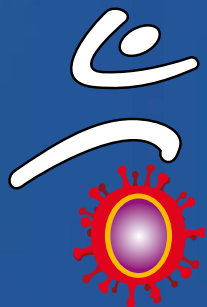


NadirPonte



**NUOVI SCHEMI
TERAPEUTICI:
MENO DI TRE...
MA IN SICUREZZA!**

Perché utilizzare meno di 3 farmaci?

La storia naturale dell'infezione da HIV è stata completamente modificata dalla terapia altamente efficace che ha combinato 3 farmaci antiretrovirali. Infatti, la sopravvivenza delle persone sieropositive è ormai molto simile a quella dei non infetti, così come la qualità della vita, quindi perché dovremmo cercare nuove strategie terapeutiche che utilizzino un numero inferiore di farmaci? Se, da una parte, gli effetti positivi degli antiretrovirali sono sotto gli occhi di tutti, purtroppo lo sono anche gli effetti collaterali, alcuni dei quali particolarmente invalidanti, come la neuropatia periferica e la lipodistrofia. Inoltre, più di

recente, si sono aggiunte preoccupazioni per quanto riguarda l'osso, cioè un aumentato rischio di fratture, e il rene, con una diminuita funzionalità. Gran parte di questi effetti collaterali potrebbe essere legata all'assunzione di farmaci appartenenti alla classe degli inibitori nucleos(t)idici della trascrittasi inversa, quali zidovudina (Retrovir[®], presente in Combivir[®] e Trizivir[®]), didanosina (Videx[®]), stavudina (Zerit[®]) e tenofovir (Viread[®], presente in Truvada[®] e Atripla[®]), e questo è il motivo per il quale si sta cercando di trovare delle combinazioni con meno farmaci escludendo, così, quelli appartenenti a questa classe.

Di cosa bisogna tener conto per effettuare terapie “non convenzionali”?

Certamente dell'efficacia terapeutica. Non ha alcun senso modificare una terapia per cercare di prevenire eventuali possibili future tossicità causando un fallimento virologico. A questo proposito, è importante ricordare come i regimi a 3 farmaci si siano rivelati, fino ad oggi, quelli più potenti da un punto di vista della soppressione virologica e per questo sono considerati di prima scelta in tutte le linee guida nazionali ed internazionali.

Riguardo alle tossicità, non vi sono ancora periodi di osservazione sufficientemente lunghi per poter dire che con un “regime innovativo” si è certi che non si svilupperà una determinata tossicità. Infatti, abbiamo anche avuto brutte sorprese, come quella che si è scoperta sospendendo tenofovir + emtricitabina (Truvada[®]), ossia che tenofovir possiede un'attività ipolipemizzante (vedi studio Progress). In questo caso erano stati associati 2 farmaci: raltegravir (Isentress[®]) e lopinavir/r (Kaletra[®]) e tale associazione doveva avere come intento una diminuzione del rischio cardiovascolare, ma in realtà ha invece determinato un aumento dei lipidi rispetto al regime tradizionale di partenza tenofovir + emtricitabina + lopinavir/r.

Un altro dato da non trascurare è il fatto di combi-

nare farmaci a diversa emivita. Lo studio ACTG 5142 paragonava efavirenz (Sustiva[®]) a lopinavir/r, singolarmente combinati a 2 farmaci nucleosidici, con la combinazione efavirenz + lopinavir/r senza nucleosidici. Quest'ultimo regime era sì potente da un punto di vista virologico, ma se del paziente l'aderenza non era perfetta (quindi il paziente incorreva in un fallimento virologico), vi era uno sviluppo di resistenze molto superiore rispetto agli altri 2 bracci tradizionali. Il motivo stava proprio nella emivita plasmatica molto più lunga di efavirenz rispetto a lopinavir/r, pertanto quando il paziente non era aderente era come se venisse lasciato efavirenz in monoterapia e, di conseguenza, si sviluppavano le relative mutazioni di resistenza.

Infine, è particolarmente importante tenere conto della penetrazione dei farmaci nel sistema nervoso centrale, soprattutto nei pazienti che hanno avuto una precedente diagnosi di AIDS o di conta di linfociti CD4 inferiore alle 200 cellule/uL. Alcuni studi recenti sulla monoterapia con inibitore della proteasi, sia lopinavir/r sia darunavir/r (Prezista[®]) hanno mostrato un possibile mancato controllo del virus a livello di sistema nervoso centrale con sviluppo di sintomi neurologici (studio MOST e studio MONOI).

Quali farmaci è possibile combinare?

L'avvento dei farmaci più recenti quali raltegravir, maraviroc (Celsentri[®]) ed etravirina (Intelence[®]) ha certamente riaperto l'attenzione verso combina-

zioni meno convenzionali di farmaci.

Quello che abbiamo imparato è che le combinazioni più innovative hanno certamente bisogno di essere

testate all'interno di studi controllati. Non bisogna mai dimenticare che gli studi che riguardano farmaci antiretrovirali sono di non inferiorità, cioè, ben che vada, la nuova combinazione è tanto efficace quanto la precedente ed è ancora da dimostrare che si stia facendo un passo in avanti per il paziente.

