

Lavori  
originali

Original  
articles

# Follow-up a un anno della carica virale plasmatica di HIV in 64 soggetti trattati con HAART

**Plasma HIV-1 RNA viral load up to one year of follow-up in 64 patients treated with HAART**

Giuseppe Di Nicuolo\*, Miriam Gargiulo\*\*, Maria Starace\*, Rodolfo Punzi\*\*, Giulio Tarro\*, Ciro Esposito\*, Laura Loiacono\*\*, Alfonso Liberti\*\*

\*Servizio di Virologia, \*\* 2a Divisione di Malattie Infettive, Azienda Sanitaria Ospedaliera "D. Cotugno", Napoli

## INTRODUZIONE

La recente introduzione nella terapia antiretrovirale dei nuovi farmaci appartenenti alla classe degli inibitori delle proteasi (PI) ed il loro uso in combinazione con due inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTI) ha permesso di conseguire una efficace e duratura soppressione della replicazione virale [1]. La terapia di combinazione (HAART, Highly Active Antiretroviral Therapy) determina, nel 70-80% dei soggetti trattati, un drastico abbattimento della carica virale plasmatica, fino a livelli di non determinabilità (ND), cioè al disotto del limite di sensibilità dei tests comunemente usati per il dosaggio della carica virale [2, 3].

L'obiettivo della terapia antiretrovirale è l'eradicazione completa del virus sia nel sangue periferico che negli altri distretti dell'organismo compresi gli organi linfoidi, il SNC ed il tratto genitale, che rappresentano i "serbatoi" dell'HIV [4, 5]. L'abbattimento della carica virale plasmatica ottenuto con la HAART ha segnato, comunque, una tappa molto importante nel percorso per il raggiungimento di questo obiettivo. Pertanto, al momento attuale, la HAART si propone di mantenere il più a lungo possibile la carica virale plasmatica a livelli di ND e, quindi, di ridurre la possibilità di insorgenza di fenomeni di farmacoresistenza [6, 7].

L'obiettivo del presente studio è di valutare la durata della negativizzazione della carica virale plasmatica ottenuta con HAART in soggetti naive o pretrattati con NRTI e con differenti livelli di carica virale al momento dell'arruolamento in terapia.

## MATERIALI E METODI

Sono stati inseriti nello studio 64 soggetti, di età compresa tra 26 e 51 anni (media: 35.5 anni) e con durata nota della malattia compresa tra 2 e 13 anni (media: 6 anni). 17 erano naive e 47 erano stati trattati con associazione di NRTI. La carica virale plasmatica al momento dell'arruolamento in terapia era  $<3 \times 10^4$  in 8 soggetti, compresa tra  $3 \times 10^4$  e  $1 \times 10^5$  in 16 soggetti e  $>1 \times 10^5$  in 40 soggetti. Il dosaggio di HIV-RNA è stato effettuato con test Amplicor Monitor, Roche (limite di sensibilità: 200 copie/ml). La carica virale è stata valutata al momento dell'arruolamento in terapia con HAART e ogni tre mesi dall'inizio del trattamento. 34 soggetti sono stati trattati con indinavir, 24 con saquinavir e 6 con ritonavir. Tutti i soggetti hanno ricevuto contemporaneamente 2 NRTI (38 D4T+3TC, 10 AZT+DDI, 10 AZT+3TC, 6 AZT+DDC).

Nei soggetti trattati con indinavir i CD4+ variavano da 1 a 716 cellule/mmc (mediana 79 cellule/mmc) e la carica virale di HIV-RNA da 4.028 a 4.568.127 copie/ml (mediana 108.066 copie/ml).

Nei soggetti trattati con saquinavir i CD4+ variavano da 14 a 730 cellule/mmc (mediana 193 cellule/mmc) e la carica virale di HIV-RNA da 26.616 a 1.666.753 copie/ml (mediana 114.272 copie/ml).

Nei soggetti trattati con ritonavir i CD4+ variavano da 10 a 223 cellule/mmc (mediana 109 cellule/mmc) e la carica virale di HIV-RNA da 16.309 a 1.139.404 copie/ml (mediana 178.099 copie/ml). Tutti i soggetti hanno completato un periodo di osservazione di almeno 12 mesi.

