Regime Class sparing per il trattamento iniziale dell'infezione da HIV-1

Data 14 febbraio 2009
Categoria infettivologia

Gli NRTI non sono farmaci necessari per una terapia antiretrovirale efficace, anche se l'ipertrigliceridemia e la resistenza alla terapia associata all'utilizzo di inibitori non nucleosidici della transcriptasi inversa potrebbero attenuare l'entusiasmo per il loro utilizzo routinario.

Nella terapia iniziale dell'infezione da HIV-1, le attuali linee guida raccomandano l'utilizzo di efavirenz (inibitore non nucleosidico della transcriptasi inversa-NNRTI) o ritonavir (inibitore delle proteasi) in associazione a due inibitori nucleotidici della transcriptasi inversa (NRTI). Queste raccomandazioni sono dettate dall'opinione di esperti e dai risultati di trial clinici, ma non sono stati effettuati confronti "testa a testa" tra questi due regimi.
Sebbene gli NRTI siano inclusi in tutti gli schemi terapeutici raccomandati, gli effetti avversi legati al loro utilizzo, soprattutto la lipodistrofia associata all'assunzione di analoghi timidinici, ha suscitato interesse per gli schemi terapeutici che non contemplino l'utilizzo di NRTI.
L'obiettivo dello studio era confrontare l'efficacia virologica, la risposta immunologica, gli effetti collaterali e le complicanze metaboliche della terapia con efavirenz + 2 NRTI rispetto a lopinavir-ritonavir + 2 NRTI o a lopinavir-ritonavir + efavirenz.
In questo studio, multicentrico, di fase III, randomizzato, in aperto, sono stati arruolati, tra gennaio 2003 e maggio 2004, 753 pazienti con età =13 anni (80% di sesso maschile e 64% non bianchi), naive alla terapia antiretrovirale e randomizzati ad uno dei seguenti tre regimi terapeutici:
- Efavirenz 600 mg 1 volta/die + 2 NRTI (gruppo efavirenz)
- Lopinavir 400 mg e ritonavir 100 mg 2 volte/die + 2 NRTI (gruppo lopinavir-ritonavir)
- Lopinavir 533 mg e ritonavir 133 mg 2 volte/die + efavirenz 300 mg 1 volta/die (gruppo NRTI-sparing).

Gli NRTI utilizzati sono stati lamivudina al dosaggio di 300 mg 1 volta/die o 150 mg 2 volte/die associata ad uno degli altri tre agenti: zidovudina 300 mg 2 volte/die, stavudina 100 mg 1 volta/die (per i pazienti con peso =60 kg alla dose di 75 mg 1 volta/die) o tenofovir disoproxil fumarato 300 mg 1 volta/die. Nel corso dello studio non è stato consentito di modificare l'NRTI assunto.
In ognuno dei tre gruppi la mediana dei livelli di linfociti T-CD4+ era di 191 cell/mm3 e la mediana dei livelli di HIV-1 RNA di 4.8 log10 copie/ml.

Il follow-up mediano è stato di 112 settimane; hanno completato lo studio 589 dei 753 pazienti inizialmente arruolati. Gli outcome primari dello studio erano la riduzione della carica virale (definita come riduzione dell'HIV RNA di 1 log10 o livelli di linfociti T-CD4+ non inferiori a 200 cell/mm3 entro la settimana 32) ed il fallimento terapeutico (definito come la quota di abbandono della terapia dovuta o all'insuccesso terapeutico o alla comparsa di effetti avversi).
Il tempo di riduzione della carica virale è risultato maggiore nel gruppo efavirenz rispetto al gruppo lopinavir-ritonavir (p=0.006), ma non sono state rilevate differenze statisticamente significative tra i due gruppi di trattamento ed il gruppo NRTI sparing (rispettivamente, p=0.49 e p=0.13).
Per quanto riguarda la risposta alla terapia alla settimana 96, la percentuale di pazienti con meno di 50 copie/ml di HIV-1 RNA era dell'89% nel gruppo efavirenz, 77% nel gruppo lopinavir-ritonavir e 83% nel gruppo NRTI-sparing (p=0.003 per il confronto fra il gruppo efavirenz e lopinavir-ritonavir). Un sostanziale incremento nella conta dei CD4+ è stata osservata in tutti e tre i bracci di trattamento.

Hanno interrotto la terapia 95 dei 250 pazienti del gruppo efavirenz (38%), 127 dei 253 del gruppo lopinavir-ritonavir (50%) e 108 dei 250 pazienti del gruppo NRTI-sparing (43%). Non è stata evidenziata alcuna differenza significativa tra i tre gruppi relativamente al tempo di sospensione a causa degli effetti avversi. Si sono verificati 19 decessi di cui solo 1 è sembrato essere correlabile alla terapia (il paziente era assegnato al gruppo NRTI-sparing ed è deceduto per danno epatotossico alla settimana 14). L'aumento del grasso a livello degli arti è stato maggiore nel gruppo NRTI-sparing rispetto agli altri due gruppi. Non ci sono state differenze statisticamente significative per quanto riguarda l'evoluzione ad AIDS nei tre gruppi (4-6% dei pazienti trattati). Nei pazienti trattati con regime NRTI-sparing c'è stata una maggior incidenza di segni e sintomi di grado 3 e 4 (p=0.01) soprattutto ipertrigliceridemia.
La riduzione della carica virale e le mutazioni virali causa di resistenza alla terapia erano più frequenti nel gruppo NRTI-sparing che negli altri due gruppi (p=0.01).

Alla luce dell'analisi statistica dei dati raccolti, gli autori hanno concluso che gli NRTI non sono farmaci necessari per una terapia antiretrovirale efficace, anche se l'ipertrigliceridemia e la resistenza alla terapia associata all'utilizzo di inibitori non nucleosidici della transcriptasi inversa potrebbero attenuare l'entusiasmo per il loro utilizzo routinario. Comunque, i dati supportano la possibilità dell'utilizzo di una terapia combinata efavirenz-lopinavir-ritonavir quando le opzioni terapeutiche sono limitate come, per esempio, in caso di intolleranza agli NRTI.

L'editoriale di accompagnamento al lavoro, pur sottolineando i limiti dello studio, come per esempio la differenza tra la

popolazione valutata e quella generale HIV+ o l'utilizzo di formulazioni in compresse (che possono produrre concentrazioni plasmatiche più consistenti e a causare meno effetti collaterali) piuttosto che le capsule disponibili in commercio, ribadisce l'interesse per il lavoro pubblicato.

DottoressaDanielaCarli

Riferimentibibliografici

Riddler SA. Class-sparing regimens for initial treatment of HIV-1 infection. N Engl J Med 2008; 15; 358: 2095-106.
Hirschel B, Calmy A. Initial treatment for HIV infection — an embarrassment of riches. N Engl J Med 2008; 15; 358: 2170-72.

Contributo gentilmente concesso dal [b]Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia[/b] - [url]http://www.pharmtox.org/sif/[/url]