

Regimi di monoterapia: quali vantaggi?

Nelle strategie antiretrovirali a lungo termine, è importante distinguere tra diverse fasi di trattamento (induzione/mantenimento/semplicazione) in cui la gestione del paziente comporta considerazioni e obiettivi diversificati.

Nelle fasi di induzione/mantenimento gli obiettivi del trattamento sono la riduzione della carica virale in tempi brevi e il recupero della funzionalità del sistema immune; nel lungo termine, invece, può essere necessario operare una strategia di semplificazione della terapia:

- per minimizzare effetti collaterali dei farmaci già presenti o che si possono sviluppare nel medio o lungo termine
- in presenza di comorbidità che richiedono trattamenti incompatibili con i farmaci in uso
- per migliorare la qualità di vita dei pazienti e l'aderenza alla terapia attraverso schemi terapeutici più semplici
- per intervenire sull'interazione tra farmaci
- per pianificare una gravidanza.

Di conseguenza, in una strategia *long life*, a fronte del mantenimento dell'efficacia virologica, assumono sempre maggiore importanza aspetti come la maneggevolezza dello schema farmacologico, il mantenimento di alti livelli di aderenza e il risparmio di tossicità associata a un impiego a lungo termine degli analoghi nucleosidici (NRTI).

In particolare, gli effetti collaterali sulla funzione renale e sul metabolismo osseo di tenofovir, la discussa insidia di aumentare il rischio di complicanze cardiovascolari di abacavir, la tossicità mitocondriale e la lipoa-

trofia legata principalmente all'utilizzo degli NRTI ma anche di alcuni NNRTI tra l'altro comunemente utilizzati, forniscono sempre più consistenza alla logica dei regimi *NUCS-sparing*.

Inoltre, in uno scenario in cui l'invecchiamento del paziente divenuto possibile grazie ai risultati del trattamento antiretrovirale impone al medico di farsi carico di un'attenta valutazione sia delle comorbidità eventualmente già presenti sia di quelle prevedibili e prevenibili, alcune tossicità d'organo associate all'utilizzo dei farmaci antiretrovirali stanno sempre di più diventando oggetto di particolare attenzione.

Infatti, in base alle conoscenze attuali, le patologie organo-specifiche osservate in corso di terapia antiretrovirale, quali quelle a carico di rene, osso, fegato, cuore e vasi, sono in parte imputabili ai farmaci somministrati anche se presentano una sensibile variabilità individuale per quanto attiene sia alla gravità sia al tempo di insorgenza.

Tutto ciò, pertanto, sta portando nella pratica clinica alla necessità di modificare un regime terapeutico stabile con nuove strategie semplici e meglio tollerate che, oltre a portare a una riduzione sostanziale dei costi della terapia antiretrovirale per il servizio sanitario nazionale, permette di mantenere un maggior numero di opzioni di trattamento in caso di fallimento virologico (diversi studi clinici hanno dimostrato che il fallimento di un inibitore della proteasi con ritonavir (IP/r) non è quasi mai accompagnato dallo sviluppo di mutazioni maggiori di resistenza).

Nelle recenti Linee Guida Italiane una possibile indicazione a regimi terapeutici semplificati è la necessità di riduzione/prevenzione della tossicità a medio-lungo termine.

Il risparmio degli analoghi nucleos(t)idici sembra avere concrete prospettive di realizzazione nella pratica clinica.

Vari schemi *NRTI-sparing* a due farmaci sono attualmente oggetto di sperimentazione, mentre dati più consolidati sono disponibili per la monoterapia con IP/r (DRV/r o LPV/r), farmaci potenti, ad alta barriera genetica e con buona diffusibilità nei diversi compartimenti.

Per quanto alcuni punti rimangano in discussione (tra gli altri l'eventuale esclusione di pazienti a basso nadir di CD4, o il grado di "copertura" del SNC offerto da questi schemi), l'invecchiamento progressivo della popolazione in trattamento e l'importanza delle tossicità a carico di rene e osso giustificano la necessità di sperimentare strategie terapeutiche alternative.

In conclusione, le restrizioni economiche, la potenziale tossicità a lungo termine del *backbone* nucleosidico, e la conseguente necessità di impostare scelte terapeutiche diverse da quelle finora utilizzate nella pratica clinica sono fattori che in qualche maniera potranno portare ad un incremento del numero di pazienti seguiti con questa strategia di trattamento.