

Rassegna

Review

Infezione da HIV ed AIDS in età avanzata. Considerazioni epidemiologiche e cliniche, e problematiche terapeutiche e gestionali

HIV infection and AIDS in advanced age. Epidemiological and clinical issues, and therapeutic and management problems

Roberto Manfredi, Leonardo Calza

Dipartimento di Medicina Clinica Specialistica e Sperimentale, Sezione di Malattie Infettive, Università degli Studi "Alma Mater", Policlinico S.Orsola-Malpighi, Bologna, Italy

■ NUOVI ASPETTI EPIDEMIOLOGICI DELL'INFEZIONE DA HIV

Negli anni più recenti, in tutte le aree geografiche si è riscontrato un progressivo incremento dell'età media al momento del rilievo dell'infezione da HIV, ed allo sviluppo di AIDS conclamata. Questi fenomeni vedono in causa un ampio spettro di variabili, alcune delle quali correlate tra loro [1-6]. In primo luogo, l'aumentata sopravvivenza delle persone con infezione da HIV derivante dai progressi compiuti in campo diagnostico e terapeutico, si è resa particolarmente evidente dopo l'introduzione dell'*highly active antiretroviral therapy* (HAART), che ha modificato radicalmente la storia naturale della malattia da HIV, da affezione ad impronta acuta-subacuta e ad evoluzione invariabilmente progressiva verso stadi di malattia più avanzati e potenzialmente letali, a infezione cronica controllabile, caratterizzata da una drastica caduta degli indici di morbilità e di mortalità [7-9]. L'aumento dell'età media all'epoca della diagnosi di AIDS è progredito parallelamente al progressivo incremento dell'età media del primo riconoscimento dell'infezione da HIV, già evidente prima ancora dell'introduzione dell'HAART [1-6], e probabilmente causato da un tardivo riconoscimento di pazienti infetti, ma non consapevoli del loro stato, e da una progressiva modificazione dei comportamenti a rischio di trasmis-

sione del virus HIV (rapporti sessuali promiscui e non protetti, uso di droghe anche in età adulta e avanzata, ridotta attenzione a misure di prevenzione del contagio, mancanza di messaggi informativi specificamente indirizzati a questa popolazione). Nel contempo, anche l'infezione da HIV congenita si è modificata nel tempo in una patologia pediatrica cronica che permette di raggiungere e superare l'adolescenza e probabilmente l'età adulta [10], cosicché nel terzo millennio non si possono porre limiti all'aspettativa di vita di persone con malattia da HIV, ivi compresi pazienti con pregressa diagnosi di AIDS, che hanno però tratto giovamento dall'immunoricostruzione permessa dall'impiego dell'HAART. In conseguenza di ciò, la stadiazione della malattia da HIV aggiornata per l'ultima volta nel 1994 dai CDC statunitensi [11], ha attualmente perduto gran parte della sua originale utilità epidemiologica, clinica e prognostica, poiché la ricostituzione del patrimonio immunitario conseguente alla somministrazione di potenti terapie antiretrovirali di combinazione ha permesso alla maggioranza dei pazienti con malattia anche avanzata di riottenere una speranza ed una qualità di vita simili a quelle di soggetti con infezione da HIV a lenta progressione, o non progressiva (*long-term non progressors*). Sebbene 50 anni di età non costituiscano una soglia comune per indicare un'età avanzata, essi vengono considerati tali in proporzione all'età media dei pazienti HIV-in-

fetti osservati dall'inizio della pandemia da HIV, al punto che gli stessi CDC statunitensi considerano la fascia d'età superiore ai 50 anni come gruppo a parte, senza operare ulteriori distinzioni al suo interno [11].

Prendendo ora in considerazione l'andamento temporale dei casi di infezione da HIV di recente riconoscimento, l'incremento della trasmissione sessuale rispetto a quella mediata dalla tossicodipendenza e.v. e dalla somministrazione di sangue o emoderivati infetti (marcatamente più frequenti nella popolazione giovanile e nel passato), è probabilmente alla base dell'incremento dell'età media dei pazienti con infezione da HIV ed AIDS osservato nel corso degli anni, al punto che si stima che circa il 2% dei casi di malattia da HIV di nuova diagnosi riguardi soggetti con 65 anni o più, e che addirittura il 10-15% dei casi intervenga in pazienti con oltre 50 anni di età [1-3, 6].

Pur considerando tutti i limiti insiti nei *report* ufficiali, che tengono conto dei soli casi di AIDS conclamata, e che non riflettono quindi l'andamento recente della trasmissione dell'infezione e la sua evoluzione attuale, i dati di sorveglianza elaborati dai CDC statunitensi hanno segnalato che nell'ultimo decennio circa il 10% dei casi di AIDS sono stati identificati in soggetti con età superiore a 50 anni, con punte fino al 15% in alcune aree geografiche degli USA dove l'età media della popolazione è più avanzata (es. Florida) [12]. Secondo i dati aggiornati al 31 dicembre 1998, 72.161 soggetti con oltre 50 anni di età sono stati notificati ai CDC per AIDS conclamata (10,8% del totale): 9.284 di essi (pari al 12,9% degli ultracinquantenni) avevano 65 anni o più (e 79,2% di questi ultimi erano di sesso maschile). Dal punto di vista epidemiologico, in oltre la metà di questi casi l'infezione era stata contratta per via omo-bisessuale, seguita (sorprendentemente) dall'uso di droghe e.v., dalla trasmissione eterosessuale, e dall'uso di emoderivati infetti [12]. Soffermandoci sulle differenti modalità di esposizione all'infezione nella storia della pandemia da HIV nella popolazione anziana degli USA, anche la trasmissione omosessuale (oltre che quella attraverso emoderivati) ha subito una caduta significativa negli anni più recenti, mentre fattori di rischio connessi a uso di droghe, rapporti eterosessuali, e modalità di trasmissione "indeterminate" sono stati caratterizzati da un progressivo aumento d'incidenza [12].

La situazione italiana, caratterizzata da 48.488 casi cumulativi di AIDS notificati al 30 giugno

2001, mostra un incremento significativo dell'età media alla diagnosi (39 e 35 anni nel 2000, *versus* 29 e 24 anni nel 1985, rispettivamente per soggetti di sesso maschile e femminile) ($p < .0001$) [13]. Sebbene i casi di AIDS non possano essere rappresentativi degli attuali indici di trasmissione e di diffusione dell'infezione da HIV anche nel nostro Paese (per i motivi sopra ricordati, ma anche per il "fisiologico" ritardo di notifica e di elaborazione dei dati), si evidenzia che oltre l'8,5% di tutti i pazienti diagnosticati nell'anno 2000 avevano almeno 50 anni (10,8% nel sesso maschile), e quasi il 5% avevano 60 anni o più (percentuali marcatamente più elevate rispetto alle età medie riscontrate nel passato, fino alla metà degli anni '90).

■ ASPETTI DIAGNOSTICI E CLINICI

Il quadro clinico della malattia da HIV non mostra variazioni in relazione all'età dei pazienti coinvolti, con l'eccezione dell'eventuale compresenza di affezioni di base, che possono agire negativamente sull'evoluzione della patologie HIV-associate, modificarne l'espressione clinica, e renderne la diagnosi meno tempestiva. Per questi motivi, la diagnostica differenziale delle patologie HIV-correlate, soprattutto nell'anziano ignaro della sua condizione di sieropositività, può rivestire numerose insidie.

Già in epoca antecedente l'introduzione dell'HAART su larga scala, sia un'età avanzata di per sé che un'età avanzata all'epoca della sieroconversione erano in genere considerati importanti fattori di rischio per un'evoluzione più grave della malattia, indipendentemente dal grado di immunodepressione concomitante [2, 6, 14-17]. Sia l'andamento clinico sia l'esito delle patologie associate alla malattia da HIV sono spesso condizionati dall'avanzare dell'età, indipendentemente dalla singola affezione in causa (es. infezioni opportunistiche, neoplasie, o *wasting syndrome*), poiché una risposta clinica più pronta ed efficace è attesa con maggiore frequenza in età pediatrica e giovanile, rispetto alle successive età della vita [2, 3, 6, 14-21]. Mentre in epoca pre-HAART il deterioramento clinico-immunologico tipico della malattia avanzata interveniva più precocemente negli anziani rispetto ai soggetti più giovani, attualmente la maggior parte delle persone in età adulta-avanzata viene diagnosticata in presenza di una malattia da HIV già sintomatica, e

spesso in presenza di patologie definenti l'AIDS conclamata [2, 18].

A metà dell'anno 1996, l'introduzione dell'HAART ed il conseguente recupero della competenza immunologica sono stati alla base di una brusca riduzione d'incidenza di gran parte delle infezioni opportunistiche diagnostiche di AIDS conclamata, in particolare quelle connesse ad una conta di linfociti CD4+ molto ridotta (quali cytomegaloviroso, micobatteriosi atipiche, criptococcosi, criptosporidiosi ed isosporiasi) [5, 7, 8, 22-24], hanno permesso di interrompere gran parte delle chemioprolifassi primarie e secondarie per le principali affezioni opportunistiche (es. pneumocistosi, toxoplasmosi, probabilmente anche micosi profonde) [25-27], sebbene si siano rese partecipi dell'emergere diffuso di un patomorfosi di molte di queste complicazioni, sempre più spesso caratterizzate da un quadro clinico anormale, una risposta immunitaria ed infiammatoria abnorme, e da reperti microbiologici variabili, che nel loro insieme possono rendere la loro diagnosi ed il loro trattamento più insidiosi (cosiddetta "sindrome da immuno-ricostituzione") [24, 28, 29]. Nonostante che la morbilità complessiva per AIDS e patologie correlate si sia ridotta in misura estremamente significativa dall'epoca dell'introduzione dell'HAART, e la malattia conclamata sembri intervenire in presenza di una conta media di linfociti CD4+ più elevata che nel passato [23, 30], la distribuzione delle principali patologie diagnostiche di AIDS ed il relativo livello di immunodeficienza hanno mostrato modificazioni limitate nel tempo, poiché anche in era di HAART la maggior parte dei pazienti affetti da AIDS scoprono la loro malattia tardivamente, o hanno rifiutato o hanno presentato una ridotta compliance alle terapie antiretrovirali [4, 31-33]. Infatti, un recente studio caso-controllo che ha confrontato pazienti di 60 anni o più con soggetti HIV-positivi con analoghi livelli di deficit immunitario, ha dimostrato una precoce mortalità dei soggetti più anziani, anche in assenza di differenze a carico dello spettro di patologie HIV-correlate [6].

Nella nostra esperienza, abbiamo valutato le modificazioni temporali dell'età e di altri parametri epidemiologici, immunologici, clinici, e terapeutici nei 631 pazienti con diagnosi di AIDS notificata nel periodo compreso tra l'anno 1985 ed il 31 ottobre 2001 (17 anni circa). Nel contempo, in uno studio trasversale abbiamo esaminato le caratteristiche demografiche ed epidemiologiche e lo stadio clinico dei pazienti

in età più avanzata, selezionati tra i 1017 soggetti con infezione da HIV che hanno fatto riferimento al nostro centro nell'anno 2001. Anche nella nostra casistica, si è assistito ad un crollo delle segnalazioni di AIDS a seguito dell'introduzione dell'HAART avvenuta nell'anno 1996: da una media di oltre 65 casi per anno nel periodo 1991-1996, a 38 casi nel 1997, 21 nel 1998, 13 nel 1999, 19 nel 2000, e 14 nei primi 10 mesi del 2001 ($p < .0001$ versus l'era pre-HAART). Accentrando l'attenzione sull'età dei pazienti al momento del rilievo di AIDS conclamata, si è assistito ad un progressivo aumento dell'età media fin dai primi anni della pandemia da HIV (metà degli anni '80). Questa tendenza ha però subito una drastica accelerazione negli ultimi 5 anni, in quanto i 105 pazienti con diagnosi di AIDS formulata dal 1997 ad oggi erano caratterizzati da un'età media significativamente superiore (es. $42,2 \pm 7,4$ anni nel 1999-2001 versus $40,8 \pm 7,8$ anni nel 1997 e 1998: $p < .0001$ versus il periodo compreso tra il 1985 ed il 1996, quanto l'età media era pari a $35,2 \pm 5,9$ anni), con ben 13 pazienti individuati ad un'età di 60 anni o superiore. I fattori di rischio per l'infezione da HIV mostravano una progressiva modificazione anche nella popolazione da noi studiata, come evidenziato dalla virtuale scomparsa dei casi conseguenti alla somministrazione di sangue ed emoderivati, dalla riduzione di quelli dovuti alla tossicodipendenza e.v., da un proporzionale incremento della quota di trasmissione eterosessuale ed omo-bisessuale ($p < .0001$), e dall'inevitabile incremento dell'incidenza di persone di sesso femminile (34,3% negli anni 1997-2001, versus 27,1% nel periodo 1985-1996; $p < .0001$). In particolare, soltanto 11 dei 105 pazienti che hanno sviluppato AIDS dal 1997 ad oggi (10,5%) sono stati trattati con HAART prima della notifica di malattia conclamata, poiché nella grande maggioranza dei casi (89,5%) l'infezione da HIV è stata identificata contemporaneamente a patologie definenti l'AIDS (cosiddetti *AIDS presenters*), oppure la terapia antiretrovirale è stata rifiutata o assunta con insufficiente aderenza. In un'analisi multivariata, l'incremento dell'età media al momento della diagnosi di AIDS osservato dal 1997 ha mostrato una correlazione significativa con la trasmissione sessuale del virus, il sesso femminile, ed una conta proporzionalmente più ridotta di linfociti CD4+ (da $p < .01$ a $p < .03$), mentre lo spettro di affezioni definenti l'AIDS ha evidenziato modificazioni molto più limitate. Infine, nell'analisi trasversale dei 1017 pa-

zienti seguiti presso il nostro Centro di riferimento nell'ultimo anno, un'età superiore a 50 anni è stata rilevata in poco più del 15% dei casi, mentre 64 pazienti avevano 60 anni o più, e 14 soggetti almeno 70 anni di età.

