

HAART e tossicità muscolare

L'interessamento del muscolo scheletrico può avvenire in tutti gli stadi dell'infezione da HIV e può essere classificato come segue: miopatia HIV-associata, complicanze muscolari della terapia antiretrovirale, infezioni opportunistiche, infiltrazione del muscolo da neoplasie e rabdomiolisi.

In letteratura la terminologia usata per descrivere la tossicità muscolare da farmaci non è standardizzata. Perciò nel 2002 il *Clinical Advisory* per l'uso delle stantine dell'ACC/AHA/NHLBI ha prodotto un documento per aiutare a standardizzare le definizioni di danno muscolare.¹ La tossicità muscolare più studiata, soprattutto in era pre-HAART è stata quella da zidovudina che provoca una miopatia reversibile dovuta a tossicità mitocondriale simile alla polimiosite HIV-relata. Istologicamente si caratterizza per la presenza delle "fibre da AZT" termine coniato da *Dalakas et al.* per definire delle fibre rosse irregolari e con marcate alterazioni miofibrillari, includenti perdita dei miofilamenti e formazione di corpi citoplasmatici.² La prevalenza del danno muscolare non è stata stabilita nell'era HAART anche se è stata evidenziata una drastica riduzione del ricorso alle biopsie muscolari nei pazienti con infezione da HIV.³

Raltegravir è il primo inibitore dell'integrasi disponibile nella pratica clinica per il trattamento dell'infezione da HIV sia nei pazienti *naïve* che *experienced*. I *trials* clinici randomizzati (RCT) hanno evidenziato un'ottima tollerabilità anche se aumenti di CPK di grado III e IV sono stati riportati più frequentemente rispetto al braccio di controllo e casi di rabdomiolisi sono stati riportati in letteratura. Pochi dati sono disponibili in letteratura riguardo la tossicità muscolare di raltegravir nella pratica clinica.

■ Abbiamo quindi voluto valutare la tossicità muscolare, classificata secondo i criteri dell'AHA nella coorte raltegravir del progetto SCOLTA rispetto a una coorte di controllo di pazienti in terapia basata su darunavir. Sono stati valutati 391 pazienti, di questi 293 ricevevano raltegravir e 98 darunavir. Tredici pazienti (5,4%) riceventi raltegravir hanno presentato dolore muscolare e 12 (5,0%) debolezza muscolare rispetto a 1 (1,1%) e nessuno nella coorte darunavir

($p=0,20$ e $0,04$, rispettivamente). Nessuna differenza statistica è stata evidenziata comparando gli aumenti di CPK (8,9% per raltegravir e 11,2% per darunavir) durante il *follow-up*. Non è stato riportato nessun caso di rabdomiolisi. Dai dati descritti è possibile concludere che gli aumenti di CPK sono un evento frequente ($>10\%$) nei pazienti riceventi terapia antiretrovirale senza differenza tra i regimi. I pazienti riceventi raltegravir hanno mostrato maggiore frequenza di sintomi, soprattutto debolezza muscolare. I nostri dati, quindi suggeriscono un'attenta valutazione dei sintomi muscolari e ulteriori accertamenti nel caso di una loro persistenza.⁴

■ Nei pazienti riceventi raltegravir arruolati negli RCT sono stati riportati sintomi a carico del sistema nervoso centrale (SNC), rappresentati più frequentemente da cefalea, casi di peggioramento di quadri depressivi e insorgenza d'insonnia. Abbiamo quindi voluto indagare se esistesse una relazione tra la comparsa di eventi muscolari e sintomi a carico del SNC nei pazienti arruolati nella coorte raltegravir del progetto SCOLTA composta da 293 pazienti. Dopo un *follow-up* mediano di 14 mesi, 55 pazienti (18,8%) avevano presentato eventi muscolari (includenti aumento di CPK e/o sintomi muscolari) e 36 (12,2%) avevano riportato sintomi a carico del SNC. I pazienti con sintomi SNC (10/17, 57,8%) avevano più frequentemente ($p<0,0001$) anche sintomi muscolari rispetto a quelli senza sintomi SNC (26/276, 9,4%). I pazienti con sintomi SNC (13/36; 36,1%) avevano anche più frequentemente eventi muscolari (includenti anche gli aumenti di CPK) rispetto a quelli senza (42/257; 14,3%). Dall'analisi dei nostri risultati è quindi possibile concludere che la comparsa di sintomi a carico del SNC e degli eventi muscolari sembrano essere strettamente correlati e sembrano suggerire una maggiore esposizione al farmaco.⁵

■ Abbiamo successivamente voluto valutare, dopo un *follow-up* più lungo la tollerabilità muscolare e neurologica del raltegravir. Sono stati inclusi 436 pazienti HIV-infetti con un *follow-up* medio di 20,8 mesi. Al momento dell'analisi 364 pazienti (83,5%) erano ancora in trattamento con raltegravir.

La cause più frequenti di interruzione erano dovute a scarsa aderenza/scelta del paziente e a eventi avversi (3,2%). Ventiquattro pazienti (5,5%) hanno riferito la comparsa di sintomi a carico del muscolo, 14 dolore e 17 debolezza muscolare, 7 tutti e due i sintomi contemporaneamente. Quarantasette pazienti (10,8%) hanno presentato sintomi a carico del SNC, più frequentemente cefalea (17 pazienti) e depressione (15). Tra le sospensioni per eventi avversi 4 pazienti (28,6%) hanno sospeso raltegravir per aumento delle CPK, 3 (21,4%) per sintomi muscolari (mialgia e/o debolezza muscolare) senza aumento delle CPK e 4 (28,6%) per sintomi a carico del SNC. Le cause più frequenti di sospensione sono state, quindi, i sintomi muscolari e gli incrementi di CPK.⁶

La tossicità muscolare, soprattutto in pazienti ricevuti raltegravir, rappresenta un aspetto emergente nello studio delle comorbidità del paziente con infezione da HIV che necessita ulteriori approfondimenti in termini di conoscenza dei meccanismi patogenetici e dell'impatto a lungo termine.

Bibliografia

1. **Pasternak RC, et al.** ACC/AHA/NHLBI Clinical Advisory on the Use and Safety of Statins. *Circulation*. 2002 Aug 20; 106 (8): 1024-8.
2. **Dalakas MC, et al.** Mitochondrial myopathy caused by long-term zidovudine therapy. *N Engl J Med* 1990; 322: 1098-1105.
3. **Maschke M, et al.** Incidence and prevalence of neurological disorders associated with HIV since the introduction of highly active antiretroviral therapy (HAART). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 69: 376-380.
4. **Madeddu G et al.** Muscle symptoms and creatine phosphokinase elevations in patients receiving raltegravir in clinical practice: results from a multicenter study. *J Int AIDS Soc*. 2010; 13 (Suppl. 4): P111.
5. **Madeddu G et al.** Is there a relation between myalgia and central nervous system symptoms in patients receiving raltegravir? Results from the SCOLTA project. *Infection* 2011; 39, Supplement 1, S29-30.
6. **Madeddu G et al.** Tollerabilità muscolare e neurologica di raltegravir nella pratica clinica: risultati dello studio SCOLTA. *Abstract book X congresso nazionale SIMIT*, pag 86.