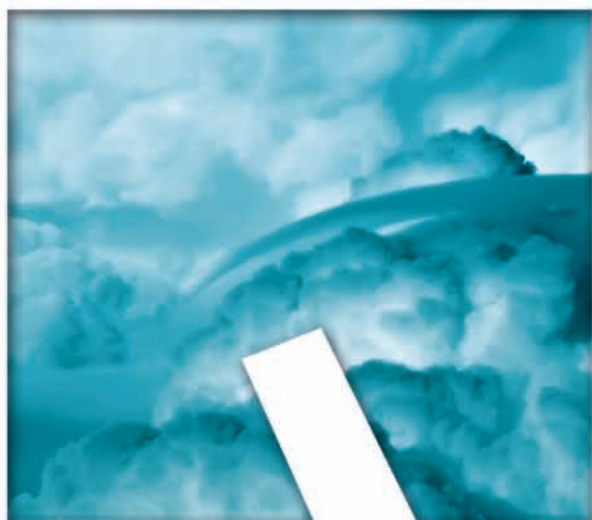


## NUOVE STRATEGIE PER ANTICHI PROBLEMI IN TERAPIA ANTIRETROVIRALE

*A cura di:* Stefano Bonora, Antonella d'Arminio Monforte, Mark R. Nelson



9° Congresso Nazionale  
**SIMIT**

## FACULTY

**STEFANO RUSCONI**

DIPARTIMENTO DI SCIENZE CLINICHE "LUIGI SACCO", SEZIONE DI MALATTIE INFETTIVE  
E IMMUNOPATOLOGIA, UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO

**MAURO ZACCARELLI**

UNITÀ OPERATIVA IMMUNODEFICIENZE VIRALI,  
IRCCS SPALLANZANI, ROMA

**STEFANO BONORA**

CLINICA UNIVERSITARIA DI MALATTIE INFETTIVE,  
UNIVERSITÀ DI TORINO

**ANTONELLA D'ARMINIO MONFORTE**

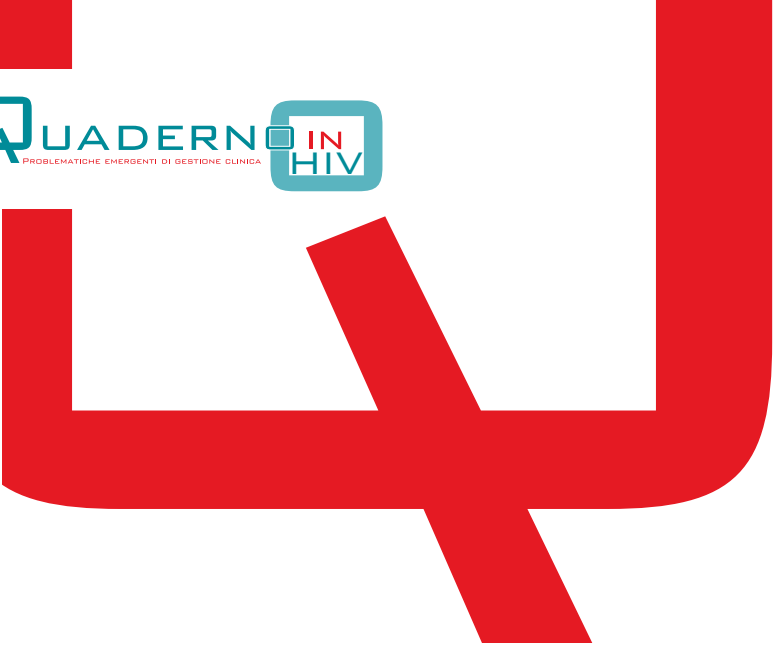
CLINICA DI MALATTIE INFETTIVE, OSPEDALE SAN PAOLO, UNIVERSITÀ DI MILANO

**MARK R. NELSON**

DEPARTMENT OF MEDICINE, IMPERIAL COLLEGE, LONDRA

# Sommario

Introduzione	5
La monoterapia con PI/r	6
Il ruolo e l'importanza dell'immunoricostituzione	15
Strategie innovative nello switch degli NNRTI: il ruolo di etravirina	19
Bibliografia	23



# Introduzione

Negli ultimi anni si è assistito ad una importante evoluzione nella terapia antiretrovirale con la messa a punto di nuove classi farmacologiche e di nuovi farmaci appartenenti a classi già esistenti, in grado di ottenere risultati clinici in pazienti *pluriexperienced* e importanti anche per la terapia iniziale dei pazienti *naive*.

La terapia iniziale e lo *switch* rappresentano ancora oggi due momenti cruciali nella gestione terapeutica long term del paziente con infezione da HIV: dei risultati e delle potenzialità delle nuove strategie terapeutiche in questi *setting* si è discusso a Roma, nel corso del Simposio “Nuove strategie per antichi problemi di terapia antiretrovirale”, moderato dai dottori **Stefano Rusconi** e **Mauro Zaccarelli**.

Nel paziente *naive* è importante raggiungere il massimo di risposta immuno-virologica con il minimo rischio, mentre nei pazienti che necessitano di *switch* è importante mantenere la migliore soppressione virale e la migliore tollerabilità nel tempo.

Un argomento che ha suscitato particolare interesse è la possibilità di instaurare una monoterapia nei pazienti virosoppressi, per ridurre gli effetti collaterali correlati all'utilizzo di determinate classi di farmaci, per risparmiare classi terapeutiche e per impattare in misura minore sui costi. Tutti gli studi al momento disponibili sono effettuati sugli inibitori delle proteasi e in particolare su darunavir e lopinavir con l'aggiunta del *booster* di ritonavir. Tale strategia terapeutica è un'opzione percorribile secondo quanto è emerso dai vari studi e confermato dalle indicazioni delle linee guida; è necessaria una selezione adeguata dei pazienti candidati. A questo proposito sono in corso ulteriori studi con *follow-up* più lunghi, che potrebbero fornire informazioni più precise.

Si sta cercando di affrontare anche il problema della

OTTIMALE E DURATURA  
 SOPPRESSIONE VIROLOGICA  
 E MIGLIORE TOLLERABILITÀ  
 LONG TERM SONO GLI  
 OBIETTIVI DELLE NUOVE  
 STRATEGIE ANTIRETROVIRALI  
 NEI PAZIENTI HIV+  
 EXPERIENCED E NAIVE

tossicità dei farmaci antiretrovirali, ad esempio la tossicità a carico del Sistema Nervoso Centrale correlata ad alcuni farmaci, come efavirenz: a questo proposito, emergono i recenti risultati dello studio SENSE, in cui è stato utilizzato un NNRTI di seconda generazione, etravirina. I risultati sono stati molto promettenti, facendo intravedere una possibilità di impiego dei nuovi farmaci, non solo nei pazienti in stadi avanzati di terapia, ma anche nello *switch* e nei pazienti *naive*.

Le problematiche più attuali di questi ultimi anni hanno riguardato anche diversi ambiti dell'infezione da HIV e della terapia antiretrovirale: si è molto discusso sul *timing* adeguato di inizio della HAART, soprattutto in considerazione della ormai riconosciuta correlazione tra conta dei CD4 prima dell'inizio, entità del recupero immunologico e conseguente rischio di eventi AIDS e non-AIDS correlati. Per questo motivo, le più recenti linee guida raccomandano l'inizio della HAART ad un valore di 350 CD4 cellule/mmc, mentre altri autori consigliano un inizio ancora più precoce, a 500 CD4 cellule/mmc.

# La monoterapia con PI/r

## Il razionale delle terapie NRTI-sparing

La monoterapia con PI/r è una nuova strategia in evoluzione, con evidenze cliniche importanti e aspetti controversi e non ancora del tutto chiariti, sottolinea il dottor **Stefano Bonora**. L'utilizzo di strategie terapeutiche che vanno a risparmiare la classe degli NRTI ha un razionale ben preciso. Sono noti, infatti, i problemi di

tossicità correlati all'utilizzo di farmaci di questa classe: si parla di tossicità "antiche", ormai note, che vanno dalla tossicità mitocondriale correlata principalmente all'utilizzo di AZT, ddI, d4T, ddC, alla lipoatrofia causata prevalentemente dagli analoghi timidinici (AZT, d4T), ma anche a problemi relativamente più recenti, come la possibile tossicità cardiovascolare legata ad abacavir e la tossicità renale e ossea da tenofovir (**figura 1**).

Esistono poi problematiche di resistenza, spesso estesa ai farmaci di questa classe: la possibilità di utilizzare una monoterapia con una sola classe di farmaci, come quella degli inibitori della proteasi, può rappresentare una buona strategia per preservare la classe dei nucleosidici per linee di trattamento successive. Questo tipo di opzione terapeutica può, di conseguenza, comportare una notevole riduzione dei costi.

Gli inibitori della proteasi con il *booster* rappresentano attualmente l'unica classe che si propone come nuovo paradigma di monoterapia, che ha attirato l'interesse scientifico.

I PI *boosted*, infatti, sono l'unica classe che ha la potenzialità di uso in monoterapia, in modo particolare per l'elevata barriera genetica, di cui sono dotati i farmaci di questa classe. Altre caratteristiche che possono essere utili sono la potenziale sequenziabilità all'interno della stessa classe e di conseguenza il risparmio di altre classi e la tollerabilità.

## I dati degli studi clinici

Riguardo alla monoterapia con PI/r, sono disponibili diversi dati relativi agli studi più recenti, che impongono una riflessione sui diversi argomenti. La prima domanda che ci si pone di fronte a un'ipotesi di strategia di questo tipo è: in che misura è efficace una monoterapia con PI?

1

### TERAPIE NRTI-SPARING: IL RAZIONALE

#### Tossicità mitocondriale

- d-drugs (d4T, ddI, ddC)
- AZT

#### Lipoatrofie

- Analoghi timidinici (TA=AZT, d4T)

#### Rischio cardiovascolare

- ABC (ddI?)

#### Tossicità renale/alterazioni ossee

- TDF (?)

#### Preservare opzioni terapeutiche future

- Non selezionare ulteriori resistenze a NRTI
- Utilizzare nuove classi di farmaci
- Ridurre i costi

LA MONOTERAPIA CON PI/R TROVA IL RAZIONALE NELLA RIDUZIONE DELLE TOSSICITÀ DEGLI NRTI E NEL PRESERVARE OPZIONI TERAPEUTICHE FUTURE

A questo proposito abbiamo a disposizione un discreto numero di studi (figura 2).

Si tratta nella maggior parte dei casi di studi di semplificazione, ma sono stati condotti anche studi nei pazienti *naive*, come lo studio MONARK, e studi di induzione e mantenimento. In tutte queste esperienze sono stati arruolati più di 800 pazienti con infezione da HIV che, quindi, hanno potuto sperimentare questo tipo di strategia terapeutica.