■ EVOLUZIONE E PROGnosi DELLA MALATTIA DA HIV NELL'ANZIANO

Sul versante clinico, la malattia da HIV in età avanzata può assumere al ruolo di "grande imitatore" di un ampio spettro di affezioni, soprattutto di ordine neuro-psichico. La demenza associata all'AIDS ed altre patologie del sistema nervoso centrale HIV-associate, necessitano ad esempio di un'accorta diagnosi differenziale con altre affezioni neurologiche di comune rilievo nell'anziano, ad eziologia cerebro-vascolare o degenerativa [2, 18]. In corso di malattia da HIV sono stati anche descritti deficit neurologici transitori e sindromi simil-emicraniche, da differenziare attentamente da fatti ischemici su base circolatoria (es. attacchi ischemici transitori) [34, 35]. Il quadro si complica ulteriormente, considerando che anche danni cerebro-vascolari presenti o in evoluzione possono essere accelerati e addirittura indotti da disturbi metabolici (es. dislipidemia, diabete), conseguenti all'uso prolungato dell'HAART [18, 36-38]. Allo stesso modo, neuropatie periferiche potenzialmente indotte da farmaci antiretrovirali, citotossici, patogeni opportunisti, o dallo stesso virus HIV, devono essere distinte da quelle ad eziologia circolatoria, metabolica o degenerativa (es. diabete mellito, anch'esso peraltro spesso slantentizzato dall'uso di potenti regimi HAART contenenti inibitori delle proteasi). In conclusione, molteplici quadri clinici associati a malattia da HIV possono mostrare un'espressione simile a quelli dovuti a polipatologie e a quadri involutivi propri dell'età avanzata di per sé, e a malattie a quest'ultima riconducibili (es. astenia, anoressia, disturbi cognitivi, calo ponderale, dolori cronici, eruzioni cutanee, ittiosi).

A completare il quadro, gli indici di morbilità e di mortalità connessi alla concomitanza di affezioni epatiche croniche (es. cirrosi epatica da co-infezione con virus HCV, HBV, o HDV), stanno prepotentemente emergendo a seguito del miglioramento della prognosi della malattia da HIV conseguente all'impiego dell'HAART [39]. La malattia da HIV non costituisce comunque più l'affezione progressiva ed invalidante

caratterizzata da ripetuti e/o prolungati ricoveri ospedalieri ad elevata necessità assistenziale, da patologie opportunistiche multiple e recidivanti, da neoplasie altamente maligne, e da un conseguente, inevitabile esito letale [40], al punto che nei centri di riferimento i crescenti investimenti in termini di farmaci antiretrovirali e di monitoraggio laboratoristico non superano le spese relative alla gestione della malattia negli anni precedenti la disponibilità dell'HAART [41-48], nonostante al momento attuale non si possano formulare previsioni farmaco-economiche attendibili sulla futura evoluzione di questo precario bilancio, viste le numerose variabili coinvolte in questo processo assistenziale (disponibilità di nuovi farmaci e presidî, diagnostica di laboratorio sempre più sofisticata, diffusione di resistenze, intolleranza e tossicità ai farmaci antiretrovirali, difficoltà di aderenza a lungo termine a regimi terapeutici complessi, etc.).

■ MANAGEMENT ANTIRETROVIRALE NELL'ANZIANO

Dalla disponibilità del primo farmaco intervenuta nel 1986 (azidotimidina, zidovudina, o AZT), la terapia antiretrovirale è stata protagonista in questo scorcio di 15 anni di una storia tumultuosa, segnata dall'immissione in commercio di numerosi nuovi composti (inibitori delle proteasi nel 1996, inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa nel 1998), e soprattutto dal loro uso combinato. Purtroppo, speranze e delusioni si sono alternate in questo tormentato percorso terapeutico, riflettendosi di volta in volta sulle linee-guida disponibili, che hanno risentito dei dati controllati fino ad allora ottenuti, e della disponibilità spesso accelerata di nuove molecole, le cui reali potenzialità sulla storia naturale della malattia, sull'insorgenza di resistenze, e soprattutto sull'induzione di effetti collaterali a lungo termine, sono emerse soltanto nei mesi e negli anni successivi al loro impiego su vasta scala. Questa situazione spiega l'alternarsi di fasi di ottimismo e pessimismo nella gestione farmacologica dell'infezione da HIV, e l'attuale atteggiamento "attendista", legato ad un bilancio tra benefici e rischi e lungo termine del trattamento con HAART. Poiché strategie di immuno- o vaccino-profilassi e di terapia genica sono per ora ben lontane da un impiego clinico, e una terapia antiretrovirale "ideale" o di riferimento (che co-

niughi efficacia prolungata, ridotto rischio di indurre effetti collaterali e tossicità, facile aderenza da parte dei pazienti, ed ottima tollerabilità) di fatto non esiste, la maggioranza delle aspettative terapeutiche si focalizza al momento su un impiego quanto più possibile corretto e razionale dei regimi di associazione disponibili, che tenga conto di un delicato bilancio tra attività antivirale, benefici sui markers laboratoristici e clinici di progressione, modalità di assunzione, e sicurezza a breve e a lungo termine. Al momento, ad uno spettro sufficientemente ampio di composti commercializzati e in fase di sviluppo ed alla disponibilità di saggi di resistenza virale di tipo genotipico e fenotipico, si associa la consapevolezza che l'eradicazione virale resta impossibile, vengono sollevati dubbi sulla reale possibilità di mantenere una cronicizzazione della malattia a lungo termine, aumenta il ricorso a regimi di salvataggio in pazienti divenuti resistenti o intolleranti a molti dei composti antiretrovirali, al punto che si è recentemente fatto strada un atteggiamento vieppiù "conservativo", che punta su un inizio più tardivo della terapia, su strategie in grado di "risparmiare" l'efficacia di classi farmacologiche, di semplificare quanto più possibile i regimi di trattamento per favorire l'aderenza dei pazienti, e di sperimentare le cosiddette "interruzioni terapeutiche strutturate" in soggetti con risposta ottima e stabile, o viceversa con resistenze estese a pressoché tutte le molecole disponibili.

Da circa 5 anni, le linee-guida internazionali prevedono che un regime HAART debba comprendere almeno tre diversi farmaci, scelti tra le diverse classi disponibili (inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa, inibitori delle proteasi, inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa) [49-52], ma, come anticipato (Tabella 1), vantaggi e limiti dei circa 15 farmaci a disposizione e delle loro numerose possibilità di combinazione sono da valutare di volta in volta, e da individualizzare sulla base della situazione di ciascun paziente (Tabella 1).

Nonostante quindi l'attuale disponibilità di numerosi farmaci, ed i benefici dimostrati sulla storia naturale dell'infezione da HIV, numerosi e considerevoli inconvenienti ne accompagnano la somministrazione e l'impiego combinato a lungo termine (HAART), alcuni dei quali assumono particolare importanza proprio con il crescere dell'età. Nello stesso momento in cui il progressivo allargamento dell'armamentario terapeutico permette una più ampia scelta, la

responsabilità dell'infettivologo nell'optare per l'uno o l'altro regime aumenta a sua volta: ad esempio, la prima linea di terapia antiretrovirale condiziona fortemente e limita le successive opzioni farmacologiche, tanto che le problematiche sollevate dall'impiego di regimi anti-HIV subottimali in epoca pre-HAART, rappresentano al giorno d'oggi oggetto di preoccupazione per l'efficacia dei regimi HAART in pazienti a lungo pretrattati.

Le attuali raccomandazioni internazionali per il trattamento dell'infezione da HIV nell'adulto sono state proposte nell'anno 2000 [49], e nuovamente aggiornate nel 2001 [50]. La terapia antiretrovirale è attualmente consigliata a pazienti con infezione da HIV sintomatica o in fase avanzata (come espresso da una diagnosi di AIDS o da una conta di linfociti CD4+ <200 cellule/ μ L). Essa andrebbe proposta anche se l'infezione permane asintomatica, ma i livelli di linfociti CD4+ sono compresi tra 200 e 350 cellule/ μ L, o la viremia plasmatica è >30.000 copie di HIV-RNA/mL (se viene usato un saggio basato sul *branched-DNA*), o >55.000 copie/mL (se si ricorre ad un test RT-PCR). Un trattamento dilazionato associato ad un frequente monitoraggio dei parametri laboratoristici viene invece suggerito per i soggetti asintomatici, che mantengono un livello di CD4+ stabilmente >350 cellule/ μ L, ed una viremia inferiore ai livelli sopra ricordati [50]. Le combinazioni farmacologiche di prima scelta per il trattamento iniziale dell'infezione da HIV comprendono due diversi analoghi nucleosidici associati ad efavirenz, indinavir, nelfinavir, o ritonavir a basse dosi in combinazione con indinavir, saquinavir o lopinavir (queste ultime combinazioni sfruttano l'interazione farmacocinetica positiva indotta dal ritonavir a livello del citocromo P450 epatico). Opzioni alternative sono basate su abacavir, amprenavir, delavirdina, nelfinavir-saquinavir, nevirapina, o ritonavir e saquinavir "soft gel", sempre in associazione con due diversi analoghi nucleosidici [50]. Di fatto però, il bilancio costi-benefici di un inizio anticipato o tardivo della terapia anti-HIV in soggetti asintomatici è argomento ancora dibattuto, poiché le numerose variabili in gioco (esito a lungo termine, tollerabilità, aderenza, resistenze, successive opzioni terapeutiche), rendono tuttora il quadro di non univoca interpretazione [49, 50].

Al fine di ottenere i migliori risultati possibili dalla terapia antiretrovirale (es. mantenere una soppressione virale completa per lungo tempo,

Tabella 1 - L'infezione da HIV nel terzo millennio: vantaggi e limiti a sei anni di distanza dall'introduzione dell'highly active antiretroviral therapy (HAART) nella pratica clinica (1996-2002).

<i>Vantaggi</i>	<i>Limiti</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Miglioramento estremamente significativo degli indici di "quantità di vita" • Comprensione dei meccanismi patogenetici dell'infezione da HIV e della sua evoluzione • Disponibilità di un nutrito numero di farmaci antiretrovirali potenti ed efficaci, dotati di meccanismi d'azione diversi tra loro, e sviluppo di ulteriori molecole e classi farmacologiche atteso nei prossimi mesi • Disponibilità di test di resistenza genotipica e fenotipica, e stima della loro effettiva utilità nella pratica clinica (inizio della terapia, monitoraggio, switch terapeutico, opzioni di salvataggio) • Immunoricostituzione quantitativa e funzionale, e riconoscimento del ruolo giocato dagli organi linfoidi (in particolare dal timo) • Ottenuta "cronicizzazione" dell'infezione da HIV, e significativa modificazione della sua storia naturale, morbilità e mortalità • Caduta significativa dell'incidenza delle infezioni opportunistiche e di altre patologie correlate all'AIDS • Riduzione delle necessità di ospedalizzazione, dell'intensità delle cure, della durata media dei ricoveri, e del ricorso a strutture per lungo-degenza • Identificazione di linee-guida di trattamento e prevenzione dell'infezione da HIV in corso di gravidanza, e riduzione significativa del rate di trasmissione dell'infezione perinatale 	<ul style="list-style-type: none"> • Necessità di spostare l'obiettivo sugli indici di "qualità di vita", per quanto possibile • Durata limitata dei regimi antiretrovirali (specie se condizionati dall'emergere di resistenze, e da una bassa aderenza) • Individualizzazione dei tempi e dei modi d'inizio della terapia e delle sue modificazioni (cambio, intensificazione, deintensificazione, salvataggio, interruzioni programmate) • Gestione dell'infezione da HIV acuta • Difficoltà di compliance sul lungo periodo a regimi terapeutici complessi, e relative conseguenze sullo sviluppo di resistenze e sulla durata d'azione della terapia a lungo termine • Intolleranza a rapida comparsa (es. allergie, epato- e nefrotossicità) • Tossicità a lungo termine (es. disturbi metabolici, sindrome da redistribuzione del tessuto adiposo corporeo, osteopenia ed osteoporosi, patologie cardiovascolari, neuropatie periferiche, miopatia, acidosi lattica, pancreatite) • Interazioni farmacologiche, e con alimenti, liquidi, e sostanze d'abuso • Costi di assistenza permanentemente elevati (farmaci, monitoraggio virologico, immunologico e clinico) • Disponibilità di strategie terapeutiche e profilattiche efficaci e "sostenibili" per i Paesi in via di sviluppo • "Discordanza" tra risposta virologica ed immunologica in corso di HAART, e relative conseguenze • Risultati ancora limitati in campo di immunoprofilassi, immunoterapia e terapia genica • Impossibilità di sterilizzare i cosiddetti "santuari" virali • Sindrome da "immunoricostituzione", e patomorfo di alcune affezioni opportunistiche • Difficoltà interpretative dei saggi di resistenza genotipici e fenotipici nella pratica clinica • Aumentato ricorso a terapie di salvataggio • Persistente incidenza, e modalità di gestione delle neoplasie AIDS-correlate • Riabilitazione dalle sequele di pregresse patologie associate ad AIDS • Gestione delle co-infezioni con virus epatitici • Frequente co-morbilità psichiatrica, e necessità di supporto socio-economico

migliorare i livelli di immunocompetenza qualora necessario, ridurre i tassi di morbilità HIV-associati, e ottimizzare quanto possibile gli indicatori di qualità di vita), si rende prioritario optare per regimi che facilitino l'aderenza del paziente, sfruttare quanto più razionalmente possibile tutte le risorse farmacologiche, preservare attentamente le opzioni terapeutiche residue, interpretare su base individuale gli esiti dei test virologici di resistenza, sfruttare al meglio le interazioni farmacocinetiche favorevoli evitando nel contempo quelle deleterie sui versanti di ridotta attività e aumentata tossicità, e prevenire per quanto possibile gli effetti indesiderati a lungo termine [49, 50, 53-56], molti dei quali purtroppo sono ancora in fase di studio sul versante eziopatogenetico (es. lipodistrofia, osteopenia, danno mitocondriale). Le preoccupazioni relative alla tossicità a lungo termine sono particolarmente sentite in età geriatrica, quando le probabilità di intolleranza, interazioni farmacologiche negative, e malattie concomitanti ne possono esacerbare frequenza e gravità [2].

