

Efficacia e tollerabilità di darunavir ed etravirina in un paziente con retrovirosti e multipli fallimenti terapeutici

Caso clinico

Claudia Bernardini¹, Raffaella Rosso¹

Abstract

Drug resistance to antiretroviral regimen is a challenging problem in HIV-infected patients. We describe a case of a 45-year-old Caucasian male that, after failure of several successive antiretroviral regimens, has been successfully treated with a combination of darunavir, a protease inhibitor, and etravirine, a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor. This case report underlines the difficulties of everyday management of HIV-infected patients and the importance of an early identification of resistances and the individualization of the therapy

Keywords: antiretroviral regimen, resistance, etravirine, darunavir

Efficacy and safety of darunavir and etravirine in a patient with retroviruses and multiple virologic failure

CMI 2009; 3(3): 109-112

¹ Clinica di Malattie Infettive e Tropicali, Università degli studi di Genova, Genova

CASO CLINICO

Descriviamo il caso di un uomo caucasico di 45 anni che ha fatto uso di droghe per via endovenosa dal 1982 al 2000 e che si trova attualmente in terapia sostitutiva con metadone. Il paziente ha effettuato nel 1988 il primo test HIV, risultato positivo, e, a partire dal 1990, è stato seguito presso l'ambulatorio della Clinica di Malattie Infettive dell'Ospedale San Martino di Genova. Dagli esami ematochimici eseguiti all'inizio della presa in carico risultava anche affetto da un'epatopatia HCV-correlata.

La situazione immuno-virologica iniziale (CD4+ = 520 cell/mm³) ha consentito di posticipare l'inizio della terapia antiretrovirale, cominciata poi nel 1994 con una monoterapia con zidovudina.

Per il persistere di uno scarso controllo immuno-virologico, probabilmente correlato anche alla scarsa compliance del paziente, sono state variate molte linee terapeutiche.

Nel 1998 il paziente ha iniziato la prima terapia antiretrovirale con inibitori delle proteasi (IP), con un regime composto da ritonavir, didanosina e stavudina, senza ottenere comunque una soppressione della carica virale.

Lo stesso è accaduto con tutti i regimi intrapresi negli anni a seguire. Alla fine il paziente ha effettuato una terapia con cinque diversi IP (ritonavir, saquinavir, nelfinavir,

Perché descriviamo questo caso?

Il caso clinico descritto consente di sottolineare la problematica, molto attuale, dell'insorgenza di resistenze alle diverse classi di farmaci antiretrovirali, che rende la gestione del paziente sieropositivo sempre più difficile. Permette inoltre di evidenziare l'efficacia di alcuni farmaci recentemente approvati, quali darunavir ed etravirina, nel trattamento dei soggetti multi-resistenti

Corresponding author
Dott.ssa Raffaella Rosso
raffaella.rosso@unige.it

Terapia antiretrovirale	Inizio	Fine	Carica Virale	CD4 +	CD4 + (%)
AZT	09/11/1994	19/11/1996	N.D.	376	16
AZT + DDI	20/11/1996	19/08/1997	N.D.	295	14
AZT + 3TC + DDI	20/08/1997	16/06/1998	18.000	380	18
DDI + D4T + RTV	17/06/1998	17/01/1999	190.000	322	16
DDC + D4T + SQV	18/01/1999	04/11/1999	130.000	458	18
AZT + 3TC + SQV/r	05/11/1999	23/11/1999	400.000	399	19
AZT + 3TC + NFV	24/11/1999	23/08/2000	58.000	459	22
D4T + DDI + EFV	24/08/2000	27/08/2001	95.000	600	19
ABC + DDI + LPV/r	13/11/2001	06/12/2001	159.000	513	22
D4T + DDI + LPV/r	07/12/2001	12/10/2002	4.100	662	20
TDF + 3TC + SQV/r	30/01/2003	13/08/2003	209.000	589	19
TDF + DDI + EFV	14/08/2003	07/08/2005	16.400	409	23
TDF + 3TC + ATV/r	08/08/2005	07/12/2006	49.600	337	19
3TC	08/12/2006	12/07/2007	19.400	415	22
AZT + 3TC + LPV/r	13/07/2007	05/06/2008	17.300	213	16
3TC + ETR + DRV/r	06/06/2008	In corso	11.500	354	19,5