Gli studi randomizzati e controllati sono pochi: lo studio MONARK in pazienti *naive* e lo studio OK04 come semplificazione, basati su lopinavir/r, e gli studi di semplificazione MONET e MONOI, entrambi basati sull'utilizzo di darunavir/r. Per atazanavir vi sono ancora pochi dati, mancano ancora studi randomizzati e i pochi dati disponibili forniscono purtroppo risultati contrastanti. Lo studio condotto da Karlstrom e pubblicato nel 2007, di semplificazione, pilota della durata di 72 settimane, condotto in pazienti PI *naive*, è stato interrotto precocemente a 36 settimane poiché su 15 pazienti arruolati, 5 erano andati incontro a fallimento virologico (3 pazienti alla settimana 12, 2 pazienti alla settimana 16). Lo studio OK-04 (figura 3 e 4), randomizzato e con-

## 2

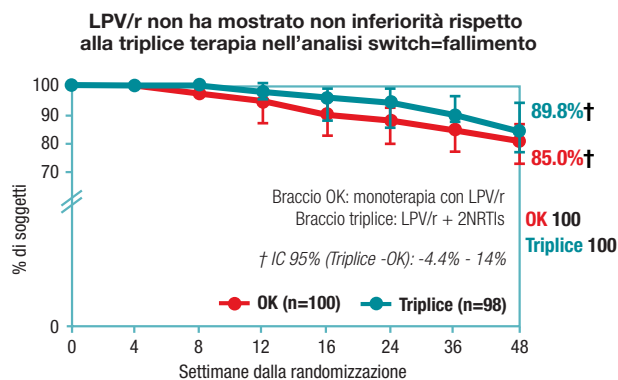
### STUDI DI MONOTERAPIA CON PI/R

Tipologia pazienti	Studio	PI	N°	Disegno
Naive	IMANI I	LPV/r	30	Braccio singolo
	IMANI II	LPV/r	39	Braccio singolo
	MONARK	LPV/r	136	Randomizzato
	TMC114-C227	DRV/r	7	Braccio singolo
Induzione-mantenimento	MO-613	LPV/r	155	Randomizzato
Semplificazione	OK pilota	LPV/r	42	Randomizzato
	OK04	LPV/r	198	Randomizzato
	KALMO	LPV/r	60	Randomizzato
	Cahn et al	LPV/r	80	Randomizzato
	MOST	LPV/r	60	Randomizzato
	ACTG 5201	ATV/r	34	Braccio singolo
	ATARITMO	ATV/r	20	Braccio singolo
	Karlstrom et al	ATV/r	15	Braccio singolo
	OREY	ATV/r	61	Braccio singolo
	MONET	DRV/r	256	Randomizzato
	MONOI	DRV/r	225	Randomizzato

I PI BOOSTED SONO L'UNICA CLASSE DI FARMACI POTENZIALMENTE UTILIZZABILI IN MONOTERAPIA PER L'ALTA BARRIERA GENETICA E LA SEQUENZIABILITÀ

## 3

### STUDIO OK-04: RIDUZIONE CARICA VIRALE <50 COPIE/ML (ANALISI ITT M=F, SWITCH O RIDUZIONE=FALLIMENTO\*)

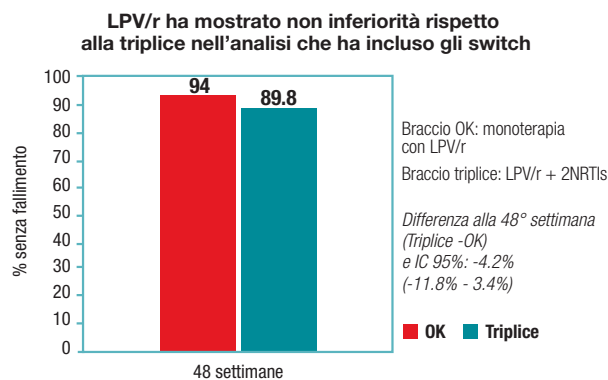


\* Per questa analisi, i pazienti con rebound virologico confermato (>50 copie/ml) sono considerati come fallimenti senza considerare se la carica virale è stata risoppressa dopo reintroduzione degli NRTI

Arribas JR, et al. XVI IAC, Toronto, 2006, # THLB0203

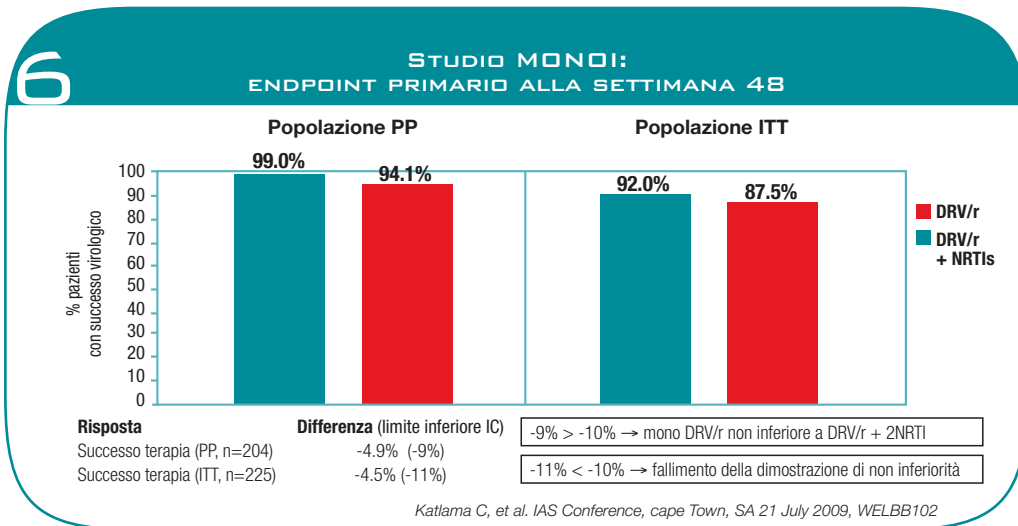
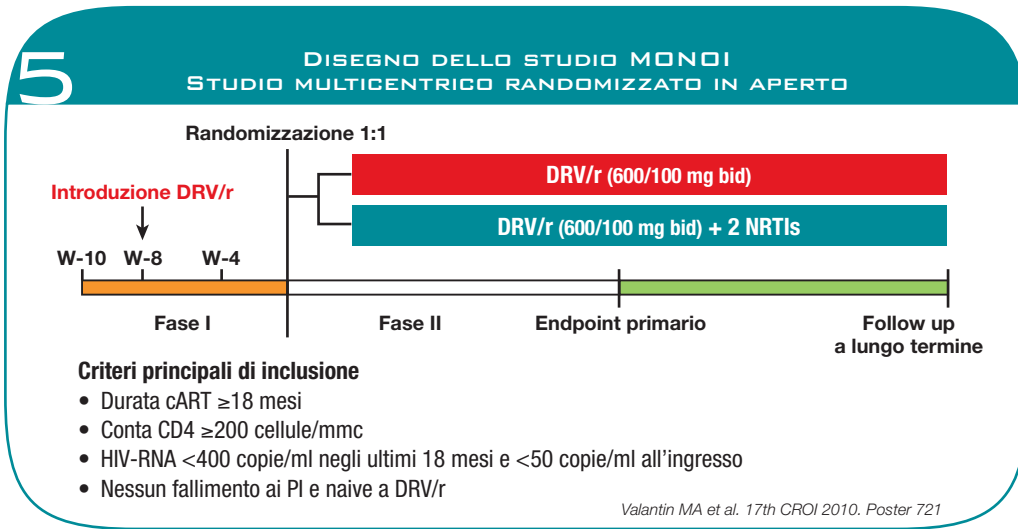
## 4

### STUDIO OK-04: ENDPOINT PRIMARIO - PROPORZIONE AI PAZIENTI SENZA FALLIMENTO TERAPEUTICO ALLA SETT. 48\* (SWITCH INCLUSI)



\* i pazienti nel braccio monoterapia che hanno ottenuto e mantenuto una viremia <50 copie/ml, dopo reintroduzione degli NRTI, non sono stati considerati fallimenti (n=4)

Pulido F, et al. AIDS. 2008 Jan 11;22(2):F9



trollato, pubblicato recentemente su *AIDS*, ha dimostrato che, considerati i due bracci di studio, uno con lopinavir/r in monoterapia e uno con una triplice terapia (LPV/r + 2 NRTIs), pur se l'efficacia ottenuta nel braccio in monoterapia è simile all'efficacia ottenuta

nell'altro braccio di pazienti, lopinavir/r in monoterapia non raggiunge la non inferiorità in termini statistici rispetto al braccio in triplice terapia. Come mostrato dalla **figura 4**, se gli stessi dati vengono analizzati introducendo nell'analisi lo *switch* o la reinduzione, cioè l'intensificazione della monoterapia con lopinavir mediante l'aggiunta di un *backbone* nucleosidico nei pazienti con viremia rilevabile, viene raggiunta la non inferiorità rispetto al braccio in triplice terapia. Pur essendo impropria dal punto di vista statistico, trattandosi di un'analisi secondaria, dal punto di vista clinico e strategico questa può essere, però, considerata un'informazione utile.

Per quanto riguarda darunavir, sono attualmente di-

sponibili i dati relativi a due studi, MONOI e MONET. Lo studio MONOI (**figura 5**) è uno studio multicentrico, randomizzato, di semplificazione, effettuato in 226 pazienti in cui era stata ottenuta una riduzione stabile della viremia al di sotto delle 50 copie/ml per 24 settimane. I pazienti sono stati assegnati ad una randomizzazione 1:1 per la prosecuzione di DRV/r 600/100 mg bid + 2 NRTI o il passaggio alla monoterapia con darunavir/r 600/100 mg bid.

Alla 48° settimana di terapia, l'analisi ITT ha evidenziato il 92% di pazienti con viremia < 50 copie/ml nei pazienti in triplice rispetto all'86.6% dei pazienti passati in monoterapia (**figura 6**). L'analisi per protocollo non ha evidenziato, però, differenze significative tra i due bracci di terapia, anche se la percentuale di fallimenti rimaneva inferiore nel braccio in triplice terapia.

Lo studio MONET (**figura 7**) ha arruolato 256 pazienti, in trattamento antiretrovirale, con viremia soppressa da almeno 6 mesi che provenivano da altri regimi terapeutici, senza evidenza di precedenti fallimenti a PI o

**NELLO STUDIO DI SEMPLIFICAZIONE A MONOTERAPIA CON DRV/R MONOI NON SI SONO EVIDENZIATE DIFFERENZE SIGNIFICATIVE TRA I DUE BRACCI DI TERAPIA**

mutazioni verso PI. I pazienti sono stati assegnati in proporzione 1:1 ad un trattamento con darunavir/r 800/100 mg OD in monoterapia o a darunavir/r 800/100 mg OD + 2 NRTIs.

L'analisi primaria a 48 settimane ha mostrato, al contrario di quanto osservato negli altri studi precedentemente descritti, una non inferiorità del braccio in monoterapia rispetto al braccio *standard*: ad un'analisi per protocollo i pazienti con viremia al di sotto delle 50 copie/ml erano l'86.2% nel braccio in monoterapia e l'87.5% nel braccio in triplice terapia, mentre all'analisi ITT risultavano rispettivamente pari a 84.3% e a 85.3% (figura 8).

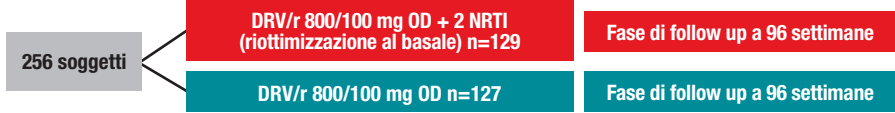
Se consideriamo i dati relativi al *follow-up* a 96 settimane (figura 9), l'analisi principale in *intention-to-treat* mostra una buona quota di efficacia anche nel braccio in monoterapia: indipendentemente dalle variazioni di terapia, le viremie inferiori a 50 copie/ml risultavano rispettivamente il 93.5% ed il 95.1%.

