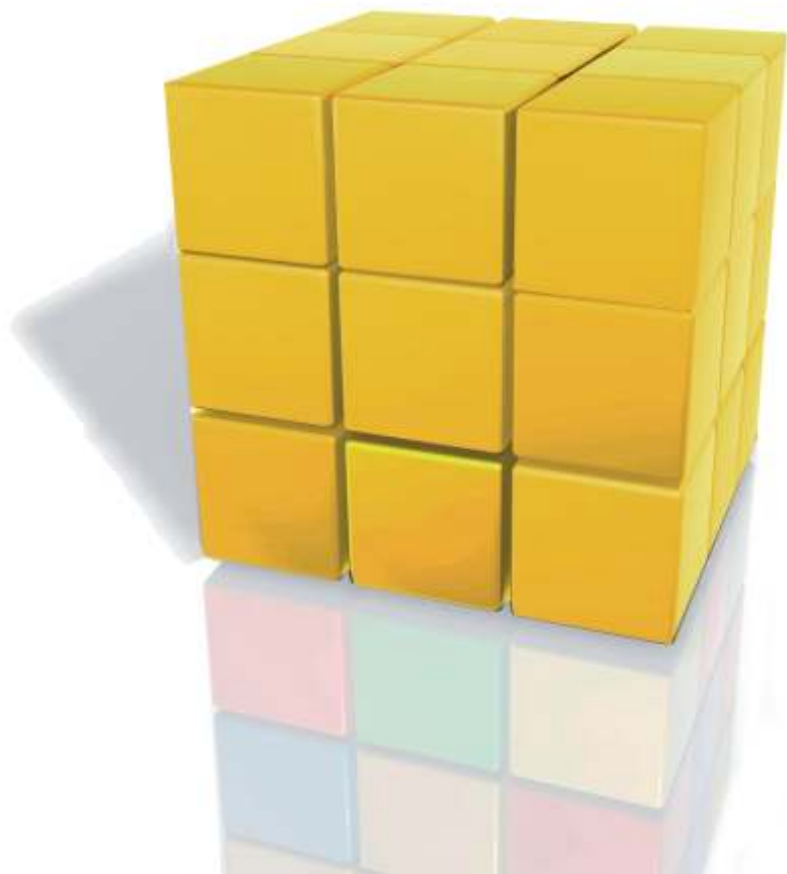


Study on Nevirapine Once a Day Option

RISULTATI PRELIMINARI



LO STUDIO SNODO (tecnicamente "NADIR 02") è il primo studio multicentrico in Italia nato da una collaborazione tra la Fondazione Nadir Onlus unica patient based - ed un gruppo di medici infettivologi italiani. E' uno studio "di semplificazione": questa strategia, infatti, quando è attuabile, permette un miglioramento della qualità della vita. L'inquadramento normativo utilizzato è quello del Decreto del Ministero della Salute del 17 dicembre 2004 (GU 43 del 22/2/2005).

Perché si è scelto Viramune® (nevirapina, NVP)?

Ricordiamo che:

- NVP è un analogo *non nucleosidico inibitore della trascrittasi inversa* indicato per la terapia di persone affette da virus HIV-1. Grazie al *favorevole profilo lipidico*, NVP è utilizzata sia in pazienti che iniziano la terapia per la prima volta, sia in pazienti già in trattamento, che cambiano la terapia⁽¹⁻⁴⁾.
- Esistono dati⁽⁵⁻⁸⁾ che hanno dimostrato come nei pazienti che iniziano ad assumere NVP provenendo da altri regimi terapeutici, la tossicità epatica non sia correlata alla conta di CD4+. Inoltre, il rischio di sviluppo di eventi epatici è "tempo dipendente", essendo simile tra la somministrazione BID (due volte al dì) o OD (una volta al dì, di seguito anche 'QD') dopo 3 mesi di trattamento^(9,10).
- Rimaneva dunque da esplorare, attraverso uno studio randomizzato controllato, la possibilità di somministrare NVP "once a day", essendo invece la dose di 200mg due volte al giorno l'indicazione approvata in scheda tecnica.

CARATTERISTICHE e OBIETTIVI dello studio

SNODO è uno studio multicentrico (17 centri clinici italiani), in aperto, randomizzato, controllato e comparativo, con obiettivo primario il confronto dell'efficacia virologica tra le due diverse modalità di somministrazione di nevirapina e obiettivo secondario il confronto della tollerabilità. E' stato rivolto a persone HIV-positive in trattamento con IP (inibitore della proteasi, potenziato o non potenziato con ritonavir), e con carica virale < 50 cp/mL da almeno 6 mesi. Consentita anche la presenza di coinfezione con HCV e/o HBV. A nevirapina poteva essere associata qualsiasi coppia di NRTI (analoghi nucleosidici) a discrezione del medico curante.

