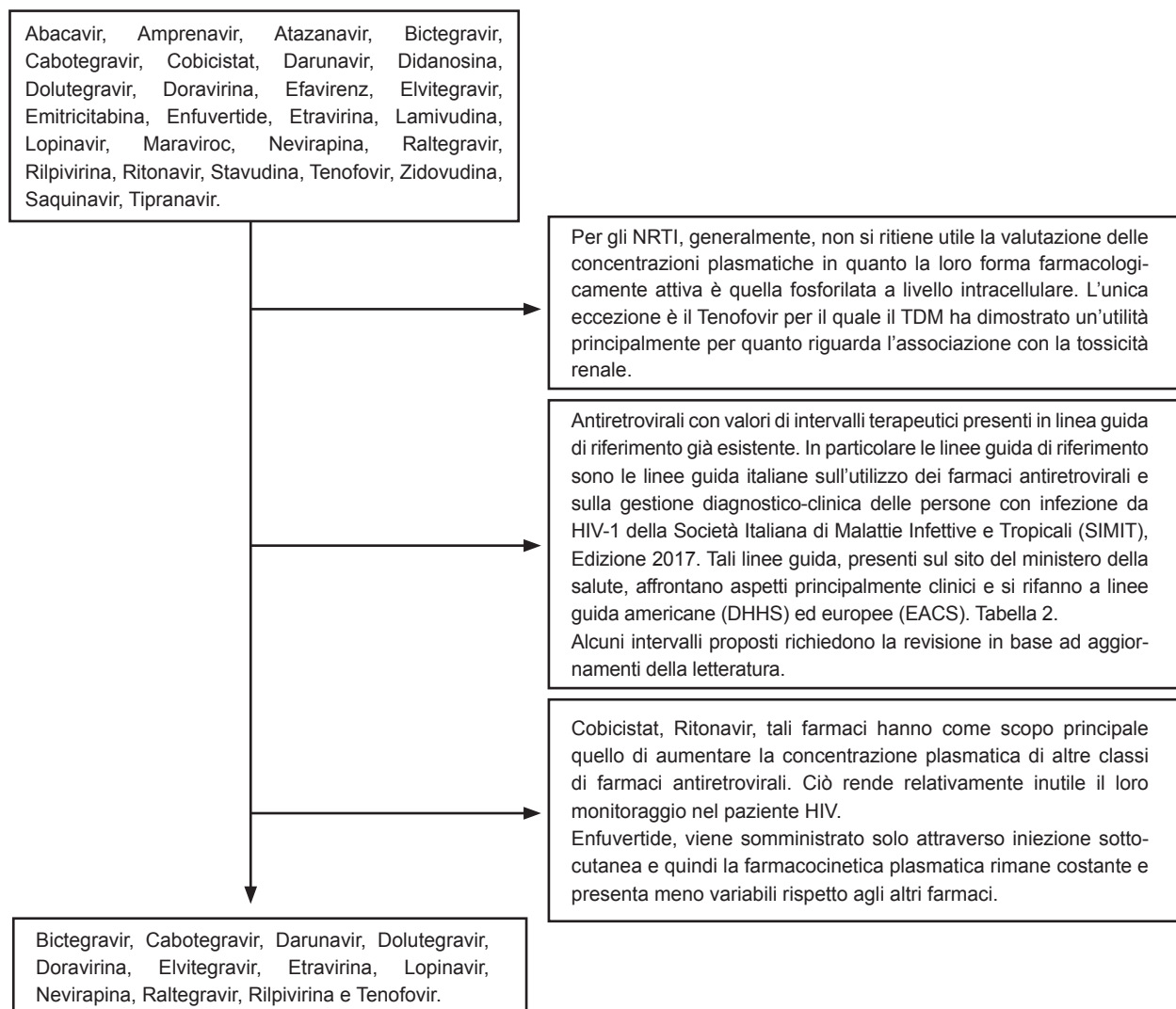


Figura 1

Diagramma di flusso utilizzato per l'identificazione dei farmaci antiretrovirali da sottoporre a revisione bibliografica degli intervalli terapeutici. Per i farmaci nei riquadri di destra, non è stato necessario individuare nuovi intervalli terapeutici; mentre per i farmaci inclusi nel riquadro finale, si è ritenuto necessario eseguire una revisione bibliografica

L'intervallo terapeutico nel monitoraggio plasmatico dei farmaci antiretrovirali esprime le concentrazioni entro le quali un paziente ha la probabilità maggiore di avere una risposta farmacologica:

- ottimale (se le concentrazioni plasmatiche sono all'interno dell'intervallo terapeutico);
- inefficace (se le concentrazioni plasmatiche sono inferiori all'intervallo terapeutico);
- tossica (se le concentrazioni plasmatiche sono superiori all'intervallo terapeutico).