**L'ANALISI DELLO STUDIO MONET HA DIMOSTRATO LA NON INFERIORITÀ DEL BRACCIO IN MONOTERAPIA CON DRV/R RISPETTO AL BRACCIO TRIPLICE TERAPIA STANDARD**

7

DISEGNO DELLO STUDIO MONET

- Pazienti che assumevano 2NRTI ± sia NNRTI o PI/r allo screening (stratificazione)
- No uso precedente di DRV/r
- HIV-RNA <50 copie/ml per almeno 6 mesi
- Nessuna storia di fallimento virologico



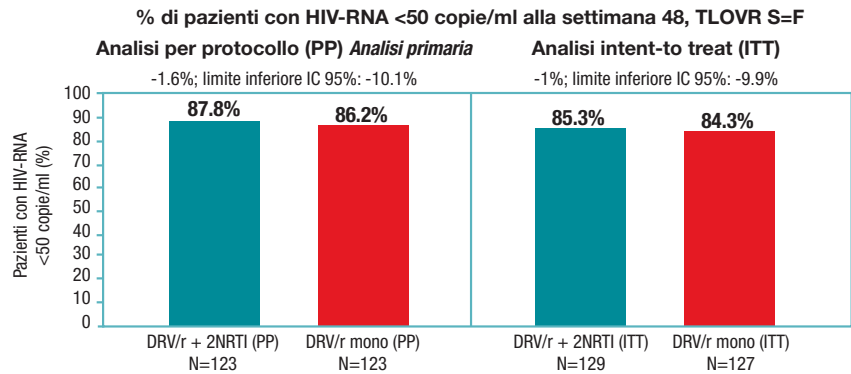
**Endpoint primario: HIV-RNA <50 copie/ml alla settimana 48 (TLOVR)**  
**Per protocollo, switch=fallimento**

- 2 determinazioni consecutive con HIV-RNA >50 copie/ml (Roche Amplicor HIV Monitor assay 1.5)
- Interruzione di DRV/r
- Inizio NRTI nella triplice terapia (switch tra NRTI consentiti in qualsiasi momento)

Arribas J, et al. AIDS 2010, 24(2): 223-230

8

STUDIO MONET: ANALISI PRIMARIA DI EFFICACIA



Arribas J, et al. AIDS 2010, 24(2): 223-230

9

STUDIO MONET: RISPOSTE VIROLOGICHE (HIV-RNA <50 COPIE/ML ALLA SETT 48, POPOLAZIONE PP E ITT)

Risposta virologica	Monoterapia (%)	Triplice terapia (%)	Delta (95% CI)
HIV-RNA <50 (PP)	86.2	87.8	-1.6% (-10.1, +6.8%)
HIV-RNA <50 (ITT)	84.3	85.3	-1.0% (-9.9, +8.8%)
HIV RNA <50 (S=I)	93.5	95.1	-1.6% (-7.4, +4.2%)
HIV-RNA <50 (OF)	91.3	94.6	-3.2% (-9.5, +3.1%)
HIV-RNA <200 (OF)	97.6	98.4	-0.8% (-4.2, +2.6%)

OF= fallimenti osservati, inclusi soli endpoint virologici;  
 S= I, analisi includente lo switch, compresi dati solo a 48 settimane

Arribas J, et al. AIDS 2010, 24(2): 223-230

# 10

## RESISTENZA GENOTIPICA RILEVATA NELLO STUDIO MONET

	DRV/r n=127	DRV/r + 2NRTI n=129
N. di pazienti con 1 test genotipico	27	21
N. di pazienti con mutazioni a PI, DRV o NRTI non maggiori	26	20
N. di pazienti con 1 o più mutazioni primarie ai PI (IAS-USA)	1	1
N. di pazienti con 1 o più mutazioni a DRV	1	0
N. di pazienti con mutazione M184V	0	1

Pulido F, et al. *Antivir Ther* 2011; 16: 59-65

L'ANALISI DELLE RESISTENZE DELLO STUDIO MONET INDICA CHE L'EMERGENZA DI RESISTENZA DOPO SWITCH A DRV/R È RARA

## La barriera genetica come fattore condizionante l'efficacia delle diverse monoterapie con PI/r, i dati farmacocinetici

Un altro aspetto clinico da affrontare parlando di monoterapia con PI *boosted* è l'ipotesi di una gerarchia di efficacia dei diversi PI. Il gruppo di Bierman ha recentemente pubblicato una metanalisi, in cui è stato valutato il reale rischio di fallimento virologico considerando tutti i più importanti *trial* sui PI in monoterapia. È stato evidenziato un rischio limitato, ma comunque significativo, del 6%, di fallimento virologico con PI in monoterapia, rispetto al braccio di controllo con una triplice terapia. Facendo riferimento agli studi con lopinavir, il tasso di fallimento virologico è significativamente maggiore nei bracci che prevedono la monoterapia rispetto alla triplice: tuttavia, considerando come non falliti i pazienti in cui il ripristino della triplice ha ottenuto una nuova e stabile soppressione della replicazione virale, i due bracci non danno risultati significativamente differenti.

E' stata pubblicata di recente l'analisi delle resistenze dello studio MONET, che dimostra che l'emergenza di resistenza dopo *switch* a DRV/r con o senza NRTI è rara (figura 10).

Un solo paziente nel braccio DRV/r monoterapia e uno solo nel gruppo DRV/r + 2NRTI hanno sviluppato mutazioni primarie alla proteasi: entrambi i pazienti hanno comunque mantenuto la viremia al di sotto delle 50 copie/ml a 96 settimane, senza necessità di *switch* di terapia (figura 11).

Inoltre, lo studio ARTEMIS, studio di confronto tra LPV/r e DRV/r, a 192 settimane di osservazione, ha stabilito a 48 settimane la non inferiorità di DRV/r nei confronti di LPV/r in pazienti *naive*. L'analisi condotta a 96 settimane ha in seguito mostrato che DRV/r è superiore a lopinavir/r, sulla base dell'analisi aggiustata per fattori basali come aderenza, età, razza, livello di HIV-RNA basale.

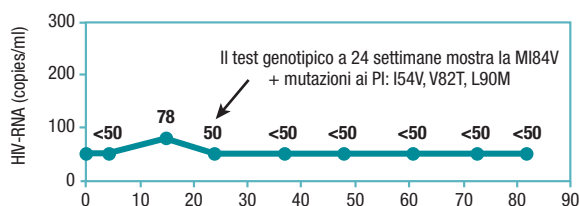
Lo studio ha identificato lo sviluppo di mutazioni associate a resistenza agli

# 11

## STUDIO MONET: UN PAZIENTE IN OGNI BRACCIO DI TRATTAMENTO CON MUTAZIONI AI PI NEL CORSO DELLO STUDIO

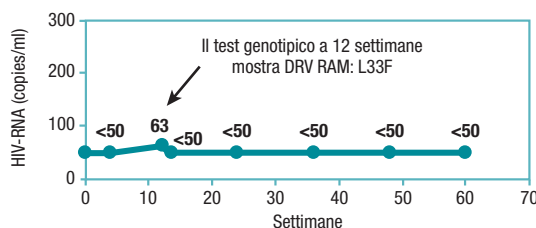
### DRV/r + 2NRTI

Il test genotipico pre-screening mostra la M184V + mutazioni ai PI



### DRV/r mono

Il test genotipico pre-screening non è disponibile



Entrambi i pazienti mostrano HIV-RNA <50 copie/ml al follow up long term (sett 96), senza variazione di terapia

Pulido F, et al. *Antivir Ther* 2011; 16: 59-65

inibitori delle proteasi in 3 pazienti del gruppo DRV/r con fallimento virologico all'*endpoint*, per cui erano disponibili i risultati del test genotipico sia al basale che all'*endpoint*. Tali mutazioni non erano comunque mutazioni primarie per i PI e tutti i fallimenti virologici sono rimasti suscettibili a tutti gli inibitori delle proteasi.

Nei fallimenti virologici dello studio ARTEMIS non è stata osservata resistenza crociata con altri inibitori delle proteasi.

Anche lo studio TITAN ci fornisce dati di maggior potenza e maggior barriera genetica di DRV/r rispetto agli altri PI valutati. Lo studio ha valutato efficacia e sicurezza a 48 settimane di DRV/r vs LPV/r in 595 pazienti HIV-infetti, *experienced*, *naive* a LPV/r. Accanto alla non inferiorità di DRV/r in termini virologici, nello studio meno pazienti falliti tra i trattati con DRV/r rispetto a LPV/r hanno sviluppato mutazioni associate a resistenza ai PI (21% vs 26%) e agli NRTI (14% vs 27%).

## Il ruolo della *forgiveness*

Tutti i PI hanno un'emivita abbastanza contenuta e una *forgiveness* molto più contenuta rispetto a quella delle altre classi. Darunavir è il PI che con il *boosting* ha l'emivita più lunga e quindi può tollerare meglio degli altri PI una aderenza subottimale.

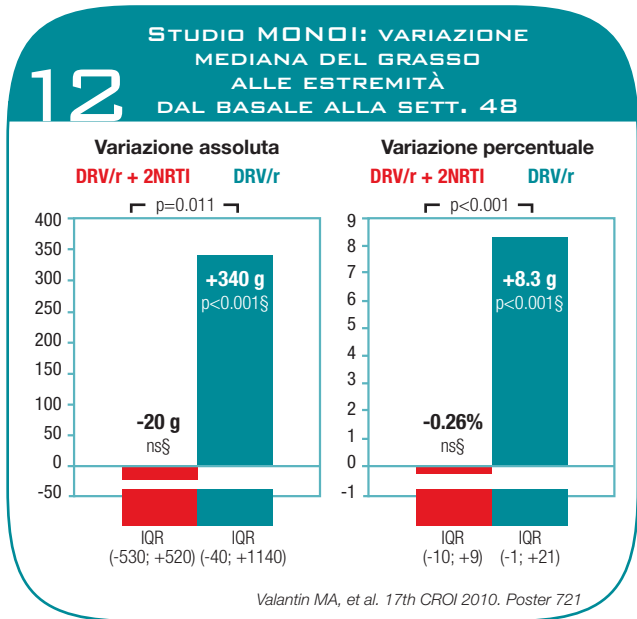
Un altro aspetto da approfondire è l'eventualità in cui i pazienti in monoterapia vadano incontro a *blip* o *rebound* virologici. Negli studi presentati, la percentuale di pazienti che ha sviluppato mutazioni maggiori verso i PI è piuttosto bassa e nello MONET si abbassa ancora di più. Proprio in questo studio i pazienti nel braccio in monoterapia che hanno sviluppato *rebound* virologici, hanno aggiunto il *backbone* come intensificazione e di conseguenza hanno poi nuovamente raggiunto e mantenuto la soppressione virologica. L'elemento di rischio più importante è, quindi, rappresentato da periodi di aderenza non ottimale che però per DRV/r non sono importanti come per gli altri PI/r.

## La safety

Che cosa ci si può aspettare da una monoterapia con PI/r in termini di tollerabilità? I dati dello studio MONOI mostrano che la monoterapia basata su DRV/r dimostra chiaramente un beneficio in termini di miglioramento della lipoatrofia, sia in termini di variazione assoluta che di variazione percentuale dal basale (figura 12).

Anche dallo studio MONET non sono emerse differenze tra i due bracci di terapia per quanto riguarda lo sviluppo di eventi avversi nuovi o inattesi.

I DATI DELLO STUDIO MONOI MOSTRANO CHE DRV/R IN MONOTERAPIA MIGLIORA LA LIPOATROFIA, UNA DELLE COMPLICANZE PIÙ RILEVANTI PER IL PAZIENTE HIV+



## I criteri per la selezione del paziente

Non tutti i pazienti HIV-positivi sono candidabili ad una monoterapia con PI *boosted*, è fondamentale pertanto individuare dei criteri di selezione dei pazienti.