Tabella I

Riassunto dei regimi terapeutici effettuati dal paziente

3TC = lamivudina;
 ABC = abacavir;
 ATV = atazanavir;
 AZT = zidovudina;
 D4T = stavudina;
 DDC = zalcitabina;
 DDI = didanosina;
 EFV = efavirenz;
 ETR = etravirina;
 LPV = lopinavir;
 NFV = nelfinavir;
 RTV = ritonavir;
 SQV = saquinavir;
 TDF = tenofovir
 DRV = darunavir
 /r = ritonavir

lopinavir e atazanavir) e con un inibitore nucleosidico della trascrittasi inversa (efavirenz) (Tabella I).

A giugno 2008 il paziente si presentava in buone condizioni cliniche, in stadio B2 (polmoniti batteriche ricorrenti) secondo la classificazione CDC (*Centers for Disease Control*), con una carica virale di 11.500 copie/ml e con un valore di CD4+ pari a 354 cell/mm³ (19,5%).

Il test di resistenza genotipico mostrava alcune mutazioni maggiori (I54V, V82A, L90M) e alcune mutazioni minori (L10IV, L33F, F53L, A71V, G73S) per quel che riguarda i geni delle proteasi e mutazioni (M41L, E44D, D67N, T69D, V118I, M184V, L210W, T215Y) per i geni delle trascrittasi. In pratica il paziente risultava resistente a tutti gli IP e, considerando il precedente fallimento con efavirenz, poteva essere considerato anche resistente a tutti gli inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI) disponibili in commercio. Si è quindi deciso di iniziare una terapia con darunavir/ritonavir, etravirina e lamivudina.

Dopo un mese di terapia si è assistito a una notevole diminuzione della carica virale (135 copie/ml) e a un incremento nel numero (519 cell/mm³) e nella percentuale (20,4%) dei CD4+.

Dopo tre mesi, il paziente ha presentato per la prima volta nella sua vita carica virale soppressa. Durante il primo anno

di follow-up, la carica virale si è mantenuta costantemente sotto le 50 copie/ml e il numero dei CD4+ ha raggiunto 517 cell/mm³ (26,7%).

Il paziente ha tollerato bene il nuovo regime terapeutico, dimostrando una totale aderenza all'assunzione dei farmaci.

DISCUSSIONE

Nonostante la terapia antiretrovirale abbia dimostrato un'enorme efficacia nel trattamento dell'infezione da HIV, parallelamente si è assistito all'emergenza di ceppi virali resistenti a molte delle terapie attualmente disponibili, oggi una delle cause fondamentali di fallimento terapeutico [1,2].

Per questo motivo è importante lo sviluppo di nuovi farmaci che siano ben tollerati, attivi contro ceppi resistenti e con un'alta barriera genetica per la selezione di resistenze [3]. Questo caso clinico dimostra l'efficacia di un regime basato su darunavir/ritonavir, etravirina e lamivudina in un paziente che ha dimostrato negli anni precedenti scarsa *compliance* alle terapie e il cui test di resistenza genotipico non permetteva molte opzioni terapeutiche.

Lamivudina, nonostante la presenza della mutazione M184V, che la rende inattiva, è stata mantenuta per la sua azione contro la fitness virale. Attualmente è stata sospesa, dopo un mese di assunzione, in consi-

derazione della buona risposta immunovirologica ottenuta col restante schema terapeutico.

Darunavir è un nuovo IP attivo sia contro ceppi di virus *wild-type*, sia contro ceppi multi-resistenti [4]. Viene assunto in associazione a una bassa dose di ritonavir (100 mg/bid) ed è stato approvato in Italia a luglio del 2007 per l'uso in pazienti adulti. Ha dimostrato una forte attività antivirale e una buona tollerabilità in pazienti con virus multi-resistenti e che hanno fallito almeno tre linee terapeutiche a base di IP [5]. Recenti studi hanno dimostrato la presenza di 11 mutazioni, 5 maggiori (I50V, I54L/M, L76V, I84V) e 6 minori (V11I, V32I, L33F, I47V, G73S, L89V), associate a una minore suscettibilità al farmaco [6].