## ■ RISULTATI

La riduzione della carica virale plasmatica a livelli di ND è stata ottenuta entro 6 mesi di trattamento con HAART in 30/64 soggetti (46.9%). A un anno di follow-up 27 soggetti (42.2%) hanno mantenuto livelli di ND della carica virale: 12 dei 17 (70.6%) naïves e 15 dei 47(31.9%) pretrattati con NRTI (Tab. 1). Altri 14 soggetti (21.9%), 2 (11.8%) naïves e 12 (25.5%) pretrattati con NRTI, hanno mantenuto, a un anno di trattamento, livelli di carica virale plasmatica compresi tra 200 e 5000 copie/ml. Fallimento della terapia (mantenimento nel tempo delle carica virale plasmatica > 5000 copie/ml) è stato osservato in 23 soggetti (35.9%), 3 (17.6%) naïves e 20 (42.5%) pretrattati. Il fallimento della terapia è intervenuto per inefficacia in 11 soggetti (17.2%), 8 dei 24 trattati con saquinavir (33.3%) e 3 dei 34 trattati con indinavir (8.8%); per scarsa compliance (dichiarata interruzione di uno o più farmaci per almeno due mesi durante l'osservazione) in 7 soggetti (10.9%), 4 trattati con saquinavir (16.6%), 2 con indinavir (5.8%) e 1 con ritonavir (16.6%), per tossicità in 5 soggetti (7.8%), tutti trattati con ritonavir (Tab. 2). La riduzione della carica virale plasmatica a livelli di ND è stata ottenuta rispettivamente a 3, 6, 9, 12 mesi di trattamento con HAART nel 58.8%, 76.4%, 76.4%, 70.6% dei soggetti naïves e nel 27.6%, 29.7%, 27.6%, 31.9% dei soggetti pretrattati con NRTI (Fig. 1).

**Tabella 1** - Risposta virologica a un anno di terapia con HAART in 64 soggetti in rapporto a precedente trattamenti con NRTI.

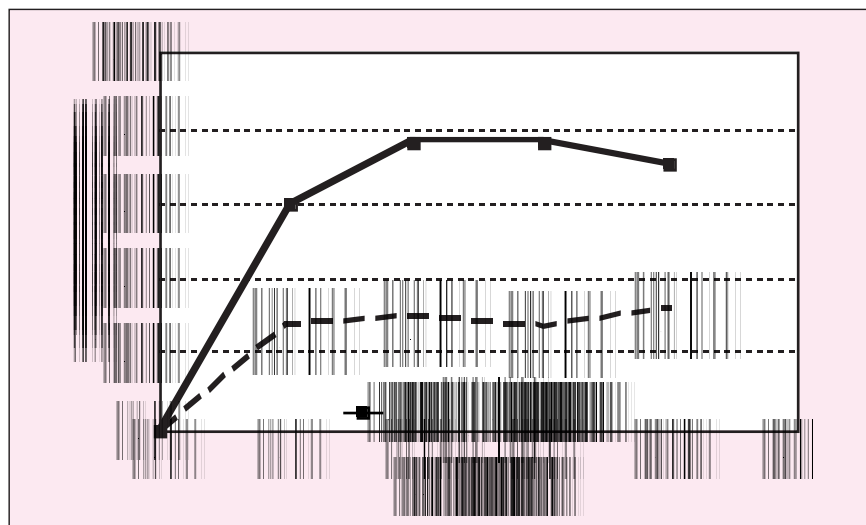
<i>Carica virale a un anno di terapia</i>				
Soggetti	N.	<200 (ND)	200-5.000	>5.000
Naïves	17	12 (70.6%)	2 (11.8%)	3 (17.6%)
Pretrattati	47	15 (31.9%)	12 (25.5%)	20 (42.5%)
Totale	64	27 (42.2%)	14 (21.9%)	23 (35.9%)

**Tabella 2** - Causa di fallimento della HAART in rapporto all'inibitore delle proteasi utilizzato.

Causa	SQV	IDV	RTV	Totale
Inefficacia	8 (33.3%)	3 (8.8%)	0 (0.0%)	11 (17.2%)
Non compliance	4 (16.6%)	2 (5.8%)	1 (16.6%)	7 (10.9%)
Tossicità	0 (0.0%)	0 (0.0%)	5 (83.3%)	5 (7.8%)
Totale	12 (50.0%)	5 (14.7%)	6 (100.0%)	23 (35.9%)

SQV: Saquinavir; IDV: Indinavir; RTV: Ritonavir

**Figura 1** - Percentuale di risposta (HIV-RNA <200 copie/ml) alla HAART in pazienti naïves e già trattati con NRTI.



**Tabella 3 - Risposta virologica a un anno di terapia con HAART in rapporto ai livelli di carica virale iniziale.**

Carica virale a un anno di terapia				
Carica virale di partenza	N.	<200 (ND)	200-5.000	>5.000
<3x10 <sup>4</sup>	8	4 (50.0%)	2 (25.0%)	2 (25%)
3x10 <sup>4</sup> -1x10 <sup>5</sup>	16	9 (56.2%)	3 (18.7%)	4 (25.0)
>1x10 <sup>5</sup>	40	14 (35.0)	9 (22.5%)	17 (42.5%)
Totale	64	27 (42.1%)	14 (21.8%)	23 (35.9%)