Un criterio fondamentale è il nadir dei CD4: esistono dati, provenienti dagli studi con LPV/r come lo studio MOST (figura 13), che mostrano come un nadir di CD4 pari a 100-200 cellule/mmc è associato ad un elevato rischio di fallimento virologico, mentre nessun paziente fallisce in presenza di CD4 > 200 cellule/mmc.

E', inoltre, fondamentale garantire una aderenza ottimale. Dallo studio MONET emerge che i pazienti che falliscono sono per la maggior parte pazienti coinfecti con HCV, dei quali il 90% è costituito da tossicodipendenti, e presentano livelli di adesione più bassi ri-

# 13

## STUDIO MOST: FALLIMENTI DELLA MONOTERAPIA CON LPV/R ASSOCIATI A BASSI CD4

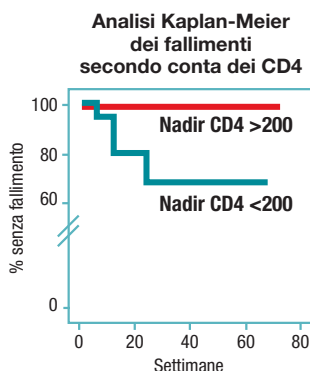
### Conclusioni

- I fallimenti alla monoterapia con LPV/r si sono manifestati nelle prime 24 settimane
- L'alto tasso di fallimento si associava con un basso nadir di CD4 (CD4 <200 cellule/mmc)

Gutmann C, et al. 16th CROI, Montreal 2009, #578

L'aderenza subottimale, bassi livelli di emoglobina e un nadir di CD4 <100 cellule/mmc erano i principali fattori di rischio di perdere la soppressione virologica nei pazienti randomizzati alla monoterapia con LPV/r

Pulido F, et al. Antivir Ther 2009; 14: 195-201



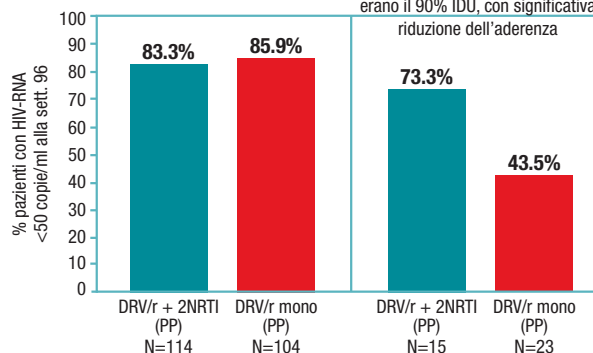
# 14

## STUDIO MONET: ANALISI PRIMARIA DI EFFICACIA (PZ CON HIV-RNA <50 COPIE/ML ALLA SETT. 96, TLOVR, SWITCH=FALLIMENTO SECONDO PRESENZA DI COINFEZIONE DA HCV AL BASALE)

### Pz senza anticorpi anti HCV

### Pz con anticorpi anti HCV

I pazienti con anticorpi HCV erano il 90% IDU, con significativa riduzione dell'aderenza



Inoltre, si sono verificati 3 doppi blip di HIV-RNA nel braccio DRV/r mono al momento dell'infezione acuta da HCV

Rieger A, et al. AIDS 2010. Abstract THLB209

# 15

## SETTING IN CUI LA MONOTERAPIA CON PI/R PUÒ ESSERE CONSIDERATA SICURA

- Pazienti virologicamente soppressi (sia con schemi basati sui PI o sugli NNRTI)
- Nessuna storia di fallimenti ai PI
- No encefalopatia HIV-correlata
- Assenza di coinfezione da HBV (o di altre condizioni in cui gli NRTI sono componenti essenziali della terapia)
- Pazienti in grado di tollerare RTV a basse dosi
- Pazienti con storia ottimale di aderenza
- Nadir dei CD4 >100 cellule/mmc<sup>1-3</sup> o HIV-RNA <10<sup>5</sup> copie/ml<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Pulido F, et al. Antivir Ther 2009; 14: 195-201

<sup>2</sup> Campo R, et al. CROI 2007. Abstract 514

<sup>3</sup> Gutmann C, et al. AIDS 2010; 24:2347-2354

<sup>4</sup> Katlama C, et al. AIDS 2010; 24:2365-2374

ALTO NADIR DI CD4, BUONA ADERENZA, SOPPRESSIONE VIROLOGICA DI LUNGA DURATA SONO ALCUNI DEI CRITERI DI SELEZIONE DEL PAZIENTE ALLA MONOTERAPIA CON PI/R

spetto ai non tossicodipendenti (figura 14).

Anche la durata della soppressione virologica prima di una eventuale monoterapia è importante. I dati recentemente pubblicati dal gruppo di Lima mostrano come, a parità di aderenza, più lunga è la durata della soppressione, minore è il rischio di fallimento virologico. Pertanto è fondamentale scegliere pazienti che abbiano ottenuto un'adeguata soppressione virologica precedente allo *switch* a PI in monoterapia. In tutti i *trial* effettuati vengono considerati almeno sei mesi di soppressione prima di passare alla monoterapia (figura 15).

## L'attività nei reservoir virali

Uno degli elementi di maggior attualità clinica è la capacità di mantenere un'attività antiretrovirale non solo nel plasma, ma anche nei santuari (*reservoir*) del virus: nel 2010 è stata aggiornata la tabella di riferimento, da parte del gruppo di Letendre, che indica la capacità di penetrazione dei farmaci antiretrovirali nel Sistema Nervoso Centrale (figura 16).

In caso di monoterapia con PI per lunghi periodi di tempo, si dovrà prevedere un monitoraggio attento della sintomatologia neuropsichica. I dati su efficacia, penetrazione nel *reservoir* e sviluppo di resistenze non sono univoci, relativi a pochi pazienti e mostrano differenze tra farmaco e farmaco e tra vari studi con gli stessi farmaci.

I PI fino ad ora studiati nelle possibili strategie di mono-

terapia mostrano uno score di 3, come lopinavir e darunavir, mentre atazanavir ha un punteggio più basso, con uno score di 2. DRV/r e LPV/r mostrano una discreta penetrazione e attività nel Sistema Nervoso Centrale, ma comunque non ottimale, trattandosi di una monoterapia.

Il gruppo della coorte svizzera ha recentemente pubblicato i dati dello studio

MOST, randomizzato e controllato di switch a lopinavir in monoterapia come semplificazione. L'endpoint primario era la valutazione del fallimento virologico nel Sistema Nervoso Centrale e nel tratto genitale; lo studio è stato interrotto precocemente poichè, nel braccio di pazienti in monoterapia, in sei pazienti, pari al 14% dei pazienti arruolati in totale, si è evidenziato un eccesso di fallimenti virologici, mentre nessun paziente nel braccio in triplice terapia è fallito.

Come mostrato in **figura 17**, i sei pazienti falliti avevano livelli elevati di HIV-RNA sia su plasma che su liquor, tutti avevano valori di CD4 sotto le 200 cellule/mmc e quattro di loro hanno presentato sintomi neurologici di vario tipo, verosimilmente HIV-correlati, descritti dagli autori come simili a quelli che si possono osservare nell'infezione acuta da HIV, fino a quadri di meningite linfocitaria e atassia cerebellare.

Tutti i sintomi si sono rapidamente risolti con il cambio di terapia oppure con l'intensificazione della terapia in atto mediante l'aggiunta di NRTIs.

Inoltre, sempre nello stesso studio, sono stati identifi-

# 16

## PUNTEGGI DI PENETRAZIONE DEI FARMACI ANTIRETROVIRALI NEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE

1	2	3	4
Tenofovir	Didanosina	Abacavir	Zidovudina
Nelfinavir	Lamivudina	Emtricitabina	Nevirapina
Saquinavir	Stavudina	Efavirenz	Indinavir/r
Tipranavir/r	Etravirina	Darunavir/r	
Enfuvirtide	Atazanavir/r	Fosamprenavir/r	
		Lopinavir/r	
		Maraviroc	
		Raltegravir	

Letendre S, et al. CROI 2010; Abstract 172

**E' IMPORTANTE IL RUOLO DEL COMPARTIMENTO NEL FALLIMENTO: SEGNALATI FENOMENI DI CARICA VIRALE SU LIQUOR PIÙ ELEVATA DI QUELLA PLASMATICA**

cati pazienti che, pur restando asintomatici, sono andati incontro ad un CSF *escape*, cioè mostravano una carica virale su liquor più elevata di quella riscontrata su plasma (**figura 18**).

Per quanto riguarda gli studi con darunavir, nello studio

# 17

## SWISS HIV COHORT STUDY: RUOLO DEL COMPARTIMENTO E DEL NADIR DI CD4 NEL FALLIMENTO

Gruppo di pazienti e ID	Sesso	Pre-terapia	Nadir CD4 (cellule/mmc)	Braccio di terapia	Settimana di studio	Viremia plasmatica (log copie/ml)	Viremia plasmatica nel CSF (log copie/ml)	Conta linfociti nel CSF (cellule/mmc)	Proteina nel CSF (g/l)	Cellule CD4 al termine	Sintomi di infezione acuta da HIV
<i>Fallimento nel plasma</i>											
101	Maschio	ATV/r, TDF, 3TC	57	MT	12	4.3	5.1	124	0.6	680	Si
108	Femmina	LPV/r, ZDV, 3TC	5	DS	60/12	4.2	3.1	10	0.4	361	Si
126	Femmina	LPV/r, ABC, 3TC	149	MT	12	4.1	5.0	67	0.9	380	No
302	Maschio	EFV, ZVD, 3TC	7	MT	24	3.0	4.1	10	0.4	130	Si
303	Maschio	LPV/r, TDF, 3TC	54	MT	6	5.0	nd	nd	nd	250	No
713	Femmina	EFV, TDF, 3TC	160	MT	24	3.0	3.7	29	0.4	710	Si

Gutmann C, et al. AIDS 2010, 24:2347-2354

18

SWISS HIV COHORT STUDY:  
CSF ESCAPE NEI PAZIENTI ASINTOMATICI

Gruppo di pazienti e ID	Sesso	Pre-terapia	Nadir CD4 (cellule/mmc)	Braccio di terapia	Settimana di studio	Viremia plasmatica (log copie/ml)	Viremia plasmatica nel CSF (log copie/ml)	Conta linfociti nel CSF (cellule/mmc)	Proteina nel CSF (g/l)	Cellule CD4 al termine	Sintomi di infezione acuta da HIV
<i>CNS + RNA MT</i>											
107	Maschio	LPV/r, TDF, FTC	211	DS	96/48	<1.6	2.9	3	nd	nd	No
703	Maschio	ATV/r, TDF, 3TC	370	DS	66/18	2.2	3.4	56	0.7	1030	No
704	Femmina	LPV/r, ABC, 3TC	100	MT	63	2.3	4.3	47	0.7	380	Si
707	Maschio	TDF, 3TC, ZDV, EFV	130	DS	68/20	2.1	3.4	15	0.4	780	No
702	Maschio	LPV/r, 3TC, ZDV	120	DS	72/24	<1.6	2.1	2	0.4	1050	No
709	Maschio	LPV/r, TDF, FTC	20	MT	37	<1.6	2.4	1	0.2	410	No
714	Femmina	ABC, ZDV, 3TC, LPV/r	220	MT	48	1.9	2.5	22	0.4	680	No
124	Femmina	LPV/r, ZDV, 3TC	17	MT	44	<1.6	1.9	2	0.2	474	No
<i>CNS + RNA CT</i>											
709	Maschio	LPV/r, TDF, FTC	20	BL	0	<1.6	1.6	1	0.5	360	No
309	Maschio	ATV/r, TDF, FTC	126	BL	0	<1.6	1.7	1	0.4	333	No
110	Maschio	TDF, 3TC, EFV	185	BL	0	<1.6	1.9	2	0.5	447	No
703	Maschio	ATV/r, TDF, 3TC	370	DS	48/0	<1.6	1.6	2	0.9	1010	No

Gutmann C, et al. AIDS 2010, 24:2347-2354

MONOI alcuni pazienti in monoterapia con DRV/r hanno sviluppato una sintomatologia a carico del SNC. Nel MONET, invece, non è stata riportata alcuna differenza nei due bracci di studio.

