

Semplificazione della terapia ARV

Prof. Massimo Andreoni

Cattedra Malattie Infettive - Università di Roma, Tor Vergata

L'uso degli inibitori della proteasi (PI) nella terapia antiretrovirale ha ridotto in modo drammatico l'evoluzione in AIDS e la mortalità dell'infezione da HIV nei paesi ad alto sviluppo economico. Per contro, il trattamento per lungo tempo con terapia antiretrovirale altamente efficace (HAART) ha portato alla frequente osservazione di una alterazione nella distribuzione del grasso corporeo e del metabolismo lipidico, definita "lipodistrofia". Queste alterazioni sono caratterizzate da lipoatrofia periferica e lipoipertrofia centrale, da aumento dei livelli di colesterolo e trigliceridi plasmatici, da resistenza all'insulina con alterazioni dell'omeostasi del glucosio. In particolare i PI sono stati correlati con le alterazioni ematiche dei lipidi e vi sono evidenze che un danno a livello mitocondriale possa giocare un ruolo fondamentale nella lipodistrofia. Gli analoghi nucleosidici sembrano essere invece la causa principale di lipoatrofia periferica.

Infine, è stato dimostrato che l'elevazione dei lipidi ematici dovuta ai PI aumenta significativamente il rischio di malattie cardiovascolari. Comunque, non è ancora chiarito se le alterazioni della distribuzione del grasso corporeo e le anomalie metaboliche rappresentino entità separate o una unica sindrome, e come i singoli farmaci contribuiscano a queste alterazioni.

Il rischio di lipodistrofia, i complicati regimi terapeutici che spesso richiedono particolari diete e l'elevato numero di pillole che devono essere assunte in terapie che prevedano l'impiego di inibitori della proteasi, sono tutti fattori che riducono la qualità della vita e l'aderenza alla terapia dei pazienti.

Tutte queste ragioni hanno portato i ricercatori a valutare l'opportunità di modificare schemi terapeutici che prevedono l'uso di PI con una completa soppressione della replicazione virale, con terapie semplificate che prevedono l'associazione di due analoghi nucleosidici inibitori della trascrittasi inversa (NRTI) con un altro NRTI (abacavir) o con un analogo non-nucleosidico inibitore della trascrittasi inversa (NNRTI). In altri casi è stata invece proposta una interruzione strutturata della terapia.

I risultati di studi randomizzati e controllati finalizzati a valutare se una semplificazione della terapia con abacavir o NNRTI abbia livelli di fallimento virologico simili rispetto alla continuazione di HAART hanno sicuramente ed esclusivamente dimostrato che gli schemi semplificati riducono il rischio di ridotta aderenza al trattamento. E' emerso inoltre che la terapia semplificata con abacavir è meno potente di quella con NNRTI (sia efavirenz che nevirapina).

Tutti gli studi fin qui eseguiti non sono stati comunque in grado di dimostrare in modo definitivo se la semplificazione con NNRTI dia risultati simili alla continuazione della terapia con PI e hanno registrato una percentuale variabile (15-40%) di pazienti con fallimento del regime di semplificazione.

In particolare, il fallimento della terapia di semplificazione con Abacavir è stato associato alla presenza di mutazioni di resistenza agli NRTI archiviate nel corso di terapie non altamente efficaci precedentemente effettuate. Comunque una metanalisi di diversi studi non ha permesso di confermare l'ipotesi che il fallimento della terapia con abacavir fosse associato a precedenti mono o duplici terapia a base di NRTI.

Tuttavia, tutti gli studi condotti fino ad oggi sono stati concordi a confermare che la terapia di semplificazione sia con abacavir che con NNRTI favorisce l'aderenza al trattamento e quindi migliora la qualità della vita dei pazienti. Queste ultime osservazioni hanno rafforzato l'idea che la terapia di semplificazione rappresenti una possibilità importante nel trattamento dell'infezione da HIV.

Inoltre, le terapie di semplificazione si sono dimostrate capaci di ridurre i livelli plasmatici di colesterolo e di trigliceridi quando confrontate alla continuazione di terapie con PI. Questo risultato sul colesterolo non è stato però statisticamente significativo ed è comparso solo nei casi di semplificazione con abacavir. Comunque, la riduzione del colesterolo nella terapia con abacavir può

essere particolarmente importante in pazienti che presentino una malattia coronarica o comunque abbiano molteplici fattori di rischio per lo sviluppo di malattia cardiovascolare.

L'importanza clinica della riduzione dei trigliceridi è meno chiara rappresentando questi un fattore indipendente di rischio della malattia coronarica, comunque un incremento dei livelli sierici dei trigliceridi è stato associato a casi di pancreatite in corso di HAART.

Tra le possibili terapie di semplificazione, quella basata sulla mono-somministrazione giornaliera rappresenta certamente la terapia in grado di assicurare il maggior grado di aderenza. Ad oggi esistono già diversi farmaci che sono stati approvati per l'uso in mono-somministrazione giornaliera quali amprenavir/ritonavir, didanosina (ddI), efavirenz, lamivudina e tenofovir. Diversi studi hanno dimostrato che questi farmaci sono in grado di migliorare l'aderenza alla terapia e sono altrettanto efficaci a sopprimere la replicazione virale somministrati sia una volta che più volte al giorno. Infatti l'efficacia di questi farmaci in mono-somministrazione è assicurata da una emivita intracellulare tanto lunga da determinare concentrazioni inibenti di farmaco sufficienti per 24 ore. Per altri farmaci, quali atazanavir, emtricitabina, stavudina extended-release, nevirapina e l'associazione di ritonavir con indinavir, o lopinavir o saquinavir sono ancora in corso studi di valutazione sulla possibilità di monosomministrazione giornaliera.

Anche per le interruzioni strutturate di terapie i risultati ottenuti da numerosi studi che hanno seguito strategie diverse, sono controversi e non hanno comunque fornito elementi definitivi per definire le eventuali indicazioni di questa strategia e i pazienti per i quali questa possa essere applicata.

In conclusione, a tutt'oggi non è possibile affermare se terapie di semplificazione siano altrettanto efficaci nel controllo della replicazione virale rispetto alla continuazione della terapia con PI. Certamente una semplificazione con abacavir aumenta il rischio di fallimento virologico e questa scelta terapeutica dovrebbe comunque essere riservata a pazienti che non abbiano storia precedente di terapie non altamente efficaci.

Semplificare la terapia basata su PI con 3 NRTI espone quindi il paziente ad un aumentato rischio di fallimento virologico a fronte di vantaggi sia sulla qualità della vita, che sull'aderenza alla terapia, che sul miglioramento del quadro metabolico. Perciò sembra fondamentale indagare parametri virologici ed immunologici in grado di definire quali siano i migliori candidati alla terapia di semplificazione o, eventualmente, di interruzione della terapia.