

LA SINDROME DA IMMUNO-DEFICIENZA ACQUISITA (AIDS) - 4

(da: PagineMediche.it)

Quadri clinici dell'infezione da HIV

Il decorso dell'infezione da HIV è caratterizzato da diverse fasi cliniche, la cui evoluzione è molto variabile potendo essere influenzata da svariati fattori, primo fra tutti l'impiego di una adeguata terapia antiretrovirale.

Terapia dell'AIDS

Negli ultimi due anni sono stati fatti notevoli ed entusiasmanti passi avanti nella terapia dell'infezione da HIV.

QUADRI CLINICI DELL'INFEZIONE DA HIV

Quadri clinici dell'infezione da HIV

Il decorso dell'infezione da HIV è caratterizzato da diverse fasi cliniche, la cui evoluzione è molto variabile potendo essere influenzata da svariati fattori, primo fra tutti l'impiego di una adeguata terapia antiretrovirale.

Schematicamente si distinguono 5 stadi clinici, partendo dal momento del contagio fino allo sviluppo della malattia conclamata, cioè l'AIDS.



Infezione acuta primaria

Viene così definita la fase iniziale dell'infezione, rappresentata dal periodo immediatamente successivo al contagio. Nelle prime settimane di infezione gli anticorpi specifici contro l'HIV non si sono ancora formati, per cui il test per la diagnosi di sieropositività risulta negativo. Nei casi di avvenuto contagio solitamente il test diventa positivo dopo 2-3 mesi, ma ciò può accadere anche più tardivamente, per cui di solito il test viene ripetuto anche a distanza di almeno 6 mesi dall'evento a rischio. L'intervallo di tempo che va dal contagio alla positivizzazione del test viene definito "**periodo finestra**", mentre la comparsa degli anticorpi viene definita **sieroconversione**.



In questo periodo si osserva una elevata replicazione virale, che man mano si riduce in seguito alla attivazione di una specifica risposta immunitaria; per tale motivo in questa fase il soggetto risulta particolarmente infettante.

Recenti studi hanno dimostrato come durante questa fase, fin dai primi giorni o addirittura dalle prime ore successive all'infezione, avviene una "lotta" tra il virus ed il sistema immunitario, il cui esito andrà ad influenzare la successiva evoluzione della malattia.

L'infezione acuta decorre molto spesso in modo del tutto asintomatico, mentre a volte si può manifestare con un quadro clinico aspecifico che insorge circa 3-6 settimane dopo il contagio. In questo caso i sintomi possono essere simili a quelli di una sindrome influenzale o a quelli della mononucleosi (malattia infettiva benigna provocata dal virus di Epstein-Barr): febbre, mal di gola, malessere generale, stanchezza, sudorazioni, ingrossamento delle ghiandole linfatiche ; a volte vi può essere anche un esantema tipo orticarioide.

Sintomo	%
• Febbre	90
• Malessere, astenia	90
• Esantema	70
• Ingrossamento linfonodi	40-70
• Faringite	50-70
• Cefalea	30-70
• Dolori artro-muscolari	50-70
• Nausea, vomito o diarrea	30-60
• Sudorazioni notturne	50
• Ulcere del cavo orale	10-20
• Ulcere genitali	5-15
• Piastrinopenia	45
• Leucopenia	40
• Aumento enzimi epatici	20
• Sintomi neurologici	10-15
- meningite asettica	
- neuropatia periferica	
- paralisi faciale	
- sindrome di G.-Barrè	
- neurite brachiale	

Più raramente, in alcuni pazienti si possono presentare dei quadri clinici più importanti, come per esempio una meningite a liquor limpido o manifestazioni quali la candidosi orale.

Infezione asintomatica

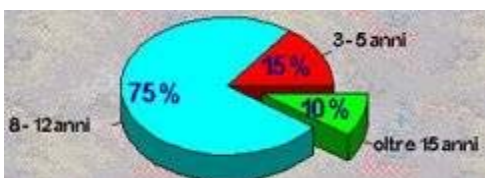
L'infezione da HIV è caratterizzata da un lungo periodo di **latenza clinica**, durante il quale non si ha alcun sintomo o segno di malattia. Durante questa

fase la replicazione del virus nelle cellule del sangue è assente o molto bassa, mentre invece si mantiene sempre attiva a livello delle ghiandole linfonodali. Non si ha quindi una **latenza biologica** dell'infezione; infatti la persistenza di replicazione negli organi linfoidei provoca una lenta ma graduale perdita di linfociti CD4+: ogni giorno circa il 5% dell'intero comparto dei CD4+ viene distrutto dal virus, ma per lungo tempo le cellule eliminate vengono rimpiazzate pressoché integralmente.