### La monoterapia nelle linee guida internazionali e nazionali

Le linee guida europee (EACS 2011) considerano la monoterapia con LPV/r o anche DRV/r (in virtù dei risultati degli studi MONET e MONOI di semplificazione) una opzione terapeutica per i pazienti che presentano intolleranze agli NRTI o semplicemente come strategia di semplificazione utilizzabile nei pazienti senza precedente storia di fallimento con regimi PI-based e con viremia <50 copie/ml da almeno 6 mesi.

Le linee guida DHHS non supportano la monoterapia con PI/r come opzione terapeutica, nella terapia iniziale o come strategia di semplificazione, considerandola “in qualche modo meno efficace nell’ottenere la soppressione virologica completa e evitare lo sviluppo di resistenze” e quindi “non può essere raccomandata al di fuori di uno studio clinico”.

Le Linee Guida Italiane ritengono che “..La semplificazione in monoterapia con DRV/r QD o BID può rappresentare una opzione accettabile in pazienti con tossicità o ridotta tollerabilità agli NRTI o per richiesta di semplificazione della terapia [CI]. In tale contesto può essere prevista anche una semplificazione in monoterapia con

**LE LINEE GUIDA CONSIDERANO LA MONOTERAPIA CON PI/R UNA VALIDA OPZIONE TERAPEUTICA NEI PAZIENTI SENZA FALLIMENTO AI PI, VIROSOPPRESSI, CON INTOLLERANZA AGLI NRTI**

LPV/r BID seguita da una reintroduzione di 2 NRTI attivi in caso di rebound virologico a 50-500 copie/ml.

Tale strategia 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/mmc, in trattamento con IP e senza mutazioni di resistenza agli IP determinata prima dell’inizio del trattamento antiretrovirale. In ogni caso in questi pazienti è necessario uno stretto monitoraggio virologico al fine di identificare precocemente eventuali fallimenti [CI]....

La semplificazione in monoterapia con ATV/r è stata analizzata esclusivamente in studi clinici non controllati e non è pertanto raccomandata.”

# Il ruolo e l'importanza dell'immunoricostituzione

## I dati delle coorti sull'impatto prognostico

Nei pazienti con infezione da HIV il nadir dei CD4 condiziona, anche a distanza di dieci anni dall'inizio della HAART, l'entità del recupero immunologico, ha spiegato la professoressa **Antonella D'Arminio Monforte**. Lo studio ACTG 384 ha dimostrato che i soggetti che iniziano una HAART con una conta di CD4 sotto le 200 cellule/mmc hanno mediamente un ottimo recupero, ma non raggiungeranno mai le conte di CD4 che raggiungono invece i soggetti che iniziano sopra i 350 CD4 cellule/mmc.

I dati delle coorti, inoltre, indicano come la probabilità di AIDS o di morte sia condizionata dal recupero immunologico e di conseguenza dalla conta basale di CD4.

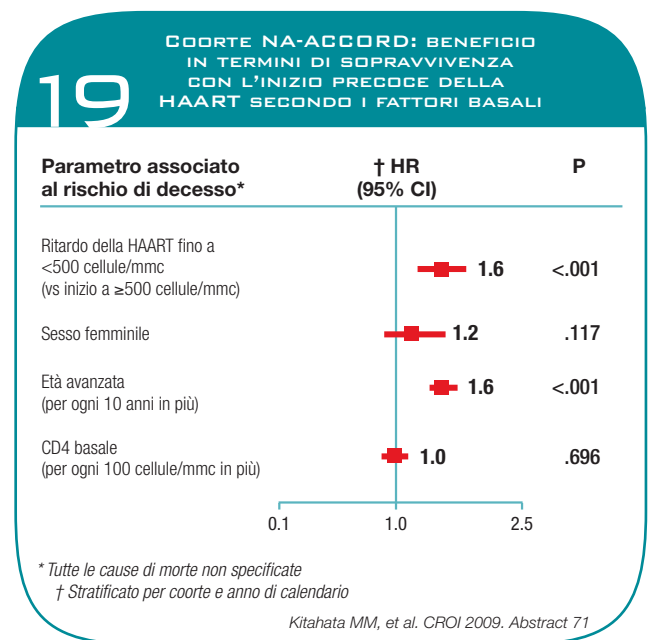
L'ART Cohort Collaboration e l'NA-ACCORD (North American AIDS Cohort Collaboration on Research and Design) hanno portato ad una modifica delle linee guida e all'indicazione all'inizio del trattamento al di sopra dei 350 CD4 cellule/mmc o addirittura sopra i 500 CD4 cellule/mmc.

L'ART-CC ha dimostrato come l'inizio della terapia antiretrovirale nei soggetti che presentano una conta di CD4 al di sotto di 350 cellule/mmc sia predittivo di maggior frequenza di AIDS o morte rispetto ai soggetti che iniziano la terapia sopra i 350 CD4/mmc.

Lo studio NA-ACCORD ha dimostrato come l'aumento del rischio risulti significativo anche se il *cut-off* viene posto ai 500 CD4, ovvero, iniziare una HAART al di sotto dei 500 CD4 è predittivo di maggior rischio di AIDS o morte (**figura 19**).

Analogamente, la coorte CASCADE e altre coorti come l'EuroSIDA, dimostrano che un inizio più tardivo (al di sotto di 350 CD4 cellule/mmc) è condizionante

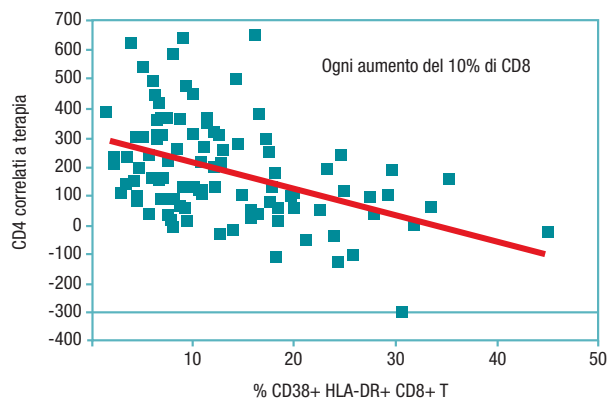
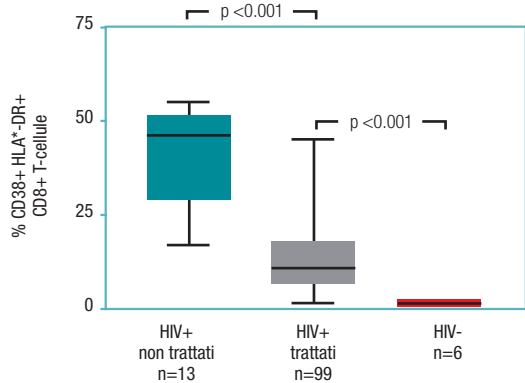
non solo un aumento del rischio di eventi o morti AIDS-correlati, ma anche di eventi e morti non AIDS-correlati, come neoplasie non AIDS-correlati e patologie epatiche.



**IL NADIR DELLE CELLULE CD4 È IN GRADO DI CONDIZIONARE IL RECUPERO IMMUNOLOGICO NEI PAZIENTI IN TRATTAMENTO**

# 20

UNA MAGGIORE ATTIVAZIONE IMMUNE DEI CD8+ È ASSOCIATA A RECUPERI CELLULARI DI CD4 MENO SIGNIFICATIVI



Hunt PW, et al. J Infect Dis. 2003;187:1534-1543

## I fattori correlati all'immunoricostituzione

È fondamentale capire quali sono i soggetti HIV-positivi a maggior rischio di non ottenere un recupero immunologico soddisfacente.

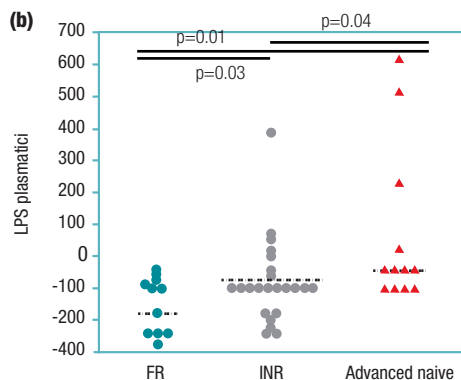
Oltre ai numerosi soggetti che iniziano una HAART tardivamente, e quindi in presenza di una condizione immunologica scaduta (nelle casistiche europee la percentuale di soggetti definiti *late presenter* è intorno al 40%), bisogna considerare anche il crescente impatto epidemiologico dei soggetti anziani. Nello studio di Grabar è evidente come i soggetti al di sopra dei 50 anni, che hanno un sistema immunitario deteriorato,

AGING, COINFEZIONI, IMMUNOATTIVAZIONE E TRASLOCAZIONE MICROBICA TRA LE CAUSE DEL RECUPERO IMMUNOLOGICO PIÙ LENTO E INADEGUATO

# 21

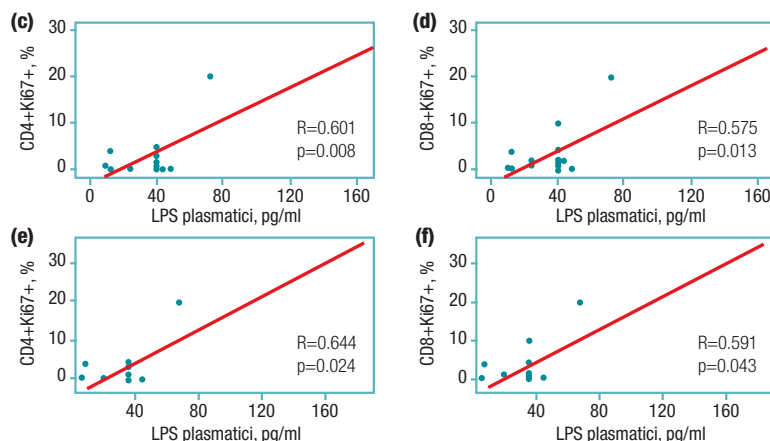
L'ATTIVAZIONE DEI LIPOPOLISACCARIDI (LPS) E DELLE CELLULE T CORRELA CON UNA BASSA RISPOSTA DEI CD4 NEL CORSO DELLA HAART

Aumento dei livelli di LPS nei pazienti INR vs FR



INR= Immunological Non Responder; FR= Full Responder

Correlazione tra livelli dei LPS e CD4+ attivati/in proliferazione e CD8+ in pazienti trattati e INR



Marchetti G, et al. AIDS 2008; 15: 2035-8

hanno un recupero immunologico più lento rispetto a soggetti più giovani a parità di CD4 di partenza. Anche la coinfezione, soprattutto quella con HCV, condiziona l'entità dell'immunoricostruzione.

### Le ipotesi patogenetiche del minor immunorecupero

Sono svariati i meccanismi che sembrano portare a un mancato recupero di CD4 nei soggetti che rispondono virologicamente alla terapia.