L'identificazione di un corretto intervallo terapeutico presuppone che vi siano studi che abbiano documentato tali relazioni. Per esempio, per Efavirenz l'intervallo 1000-4000 ng/mL è terapeutico perché vi sono studi che hanno dimostrato che i pazienti con concentrazioni di Efavirenz <1000 ng/mL hanno un rischio maggiore di fallimento virologico e pazienti con concentrazioni maggiori di 4000 ng/mL presentano un rischio maggiore

di tossicità per il sistema nervoso centrale, mentre all'interno di queste concentrazioni si ha una efficacia ottimale del trattamento con un rischio minimo di tossicità.

Intervalli ricavati da linee guida esistenti e rivisti dagli esperti del gruppo di studio

Dalle linee guida italiane SIMIT del 2017 (5) sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1 sono stati ricavati i valori degli intervalli terapeutici di diversi farmaci antiretrovirali (Amprenavir, Atazanavir, Efavirenz, Indinavir, Lopinavir, Maraviroc, Nevirapina, Ritonavir, Saquinavir e Tipranavir) ed inseriti in (Tabella 2). Le linee guida SIMIT, sono presenti sul sito del Ministero della Salute, affrontano aspetti principalmente clinici e si rifanno a linee guida americane (DHHS) ed europee (EACS) (4,6-7).

Tabella 2*Intervalli terapeutici suggeriti dei farmaci antiretrovirali (Gruppo di Studio "TDM e Personalizzazione della Terapia")*

Farmaco	Valore minimo (ng/mL)	Valore massimo (ng/mL)	Riferimento
Amprenavir	400		5
Atazanavir	150	850	5
Bictegravir	162 (concentrazione ottenuta da IC95)		24-26
Cabotegravir	166 (concentrazione ottenuta da IC90)		27
Darunavir	550	7 242	23,28-31
Dolutegravir	300	2 138	23,32-34
Doravirina	33,2 (concentrazione ottenuta da IC50)		35-37
Efavirenz	1 000	4 000	5
Elvitegravir	45	2 400	23,38-41
Etravirina	160 naive 300 experienced	3 000	42-45
Indinavir	100	500	5
Lopinavir	1 000	8 000	5,16,17
Maraviroc	50		5
Nevirapina	3 000	6 000	5,18-20
Raltegravir	40		23,46,47
Rilpivirina	12 naive 50 experienced	500	48-50
Saquinavir	100-250		5
Tenofovir (per Tenofovir DiproxilFumarato)	40	180	51-55
Tenofovir (per Tenofovir AlaFenamida)	9,8-20,4		23
Tipranavir	20 500		5

IC95, concentrazione inibente 95% del virus HIV in vitro; IC90, concentrazione inibente 90% del virus HIV in vitro; IC50, concentrazione inibente 50% del virus del virus HIV in vitro.

La maggior parte dei valori riportati dalle linee guida SIMIT sono stati ritenuti validi dal Gruppo, fatta eccezione per il Lopinavir e la Nevirapina. Per questi due farmaci antiretrovirali, dopo un'attenta valutazione degli intervalli terapeutici descritti, si è ritenuto necessario aggiornare ed integrare i dati con fonti bibliografiche diverse (16-20).

Intervalli terapeutici ricavati da revisione della letteratura

La revisione bibliografica degli studi di farmacocinetica nei quali vengono definiti dei livelli minimi e massimi delle concentrazioni plasmatiche dei farmaci antiretrovirali sono riportati nella Tabella 2.

I dati riportati in tabella fanno riferimento alle concentrazioni di valle (C_{trough}), quindi al prelievo dopo 12 ore per i farmaci con assunzione due volte al giorno (BID) e dopo 24 ore per i farmaci a singola somministrazione giornaliera (QID).

Unica eccezione per l'Efavirenz per il quale i valori si riferiscono al prelievo dopo 12-14 ore dall'assunzione anche se è un farmaco QID (21).

All'interno delle referenze, le voci bibliografiche sono divise per singolo farmaco in modo da risalire agli articoli di riferimento in maniera più intuitiva.

Per i farmaci più recenti (Bictegravir, Cabotegravir e Doravirina), per i quali gli studi sono ancora in corso

o non completamente esaustivi, si è scelto di fare riferimento alle concentrazioni inibenti il virus HIV derivate da esperimenti *in vitro* (cioè su cellule o tessuti e non in pazienti) e successivamente aggiustate per la quota di legame alle proteine.