Caratteristica peculiare dello studio è stato l'iniziale regime di trattamento, infatti, dopo le classiche due settimane a metà dose OD (lead-in dose), sono previste 6 settimane iniziali di terapia con NVP a posologia standard, 200 mg due volte al dì. Solo dopo le prime complessive 8 settimane di trattamento, al fine di garantire un prolungato periodo di induzione, i pazienti sono stati randomizzati al gruppo A (continuazione NVP 200 mg due volte al dì) o al gruppo B (switch a NVP 400 mg QD) per 10 mesi.

L'arruolamento è terminato il 31 Marzo 2008 con un totale di 126 pazienti, 63 per gruppo di randomizzazione. Al 15° ISHEID (maggio 2008, Tolone) sono stati presentati i dati preliminari dello studio. E' stata, inoltre, eseguita una successiva analisi ad interim al 30 giugno 2008.

Centri partecipanti “SNODO STUDY GROUP”

PAVIA - CENTRO COORINATORE

Dr. Renato Maserati, Dr. Roberto Gulminetti, Dr.ssa Micaela Brandolini Ambulatorio HIV/AIDS - Clinica delle Malattie Infettive, Fondazione “IRCCS Policlinico San Matteo”.

BARI - Dr. Paolo MAGGI - Clinica delle Malattie Infettive, Policlinico di Bari.

BELLUNO - Dr. Ermenegildo FRANCAVILLA - Reparto Malattie Infettive, Ospedale "San Martino".

BIELLA - Dr. Massimo ANDREONI - U.O. Malattie Infettive, Ospedale degli Infermi.

BOLOGNA - Prof. Francesco CHIODO/ Dr. Marco Borderi - U. O. di Malattie Infettive -Policlinico S. Orsola e Ospedale Maggiore.

CAGLIARI - Prof. Paolo Emilio MANCONI - Dipartimento di Scienze Mediche Anestesiologiche e Immunoinfettivologiche, Policlinico Universitario - Presidio di Monserrato.

CREMONA - Dr. Angelo PAN - Reparto Malattie Infettive, Istituti Ospitalieri di Cremona.

FERRARA - Dr. Florio GHINELLI/ Dr.ssa SIGHINOLFI Laura - Malattie Infettive, Azienda Ospedaliera

“Arcispedale S. Anna”.

FIRENZE - Prof. Francesco LEONCINI - U.O. Malattie Infettive, Azienda Ospedaliera Careggi.

LECCO - Prof.ssa ORANI Anna Maria - Clinica di Malattie Infettive, Ospedale “A. Manzoni” - Presidio Lecco.

MANTOVA - Prof. Alfredo SCALZINI/Dr. Niccolis - Divisione Malattie Infettive, Azienda Ospedaliera Carlo Poma.

MILANO - Prof.ssa Antonella d'Arminio Monforte - Dipartimento di Medicina, Chirurgia e Odontoiatria, Clinica di Malattie Infettive e Tropicali, Azienda Ospedaliera-Polo Universitario San Paolo.

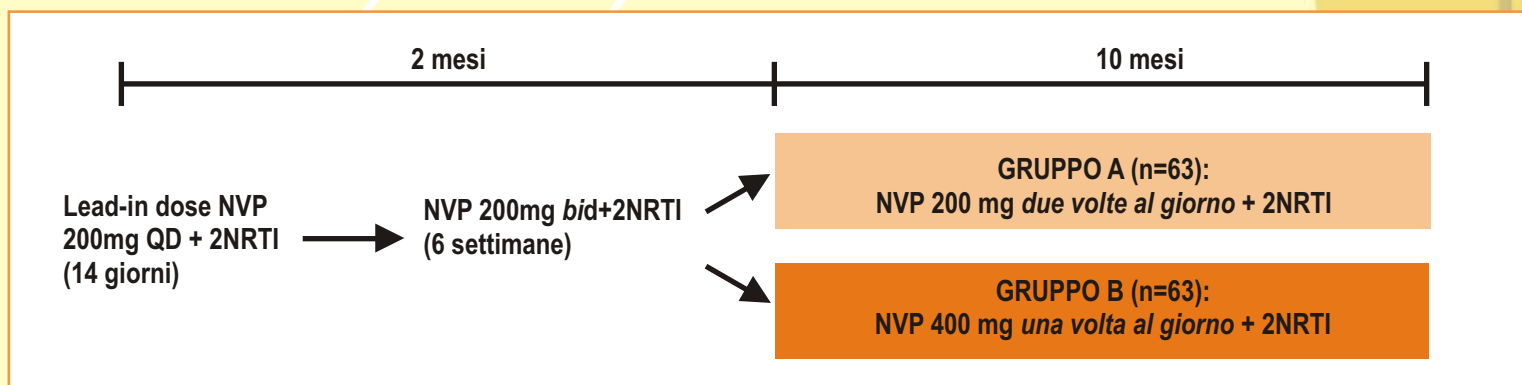
MODENA - Prof. Roberto ESPOSITO/Dr.ssa Mussini Cristina/Dr. Guaraldi Giovanni - Clinica Malattie Infettive e Tropicali, Azienda Ospedaliera di Modena.