Una problematica del tutto singolare è quella dettata dall'infezione acuta da HIV (sindrome da sierconversione notata con emergente incidenza anche in età matura) [2]: essa sembra giovarsi di un trattamento antiretrovirale precoce ed aggressivo [57, 58], nonostante permangano ignoti i successivi riflessi in termini di resistenze e tossicità, e le modalità di gestione terapeutica a lungo termine.

Tornando alle problematiche terapeutiche della popolazione anziana, mentre sono state da tempo validate linee-guida internazionali relative all'età neonatale, pediatrica ed adolescenziale [59], nonché alla gravidanza ed a tutta una serie di situazioni particolari (es. esposizione occupazionale al virus HIV) [49, 50], nulla è stato prodotto in relazione alla standardizzazione della gestione dei pazienti in età avanzata, nonostante l'emergere di questo sottogruppo di pazienti nella realtà odierna della malattia da HIV. Questa situazione dipende essenzialmente dalla limitatissima disponibilità di dati controllati ottenuti da studi focalizzati su questo target di popolazione, e di trial che abbiano condotto sottoanalisi separate relative ad efficacia e tollerabilità dell'HAART a seconda delle diverse età della vita [2], per cui tutte le linee-guida internazionali sopra citate e le rassegne internazionali si limitano ad accenni aneddotici circa la somministrazione di questi farmaci in età avanzata [49, 50]. Come conse-

guenza, il clinico che deve affrontare con incidenza sempre più frequente problematiche relative all'infezione da HIV nell'anziano è costretto a fare riferimento e ad interpretare nel modo più adeguato possibile le raccomandazioni relative all'adulto, individualizzando il trattamento sulla base di tutte le possibili interferenze attese sulla base di eventuali malattie concomitanti, deficit d'organo, trattamenti farmacologici cronici, e capacità di aderenza di ciascun singolo paziente.

In ogni modo, la maggioranza delle problematiche attinenti la gestione farmacologica della malattia da HIV nell'anziano sono comuni a quelle riscontrate nel paziente adulto. L'emergere e la diffusione di resistenze virali nei confronti di farmaci appartenenti a tutte le classi disponibili (complicate da frequenti resistenze crociate), costituiscono il fattore limitante più impegnativo, specialmente in soggetti pretrattati ed in corso d'impiego di farmaci con una bassa barriera genetica (in grado di favorire al comparsa di mutanti farmaco-resistenti) [60, 61]. A sua volta, un insufficiente livello di aderenza a regimi terapeutici oggettivamente complessi è spesso il determinante principale di interruzione e fallimento del trattamento antiretrovirale, nonché della stessa induzione di resistenze [53, 56, 62], in un circolo vizioso che danneggia l'evoluzione della malattia da HIV. In conseguenza di tutto ciò, una percentuale viepiù crescente di pazienti trattati da molti anni presenta molteplici resistenze crociate ed è a rischio per tossicità cumulative, al punto che anche i regimi di salvataggio, spesso complessi e gravati da tossicità aggiuntiva, non sono in grado di ottenere una risposta apprezzabile e/o protratta a lungo termine [51, 61, 63-72]. Nell'attesa di terapie geniche ed immunologiche, crescenti speranze vengono riposte in numerose molecole antiretrovirali in fase più o meno avanzata di sviluppo, appartenenti a classi farmacologiche già esistenti e anche a nuove famiglie (es. inibitori della fusione e dell'integrasi), da cui si attende il superamento degli attuali limiti, connessi a resistenze, *compliance* e tollerabilità [73, 74].

■ ASPETTI FARMACOECONOMICI

Ulteriori problemi si incentrano sugli aspetti farmaco-economici della gestione dell'infezione da HIV: gli elevati costi di trattamento e di monitoraggio non sono sostenibili in alcun modo

dalle economie dei Paesi in via di sviluppo [75, 76], proprio laddove sono concentrati la maggior parte dei casi di malattia da HIV e di AIDS, e dove si registrano i più elevati indici di morbilità e mortalità. La sola terapia anti-HIV implica infatti la somministrazione di almeno tre farmaci (HAART), il cui costo per paziente-anno varia tra i 27100 per il nucleosidico didanosina fino a circa 7900 per l'inibitore delle proteasi ritonavir (*Drug Topic Red Book*, anno 2000). A prescindere dalla terapia antiretrovirale, anche i farmaci per il trattamento o la profilassi a lungo termine delle infezioni opportunistiche connesse all'AIDS possono costare fino a oltre 10.000, 17.000, e 22.000 \$ per paziente-anno, rispettivamente nel caso dell'atovaquone (farmaco per pneumocistosi e toxoplasmosi), del ganciclovir orale, e del cidofovir (molecole attive sul cytomegalovirus) [42, 77]. Sensibili incrementi dei costi gestionali sono connessi al monitoraggio virologico, comprendente attualmente test di resistenza genotipica e/o fenotipica, oltre che alle periodiche determinazioni della viremia plasmatica [43, 45-48], nonché alla prevenzione ed al controllo di alcuni eventi avversi particolarmente frequenti o potenzialmente gravi, quali dislipidemia, intolleranza al glucosio, osteoporosi, pancreatite e neuropatie periferiche, tutte condizioni che necessitano di terapie e controlli specifici e prolungati, soprattutto in età matura o avanzata. Gli eventi avversi più gravi (classe 2-3 OMS), che richiedano ospedalizzazione o ulteriori terapie farmacologiche, possono incidere pesantemente sui costi complessivi della malattia da HIV, in misura proporzionale a quanto constatato con le infezioni opportunistiche che caratterizzavano l'infezione da HIV in epoca pre-HAART [40, 42]. Comunque, stime aggiornate prevedono che le spese da ascrivere alle prolungate e ripetute ospedalizzazioni proprie della gestione della malattia da HIV e dell'AIDS prima dell'introduzione dell'HAART, superano ancora ampiamente gli attuali costi gestionali, al punto che gli attuali investimenti sembrano pienamente giustificati dallo straordinario impatto dell'HAART sulla morbilità e la mortalità della malattia registratosi fin dalla seconda metà dell'anno 1996 [30, 42-46, 48]. Infatti, l'aumento delle spese connesse direttamente o indirettamente alla disponibilità dell'HAART (15.000-20.000 \$ per anno di vita salvato), pur superando del 300% i costi delle terapie antiretrovirali disponibili prima dell'avvento dell'HAART, sono finora più che controbilan-

ciate dai risparmi ottenuti in termini di riduzione delle necessità di ospedalizzazione (-30-40% fin dal termine dell'anno 1996) e dell'intensità delle cure stesse. Concomitano lo spostamento del baricentro assistenziale dall'ospedale all'assistenza erogata tramite ambulatori, day-hospital, e cure domiciliari, e dal ritorno ad una vita familiare e lavorativa da parte della grande maggioranza dei pazienti che in precedenza soffrivano di una malattia da HIV invalidante. Purtroppo, queste considerazioni generali possono essere soltanto proiettate sulla realtà del paziente anziano, in quanto mancano analisi farmacoeconomiche incentrate sulle età più avanzate, e stime che tengano conto dell'aspettativa e della qualità di vita stratificate in rapporto al crescere dell'età. In ogni caso, la rapidissima evoluzione delle conoscenze impone continue revisioni delle stime farmacoeconomiche, al fine di garantire un'allocatione ottimale delle risorse umane, tecniche e finanziarie disponibili per gli anni a venire. Alcuni modelli matematici fanno presupporre che, anche nell'ipotesi pessimistica che il bagaglio farmacologico e diagnostico non dovessero subire variazioni rilevanti nel tempo, i vantaggi economici attuali sarebbero destinati a superare i costi precedentemente stimati per almeno altri 10 anni [30, 44, 46-48, 62, 78].

■ RISPOSTA LABORATORISTICA AL TRATTAMENTO IN ETÀ AVANZATA

Il recupero immunologico conseguente alla somministrazione dell'HAART è talora più lento ed incompleto in proporzione all'avanzare dell'età, probabilmente come esito di un generico, minor stato di attivazione e plasticità della risposta messa in campo degli organi linfoidi principali [79-82].

In un'esperienza preliminare caso-controllo durata 12 mesi, abbiamo descritto una ridotta reattività immunologica (soprattutto quando confrontata con una più evidente risposta virologica), in 21 pazienti con età superiore o uguale a 55 anni, sottoposti ad un primo regime HAART comprendente un potente inibitore delle proteasi, rispetto alla risposta laboratoristica osservata in 84 controlli con età fino a 35 anni, comparabili per sesso, viremia, immunodeficienza, modalità di trattamento, ed indici di tollerabilità e di aderenza all'HAART [83]. A differenza di quanto accade nei soggetti più giovani, i pazienti con età superiore a 55 anni hanno mo-

strato una più elevata prevalenza di trasmissione sessuale del virus HIV e una più frequente diagnosi di AIDS. Benché la risposta virologica e l'indice di soppressione della viremia risultassero simili nei due gruppi ad un anno di follow-up, i soggetti più giovani mostravano una caduta della viremia significativamente maggiore a 6 mesi (ma non ad un anno), mentre il recupero immunologico era notevolmente inferiore e più lento nei pazienti più anziani, tanto che un limitato recupero della conta dei CD4+ (≤ 20 cellule/ μL oppure $\leq 10\%$ rispetto al dato iniziale) risultava molto più frequente tra gli anziani rispetto ai giovani [83]. Il nostro studio dimostrava quindi che un'età più avanzata non sembra influenzare fortemente l'esito virologico di un'HAART iniziale, ma il recupero immunologico è decisamente meno soddisfacente anche sul medio periodo, esponendo questi pazienti ad un più elevato rischio di patologie opportunistiche. Risultati assimilabili sono stati recentemente pubblicati da Goetz, che sottolinea la ridotta risposta immunologica (rispetto a quella virologica) nei pazienti in età avanzata sottoposti ad un'HAART di prima linea [84].

Un'evidente dissociazione tra un esito virologico favorevole ed una limitata risposta immunologica è stata riportata più volte tra i pazienti sottoposti ad HAART, e proprio all'età è stata attribuita una potenziale responsabilità nella ridotta o mancata ricostruzione della competenza immunitaria, probabilmente a causa di danni irreversibili a carico dei precursori T-cellulari o del *network* delle citochine, soprattutto nell'eventualità di un'infezione da HIV non trattata e avanzata per lungo tempo [16, 17, 20, 21, 81, 85-87]. In contrasto con queste ipotesi, Pakker ha recentemente escluso l'età come determinante per la ripopolazione periferica ad opera di T-linfociti naïve, e ciò indipendentemente dal successo o dal fallimento virologico dell'HAART [85]. Altre situazioni che implicano una discordanza tra dato virologico ed immunologico sono state descritte e necessitano di interpretazione: sono particolarmente intriganti come oggetto di approfondimento scientifico i casi relativi ad una soddisfacente e protratta risposta immunologica responsabile di condizioni cliniche stabili, verificatasi in pazienti con apparente fallimento virologico con o senza evidenze di resistenza virologica [32, 87, 88], oppure un incremento della conta media delle cellule CD4+ alla diagnosi di AIDS, osservato in era di HAART indipendentemente dal precedente uso di antiretrovirali [23].

Recentemente, la funzione del timo e degli altri organi linfoidi centrali è stata oggetto di numerosi studi di rilevante eleganza scientifica, indirizzati a valutare possibili correlazioni con la progressione di malattia o con il recupero immunitario in corso di HAART [79-82, 89-91]. In particolare, poiché la distruzione della popolazione T-linfocitaria sembra progredire indifferentemente rispetto all'età del paziente coinvolto, il potenziale residuo di questi organi linfoidi può spiegare il più consistente recupero immunologico proprio dei bambini con infezione da HIV perinatale, degli adolescenti, e anche dei giovani adulti sottoposti ad un primo ciclo di HAART [80, 90, 92-94]. Un'evidente correlazione tra caratteristiche morfologiche e funzionali della ghiandola timica è stata dimostrata nelle diverse fasi dell'infezione da HIV [95, 96], mentre un incremento dell'attività timica in corso di HAART è stato documentato ricercando frammenti derivanti dal riarrangiamento genico che sottende il recupero immunologico conseguente all'abbattimento della viremia ad opera dell'HAART [82, 89]. Nonostante la funzione timica complessiva si riduca con l'avanzare dell'età, sembra che una risposta apprezzabile ed una capacità di adattamento finora non sospettate si mantengano anche nell'adulto, fin verso le età più avanzate della vita [97]. Nostri dati preliminari sembrano confermare precedenti osservazioni in tema di corrispondenza tra dato morfologico e dato funzionale del timo in pazienti al loro primo regime HAART [R. Manfredi et al. comunicazione personale, 2001]. Nonostante un tentativo di trapianto di tessuto timico non abbia indotto effetti rilevanti in un piccolo studio-pilota condotto su pazienti HIV-positivi [91], l'avanzare dell'età sembra essere il determinante principale in grado di influenzare la capacità del timo a ricostituire T-linfociti CD4+ naïve in corso di HAART [79, 80, 82, 93, 94, 98].

