

## Fattori predittivi del fallimento della monoterapia con inibitori delle proteasi (PI/r) come terapia di semplificazione nei pazienti con meno di 50 copie/ml di HIV RNA

■ Nello studio **OK/OK04**,<sup>1</sup> i fattori indipendentemente associati con la perdita della soppressione virologica, mediante analisi multivariate in pazienti trattati con monoterapia con lopinavir/ritonavir, sono stati  $\geq 2$  visite in cui sono state riferite dai pazienti stessi mancate assunzioni di dosi nella settimana precedente la visita, un più basso valore di emoglobina basale ed un nadir della conta delle cellule T CD4+ < 100 cellule/ $\mu$ l.

### Commento

Si può ipotizzare che un basso nadir della conta dei CD4+ possa implicare un danno irreversibile della risposta immunitaria nei confronti di HIV (che impedirebbe una soppressione completa e duratura della replicazione virale con qualsiasi cART) e, forse, una carica virale di HIV più elevata nei *reservoir* cellulari. Inoltre, basse conte dei CD4+ prima del trattamento sono state associate a livelli relativamente più elevati di replicazione residua dopo soppressione al di sotto di 50 copie di HIV-RNA/ml.

Si può supporre che bassi livelli di emoglobina nei pazienti trattati con cART potrebbero corrispondere a livelli persistentemente più elevati di attivazione immunitaria (che potrebbero determinare con maggiore probabilità la perdita della soppressione virologica durante la monoterapia con PI/r) o rispecchiare una maggiore soppressione del midollo osseo da HIV (probabile conseguenza dell'inizio di una terapia cART nello stadio avanzato della malattia da HIV). Comunque, le suddette supposizioni hanno solo carattere speculativo.

Non sorprende che più bassi livelli di aderenza al trattamento siano associati con un più elevato rischio di perdita della soppressione virologica.

Comunque, per i pazienti in trattamento con una monoterapia, a causa del mancato "effetto protettivo" dell'NRTI *backbone*, è probabilmente essenziale un livello massimale di aderenza.

■ Nello studio **MOST**<sup>2</sup> i fattori predittivi dell'insuccesso della monoterapia con lopinavir/ritonavir, erano rappresentati dalla mediana del nadir della conta delle cellule CD4+ [nei pazienti in fallimento 56 cellule/ $\mu$ l (IQR 19-126) vs 194 cellule/ $\mu$ l (IQR 99-257) nei pazienti non in fallimento ( $p=0,026$ ); Mann-Whitney-U], così come la mediana della conta delle cellule CD4+ al basale [335 cellule/ $\mu$ l (IQR 301-373) nei pazienti in fallimento vs 554 cellule/ $\mu$ l (IQR 413-720),  $p=0,019$ ; Mann-Whitney-U]. L'analisi di Kaplan-Meier ha dimostrato che tutti i fallimenti si sono verificati entro le prime 24 settimane dallo switch alla monoterapia. L'analisi di regressione di Cox ha rivelato una differenza significativa tra il numero di fallimenti nei pazienti con un basso (<200/ $\mu$ l) e alto nadir dei CD4+ ( $p<0,01$ ). Nei pazienti con un nadir della conta delle cellule CD4+ superiore a 200 cellule/ $\mu$ l non si sono verificati fallimenti della monoterapia.

### Commento

Un basso nadir della conta delle cellule CD4+ può implicare un danno irreversibile del sistema immunitario. Per mantenere la soppressione virale potrebbe essere necessaria una terapia con tre differenti farmaci, particolarmente nei pazienti che hanno iniziato il trattamento nella fase avanzata della malattia.

Oltretutto, in questo studio, la percentuale di pazienti con HIV-RNA rilevabile a livello del liquido cerebrospinale (CSF) è stata significativamente più elevata in corso di monoterapia che in corso di regime continuativo con cART (32 vs 0%,  $p=0,01$ ). Si è quindi ipotizzato che un elevato HIV-RNA nel CSF possa essere un precursore di fallimento a livello ematico.

Il nadir o le conte delle cellule CD4+ al basale non sono stati identificati come fattori predittivi di un *breakthrough* virologico nei pazienti trattati con monoterapia con darunavir/ritonavir.

