

La tollerabilità dei regimi non contenenti nucleosidici in terapia antiretrovirale

Background

L'introduzione nella pratica clinica di darunavir, etravirina, maraviroc e raltegravir ha consentito di espandere le classi di farmaci antiretrovirali a nostra disposizione, con indubbi vantaggi per il terapeuta e per la persona con infezione da HIV.

Allo stesso tempo i nuovi farmaci introducono nuovi paradigmi terapeutici, i quali seppur ancora in fase iniziale, consentono una variazione dal classico schema NRTI+NNRTI o NRTI+PI su cui sono fondate le terapie antiretrovirali di scelta.

Per quanto riguarda l'efficacia di regimi che non prevedono l'impiego di analoghi nucleosidici, nell'ultimo periodo sono stati pubblicati diversi studi, alcuni randomizzati ed altri di osservazione clinica nei pazienti *naïve*¹⁻³ e nei pazienti *experienced*.^{4,5}

Tollerabilità dei regimi non comprendenti analoghi nucleosidici

- *Examination of noninferiority, safety, and tolerability of lopinavir/ritonavir and raltegravir compared with lopinavir/ritonavir and tenofovir/emtricitabine in antiretroviral-naïve subjects: the progress study, 48-week results.*¹

Contemporaneamente emergono anche i primi dati sulla sicurezza a breve, medio e lungo termine dei regimi non contenenti analoghi nucleosidici. Uno studio molto citato è lo studio PROGRESS (lopinavir/ritonavir + tenofovir/emtricitabina vs lopinavir/ritonavir + raltegravir) nei pazienti *naïve*.¹ Dopo 96 settimane di studio gli eventi avversi e le alterazioni di laboratorio erano generalmente simili nei due gruppi di pazienti, tranne che per l'incremento del valore di creatininfosfochinasi (CPK) nel braccio lopinavir/ritonavir + raltegravir (19,8% vs 8,7%).

Un altro dato che ha generato sicuramente interesse è l'incremento dei valori di trigliceridi e colesterolo nel braccio senza analoghi nucleosidici, anche se la differenza tra i due bracci è sicuramente meno marcata rispetto alle CPK.

- *Bone mineral density (BMD) analysis in antiretroviral (ART)-naïve subjects taking lopinavir/ritonavir (LPV/r) combined with raltegravir (RAL) or tenofovir/emtricitabine (TDF/FTC) for 96 weeks in the PROGRESS study.*⁶

Lo studio PROGRESS comprendeva, inoltre, un'analisi sulla Densità Minerale Ossea. Dopo 96 settimane di terapia la Densità Minerale Ossea diminuiva in modo più marcato nel braccio lopinavir/ritonavir + tenofovir/emtricitabina rispetto al braccio contenente raltegravir.⁶

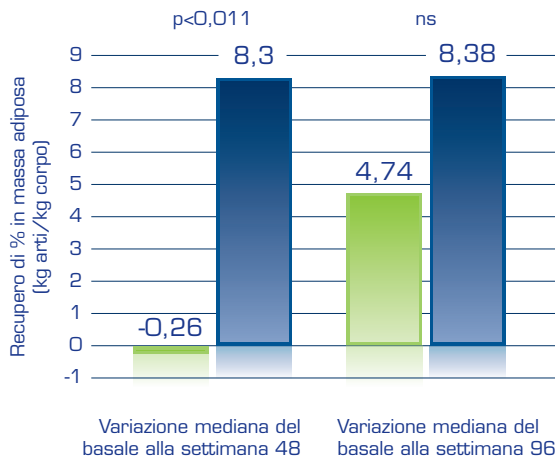
- *Dual therapy based on a ritonavir-boosted protease inhibitor as a novel salvage strategy for HIV-1-infected patients on a failing antiretroviral regimen.*⁴

Questo studio, recentemente pubblicato, era diretto a verificare l'efficacia e la sicurezza di un regime di duplice terapia basata sull'impiego di inibitore della proteasi potenziato in associazione ad un secondo farmaco. I pazienti arruolati erano tutti con precedenti esperienze terapeutiche. Lo studio comprendeva principalmente pazienti in terapia con darunavir/ritonavir più un secondo farmaco (raltegravir, etravirina, maraviroc e tenofovir).⁴ Nonostante la limitatezza del campione - 60 pazienti - e che di questi, 21 assumessero tenofovir, lo studio offre alcuni spunti interessanti per valutare la sicurezza e tollerabilità in pazienti con una lunga storia di infezione da HIV. Interessante notare come non vi siano state interruzioni per tossicità epatica, nonostante la coorte comprendesse 48 pazienti con infezione da HCV ed un paziente con HBsAg positivo. Anche per quanto riguarda i parametri di laboratorio non vi sono stati particolari allerte se non l'incremento medio dei valori di trigliceridi.