Per quanto riguarda il Tenofovir, sono stati riportati i valori associati all'assunzione del TDF o del TAF (due formulazioni diverse dello stesso farmaco). Questa differenziazione è dovuta alla valutazione di studi farmacocinetici che hanno dimostrato che la somministrazione di TAF, rispetto a TDF, determina una riduzione del 90% delle concentrazioni plasmatiche di Tenofovir, mentre l'esposizione intracellulare alla molecola farmacologicamente attiva (tenofovir-trifosfato) risulta aumentata (22). Quindi, le concentrazioni plasmatiche di riferimento di Tenofovir, individuate per i pazienti che assumono TDF, non possono essere applicate ai pazienti che assumono TAF. Attualmente, non sono disponibili intervalli terapeutici di Tenofovir per questa nuova formulazione; nella Tabella 2 vengono però mostrate le concentrazioni minime osservate in un studio su 500 soggetti HIV+ trattati con TAF (23).

Nella Tabella 2 sono riassunti tutti gli intervalli terapeutici dei farmaci antiretrovirali derivati dalle precedenti linee guida e dalla revisione della bibliografia.

CONCLUSIONI

Le informazioni riportate in queste indicazioni potranno essere utili a tutti i professionisti che si occupano di TDM dei farmaci antiretrovirali (clinici, laboratoristi, farmacologi clinici). Lo scopo di questo documento è stato quello di armonizzare gli intervalli terapeutici delle concentrazioni plasmatiche dei singoli farmaci anti-HIV che in molti contesti non erano ben definiti o da aggiornare. Aumentando le conoscenze sull'utilizzo del TDM degli antiretrovirali è possibile valutare preventivamente l'efficacia al trattamento e ridurre al minimo il rischio di tossicità, rendendo personalizzata la gestione terapeutica del paziente HIV+.

Definire gli intervalli di molti farmaci antiretrovirali richiederà continui aggiornamenti utilizzando futuri studi di farmacocinetica con popolazioni di dimensioni maggiori dove vi è un'elevata variabilità inter-paziente.

CONFLITTO DI INTERESSI

Nessuno.

BIBLIOGRAFIA

- Moore RD, Chaisson RE. Natural history of HIV infection in the era of combination antiretroviral therapy. *AIDS* 1999;13:1933-42.
- Richman, D. HIV chemotherapy. *Nature* 2001;410:995-1001.
- <https://www.cdc.gov/hiv/clinicians/guidelines/> (ultimo accesso: marzo 2022).
- <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-arv/whats-new-guidelines> (ultimo accesso: marzo 2022).
- HIV/AIDS Italian Expert Panel. (2017). Linee Guida Italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1. http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2696_allegato.pdf. (ultimo accesso: marzo 2022).
- European AIDS Clinical Society. Guidelines Version 10.1 - October 2020 Available from <http://www.eacsociety.org>. (ultimo accesso: marzo 2022).
- British HIV Association guidelines. <https://www.bhiva.org/guidelines> (ultimo accesso: marzo 2022).
- Montessori V, Press N, Harris M, et al. Adverse effects of antiretroviral therapy for HIV infection. *CMAJ* 2004;170:229-38.
- Punyawudho B, Singkham N, Thammajarak N, et al. Therapeutic drug monitoring of antiretroviral drugs in HIV-infected patients. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2016;9:1583-95.
- Pretorius E, Klinker H, Rosenkranz B. The role of therapeutic drug monitoring in the management of patients with human immunodeficiency virus infection. *Ther Drug Monit* 2011;33:265-74.
- Calcagno A, Pagani N, Ariaudo A, et al. Therapeutic drug monitoring of boosted PIs in HIV positive patients: undetectable plasma concentrations and risk of virological failure. *J Antimicrob Chemother* 2017;72:1741-4.
- Marzinke, M. A. Therapeutic drug monitoring of antiretrovirals. In: Clarke W, ed. *Clinical challenges in therapeutic drug monitoring: special populations, physiological conditions, and pharmacogenomics*. London: Elsevier Science Publisher, 2016:135-63.
- Charbe, Nitin B., et al. Bio-analytical assay methods used in therapeutic drug monitoring of antiretroviral drugs-A review. *Current Drug Therapy* 2019;14:16-57.
- Robbins BL, Tran TT, Pinkerton FH, et al. Development of a new cartridge radioimmunoassay for determination of intracellular levels of lamivudine triphosphate in the peripheral blood mononuclear cells of human immunodeficiency virus infected patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:2656-60.
- Abdissa A, Wiesner L, McIlleron H, et al. Evaluation of an immunoassay for determination of plasma efavirenz concentrations in resource-limited settings. *J Int AIDS Soc* 2014;17:18979.
- Gutiérrez F, Padilla S, Navarro A, et al. Lopinavir plasma concentrations and changes in lipid levels during salvage therapy with lopinavir/ritonavir-containing regimens. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003;33:594-600.
- Gutiérrez F, Padilla S, Masiá M, et al. Changes in body fat composition after 1 year of salvage therapy with lopinavir/ritonavir-containing regimens and its relationship with lopinavir plasma concentrations. *Antivir Ther* 2004;9:105-13.
- de Vries-Sluijs TE, Dieleman JP, Arts D, et al. Low nevirapine plasma concentrations predict virological failure in an unselected HIV-1-infected population. *Clin Pharmacokinet* 2003;42:599-605.
- Duong M, Buisson M, Peytavin G, et al. Low trough plasma concentrations of nevirapine associated with virologic rebounds in HIV-infected patients who switched from protease inhibitors. *Ann Pharmacother* 2005;39:603-9.
- Gonzalez de Requena D, Nunez M, Jimenez-Nacher I, Soriano V. Liver toxicity caused by nevirapine. *AIDS* 2002;16:290-1.
- Marzolini C, Telenti A, Decosterd LA, et al. Efavirenz plasma levels can predict treatment failure and central nervous system side effects in HIV-1-infected patients. *AIDS* 2001;15:71-5.
- Podany AT, Bares SH, Havens J, et al. Plasma and intracellular pharmacokinetics of tenofovir in patients switched from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide. *AIDS (London, England)* 2018;32:761-5.