Hanno mantenuto livelli di carica virale <200 copie/ml (ND) fino a un anno di follow-up, 4/8 (50.0%) soggetti che avevano una carica virale iniziale <3x10<sup>4</sup>, 9/16 (56.2%) soggetti che avevano una carica virale iniziale compresa tra 3x10<sup>4</sup> e 1x10<sup>5</sup>, e 14/40 (35.0%) soggetti che avevano una carica virale iniziale >1x10<sup>5</sup> (Tab. 3).

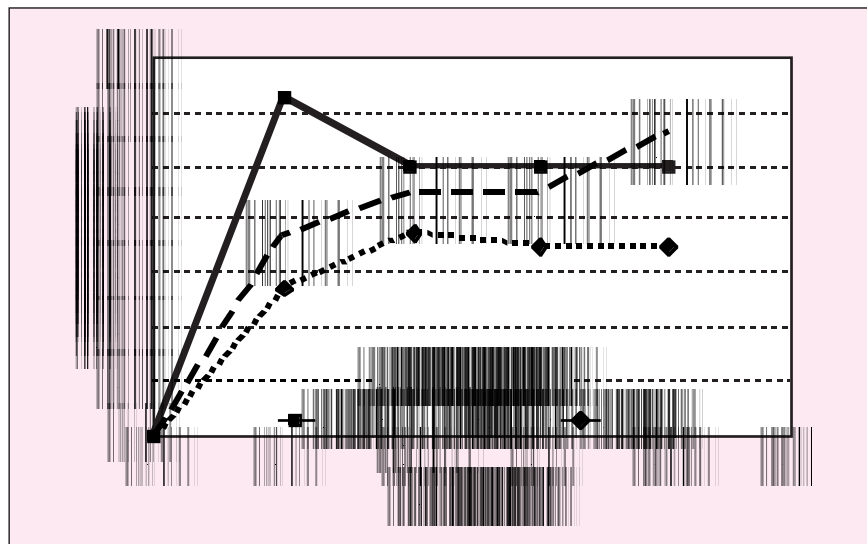
Dei 14 soggetti che hanno mantenuto livelli di carica virale compresa tra 200 e 5000 copie/ml 2/8 (25.0%) avevano una carica virale iniziale <3x10<sup>4</sup>, 3/16 (18.7%) una carica virale iniziale compresa tra 3x10<sup>4</sup> e 1x10<sup>5</sup>, e 9/40 (22.5%) una carica virale iniziale >1x10<sup>5</sup> (Tab. 3).

Dei 23 soggetti che hanno mantenuto livelli di carica virale >5000 copie/ml (fallimento terapeutico), 2/8 (25.0%) aveva una carica virale iniziale <3x10<sup>4</sup>, 4/16 (25.0%) una carica virale iniziale compresa tra 3x10<sup>4</sup> e 1x10<sup>5</sup>, e 17/40 (42.5%) una carica virale iniziale >1x10<sup>5</sup>. La riduzione della carica virale plasmatica a livelli di ND è stata ottenuta rispettivamente a 3, 6, 9, 12 mesi di trattamento con HAART nel 62.5%, 50.0%, 50.0%, 50.0% dei soggetti con carica virale ini-

ziale <3x10<sup>4</sup> copie/ml, nel 37.5%, 50.0%, 50.00%, 56.2% dei soggetti con carica virale iniziale compresa tra 3x10<sup>4</sup> e 1x10<sup>5</sup> copie/ml e nel 27.5%, 37.5%, 35.0%, 35.0% soggetti con carica virale iniziale >1x10<sup>5</sup> (Fig. 2).