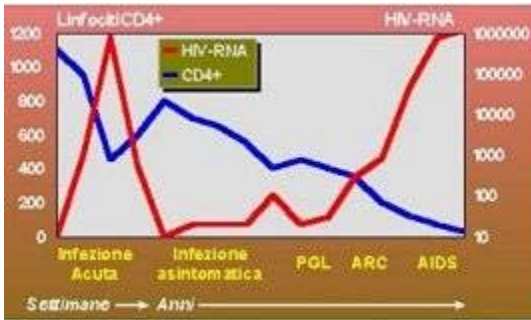
Una persona sieropositiva in questa fase non può certamente essere riconosciuta come tale in base all'aspetto, come rappresentato da un poster di una campagna pubblicitaria, e se non è a conoscenza del proprio stato può inconsapevolmente trasmettere l'infezione ad altri.

La durata di questa fase è molto variabile, e può essere influenzata da vari fattori, tra i quali soprattutto l'impiego di una terapia antiretrovirale. In assenza di trattamento la maggior parte dei pazienti evolve verso la malattia in un periodo medio di circa 8-10 anni; una quota minore ha una evoluzione più rapida, in circa 4-6 anni, mentre un 10-12% circa di soggetti sieropositivi hanno la tendenza a non ammalarsi anche dopo 12 anni e oltre di infezione; questi ultimi vengono definiti **long term non-progressors**.



La spiegazione di questa lenta progressione potrebbe essere attribuita a fattori genetici che influenzano la capacità del sistema immunitario di contrastare l'infezione virale.

Lo sviluppo di una sintomatologia clinica evolve parallelamente alla compromissione delle difese immunitarie, evidenziate dal calo dei linfociti CD4+, e all'aumento della replicazione virale. L'andamento di questi valori influenza in modo determinante il rischio di progressione dell'infezione.



Linfoadenopatia Generalizzata Persistente (PGL o LAS)

Questa fase in realtà spesso non è differenziabile da un punto di vista clinico rispetto alla precedente, e non rappresenta un fattore di rischio particolare per lo sviluppo della malattia. Infatti non vi sono particolari sintomi clinici, ed il dato principale è rappresentato dall'ingrossamento dei linfonodi, che dal punto di vista strutturale presentano una alterazione della propria struttura istologica.

Complesso AIDS-correlato (ARC)

Questa fase, la cui definizione viene descritta da un punto di vista clinico ma non viene solitamente utilizzata nella pratica clinica, è caratterizzata da vari sintomi clinici e da determinate alterazioni degli esami di laboratorio, come riassunto nella tabella in basso.

Presenza di almeno uno dei seguenti sintomi:
<ul style="list-style-type: none"> • Febbre: intermittente o continua, che dura per più di un mese e che non dipende da altre patologie • Diarrea: persistente per più di un mese • Calo ponderale: superiore al 10% del peso corporeo
Alterazioni degli esami di laboratorio:
<ul style="list-style-type: none"> • Anemia (calo globuli rossi ed emoglobina) • Leucopenia (calo globuli bianchi) • Trombocitopenia (calo piastrine) • Riduzione marcata dei linfociti CD4+

Identificano il quadro di ARC anche alcune cosiddette infezioni opportunistiche minori, quali:

- Candidosi orale o oro-faringea
- Leucoplachia orale villosa
- Herpes-Zoster multidermatomeroico
- Condilomatosi genitale

La fase di ARC solitamente precede la fase della malattia conclamata.

AIDS

Col progredire del danno al sistema immunitario, evidenziato dalla marcata riduzione dei linfociti CD4+, l'organismo viene esposto al rischio di sviluppare determinate patologie, di tipo infettivo e neoplastico, definite opportunistiche. Le infezioni opportunistiche sono provocate da microrganismi abitualmente presenti nell'ambiente, che non sono patogeni per soggetti con integrità delle

difese immunitarie ma che possono provocare malattie anche gravi in pazienti che abbiano una situazione di immunodeficienza. Si considera che il rischio di sviluppare queste infezioni sia presente quando i linfociti CD4+ sono inferiori ai 200/mm³, mentre è molto elevato per valori inferiori a 100/mm³.