■ EFFICACIA E LIMITI DELLA TERAPIA ANTIRETROVIRALE NELL'ANZIANO

L'aumento dell'età media dei soggetti HIV-positivi nell'arco temporale compreso tra l'esordio della pandemia da HIV e i nostri giorni ha un ampio spettro di fattori causali: trasmissione sessuale come modalità preminente di contagio, sopravvivenza prolungata come effetto dell'HAART e delle profilassi antimicrobiche, nonché diagnosi tardiva (più frequente in età

avanzata). Questa situazione comporta molteplici conseguenze: un recupero immunologico spesso più tardivo ed incompleto, la compresenza di altre patologie legate all'età ed alla malattia di base, un aumentato rischio di farmacotossicità o di interazioni farmacologiche, anomalie del metabolismo lipidico, glucidico, minerale e mitocondriale, ed un aumentato danno cardiovascolare e carico degli emuntori.

Ancor prima dell'introduzione dell'HAART nella comune pratica clinica, i pazienti HIV-positivi anziani soffrivano di un'evoluzione di malattia più frequente e grave, di un più profondo deficit immunitario, di una più rapida progressione verso la malattia conclamata, e di una sopravvivenza proporzionalmente più breve rispetto ai soggetti con età prossima alla media [14-17, 20, 21, 79, 86, 99]. Ad esempio, uno studio condotto nel 1995 (prima dell'impiego dell'HAART) evidenziava una correlazione diretta tra avanzare dell'età e probabilità di un esito letale, con un rischio di progressione verso l'AIDS o di decesso pari al 2% per anno di età [15]. Anche se tale studio potrebbe risentire del differente ricorso all'assistenza sanitaria da parte dei soggetti più anziani, esso non evidenziava differenze significative tra evoluzione clinica ed una serie di altre variabili, tra cui razza, sesso, tossicodipendenza, e situazione socio-economica [15]. Veniva quindi confermata una correlazione tra età e progressione di malattia verso lo stadio C (classificazione CDC, 1994) [11, 21] e livelli medi di viremia più elevati [79], mentre un solo studio (in controtendenza con gli altri) dimostrava un *rate* di successo virologico addirittura superiore in funzione del crescere dell'età [100].

Sebbene l'introduzione dell'HAART abbia determinato profondi sconvolgimenti nella storia naturale dell'infezione da HIV, numerose variabili che riflettono alcune caratteristiche demografiche ed epidemiologiche della malattia sembrano restare indipendenti dall'impiego delle potenti terapie antiretrovirali di combinazione: l'incremento dell'età media alla diagnosi (che vede forse in causa un aumentato rischio di contagio sessuale, soprattutto per le donne), il grado di immunodeficienza concomitante, e lo spettro di affezioni definenti l'AIDS. In ogni caso, l'incremento progressivo dell'età media dei pazienti continua ancor oggi a rappresentare un elemento prognostico sfavorevole, poiché molti soggetti sono diagnosticati quando la malattia conclamata è già presente, cosicché essi non possono trarre vantaggi da un inizio

tempestivo dell'HAART, rischiano un recupero immunologico più tardivo ed incompleto, possono soffrire di più frequenti e severi eventi avversi, e di più grave tossicità farmacologica a breve e a lungo termine.

Un solo studio ha finora sottolineato il mancato accesso all'HAART come l'unico determinante di un ridotto indice di sopravvivenza tra i soggetti con 50 o più anni di età [19], mentre un'altra recente casistica ha sottolineato una riduzione media del 51% dei decessi correlati ad AIDS in soggetti ultracinquantenni, a seguito della somministrazione precoce dell'HAART [9]. Infatti, la stragrande maggioranza dei grandi trial controllati volti a valutare l'efficacia di diversi schemi di HAART non ha mai preso in considerazione l'età come variabile in esame, poiché i pazienti più anziani o con malattie concomitanti vengono in genere esclusi da questi studi clinici, o i dati disponibili non sono oggetto di specifica valutazione e discussione [49, 50, 57, 58, 64, 100-111]. Come conseguenza di ciò, i trial terapeutici tendono a sottostimare gli effetti dell'età e di eventuali affezioni concomitanti sull'evoluzione dell'infezione da HIV, la somministrazione dell'HAART, e la sua efficacia e sicurezza clinica, mentre nel contempo la gestione della malattia da HIV "nel mondo reale" deve fare i conti sempre più spesso con un'aumentata incidenza di pazienti affetti da queste problematiche.

Prendendo ora in considerazione le numerose, possibili cause alla base del fallimento della terapia antiretrovirale, i dati desunti dagli studi sulla popolazione adulta sottolineano una dipendenza da fattori virali (resistenza genomica o polimorfismo genetico, condizionati in gran parte dalla pressione selettiva esercitata dall'HAART stessa), da elementi cellulari (mancata concentrazione e persistenza intracellulare dei farmaci in forma attiva), da variabili relative al paziente (basse concentrazioni ematiche e tissutali per mancata aderenza, ridotta biodisponibilità intestinale, o presenza di interazioni farmacocinetiche sfavorevoli), e dall'atteggiamento della popolazione generale (persistente trasmissione di ceppi virali farmaco-resistenti). Nonostante l'ampia mole di studi controllati disponibili nel campo del primo e dei successivi fallimenti della terapia antiretrovirale nell'adulto [51, 63-65, 88, 100-102, 105, 112], ancora una volta non vi sono evidenze di letteratura riguardanti specificamente pazienti anziani. Mutuando a questa popolazione i dati riferiti al paziente adulto, una viremia al *baseline*

relativamente contenuta ($<10^4$ Log₁₀ copie di HIV-RNA/mL), un limitato profilo di resistenze, la possibilità di introdurre in terapia farmaci appartenenti a classi fino ad allora non utilizzate e dotate di un diverso *pattern* di resistenze, ed il mantenimento di un'elevata aderenza, sembrano gli assunti fondamentali per una terapia di salvataggio più efficace possibile, anche in età avanzata [65, 88, 72]. Come conseguenza di un fallimento laboratoristico o clinico, di ridotta tollerabilità o di livelli di *compliance* insufficienti, la modificazione della terapia antiretrovirale è un evento estremamente comune [37, 38, 53, 100, 107, 112-116], e anche tentativi di semplificazione o di deintensificazione sono in corso di attenta valutazione, al fine di tentare un miglioramento degli indici di aderenza e di tollerabilità, preservando quanto possibile l'efficacia [52, 102, 116-119]. Anche da questo punto di vista, ad un'elevata frequenza di aggiustamenti terapeutici conseguenti a ridotta efficacia, scarsa tollerabilità, difficoltà di assunzione, ed interazioni farmacologiche, tipiche del soggetto in età avanzata [16, 17, 21, 62, 120], fa riscontro l'assenza di dati controllati e di specifiche raccomandazioni terapeutiche stilate specificamente per il paziente HIV-positivo anziano.

Se anche ripetuti trattamenti di salvataggio danno luogo a risultati modesti o transitori, sono stati proposti regimi di mega-HAART (somministrazione contemporanea di 5 o più farmaci), o al contrario un'interruzione programmata di ogni terapia (allo scopo di far revertire alcune resistenze e di offrire uno stimolo immunologico all'organismo) [50, 71, 108]. Anche queste strategie, ancora in gran parte sperimentali, non prendono però in considerazione la situazione del paziente in età avanzata.

L'emergere di resistenze rappresenta l'ostacolo più importante e la via finale comune che preclude un'efficacia completa e prolungata dell'HAART [43, 60, 61, 65, 70-72, 105, 107, 121-127] (Tabella 1). La dinamica della replicazione virale contempla infatti un alto polimorfismo genetico, ed un'elevata tendenza allo sviluppo di mutanti resistenti, soprattutto quando il virus HIV è esposto a regimi terapeutici non completamente soppressivi, che ne permettono la replicazione in presenza dei farmaci. La disponibilità di saggi di resistenza di tipo genotipico e fenotipico è molto utile in occasione di fallimento virologico o di una riduzione subottimale della viremia in corso di HAART, e può dimostrarsi un presidio importante anche in

pazienti con recente sierconversione, al fine di valutare l'eventuale trasmissione di virus farmaco-resistenti [50]. In contrasto con la facile e pronta disponibilità dei test genotipici, questi ultimi forniscono una misura soltanto indiretta della resistenza agli antiretrovirali, che non sempre si correlano con il dato fenotipico; essi necessitano inoltre di specifici criteri interpretativi. I test genotipici vanno quindi valutati con cautela, per l'importanza da attribuire alle mutazioni primarie rispetto a quelle secondarie, le ripercussioni delle mutazioni sulla "fitness" virale, la loro possibile reversione in assenza dei farmaci induttori, e la potenziale, incrementata suscettibilità ad altre molecole o a intere classi farmacologiche conferita proprio dalla comparsa di alcune mutazioni [70, 121, 123-125]. D'altra parte, i test fenotipici consentono una misura diretta dell'attività antivirale, offrono un più immediato criterio valutativo, la possibilità di esaminare l'effetto di combinazioni farmacologiche, ma hanno ancora disponibilità limitata per gli elevati costi, i lunghi tempi di esecuzione, e la validazione clinica tuttora in corso [65, 71, 123, 125, 127]. In ogni caso, il ricorso a saggi di resistenza genotipici o fenotipici sembra favorevole nell'orientare la gestione farmacologica dell'infezione da HIV, quanto meno sul breve e medio periodo, come dimostrato da studi che hanno confrontato gli effetti di modificazioni terapeutiche basate su questi test, *versus* cambiamenti operati con il solo ausilio dell'esperienza clinica [43, 123], anche se finora mancano criteri interpretativi per le età estreme della vita (pediatrica e geriatrica).

Vi è generale accordo nell'attribuire ad una ridotta aderenza ai regimi farmacologici consigliati il principale motivo d'insuccesso dei regimi HAART (soprattutto quelli più complessi), attraverso una più rapida induzione di resistenze e un'aumentata incidenza di fallimento virologico (impossibilità di ottenere o di mantenere una completa soppressione della replicazione virale) [53, 56, 62, 105, 107, 120, 126, 128]. Sebbene ottenere una stima affidabile dei livelli di *compliance* ai farmaci consigliati costituisce una problematica estremamente complessa [62], il ricorso a strategie pratiche legate in primo luogo ad un'accurata selezione dei composti da somministrare, individualizzata sulla base della tipologia e delle necessità di ciascun singolo paziente, la promozione di tutte le tecniche atte a migliorare l'aderenza, un'ampia disponibilità tecnica ed umana da parte del personale sanitario ad ogni livello

coinvolto nell'assistenza ai pazienti HIV-positivi, e la messa a punto di nuove formulazioni che consentano di ridurre il numero di preparazioni e di assunzioni giornaliere, rappresentano i requisiti minimi per "conquistare" e mantenere la massima cooperazione ed "alleanza terapeutica" tra medico e paziente, quali presupposti per un'ottimale sfruttamento delle potenzialità dell'HAART sul lungo periodo. Purtroppo, ci si attende che anche il preoccupante fenomeno connesso ad insufficienti livelli di aderenza possa intervenire con maggior frequenza nell'anziano, soprattutto in presenza di concause sfavorevoli quali terapie concomitanti, affezioni neuropsichiche, disturbi cognitivi, depressione, isolamento, ed assenza di supporto familiare e sociale, condizioni in cui le già complesse modalità di assunzione dei farmaci antiretrovirali (in rapporto al cibo, ai liquidi, e ad altri presidi terapeutici), si fanno ancora più ostiche. Se anche per i soggetti in età giovanile si rende spesso necessaria una significativa modificazione dello stile di vita finalizzato ad un'ottimale assunzione dell'HAART, ciò costituisce una vera e propria sfida terapeutica nella gestione dell'anziano, in cui il ruolo e la sensibilità del medico assumono un'aumentata responsabilità: ancora una volta, non sono disponibili dati controllati relativi al ruolo dell'aderenza in proporzione all'avanzare dell'età.

In ricorso a terapie alternative per l'infezione da HIV (assunte per lo più in concomitanza con i farmaci prescritti) non sembra modificare gli indici di *compliance* nel paziente anziano [129], confermando in tal modo i dati da noi raccolti nella coorte di pazienti seguiti presso il nostro presidio [130].

Valutando infine gli indicatori di qualità di vita in corso di malattia da HIV, la disponibilità dell'HAART ha sì determinato una drammatica caduta di tutti gli indici di morbilità [7, 55], ma permangono vive problematiche connesse ad aspetti psicologici, sociali ed affettivi più marcati proprio in età avanzata: depressione reattiva, stress emozionale, consapevolezza di essere portatori di un'infezione trasmissibile e pericolosa per la vita, riflessi sulla vita di relazione ed affettiva, modificazioni dello stile di vita per esigenze sanitarie, e cambiamenti nella percezione dell'immagine corporea (es. sindrome lipodistrofica), meritano a nostro avviso una valutazione accurata e specifica, mirata sulle esigenze di ciascun singolo paziente come persona a se stante.