È stata rilevata una disfunzione timica nei soggetti che non immunoricostruiscono adeguatamente. La funzionalità del timo è correlata anche all'età e ciò potrebbe spiegare il peggior recupero immunologico nei soggetti anziani.

Il dato più importante è il maggior grado di immunoattivazione nei soggetti che recuperano più lentamente (figura 20).

Cosa c'è alla base della attivazione persistente dei linfociti T? Uno stato di infiammazione cronica può essere responsabile dell'immunoattivazione e ciò può accadere per vari motivi: infezioni intestinali persistenti, una alterazione della flora intestinale, anomalie a carico della mucosa intestinale, infezioni virali persistenti, come ad esempio l'infezione da CMV.

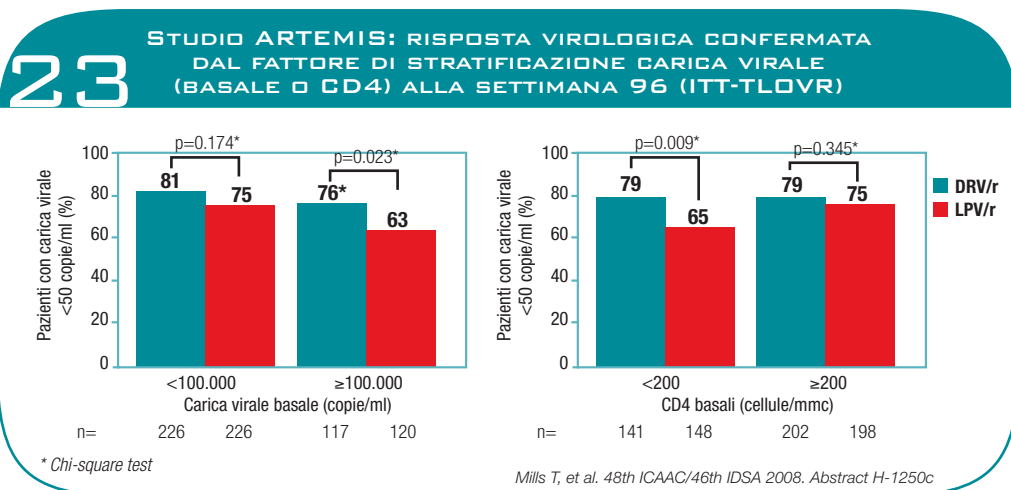
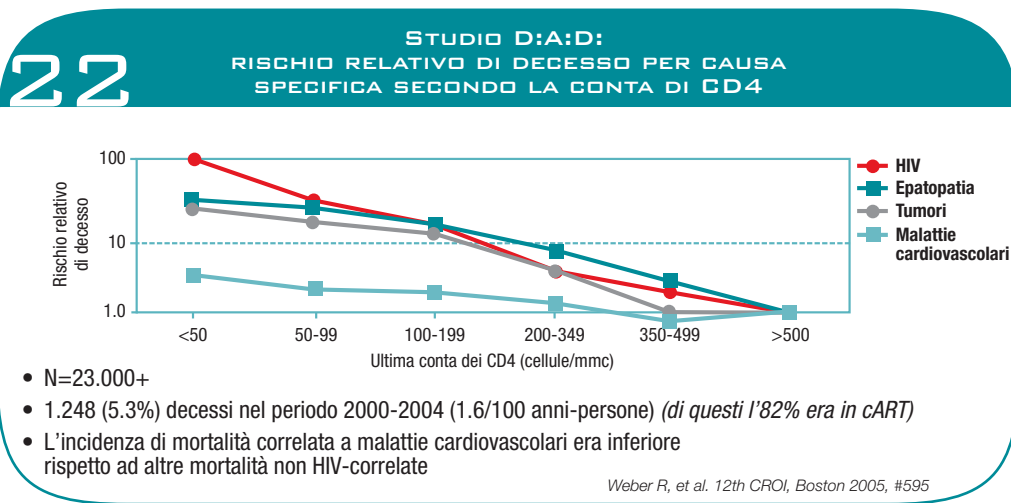
Un'ipotesi innovativa in relazione allo stato di stimolazione antigenica persistente è quella della traslocazione microbica: i batteri residenti nell'intestino, a causa di un'alterata barriera, traslocano in circolo causando persistente stimolo antigenico. La valutazione della concentrazione di lipopolisaccaride (LPS) nel plasma mostra livelli particolarmente elevati nei soggetti HIV-positivi non trattati, ed è inoltre correlata negativamente all'immunoricostruzione. A sua volta, la presenza di lipo-

IL MIGLIOR RECUPERO IMMUNOLOGICO RIDUCE IL RISCHIO DI EVENTI AIDS E NON AIDS-CORRELATI, COME PATOLOGIE CARDIOVASCOLARI, EPATICHE E NEOPLASIE

polisaccaride in circolo è correlata alla immunoattivazione. E' stato, inoltre, dimostrato che negli *immunological non-responders* (INRs) vi è una correlazione diretta tra entità della traslocazione microbica (valutata in termini di concentrazione plasmatica di LPS), immunoattivazione e mancato recupero immunologico (figura 21).

I livelli di infiammazione cronica predicono gli eventi non-AIDS, sono indicativi di una accelerata malattia da HIV e di un accelerato *aging*.

A questo proposito, dai dati dello studio D:A:D: (figura 22)



LO STUDIO GRACE EVIDENZIA CHE DARUNAVIR PUÒ ESSERE UTILIZZATO IN UOMINI O DONNE CON RISULTATI E PROFILO DI TOLLERABILITÀ SIMILI

si evidenzia che un miglior recupero immunologico riduce in maniera importante il rischio di eventi e morte non-AIDS correlati, come le patologie cardiovascolari, le patologie epatiche e le neoplasie non AIDS-correlate.

L'infiammazione cronica è una condizione che, anche nella popolazione generale HIV-negativa, è correlata ad un aumento del rischio di aterosclerosi, patologie cardiovascolari, patologie neurologiche degenerative, malattie metaboliche come insulino-resistenza, diabete mellito e cachessia, eventi che si riscontrano anche nella popolazione HIV-positiva.

## Il ruolo della HAART

Tra le opzioni terapeutiche di prima scelta, i PI *boosted* sono risultati più potenti nel garantire un buon recupero immunologico rispetto agli schemi terapeutici NNRTI-based.

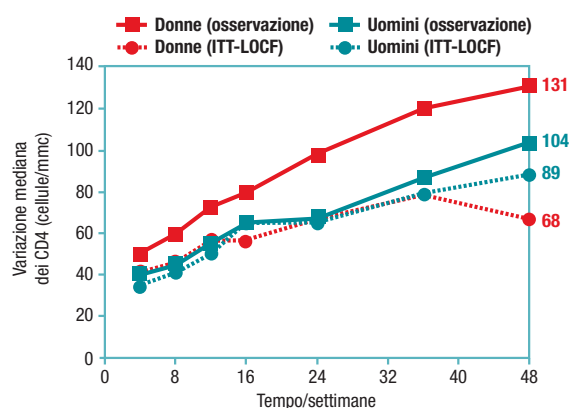
Nei vari studi effettuati, la potenza immunologica dei vari PI si è dimostrata simile: nello studio CASTLE, che sono state evidenziate particolari differenze tra LPV/r e ATV/r, mentre lo studio ARTEMIS ha dimostrato una superiorità di DRV/r rispetto a LPV/r nell'ottenere una maggior recupero immunologico (figura 23).

## Lo studio GRACE

Dati interessanti sui fattori di risposta alla terapia e sull'immunoricostruzione emergono dallo studio GRACE (Gender, Race and Clinical Experience), *trial* in aperto, multicentrico, di fase III, che ha stabilito efficacia e sicurezza di DRV/r + OBT in donne HIV+ *experienced* in

24

STUDIO GRACE: VARIAZIONE MEDIANA DELLA CONTA DEI CD4 DAL BASALE ALLA SETTIMANA 48 (DATI OSSERVATI E ITT-LOCF)



- Variazione mediana dal basale alla settimana 48 nella conta dei CD4 maggiore nelle donne rispetto agli uomini
- Variazione mediana dal basale alla settimana 48 nella conta dei CD4 per l'analisi ITT-LOCF simile tra uomini e donne

Squires K, et al. 5th IAS 2009. Poster MOPEB042

confronto a uomini HIV+. Lo studio, il più ampio negli Stati Uniti a valutare le differenze di sesso rispetto ad efficacia e a sicurezza del trattamento, ha arruolato 429 pazienti (287 donne e 142 uomini), che hanno ricevuto almeno una dose di farmaco.

I risultati hanno dimostrato che l'appartenenza al sesso femminile non costituisce un fattore predittivo di miglior risposta alla HAART, mentre lo sono risultate altre variabili analizzate: il livello di aderenza > 95%, la bassa carica virale al basale, la razza, l'età avanzata, la presenza di etravirina nell'Optimized Background therapy (OBT).

I dati indicano che darunavir/r può essere utilizzato sia negli uomini che nelle donne HIV-positivi con risultati simili di efficacia e di tollerabilità. Le donne mostravano aumenti di CD4 maggiori in confronto agli uomini, malgrado le percentuali di interruzione siano state maggiori (figura 24). Anche la tollerabilità della terapia con DRV/r è stata simile tra donne e uomini, senza lo sviluppo di eventi avversi inattesi.

Lo studio indica che tra i due sessi non esistono differenze biologiche in grado di spiegare una diversa risposta alla terapia, ma che nella pratica clinica quotidiana molte situazioni possono condizionare livelli differenti di adesione alla terapia, da considerare nell'impostazione della HAART.

# Strategie innovative nello switch degli NNRTI: il ruolo di etravirina

## L'impatto di tollerabilità e maneggevolezza sulla compliance e soppressione virale

La disponibilità di molte classi di farmaci antiretrovirali e di diversi farmaci con caratteristiche peculiari all'interno della stessa classe rende attualmente possibile la personalizzazione della HAART a seconda delle esigenze di ciascun paziente. Quando oggi si inizia una HAART, è necessario prendere in considerazione diversi aspetti. Innanzitutto bisogna valutare le differenze di efficacia dei vari farmaci, sia dal punto di vista virologico, comprendendo anche la loro capacità o meno di penetrare nel Sistema Nervoso Centrale e nel tratto genitale, sia dal punto di vista immunologico. Inoltre la valutazione dei differenti effetti collaterali possibili e della maggior o minor maneggevolezza di un regime terapeutico rispetto ad un altro sono altrettanto fondamentali, in quanto influenzano fortemente la compliance. Bisogna, inoltre, pensare all'eventualità in cui i pazienti falliscano ad una terapia e al conseguente profilo di resistenze. Da non dimenticare, infine, l'impatto sui costi delle varie opzioni al momento disponibili.

Accanto alle indicazioni che emergono dalle Linee Guida, basate sui risultati degli studi, che evidenziano le diverse strategie terapeutiche possibili in determinate categorie di pazienti, è importante, però, cercare di ottimizzare la terapia antiretrovirale in modo che la probabilità di successo sia massima.

## Lo switch per tossicità degli schemi con efavirenz: le problematiche a livello del SNC

Due fattori molto importanti che influenzano fortemente la compliance e, di conseguenza, la risposta immunovirologica ad una HAART sono la maneggevolezza e la



tollerabilità. Se consideriamo ad esempio tenofovir/emtricitabina + efavirenz, regime HAART di ampio utilizzo, accanto alla grande maneggevolezza, è importante considerare anche le problematiche di tollerabilità, infatti una quota considerevole di soggetti sviluppa effetti collaterali a livello del Sistema Nervoso Centrale correlati ad efavirenz (figura 25).