Il nostro paziente presentava due delle mutazioni minori e questo gli conferiva una resistenza intermedia. Ad avvalorare la nostra scelta, però, sono stati i risultati di due studi pubblicati. Il primo dimostra l'esistenza di alcune mutazioni che hanno un impatto favorevole sull'efficacia di darunavir. Secondo questo studio le mutazioni identificate sarebbero E35D e V82A, quest'ultima presente nel test genotipico del nostro paziente [7]. Il secondo studio, invece, analizza i dati provenienti dai trial POWER 1 e 2 mettendo a confronto la risposta alla terapia di un gruppo di pazienti che assumevano darunavir come IP, rispetto a un gruppo di controllo in terapia con altri IP. Tutto ciò veniva relazionato alla suscettibilità al farmaco valutata secondo il test di resistenza genotipico eseguito al *baseline*. I risultati hanno dimostrato la superiorità di darunavir rispetto al gruppo di controllo indipendentemente dalla sua suscettibilità al test di resistenza [3]. Questi esiti evidenziano l'utilità di tale farmaco, specialmente in pazienti multi-falliti, il cui test di resistenza non lascia al medico molte opzioni terapeutiche.

Etravirina è un NNRTI di seconda generazione, approvato recentemente (18 giugno 2009) in Italia. Quando è stato scelto da noi come terzo farmaco era disponibile solo nel protocollo di accesso allargato (EAP), per cui abbiamo deciso di arruolare il paziente nel protocollo. La nostra scelta si è rivolta verso questo farmaco in considerazione del

precedente fallimento terapeutico con efavirenz, nonostante il test di resistenza non mostrasse mutazioni verso i geni della trascrittasi. Come è risaputo, le mutazioni nei confronti degli NNRTI non sono più visibili al test di resistenza dopo alcuni mesi dalla loro sospensione. Per questo motivo è stata scelta etravirina, che ha dimostrato efficacia nell'abbattimento della carica virale, anche in pazienti che mostravano resistenza sia a efavirenz sia a nevirapina [8].

La scelta è inoltre stata supportata dai risultati di uno studio che ha dimostrato l'enorme efficacia immunovirologica dell'associazione darunavir/ritonavir ed etravirina a 24 settimane di terapia, senza effetti tossici e inaspettate interazioni farmacologiche [9].

CONCLUSIONI

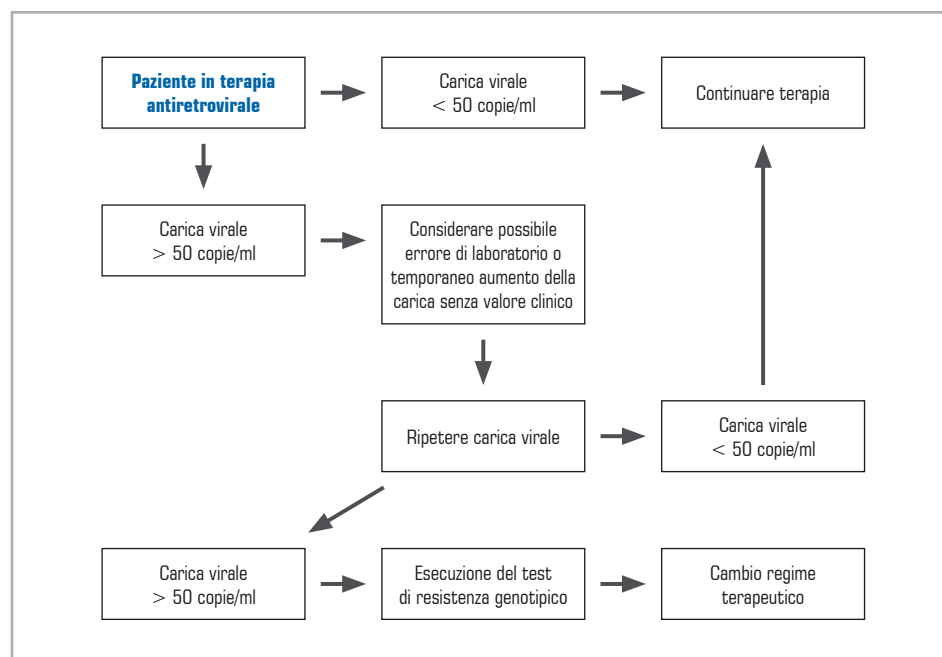
Il caso clinico qui riportato sottolinea le difficoltà che pone la gestione quotidiana di un paziente con una lunga storia di infezione da HIV e multipli fallimenti terapeutici. Nonostante esistano delle linee guida da seguire (vedi algoritmo diagnostico finale) [1], ogni paziente necessita di una terapia personalizzata e di un differente approccio da parte del clinico.