■ EVENTI AVVERSI, TOSSICITÀ, ED INTERAZIONI FARMACOLOGICHE

Eventi indesiderati a breve termine e soprattutto a distanza possono limitare fortemente la tollerabilità e conseguentemente l'efficacia dell'HAART [49, 50, 105, 107, 128, 131], al punto che oltre la metà dei cambiamenti degli inibitori delle proteasi e degli inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa, vale a dire le molecole più potenti su cui si basa la maggior parte dei regimi HAART, è riferibile ad effetti collaterali [113, 114]. I più comuni eventi indesiderati e tossici dei diversi farmaci antiretrovirali e delle loro associazioni sono oggetto di numerose, esaustive rassegne [49, 50, 59, 112, 128]. Anche da un punto di vista strettamente farmacoeconomico, la gestione di eventi avversi gravi (OMS grado 3-4) presenta costi molto elevati, stimati nell'ordine di 4000-15.000 \$ per ciascun episodio di pancreatite acuta, piastrinopenia, nefrolitiasi, diarrea prolungata, e neutropenia [42, 77].

Tra gli eventi avversi della terapia antiretrovirale recentemente individuati e tuttora in fase di studio e di classificazione (soprattutto sul versante patogenetico), spiccano i disordini del metabolismo lipidico e glucidico, un'accelerazione dei processi aterosclerotici ed una conseguente predisposizione ad ipertensione e ad eventi cardio- o cerebro-vascolari, la sindrome da redistribuzione del tessuto adiposo corporeo (cosiddetta lipodistrofia), che comprende forme di atrofia periferica, di accumulo di grasso al tronco, o combinazioni di ambedue le forme ricordate, la necrosi ossea avascolare, il precoce manifestarsi di osteopenia ed osteoporosi, il danno muscolare (esplicitato da miopatie ed incremento dell'acido lattico sierico), la steatosi epatica, la pancreatite, le neuropatie periferiche, la ginecomastia, e numerosi altri disturbi, spesso tra loro combinati [37, 115, 132-144]. Tra le diverse vie patogenetiche comuni tuttora allo studio (che prendono in esame alterazioni metaboliche, endocrinologiche, e danno mitocondriale), prevale l'ipotesi di meccanismi multifattoriali, con frequente coesistenza di diversi meccanismi di tossicità, molti dei quali rimangono al momento da chiarire e da attribuire all'azione di singoli farmaci o a loro associazioni [132, 133, 135, 138, 140-142, 144-147].

Valutando l'occorrenza di questi eventi indesiderati alla luce di un'eventuale età avanzata del paziente in causa, le anomalie del metabolismo lipidico e glucidico probabilmente supportate

dall'HAART sono particolarmente degne di nota, per le note interrelazioni tra ipercolesterolemia, ipertrigliceridemia ed iperglicemia ed eventi cardiovascolari, insorgenza di diabete mellito, e pancreatotossicità. Per la loro elevata incidenza, queste alterazioni sono state oggetto di recenti linee-guida mutuata dalle raccomandazioni statunitensi per la gestione dell'iperlipidemia [36, 38, 128, 135-138, 144, 148]: una dieta a basso contenuto lipidico e glucidico, un incremento dell'attività fisica, e la somministrazione di farmaci ipocolesterolemizzanti, ipotrigliceridemizzanti ed ipoglicemizzanti sono suggeriti [149], tenendo però particolare conto

del possibile incremento di tossicità muscolare a seguito dell'impiego di alcune statine, o di queste ultime contemporaneamente ai fibrati [38, 148, 149].

La concomitanza di insufficienza epatica o renale (condizioni più comuni e gravi con l'aumento dell'età), riserva attenzione quando sono in causa agenti potenzialmente epatotossici (es. la maggior parte degli inibitori delle proteasi e gli inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa), o nefrotossici (es. indinavir, adefovir). In questi casi, si rende indispensabile un adeguato aggiustamento posologico dei farmaci a metabolismo epatico o renale, e di eventuali al-

Tabella 2 - Tossicità d'organo e d'apparato di farmaci antiretrovirali, antimicrobici, ed altri composti di comune impiego nella gestione terapeutica della malattia da HIV. Per ciascuna classe farmacologica, i composti a maggior rischio di tossicità sono segnalati in carattere corsivo.

<i>Organi bersaglio</i>	<i>Farmaci antiretrovirali</i>	<i>Altri composti</i>
Fegato (alterazioni assetto epatico, epatite tossica, steatoepatite)	Analoghi nucleosidici, inibitori delle proteasi, inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa	Antimicotici (<i>imidazolici, triazolici, amfotericina B</i>), antitubercolari ed antimicobatterici (<i>isoniazide, rifampicina, rifabutina</i>), antiblastici
Pancreas (pancreatite, alterazioni enzimi pancreatici)	Analoghi nucleosidici (<i>didanosina, zalcitabina, stavudina, lamivudina</i>), inibitori delle proteasi (tramite la dislipidemia)	Pentamidina, cotrimoxazolo
Rene (insufficienza renale, acuta e cronica)	Analoghi nucleotidici (<i>adefovir</i>), inibitori delle proteasi (<i>indinavir</i>)	Antimicotici (<i>amfotericina B</i>), antivirali per citomegalovirus (<i>foscarnet, cidofovir</i>), pentamidina, aminoglicosidi, aciclovir
Midollo osseo (inibizione della mielopoiesi)	Analoghi nucleosidici (<i>zidovudina, idrossiurea</i>)	Interferone, ribavirina, antivirali per citomegalovirus (<i>ganciclovir, foscarnet, cidofovir</i>), cotrimoxazolo, pirimetamina, sulfadiazina, flucitosina, rifabutina, antiblastici
Cute e tessuti molli (rash, anomalie a carico degli annessi cutanei)	Analoghi nucleosidici (<i>abacavir</i>), inibitori delle proteasi (<i>amprenavir</i>), inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (<i>nevirapina</i>)	Cotrimoxazolo, sulfadiazina, antibiotici β -lattamici, altri farmaci antiinfettivi
Apparato gastrointestinale (nausea, vomito, dispepsia, diarrea, malassorbimento)	Analoghi nucleosidici (<i>didanosina</i> nella formulazione associata ad antiacidi), inibitori delle proteasi (<i>nelfinavir, lopinavir</i> , combinazioni contenenti il <i>ritonavir</i>)	Clindamicina
Sistema nervoso periferico (neuropatie periferiche)	Analoghi nucleosidici (<i>zalcitabina, didanosina, stavudina</i>)	Isoniazide, antiblastici
Occhio (neurite ottica)	Analoghi nucleosidici (<i>didanosina</i>)	Etambutolo, cidofovir, rifabutina

Tabella 3 - Interazioni farmacologiche di particolare rilievo tra farmaci antiretrovirali e composti di frequente somministrazione per la terapia di malattie concomitanti nell'anziano, da evitare per quanto possibile. Da sottolineare che gli analoghi nucleosidici non presentano controindicazioni strette qualora impiegati con altri farmaci (salvo le modeste interferenze riportate tra didanosina e stavudina, ed il metadone).

<i>Antiretrovirali</i>	<i>Antistaminici</i>	<i>Gastro-intestinali</i>	<i>Antibiotici</i>	<i>Cardiovascolari</i>	<i>Ipolipemizzanti</i>	<i>Neurologici- psicotropi</i>
Saquinavir	Astemizolo, terfenadina	Cisapride	Rifampicina, rifabutina	-	Simvastatina, lovastatina	Midazolam, triazolam, derivati della ergotamina
Ritonavir	Astemizolo, terfenadina	Cisapride	-	Chinidina., bepridil, amiodarone, flecainide, propafenone	Simvastatina, lovastatina	Midazolam, triazolam, clozapina, pimozide, derivati della ergotamina
Indinavir	Astemizolo, terfenadina	Cisapride	Rifampicina	-	Simvastatina, lovastatina	Midazolam, triazolam, derivati della ergotamina
Nelfinavir	Astemizolo, terfenadina	Cisapride	Rifampicina	-	Simvastatina, lovastatina	Midazolam, triazolam, derivati della ergotamina
Amprenavir	Astemizolo, terfenadina	Cisapride	Rifampicina	Bepridil	Simvastatina, lovastatina	Midazolam, triazolam, derivati della ergotamina
Lopinavir/ Ritonavir	Astemizolo, terfenadina	Cisapride	Rifampicina	Flecainide, propafenone	Simvastatin, lovastatina	Midazolam, triazolam, pimozide, derivati della ergotamina
Efavirenz	Astemizolo, terfenadina	Cisapride	-	-	-	Midazolam, triazolam, derivati della ergotamina
Nevirapina	-	-	-	-	-	-
Delavirdina	Astemizolo, terfenadina	Cisapride, anti-H2, bloccanti pompa protonica	Rifampicina, rifabutina	-	Simvastatina, lovastatina	Midazolam, triazolam, derivati della ergotamina

tri composti con analogo potenziale tossico; da segnalare che per la maggior parte degli antiretrovirali non sono disponibili raccomandazioni dettagliate a tale proposito.

Nel trattamento di soggetti con infezione da HIV l'infettivologo deve quindi tenere nella massima considerazione l'eventuale co-morbidità presente, e le diverse interazioni farmacocinetiche e farmacodinamiche documentate tra le differenti molecole antiretrovirali, e tra queste ultime ed altri farmaci appartenenti a numerose classi terapeutiche, al fine di evitare una riduzione di attività o un'aumentata tossicità di ciascuna molecola. Esaminando brevemente i rapporti tra i soli antiretrovirali, le interazioni di cui sopra coinvolgono prevalentemente gli inibitori delle proteasi e gli inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa, e sono in grado di determinare riduzioni o incrementi dei livelli sierici o della superficie dell'area sotto la curva (*area under the curve*, AUC), compresi tra il 10% ed il 700% [49, 50, 67, 150-152], con conseguenze facilmente prevedibili. Queste interazioni possono quindi essere sfruttate al fine di migliorare l'efficacia e la tollerabilità di alcune combinazioni HAART, o di aumentare i livelli di *compliance* riducendo il carico farmacologico e/o prolungando gli intervalli di tempo compresi tra le diverse assunzioni, nonché di ridurre la tossicità connessa ad elevate concentrazioni farmacologiche al picco, o a sfavorevoli interazioni farmacodinamiche. Anche in questa eventualità le informazioni riguardanti le età estreme della vita sono finora estremamente limitate, al punto che proprio i pazienti anziani sembrano particolarmente a rischio per interazioni farmacologiche scarsamente prevedibili [19]. Il monitoraggio dei livelli plasmatici dei farmaci, oltre a garantire l'aderenza e a sostenere la biodisponibilità di ciascun singolo composto e delle loro combinazioni, potrebbe costituire un'arma in più nei soggetti ad alto rischio, per evitare gravi eventi avversi e per confermare l'attività terapeutica dell'HAART in uso, sebbene tali studi siano al momento patrimonio di pochi centri specializzati.

Una ridotta biodisponibilità ed un potenziale incremento delle interazioni farmacologiche sono eventualità attese nell'anziano, spesso esposto a trattamenti che esulano dagli antiretrovirali e dagli antimicrobici prescritti per la malattia da HIV e le sue eventuali complicanze, e presentano perciò un maggior rischio di soffrire un'attività aumentata o ridotta degli antiretrovirali e degli antimicrobici stessi, e di altri

composti somministrati contemporaneamente [19], anche se queste ipotesi sono supportate finora soltanto da *report* aneddotici di letteratura. Gli effetti tossici dei farmaci antiretrovirali e delle molecole di più frequente impiego nella gestione clinica della malattia da HIV e delle sue complicazioni (con particolare attenzione per il paziente anziano), sono ricordati in Tabella 2. In particolare, il citocromo P450 media molte delle interazioni farmacologiche che si svolgono a livello epatico: a questo riguardo, si dovrebbe prestare la massima cautela ai farmaci antitubercolari ed antimicobatterici (rifampicina, rifabutina), ad alcuni antibiotici (macrolidi) ed antimicotici (ketoconazolo, itraconazolo), a particolari antistaminici (astemizolo, terfenadina), agli estroprogestinici, al metadone, alla teofillina, al sildenafil, ai farmaci ipolipemizzanti, ai calcio-antagonisti e a numerosi composti psicotropi (specialmente anticomiziali, neurolettici e benzodiazepine tra cui carbamazepina, fenobarbitale e fenitoina). Le interazioni tra antiretrovirali ed alcuni di questi farmaci possono, infatti, comportare un aumento o viceversa una riduzione della concentrazione dei composti somministrati in contemporanea, con prevedibili effetti tossici nel primo caso, e riduzione di attività nel secondo.

Le raccomandazioni per un corretto impiego della terapia antiretrovirale aggiornate nell'anno 2001 [50] riportano in dettaglio i singoli farmaci da evitare in concomitanza con ciascun composto anti-HIV: un riassunto puramente indicativo è riportato in Tabella 3.