ROVIGO - Dr.ssa Anna Maria Cattelan - Divisione Malattie Infettive, Azienda ULSS 18.

TRENTO - Dr.ssa Nicoletta DORIGONI - Unità Operativa di Malattie Infettive , Ospedale “Villa Igea”.

VERONA - Dr.ssa Marina MALENA - SERT e Centro Medicina Preventiva USL20 Gruppo C - Sezione Screening HIV.

DISEGNO dello studio



POPOLAZIONE E RISULTATI PRELIMINARI

Tab. 1 - CARATTERISTICHE DELLA POPOLAZIONE AL BASALE

	A (NVP BID) N= 60	B (NVP QD) N= 56
Età (media in anni)	45	46
Sesso (% maschi)	92%	89%
Razza caucasica (%)	93%	93%
CDC '93 categoria C (%)	48%	28.5%
HIV fattore di rischio (n):		
- omosessuali	22	11
- eterosessuali	29	27
- IVDU	15	17
- trasfusioni	0	0
- sconosciuto	2	6
HCV, HBV coinfezioni (n (%))	14 (23%), 2 (3%)	14 (25%)
Infezione da HIV - durata (anni)	10	10
NNRTI precedente assunzione (% di pazienti)	26%	32%
HIV-RNA mesi di "non rilevabilità" prima dello switch	26	29

Tab. 2 - PAZIENTI CHE HANNO COMPLETATO LO STUDIO O ANCORA IN TRATTAMENTO AL 30 GIUGNO 2008

	A (NVP BID)	B (NVP QD)
Randomizzati (n)	63	63
Pazienti che hanno completato lo studio (n)	12	14
Pazienti ancora in trattamento (n)	38	34
Principali cause di drop-out (n)	<ul style="list-style-type: none"> • 4 SAEs • 4 fallimenti virologici • 2 altro: <ul style="list-style-type: none"> - ritiro consenso informato 1 - gravidanza 1 	<ul style="list-style-type: none"> • 3 SAEs • 1 fallimento virologico • 4 altro: <ul style="list-style-type: none"> - ritiro consenso informato 1 - violazioni di protocollo 3

Tab. 3 - PERIODO D'INSORGENZA EVENTI AVVERSI GRAVI (SAEs)

	A (NVP BID) N= 60	B (NVP QD) N= 56
Entro i primi due mesi di terapia (Tutti i pazienti assumevano NVP 200mg bid)	3 interruzione del trattamento - tossicità epatica (1) - vertigini/emicrania (1) - rash (1) 4 SAE NON hanno determinato interruzione del trattamento - incremento delle gamma-GT di grado 4 (alcolismo) (1) - infarto miocardico (1) - polmonite batterica (1) - carcinoma della cervice (1)	2 interruzione del trattamento -tossicità epatica (2)
Entro il 3 mese di trattamento		1 interruzione del trattamento incremento gamma-GT di grado 4
Entro 6 mesi di trattamento	1 interruzione del trattamento: - tossicità epatica (1) 1 NON ha determinato interruzione del trattamento: - incremento delle gamma-GT di grado 4 (alcolismo) (1)	

Tab. 4 - VALORI MEDI COLESTEROLO e TRIGLICERIDI ai DIVERSI TEMPI (TIMEPOINTS)



CONCLUSIONI PRELIMINARI

Dall'analisi dei primi risultati è interessante notare come:

- la maggioranza degli eventi avversi gravi (SAEs) responsabili dell'interruzione del trattamento si siano verificati in 5 pazienti (4%) nei primi due mesi di trattamento, quando entrambi i gruppi di pazienti assumevano ancora nevirapina con la posologia standard di 200 mg due volte al dì (vedi Tab.3);
- entro i primi 6 mesi dall'inizio della terapia solo 7 su 126 pazienti, pari al 5% del totale, hanno dovuto interrompere il trattamento a causa dell'evento avverso (vedi Tab.3);
- I 5 (4%) fallimenti virologici si siano verificati entro i primi 4 mesi di terapia (4 nel gruppo A e 1 nel gruppo B, vedi Tab.2);

- i parametri epatici non hanno presentato delle differenze statisticamente significative tra i due gruppi di trattamento e, in alcuni casi, la coinfezione con virus HCV e l'abuso di alcol hanno avuto un ruolo importante.

Pur essendo dei risultati preliminari, possiamo concludere che i pazienti che hanno accettato di partecipare allo studio SNODO stanno beneficiando del regime di semplificazione sia per quanto riguarda il mantenimento della soppressione virologica sia per il mantenimento o miglioramento di un favorevole profilo lipidico (vedi Tab.4).

BIBLIOGRAFIA

1. Cooper CL, et al. Evaluation of nevirapine-switch strategies for HIV treatment, HIV Medicine 2006, 7:537-543.
2. Abgrall S et al., Comparative biological and clinical outcomes after a switch from a virologically unsuccessful first protease inhibitor-containing antiretroviral combination to a 3-drug regimen containing efavirenz, nevirapine, or abacavir, CID 2007, 44:120-7.
3. Paloma G et al. Long-term efficacy and safety of protease inhibitor switching to nevirapine in HIV-infected patients with undetectable virus load, CID 2004, 39:1024-9.
4. Martinez E, et al. Substitution of nevirapine, efavirenz or abacavir for protease inhibitors in patients with human immunodeficiency virus infection. N Engl J Med 2003, 349: 10361046.
5. Mocroft A, et al. Risk of discontinuation of nevirapine due to toxicities in antiretroviral naive and experienced patients with high and low CD4 counts, EUROSIDA group, Antivir Ther 2007, 12:325.

6. Wit FW, et al. Discontinuation of Nevirapine Because of Hypersensitivity Reactions in Patients with Prior Treatment Experience, Compared with Treatment-Naive Patients: The ATHENA Cohort Study. CID 2008;46:933-40.
7. Almond LM, et al. The Relationship between Nevirapine Plasma Concentrations and Abnormal Liver Function Tests. AIDS Res Human Retrovir, 2004, 20: 716722.
8. Gonzalez de Requena D, et al. Changes in Nevirapine Plasma Concentrations Over Time and Its Relationship with Liver Enzyme Elevations. AIDS Res Human Retrovir, 2005, 21:55559.
9. Dieterich DT, Robinson PA, Love J, Stern JO. Drug-induced liver injury associated with the use of nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitors. Clin Infect Dis. 2004 Mar 1;38 Suppl 2:S80-9.
10. Stern JO, Robinson PA, Love J, Lanes S, Imperiale MS, Mayers DL. A comprehensive hepatic safety analysis of nevirapine in different populations of HIV infected patients. J Acquir Immune Defic Syndr. 2003 Sep;34 Suppl 1:S21-33.



N. 43 ottobre 2008 - Approfondimento

Direttore responsabile

Filippo von Schlösser

Redazione

Simone Marcotullio, David Osorio, Roberto Biondi, Filippo von Schlösser

Comitato scientifico

Dr. Ovidio Brignoli, Dr. Claudio Cricelli, Sean Hosein (C), Francois Houyez (F), Dr. Martin Markowitz (USA), Dr. Simone Marcotullio, Dr. Filippo von Schlösser, Dr.ssa Cristina Mussini, Prof. Fabrizio Starace, Dr. Stefano Vella

Grafica e impaginazione

Simona Reniè

Supervisione

David Osorio

Stampa

Tipografia Messere Giordana - Roma

Editore

Associazione Nadir Onlus

Via Panama, 88 - 00198 Roma

C.F. 96361480583 - P.IVA 07478531002

La rivista Delta rientra tra le attività istituzionali dell'associazione Nadir Onlus, attività di utilità sociale non a fini di lucro, il cui scopo primo è l'informazione/formazione a favore delle persone sieropositive.

Si ringrazia **Boehringer-Ingelheim Italia** per il supporto a questa iniziativa.