La fase di malattia conclamata, definita con il termine di AIDS (Sindrome da ImmunoDeficienza Acquisita), inizia proprio quando compare una di queste patologie. Nella tabella in basso viene riportato l'elenco di queste infezioni.

Infezioni fungine:
<ul style="list-style-type: none"> • Candidosi (esofagea, bronco-polmonare, disseminata) • Criptococcosi extrapolmonare • Istoplasmosi • Coccidioiomicosi (non presente in Italia)
Infezioni virali:
<ul style="list-style-type: none"> • Citomegalovirosi disseminata o retinica • Herpes Simplex disseminato o cronico • LEMP (LeucoEncefalite Multifocale Progressiva)
Infezioni protozoarie:
<ul style="list-style-type: none"> • PCP (Polmonite da Pneumocystis carinii) • Toxoplasmosi cerebrale • Criptosporidiosi intestinale • Isosporiasi intestinale
Infezioni batteriche:
<ul style="list-style-type: none"> • Polmoniti batteriche ricorrenti • Sepsi da Salmonella recidivanti • Micobatteriosi atipiche • Tubercolosi
Neoplasie:
<ul style="list-style-type: none"> • Sarcoma di Kaposi • Linfomi Non-Hodgkin • Linfoma cerebrale primitivo • Carcinoma invasivo della cervice uterina
Patologie provocate dallo stesso HIV:
<ul style="list-style-type: none"> • AIDS - dementia complex (ADC) • Wasting Syndrome

Prima della disponibilità dei nuovi farmaci antiretrovirali (quindi prima del 1996 in Italia) la sopravvivenza media di un paziente sieropositivo dal momento della diagnosi di AIDS era di circa 10-12 mesi. Negli ultimi anni invece, grazie alle nuove possibilità terapeutiche la prognosi è radicalmente cambiata, con un miglioramento oltre che della durata anche della qualità della vita.



Un recente studio dell'EuroSIDA Study Group, recentemente pubblicato sulla rivista Lancet, ha analizzato i cambiamenti che si sono osservati nella presentazione clinica delle patologie AIDS-correlate dopo l'introduzione della terapia HAART: l'incidenza di nuove infezioni opportunistiche maggiori, misurata in tasso per 100 anni-paziente, è passata dal 30.7% del 1994 al 2.5% del 1998.

TERAPIA DELL'AIDS

Introduzione

Negli ultimi due anni sono stati fatti notevoli ed entusiasmanti passi avanti nella terapia dell'infezione da HIV. Ciò che ha reso possibile questo miglioramento può essere riassunto nei seguenti punti:

- una migliore comprensione della patogenesi dei danni prodotti dall'HIV;
- la possibilità di determinare la carica virale, e di avere così un parametro diretto della effettiva replicazione virale;
- la disponibilità di nuovi farmaci con una potente attività antiretrovirale;
- la comprensione della necessità di utilizzare combinazioni terapeutiche con più farmaci contemporaneamente.

La Conferenza Mondiale sull'infezione da HIV tenutasi a Vancouver, Canada, nel 1996, è diventata una pietra miliare nella storia della malattia, in quanto per la prima volta vennero mostrati i risultati delle nuove combinazioni terapeutiche, e per la prima volta si arrivò ad ipotizzare la possibilità di eradicare l'infezione. Il motto coniato dal dott. David Ho, "Hit Early, Hit Hard", cioè "Colpisci presto, Colpisci forte", ha modificato radicalmente l'atteggiamento terapeutico nei confronti dell'infezione, portando ad iniziare la terapia più precocemente di quanto non venisse fatto in passato. Il rationale di questa strategia consiste nell'iniziare il prima possibile la terapia in modo da bloccare la replicazione virale quando il sistema immunitario è ancora efficiente e quindi in grado di recuperare pienamente le sue funzioni, e prima che insorgano mutazioni nella popolazione virale in grado di indurre resistenza alla terapia stessa.

