

DARUNAVIR (PREZISTA®): NELLA PRATICA CLINICA ITALIANA

DURANTE L'ULTIMO ICAR (ITALIAN CONFERENCE ON AIDS AND RETROVIRUSES - ROMA, 25-27 MAGGIO 2014), DUE STUDI ITALIANI HANNO EVIDENZIATO CHE LA TERAPIA CON DARUNAVIR/R HA CONFERMATO IL PROFILO DI EFFICACIA E

SICUREZZA DEGLI STUDI CLINICI REGISTRATIVI E HA MOSTRATO ANCHE UN RECUPERO IMMUNOLOGICO DI QUALITÀ, CONFERMANDOSI COME STRATEGIA DI TRATTAMENTO OTTIMALE, ANCHE IN PAZIENTI PARTICOLARMENTE AVANZATI.

PRIMI RISULTATI DELLO STUDIO ITALIANO TMC114HIV4042

È una ricerca osservazionale, prospettica e a singolo braccio, coordinata da Andrea Antinori (INMI L. Spallanzani, Roma), che ha come obiettivi la conferma di efficacia e sicurezza del trattamento antiretrovirale basato sull'inibitore della proteasi Darunavir/r (DRV/r) in associazione con altri farmaci antiretrovirali.

Lo studio è stato condotto in più di trenta centri clinici italiani ed ha arruolato quasi 900 pazienti con HIV con caratteristiche molto diverse, da quelli fortemente pretrattati (experienced) a persone mai trattate (naïve). Ciò è stato possibile grazie alla versatilità del farmaco in questione che, essendo presente sul mercato in due dosaggi (600/100 BID e 800/100 QD), si adatta a ogni esigenza clinica delle persone con HIV/AIDS. In particolare, nella pubblicazione presentata a ICAR, sono stati esposti i risultati del trattamento con DRV/r su 117 pazienti ARV-naïve e su 116 pazienti che, pur essendo pretrattati, utilizzavano per la prima volta Darunavir/r.

Uno studio pensato per la situazione epidemiologica italiana

La forte prevalenza di persone con HIV/AIDS in condizioni immunitarie compromesse è un dato noto nel nostro paese, emergente anche dagli ultimi aggiornamenti epidemiologici nazionali: a fine novembre 2013, il Centro Operativo AIDS dell'Istituto Superiore di Sanità riportava, per l'anno 2012, una percentuale del 37,5% di persone con HIV/AIDS diagnosticate con un numero di linfociti CD4 al di sotto delle 200 e del 55,8% quelle al di sotto delle 350

cellule (nuova soglia riconosciuta internazionalmente come 'critica' e indicativa di forte compromissione del sistema immunitario).