■ CONCLUSIONI

Il continuo rilievo di nuovi casi di infezione da HIV ed AIDS ed il decorso cronico della malattia quando sottoposta a trattamento con HAART, sono fattori che contribuiscono fortemente ad un incremento progressivo dell'età media dei pazienti HIV-infetti, e indirettamente ampliano lo spettro e la natura delle problematiche gestionali di tale infezione cronica, in presenza di un lento, ma inevitabile aumento dell'età media dei soggetti seguiti. Strategie di prevenzione della trasmissione, un'informazione sanitaria efficace e mirata, ed una diagnostica precoce restano i capisaldi della gestione sanitaria dell'infezione da HIV anche nell'anziano, poiché proprio un riconoscimento tardivo è in gioco nella maggior parte dei casi di AIDS di nuova notifica, specie in soggetti che

restano inconsapevoli della loro affezione di base fino allo sviluppo dei segni e sintomi della malattia conclamata [1-4, 19, 33], fenomeno che appare particolarmente frequente nelle donne e negli emarginati sociali ed etnici [153]. Poiché questi pazienti non possono giovare precocemente dell'HAART e hanno capacità di recupero immunologico più tardive e più limitate, tale situazione è gravata da rilevanti rischi di un decorso grave e potenzialmente mortale per la concomitanza di patologie di base ed un aumentato rischio di tossicità, tutti fattori in grado di pregiudicare l'efficacia dell'HAART, e di minare la prognosi a breve e a lungo termine. Medici di Medicina Generale, internisti, geriatri, operatori sanitari impegnati nel campo delle emergenze, e spesso anche specialisti quali neurologi, oncologi, ematologi, oftalmologi, psichiatri, chirurghi ed endocrinologi, oltre che gli infettivologi stessi, dovrebbero mantenere un elevato indice di sospetto per casi di malattia da HIV sospetti e rimasti indagnosticati, che rappresentano oggi un universo sottostimato ma minaccioso sul versante epidemiologico e clinico. In epoca di HAART, una tempestiva diagnosi di infezione da HIV costituisce la chiave di volta per intraprendere un trattamento rapido ed adeguato, volto ad evitare la progressione della malattia, a permettere un'immunoricostruzione che spesso risulta completa, a scongiurare complicazioni opportunistiche ed un decorso di malattia complicato e potenzialmente letale. Gli specialisti nella cura dell'infezione da HIV hanno visto a loro volta modificarsi radicalmente la tipologia assistenziale nel corso del passato decennio: dalla cura di pazienti ospedalizzati a lungo perché affetti da gravi patologie opportunistiche o da altre patologie AIDS-correlate gravate da elevati indici di disabilità e mortalità, ad una netta prevalenza di soggetti ambulatoriali con infezione cronica o stabilizzata, che però necessitano di una gestione clinica, farmacologica e laboratoristica sempre più sofisticata ed individualizzata. L'aumentata aspettativa di vita dei pazienti HIV-positivi trattati con HAART, il progressivo incremento dell'età media dei soggetti con recente diagnosi di infezione da HIV o di AIDS, ed il ruolo centrale giocato da eventuali affezioni concomitanti, interazioni farmacologiche, ed effetti collaterali di ordine metabolico, epatico, renale, cardiovascolare, neurologico, mitocondriale ed osseo, renderà nel prossimo futuro viepiù necessarie competenze professionali di natura "geriatrica". Il traguardo di stabilizza-

zione oggi raggiunto per un'affezione che soltanto 5 anni or sono era gravata da indici di mortalità straordinariamente elevati, e la sopraggiunta possibilità di assicurare alla maggioranza dei pazienti asintomatici o paucisintomatici un ritorno ad una vita familiare, lavorativa, sociale ed affettiva soddisfacenti, sembra giustificare pienamente tutti gli sforzi profusi in termini di sanità pubblica, da un punto di vista etico e sociale, ancor più che economico, in attesa che le numerose e promettenti speranze in campo terapeutico e preventivo si trasformino in concrete realtà.

Purtroppo, mentre l'infezione da HIV nell'adulto, nel bambino e in gravidanza, nonché le norme di chemioprophylassi sono state oggetto di numerose raccomandazioni puntualmente aggiornate, le conoscenze relative all'infezione da HIV nell'anziano sono rimaste finora pressoché neglette, anche se nel 2002 questa malattia non può più essere etichettata con il *cliché* di un'affezione delle fasce di età giovanile-adulta e pediatrica. Le conseguenze più tangibili di questa situazione si toccano con mano nel momento in cui si tenti di estrapolare dati controllati di qualunque natura (epidemiologica, patogenetica, clinica, laboratoristica, prognostica e specialmente terapeutica) su questo gruppo di pazienti, che costituisce ormai una fetta non trascurabile di pazienti HIV-positivi. Si è quindi costretti ad estrapolare le linee-guida per gestione dell'infezione da HIV in età avanzata adattando le raccomandazioni generiche per il soggetto adulto [49, 50], nonostante vi sia consapevolezza sulla necessità di predisporre aggiustamenti terapeutici, e di attendersi una risposta spesso differente in entità e rapidità. Si rende quindi estremamente attuale e necessario studiare in misura approfondita tutti gli aspetti della malattia da HIV nell'anziano, dalle caratteristiche epidemiologiche alle misure di prevenzione, dai meccanismi patogenetici alle modalità di immunoricostruzione, dall'espressione clinica alle modalità diagnostiche e di monitoraggio laboratoristico, dalla scelta della terapia antiretrovirale ai suoi correlati in termini di sicurezza, tossicità, aderenza ed interazioni farmacologiche, mentre le problematiche psicologiche e sociali connesse all'avanzare dell'età (es. depressione, solitudine, isolamento), non andrebbero sottostimate.

Key words: HIV infection, advanced age, treatment, evolution, pharmacological interactions, toxicity

RIASSUNTO

L'aspettativa di vita delle persone con infezione da HIV trattate con *highly active antiretroviral therapy* (HAART) è aumentata al punto di avvicinarsi a quella della popolazione generale, mentre anche la definizione di AIDS conclamata ha perso gran parte del suo significato epidemiologico e clinico, grazie all'immunoricostruzione derivante dall'impiego su larga scala di potenti associazioni antiretrovirali. L'aumentata sopravvivenza dei pazienti con infezione da HIV, e il tardivo riconoscimento di altri casi con malattia rimasta occulta, fa sì che l'incidenza di soggetti con età superiore a 50-60 anni sia destinata ad un ulteriore, progressivo incremento negli anni a venire. Purtroppo, la stragrande maggioranza dei trials terapeutici volti a valutare e a confrontare nuove molecole antiretrovirali o associazioni di esse, così come gli studi riguardanti terapia o chemioprolifassi antimicrobica delle infezioni opportunistiche AIDS-correlate, hanno come criteri di esclusione proprio l'età avanzata e/o la concomitanza di malattie croniche (es. insufficienza epatica o renale), oppure non permettono di estrapolare dati riguardanti i soggetti più anziani, in confronto con i più

giovani. Gli scarsi dati finora disponibili mostrano che la terapia antiretrovirale ha un'efficacia virologica sovrapponibile nell'anziano rispetto al giovane, ma il recupero immunologico è spesso più lento e più modesto, nonostante alcuni eleganti studi abbiano dimostrato che la funzione timica (da cui discendono gran parte delle possibilità di immunoricostruzione quantitativa e funzionale), è preservata anche in età adulta e addirittura avanzata. Nel soggetto anziano, l'infettivologo deve prestare particolare attenzione ad eventuali deficit cronici degli emuntori, a tutte le possibili interazioni farmacologiche, e al sovrapporsi di tossicità da farmaci somministrati in concomitanza, tutti fenomeni che possono interferire in misura significativa con l'efficacia dell'HAART, il grado di aderenza del paziente alle terapie prescritte, e la frequenza e l'intensità degli eventi avversi. Le linee-guida relative alla terapia antiretrovirale e al trattamento e profilassi delle patologie AIDS-correlate dovrebbero essere aggiornate adeguatamente, in base alle nuove esigenze create dal crescente incremento dell'età media della popolazione affetta da malattia da HIV.

SUMMARY

The life expectancy of HIV-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy (HAART) has increased and now approaches that of the general population, while also the definition of AIDS has lost most of its epidemiological and clinical significance, due to the immune recovery obtained by large-scale administration of potent antiretroviral combinations. The prolonged survival of subjects with HIV infection, and the late recognition of patients with occult disease, will contribute to a progressive increase in disease incidence in patients aged 50-60 years or more in the near future.

Unfortunately, the large majority of therapeutic trials addressed to assess and compare novel antiretroviral molecules and associations, as well as studies regarding antimicrobial chemotherapy of prophylaxis of AIDS-related opportunistic infections, have just advanced age and/or underlying chronic disorders (i.e. liver or kidney failure) among main exclusion criteria, or do not allow the extrapolation of data regarding older subjects, compared with younger ones. The limited

data available until now show that antiretroviral therapy has a similar virological efficacy in the elderly compared with younger patients. However, immune reconstitution is often slower and blunted according to age progression, although some well-designed studies have shown that the thymic function (which controls most quantitative and functional immune recovery) can be preserved in adults and even in advanced age. When facing older subjects, the Infectious Disease specialist has to pay careful attention to any chronic end-organ disorders, all possible pharmacological interactions, and overwhelming toxicity due to underlying drug therapies: all these issues may significantly interfere with HAART efficacy, patients' adherence to prescribed treatments, and frequency and severity of untoward events. Guidelines for antiretroviral therapy and treatment and prophylaxis of AIDS-associated illnesses should be appropriately updated, given the novel features due to the emerging increase in the mean age of the HIV-infected patient population.

■ BIBLIOGRAFIA

- [1] El Sadr W., Gettler J. Unrecognized human immunodeficiency virus infection in the elderly. *Arch. Intern. Med.* 155, 184-186, 1994.
- [2] Woolery W.A. Occult HIV infection: diagnosis and treatment of older patients. *Geriatrics* 52, 51-61, 1997.
- [3] Bachus M.A. HIV and the older adult. *J. Gerontol. Nurs.* 24, 41-46, 1998.
- [4] Manfredi R., Calza L., Chiodo F. Lack of change in the distribution of AIDS-defining opportunistic diseases and the related degree of immunodeficiency during the periods before and after the introduction of highly active antiretroviral therapy. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 20, 410-413, 2001.
- [5] Kaplan J.E., Hanson D., Dworkin M.S., et al. Epidemiology of human immunodeficiency virus-associated opportunistic infections in the United States in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin. Infect. Dis.* 30 (Suppl. 1), S5-S14, 2000.
- [6] Butt A.A., Dascomb K.K., DeSalvo K.B., et al. Human immunodeficiency virus infection in elderly patients. *South. Med. J.* 94, 397-400, 2001.
- [7] Palella F.J., Delaney K.M., Moorman A.C., et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N. Engl. J. Med.* 338, 853-860, 1998.
- [8] Powderly W.G., Landay A., Lederman M.M. Recovery of the immune system with antiretroviral therapy. The end of opportunism? *JAMA* 280, 72-77, 1998.
- [9] Whitman S., Murphy J., Cohen M., et al. Marked declines in HIV-related mortality in Chicago in women, African Americans, Hispanics, young adults and injection drug users from 1995-1997. *Arch. Intern. Med.* 163, 365-369, 2000.
- [10] Manfredi R., Ragazzini I., Zucchini A., et al. How long may perinatally-acquired human immunodeficiency virus infection last asymptotically? *Pediatr. Infect. Dis. J.* 14, 821-822, 1995.
- [11] Centers for Disease Control and Prevention. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR* 41, 1-9, 1994.
- [12] Centers for Disease Control and Prevention. HIV/AIDS Surveillance Report. 11, 16-25, 1999.
- [13] Aggiornamento dei casi di AIDS notificati in Italia al 30 giugno 2000. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 14, 1-15, 2001.
- [14] Operskalski E.A., Stram D.O., Lee H., et al. Human immunodeficiency type 1 infection: relationship of risk group and age to rate of progression to AIDS. *J. Infect. Dis.* 172, 648-655, 1995.
- [15] Chaisson R.E., Keruly J.C., Moore R.D. Race, sex, drug use, and progression of human immunodeficiency virus disease. *N. Engl. J. Med.* 333, 751-756, 1995.
- [16] Soriano V., Castilla J., Gomez-Cano M., et al. The decline in CD4+ T lymphocytes as a function of the duration of HIV infection, age at seroconversion, and viral load. *J. Infect.* 36, 307-311, 1998.
- [17] Alioum A., Leroy V., Commenges D., et al. Effect of gender, age, transmission category, and antiretroviral therapy on the progression of human immunodeficiency virus infection using multistate Markov models. *Epidemiology* 9, 605-612, 1998.
- [18] Adler W.H., Nagel J.E. Acquired immunodeficiency syndrome in the elderly. *Drugs Aging* 4, 410-416, 1994.
- [19] Keller M.J., Hausdorff J.M., Kyne L., et al. Is age a negative prognostic indicator in HIV infection or AIDS? *Aging* 11, 35-38, 1999.
- [20] Adler W.H., Baskar P.V., Chrest F.J., et al. HIV infection and aging: mechanisms to explain the accelerated rate of progression in the older patient. *Mech. Ageing. Dev.* 96, 137-155, 1997.
- [21] Belanger F., Meyer L., Carré N., et al. Influence of age at infection on human immunodeficiency virus disease progression to different clinical endpoints: the SEROCO Cohort (1988-1994). *Int. J. Epidemiol.* 26, 1340-1345, 1997.
- [22] Easterbrook P.J., Yu L.M., Goetghebeur E., et al. Ten-year trends in CD4 cell counts at HIV and AIDS diagnosis in a London HIV clinic. *AIDS* 14, 561-571, 2000.
- [23] Law M.G., De Winter L., McDonald A., et al. AIDS diagnoses at higher CD4 counts in Australia following the introduction of highly active antiretroviral treatment. *AIDS* 13, 263-269, 1999.
- [24] Ledergerber B., Egger M., Erard V., et al. AIDS-related opportunistic illnesses occurring after initiation of potent antiretroviral therapy. The Swiss HIV Cohort Study. *JAMA* 282, 2220-2226, 1999.
- [25] Mussini C., Pezzotti P., Govoni A., et al. Discontinuation of primary prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia and toxoplasmic encephalitis in human immunodeficiency type 1-infected patients: the changes in opportunistic prophylaxis study. *J. Infect. Dis.* 181, 1635-1642, 2000.
- [26] 1999 USPHS/IDSA guidelines for the prevention of opportunistic infections in persons infected with human immunodeficiency virus. *Clin. Infect. Dis.* 30 (Suppl. 1), S29-S65, 2000.
- [27] Weverling G.J., Mocroft A., Ledergerber B., et al. Discontinuation of *Pneumocystis carinii* pneumonia prophylaxis after start of highly active antiretroviral therapy in HIV-1 infection. EuroSIDA Study Group. *Lancet* 353, 1293-1298, 1999.
- [28] Manfredi R., Pieri F., Pileri S.A., et al. The changing face of AIDS-related opportunism: cryptococcosis in the highly active antiretroviral therapy (HAART) era. Case reports and literature review. *Mycopathologia* 148, 73-78, 1999.
- [29] Michelet C., Arvieux C., François C., et al. Opportunistic infections occurring during highly active antiretroviral treatment. *AIDS* 12, 1815-1822, 1998.
- [30] Gebo K.A., Diener-West M., Moore R.D. Hospitalization rates in an urban cohort after the introduction of highly active antiretroviral therapy. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 27, 143-152, 2001.
- [31] Manfredi R., Chiodo F. Features of AIDS and AIDS-defining diseases during the highly active antiretroviral therapy (HAART) era, compared with the pre-HAART period: a case-control study. *Sex. Transm. Infect.* 76, 145-146, 2000.
- [32] Mezzaroma I., Carlesimo M., Pinter E., et al. Clinical and immunological response without decrease in virus load in patients with AIDS after 24 months of highly active antiretroviral therapy. *Clin. Infect. Dis.* 29, 1423-1430, 1999.
- [33] Samet J.H., Freedberg K.A., Savetsky J.B., et al. Understanding delay to medical care for HIV infection: the long-term non-presenter. *AIDS* 15, 77-85, 2001.
- [34] Manfredi R., Azzimondi G., Rinaldi R., et al. Syndrome of recurrent transient neurological deficits in pa-

