

NadirPonte

CONOSCERE  APPLICARE

Strumento per trasmettere in modo semplice gli aggiornamenti della ricerca e stabilire un raccordo tra essi e la loro applicabilità nella gestione dell'HIV quale chiave del successo clinico a lungo termine.

PERSONALIZZAZIONE DEL FARMACO E DELLA DIAGNOSTICA: STATO DELL'ARTE E PROSPETTIVE

nadir 

Introduzione

Il concetto di personalizzazione terapeutica è di crescente interesse nella gestione della terapia antiretrovirale e della persona con HIV, specialmente ora, dove ci si confronta con una terapia cronica che

può contare su un elevato numero di combinazioni possibili, ma anche su numerose problematiche individuali di efficacia, tossicità, tollerabilità e convenienza.

Il virus

Un primo ambito è quello che riguarda ovviamente il virus e le sue caratteristiche individuali di sensibilità farmacologica, intese non solo come analisi della resistenza primaria o secondaria alle classi farmacologiche tradizionali, ma come definizione del tropismo per il corecettore CCR5. L'utilizzo dei farmaci che inibiscono quest'ultimo, il cui capostipite

è maraviroc (Celsentri®), oltre l'ovvio contesto del paziente in terapia di salvataggio, è di estremo interesse anche per ragionamenti non correlati alla diretta azione antivirale (es. recupero immunologico, inibizione dell'attivazione immunitaria), utili in prospettiva per una ottimizzazione calibrata delle necessità terapeutiche della persona.

Farmacogenomica

Dal punto di vista del farmaco, la farmacogenomica [1], ossia la possibilità di predire l'efficacia o la tossicità di una terapia sulla base delle caratteristiche genetiche del paziente, è una branca della farmacologia clinica di interessanti prospettive.

La gestione dell'infezione da HIV già sfrutta una delle ap-

plicazioni cliniche meglio definite in tal senso: lo studio dell'HLA B5701 per l'ipersensibilità ad abacavir (Ziagen®, presente in Kivexa® e Trizivir®) [2].

Vi sono, inoltre, stringenti evidenze di una variabilità inter-individuale geneticamente determinata nella probabilità di sviluppare lipodistrofia [3].

Farmacocinetica

Anche in questa chiave ci sono prospettive interessanti: è nota, per esempio, l'associazione tra polimorfismi di geni coinvolti nel controllo del metabolismo di alcuni farmaci e i suoi livelli plasmatici: ad esempio CYP2B6 ed efavirenz (Sustiva®, presente in Atripla®) [4] oppure PXR ed atazanavir (Reyataz®) non poten-

ziato con ritonavir (Norvir®) [5], suggerendo la potenzialità di ottimizzare o adeguare su base individuale la posologia di questi composti. Tuttavia, le potenzialità di personalizzazione posologica restano un ambito per lo più inesplorato della farmacologia degli antiretrovirali.

Posologia e schemi terapeutici non convenzionali

Esistono, inoltre, forti presupposti per ipotizzare che la posologia di alcuni farmaci possa variare in funzione della fase della storia terapeutica individuale.

Nello scenario terapeutico dello switch (cambio di terapia in assenza di carica virale plasmatica rilevabile) o comunque della soppressione a lungo termine dell'attività replicativa del virus, per esempio lo studio FOTO [6] ha dimostrato l'efficacia di una terapia basata su tenofovir + emtricitabina + efavirenz (Atripla®) somministrata 5 giorni alla settimana, pur se tale rilievo necessita di sperimentazione su casistiche più ampie e con obiettivi di studio diversificati (per es. aderenza, conseguenze nel sistema nervoso centrale). In questo stesso ambito, ha destato un crescente interesse negli ultimi tempi anche la possibile riduzione non tanto della posologia, quanto del numero dei farmaci destinati a far parte dello schema associativo. I dati a favore, per esempio, della monote-

rapia con un IP/r (inibitore delle proteasi potenziato con ritonavir) [7] come regime di mantenimento necessitano di ulteriori valutazioni sul campo, specie nella ricerca dei fattori individuali di selezione dei pazienti potenzialmente candidabili a tale strategia.

D'altro canto, la rapidità delle procedure di sperimentazione dei farmaci antiretrovirali da sempre evidenzia il limite della mancanza di un approfondimento dello studio posologico degli stessi, tant'è che per alcuni di essi sono state introdotte variazioni dei dosaggi solo dopo l'avvenuta commercializzazione.

In questo ambito, vi sono evidenze attuali di sicuro interesse: dalla riduzione di dosaggio di maraviroc a 150 mg al dì [8], sino alla possibile riduzione di dosaggio di alcuni IP nel contesto del paziente in switch [9].