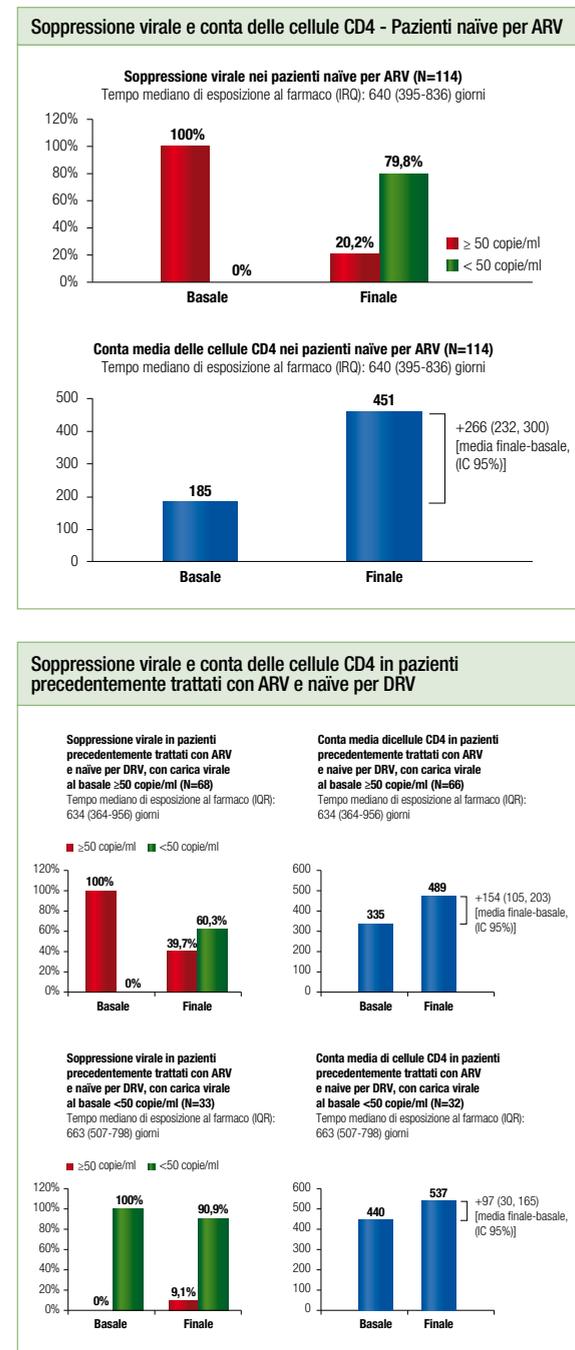
Nello studio, i pazienti che arrivano al trattamento con Darunavir/r erano in una condizione clinica complessa. Infatti, la percentuale di soggetti naïve che si presentava con una carica virale superiore alle 100.000 copie/ml (livello considerato la soglia di distinzione tra basse e alte cariche virali) era pari a ben il 67,5%. Inoltre, si è riscontrata una conta di CD4 al di sotto delle 200 cellule nel 60% dei casi. La sola co-infezione HIV/HCV era presente nell'11,6% dei casi e in oltre il 30% della popolazione si è riscontrata una stadiazione CDC di livello "C" - 31% nei naïve e 35% negli pretrattati - indicativa di condizioni cliniche di AIDS.

I risultati dello studio

La durata mediana dell'esposizione all'IP/r è stata simile nei due gruppi di pazienti (645 e 640 giorni rispettivamente nei pretrattati e nei naïve). Dall'analisi del database è emerso che, considerando tutti i soggetti sia con dati di viremia al basale sia alla fine della rilevazione, **nei pazienti naïve la proporzione di soppressione virale (ossia al di sotto delle 50 copie/ml) era pari all'80% e il recupero di CD4 medio era pari a 266 cellule**, dato più significativo rispetto a tutti i pazienti dello studio.

Anche nei **pazienti pretrattati** (ma che non avevano mai utilizzato DRV/r) si è ottenuta **un'efficace viro-soppressione (60,3%) e un buon recupero immunologico (+154 cellule).**

Figura 1



In merito alla sicurezza, l'uso di DRV/r è risultato ben tollerato, con poche interruzioni per sviluppo di eventi avversi legati all'uso del farmaco.

I più frequenti sono stati rash cutaneo (3 casi nei naïve e 1 negli experienced), disturbi gastrointestinali (1 caso in ogni gruppo)

e iperlipidemia (6.8% nei naïve e 5.2% negli experienced).

UN RECUPERO IMMUNOLOGICO "DI QUALITÀ"

Con DRV/r è possibile ottenere un beneficio superiore in termini di immun-recupero, non solo numerico: questo è il mes-

saggio chiave di un altro lavoro presentato sempre nel corso di ICAR, coordinato da Antonella d'Arminio Monforte (San Paolo, Milano), che ha valutato la variazione dei parametri fenotipici e funzionali delle cellule T in 34 pazienti in condizioni immunologiche molto compromesse (livello basale di CD4 compreso tra le 50 e le 250 cellule). Essi hanno iniziato la terapia di prima linea o con DRV/r o con Efavirenz (EFV), inibitore non nucleosidico della trascrittasi inversa. Entrambi i farmaci sono raccomandati come terzo agente nelle Linee Guida nazionali e internazionali.