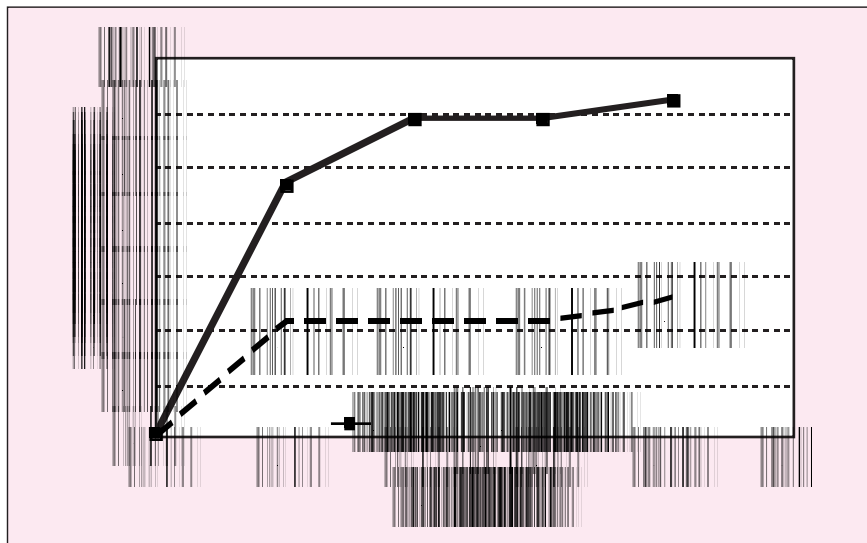
In rapporto al tipo di inibitore delle proteasi presente nell'associazione di farmaci la riduzione della carica virale plasmatica a livelli di ND è stata ottenuta rispettivamente a 3, 6, 9, 12 mesi di trattamento con HAART nel 47.0%, 58.8%, 58.8%, 61.8% dei soggetti trattati con indinavir e nel 20.8%, 20.8%, 20.8%, 25.0% dei soggetti trattati con saquinavir (Fig. 3).

L'incremento medio dei CD4+ rispetto ai valori iniziali è risultato di 194 (range 24-617) cellule/mmc nei soggetti che hanno mantenuto fino a un anno di trattamento con HAART livelli di carica virale ND, di 131 (range 16-393) cellule/mmc nei soggetti che hanno mantenuto livelli di carica virale compresi tra 200 e 5000 copie/ml e di 55 (range 56-232) cellule/mmc nei soggetti con fallimento di terapia (>5000 copie/ml) (Tab. 4).



**Figura 2 - Percentuale di risposta (HIV-RNA <200 copie/ml) alla HAART in pazienti con differente carica virale iniziale.**

**Figura 3** - Percentuale di risposta (HIV-RNA <200 copie/ml) in pazienti trattati con terapia combinata contenente indinavir o saquinavir.



**Tabella 4** - Risposta virologica e variazione dei CD4+ a un anno di terapia con HAART.

Carica virale	N.	Conta basale CD4+		Variazione CD4+	
		Media	(Range)	Media	(Range)
<200 (ND)	27	170	(1-730)	194	(24-617)
200-5.000	14	170	(4-716)	131	(16-393)
>5000	23	141	(14-667)	55	(56-232)

## DISCUSSIONE

La terapia con la triplice combinazione contenente un inibitore delle proteasi si è dimostrata particolarmente efficace nei soggetti naive nei quali la percentuale dei soggetti con risposta completa è stata pari al 76.4%. Nei pazienti invece già trattati con inibitori della trascrittasi inversa la percentuale di risposte è stata più bassa (29.7%). Ciò è dovuto al fatto che si trattava di pazienti con lunghi e molteplici trattamenti con inibitori della trascrittasi inversa, nei quali è stato possibile solo l'aggiunta dell'inibitore delle proteasi senza poter modificare almeno uno degli inibitori della trascrittasi inversa. In questi pazienti l'efficacia del saquinavir è stata particolarmente modesta.

Una carica virale  $>1 \times 10^5$ , all'inizio della terapia con HAART, è un fattore che riduce la risposta completa alla terapia (riduzione della carica virale sotto le 200 copie/ml). Non abbiamo invece osservato differenza significativa tra i soggetti con carica virale  $<3 \times 10^4$  e carica virale compresa tra  $3 \times 10^4$  e  $1 \times 10^5$ . Questo suggerisce una terapia ancora più aggressiva nei pazienti con carica virale  $>1 \times 10^5$  (quale per es. quella con due inibito-

ri della trascrittasi inversa e due inibitori delle proteasi) [8]. Mai comunque nei soggetti con carica virale  $>1 \times 10^5$  copie/ml è efficace la terapia con saquinavir anche se si tratta di pazienti naive. La bassa percentuale di risposta completa (29.4%) osservata in particolare nei pazienti già trattati con inibitori della trascrittasi inversa è stata sicuramente influenzata anche dalla elevata proporzione di pazienti (40/64) con carica virale  $>1 \times 10^5$  copie/ml.

I regimi terapeutici contenenti indinavir sono risultati significativamente più efficaci rispetto a quelli contenenti saquinavir nell'ottenere la riduzione della carica virale al di sotto delle 200 copie/ml. La riduzione nei pazienti trattati con indinavir persiste per almeno 12 mesi. Indinavir e saquinavir sono stati ben tollerati ed in nessun paziente è stato necessario interrompere la terapia. Al contrario il ritonavir ha presentato nei nostri pazienti una elevata incidenza di effetti collaterali con sospensione del trattamento in 5/6 casi.