In questo caso particolare si è dimostrato efficace un regime terapeutico basato su farmaci di recente approvazione. Senza la possibilità di effettuare una nuova terapia antiretrovirale, il paziente non avrebbe mai raggiunto la soppressione a lungo termine della carica virale. Tutto ciò rende evidente quanto sia importante sviluppare nuovi farmaci per far fronte all'aumento di ceppi virali resistenti. È comunque di estrema importanza effettuare un *counselling* personalizzato al paziente per quel che riguarda la corretta assunzione della terapia antiretrovirale, al fine di limitare il più possibile lo sviluppo di resistenze alla terapia.

DISCLOSURE

Gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interessi di natura finanziaria.

ALGORITMO DIAGNOSTICO PER LA VALUTAZIONE DEL FALLIMENTO VIROLOGICO DI PAZIENTE IN TERAPIA ANTIRETROVIRALE



BIBLIOGRAFIA

1. 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. November 3, 2008; 1-139. Disponibile su: <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>
2. Ledergerber B, Egger M, Opravil M, Telenti A, Hirschel B, Battegay M et al. Clinical progression and virological failure on highly active antiretroviral therapy in HIV-1 patients: a prospective cohort study. Swiss HIV Cohort Study. *Lancet* 1999; 353: 863-8
3. Pozniak A, Opravil M, Beatty G, Hill A, de Béthune MP, Lefebvre E. Effect of baseline viral susceptibility on response to darunavir/ritonavir versus control protease inhibitors in treatment-experienced HIV type 1-infected patients: POWER 1 and 2. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2008; 24: 1275-80
4. De Meyer S, Azijn H, Surleraux D, Jochmans D, Tahri A, Pauwels R et al. TMC114, a novel human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitor active against protease inhibitor-resistant viruses, including a broad range of clinical isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 2314-21
5. Katlama C, Esposito R, Gatell JM, Goffard JC, Grinsztejn B, Pozniak A et al; the POWER 1 study group. Efficacy and safety of TMC114/ritonavir in treatment-experienced HIV patients: 24-week results of POWER 1. *AIDS* 2007; 21: 395-402
6. Poveda E, de Mendoza C, Martin-Carbonero L, Corral A, Briz V, González-Lahoz J et al. Prevalence of darunavir resistance mutations in HIV-1-infected patients failing other protease inhibitors. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60: 885-8
7. Descamps D, Lambert-Niclot S, Marcelin AG, Peytavin G, Roquebert B, Katlama C et al. Mutations associated with virological response to darunavir/ritonavir in HIV-1-infected protease inhibitor-experienced patients. *J Antimicrob Chemother* 2009; 63: 585-92
8. Madruga JV, Cahn P, Grinsztejn B, Haubrich R, Lalezari J, Mills A et al; DUET-1 study group. Efficacy and safety of TMC-125 (etravirine) in treatment-experienced HIV-1-infected patients in DUET-1: 24-week results from a randomised, doubleblind, placebo-controlled-trial. *Lancet* 2007; 370: 29-38
9. Boffito M, Winston A, Jackson A, Fletcher C, Pozniak A, Nelson M et al. Pharmacokinetics and antiretroviral response to darunavir/ritonavir and etravirine combination in patients with high-level viral resistance. *AIDS* 2007; 21: 1449-55