

Monoterapia: un confronto con Linee Guida

L'attuale standard of care per il trattamento dell'infezione da HIV prevede l'uso di 2 inibitori nucleos(t)idici della trascrittasi inversa (NRTI, preferibilmente in combinazione a dose fissa) + 1 inibitore non nucleosidico della trascrittasi inversa (NNRTI) o 1 inibitore della Proteasi con *booster* di ritonavir (PIr) o 1 inibitore dell'integrasi.

Le terapie antiretrovirali con 1-2 farmaci non erano raccomandate in base ai pessimi risultati ottenuti tra la fine degli anni '80 e la prima metà degli anni '90 con schemi costituiti da soli NRTI, che producevano rapidamente fallimenti virologici con sviluppo ed accumulo di mutazioni genotipiche in grado di conferire resistenza non solo al farmaco in uso ma anche agli altri farmaci della stessa classe.

Recentemente, però, considerata l'elevata potenza e barriera genetica allo sviluppo di resistenze dei nuovi PIr e le tossicità a lungo termine osservate con l'uso di quasi tutti gli NRTI, la possibilità di ridurre il numero dei farmaci è stata rivalutata soprattutto nel caso sia presente una di queste condizioni (Linee Guida Italiane ottobre 2011):

- Documentata tossicità;
- Presenza di effetti collaterali;
- Prevenzione di tossicità a lungo termine (*pre-emptive switch*);
- Terapia in atto che possa aggravare comorbidità presenti;
- Interazioni con altri farmaci;
- Necessità di cura di altre infezioni (TB, HBV, HCV, ecc.);
- Necessità di migliorare l'aderenza alla terapia del paziente;
- Pianificazione di gravidanza;
- Richiesta del paziente;
- Regime in atto non più raccomandato.

Gli studi di monoterapia con PIr finora disponibili in letteratura sono stati effettuati con lopinavir/ritonavir (LPVr), darunavir/ritonavir (DRVr) ed atazanavir/ritonavir (ATVr). Tra questi, solo per LPVr sono disponibili dati in vari *settings* (paziente *naïve*, induzione-mantenimento in paziente inizialmente *naïve* o *switch* per tossicità/semplificazione in paziente *experienced*); dati i risultati non ottimali ottenuti con LPVr nei pazienti *naïve* sia con uso diretto della monoterapia sia in induzione/mantenimento gli studi successivi, sia con DRVr che con ATVr, sono stati condotti nel solo *setting* di *switch* per tossicità/semplificazione. Inoltre, gli studi con ATVr sono tutti piccoli studi pilota a singolo braccio i cui risultati non sono apparsi soddisfacenti.

Gli studi con DRVr hanno mostrato una buona efficacia della monoterapia a patto che vengano esclusi dalla definizione di fallimenti, e quindi considerati successi, quei pazienti che hanno raggiunto nuovamente la soppressione virologica dopo aver reintrodotta i due nucleosidici di *backbone* al primo *rebound* virologico.

Nello studio MONET è stata dimostrata la non inferiorità della monoterapia rispetto allo standard of care all'analisi *intention-to-treat switch = failure* a 48 settimane ma non nel *follow-up* più lungo, mentre risultati migliori sono stati ottenuti con le analisi per *protocol* o *intention-to-treat switch included*. Nel braccio monoterapia sono stati inoltre osservati più frequenti *rebound* virologici a basso livello ma non sviluppo di resistenze; dal punto di vista degli eventi avversi nel braccio monoterapia sono stati osservati livelli più elevati di colesterolo totale e trigliceridi.

Lo studio MONOI, studio indipendente francese, ha prodotto risultati analoghi, con la non inferiorità non raggiunta all'analisi *intention-to-treat* ma solo alla per *protocol* alla settimana 48; anche nel caso del MONOI, i pazienti con *rebound* virologico hanno di nuovo presentato soppressione virologica dopo la reintroduzione dei due NRTI e nessuna nuova mutazione di resistenza.

Una specifica analisi dello studio MONET ha mostrato come i pazienti con coinfezione da HCV abbiano una maggiore probabilità di fallimento virologico rispetto ai pazienti non coinfezati. Tuttavia, non disponendo delle viremie da HCV, non si può essere conclusivi sulla possibile correlazione tra fallimento virologico e carica

virale da HCV o possibile correlazione tra fallimento virologico e scarsa aderenza.

Per le attuali **Linee Guida Italiane** (ottobre 2011) “lo *switch* a monoterapia con LPV/r BID e DRV/r QD possono rappresentare un’opzione accettabile in un contesto di ottimizzazione [BI]. Tale strategia, salvo i casi in cui la tossicità agli NRTI induca alla loro sospensione, deve essere riservata a pazienti selezionati senza storia di fallimento virologico, con viremia non rilevabile (<50 copie/ml) da almeno 6 mesi, buon recupero immunologico e nadir dei CD4+ >100 cellule/ μ l, in trattamento con IP e senza mutazioni di resistenza agli IP determinata prima dell’inizio del trattamento antiretrovirale. Appare opportuno, allo stato attuale, introdurre una discriminante positiva a favore di LPV/r in caso di coinfezione con HIV/HCV. In ogni caso, in questi pazienti è necessario uno stretto monitoraggio virologico al fine di identificare precocemente eventuali fallimenti nonché la messa in atto di strategie periodiche di controllo dell’aderenza del paziente [AI].”

Per le **Linee Guida EACS 2011** la monoterapia con PIR con LPVr BID or DRVr QD può *rappresentare un’opzione* in pazienti con intolleranza agli NRTI o per la semplificazione terapeutica.

Per le **Linee Guida IAS-USA 2010** la monoterapia con PIR *non è raccomandata eccetto in circostanze eccezionali* in cui gli altri farmaci non possono essere presi in considerazione per ragioni di tossicità/tollerabilità.

Per le **Linee Guida DHHS 2011** la monoterapia con PIR come trattamento iniziale o di semplificazione è risultata in qualche modo meno efficace nell’obiettivo di raggiungere la completa soppressione virologica ed evitare lo sviluppo di resistenze. Perciò, questa strategia *non può essere raccomandata* al di fuori di uno studio clinico.

Per le **Linee Guida BHIVA 2012** “la monoterapia con PIR *non dovrebbe essere utilizzata* in gruppi di pazienti non selezionati per mantenere la soppressione virologica quando ci sono alternative accettabili tra gli *standard of care*. La monoterapia con PIR ha *potenziali benefici* (...) ma sono necessari ulteriori dati. Riconosciamo che la monoterapia con PIR *può essere un’opzione accettabile* in alcuni specifici gruppi di pazienti ma ci sono pochi dati per fornire raccomandazioni.”

Per quanto diversificate nelle sfumature, le linee guida attuali quindi concordano nel considerare la monoterapia una strategia interessante con potenziali benefici in specifiche popolazioni di pazienti ma i dati attuali non sono sufficienti per una raccomandazione più ampia.

I criteri stabiliti dalle Linee Guida Italiane possono essere considerati ragionevoli nel guidare la scelta del paziente candidato alla monoterapia.

Ulteriori elementi di scelta potranno essere introdotti quando saranno disponibili i risultati della multicentrica europea PROTEA, lo studio valuterà in maniera approfondita l’impatto a livello del sistema nervoso centrale della monoterapia con DRV 800/100 qd (clin. trial.gov NCT01448707).