Lo studio è stato condotto in modo prospettico su 19 pazienti trattati con DRV/r e 15 pazienti con EFV, dalle caratteristiche simili, ma i primi più compromessi per condizioni immunitarie (154 versus 222 numero di CD4) e virologiche (120.794 versus 71.918 copie/ml).

Lo studio ha evidenziato una **significativa riduzione delle cellule CD8+** (legate ad immunoattivazione, proliferazione e risposta infiammatoria, responsabili della sindrome da immunoricostruzione in corso di terapia antiretrovirale) **nei pazienti che avevano ricevuto DRV/r rispetto al gruppo EFV**, così come una riduzione maggiore dei CD4 legati alla proliferazione e un **aumento maggiore di quelli chiamati Effector Memory** (cellule che conservano la memoria immunitaria).

Da notare, anche l'**aumento delle risposte cellulari specifiche nei confronti di citomegalovirus (CMV) e HIV**. L'uso di DRV/r ha permesso, dunque, il recupero dei CD4 "di qualità", in grado di garantire una migliore funzionalità immunitaria nei pazienti trattati.

Figura 2

Effetti collaterali (AE) e reazioni avverse al farmaco (ADR) emersi nel corso dello studio nei pazienti naïve per DRV. I valori rappresentano il N (%) dei pazienti con eventi se non diversamente specificato.

	Pazienti naïve per DRV		
	Tutti (N = 233)	Naïve per ARV (N = 117)	Precedentemente trattati con ARV (N = 116)
Decessi ^(a)	7 (3,0)	3 (2,6)	4 (3,4)
Neoplasie	2	1	1
Infezioni	2	0	2
Insufficienza epatica in infezione cronica da HCV	1	0	1
Suicidio	1	1	0
Incidenti stradali	1	1	0
Interruzioni del trattamento con DRV per AE	14 (6,0)	8 (6,8)	6 (5,2)
Recidiva di linfoma di Burkitt ^(a)	1 ^(f)	0	1 ^(f)
Nausea ^(a)	1	0	1
Encefalopatia ^(a)	1	1	0
Miocardite-pleurite ^(a)	1	0	1
Rash ^(b)	4	3	1
Diarrea ^(b)	2	1	1
Iperlipidemia ^(b)	1	0	1
Aumento transaminasi epatiche ^(b)	2	2	0
Lipodistrofia ^(b)	1	1	0
<i>AE segnalati nel 3% o più dei pazienti</i>			
Iperlipidemia ^(b)	14 (6,0)	8 (6,8)	6 (5,2)
Rash	8 (3,4)	4 (3,4)	4 (3,4)
Diarrea	7 (3,0)	3 (2,6)	4 (3,4)
Pazienti con uno o più ADR ^(g)	20 (8,6)	12 (10,3)	8 (6,9)
Pazienti con uno o più AE gravi	35 (15,0)	19 (16,2)	16 (13,8)
ADR per paziente/anno (95% IC)	0,056 (0,036; 0,083)	0,067 (0,036; 0,110)	0,045 (0,021; 0,083)
AE gravi per paziente/anno (95% IC)	0,135 (0,104; 0,170)	0,159 (0,113; 0,213)	0,111 (0,072; 0,159)

a) non correlato al trattamento con darunavir, secondo lo sperimentatore. b) non si esclude la relazione col trattamento con darunavir. h) compresa ipertrigliceridemia, ipercolesterolemia e iperlipidemia. f) deceduto 7 giorni dopo l'interruzione dello studio. g) AE con relazione possibile, probabile o molto probabile con il trattamento con DRV/r, secondo il parere dello sperimentatore.

Referenze

http://www.icar2014.it/public/repository/slide/11113_Poster3.PDF
http://www.icar2014.it/public/repository/slide/2413_PD%203%20Tincati.pdf

Supplemento reso possibile grazie al contributo di:

