

Revisione critica dell'uso dei diversi PI negli studi di monoterapia

Introduzione

La monoterapia con Inibitori della Proteasi potenziati/boosted con Ritonavir (PI/r) è stata studiata in *trial* clinici di semplificazione. Studi pubblicati sono disponibili per Atazanavir (ATV/r), Lopinavir (LPV/r) e Darunavir (DRV/r).

1. ATV/r in monoterapia (Wilkin J et al, *J Infect Dis*. 2009; 199 (6): 866-871).

Studio pilota non randomizzato su 34 pazienti e attualmente unico studio disponibile su ATV/r in semplificazione da regime con PI/r più 2NRTI. A 48 settimane sono stati osservati 4 fallimenti virologici a >200 c/ml (12%), altri 9 pazienti hanno presentato nel corso dello studio rialzi viremici > 50 c/ml. Il 62% di pazienti ha mantenuto viremia controllata durante lo studio. Nessun paziente ha comunque sviluppato resistenza ad ATV/r.

2. LPV/r in monoterapia (Arribas JR et al, *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009; 51 (2): 147-52; Gutmann C et al; *AIDS* 2010, 24: 2347-2354).

Il più importante studio randomizzato di semplificazione da regime con PI/r più 2 NRTI a monoterapia con LPV/r, due volte al giorno (BID). A 96 settimane la proporzione di pazienti con viremia soppressa a <50 c/ml, mediante analisi di sopravvivenza *on-treatment*, era 94% per la triplice e 86% per la monoterapia, mentre all'analisi *intention-to-treat* (ITT), con reintroduzione del *backbone* nucleosidico nei pazienti in monoterapia nel caso di rialzo viremia, rispettivamente 78% e 87%, senza differenze significative e comparsa di resistenza in grado di ridurre la sensibilità a LPV/r in nessuno dei due bracci.

Uno studio randomizzato successivo, con *end-point* neurologico, effettuato comunque su un limitato numero di pazienti, ha messo in evidenza maggior numero di fallimenti terapia a 24 settimane tra i pazienti in monoterapia con LPV/r. Tutti i pazienti in fallimento avevano carica virale rilevabile nel liquor e in generale il fallimento era associato a Nadir CD4 <200/mm³.

3. DRV/r in monoterapia, studio MONET (Arribas JR et al, *HIV Med*. 2012; 10.1111/j. 1468-1293).

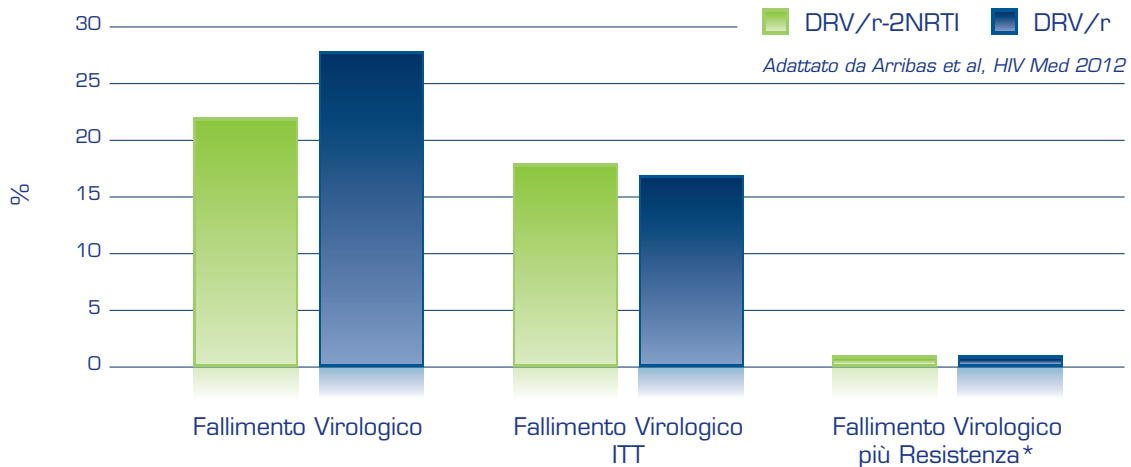
Il più importante studio randomizzato di semplificazione a DRV/r in monoterapia e formulazione "once-day" (OD) pubblicato. Lo studio includeva pazienti in soppressione virologica con qualsiasi regime (anche *NNRTI-based*) da almeno sei mesi. A 144 settimane anche se i pazienti in monoterapia mostravano una percentuale maggiore di fallimento virologico (28% vs 22%, figura 1), considerando in reinserimento del *backbone* nucleosidico (analisi ITT), i due bracci avevano percentuali di fallimento simili (12% vs 13%). Inoltre, considerando come fallimento lo sviluppo di resistenza in aggiunta al rialzo viremia, si poteva osservare come HIV si mantenesse sensibile al farmaco praticamente in tutti i pazienti di entrambi i bracci mostrando in pratica assenza di rischio di fallimento reale.

Lo studio dimostrava inoltre come la differenza nella probabilità di fallimento virologico tra triplice e monoterapia fosse sostanzialmente legata alla presenza di co-infezione con HCV.

4. DRV/r in monoterapia studio MONOI (Valantin MA et al, *J Antimicrob Chemother* 2012; 67: 691-695; Valantin MA et al, *HIV Med*. 2012; 10.1111/j.1468-1293).

Il secondo importante studio di semplificazione a DRV/r in monoterapia, con la differenza che i pazienti arruolati in soppressione virologica passavano a DRV/r più 2 NRTI per 8 settimane per poter essere successivamente randomizzati in due bracci: continuare triplice terapia e passare a monoterapia con DRV/r. L'altra differenza rispetto allo studio MONET era che per le prime 48 settimane DRV/r veniva somministrato BID e successivamente, se viremia controllata, si passava a formulazione OD in entrambi i bracci. Lo studio forniva a 48 settimane risultati simili allo studio MONET: 12% di fallimento virologico nel braccio monoterapia vs 14% nel braccio triplice nell'analisi ITT (in entrambi i bracci senza la comparsa di mutazioni), considerando cioè la possibilità di reinserire il *backbone* nucleosidico nel caso di rialzo viremia di HIV.

Studio MONET Fallimento terapia a 144 settimane



* Un paziente in DRV/r + 2NRTI mostrava già al basale la mutazione al PI e al NRTI (violazione di protocollo).
Un paziente in DRV/r ha mostrato la mutazione L33F, ma non era disponibile il test genotipico al basale.
Entrambi i pazienti hanno continuato il trattamento recuperando la virosoppressione <50 copie/ml.

Dati dallo stesso *trial* dimostravano come, in presenza di stabilità dell'assetto lipidico nei due bracci, il passaggio a DRV/r comportava un aumento del tessuto

adiposo sia centrale che periferico con la differenza che nel braccio in triplice terapia il recupero di tessuto adiposo periferico era significativamente più lento.

Conclusioni

Per la semplificazione a monoterapia con PI/r è necessario che il farmaco garantisca adeguata potenza anti-retrovirale e assenza di sviluppo di resistenza in caso di fallimento. Atazanavir/r sembra essere il meno adatto per questa strategia tra i tre PI/r studiati anche se per un giudizio definitivo bisogna attendere i risultati di studi in corso. Lopinavir/r e Darunavir/r sembrano essere le scelte migliori in quanto i *trial* clinici dimostrano per entrambi efficacia paragonabile tra triplice e monoterapia, tenendo conto della possibilità di reinserire in quest'ultima opzione gli analoghi nucleosidici mantenendo così la massima efficacia virologica.

Rimane da verificare l'efficacia nei reservoir di HIV, in particolare nel sistema nervoso centrale, che si è ipotizzato non essere adeguata per Lopinavir/r e non è ancora stata adeguatamente studiata per Darunavir/r.

Darunavir/r, rispetto a Lopinavir/r, ha il vantaggio di una ridotta dose di Ritonavir, con possibile miglior assetto metabolico in corso di trattamento e di poter essere utilizzato in unica dose giornaliera.