L'incremento medio dei CD4+ è stato particolarmente rilevante sia nei soggetti con risposta virologica completa (194 cellule/mm<sup>3</sup>) che in quelli con risposta virologica parziale (131 cel-

lule/mmc). Questo suggerisce che in assenza di valide alternative terapeutiche (disponibilità di nuovi farmaci antiretrovirali con differenti profili di resistenza) una terapia antiretrovirale de-

ve essere comunque mantenuta stante il miglioramento immunologico e di conseguenza clinico.

*Key words:* HIV-1 infection, viral load, HAART

## RIASSUNTO

Scopo del lavoro è stato di valutare l'efficacia della HAART in 64 soggetti con infezione da HIV, naïves e non e con differenti livelli di carica virale iniziale. La HAART era costituita da due inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa e un inibitore delle proteasi. La determinazione della carica virale era effettuata con metodo PCR e i pazienti venivano osservati ogni tre mesi per un anno. Dopo sei mesi di terapia la carica virale è diventata non determinabile nel 46.9% dei trattati e tale risultato si è mantenuto fino ad un anno nel 42.2% di essi.

Negli stessi soggetti vi è stato inoltre un incremento medio dei CD4+ di 194 cellule/mmc a un anno di follow-up. Fallimento della terapia si è verificato nel 35.9% dei casi e la maggioranza di questi pazienti erano stati già trattati con antiretrovirali. 7 pazienti hanno interrotto la terapia per scarsa compliance e 5 per tossicità. Anche nella nostra casistica la terapia con HAART è risultata più efficace nei soggetti mai trattati con antiretrovirali, mentre la carica virale di partenza  $>1 \times 10^5$  è risultata un fattore che riduce la risposta alla terapia.

## SUMMARY

*The aim of this study was to evaluate efficacy of highly active antiretroviral therapy (HAART) in 64 HIV-1 positive treatment-naïve and previously treated patients, with different viral load at baseline. The HAART regimen consisted of one protease inhibitor and two reverse-transcriptase inhibitors. Plasma RNA viral load was measured by RT-PCR (Roche Amplicor Monitor kit) at enrolment and at months 3, 6, 9, and 12 of follow-up. The viral load fell below the threshold of 200 copies/ml in 46.9% of patients at month 6 and this result lasted*

*up to month 12 of follow-up in 42.2% of patients. In these patients the CD4+ cell count increased from a baseline with a median of 194 cells/mmc at month 12. Treatment failure occurred in 35.9% of patients and the proportion was higher among previously treated patients. 7 patients stopped therapy because of poor compliance and 5 because of adverse drug effects. Also in our cases the HAART regimen showed more efficacy in treatment-naïve patients, whereas baseline viral load  $>1 \times 10^5$  was the cause of less efficacy of therapy.*

## BIBLIOGRAFIA

- [1] 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, 734-739, 1997.
- [2] Collier A.C., Coombs R.W., Schoenfeld D.A., et al. Treatment of human immunodeficiency virus infection with saquinavir, zidovudine, and zalcitabine. AIDS Clinical Trials Group. *N. Engl. J. Med.* 334, 1011-1017, 1996.
- [3] Hammer S.M., Squires K.E., Hughes M.D., et al. A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with human immunodeficiency virus infection and CD4 cell counts of 200 per cubic milliliter or less. *N. Engl. J. Med.* 337, 725-733, 1997.
- [4] Clavert W., Noterns D.W., Staskus K., et al. Kinetics of response in lymphoid tissues to antiretroviral therapy of HIV-1 infection. *Science* 276, 960-964, 1997.
- [5] Gupta P., Mellors J., Kingsley L., et al. High viral load in semen of human immunodeficiency virus type 1-infected men at all stages of disease and its reduction by therapy with protease and nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors. *J. Virol.* 71, 6271-6275, 1997.
- [6] Rebaud J.M., Montaner J.S.G., Conway B., et al. Suppression of plasma viral load below 20 copies/mL is required to achieve a long-term response to therapy. *AIDS* 12, 1619-1624, 1998.
- [7] Katzenstein D. Combination therapies for HIV infection and genomic drug resistance. *Lancet* 350, 970, 1997.
- [8] Carpenter C.C.J., Fischl M.A., Hammer S.M., et al. Antiretroviral therapy for HIV infection in 1996: recommendations of the international panel. *JAMA* 276, 146-154, 1996.