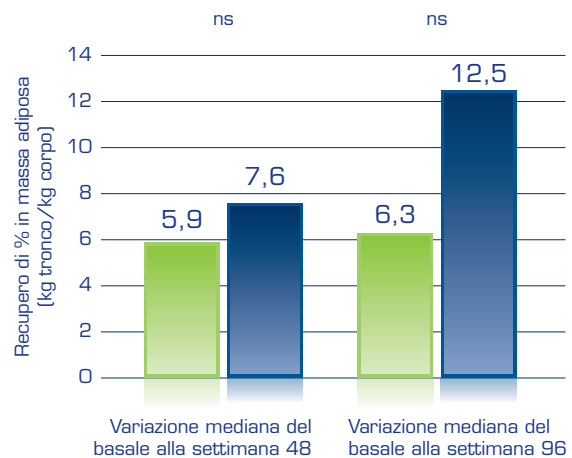
- *For CISAI NRTI-sparing regimen in clinical practice: the SCOLTA cohort.*⁷

Un ultimo dato in fase di completamento, in parte presentato allo IAS Conference di Roma,⁷ analizza i pazienti della coorte SCOLTA del gruppo di lavoro italiano CISAI. Dall'analisi dei regimi NUCS sparing, prescritti dal 2006 al 2011, primi anni d'introduzione delle nuove generazioni di farmaci, si evidenzia come la durabilità dei regimi non contenenti un analogo nucleosidico sia sovrapponibile ad una terapia comprendente i nucleosidici. Il secondo aspetto interessante

Tessuto adiposo degli arti⁸



Tessuto adiposo del tronco⁸



■ Triplice terapia (darunavir/r + 2NRTIs)

■ Monoterapia darunavir/r

è che si conferma il dato di incremento di trigliceridi e colesterolo già evidenziato nei precedenti studi.

■ *Body fat distribution in patients treated with darunavir/r monotherapy versus darunavir/r plus NRTIs: the MONOI-ANRS136 study.*⁸

Benché non siano stati evidenziati cambiamenti significativi tra monoterapia e triplice terapia con DRV/r a 96 settimane di trattamento, questo studio ha dimostrato come i pazienti in monoterapia abbiano recuperato più rapidamente il tessuto adiposo agli arti rispetto ai pazienti in triplice.

Bibliografia

1. Reynes J, Lawal A, Pulido F, et al. Examination of noninferiority, safety, and tolerability of lopinavir/ritonavir and raltegravir compared with lopinavir/ritonavir and tenofovir/emtricitabine in antiretroviral-naïve subjects: the progress study, 48-week results. *HIV Clin Trials*. 2011; 12: 255-67.
2. Andrade R, Villarreal-Williams E, Mall M, et al. Pilot Study: Lopinavir/ritonavir Plus Lamivudine as Dual Agents in Antiretroviral Naïve, HIV Infected Subjects (The LOREDA Study). *6th IAS Conference on HIV Pathogenesis treatment and prevention, 17-20 July 2011, Rome Italy*.
3. Nozza S, Galli L, Antinori A, et al for VEMAN Study Group. Maraviroc 150 mg QD plus lopinavir/ritonavir, a NRTIs-sparing regimen for naïve patients: preliminary 48-weeks results. *6th IAS Conference on HIV Pathogenesis treatment and prevention, 17-20 July Rome, Italy*.
4. Burgos J, Crespo M, Falcó V, et al. Dual therapy based on a ritonavir-boosted protease inhibitor as a novel salvage strategy for HIV-1-infected patients on a failing antiretroviral regimen. *J Antimicrob Chemother*. 2012 Mar 5.

Conclusioni

È verosimile come nel corso del 2012 verranno presentati dati più completi sull'impiego dei regimi non convenzionali. Infatti sono svariate le combinazioni terapeutiche in fase di sperimentazione, soprattutto in considerazione della massa di dati di tossicità dei nucleosidici che stanno emergendo dalle diversi coorti.

Al fine di validare questi regimi oltre ad un'attenta analisi di efficacia, sarà necessaria un'attenta analisi della sicurezza e della tollerabilità di questi regimi.

5. Imaz A, Libre JM, Mora M, et al. Efficacy and safety of nucleoside reverse transcriptase inhibitor-sparing salvage therapy for multidrug-resistant HIV-1 infection based on new-class and new-generation antiretrovirals. *J Antimicrob Chemother*. 2011; 66: 358-62.
6. Gaqish R, Trinh R, Tian M, et al. Bone mineral density (BMD) analysis in antiretroviral (ART)-naïve subjects taking lopinavir/ritonavir (LPV/r) combined with raltegravir (RAL) or tenofovir/emtricitabine (TDF/FTC) for 96 weeks in the PROGRESS study. *6th IAS Conference on HIV Pathogenesis treatment and prevention, 17-20 July Rome, Italy*.
7. Di Biagio A, Maggi P, Pellicanò G, et al. For CISA NRTI-sparing regimen in clinical practice: the SCOLTA cohort. *6th IAS Conference on HIV Pathogenesis treatment and prevention, 17-20 July Rome, Italy*.
8. Valantin MA, et al. Body fat distribution in HIV-infected patients treated for 96 weeks with darunavir/ritonavir monotherapy versus darunavir/ritonavir plus nucleoside reverse transcriptase inhibitors: the MONOI-ANRS136 Substudy. *HIV Med*. 2012 Mar 14.