23. Cattaneo D, Baldelli S, Cozzi V, et al. Impact of therapeutic drug monitoring of antiretroviral drugs in routine clinical management of people living with HIV: a narrative review. *Ther Drug Monit*. 2020;42:64-74.
24. EMA, Assessment report Biktarvy 2018: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/biktarvy-epar-public-assessment-report_en.pdf (ultimo accesso: marzo 2022).
25. Gallant JE, Thompson M, DeJesus E, et al. Antiviral activity, safety, and pharmacokinetics of bictegravir as 10-day monotherapy in HIV-1-infected adults. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2017;75:61-6.
26. Sax PE, Pozniak A, Montes ML, et al. Coformulated bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide, for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380-1490): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet* 2017;390:2073-82.
27. Swindells S, Lutz T, van Zyl L, et al. Long-acting cabotegravir + rilpivirine for HIV-1 treatment: ATLAS week 96 results. *AIDS* 2021;13.
28. Alicia GV, Maria TR, Tamara FM, et al. Darunavir/cobicistat showing similar effectiveness as darunavir/ritonavir monotherapy despite lower trough concentrations. *J Int AIDS Soc* 2018;21:e25072.
29. Daskapan A, Tran QTD, Cattaneo D, et al. Darunavir population pharmacokinetic model based on HIV outpatient data. *Ther Drug Monit* 2019;41:59-65.
30. Jennifer R K, Amit K, Roger et al. Pharmacokinetic evaluation of darunavir administered once or twice daily in combination with ritonavir or the three-direct-acting antiviral regimen of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir and dasabuvir in adults coinfecting with Hepatitis C and Human Immunodeficiency Viruses. *Antimicrob Agents Chemother* 2017;61:e02135-16.
31. Boffito M, Jackson A, Amara A, et al. Pharmacokinetics of once-daily Darunavir-Ritonavir and Atazanavir-Ritonavir over 72 hours following drug cessation. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55:4218-23.
32. Min S, Song I, Borland J, et al. Pharmacokinetic (PK) and pharmacodynamic (PD) relationship of S/GSK1349572, a next generation integrase inhibitor (INI), in HIV-1 infected patients. 5th Conference on HIV pathogenesis, treatment and prevention; July 19-22, 2009 International AIDS Society, Cape Town, South Africa (2009).
33. Ruel T D, Acosta E, Liu JP, et al. Pharmacokinetics, safety, tolerability, and antiviral activity of dolutegravir dispersible tablets in infants and children with HIV-1 (IMPAACT P1093): results of an open-label, phase 1-2 trial. *Lancet HIV* 2022;5:e332-40.
34. Borghetti, A. Calcagno, F. Lombardi, et al. SLC22A2 variants and dolutegravir levels correlate with psychiatric symptoms in persons with HIV. *J Antimicrob Chemother* 2019;74: 1035-43.
35. Xu Y, Li YF, Zhang D, et al. Characterizing class-specific exposure-viral load suppression response of HIV antiretrovirals using a model-based meta-analysis. *Clin Transl Sci* 2016;9:192-200.
36. Lai MT, Feng M, Falgout JP, et al. In vitro characterization of MK-1439, a novel HIV-1 nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58:1652-63.
37. Khalilieh S, Yee, KL, Sanchez R, et al. Clinical pharmacokinetics of the novel HIV-1 non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor doravirine: an assessment of the effect of patient characteristics and drug-drug interactions. *Clin Drug Investig* 2020;40:927-46.
38. Harris M, Ganase B, Watson B, et al. HIV treatment simplification to elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate (E/C/F/TDF) plus darunavir: a pharmacokinetic study. *AIDS Res Ther* 2017;14:59.