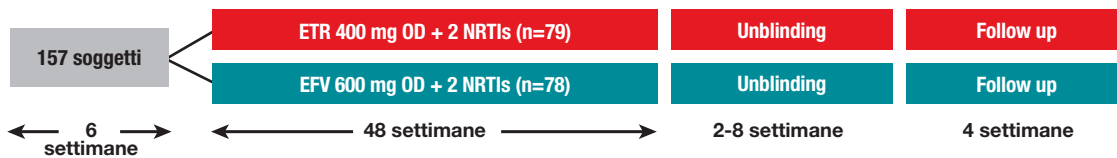
COMPLIANCE E RISPOSTA ALLA TERAPIA SONO CONDIZIONATE FORTEMENTE DALLA COMPARSA DI EFFETTI COLLATERALI DI TIPO NEUROCOGNITIVO, FREQUENTI NEI PAZIENTI TRATTATI CON EFV

# 26

## DISEGNO DELLO STUDIO SENSE

**Criteria di inclusione: pazienti *naive* alla terapia, con HIV-RNA >5.000 copie/ml**

- No mutazioni genotipiche a NRTI, NNRTI o PI (liste Bennett)
- Sensibilità fenotipica predetta a NNRTI e NRTI selezionati (fenotipo virtuale)



- Studio in doppio cieco, attivo, controllato alla settimana 48
- 2NRTI selezionati dai ricercatori (AZT+3TC; ABC+3TC; TDF+FTC)
- Endpoint primario: eventi avversi neuropsichiatrici fino alla settimana 12

Fatkenheuer G, et al. 13th Adverse Events /Lipodystrophy Workshop, Rome, July 2011 [P038]

È noto che, durante il primo mese di assunzione di efavirenz, circa il 50% dei pazienti può sviluppare effetti collaterali di tipo neurocognitivo, la maggior parte dei

quali scompaiono nelle settimane successive. Ci sono però alcuni individui che non tollerano efavirenz anche dopo il primo mese e per i quali lo *switch* deve essere impostato precocemente.

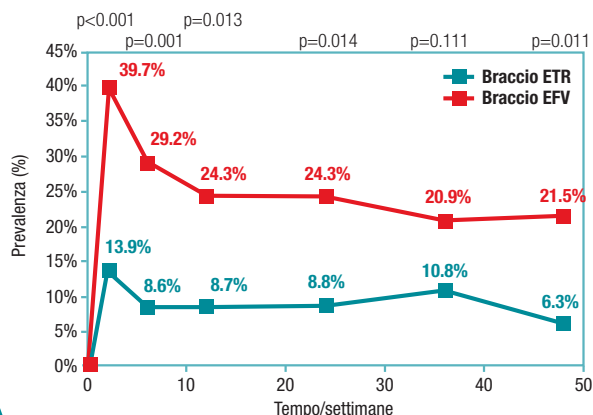
Anche nel lungo termine emergono problematiche importanti sulla tossicità a livello del SNC, come emerge dal confronto ad un anno tra regimi HAART con efavirenz e regimi con PI in termini di tossicità: nel gruppo di pazienti che assumano efavirenz la tossicità neuropsichica, è maggiore rispetto al gruppo che assume PI. Anche i dati di uno studio cross-osservazionale, condotto su 120 pazienti, trattati con efavirenz o con PI per più di un anno, mostrano che i sintomi neuropsichiatrici possono persistere per oltre 12 mesi nei pazienti che ricevono l'NNRTI.

Una nuova importante opzione per lo *switch* nei pazienti che sviluppano tossicità da efavirenz è rappresentata da etravirina, primo NNRTI di nuova generazione, che

**ETRAVIRINA, PRIMO NNRTI DI NUOVA GENERAZIONE, RAPPRESENTA UNA NUOVA OPZIONE PER LO SWITCH NEI PAZIENTI CHE SVILUPPANO TOSSICITÀ DA EFAVIRENZ**

# 27

## STUDIO SENSE: PREVALENZA A 48 SETTIMANE DI EVENTI AVVERSI NEUROPSICHIATRICI DI GRADO 1-4 CORRELATI



Fatkenheuer G, et al. Adverse Events/Lipodystrophy Workshop, Rome, July 2011 [P038]

# 28

## STUDIO SENSE: EVENTI AVVERSI CORRELATI AL FARMACO DI GRADO 2-4 PIÙ COMUNI FINO ALLA 48 SETTIMANA

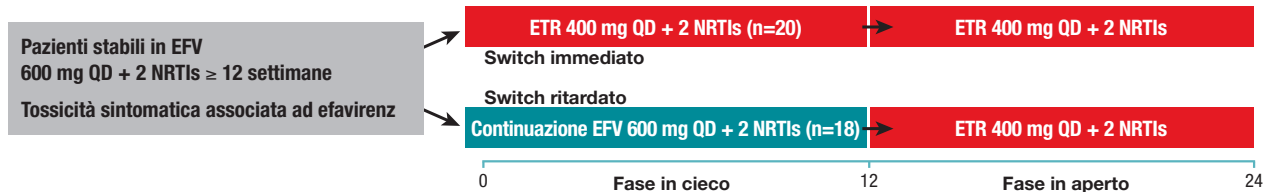
	Braccio ETR n=79	Braccio EFV n=78
<i>Qualsiasi evento avverso correlato al farmaco di grado</i>	21 (26.6%)	33 (42.3%)
Disturbi gastrointestinali	4 (5%)	3 (4%)
Disturbi sistemici	1 (1%)	7 (9%)
<i>Analisi</i>	1 (1%)	4 (5%)
Disturbi metabolici e nutrizionali	1 (1%)	5 (6%)
Disturbi del SNC	1 (1%)	13 (17%)
Disturbi psichiatrici	4 (5%)	12 (15%)
Disturbi dermatologici/sottocutanei	9 (11.4%)	9 (11.5%)

\*Almeno 2 pazienti in un gruppo di terapia; un paziente poteva avere un evento avverso in più di una categoria

Fatkenheuer G, et al. Adverse Events/Lipodystrophy Workshop, Rome, July 2011 [P038]

# 29

## DISEGNO DELLO STUDIO UK SWITCH



**Endpoint primario**

- Variazione della proporzione di pazienti con eventi avversi a livello di SNC di grado 2-4 alla settimana 12

**Endpoint secondario**

- N° mediano di eventi avversi di grado 2-4 alla settimana 12 e 24
- variazione nel punteggio SNC

*Waters L, et al. XVIII IAS, Vienna 2010, #MOPDB103. Waters L, et al. 3rd BHIVA, London 2010, #07.*

può rappresentare una alternativa ad efavirenz efficace e ben tollerata all'interno della stessa classe di farmaci. Accanto ai risultati degli studi DUET, che hanno sancito efficacia e profilo di *safety* della molecola, sono di recente stati presentati nuovi dati che si riferiscono allo *switch* in pazienti in terapia con efavirenz.

### Gli studi di switch ad etravirina: lo studio SENSE, lo studio UK Switch

Lo studio SENSE (The Study of Efavirenz Neuropsychiatric Events versus Etravirine) è uno studio in doppio cieco, placebo-controlled in cui 157 pazienti *naive* con HIV-RNA plasmatico > 5000 copie/ml sono stati randomizzati a ricevere etravirina 400 mg/die (79 pazienti) o efavirenz 600 mg/die (78 pazienti) entrambi in combinazione con un backbone con 2NRTIs (figura 26).

L'endpoint primario era la percentuale di pazienti che sviluppavano eventi avversi di tipo neuropsichiatrico di grado 1-4. Dopo 48 settimane di assunzione dei due schemi HAART, il regime con etravirina 400 mg/die si associava ad una riduzione statisticamente significativa degli eventi avversi a carico del Sistema Nervoso Centrale rispetto al regime con efavirenz 600 mg/die, senza variazioni del profilo di efficacia virologica e immunologica tra i 2 bracci (figure 27 e 28).

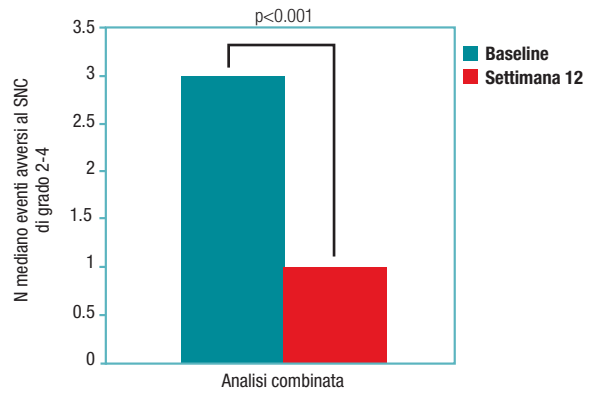
Un altro studio recente effettuato in UK, in doppio cieco, randomizzato e controllato ha randomizzato pazienti in terapia con efavirenz 600 mg/die + 2 NRTIs da almeno 12 settimane, che manifestavano sintomi neuropsichiatrici associati ad EFV a due bracci di *switch*: un braccio in cui si passava immediatamente a etravirina 400 mg/die (20 pazienti) ed un braccio in cui lo *switch* a etravirina era più tardivo, cioè avveniva alla 12°

settimana di osservazione (18 pazienti) (figura 29). L'endpoint primario era la valutazione di differenze nel numero di eventi neuropsichiatrici tra i due bracci alla

DAGLI STUDI SENSE E UK SWITCH SI EVIDENZIA LA RIDUZIONE DEI SINTOMI NEUROPSICHIATRICI E DEGLI EVENTI AVVERSI NEI PAZIENTI CHE PASSANO DA EFAVIRENZ AD ETRAVIRINA

# 30

## STUDIO UK SWITCH: NUMERO MEDIANO DI EVENTI AVVERSI DI GRADO 2-4



*Waters L, et al. XVIII IAS, Vienna 2010, #MOPDB103. Waters L, et al. 3rd BHIVA, London 2010, #07.*

ETRAVIRINA È UN FARMACO PROMETTENTE NELLO SWITCH IN CASO DI INTOLLERANZA A EFV E NEGLI STADI AVANZATI DI TERAPIA, IN COMBINAZIONE CON UN PI ATTIVO O UN NUOVO FARMACO

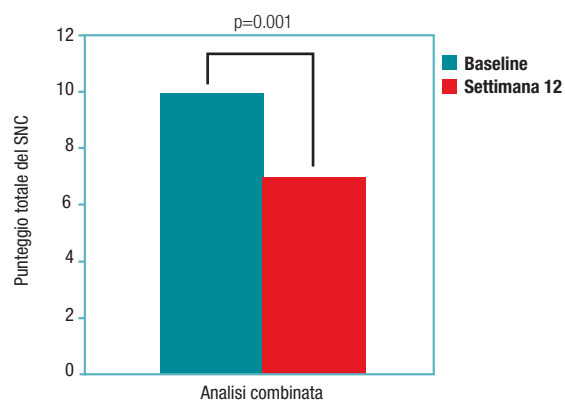
12° settimana. Secondariamente i pazienti sono stati osservati anche alla 24 settimana, momento in cui entrambi i bracci assumevano etravirina + 2 NRTIs.

Lo *switch* da EFV a etravirina ha comportato una riduzione significativa degli eventi avversi a carico del SNC di grado 2-4, senza modificazione dell'efficacia immuno-virologica (**figure 30 e 31**).