■ Nello studio **MONOI**<sup>3</sup> i fattori predittivi del fallimento della monoterapia con darunavir/ritonavir sono stati studiati accuratamente e sono risultati parzialmente differenti alla 48<sup>a</sup> e alla 96<sup>a</sup> settimana. Alla 48<sup>a</sup> settimana, avere una carica virale (VL) > 50 copie/ml al giorno 0 e persino una viremia > 1 copia/ml al basale, si sono rivelati predittivi di *rebound* virologico ( $p=0,042$  e  $p=0,025$ , rispettivamente). Alla 96<sup>a</sup> settimana, un tempo più breve di esposizione alla precedente terapia antiretrovirale (ART) (Odds Ratio [OR]=2,93 per decrementi di 5 anni;  $p=0,006$ ), un HIV-1 DNA più elevato al giorno 0 (OR=2,66 per incrementi di 1 log<sub>10</sub> copie/106 cellule;  $p=0,04$ ) e un'aderenza < 100% (OR=3,84 vs 100%;  $p=0,02$ ) sono stati associati a un incremento del rischio di *rebound*.

## Commento

Secondo i risultati dello studio MONOI, i migliori candidati alla monoterapia con DRV/r sono i pazienti con un'eccellente aderenza al trattamento che hanno avuto costantemente livelli plasmatici di HIV-1 RNA < 50 copie/ml e, in particolare, quelli in grado di ottenere livelli di viremia inferiori a 1 copia di HIV-1 RNA/ml e quelli con una più bassa carica di DNA nei *reservoir* cellulari. Una maggiore durata della cART può portare a livelli di viremia residua più bassi (HIV-1 RNA rilevabile a livello plasmatico attraverso il test *single-copy*) e livelli inferiori di HIV-1 DNA provirale. Il rischio di fallimento virologico della monoterapia con DRV/r sembra inoltre essere tanto più basso quanto più a lungo i pazienti sono rimasti con viremia soppressa (con i regimi precedenti), prima di passare alla monoterapia. Una più duratura soppressione viro-

logica con regimi terapeutici con tre farmaci può condurre sia ad una più bassa carica virale nei reservoir dell'HIV, che ad un maggior controllo della viremia residua.

Queste evidenze sono particolarmente interessanti poiché suggeriscono che i migliori candidati alla monoterapia con darunavir/ritonavir possano essere i pazienti in cui la cART standard o le condizioni precedenti la cART (la carica di HIV-1 DNA può rispecchiare l'esposizione cumulativa a HIV, prima dell'inizio della cART) siano stati in grado di ridurre la carica virale dell'HIV nei *reservoir* e di sopprimere la viremia residua. Infatti, un basso livello di HIV-1 DNA, rispecchiando la riserva di HIV-1, potrebbe essere correlato al più forte controllo della viremia residua.

Nonostante i risultati ottenuti da questo studio possano sicuramente essere di aiuto nella selezione dei pazienti candidati alla monoterapia, devono essere però menzionati diversi svantaggi attinenti alla loro applicazione nella pratica clinica. In questo studio il numero di fallimenti virologici è stato molto basso e molti pazienti con una viremia residua, o con una carica di DNA provirale relativamente elevata, hanno risposto in maniera ottimale alla monoterapia. I metodi di misurazione della carica di DNA provirale e della viremia da HIV residua non sono standardizzati. Oltre tutto, questi risultati sono stati validati solo con test usati nello studio MONOI: non è chiaro se essi possano essere analoghi anche quando il DNA provirale e la viremia residua siano misurati con test diversi. Infine, non sono stati individuati e validati *cut-off* della carica virale o della viremia residua per la perdita della risposta virologica.

## Bibliografia

1. Pulido F, Perez-Valero I, Delgado R, Arranz A, Pasquau J, Portilla J, et al. Risk factors for loss of virological suppression in patients receiving lopinavir/ritonavir monotherapy for maintenance of HIV suppression. *Antivir Ther* 2009; 14: 195-201.

2. Gutmann C, Cusini A, Gunthard HF, Fux C, Hirschel B, Decosterd LA, et al. Randomized controlled study demonstrating failure of LPV/r monotherapy in HIV: the role of compartment and CD4-nadir. *AIDS* 2010; 24: 2347-2354.

3. Lambert-Niclot S, Flandre P, Valantin MA, Peytavin G, Duvivier C, Haim-Boukobza S, et al. Factors associated with virological failure in HIV-1-infected patients receiving darunavir/ritonavir monotherapy. *J Infect Dis* 2011; 204: 1211-1216.