Nella pratica clinica questa teoria si scontra con altri aspetti:

- la difficile tollerabilità dei farmaci, i quali possono provocare effetti collaterali che ne richiedono la sospensione e che richiedono un impegno notevole da parte del paziente per rispettare le dosi e le modalità di assunzione;
- la possibile insorgenza di resistenze, in grado di rendere inefficace l'azione dei farmaci;
- la difficile penetrazione dei farmaci in vari distretti dell'organismo, i cosiddetti santuari, nei quali pertanto il virus non può essere aggredito.

Per tali motivi oggi si ritiene che l'eradicazione dell'infezione non sia realizzabile con gli strumenti attualmente a disposizione, mentre si pensa che un obiettivo raggiungibile possa essere quello di cronicizzare l'infezione, cioè di arrestarne l'evoluzione a tempo indeterminato. A tale scopo, prima di iniziare una terapia antiretrovirale è opportuno considerare anche le possibilità di trattamento che potranno essere utili in seconda battuta, cioè dopo un eventuale fallimento del regime iniziale. Per questo molti Autori preferiscono oggi iniziare una terapia con un regime cosiddetto protease-sparing, cioè "risparmiatore degli inibitori della proteasi": tale approccio consiste nell'iniziare

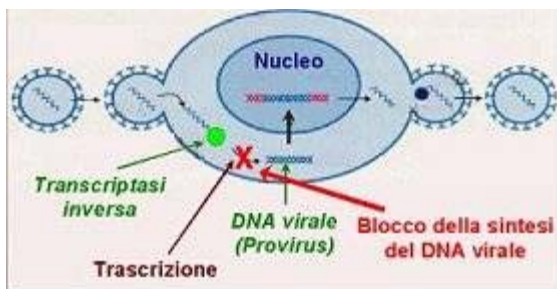
la terapia con una associazione che contenga un NNRTI anziché un IP, in modo da migliorare la compliance del paziente (maggiore tollerabilità e minori effetti collaterali degli NNRTI rispetto agli IP) preservando l'efficacia degli IP in caso di un eventuale fallimento virologico.

Questa strategia terapeutica è supportata da studi clinici che hanno confrontato regimi a base di Indinavir (un inibitore della proteasi) con regimi a base di analoghi non-nucleosidici della transcriptasi inversa, quali la Nevirapina (Studio Atlantic) o l'Efavirenz (Studio DuPont 006). Uno studio analogo, lo Studio CNA 3005, ha invece confrontato una associazione di 3 RTI contenente l'Abacavir allo schema contenente Indinavir, dimostrando anche in questo caso una efficacia sovrapponibile.

Sono attualmente disponibili in Italia 11 farmaci antiretrovirali appartenenti a tre diverse classi farmacologiche, ognuna con un diverso meccanismo d'azione. Tutti questi farmaci non sono in grado di uccidere il virus, ma agiscono bloccandone la replicazione. Tali farmaci pertanto non sono attualmente curativi, ed i pazienti in trattamento, anche se hanno una carica virale non rilevabile nel sangue, devono comunque ritenersi sempre potenzialmente infettanti.

Inibitori Nucleosidici della Transcriptasi Inversa (RTI)

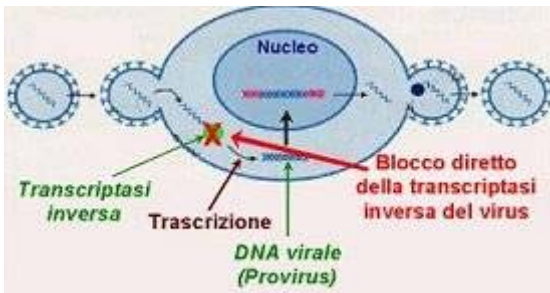
I farmaci appartenenti a questa classe sono stati i primi ad essere utilizzati nella terapia dell'infezione da HIV; il capostipite di questi infatti, la Zidovudina (AZT), è stata utilizzata fin dal 1987. I risultati che si ottenevano erano però solo transitori, e questo era dovuto al fatto che il suo impiego in monoterapia provocava rapidamente l'insorgenza di resistenze.



Meccanismo d'azione: questi farmaci sono in grado di inibire il processo di replicazione del virus mediante il blocco della trascrizione dell'RNA virale in DNA provirale; agiscono sostituendosi alle basi azotate durante la trascrizione, in modo che il DNA provirale neoformato sia incompleto e quindi incapace di originare nuove particelle virali.