- tients with HIV infection. *AIDS Res. Hum. Retroviruses* 12, 1583, 1996.
- [35] Rinaldi R., Manfredi R., Azzimondi G., et al. Recurrent "migrainelike" episodes in patients with HIV disease. *Headache* 37, 443-448, 1997.
- [36] Manfredi R., Chiodo F. Disorders of lipid metabolism in patients with HIV disease treated with antiretroviral agents: frequency, relationship with administered drugs, and role of hypolipidaemic therapy with bezafibrate. *J. Infect.* 42, 181-188, 2001.
- [37] Calza L., Manfredi R., Mastroianni A., et al. Osteonecrosis and highly active antiretroviral therapy during HIV infection: report of a series and literature review. *AIDS Patient Care STDs*. 15, 385-389, 2001.
- [38] Manfredi R. Management of dyslipidemia in patients with HIV disease. *Clin. Microbiol. Infect.* 6, 579-584, 2000.
- [39] Puoti M., Spinetti A., Ghezzi A., et al. Mortality for liver disease in patients with HIV infection: a cohort study. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 24, 211-217, 2000.
- [40] Manfredi R., Mastroianni A., Coronado O., et al. Therapeutic and diagnostic procedures in hospitalized AIDS patients with terminal illness. *AIDS Care*. 8, 373-376, 1996.
- [41] Manfredi R., Fiacchi P., Riolo U., et al. Terapia anti-retrovirale nell'infezione da HIV. Effetti indotti dall'introduzione di nuovi farmaci sulla spesa sanitaria 1994-1999. *Recenti Progr. Med.* 91, 425-429, 2000.
- [42] Beck E.J., Miners A.H., Tolley K. The cost of HIV treatment and care. A global review. *Pharmacoeconomics* 19, 13-39, 2001.
- [43] Chaix C., Grenier-Sennelier C., Clevenbergh P., et al. Economic evaluation of drug resistance genotyping for the adaptation of treatment in HIV-infected patients in the VIRADAPT study. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 24, 227-231, 2000.
- [44] Freedberg K.A., Losina E., Weinstein M.C., et al. The cost effectiveness of combination antiretroviral therapy for HIV disease. *N. Engl. J. Med.* 344, 824-831, 2001.
- [45] Horn C.K., Dodds R., Scott G.R. Antiretroviral therapy in HIV infection: are we using resources appropriately and cost effectively? *Int. J. STD AIDS* 10, 689-691, 1999.
- [46] Mole L., Ockrim K., Holodniy M. Decreased medical expenditures for care of HIV-seropositive patients. The impact of highly active antiretroviral therapy at a US Veterans Affairs Medical Center. *Pharmacoeconomics* 16, 307-315, 1999.
- [47] Moore R.D. Cost effectiveness of combination HIV therapy: three years later. *Pharmacoeconomics* 17, 325-330, 2000.
- [48] Sendi P.P., Bucher H.C., Harr T., et al. Cost effectiveness of highly active antiretroviral therapy in HIV-infected patients. The Swiss HIV Cohort Study. *AIDS* 13, 1115-1122, 1999.
- [49] Carpenter C.C.J., Cooper D.A., Fischl M.A., et al. Antiretroviral therapy in adults. Updated recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. *JAMA* 283, 381-390, 2000.
- [50] Panel on Clinical Practices for Treatment of HIV Infection convened by the Department of Health and Human Services (DHHS) and the Henry J. Kaiser Family Foundation. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. February 5, 2001: pagg. 1-104
- [51] Manfredi R., Chiodo F. First-line nevirapine in combination with nucleoside analogues compared with nevirapine added to a salvage HAART. *Infection* 28, 167-170, 2000.
- [52] Manfredi R., Calza L., Chiodo F. Dual nucleoside analogue treatment in the era of highly active antiretroviral therapy (HAART): a single-centre cross-sectional survey. *J. Antimicrob. Chemother.* 48, 299-302, 2001.
- [53] Friedland G.H., Williams A. Attaining higher goals in HIV treatment: the central importance of adherence. *AIDS* 13 (Suppl. 1), S61-S72, 1999.
- [54] Harrington M., Carpenter C.C. Hit HIV-1 hard, but only when necessary. *Lancet* 355, 2147-2152, 2000.
- [55] Nieuwkerk P.T., Reijers M.H.E., Weigel H.M., et al. Quality of life in maintenance vs. prolonged induction therapy for HIV. *JAMA* 284, 178-179, 2000.
- [56] Paterson D.L., Swindells S., Mohr J., et al. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann. Intern. Med.* 133, 21-30, 2000.
- [57] Bart P.A., Rizzardi G.P., Tambussi G., et al. Immunological and virological responses in HIV-1-infected adults at early stage of established infection treated with highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 14, 1887-1897, 2000.
- [58] Chaisson R.E., Keruly J.C., Moore R.D. Association of initial CD4 cell count and viral load with response to highly active antiretroviral therapy. *JAMA* 284, 3128-3129, 2000.
- [59] Working Group on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children convened by the National Pediatric and Family HIV Resource Center (NPHRC), the Health Resources and Services Administration (HRSA), and the National Institutes of Health (NIH). Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection, January 7, 2000: pagg. 1-59.
- [60] Balotta C., Violin M., Monno L., et al. Prevalence of multiple dideoxynucleoside analogue resistance (MddNR) in a multicenter cohort of HIV-1-infected Italian patients with virologic failure. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 24, 232-240, 2000.
- [61] Lorenzi P., Opravil M., Hirschel B., et al. Impact of drug resistance mutations on virologic response to salvage therapy. *AIDS* 13, F17-F21, 1999.
- [62] Andrews L., Friedland G.. Progress in HIV therapeutics and the challenge of adherence to antiretroviral therapy. *Infect. Dis. Clin. North. Am.* 14, 901-928, 2000.
- [63] Manfredi R., Chiodo F. Limits of deep salvage antiretroviral therapy with nelfinavir plus either efavirenz or nevirapine, in highly pre-treated patients with HIV disease. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 17, 511-516, 2001.
- [64] Deeks S.G., Hecht F.M., Swanson M., et al. HIV RNA and CD4 cell count response to protease inhibitor therapy in an urban AIDS clinic: response to both initial and salvage therapy. *AIDS* 13, F35-F43, 1999.
- [65] Deeks S.G., Hellmann N.S., Grant R.M., et al. Novel four-drug salvage treatment regimens after failure of a human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitor-containing regimen: antiviral activity and correlation of baseline phenotypic drug susceptibility with virologic outcome. *J. Infect. Dis.* 179, 1375-1381, 1999.
- [66] Falloon J. Salvage antiretroviral therapy. *AIDS* 14 (Suppl. 3), S209-S217, 2000.
- [67] Gisolf E.H., Jurriaans S., Pelgrom J., et al. The effect of treatment intensification in HIV-infection: a study comparing treatment with ritonavir/saquinavir and ritonavir/saquinavir/stavudine. *AIDS* 14, 405-413, 2000.

- [68] Khanna N., Klimkait T., Schiffer V., et al. Salvage therapy with abacavir plus a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor and a protease inhibitor in heavily pre-treated HIV-1 infected patients. *AIDS* 14, 791-799, 2000.
- [69] Palmer S., Shafer R.W., Merigan T.C. Highly drug-resistant HIV-1 clinical isolates are cross-resistant to many antiretroviral compounds in current clinical development. *AIDS* 13, 661-667, 1999.
- [70] Paolucci S., Baldanti F., Maserati R., et al. Quantification of the impact of HIV-1 reverse transcriptase and protease mutations on the efficacy of rescue HAART. *Antiviral Res.* 45, 101-114, 2000.
- [71] Piketty C., Race E., Castiel P., et al. Efficacy of a five-drug combination including ritonavir, saquinavir and efavirenz in patients who failed on a conventional triple-drug regimen: phenotypic resistance to protease inhibitors predicts outcome of therapy. *AIDS* 13, F71-F77, 1999.
- [72] Shulman N.S., Zolopa A.R., Passaro D.J., et al. Efavirenz- and adefovir dipivoxil-based salvage therapy in highly treatment-experienced patients: clinical and genotypic predictors of virologic response. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 23, 221-226, 2000.
- [73] Heeney J.L., Hahn B.H. Vaccines and immunology: elucidating immunity to HIV-1 and current prospects for AIDS vaccine development. *AIDS* 14 (Suppl. 3), S125-S127, 2000.
- [74] Schultz J., Dollenmaier G., Molling K. Update on antiviral DNA vaccine research (1998-2000). *Intervirology* 43, 197-217, 2000.
- [75] Fessel J., Follansbee S., Hurley L., et al. Does use of potent antiretroviral therapy differ by health care setting? *JAMA* 281, 1696-1697, 1999.
- [76] Kumaranayake L., Watts C. Economic costs of HIV/AIDS prevention activities in sub-Saharan Africa. *AIDS* 14 (Suppl. 3), S239-S252, 2000.
- [77] Gebo K.A., Chaisson R.E., Folkemer J.G., et al. Costs of HIV medical care in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 13, 963-969, 1999.
- [78] Cook J., Dasbach D., Coplan P., et al. Modeling the long-term outcomes and costs of HIV antiretroviral therapy using HIV-RNA levels: application to a clinical trial. *AIDS Res. Hum. Retroviruses* 15, 599-608, 1999.
- [79] Haynes B.F., Hale L.P., Weinhold K.J., et al. Analysis of the adult thymus in reconstruction of T lymphocytes in HIV-1 infection. *J. Clin. Invest.* 103, 453-456, 1999.
- [80] Douek D.C., McFarland R.D., Keiser P.H., et al. Changes in thymic function with age and during the treatment of HIV infection. *Nature* 396, 690-695, 1998.
- [81] Beltz L. Thymic involution and HIV progression. *Immunol. Today* 20, 429, 1999.
- [82] Poulin J.F., Sékaly R.P. Function of the thymus in HIV-infected adults. *JAMA* 282, 219, 1999.
- [83] Manfredi R., Chiodo F. A case-control study of virological and immunological effects of highly active antiretroviral therapy in HIV-infected patients with advanced age. *AIDS* 14, 1475-1477, 2000.
- [84] Goetz M.B., Boscardin W.J., Wiley D., et al. Decreased recovery of CD4 lymphocytes in older HIV-infected patients beginning highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 15, 1576-1579, 2001.
- [85] Pakker N.G., Kroon E.D.M.B., Roos M.T.L., et al. Immune restoration does not invariably occur following long-term HIV-1 suppression during antiretroviral therapy. *AIDS* 13, 203-212, 1999.
- [86] Operskalski E.A., Mosley J.W., Busch M.P., et al. Influences of age, viral load, and CD4+ count on the rate of progression of HIV-1 infection to AIDS. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr. Hum. Retrovirol.* 15, 243-234, 1997.
- [87] Goetz M.B. Editorial response between virological, immunologic, and clinical outcomes of therapy with protease inhibitors among human immunodeficiency virus-infected patients. *Clin. Infect. Dis.* 29, 1431-1434, 1999.
- [88] Deeks S.G., Barbour J.D., Martin J.N., et al. Sustained CD4+ T cell response after virologic failure of protease inhibitor-based regimens in patients with human immunodeficiency virus infection. *J. Infect. Dis.* 181, 946-953, 2000.
- [89] Zhang L., Lewin S.R., Markowitz M., et al. Measuring recent thymic emigrants in blood of normal and HIV-1-infected individuals before and after effective therapy. *J. Exp. Med.* 190, 725-732, 1999.
- [90] Smith K.Y., Valdez H., Landay A. et al. Thymic size and lymphocyte restoration in patients with human immunodeficiency virus infection after 48 weeks of zidovudine, lamivudine and ritonavir therapy. *J. Infect. Dis.* 181, 141-147, 2000.
- [91] Markert M.L., Hicks C.B., Bartlett J.A., et al. Effect of highly active antiretroviral therapy and thymic transplantation on immunoreconstitution in HIV infection. *AIDS Res. Hum. Retroviruses* 16, 403-413, 2000.
- [92] Douek D.C., Koup R.A., McFarland R.D., et al. Effect of HIV on thymic function before and after antiretroviral therapy in children. *J. Infect. Dis.* 181, 1479-1482, 2000.
- [93] Kitchen S.G., Killian S., Giorgi J.V., et al. Functional reconstitution of thymopoiesis after human immunodeficiency virus infection. *J. Virol.* 74, 2943-2948, 2000.
- [94] Gibb D.M., Newberry A., Klein N., et al. Immune repopulation after HAART in previously untreated HIV-1-infected children. *Lancet* 355, 1331-1332, 2000.
- [95] Viganò A., Vella S., Principi N., et al. Thymus volume correlates with the progression of vertical HIV infection. *AIDS* 13, F29-F34, 1999.
- [96] Viganò A., Vella S., Saresella M., et al. Early immune reconstitution after potent antiretroviral therapy in HIV-infected children correlates with the increase in thymus volume. *AIDS* 14, 251-261, 2000.
- [97] Douek D.C., Koup R.A. Evidence for thymic function in the elderly. *Vaccine* 18, 1638-1641, 2000.
- [98] George A.J.T., Ritter M.A. Thymic involution with ageing: obsolescence or good housekeeping? *Immunol. Today* 17, 267-272, 1996.
- [99] Rezza G. Determinants of progression to AIDS in HIV-infected individuals: an update from the Italian Seroconversion Study. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr. Hum. Retrovirol.* 17 (Suppl. 1), S13-S16, 1998.
- [100] Paredes R., Mocroft A., Kirk O., et al. Predictors of virological success and ensuing failure in HIV-positive patients starting highly active antiretroviral therapy in Europe: results from the EuroSIDA study. *Arch. Intern. Med.* 160, 1123-1132, 2000.
- [101] D'Arminio Monforte A., Testori V., Bini T., et al. CD4 cell counts at the third month of HAART may predict clinical failure. *AIDS* 13, 1669-1676, 1999.
- [102] Descamps D., Flandre P., Calvez V., et al. Mechanisms of virologic failure in previously untreated HIV-infected patients from a trial of induction-maintenance therapy. *JAMA* 283, 205-211, 2000.
- [103] Florida M., Bucciardini R., Ricciardulli D., et al. A