39. Momper JD, Best BM, Wang J, et al. Elvitegravir/cobicistat pharmacokinetics in pregnant and postpartum women with HIV. *AIDS* 2018;32:2507-16.
40. Rimawi BH, Johnson E, Rajakumar A, et al. Pharmacokinetics and Placental Transfer of Elvitegravir, Dolutegravir, and Other Antiretrovirals during Pregnancy Antimicrob Agents Chemother 2017;61:e02213-16.
41. Ramanathan S, Mathia A, German P et al. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of the HIV integrase inhibitor elvitegravir. *Clin Pharmacokinet* 2011;50:229-44.
42. Kakuda T, Sekar V, Vis P, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of darunavir and etravirine in HIV-1-Infected, treatment-experienced patients in the gender, race, and clinical experience (grace) trial. *AIDS Res Treat* 2012;186987.
43. Landry S, Chen CN, Patel N, et al. Therapeutic drug monitoring in treatment-experienced HIV-infected patients receiving darunavir-based salvage regimens: A case series. *Antiviral Res* 2018;152:111-6.
44. Di Perri G, Green B, Morrish G, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of etravirine 400 mg once daily in treatment-naïve patients. *HIV Clin Trials* 2013;14:92-8.
45. Calcagno A, Marinaro L, Nozza S, et al. Etravirine plasma exposure is associated with virological efficacy in treatment-experienced HIV-positive patients. *Antiviral Res* 2014;108:44-7.
46. Martínez-Rebollar M, Muñoz A, Pérez I, et al. Pharmacokinetic study of dual therapy with raltegravir 400 mg twice daily and Darunavir/Ritonavir 800/100 mg once daily in HIV-1-infected patients. *Ther Drug Monit* 2013;35:552-6.
47. Ananworanich J, Gorowara M, Avihingsanon A, et al. Pharmacokinetics of and short-term virologic response to low-dose 400-milligram once-daily raltegravir maintenance therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56:1892-8.
48. Azijn H, Tirry I, Vingerhoets J, et al. TMC278, a next-generation nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI), active against wild-type and NNRTI-resistant HIV-1. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:718-27.
49. Aouri M, Barcelo C, Guidi M, et al. Population pharmacokinetics and pharmacogenetics analysis of rilpivirine in hiv-1-infected individuals. *Antimicrob Agents Chemother* 2016; 61: e00899-16.
50. U.S. Food and Drug Administration. 2011. Edurant. NDA 202-022/N-000 for TMC278 (rilpivirine) http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2011/202022Orig1s000ClinPharmR.pdf. (ultimo accesso: marzo 2022).
51. Ezinga M, Wetzels JF, Bosch ME, et al. Long-term treatment with tenofovir: prevalence of kidney tubular dysfunction and its association with tenofovir plasma concentration. *Antivir Ther* 2014;19:765-1.
52. Rodriguez-Novoa S, Labarga P, D'Avolio A, et al. Impairment in kidney tubular function in patients receiving tenofovir is associated with higher tenofovir plasma concentrations. *AIDS* 2010;24:1064-6.
53. Gervasoni C, Meraviglia P, Landonio S, et al. Low body weight in females is a risk factor for increased tenofovir exposure and drug-related adverse events. *PLoS One* 2013;8:e80242.
54. Poizot-Martin I, Solas C, Allemand J, et al. Renal impairment in patients receiving a tenofovir-cART regimen: impact of tenofovir trough concentration. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013;62:375-80.
55. Cattaneo D, Baldelli S, Castoldi S, et al. Is it time to revise antiretrovirals dosing? a pharmacokinetic viewpoint. *AIDS* 2014;28:2477-80.