Inibitori Non-Nucleosidici della Transcriptasi Inversa (NNRTI)

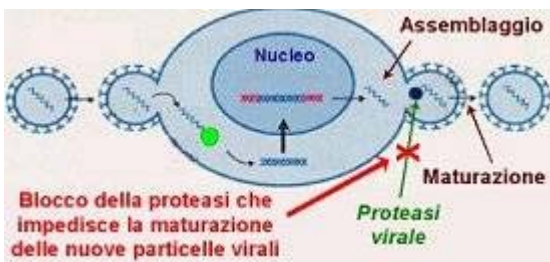
Questa classe di farmaci fu scoperta circa 10 anni fa, ma il loro sviluppo era stato ostacolato dagli scarsi risultati ottenuti in seguito all'impiego in monoterapia, che aveva comportato la rapida insorgenza di resistenza.



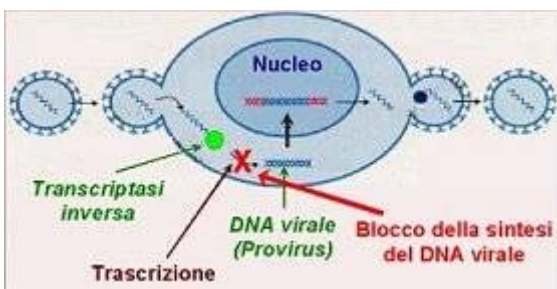
Meccanismo d'azione: anche questi, come i farmaci della classe precedente, sono inibitori della transcriptasi inversa, ma agiscono con un meccanismo diverso: si legano direttamente al sito attivo dell'enzima, bloccandone l'azione ed impedendo così che avvenga la formazione del DNA provirale. In Italia sono attualmente registrati due farmaci appartenenti a questa classe. Questi farmaci hanno una buona biodisponibilità ed una lunga emivita, per cui possono essere somministrati solo una o due volte al giorno.

Inibitori della proteasi(IP)

Sono i farmaci che hanno radicalmente modificato l'impatto della terapia antiretrovirale, essendo caratterizzati da una potente attività di blocco della replicazione virale.



Meccanismo d'azione: questi farmaci agiscono nell'ultima fase del ciclo replicativo dell'HIV, inibendo la proteasi virale, un enzima che permette la maturazione delle nuove particelle virali rendendole a loro volta infettanti. In questa sono elencati gli inibitori delle proteasi attualmente disponibili. Il motivo principale dell'insuccesso di una terapia è dovuto alla insorgenza di resistenza ai farmaci; ciò succede quando il virus va incontro a delle mutazioni della propria struttura genetica che gli permettono di "sfuggire" all'azione del farmaco. Poiché le mutazioni compaiono durante la replicazione, è evidente che la loro insorgenza è la diretta conseguenza di una incompleta soppressione dell'attività virale, quale si verifica per esempio in caso di assunzione scorretta della terapia o di inadeguatezza della stessa.

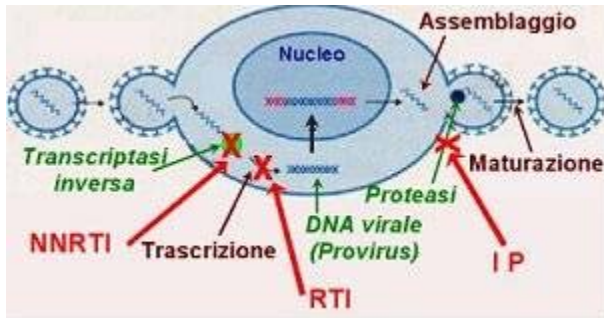


Per ridurre il rischio che ciò accada sono essenziali due fattori:

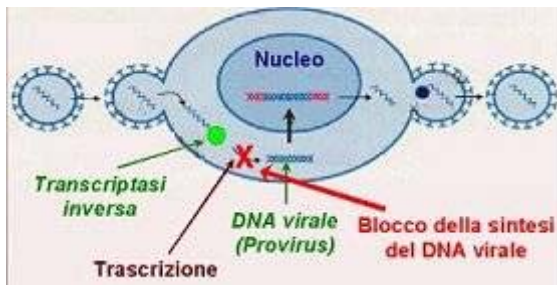
- **utilizzare più farmaci in combinazione fra loro;**
- **ottimizzare l'aderenza del paziente alla terapia.**

Terapia con più farmaci

L'impiego di una terapia di combinazione con farmaci diversi consente di aggredire il virus da più parti, riducendo così la possibilità che questo possa andare incontro a mutazioni e quindi a sviluppare resistenza.