- randomized, double-blind trial on the use of a triple combination including nevirapine, a non-nucleoside reverse transcriptase HIV inhibitor, in antiretroviral-naïve patients with advanced disease. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr. Hum. Retrovirol.* 20, 11-19, 1999.
- [104] Florida M., Tomino C., Bucciardini R., et al. A randomized trial comparing the introduction of ritonavir or indinavir in 1251 nucleoside-experienced patients with advanced HIV infection. *AIDS Res. Hum. Retroviruses* 16, 1809-1820, 2000.
- [105] Grabar S., Pradier C., Le Corfec R., et al. Factors associated with clinical and virological failure in patients receiving a triple therapy including a protease inhibitor. *AIDS* 14, 141-149, 2000.
- [106] Gulick R.M., Mellors J.W., Havlir D., et al. Treatment with indinavir, zidovudine and lamivudine in adults with human immunodeficiency virus infection and prior antiretroviral therapy. *N. Engl. J. Med.* 337, 725-733, 1997.
- [107] Lucas G.M., Chaisson R.E., Moore R.D., et al. Highly active antiretroviral therapy in a large urban clinic: risk factors for virologic failure and adverse drug reactions. *Ann. Intern. Med.* 131, 81-87, 1999.
- [108] Murphy R.L., Brun S., Hicks C., et al. ABT-378/ritonavir plus stavudine and lamivudine for the treatment of antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection: 48-week results. *AIDS* 15, 1-9, 2001.
- [109] Staszewski S., Morales-Ramirez J., Tashima K.T., et al. Efavirenz plus zidovudine and lamivudine, efavirenz plus indinavir, and indinavir plus zidovudine and lamivudine in the treatment of HIV-1 infection in adults. *N. Engl. J. Med.* 341, 1865-1873, 1999.
- [110] Casado J.L., Perez-Elías M.J., Antela A., et al. Predictors of long-term response to protease inhibitors therapy in a cohort of HIV-infected patients. *AIDS* 12, F131-F135, 1998.
- [111] Wit W.N.M., Van Leeuwen R., Weverling G.J., et al. Outcome and predictors of failure of highly active antiretroviral therapy: one-year follow-up of a cohort of human immunodeficiency virus type 1-infected persons. *J. Infect. Dis.* 179, 790-798, 1999.
- [112] Mocroft A., Youle M., Moore A., et al. Reasons for modification and discontinuation of antiretroviral therapy. Results from a single treatment centre. *AIDS* 15, 185-194, 2001.
- [113] Manfredi R., Chiodo F. Switch of protease inhibitor-containing HAART in routine clinical practice: a four-year prospective observational study. *Int. J. STD AIDS* 12, 84-8, 2001.
- [114] Manfredi R., Chiodo F. Substitution of protease inhibitors during treatment of patients with human immunodeficiency virus infection: frequency, mode, reasons, and mid-term outcome. *J. Antimicrob. Chemother.* 45, 261-263, 2000.
- [115] Manfredi R., Calza L., Chiodo F. Gynecomastia associated with highly active antiretroviral therapy. *Ann. Pharmacother.* 35, 438-439, 2001.
- [116] Barreiro P., Soriano V., Blanco F., et al. Risks and benefits of replacing protease inhibitors by nevirapine in HIV-infected subjects under long-term successful triple combination therapy. *AIDS* 14, 807-812, 2000.
- [117] Manfredi R., Chiodo F. Switch to an antiretroviral treatment of expected lower potency after effective highly active antiretroviral therapy. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 23, 95-98, 2000.
- [118] Martínez E., Conget I., Lozano L., et al. Reversion of metabolic abnormalities after switching from HIV-1 protease inhibitors to nevirapine. *AIDS* 13, 805-810, 1999.
- [119] Pialoux G., Raffi F., Brun-Vezinet F., et al. A randomized trial of three maintenance regimens given after three months of induction therapy with zidovudine, lamivudine, and indinavir in previously untreated HIV-1-infected patients. *N. Engl. J. Med.* 339, 1269-1276, 1998.
- [120] Chesney M.A. Factors affecting adherence to antiretroviral therapy. *Clin. Infect. Dis.* 30 (Suppl. 2), S171-S176, 2000.
- [121] Catucci M., Venturi G., Romano L., et al. Development and significance of the HIV-1 reverse transcriptase M184V mutation during combination therapy with lamivudine, zidovudine, and protease inhibitors. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 21, 203-208, 1999.
- [122] Casado J.L., Hertogs K., Ruiz L., et al. Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor resistance among patients failing a nevirapine plus protease inhibitor-containing regimen. *AIDS* 14, F1-F7, 2000.
- [123] Durant J., Clevenbergh P., Halfon P., et al. Drug-resistance genotyping in HIV-1 therapy: the VIRADAPT randomised controlled trial. *Lancet* 353, 2195-2199, 1999.
- [124] Erickson J.W., Gulnick S.V., Markowitz M. Protease inhibitors: resistance, cross-resistance, fitness and the choice of initial and salvage therapies. *AIDS* 13 (Suppl. A), S189-204, 1999.
- [125] Harrigan P.R., Côte H.C.F. Clinical utility of testing human immunodeficiency virus for drug resistance. *Clin. Infect. Dis.* 30 (Suppl. 2), S117-S122, 2000.
- [126] Havlir D.V., Hellmann N.S., Petropoulos C.J., et al. Drug susceptibility in HIV infection after viral rebound in patients receiving indinavir-containing regimens. *JAMA* 283, 229-234, 2000.
- [127] Call S.A., Saag M.S., Westfall A.O., et al. Phenotypic drug susceptibility testing predicts long-term virologic suppression better than treatment history in patients with human immunodeficiency virus infection. *J. Infect. Dis.* 183, 401-408, 2001.
- [128] Max B., Sherer R. Management of the adverse effects of antiretroviral therapy and medication adherence. *Clin. Infect. Dis.* 30 (Suppl. 2), S96-S116, 2000.
- [129] Wutoh A.K., Brown C.M., Kumoji E.K., et al. Antiretroviral adherence and use of alternative therapies and older HIV-infected adults. *J. Natl. Med. Assoc.* 93, 243-250, 2001.
- [130] Manfredi R., Chiodo F. The effects of alternative treatments for HIV disease on recommended pharmacological regimens. *Int. J. Antimicrob. Agents* 13, 281-285, 2000.
- [131] Von Giesen H.J., Heftner H., Jablonowski H., et al. Stavudine and the peripheral nerve in HIV-1 infected patients. *J. Neurol.* 246, 211-217, 1999.
- [132] Brinkman K., Smeitink J.A., Romijn J.A., et al. Mitochondrial toxicity induced by nucleoside analogue reverse-transcriptase inhibitors is a key factor in the pathogenesis of antiretroviral therapy-related lipodystrophy. *Lancet* 354, 112-115, 1999.
- [133] Carr A., Samaras K., Burton S., et al. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. *AIDS* 12, F51-F58, 1998.
- [134] Christeff N., Melchior J.C., De Truchis P., et al. Lipodystrophy defined by a clinical score in HIV-infected men on highly active antiretroviral therapy: correlation

- between dyslipidaemia and steroid hormone alterations. *AIDS* 13, 2251-2260, 1999.
- [135] Graham N.M. Metabolic disorders among HIV-infected patients treated with protease inhibitors: a review. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 25 (Suppl. 1), S4-S11, 2000.
- [136] Hadigan C., Meigs J.B., Corcoran C., et al. Metabolic abnormalities and cardiovascular disease risk factors in adults with human immunodeficiency virus infection and lipodystrophy. *Clin. Infect. Dis.* 32, 130-139, 2001.
- [137] Mann M., Piazza-Hepp T., Koller E., et al. Unusual distribution of body fat in AIDS patients: a review of adverse events reported to the Food and Drug Administration. *AIDS Patient Care STDs.* 13, 287-295, 1999
- [138] Mauss S. HIV-associated lipodystrophy syndrome. *AIDS* 14 (Suppl. 3), S197-S207, 2000.
- [139] Périard D., Telenti A., Sudre P., et al. Atherogenic dyslipidemia in HIV-infected individuals treated with protease inhibitors. *Circulation* 100, 700-705, 1999.
- [140] Saint-Marc T., Partisani M., Poizot-Martin I., et al. A syndrome of peripheral fat wasting (lipodystrophy) in patients receiving long-term nucleoside analogue therapy. *AIDS* 13, 1659-1667, 1999.
- [141] Saint-Marc T., Partisani M., Poizot-Martin I., et al. Fat redistribution evaluated by computed tomography and metabolic abnormalities in patients undergoing antiretroviral therapy: preliminary results of the LIPOCO study. *AIDS* 14, 37-49, 2000.
- [142] Tantisiriwat W., Tebas P., Polish L.B., et al. Elevated lactate levels in hospitalized persons with HIV infection. *AIDS Res. Hum. Retroviruses* 17, 195-201, 2001.
- [143] Tebas P., Powderly W.G., Claxton S., et al. Accelerated bone mineral loss in HIV-infected patients receiving potent antiretroviral therapy. *AIDS* 14, F63-F67, 2000.
- [144] Yanovski J.A., Miller K.N., Kino T., et al. Endocrine and metabolic evaluation of human immunodeficiency virus-infected patients with evidence of protease inhibitor-associated lipodystrophy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 84, 1925-1931, 1999.
- [145] Kakuda T.N., Brundage R.C., Anderson P.L., et al. Nucleoside reverse transcriptase inhibitor-induced mitochondrial toxicity as an etiology for lipodystrophy. *AIDS* 13, 2311-2312, 1999.
- [146] Miller K.D., Cameron M., Wood L.V., et al. Lactic acidosis and hepatic steatosis associated with use of stavudine administration: report of four cases. *Ann. Intern. Med.* 133, 192-196, 2000.
- [147] Mulligan K., Grunfeld C., Tai V.W., et al. Hyperlipidemia and insulin resistance are induced by protease inhibitors independent of changes in body composition in patients with HIV infection. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 23, 35-43, 2000.
- [148] Henry K., Melroe H., Huebesch J., et al. Atorvastatin and gemfibrozil for protease-inhibitor-related lipid abnormalities. *Lancet* 352, 1031-1032, 1998.
- [149] Dubé M.P., Sprecher D., Keith Henry W., et al. Preliminary guidelines for the evaluation and management of dyslipidemia in adults infected with human immunodeficiency virus and receiving antiretroviral therapy: recommendations of the Adults AIDS Clinical Trial Group Cardiovascular Disease Focus Group. *Clin. Infect. Dis.* 31, 1216-1224, 2000.
- [150] Murphy R.L., Sommadossi J.P., Lamson M., et al. Antiviral effect and pharmacokinetic interaction between nevirapine and indinavir in persons infected with human immunodeficiency virus type 1. *J. Infect. Dis.* 179, 1116-1123, 1999.
- [151] Moyle G.J., Back D. Principles and practice of HIV-protease inhibitor pharmacoenhancement. *HIV Med.* 2, 105-113, 2001.
- [152] Buss N., Snell P., Bock J., et al. Saquinavir and ritonavir pharmacokinetics following combined ritonavir and saquinavir (soft gelatin capsules) administration. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 52, 255-264, 2001.
- [153] Zablotsky D.L. Overlooked, ignored and forgotten: older women at risk for HIV infection and AIDS. *Res. Aging* 20, 760-766, 1998.