I dati che abbiamo sono su combinazioni di 2 farmaci e quasi sempre uno dei 2 è raltegravir. Quest'ultimo è un farmaco molto potente, ma deve essere assunto due volte al giorno, pertanto spesso i pazienti che assumono un regime una volta al giorno sono costretti a dover aumentare il numero delle somministrazioni. La combinazione con il numero maggiore di dati è quella che riguarda raltegravir ed atazanavir (Reyataz®), anche se al momento non è ancora ben chiaro quale possa essere il miglior dosaggio di atazanavir in quanto si sono verificati numerosi casi di ittero come ci ha mostrato lo studio SPARTAN (20.6% dei pazienti in raltegravir + atazanavir rispetto a 0% nei pazienti nel braccio atazanavir/r + tenofovir + emtricitabina).

Lo studio Progress ha esplorato la combinazione raltegravir + lopinavir/r nel tentativo di migliorare il profilo lipidico di quest'ultimo e, come si diceva in precedenza, non è però riuscito nell'intento in quanto è risultato migliore il braccio di controllo (lopinavir/r + tenofovir + emtricitabina).

Un'altra combinazione in studio è quella di darunavir/r + raltegravir, ma i dati definitivi li avremo dallo studio NEAT, mentre quelli preliminari derivanti da uno studio non randomizzato dovrebbero essere presentati prossimamente.

Nella popolazione CCR5 positiva si stanno ora provando combinazioni di maraviroc (antagonista del corecettore CCR5) e inibitori della proteasi quali lopinavir/r (studio VEMAN) o atazanavir/r (studio A4001078).

Infine, sempre nell'intento di vedere se, almeno in regimi di semplificazione, 2 farmaci possono essere equivalenti a 3, è stato effettuato con buoni risultati lo studio pilota ATLAS con atazanavir/r + lamivudina (Epivir®).

Si può scendere a un solo farmaco?

Questi ultimi anni sono stati caratterizzati, da un punto di vista delle strategie terapeutiche, dagli studi di monoterapia con inibitore della proteasi associato a ritonavir, sia su pazienti naive sia in strategia di semplificazione. Questa classe di farmaci, per l'elevata barriera genetica e quindi per le difficoltà che incontra il virus nello sviluppare mutazioni di resistenza, era la candidata ideale per questo tipo di studi.

I risultati sia con lopinavir/r (il più studiato) sia con darunavir/r sono stati incoraggianti, tuttavia è emerso che strategia non possa essere considerata un'opzione valida per tutti: i pazienti con un basso

valore di CD4 (< 100 cellule/uL) al momento della diagnosi o nel corso della malattia, hanno maggior rischio di fallimento, così come possono rischiare lo sviluppo di un'encefalopatia da HIV (studio MOST e MONOI). Inoltre, il monitoraggio virologico in questi pazienti dovrà essere effettuato in modo più ravvicinato per poter, eventualmente, reintrodurre gli inibitori della trascrittasi inversa ed evitare il fallimento virologico con conseguente sviluppo di mutazioni genotipiche.

La tendenza, comunque, è quella di utilizzare questa strategia in un contesto di semplificazione per tossicità manifesta.

Conclusioni

Nei pazienti con viremia plasmatica soppressa e con le opportune precauzioni descritte sopra, è possibile provare a passare ad un numero minore di farmaci, ma tale strategia dovrebbe essere effettuata preferibilmente all'interno di studi controllati. Infatti, al momento non

abbiamo certezza che abbandonare la via vecchia corrisponda ad un vantaggio certo né in termini di mantenimento della soppressione virologica e di protezione dallo sviluppo di mutazioni genotipiche di resistenza, né di prevenzione di tossicità a lungo termine.

Autore: Cristina Mussini, Reparto Malattie Infettive e Tropicali, Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico - Modena
Supervisione: Nadir

Bibliografia

- Studio PROGRESS, presentato alla 18-esima Conferenza Mondiale AIDS, Vienna, 18-23 luglio 2010, (Reynes J MOAB0010).
- Studio ACTG 5142, pubblicato su The New England Journal of Medicine, 15 maggio 2008, (Riddler S A et al, Vol. 358. N.20).
- Studio MOST, pubblicato su AIDS, 24 settembre 2010, noto anche come "Studio Svizzero", (Gutmann C et al, 24 (15):2347-54).
- Studio MONOI, pubblicato su AIDS, 24 settembre 2010, noto anche come "Studio ANRS 136", (Katlama C et al, 24(15):2365-74).
- Studio SPARTAN, presentato alla 18-esima Conferenza Mondiale AIDS, Vienna, 18-23 luglio 2010, (Kozal MJ THLBB204).
- Studio NEAT – Protocol 001/ANRS 143, ora in corso.
- Studio VEMAN, presentato alla 10-mo Congresso Internazionale sulla terapia antiretrovirale nell'infezione da HIV, Glasgow 7-11 novembre 2010, (Nozza S, abs P05).
- Studio A4001078, presentato alla 18-esima Conferenza Mondiale AIDS, Vienna, 18-23 luglio 2010, (A Mills THLBB203).
- Studio ATLAS, presentato alla 18-esima Conferenza Mondiale AIDS, Vienna, 18-23 luglio 2010, (De Luca A, THLBB207).



nadir

www.nadironlus.org

Fondazione Nadir Onlus
Via Panama n. 88 - 00198 Roma
C.F. e P.IVA: 08338241006
fondazione@nadironlus.org

Ringraziamo Abbott per il supporto a questa iniziativa.