Vari studi hanno evidenziato la diversa efficacia clinica e virologica della monoterapia comparata con l'impiego di almeno 2 o 3 farmaci. Il primo studio che ha mostrato la superiorità della triplice terapia è stato l'ACTG 320; questo studio ha dimostrato che la combinazione AZT-3TC-IDV è molto più efficace dei soli AZT-3TC nel sopprimere la replicazione virale, anche in pazienti in fase avanzata di infezione.



Nella figura viene schematizzato il diverso andamento della replicazione virale in corso di mono, duplice o triplice terapia.

Aderenza al trattamento

L'aderenza al trattamento, cioè l'assunzione costante e regolare della terapia, è fondamentale per un buon esito della stessa. Un adeguato successo virologico richiede una aderenza alla terapia superiore al 90%.

L'aderenza alla terapia dipende da vari fattori:

Compliance: gli schemi terapeutici della terapia combinata richiedono l'assunzione di numerose compresse al giorno (anche più di 15!), ma soprattutto richiedono una particolare attenzione alle modalità di somministrazione; infatti ogni farmaco va preso ad orari fissi stando attenti a non saltare le dosi, ed inoltre alcuni vanno presi a stomaco pieno ed altri a digiuno.

Durata: la terapia va proseguita a tempo indeterminato, per cui il paziente in trattamento con antiretrovirali deve considerarsi come un malato cronico che deve assumere costantemente i farmaci per prolungare la sopravvivenza. L'interruzione della terapia comporta infatti invariabilmente la ripresa della replicazione virale e quindi della progressione dell'infezione.

Tossicità: l'ostacolo principale all'aderenza alla terapia per periodi prolungati è comunque rappresentato dalla tossicità dei farmaci, i quali possono provocare vari effetti collaterali che possono obbligare alla sospensione del trattamento, anche in presenza di un beneficio clinico. In tal caso va tenuta presente una regola generale: **in caso di intolleranza o di tossicità è sempre meglio sospendere del tutto la terapia piuttosto che assumere i farmaci a dosaggio ridotto**. Ciò infatti, per quanto già visto in precedenza, potrebbe favorire l'insorgenza di resistenze.

Test di Resistenza

Il problema delle resistenze ai farmaci è pertanto il principale motivo di insuccesso di una terapia antiretrovirale. In pazienti che abbiano fallito una terapia sarebbe perciò importante poter avere la possibilità di determinare in modo esatto a quali farmaci il virus è diventato resistente.

Attualmente sono in fase di uso sperimentale due diversi tipi di test per la determinazione della resistenza dell'HIV ai farmaci antiretrovirali. Tali test, non ancora ufficialmente approvati dall'FDA, se usati correttamente in determinati casi sono in grado di migliorare l'efficacia della terapia.

Le linee guida dell'IAS del maggio 2000 indicano la necessità di eseguire un test di resistenza nelle seguenti situazioni:

- nella scelta di un regime terapeutico quando siano state fallite terapie precedenti, e più in generale in qualsiasi occasione sia necessario cambiare una terapia;
- nella scelta del regime iniziale di trattamento, soprattutto quando vi sia il sospetto che il paziente sia stato infettato con un virus già resistente;
- nella donna gravida

Sono attualmente disponibili due diversi tipi di test di resistenza: l'esame genotipico e l'esame fenotipico.

Test genotipico:

Il genoma dell'HIV, l'RNA virale, è costituito da diversi geni, ognuno dei quali è a sua volta costituito da una specifica sequenza di nucleotidi. Modificazioni di questa sequenza sono definite mutazioni. Mutazioni a livello dei geni che codificano per la produzione degli enzimi deputati alla replicazione virale, la transcriptasi inversa (RT) e la proteasi (PR), possono indurre resistenza ai farmaci che agiscono su questi enzimi (RTI e NNRTI per il primo, inibitori della proteasi per il secondo). I test genotipici sono progettati per determinare la presenza di variazioni della sequenza nucleotidica in questi geni, e si basano sulle tecniche di amplificazione genica (PCR) usate anche per la determinazione della carica virale.

Nella tabella in basso sono riassunti i vantaggi e gli svantaggi di questo test.