Etravirina ha, inoltre, dimostrato di essere efficace anche nei pazienti falliti a precedenti regimi NNRTI-based per la sua capacità di superare le comuni muta-

31

STUDIO UK SWITCH:  
PUNTEGGIO TOTALE  
DEL SNC



Waters L, et al. XVIII IAS, Vienna 2010, #MOPDB103.  
Waters L, et al. 3rd BHIVA, London 2010, #07.

zioni che conferiscono resistenza alla classe degli NNRTI, come la K103N.

In conclusione, etravirina può essere considerato un farmaco promettente, non solo come strategia di *switch* in caso di intolleranza ad efavirenz, ma anche negli stadi avanzati di terapia, in combinazione con un PI attivo o con un farmaco di una nuova classe.

## Bibliografia

- Arribas JR, Horban A, Gerstoft J, et al. *The MONET trial: darunavir/ritonavir with or without nucleoside analogues, for patients with HIV RNA below 50 copies/ml* *AIDS* 2010; 24:1057-9
- Brechley JM, Price DA, Schacker TW, Asher TE, et al. *Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV infection.* *Nat Med* 2006; 12:1365-1371
- Currier J, Averitt Bridge D, Hagins D, et al. *Sex-Based Outcomes of Darunavir-Ritonavir Therapy.* *Ann Intern Med* 2010; 153:349-357
- De Meyer S, Lathouwers E, Dierynck I, et al. *Characterization of virologic failures on darunavir/ritonavir in the randomized, controlled, phase III TITAN trial in treatment-experienced patients. Program and abstracts of the 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 3-6, 2008; Boston, Massachusetts. Abstract 874*
- Egger M, May M, Chene G, et al. *Prognosis of HIV-1 infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies.* *Lancet* 2002; 360: 119-129
- *Efavirenz SNPC ottobre 2009.* [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000249/WC500058311.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000249/WC500058311.pdf)
- European AIDS Clinical Society (EACS) Guidelines, *Version 6- October 2011* [http://www.europeanaidscinicalsociety.org/images/stories/EACS-Pdf/eacsguidelines-v6-1\\_english.pdf](http://www.europeanaidscinicalsociety.org/images/stories/EACS-Pdf/eacsguidelines-v6-1_english.pdf)
- European AIDS Society. *Guidelines clinical management and treatment of HIV infected adults in europe. Version 5 - November 2009* ([www.europeanaidscinicalsociety.org/](http://www.europeanaidscinicalsociety.org/))
- Fatkenheuer G, Duvivier C, Rieger A, et al. *The SENSE trial week 48 results shows lower prevalence of lipid abnormalities compared to efavirenz in treatment-naïve patients,* *Antivir Ther* 2011; 16 Suppl 2: A56 <http://www.intmedpress.com/serveFile.cfm?sUID=5ee552e2-4842-4ba4-a5c7-eace16d3d9b7>
- Florence E, Lundgren J, Dreezen C, et al. *Factors associated with reduced CD4 lymphocyte count response to HAART despite full viral suppression in the EuroSIDA study.* *HIV Med* 2003; 4: 255-262
- Fumaz CR, Muñoz-Moreno JA, Moltó J, et al. *Long-term neuropsychiatric disorders on efavirenz-based approaches: quality of life, psychologic issues, and adherence.* *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005 Apr 15;38(5):560-5
- Gazzard B, Di Perri G, Furrer H, et al. *The SENSE Trial: Etravirine (TR) shows fewer neuropsychiatric adverse events than efavirenz (EFV) in treatment-naïve HIV infected patients. International AIDS Conference July 18-23, 2010. Vienna, Austria. (Abst LBPE 19)*
- *Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents October 14, 2011* <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>
- Gutmann C, Cusini A, Günthard HF, 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
- Hunt PW, Martin JN, Sinclair E, et al. *T cell activation is associated with lower CD4+ T cell gains in human immunodeficiency virus-infected patients with sustained viral suppression during antiretroviral therapy.* *J Infect Dis.* 2003 May 15;187(10):1534-43. Epub 2003 Apr 23
- Jiang W, Lederman MM, Hunt P, et al. *Plasma levels of bacterial DNA correlate with immune activation and the magnitude of immune restoration in persons with antiretroviral-treated HIV infection.* *J Infect Dis* 2009; 199:1177-1185
- Katlama C, Gatell JM, Molina JM, Peeters M, Vingerhoets JH, Woodfall B. *Pooled 24-week results of DUET-1 and DUET-2: efficacy of TMC125 (etravirine) in treatment-experienced HIV-1-infected patients [abstract P7.13/18]. 11th European AIDS Conference. Madrid, Spain; October 24-27, 2007*
- Katlama, C, Haubrich, R, Lalezari, J, et al. *Efficacy and safety of etravirine in treatment-experienced, HIV-1 patients: pooled 48 week analysis of two randomized, controlled trials.* *AIDS* 2009; 23 (17): 2289- 300
- Katlama C, Valantin MA, Algarte-Genin M, et al. *Efficacy of darunavir/ritonavir maintenance monotherapy in patients with HIV-1 viral suppression: a randomized open-label, noninferiority trial, MONOI-ANRS 136.* *AIDS* 2010; 24:2365-74
- Kitahata M, Gange S, Moore R, et al. *Initiating rather than Deferring HAART at a CD4+ Count >500 Cells/mm3 Is Associated with Improved Survival, CROI 2009, Abstract 71* <http://www.retroconference.org/2009/Abstracts/35084.htm>

- Letendre S, Ellis R, Deutsch R, et al. *Correlates of Time-to-Loss-of-Viral-Response in CSF and Plasma in the CHARTER Cohort*. 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 2010 abstract 430
- Linee Guida italiane sull'utilizzo degli antiretrovirali nelle persone con infezione HIV [http://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_1301\\_allegato.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1301_allegato.pdf)
- Linee Guida Italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1 Ottobre 2011 [http://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_1301\\_allegato.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1301_allegato.pdf)
- Madruga JV, McMurchie M, et al. *Efficacy and safety of darunavir-ritonavir compared with that of lopinavir-ritonavir at 48 weeks in treatment-experienced, HIV-infected patients in TITAN: a randomised controlled phase III trial*. *Lancet* 2007;370:49-58
- Marchetti G, Bellistri G, Borghi E, et al. *Microbial translocation is associated with sustained failure in CD4+ T-cell reconstitution in HIV-infected patients on long-term highly active antiretroviral therapy*. *AIDS* 2008 Oct 1;22(15):2035-8
- Mills A, Nelson M, Jayaweera D, et al. *Efficacy and safety of darunavir/ritonavir 800/100 mg once-daily versus lopinavir/ritonavir in treatment-naive, HIV-1-infected patients at 96 weeks: ARTEMIS (TMC114-C211)*. Program and abstracts of the 48th Annual ICAAC/IDSA 46th Annual Meeting; October 25-28, 2008; Washington, DC. Abstract H-1250c
- Mills A, Cahn P, Molina JM, Nijs S, Vingerhoets JH, Witek J. *Etravirine demonstrates durable efficacy in treatment-experienced patients in the DUET trials: pooled 96-week results [abstract MOPEB036]*. 5th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, Capetown, South Africa; July 19-22, 2009.
- Moore RD, Keruly JC. *CD4+ cell count 6 years after commencement of highly active antiretroviral therapy in persons with sustained virologic suppression*. *Clin Infect Dis*. 2007; 44: 441-446
- Nelson M, Stellbrink HJ, Podzamczar D, et al. *A comparison of neuropsychiatric adverse events during 12 weeks of treatment with etravirine and efavirenz in a treatment-naïve, HIV-1 infected population*. *AIDS* 2010 (ahead of print)
- Ortiz R, Dejesus E, Khanlou H. *Efficacy and safety of once-daily darunavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir in treatment-naïve HIV-1-infected patients at week 48*. *AIDS*. 2008 Jul 31;22(12):1389-9
- Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. January 10, 2011; 1-166. Available at <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>
- Pérez-Valero I, Arribas JR. *Protease inhibitor monotherapy*, *Curr Opin Infect Dis* 2011; 24:7-11
- Pulido F, Arribas JR, Hill A, et al. *Analysis of drug resistance during HIV RNA viraemia in the MONET trial of darunavir/ritonavir monotherapy*. *Antivir Ther*. 2011;16(1):59-65
- Pulido F, Pérez-Valero I, Delgado R, et al. *Risk factors for loss of virological suppression in patients receiving lopinavir/ritonavir monotherapy for maintenance of HIV suppression*. *Antivir Ther* 2009;14(2):195-201
- Rieger A, Banhegyi D, Schmidt W, et al. *The MONET trial 96 week analysis: darunavir/ritonavir monotherapy versus DRV/r + 2NRTIs, for patients with HIV RNA < 50 copies/mL at baseline, XVIII IAC Conference, Vienna 2010, THLB209*
- Squires K, Young B, DeJesus E, et al. *Similar efficacy and tolerability of atazanavir (ATV) compared to ATV/ritonavir (RTV, r), each in combination with abacavir/lamivudine (ABC/3TC), after initial suppression with ABC/3TC + ATV/r in HIV-1 infected patients: 84-week results of the ARIES trial*. In: Program and abstracts of the 5th International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention; July 19-22, 2009; Cape Town, South Africa. Abstract WELBB103
- Swaden L, et al. *Efavirenz: What happens in the long term?* 9th BHIVA 2003. Abstract 09
- Valantin MA, Flandre P, Kolta S, et al. *Fat tissue distribution changes in HIV-infected patients with viral suppression treated with darunavir/ritonavir (DRV/r) monotherapy versus 2 NRTI + DRV/r in the MONOI--ANRS 136 Randomized Trial : Results at 48 weeks*. 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. February 16-19, 2010. San Francisco. Abstract 721. <http://www.retroconference.org/2010/PDFs/721.pdf>
- Waters L, Fisher M, Winston A, et al. *A phase IV, double blind, multi centre, randomised, placebo controlled, pilot study to assess the feasibility of switching individuals receiving efavirenz (EFV) with continuing central nervous system (CNS) adverse events (AE) to etravirine (ETR), at XVIII Intern AIDS Conference, 2010, Vienna, Austria, #MOPDB103*
- Weber R, Friis-Møller N, Sabin C, et al. *HIV and Non-HIV-related Deaths and Their Relationship to Immunodeficiency: The D:A:D Study* 12th CROI, Boston 2005, #595





**Supplemento a ReAd<sup>files</sup> Anno 12 - Numero 3/2011**

*Direttore Responsabile:* F. Tacconi

*Direttore Scientifico:* M. Moroni

*Coordinamento Scientifico:* C. Balotta, L. Meroni

*Redazione:* A. Invernizzi, M. Luciani

*Direzione, amministrazione:*

Via Gallarate, 106 - 20151 Milano, Tel. 02/3343281

*Stampa:* Magicgraph (Busto Arsizio, VA)

*Pubblicazione registrata al Tribunale di Milano  
n. 73 del 06-02-2007*

Quaderno in HIV edito da **effetti** editore®



## Una prospettiva per il futuro? Sarebbe straordinario.

Roberto è sieropositivo. In mancanza di una cura definitiva per debellare l'infezione da HIV, il paziente è costretto ad una terapia cronica i cui effetti collaterali riducono la qualità di vita.

Come per l'AIDS, esistono molte altre malattie alle quali la medicina non è ancora in grado di dare una risposta: la nostra missione è quella di aiutare milioni di pazienti, sviluppando trattamenti innovativi per patologie gravi come schizofrenia, morbo di Alzheimer, epatite C, tubercolosi, disordini metabolici, malattie onco-ematologiche, psoriasi e altre patologie immunitarie.

**Sforzi straordinari per una vita normale.**

