

Il trattamento del paziente *naïve*: Linee Guida e pratica clinica

Quando iniziare?

Le Linee Guida Italiane hanno spostato in modo unanime l'inizio della terapia antiretrovirale in presenza di una conta di linfociti T CD4+ <500 cellule/uL. Questo inizio più precoce è stato motivato dai dati della letteratura che mostravano una minore mortalità nei pazienti che iniziavano la terapia al di sotto di tale soglia, mentre tale beneficio non era presente al di sopra di tale valore.¹

Tale inizio più precoce comporterà, inoltre, un numero più elevato di pazienti trattati e quindi una diminuzione del cosiddetto *viral load* di comunità. Proprio in tale ottica e in considerazione dei dati dello studio HPTN 052 che ha evidenziato un ruolo protettivo della terapia antiretrovirale e di una carica virale soppressa, è stato consigliato di considerare l'inizio della terapia anche ai soggetti con partner HIV negative.²

Come iniziare?

Per quanto riguarda i regimi, le Linee Guida Italiane si sono basate sugli studi pubblicati, in particolare sullo studio ACTG 5202. Si tratta di uno studio randomizzato, di grandi dimensioni (1800 pazienti) in doppio cieco, placebo-controllato, per studiare l'associazione di abacavir/lamivudine e tenofovir/emtricitabina sia con efavirenz sia con atazanavir/ritonavir.

I dati preliminari hanno evidenziato, nei pazienti con una carica virale basale >100.000 copie/mL un maggior rischio di fallimento nei pazienti trattati con abacavir/lamivudine, indipendentemente dal terzo farmaco, pertanto lo studio è stato interrotto.³

Le Linee Guida di tutto il mondo hanno pertanto suggerito come *backbone* nucleosidico tenofovir/emtricitabina, limitando l'uso di abacavir/lamivudine ai pazienti con viremia basale <100.000 copie/mL.

I risultati finali dei pazienti con una carica virale basale <100.000 copie/mL⁴ hanno, invece, mostrato una simile efficacia dei 4 regimi che pertanto sono stati posti come prima scelta nelle Linee Guida anche Italiane.⁵

La mancanza di dati provenienti da confronti diretti tra darunavir/ritonavir e atazanavir/ritonavir o efavirenz ha indotto il *panel* di estensori delle Linee Guida Italiane ad assegnare un BI a tale farmaco, mentre è in AI in tutte le Linee Guida Internazionali. Stessa sorte è toccata a raltegravir, che è stato confrontato in uno studio randomizzato a efavirenz, ma non ha dati di confronto con un inibitore della proteasi.

Quali fattori influenzano la pratica clinica?

Un recente lavoro⁶ condotto su più di 3.000 sequenze dello studio ARCA provenienti da pazienti *naïve* evidenzia come vi sia nel nostro paese un progressivo decremento della trasmissione della resistenza genotipica ai farmaci antiretrovirali. Tuttavia, la prevalenza rimane del 12%, pertanto, benchè molte Linee Guida pongano in prima linea efavirenz, nei pazienti in stadio avanzato di malattia o nei centri in cui non sia facile l'accesso ai test di resistenza genotipica, l'inizio della terapia antiretrovirale include spesso un farmaco ad alta barriera genetica quale l'inibitore della proteasi rafforzato da ritonavir.

Un secondo aspetto di cui si tiene particolarmente conto nella pratica clinica è la tollerabilità a breve e medio termine dei regimi.

Il prolungamento dell'aspettativa di vita del paziente con infezione da HIV ha indubbiamente posto l'accento sulla terapia del paziente *naïve* in quanto, se ben tollerata, può durare per molti anni.⁷

Il lavoro della Swiss HIV Cohort ci ha mostrato come regimi quali quelli con efavirenz o atazanavir/ritonavir, abbiano una durata decisamente superiore agli altri. Una delle possibili spiegazioni, indipendentemente dalla tollerabilità dei farmaci stessi, viene dall'assunzione *once-a-day* di questi regimi. È mia opinione che nel 2012 non si debba prescrivere nel paziente *naïve* un regime che preveda più assunzioni giornaliere.

Bibliografia

1. **Study Group on Death Rates at High CD4 Count in Antiretroviral Naïve Patients.** Death rates in HIV-positive antiretroviral-naïve patients with CD4 count greater than 350 cells per microL in Europe and North America: a pooled cohort observational study. *Lancet.* 2010 Jul 31; 37: 340-5.
2. **Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, HPTN 052 Study Team.** Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med.* 2011; 365 (6): 493-50.
3. **Sax PE, Tierney C, Collier AC, AIDS Clinical Trials Group Study A5202 Team.** Abacavir-lamivudine versus tenofovir-emtricitabine for initial HIV-1 therapy. *N Engl J Med.* 2009; 361 (23): 2230-40.
4. **Sax PE, Tierney C, Collier AC, AIDS Clinical Trials Group Study A5202 Team.** Abacavir/lamivudine versus tenofovir DF/emtricitabine as part of combination regimens for initial treatment of HIV: final results. *J Infect Dis.* 2011; 204 (8): 1191-201.
5. **Daar ES, Tierney C, Fischl MA, AIDS Clinical Trials Group Study A5202 Team.** Atazanavir plus ritonavir or efavirenz as part of a 3-drug regimen for initial treatment of HIV-1. *Ann Intern Med.* 2011; 154 (7): 445-56.
6. **Colafigli M, Torti C, Trecarichi EM, On behalf of the ARCA, UCSC and Brescia HIV resistance study groups.** Evolution of transmitted HIV-1 drug resistance in HIV-1-infected patients in Italy from 2000 to 2010. *Clin Microbiol Infect.* 2012 Mar 23. doi: 10.1111/j.1469-0691.2012.03847.x. [Epub ahead of print].
7. **Elzi L, Marzolini C, Furrer H, Ledergerber B, Cavassini M, Hirschel B, Vernazza P, Bernasconi E, Weber R, Battegay M; Swiss HIV Cohort Study.** Treatment modification in human immunodeficiency virus-infected individuals starting combination antiretroviral therapy between 2005 and 2008. *Arch Intern Med.* 2010 Jan 11; 170 (1): 57-65.