Test Genotipici

Vantaggi	Svantaggi
<ul style="list-style-type: none"> - Relativamente semplice da eseguire - Disponibile ovunque - Risposta rapida - Permette di rilevare mutazioni "sentinella" prima che queste provochino variazioni del fenotipo 	<ul style="list-style-type: none"> - Non rileva la presenza di varianti virali minori - L'interpretazione richiede la precedente conoscenza delle mutazioni che inducono la resistenza - Non può stabilire l'effetto di più mutazioni sul fenotipo virale

La validità di questa metodica è stata dimostrata da due grossi studi, Il GART ed il VIRADAPT , nei quali i pazienti che fallivano un trattamento contenente un inibitore della proteasi venivano randomizzati a modificare la terapia o secondo le indicazioni di un test genotipico, oppure secondo le consuete indicazioni cliniche. In entrambi gli studi si è osservato un andamento migliore nel gruppo di pazienti che aveva modificato la terapia sulla base del test genotipico. In questi pazienti inoltre l'HIV-RNA si riduceva in maggior misura.

Test fenotipico:

Questo test è in grado di saggiare l'efficacia dei farmaci direttamente su virus coltivati in laboratorio, nei quali siano stati "trapiantati" i geni RT e PR del virus del paziente. Questo test è però molto più lungo e complesso da eseguire, ma fornisce risultati in teoria più vicini alla realtà, ed è in grado di determinare la presenza di una resistenza ad un certo farmaco anche se non è ancora nota la particolare mutazione che induce quella resistenza.

Nella tabella in basso sono riassunti i vantaggi e gli svantaggi del test fenotipico.

Test Fenotipici	
Vantaggi	Svantaggi
<ul style="list-style-type: none"> - Permette di rilevare l'effetto di più mutazioni associate - Fornisce dati sulla resistenza crociata tra i vari farmaci 	<ul style="list-style-type: none"> - Non rileva la presenza di varianti minori - E' costoso e lungo da eseguire - La complessità ne limita l'esecuzione a pochi laboratori specializzati - Lungo tempo

Lo studio VIRA 3001 è stato eseguito con criteri simili a quelli precedentemente citati, utilizzando il test fenotipico anziché quello genotipico, ed anche in questo caso si sono ottenuti risultati migliori nei pazienti che avevano modificato la terapia sulla base del test.

Ciò che ancora limita un estensivo impiego di tali metodiche è la mancanza di una interpretazione sicura e standardizzata dei risultati.

Un tentativo di fornire un supporto al clinico per l'interpretazione del test genotipico è la costruzione del cosiddetto **Fenotipo Virtuale**, realizzato dalla **VIRCO**, Belgio. Questa metodica dovrebbe consentire di predire il fenotipo virale sulla base di un ampio database relazionale nel quale sono registrati il

genotipo ed il fenotipo di oltre 100.000 pazienti ai quali sono stati effettuati entrambi i test. L'attendibilità con la quale questo fenotipo Virtuale rispecchia l'effettivo fenotipo del paziente va dall'80% ad oltre il 95%, a secondo del tipo di farmaco in studio.

Monitoraggio del livello dei farmaci nel sangue

Il dosaggio della quantità di farmaco presente nel sangue dovrebbe servire ad ottimizzare le dosi da somministrare ad ogni singolo paziente, in quanto eventuali differenze di assorbimento e di distribuzione del farmaco da persona a persona potrebbero influenzare l'efficacia della terapia. Nella pratica clinica in realtà non è ancora chiaro se questo tipo di misurazione possa portare a dei benefici reali. Uno studio recente ha analizzato la potenziale utilità di questo monitoraggio per le varie classi di farmaci: gli RTI non sono candidati ideali a causa delle difficoltà (e del costo) che si incontrano per misurare i metaboliti attivi di questi farmaci, che sono dei nucleosidi intracellulari; gli NNRTI hanno una lunga emivita, per cui il monitoraggio del livello plasmatico appare essere superfluo; gli IP invece si presentano come dei candidati ideali per l'esecuzione di questo esame, in quanto le loro concentrazioni sono spesso variabili e ciò influisce direttamente sull'efficacia della terapia.

Attualmente l'impiego di questa metodica di monitoraggio viene utilizzata da laboratori molto specializzati solo nell'ambito di studi clinici controllati.