Le interazioni farmacologiche

Un ulteriore punto di vista sulla personalizzazione non può prescindere dalla gestione delle interazioni farmacologiche, in un contesto di incremento della polimedicazione dei pazienti per le numerose comorbidità. La loro entità, tra antiretrovirali e altri composti, varia largamente da soggetto a soggetto, così come per troppe molecole non esistono valutazioni farmacocinetiche compiute né tantomeno i database informativi internazionali forniscono consigli univoci.

L'entità dell'interazione, quantificabile con il TDM, può avere un peso specifico diverso a seconda delle variabili cliniche del singolo caso: per esempio la barriera genetica del/dei farmaci interessati, lo status virologico del paziente, la presenza di mutazioni di resistenza per il/i farmaci in oggetto, la durata della cosomministrazione. La valutazione congiunta del TDM e di queste variabili, meglio se con il parere di un esperto, può permettere la gestione razionale di molte interazioni considerate a rischio di fallimento terapeutico e/o tossicità.

Conclusioni

I filoni di ricerca e indagine sulla personalizzazione in ambito HIV sono numerosi. E' auspicabile che, al fine di calibrare meglio le terapie

prescritte e razionalizzare, conseguentemente le risorse disponibili, questi possano decollare con più incisività.

Autore: Stefano Bonora, Clinica delle Malattie Infettive - Università di Torino
Supervisione: Nadir

Bibliografia

1. Fox J, Boffito M, Winston A. The clinical implications of antiretroviral pharmacogenomics. *Pharmacogenomics*. 2006 Jun;7(4):587-96.
2. Mallal S, Phillips E, Carosi G, et al. HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med*. 2008. 358(6):568-79.
3. Zanone Poma B, Riva A, Nasi M, Cicconi P, Brogгинi V, Lepri AC, Mologni D, Mazzotta F, Monforte AD, Mussini C, Cossarizza A, Galli M; Icona Foundation Study Group. Genetic polymorphisms differently influencing the emergence of atrophy and fat accumulation in HIV-related lipodystrophy. *AIDS*. 2008 Sep 12;22(14):1769-78.
4. Ribaud HJ, Haas DW, Tierney C et al. Pharmacogenetics of plasma efavirenz exposure after treatment discontinuation: an Adult AIDS Clinical Trials Group Study. *Clin Infect Dis*. 2006; 42(3):401-7.
5. Siccardi M, D'Avolio A, Baietto L, Gibbons S, Sciandra M, Colucci D, Bonora S, Khoo S, Back DJ, Di Perri G, Owen A. Association of a single-nucleotide polymorphism in the pregnane X receptor (PXR 63396C->T) with reduced concentrations of unboosted atazanavir. *Clin Infect Dis*. 2008 Nov 1;47(9):1222-5.
6. C Cohen, A Colson, G Pierone, and others. The FOTO study: The 48 week extension to assess durability of the strategy of taking efavirenz, tenofovir and emtricitabine Five days On, Two days Off (FOTO) each week in virologically suppressed patients. 5th International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis, Treatment, and Prevention (IAS 2009). July 19-22, 2009. Cape Town, South Africa. Abstract MoPeB063.
7. Pérez-Valero I, Arribas JR. Protease inhibitor monotherapy. *Curr Opin Infect Dis*. 2011;24(1):7-11.
8. Mills A et al. Safety and immunovirological activity of once daily maraviroc (MVC) in combination with ritonavir-boosted atazanavir (ATV/r) compared to emtricitabine 200mg/tenofovir 300mg QD (TDF/FTC) + ATV/r in treatment-naïve patients infected with CCR5-tropic HIV-1 (Study A4001078): A week 24 planned interim analysis. Eighteenth International AIDS Conference, Vienna, abstract THLB203, 2010.
9. Meynard JL, Morand-Joubert L, Lacombe K, et al. Impact of reduced dosing of lopinavir/ritonavir in virologically controlled HIV-infected patients: the Kaledose trial. *J Antimicrob Chemother*. 2010;65(1):125-8.



nadir

www.nadironlus.org

Data di pubblicazione marzo 2011
Ringraziamo ViiV Healthcare per il supporto a questa iniziativa

Associazione Nadir Onlus
Via Panama n. 88 - 00198 Roma
C.F.: 96361480583 - P.IVA: 07478531002
redazione@nadironlus.org

Progetto grafico: Simona Reniè
Supervisione: David Osorio
Stampa: Tipografia Messere Giordana - Via Enrico Bondi, 154/a - Roma